

Dermatest[®] GmbH Engelstr. 37 48143 Münster

DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Münster, 25.11.2022

Fachärztliches, dermatologisches Gutachten über einen offenen Epikutantest zur Prüfung auf primäre Irritation und zum Nachweis einer bestehenden Sensibilisierung am Menschen bei einmaliger Applikation des nachstehenden Produktes

Veganer Universalreiniger – Neutral 500ml, Artikelnummer: KO-NE-500-03

Auftraggeber: DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Testpersonen: 30 Probanden beiderlei Geschlechts, sämtlich hautgesund

Testkonzentration: unverdünnt



PRINZIP UND METHODEN

Das Ziel der Studie ist primäre Hautreizungen durch das Testprodukt und/ oder bestehende Sensibilisierungen gegen das Testprodukt nachzuweisen.

Die Testsubstanzen werden in geeigneten Konzentrationen offen auf die Haut aufgetragen.

Der epikutane Kontakt mit dem Testprodukt ist somit örtlich und zeitlich begrenzt.

Damit eine positive Reaktion hervorgerufen werden kann, muss der Schwellenwert der Irritation/ Sensibilität überschritten werden.

Eine positive Reaktion auf einen korrekt applizierten Epikutantest gilt als Nachweis für eine primäre Reizung durch die Testsubstanz, jedoch nicht zwangsläufig als Beweis für eine Sensibilisierung. Bei bereits bestehenden Sensibilisierungen werden allergische Hautreaktionen durch den Epikutantest provoziert.

DURCHFÜHRUNG

Angehende Testpersonen erhalten eingehende Aufklärung über den Studienverlauf. Wenn eine Teilnahme gewünscht ist und die Studienbedingungen erfüllt sind, unterschreibt der Proband die Einverständniserklärung und die medizinische Anamnese wird erhoben.

Rund 1 g/ 1 ml des Testproduktes werden auf einer Fläche von 2,5 cm x 2,5 cm unverdünnt auf die klinisch gesunde Haut der Unterarminnenseite appliziert. Emulsionen werden einmalig, Flüssigkeiten wiederholt appliziert.

Gewebeartige Produkte werden in einer Fläche von ca. 2 cm x 2 cm ausgeschnitten und mittels Pflaster unverdünnt auf die klinisch gesunde Haut der Unterarminnenseite appliziert.

Nach einer Expositionsdauer von 20 Minuten wird die Hautreaktion im Testfeld durch einen Facharzt für Dermatologie und Allergologie erstmalig beurteilt. Weitere Beurteilungen erfolgen 30 und 60 Minuten nach Erstkontakt. Spätere Beurteilungen werden bei evtl. Reaktionen vorgenommen.

Alle Beurteilungen werden bei standardisierter Beleuchtung durchgeführt.

Vorteil des offenen Epikutantests bei erstmaliger Austestung unbekannter Stoffe ist das geringere Risiko der Ausbildung toxisch irritativer Hautreaktionen aufgrund der kürzeren Verweildauer der Testsubstanz auf der Haut und der fehlenden Okklusion. Im Falle einer bestehenden Allergie auf die Testsubstanz fällt auch die allergische Hautreaktion im Testfeld weniger stark aus. Blasenbildung oder Nekrosen sind daher nicht zu erwarten.

Ferner imitiert dieses Testverfahren besser die tatsächliche Anwendung eines kosmetischen Produktes, da auch Kosmetika lediglich auf die Haut aufgetragen werden, also in der Regel keine okklusiven Bedingungen vorliegen (Ausnahme: intertriginöse Anwendung). Bei den sog. „rinse off“ Produkten ist der Hautkontakt sogar noch kürzer, da diese nach der Anwendung gleich wieder abgewaschen werden.

PROBANDEN

Die Testgruppe besteht aus 30 erwachsenen, männlichen und weiblichen Probanden.

In dieser Testgruppe sind Probanden mit diversen Hauttypen eingeschlossen, wie zum Beispiel: (sehr) trocken, fettig, misch, normal und sensibel.

