

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 126**

51 Int. Cl.:

A01N 37/34 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2011 PCT/EP2011/054534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11117346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2011 E 11709952 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2549866**

54 Título: **Composiciones endoparasiticidas**

30 Prioridad:

25.03.2010 CH 452102010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.02.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Werk Rosental, Schwarzwaldallee 215, WRO-1032
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ROLFE, PETER;
MILLER, SARAH;
REISER, MIRIAM y
WIELAND-BERGHAUSEN, SUSANNE CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 126 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones endoparasiticidas

La presente invención se refiere a novedosas composiciones endoparasiticidas y su uso en el control de endoparásitos, en particular helmintos.

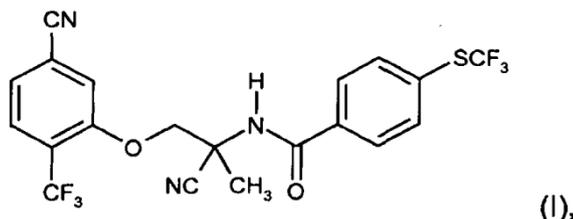
- 5 Existe una necesidad continuada de nuevos agentes para controlar las infestaciones endoparasitarias en animales de ganadería debido al incremento en la prevalencia de los parásitos y, en particular, nematodos, que son resistentes a muchos de los agentes aprobados en la actualidad para esta indicación.

10 Recientemente, se ha encontrado que la clase química de derivados de aminoacetonitrilo (AAD) es extremadamente activa contra endoparásitos tales como helmintos. Por ejemplo, el documento WO 2005/44784 divulga novedosos miembros específicos de esta clase química, que ofrecen una nueva vía de lucha contra las infestaciones endoparasitarias en animales de ganadería.

15 Se ha encontrado ahora que la combinación de un miembro específico de la clase de derivados de aminoacetonitrilo con abamectina ofrece ventajas inesperadas adicionales. Por ejemplo, dicha combinación de los dos principios activos amplía el espectro de actividad con respecto a los endoparásitos de una manera sinérgica. Además, el número de tratamientos por año se puede reducir de manera significativa. Además, se mejora el control de la resistencia de las plagas, lo que significa que la aparición de resistencia contra un principio activo se retarda drásticamente por la administración del producto de combinación en lugar de aplicar un principio activo solamente. Otra ventaja es que el producto de combinación se puede usar con éxito incluso en aquellos casos en que la población de gusanos ya ha desarrollado resistencia contra los antihelmínticos comunes.

20 En consecuencia, la presente invención, en un aspecto, se refiere a una composición para controlar los endoparásitos en y sobre animales, que comprende una combinación, en proporciones variables, de

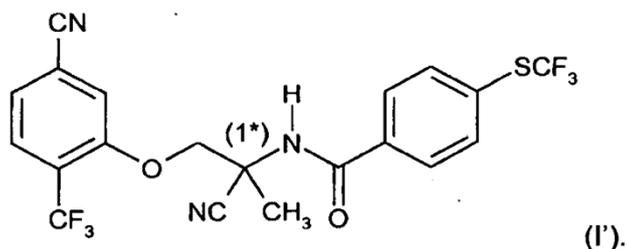
(A) un compuesto de fórmula (I)



y

25 (B) abamectina.

El compuesto (A) y su síntesis se conocen, por ejemplo, a partir del documento WO 2005/44784. El compuesto (A) de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico en la posición 1 marcado con (1*) en la fórmula I' a continuación



30 En consecuencia, el compuesto de fórmula I puede existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I y mezclas de los mismos, incluyendo el racemato. Además, se ha encontrado que después de la separación del racemato en los dos enantiómeros puros por procedimientos estándar, por ejemplo, por resolución química usando ácido o base ópticamente activa o por cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión en acetilcelulosa, o por el procedimiento que se divulga en el documento WO 2006/50887, uno de ellos ha demostrado ser biológicamente menos activo (el distómero), mientras que el otro enantiómero es altamente bioactivo (el eutómero). En general, el enantiómero (1S) de la fórmula (I') es altamente bioactivo, mientras que el enantiómero (1R) es menos bioactivo.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en más de una forma tautomérica. La presente invención abarca todos los tautómeros, así como mezclas de los mismos.

