

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 599**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014 PCT/FR2014/000249**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101722**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014 E 14814911 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3089751**

54 Título: **Composición tópica que comprende extractos de boldo y de reina de los prados, destinada a un animal, y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

31.12.2013 FR 1303124

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2020

73 Titular/es:

**VIRBAC SA (100.0%)
1ère avenue 2065 M - L.I.D.
06510 Carros, FR**

72 Inventor/es:

GATTO HUGUES

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 771 599 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

Composición tópica que comprende extractos de boldo y de reina de los prados, destinada a un animal, y sus aplicaciones

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición para administración tópica destinada a un animal, que comprende extractos de plantas que estimulan la síntesis celular de péptidos antimicrobianos, en particular para su utilización en la prevención, el tratamiento o la ayuda al control de infecciones microbianas. Más en concreto, la invención se refiere a una composición para administración tópica destinada a un animal doméstico, que comprende extractos de boldo, *Peumus boldus*, y extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

10 **[0002]** La función principal de la piel consiste en asegurar la protección entre el mundo terrestre hostil y el interior del organismo. Esta función defensiva es posible por las dos funciones principales siguientes:

15 (i) una función de barrera epidérmica. Se localiza en la parte exterior (*stratum corneum*) de la capa más superficial de la piel (la epidermis). La estructura de la capa córnea puede compararse con un muro de ladrillos, en el que los ladrillos representan las células muertas (corneocitos), y el mortero una matriz intercelular organizada en estructura laminar lipídica. Esta barrera protege el organismo contra las agresiones químicas, microbiológicas, físicas y regula los intercambios de agua entre el organismo y el medio ambiente;

(ii) el sistema inmunitario cutáneo (CIS, del inglés *Cutaneous Immune System*). El CIS tiene la capacidad de inducir una respuesta inflamatoria contra las agresiones exteriores. El CIS puede dividirse en 2 partes, una parte innata y una adaptativa:

- 20
- El sistema inmunitario innato corresponde al mecanismo de primera línea, que no es específico contra la invasión microbiana. En el caso en el que la barrera física se rompe, se activa la respuesta inmunitaria innata para eliminar los agresores. El sistema innato utiliza receptores preexistentes que pueden unirse a moléculas y/o a formas moleculares que se encuentran normalmente en numerosos microbios. Sin embargo, este sistema inmunitario innato es incapaz de desarrollar una memoria de las agresiones y, por tanto, una protección eficaz con respecto a reinfecciones;

25

 - El sistema inmunitario adaptativo consiste en una respuesta inmunitaria retardada y específica. Es capaz de reconocer de forma más específica las agresiones exteriores y los antígenos, destruirlos y guardar en memoria las agresiones sufridas.

30 **[0003]** Los queratinocitos son células que constituyen el 90% de la epidermis y de las faneras, es decir, las uñas, el cabello, el pelo, las plumas y las escamas. Desempeñan un papel importante en la función inmunitaria local. De hecho, producen interleuquinas y citoquinas para preservar la homeostasis, es decir, el equilibrio de la barrera.

[0004] Los péptidos antimicrobianos del sistema inmunitario innato, PAM o AMP del inglés *antimicrobial peptides*, como las catelicidinas o las beta-defensinas, que son producidos por la piel, se almacenan en los cuerpos laminares y después se suministran a la capa córnea.

35 **[0005]** Estos péptidos antimicrobianos PAM son pequeños péptidos que tienen entre 12 y 50 aminoácidos. Se consideran uno de los elementos clave del sistema inmunitario innato, que sirven para la defensa de los organismos multicelulares en las infecciones microbianas. Poseen propiedades de inhibición directa contra los agentes patógenos microbianos. Se unen y después se insertan en la bicapa fosfolipídica microbiana, lo que induce una ruptura de la membrana microbiana y una lisis.

40 **[0006]** Existe un gran número de PAM. Los principales PAM conocidos son las beta-defensinas (BD) y las catelicidinas (Cath). Las beta-defensinas y las catelicidinas se han identificado en la piel (epidermis) de un gran número de mamíferos, en particular en el ser humano, el perro, el gato y el caballo. Estos PAM son sintetizados por los leucocitos y el tejido epitelial de las mucosas. Sin embargo, son producidos principalmente por los queratinocitos. Se expresan o inducen por compuestos bacterianos (lipopolisacáridos) o por mediadores proinflamatorios (por ejemplo: IL-6 para interleuquina-6, IL-8, interferón gamma, TNF-alfa).