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Personen ab 18 Jahren mit gesunder Haut im Testareal

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Akute organische Krankheit
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bestehende Sensibilisierung auf Inhaltsstoffe des Prüfpflasters
- Schwerwiegende Erkrankungen
- Applikation von wirkstoffhaltigen Präparaten und Pflegemitteln bis 4 Wochen vor Testbeginn
- Einnahme von Medikamenten, die die Hautreaktion beeinträchtigen können (Glucocorticoide, Antiallergika, topische Immunmodulatoren, etc.)
- Stark gebräunte Haut

TESTERGEBNISSE

WERTUNGEN DES PRODUKTES

Testkonzentration: Produkt unverdünnt

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	20 min.	30 min.	60 min.
1.	AcIi	w	70	hautgesund	-	-	-
2.	BeKr	w	34	hautgesund	-	-	-
3.	BöJu	w	66	hautgesund	-	-	-
4.	DoSv	w	35	hautgesund	-	-	-
5.	FiCl	w	48	hautgesund	-	-	-
6.	FrPh	m	23	hautgesund	-	-	-
7.	GaJo	w	46	hautgesund	-	-	-
8.	GoKa	w	21	hautgesund	-	-	-
9.	GrCa	m	25	hautgesund	-	-	-
10.	GrBr	w	53	hautgesund	-	-	-
11.	GrCh	w	21	hautgesund	-	-	-
12.	HoGe	w	68	hautgesund	-	-	-
13.	HuSi	w	56	hautgesund	-	-	-
14.	JaMo	w	45	hautgesund	-	-	-
15.	JaVi	w	45	hautgesund	-	-	-
16.	JoPe	w	60	hautgesund	-	-	-
17.	JuMy	w	56	hautgesund	-	-	-
18.	KoMa	w	41	hautgesund	-	-	-
19.	KrHe	w	59	hautgesund	-	-	-
20.	KrBi	w	29	hautgesund	-	-	-
21.	LeKi	w	24	hautgesund	-	-	-
22.	MaLi	w	35	hautgesund	-	-	-
23.	MeSa	w	52	hautgesund	-	-	-
24.	MüHe	w	50	hautgesund	-	-	-
25.	OeAn	w	37	hautgesund	-	-	-
26.	ScAl	w	53	hautgesund	-	-	-
27.	ScAn	w	31	hautgesund	-	-	-
28.	ThJe	w	40	hautgesund	-	-	-
29.	ThSa	w	31	hautgesund	-	-	-
30.	VoPi	w	24	hautgesund	-	-	-

TESTERGEBNISSE

WERTUNGEN DES KONTROLLFELDES

Testkonzentration: Leerfeld

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	20 min.	30 min.	60 min.
1.	AcIi	w	70	hautgesund	-	-	-
2.	BeKr	w	34	hautgesund	-	-	-
3.	BöJu	w	66	hautgesund	-	-	-
4.	DoSv	w	35	hautgesund	-	-	-
5.	FiCl	w	48	hautgesund	-	-	-
6.	FrPh	m	23	hautgesund	-	-	-
7.	GaJo	w	46	hautgesund	-	-	-
8.	GoKa	w	21	hautgesund	-	-	-
9.	GrCa	m	25	hautgesund	-	-	-
10.	GrBr	w	53	hautgesund	-	-	-
11.	GrCh	w	21	hautgesund	-	-	-
12.	HoGe	w	68	hautgesund	-	-	-
13.	HuSi	w	56	hautgesund	-	-	-
14.	JaMo	w	45	hautgesund	-	-	-
15.	JaVi	w	45	hautgesund	-	-	-
16.	JoPe	w	60	hautgesund	-	-	-
17.	JuMy	w	56	hautgesund	-	-	-
18.	KoMa	w	41	hautgesund	-	-	-
19.	KrHe	w	59	hautgesund	-	-	-
20.	KrBi	w	29	hautgesund	-	-	-
21.	LeKi	w	24	hautgesund	-	-	-
22.	MaLi	w	35	hautgesund	-	-	-
23.	MeSa	w	52	hautgesund	-	-	-
24.	MüHe	w	50	hautgesund	-	-	-
25.	OeAn	w	37	hautgesund	-	-	-
26.	ScAl	w	53	hautgesund	-	-	-
27.	ScAn	w	31	hautgesund	-	-	-
28.	ThJe	w	40	hautgesund	-	-	-
29.	ThSa	w	31	hautgesund	-	-	-
30.	VoPi	w	24	hautgesund	-	-	-