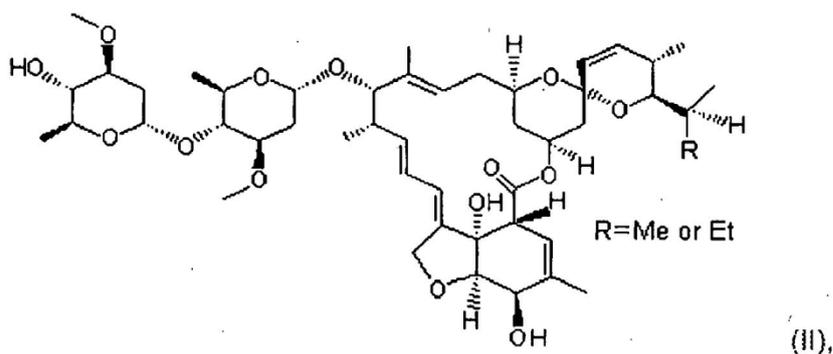
El compuesto de fórmula I puede ser capaz de formar sales con ácidos o bases. La presente invención incluye dicho compuesto de fórmula I en forma de una sal en la medida en que sea farmacéutica o veterinariamente aceptable.

5 El compuesto de fórmula I y sus sales pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. El término solvato, en el presente documento, describe un complejo molecular que comprende el compuesto de fórmula I y uno o más disolventes veterinariamente aceptables, por ejemplo, etanol o agua. En el caso del agua, se usa el término "hidrato".

Un modo de realización preferente del compuesto de fórmula (I) es el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida.

10 El componente (B) de las composiciones de la presente invención es abamectina, también llamado avermectina B1, número de registro CAS 71751-41-2.

La abamectina es una mezcla de dos compuestos de la fórmula



(i) avermectina B_{1a}, el compuesto de la fórmula (II) en la que R es etilo, que es el compuesto principal; y

(ii) avermectina B_{1b}, el compuesto de la fórmula (II), en la que R es metilo, que es el compuesto minoritario.

15 La abamectina se ha registrado originalmente como una mezcla de ≥ 80 % de avermectina B_{1a} y 5 20 % de B_{1b}. La abamectina se conoce, por ejemplo, a partir del documento US 4.310.519 y está disponible comercialmente.

20 Las composiciones de la presente invención pueden comprender el componente (A) y el componente (B) en cualquier proporción ponderal adecuada, por ejemplo, en una proporción entre 1:100 y 100:1 en peso/peso, preferentemente en una proporción entre 1:1 y 50:1 en peso/peso, más preferentemente una proporción entre 1:1 y 25:1 en peso/peso, y lo más preferentemente de 5:1 a 15:1 en peso/peso.

Tanto el compuesto de aminoacetonitrilo (A) como la abamectina (B) tienen un excelente perfil de seguridad y toxicológico en seres humanos y animales.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención destacan por su amplio espectro de actividad y son principios activos valiosos para su uso en el control de plagas incluyendo, en particular, el control de endoparásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente animales de ganadería y domésticos, en tanto que son bien tolerados por los animales de sangre caliente y los peces.

30 Las composiciones de la presente invención son eficaces contra los helmintos, en los que los nematodos y trematodos endoparásitos pueden ser la causa de enfermedades graves de mamíferos y aves de corral, por ejemplo, ovejas, cerdos, cabras, vacas, caballos, burros, perros, gatos, cobayas y pájaros exóticos. Los nematodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los trematodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

35 También se pudo demostrar sorprendente e inesperadamente que las composiciones de la presente invención tienen una eficacia excepcionalmente alta contra nematodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto se puede demostrar *in vitro* por la prueba LDA e *in vivo*, por ejemplo, en jerbos de Mongolia y ovejas. Se ha demostrado que sustancias activas que eliminan cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, también son suficientemente eficaces en el control de las cepas correspondientes que son resistentes a benzimidazoles, levamisol y lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina) o mezclas de los mismos.

40

Ciertas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tubo intestinal del animal huésped, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitos en el estómago y las de la especie *Dictyocaulus* son parásitos en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* se

pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo, el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente destacable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de fórmula I son altamente eficaces contra estos parásitos.