45

[0007] Las beta-defensinas (BD) poseen una actividad antimicrobiana y desempeñan un papel inmunomodulador (por actividad quimiotáctica). En los animales y, en concreto, en el perro, los datos existentes sobre la expresión de beta-defensinas y, en concreto, cBD103 son contradictorios. De esta manera, la expresión del ARNm de cBD103 en los perros atópicos sería inferior a la expresión del ARNm de cBD103 en los perros sanos según los estudios presentados por VanDamme *et al.*, *Mol Immuno* 2009. Esta expresión de ARNm entre perros atópicos y perros sanos sería similar según los estudios presentados por Léonard *et al.*, *J Innate Immunol* 2012. Finalmente, según los estudios de Santoro *et al.*, *Vet Derm* 2013 la expresión del ARNm de cBD103 en los perros atópicos aumentaría con respecto a los perros sanos.

50

[0008] Del mismo modo, según Santoro *et al.*, *Vet Derm* 2013, la expresión del ARNm de cBD103 en lesiones cutáneas (sitios lesionales) aumentaría con respecto a los sitios no lesionales. En cambio, según los estudios

55

presentados por Léonard *et al.*, *J Innate Immunol* 2012, la expresión de ARNm de cBD103 sería considerablemente similar entre los sitios lesionales y no lesionales.

5 **[0009]** Las catelicidinas (Cath) también son agentes antimicrobianos potentes. Presentan una capacidad intrínseca para matar bacterias gram-negativas y gram-positivas, hongos y virus. También promueven una respuesta del huésped desencadenando el reclutamiento de células inmunocompetentes y la liberación de citoquinas.

10 **[0010]** Se ha demostrado que una alteración de la expresión de los PAM en sujetos que padecen una alteración de la barrera cutánea (por ejemplo, durante lesiones cutáneas o durante dermatitis, como dermatitis atópica canina o felina, dermatitis por *Malassezia*, durante piodermatitis, otitis crónicas, o incluso infecciones fúngicas o bacterianas) podía predisponer al huésped a infecciones secundarias. Los niveles de expresión de las beta-defensinas y de las catelicidinas de los perros atópicos se modifican con respecto a sus niveles de expresión en perros sanos.

15 **[0011]** Las alteraciones de la barrera cutánea pueden ser inducidas por la patología de forma primaria, o por el prurito de forma secundaria. En particular, la dermatitis atópica es una enfermedad pruriginosa crónica de la piel que aparece en numerosas especies. Los animales que presentan una dermatitis atópica tienen una predisposición genética a desarrollar las reacciones de alergia con respecto a antígenos ambientales, como el polen o el moho. Esto provoca la producción excesiva de anticuerpos reagénicos (IgE). Se estima que aproximadamente el 10 % de los perros padecen atopía. Las lesiones cutáneas generadas por esta enfermedad se agravan en gran medida por los lametones, el rascado y las infecciones bacterianas. Los perros atópicos presentan además índices elevados de *Staphylococcus pseudintermedius* y de *Malassezia pachydermatis*.

20 **[0012]** Teniendo en cuenta lo anterior, se necesita, por tanto, desarrollar una composición para administración tópica destinada a un animal que sea capaz de estimular la inmunidad innata de la piel, aumentando la expresión de las beta-defensinas y/o de las catelicidinas, preferiblemente en los perros o los gatos.

25 **[0013]** Se ha demostrado que, de entre 300 sustancias, el extracto de boldo es la sustancia más eficaz para estimular la expresión de la beta-defensina humana hBD-3. Además de su acción específica en hBD-3, el extracto de boldo, que está compuesto, en particular, por un alcaloide, la boldina, tiene un amplio espectro de acción contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas. El extracto de boldo también es conocido por ser eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

[0014] Formulado al 4 %, el extracto de boldo permite, en particular, la reducción de las imperfecciones de la piel en los sujetos que padecen trastornos severos de la piel.

30 **[0015]** La solicitud FR2843125 describe composiciones farmacéuticas que comprende un principio activo capaz de estimular la expresión humana hBD-2 y/o hBD-3. De entre los activos utilizables, cabe citar el extracto de boldo.

[0016] La solicitud FR2863893 describe la utilización de un principio activo capaz de estimular la expresión humana de hBD-2 y/o hBD-3 para la fabricación de una composición cosmética destinada a ejercer una actividad bactericida y/o fungicida en la piel. De entre los activos utilizables, también cabe citar el extracto de boldo.