AUSWERTUNGSKRITERIEN

Die Beurteilung erfolgt aufgrund der morphologischen Ausprägung modifiziert nach Empfehlungen der ICDRG (Fregert S (1981/ 2nd edition) Manual of Contact Dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group, Munksgaard Publishers, Copenhagen).

Tabelle 3: Beurteilung von Epikutantestreaktionen

Symbol	Morphe	Bedeutung
-	keine Reaktion	negativ
?	nur Erythem, kein Infiltrat	fraglich
+	Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln	einfach-positive Reaktion
++	Erythem, Infiltrat, Papeln, Vesikel	zweifach-positive Reaktion
+++	Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel	dreifach-positive Reaktion
ir	versch. Veränd. (Seifeneffekt, Vesikel, Blase, Nekrose)	irritativ
nt		nicht getestet

ALLGEMEINE DERMATOLOGISCHE INTERPRETATIONSKRITERIEN

Wichtig ist es bei der Beurteilung der Ergebnisse, zwischen toxischen und allergischen Reaktionen zu unterscheiden. In der Regel werden die zum Zeitpunkt 60 Minuten oder später als "+" bis "+++" beurteilten Reaktionen als "allergisch" gedeutet.

In die Bewertung kann die Reaktionsdynamik einfließen. Testreaktionen allergischen Typs können bestehen oder sogar stärker werden am Tag nach Entfernung der Testpflaster ("Plateau-Muster" bzw. "Crescendo"). Im Gegensatz dazu spricht ein "Decrescendo"-Muster (abschwächen der Reaktion nach Entfernen des Pflasters) eher für eine irritative Reaktion.

Bei Spätreaktionen, die etwa 10-14 Tage nach Applikation des Epikutantests erstmalig auftreten, ist an eine ("iatrogene") Sensibilisierung durch den Test zu denken.

Eine irritative/ allergische Reaktion äußert sich in einem Erythem und kann auch ein leichtes Infiltrat aufweisen.

Papeln, Vesikel und Blasen können sowohl als Zeichen einer Irritation als auch einer Allergie auftreten, wohingegen Pusteln und Nekrosen starke irritative Reaktionen kennzeichnen.

Das ursprüngliche Applikationsareal kann in beiden Reaktionsformen deutlich überschritten werden. Zudem kann die individuelle Ausprägung der Reaktion stark schwanken.

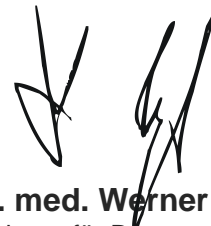
BEURTEILUNG DER TESTERGEBNISSE

Bei keinem der 30 Probanden kam es bei den Epikutantestungen nach internationalen Richtlinien der ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) nach 20, 30 und 60 Minuten zu irgendwelchen Hautveränderungen im Testareal.

Daraus ist zu folgern, dass das Produkt bei der praktischen Anwendung nicht zu unerwünschten Hautreaktionen durch eine hautreizende Wirkung führen wird.



Dr. med. Gerrit Schlippe
Facharzt für Dermatologie,
Venerologie
Dermatest® GmbH
Engelstr. 37|48143 Münster



Dr. med. Werner Voss
Facharzt für Dermatologie,
Venerologie, Allergologie,
Phlebologie und Umweltmedizin

Literatur:

1. Suzuki, J., Environ Dermatol 4-3:202-21-1997
2. ICDRG, Proposal for a revised international standard series of patch tests, Contact Dermatitis, No. 36, 121-123 (1997)
3. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, April 1999 <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
4. Scientific Basis of Patch Testing – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 2, 43-50 (2002)
5. Scientific Basis of Patch Testing Part II – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 3, 91-96 (2002)
6. Scientific Basis of Patch Testing Part III – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 4, 131-133 (2002)
7. Cosmetics & Toiletries magazine, www.CosmeticsandToiletries.com, Vol. 127, No. 5/May 2012, pages 356-360