5 Las plagas que se pueden controlar por las composiciones de la presente invención también incluyen las de la clase de *Cestoda* (tenias), por ejemplo, las familias *Mesocestoidae*, especialmente del género *Mesocestoides*, en particular, *M. lineatus*; *Dipylidiidae*, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella spp.*, en particular, *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium spp.*, y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus spp.*, lo más preferentemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*.

10 Además, las composiciones de la presente invención son adecuadas para el control de parásitos patógenos humanos. De estos, los representantes típicos que aparecen en el tubo digestivo son los del género *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son eficaces contra parásitos del género *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Dracunculus* y parásitos del género *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tubo gastrointestinal en particular.

15 La buena actividad endoparasiticida de las composiciones de la presente invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos un 50-60 % de los endoparásitos mencionados. En particular, las composiciones de la presente invención proporcionan un efecto sinérgico con respecto a la eficacia endoparasiticida como se muestra, por ejemplo, en la sección de ejemplos. Además, destacan por una duración excepcionalmente larga de la eficacia.

20 Las composiciones de la presente invención se emplean en forma no modificada o preferentemente junto con adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de formulación y, por lo tanto, se pueden procesar de una manera conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, mezclas en polvo, gránulos o microencapsulados en materiales poliméricos. Como con las composiciones, los procedimientos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias imperantes.

25 La formulación, es decir, los agentes, preparaciones o composiciones que contienen los principios activos (A) y (B) y, opcionalmente, un adyuvante sólido o líquido, se producen de una manera conocida *per se*, por ejemplo, mezclando y/o moliendo los principios activos íntimamente con los adyuvantes, por ejemplo, con disolventes, vehículos sólidos y/o compuestos de actividad superficial (tensioactivos).

30 Los disolventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol; glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propilenglicol, éter de dipropilenglicol, etilenglicol, monometil o -etil éter de etilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol; cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol; disolventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o dimetilformamida; agua; aceites vegetales, tales como aceite de colza, aceite de ricino, aceite de coco o aceite de soja; aceites de silicona; o mezclas de dos o más de los disolventes mencionados anteriormente.

35 Los tensioactivos adecuados son, por ejemplo, tensioactivos no iónicos, tales como, por ejemplo, nonilfenolpolietoxietanoles; poliglicoléteres de aceite de ricino, por ejemplo, hidroxistearato 40 de macroglicol; polietilenglicoles; aductos de óxido de polipropileno/polietileno; o ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

40 Las formas preferentes de aplicación para su uso en animales de sangre caliente en el control de helmintos comprenden soluciones; emulsiones incluyendo emulsiones clásicas, microemulsiones y composiciones autoemulsionantes, que son composiciones orgánicas sin agua, preferentemente oleosas, que forma emulsiones - junto con los fluidos corporales - tras su adición de un organismo animal; suspensiones (pócimas); aditivos alimenticios; polvos; comprimidos, incluyendo comprimidos efervescentes; bolos; cápsulas incluyendo microcápsulas; y formulaciones preparadas; mediante las que se debe tomar en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación. Las formas de aplicación particularmente preferentes son emulsiones o soluciones, en particular emulsiones y especialmente composiciones orgánicas autoemulsionantes que no contienen agua o contienen bajas cantidades de agua solamente.

45 Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como derivados de almidón, celulosa o proteínas (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, etc. Los comprimidos también contienen cargas (por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), emolientes y disgregantes.

50 Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados para el pienso, entonces los vehículos usados son, por ejemplo, piensos de rendimiento, cereal forrajero o concentrados de proteínas. Dichos concentrados o composiciones para piensos pueden contener, además de los principios activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos o incluso preparaciones de hormonas, sustancias que tienen acción anabólica o sustancias que