Dermatest[®] GmbH Engelstr. 37 48143 Münster

DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Muenster, 25.11.2022

Dermatological report on human Open Patch Test for primary skin irritation and to detect existing sensitisations of human subjects after single application of

Veganer Universalreiniger – Neutral 500ml, Artikelnummer: KO-NE-500-03

Customer: DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Test Panel: 30 panellists of either sex, all with healthy skin

**Concentration
of the product:** undiluted



PRINCIPLE AND METHODS

The objective of the study is to detect primary skin irritation potential and/ or existing allergic sensitisation to the test substance.

The test substance is applied to the skin of the panellist.

The skin contact of the panellists to the test substance is limited locally and temporally.

If the threshold level of sensitivity is reached, a positive reaction could potentially be induced.

A positive reaction to a correctly applied patch provides evidence of primary irritation to the substance tested, but is not necessarily evidence of sensitisation.

Patch testing provokes allergic skin reactions in already sensitised panellists.

PROCEDURES

Prospective panellists receive a complete explanation of study procedures. If they wish to participate and agree to the conditions of the study, panellists sign a written, informed consent and provide a medical history.

About 1 g/ 1 ml of the test product is applied to an area of 2,5 cm x 2,5 cm to clinically healthy skin on the inner forearm. Lotions are applied once, fluids several times.

Fabric-like products are produced in an area of approx. 2 cm x 2 cm cut out and applied to clinical healthy skin of the inside of the forearm by means of patch.

A specialist of dermatology and allergology assesses the skin reaction in the test area after 20 min of exposition. Another assessment follows after 30 and 60 min. after the first exposition. Later assessments are performed by reactions.

All assessments are performed under standard lighting conditions.

Lower risk of toxic irritative skin reactions is the advantage of the open patch test, when unknown substances are examined firstly, due to shorter exposition and lack of occlusion. In case of existing sensitization, the allergic skin reaction is diminished as well as bullae or necrosis are not estimated.

Further, the real product utilization is imitated more likely, because of the application of cosmetics generally without occlusive condition. (Exception: intertriginous use).

The skin contact of so-called "rinse-off" products is even shorter as they are washed away immediately.

PANELLISTS

The test panel included 30 adult male and female subjects.

This test group includes test persons with various skin types, such as: (very) dry, oily, mixed, normal and sensitive.

INCLUSION CRITERIA

- Subjects aged 18 years and above with healthy skin in the test area

EXCLUSION CRITERIA

- Acute diseases
- Pregnancy and lactation period
- Sensitisation to ingredients of the test plaster
- Severe illnesses
- Application of pharmaceutical products and skin care products with active ingredients until 4 weeks before testing
- Intake of drugs that possibly can interfere with skin reactions (steroids, antiallergics, topical immuno modulator, etc.)
- Extremely tanned skin

RESULTS

RESULTS OF PATCH TESTING FOR THE TEST SUBSTANCE

Concentration of the product: undiluted

No.	Name	Gender	Age	Diagnosis	20 min.	30 min.	60 min.
1.	Acll	f	70	healthy skin	-	-	-
2.	BeKr	f	34	healthy skin	-	-	-
3.	BöJu	f	66	healthy skin	-	-	-
4.	DoSv	f	35	healthy skin	-	-	-
5.	FiCl	f	48	healthy skin	-	-	-
6.	FrPh	m	23	healthy skin	-	-	-
7.	GaJo	f	46	healthy skin	-	-	-
8.	GoKa	f	21	healthy skin	-	-	-
9.	GrCa	m	25	healthy skin	-	-	-
10.	GrBr	f	53	healthy skin	-	-	-
11.	GrCh	f	21	healthy skin	-	-	-
12.	HoGe	f	68	healthy skin	-	-	-
13.	HuSi	f	56	healthy skin	-	-	-
14.	JaMo	f	45	healthy skin	-	-	-
15.	JaVi	f	45	healthy skin	-	-	-
16.	JoPe	f	60	healthy skin	-	-	-
17.	JuMy	f	56	healthy skin	-	-	-
18.	KoMa	f	41	healthy skin	-	-	-
19.	KrHe	f	59	healthy skin	-	-	-
20.	KrBi	f	29	healthy skin	-	-	-
21.	LeKi	f	24	healthy skin	-	-	-
22.	MaLi	f	35	healthy skin	-	-	-
23.	MeSa	f	52	healthy skin	-	-	-
24.	MüHe	f	50	healthy skin	-	-	-
25.	OeAn	f	37	healthy skin	-	-	-
26.	ScAl	f	53	healthy skin	-	-	-
27.	ScAn	f	31	healthy skin	-	-	-
28.	ThJe	f	40	healthy skin	-	-	-
29.	ThSa	f	31	healthy skin	-	-	-
30.	VoPi	f	24	healthy skin	-	-	-

RESULTS**RESULTS OF PATCH TESTING FOR THE CONTROL**

Concentration of the product: blank patch test

No.	Name	Gender	Age	Diagnosis	20 min.	30 min.	60 min.
1.	Acll	f	70	healthy skin	-	-	-
2.	BeKr	f	34	healthy skin	-	-	-
3.	BöJu	f	66	healthy skin	-	-	-
4.	DoSv	f	35	healthy skin	-	-	-
5.	FiCl	f	48	healthy skin	-	-	-
6.	FrPh	m	23	healthy skin	-	-	-
7.	GaJo	f	46	healthy skin	-	-	-
8.	GoKa	f	21	healthy skin	-	-	-
9.	GrCa	m	25	healthy skin	-	-	-
10.	GrBr	f	53	healthy skin	-	-	-
11.	GrCh	f	21	healthy skin	-	-	-
12.	HoGe	f	68	healthy skin	-	-	-
13.	HuSi	f	56	healthy skin	-	-	-
14.	JaMo	f	45	healthy skin	-	-	-
15.	JaVi	f	45	healthy skin	-	-	-
16.	JoPe	f	60	healthy skin	-	-	-
17.	JuMy	f	56	healthy skin	-	-	-
18.	KoMa	f	41	healthy skin	-	-	-
19.	KrHe	f	59	healthy skin	-	-	-
20.	KrBi	f	29	healthy skin	-	-	-
21.	LeKi	f	24	healthy skin	-	-	-
22.	MaLi	f	35	healthy skin	-	-	-
23.	MeSa	f	52	healthy skin	-	-	-
24.	MüHe	f	50	healthy skin	-	-	-
25.	OeAn	f	37	healthy skin	-	-	-
26.	ScAl	f	53	healthy skin	-	-	-
27.	ScAn	f	31	healthy skin	-	-	-
28.	ThJe	f	40	healthy skin	-	-	-
29.	ThSa	f	31	healthy skin	-	-	-
30.	VoPi	f	24	healthy skin	-	-	-

INTERPRETATION CRITERIA

The assessment is based on the morphologic changes detailed in the modified guidelines of ICDRG (Fregert S (1981/ 2nd edition) Manual of Contact Dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group, Munksgaard Publishers, Copenhagen).

Table 3: Grading of the patch test reactions

Symbol	Morphology	Meaning
-	no reaction	negative
?	only erythema, no infiltration	doubtful
+	erythema, infiltration, possibly discrete papules	weak positive reaction
++	erythema, infiltration, papules, vesicles	strong positive reaction
+++	erythema, infiltration, papules, confluent vesicles	extreme severe positive reaction
ir	different changes (soap effect, vesicles, bulla, necrosis)	irritative
nt		not tested

GENERAL DERMATOLOGICAL INTERPRETATION CRITERIA:

The distinction between irritation and allergy is of importance. As a general rule, a positive reaction is said to be „allergic“ if it has been graded as “+” to “+++ “ up to 60 minutes or beyond.

Understanding the dynamics of the reaction may aid the assessment.