- promueven el crecimiento, que afectan a la calidad de la carne de los animales para la matanza o que son beneficiosas para el organismo de otra manera. Si las composiciones o los principios activos (A) y (B) contenidos en las mismas se añaden directamente al pienso o a los abrevaderos, entonces el pienso formulado o la bebida contiene los principios activos preferentemente en una concentración de aprox. un 0,0005 a un 0,02 % en peso (5-200 ppm).
- 5
- Por regla general, las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención contienen de un 0,1 a un 99 % en peso, especialmente de un 0,1 a un 95 % en peso de principios activos (A) y (B), de un 99,9 a un 1 % en peso, especialmente de un 99,8 a un 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo de un 0 a un 25 % en peso, especialmente de un 0,1 a un 25 % en peso de un tensioactivo.
- 10 Una composición preferente de acuerdo con la invención comprende de un 0,5 a un 5 % p/v de un compuesto de fórmula (I), de un 0,01 a un 0,5 % p/v de abamectina, de un 5 a un 30 % p/v de tensioactivos y hasta un 100 % p/v de disolventes orgánicos. Una composición más preferente de acuerdo con la invención comprende de un 1,0 a un 5 % p/v de un compuesto de fórmula (I), de un 0,1 a un 0,5 % p/v de abamectina, de un 10 a un 20 % p/v de tensioactivos y hasta un 100 % p/v de disolventes orgánicos.
- 15 La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales a tratar puede tener lugar, por ejemplo, por vía tópica, por vía oral, por vía parenteral o por vía subcutánea, estando presente la composición, por ejemplo, en la forma de una solución, emulsión, suspensión (pócima), polvo, comprimidos, bolos, cápsulas o formulación preparada o de aplicación tópica. Un modo de realización preferente de la invención se refiere a composiciones para uso parenteral o, en particular, para el uso peroral.
- 20 Aunque es preferente formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente usará formulaciones diluidas.
- Dichas composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizantes, antioxidantes, por ejemplo, tocoferoles como α -tocoferol, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, agentes aglutinantes, colores o adherentes, así como otros principios activos, para lograr efectos especiales. Preferentemente, la composición comprende de un 0,001 a un 1 % p/v de uno o más antioxidantes. Si se desea, las formulaciones de la presente invención pueden comprender un color, por ejemplo, en una cantidad de un 0,001 a un 1 % p/v.
- 25 Las composiciones antihelmínticas de este tipo, que se usan por el usuario final, forman de manera similar un constituyente de la presente invención.
- En cada uno de los procedimientos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas de acuerdo con la invención, los principios activos de fórmula I se pueden usar en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de las mismas.
- 30 Las composiciones de la presente invención también se pueden usar para proteger profilácticamente a animales de sangre caliente, especialmente animales de ganadería productiva, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parásitos, en particular administrando los principios activos de la invención o las formulaciones de principios activos preparadas a partir de los mismos a los animales como un aditivo para el pienso, o a las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o por inyección o por vía parenteral.
- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención adicionalmente:
- Preparación de formulaciones orales que comprenden N-((1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluoro-metilfenoxi)-1-metiletil)-4-trifluorometilsulfanilbenzamida (monepantel) o abamectina o una mezcla de monepantel y abamectina
- 40 Se preparan soluciones para aplicación oral mezclando íntimamente el principio o principios activos con disolventes (monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, propilenglicol), tensioactivos (hidroxiestearato de macrogolglicerol, polisorbato 80), antioxidantes (α -tocoferol) y color (β -caroteno). La composición final es la siguiente.
- | | | |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| Monepantel | 2,5 % p/v | |
| 45 Abamectina | 0,2 % p/v | |
| Propilenglicol | 2,0 % p/v | |
| Hidroxiestearato de macrogolglicerol | | 5,0 % p/v |
| Polisorbato 80 | 10,00 % p/v | |
| Monocaprilato de polietilenglicol | | 20,0 % p/v |
| 50 β -caroteno | 0,06 % p/v | |

α -tocoferol 0,05 % p/v

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol hasta 100 % p/v

Prueba in vivo sobre Cooperia curticei en ovejas usando aplicación peroral

5 El estudio se refería a un estudio de eficacia, de grupos paralelos, enmascarado contra de la fase L4 de los nematodos en cuestión. Las cargas de gusanos inducidas de forma experimental de animales tratados con la combinación de monepantel/abamectina se compararon con las de un grupo de control no tratado y animales ovinos tratados con cualquiera de las monoformulaciones de monepantel o abamectina.