Allergic test reactions could persist ("Plateau-type") or even worsen ("Crescendo-type") on the day after the plaster has been removed. A "Decrescendo"-type (decrease of reaction after removal of plaster) on the other hand, indicates irritation.

If delayed reactions only develop 10-14 days after application, ("iatrogenic") sensitisation should be considered.

Irritative and allergic reactions present erythema and could also cause infiltration.

Papules, vesicles and bullae could demonstrate irritation as well as allergy, whereas pustules and necrosis point to severe irritation reactions.

Both reactions could spread beyond the original application site.

Moreover the individual expression of a reaction lies within a wide range.


CONCLUSION

No evidence of any skin disorder was detected in the test area of any of the 30 panellists after conducting patch testing for 20, 30 and 60 minutes according to the internationally recognised guidelines of ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group).

It can be concluded that the use of the product will not cause any unwanted skin reactions due to an irritating effect.


Dr. med. Gerit Schlippe
Investigating specialist
for dermatology, venereology




Dr. med. Werner Voss
Investigating specialist
for dermatology, allergology,
venereology, phlebology
and environmental medicine

Literature:

1. Suzuki, J., Environ Dermatol 4-3:202-21-1997
2. ICDRG, Proposal for a revised international standard series of patch tests, Contact Dermatitis, No. 36, 121-123 (1997)
3. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, April 1999 <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
4. Scientific Basis of Patch Testing – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 2, 43-50 (2002)
5. Scientific Basis of Patch Testing Part II – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 3, 91-96 (2002)
6. Scientific Basis of Patch Testing Part III – S. Iris Ale and Howard I. Maibach, Dermatol. Beruf Umwelt / Occup. Environ. Dermatol. 50, Nr. 4, 131-133 (2002)
7. Cosmetics & Toiletries magazine, www.CosmeticsandToiletries.com, Vol. 127, No. 5/May 2012, pages 356-360

Dermatest® GmbH Engelstr. 37 48143 Münster

DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Münster, 25.11.2022

Zertifikat

über das Produkt

Veganer Universalreiniger – Neutral 500ml, Artikelnummer: KO-NE-500-03

Dermatologische Prüfungen am Menschen 2022

Studiennummer: 2211081964

Die von mir unter fachärztlicher Kontrolle durchgeführten dermatologischen Prüfungen Ihres o. g. Produktes bestand das Produkt mit

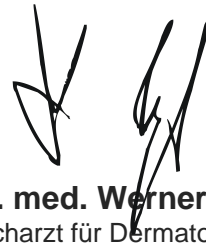
„sehr gut“

Bei dem genannten Präparat traten im offenen Epikutantest nach internationalen Richtlinien keine toxisch-irritativen Unverträglichkeitsreaktionen auf.

Das Präparat kann deshalb mit dermatologisch getestet deklariert werden.



Dr. med. Gerrit Schlippe
Facharzt für Dermatologie,
Venerologie



Dr. med. Werner Voss
Facharzt für Dermatologie,
Venerologie, Allergologie,
Phlebologie und Umweltmedizin



Dermatest® GmbH Engelstr. 37 48143 Münster

DRUFF International
Stadtstraße 5
D-89331 Burgau

Muenster, 25.11.2022

Certificate

for the Product

Veganer Universalreiniger – Neutral 500ml, Artikelnummer: KO-NE-500-03

Dermatological test on humans in 2022

Study number: 2211081964

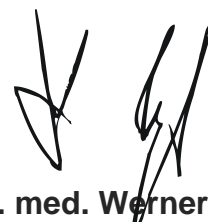
The dermatological test performed by us on your product under the control of dermatological specialists was passed for this product with the rating of

„excellent“

This product did not lead to toxic-irritative intolerance reactions in open patch testing carried out in accordance with international guidelines. The preparation can therefore be declared as dermatologically tested.



Dr. med. Gerrit Schlippe
Investigating specialist
for dermatology, venereology



Dr. med. Werner Voss
Investigating specialist
for dermatology, allergology,
venereology, phlebology
and environmental medicine