10 Con este fin, en primer lugar se generaron las larvas requeridas a través del cultivo de aislados de campo caracterizados. Cada animal entonces recibió la misma dosis de larvas L3 (infecciosas) y se dio tiempo a sus cargas de larvas para que maduraran. Una vez que las larvas alcanzaron la fase L4, las ovejas se asignaron a los grupos de tratamiento 1, 2, 3 y 4 y se trataron como se define en la tabla a continuación:

Aplicación oral usando las formulaciones descritas anteriormente:

Grupo	Tratamiento	Dosis mg/kg de peso corporal	Número de animales
1	Control no tratado	-	8
2	Monepantel	0,625	8
3	Abamectina	0,05	8
4	Monepantel y abamectina	0,625 y 0,05	8

15 Dos semanas después del tratamiento (días 14-17) se sacrificaron las ovejas, se recuperaron sus tubos gastrointestinales y se procesaron para el recuento de las cargas totales de gusanos. La medida principal de la eficacia se calculó a partir de la reducción media de gusanos en los grupos de 2-4 en comparación con el grupo de control no tratado 1. Las eficacias se calcularon usando la fórmula

$$\text{Eficacia [\%]} = 100 \times (C - T) / C$$

en la que C y T son el recuento medio de gusanos para los grupos de control y tratados, respectivamente.

Se obtuvieron los siguientes valores:

Grupo	Tratamiento	Recuento de gusanos [valor de la media geométrica]	Eficacia [%]
1	Control no tratado	4266	-
2	Monepantel	1453	66,0
3	Abamectina	1352	68,3
4	Monepantel y abamectina	170	96,0

20 Se usó un modelo ANOVA de dos factores que tiene los siguientes efectos

- dosis de monepantel
- dosis de abamectina, y
- la interacción de las dos dosis;

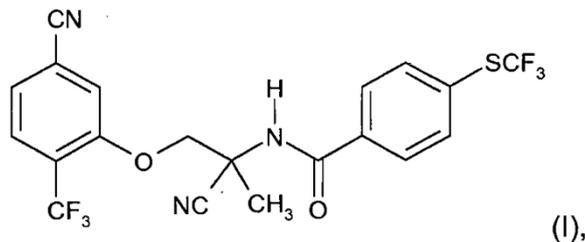
25 para evaluar un efecto sinérgico del producto de combinación. Con este fin, los recuentos de gusanos se transformaron logarítmicamente como sigue:

Grupo	Tratamiento	log [recuento de gusanos] [valor de la media geométrica]	Reducción de log [recuento de gusanos]	Reducción de recuento de gusanos [factor]
1	Control no tratado	3,631	-	-
2	Monepantel	3,165	-0,466	~ 2,9
3	Abamectina	3,134	-0,497	~ 3,1
4	Monepantel y abamectina	2,256	-1,375	~ 23

Sin interacción alguna entre los dos principios activos, se podría esperar que la reducción del recuento de gusanos del grupo 4 ascendiera a un factor de 2,9 x 3,1 = ~ 9. El valor realmente observado, el factor 23, es significativamente mayor ($p = 0,0070$) y, por tanto, es indicativo de un efecto sinérgico.

REIVINDICACIONES

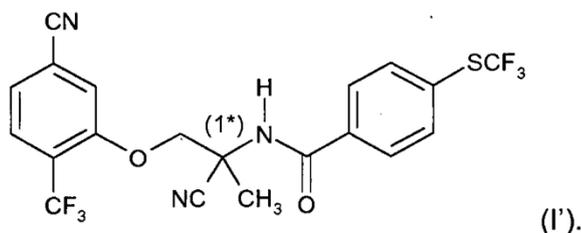
1. Una composición para controlar los endoparásitos en y sobre animales, que comprende una combinación de (A) un compuesto de fórmula (I)



5 y

(B) abamectina.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (A) es el enantiómero (1S) del compuesto de fórmula I'



- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende los componentes (A) y (B) en una proporción entre 1:1 y 50:1 en peso/peso.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende los componentes (A) y (B) en una proporción entre 5:1 y 15:1 en peso/peso.
- 15 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende de un 0,5 a un 5 % p/v de un compuesto de fórmula (I), de un 0,01 a un 0,5 % p/v de abamectina, de un 5 a un 30 % p/v de uno o más tensioactivos y hasta un 100 % p/v de disolventes orgánicos.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende de un 0,1 a un 5 % p/v de un compuesto de fórmula (I), de un 0,1 a un 0,5 % p/v de abamectina, de un 10 a un 20 % p/v de uno o más tensioactivos y hasta un 100 % p/v de disolventes orgánicos.
- 20 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es para uso peroral o parenteral.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el control de endoparásitos en y sobre animales de sangre caliente.