35 **[0017]** El producto Betapur™ comercializado por la sociedad BASF comprende el extracto de boldo, *Peumus boldus*, e induce la producción de las beta-defensinas sin generar inflamación en los queratinocitos humanos.

40 **[0018]** En el ser humano, también se ha demostrado que el producto Dermapur® comercializado por la sociedad Silab permitía preservar el ecosistema de la piel estimulando la síntesis celular de los péptidos antimicrobianos de tipo catelicidinas. El producto Dermapur® es una solución que comprende extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria* (o *Meadowsweet* en inglés) al 1,9 %. Este extracto de plantas, que es particularmente rico en ácidos fenólicos, puede inhibir, en concreto, en un 92 % el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, e inhibir en un 82 % el de *Staphylococcus aureus*, una de las bacterias gram-positivas más corrientes que provoca, en particular, infecciones cutáneas en el ser humano.

45 **[0019]** El producto Dermapur® es conocido por ser un bioregulador de la microflora cutánea que presenta una actividad contra las pieles grasas y de tratamiento de los poros. La solicitud FR2897778 describe también composiciones que comprenden reina de los prados para mejorar el estado de las pieles con tendencia a la grasa y/o al acné.

[0020] De forma similar, se ha demostrado que los compuestos fenólicos de los vegetales presentan una actividad antibacteriana contra las bacterias gram-positivas, en particular, contra *Staphylococcus aureus*.

50 **[0021]** De esta manera, estimulando las defensas antibacterianas naturales, el extracto de reina de los prados contribuye a la homeostasis cutánea.

[0022] Aunque no sea posible generalizar las investigaciones realizadas en el ser humano con las investigaciones en animales, el solicitante ha decidido evaluar el potencial de la reina de los prados y del boldo en la expresión de los péptidos antimicrobianos (como la catelicidina canina cCath y la beta-defensina canina cBD103) en la superficie

de la piel de los animales y de su posible interés para tratar los trastornos de la piel de los animales (como la dermatitis atópica canina).

[0023] La solución al problema planteado tiene por objeto una composición tópica para animales, caracterizada por que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, extractos de boldo *Peumus boldus* y extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

[0024] Por tanto, la invención se refiere, en particular, a una composición veterinaria, es decir, destinada al cuidado de los animales, pudiendo ser estos cuidados terapéuticos o no terapéuticos.

[0025] De forma sorprendente, como se ilustra en particular en el ejemplo 1 mostrado a continuación, el solicitante ha podido poner de manifiesto que la asociación de extractos de boldo *Peumus boldus* y de extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria* resulta particularmente eficaz en el desarrollo de una estrategia que tiene por objeto reducir la aparición y la progresión de infecciones microbianas y, de esta manera, prevenir, tratar o incluso ayudar a controlar el desarrollo de estas infecciones microbianas.

[0026] Además, estos extractos de plantas, por separado o mezclados, no provocan el aumento de la quimioquina IL-8 o de la citoquina TNF- α . Dicho de otra manera, ninguno de los dos extractos, por separado o en combinación, provoca respuesta proinflamatoria.

[0027] La inflamación es frecuente en casi todas las enfermedades que implican lesiones de origen microbiano, químico o físico de los tejidos vivos. El resultado favorable de este proceso es el aislamiento y la destrucción del agente nocivo, y después la reparación de la lesión inflamatoria con el fin de reestablecer por completo el estado normal de los tejidos. La inflamación aguda puede definirse como la respuesta de la microcirculación como consecuencia de una lesión; los síntomas cardinales son el calor, el enrojecimiento, el dolor, la tumefacción y la pérdida funcional. Las modificaciones circulatorias comprenden una vasodilatación y una migración de los glóbulos blancos y de los leucocitos hacia la lesión. Sin embargo, cuando la acción del agente persiste, la inflamación puede volverse crónica y las modificaciones circulatorias características de la inflamación aguda son reemplazadas en este caso por lesiones crónicas específicas, incluyendo la destrucción de los tejidos y la formación de tejidos fibrosos. En los dos casos, los efectos indeseables de la inflamación son consecuentes, y es la razón por la que es interesante no exacerbar este estado inflamatorio previniendo o tratando al mismo tiempo una infección microbiana.

[0028] La asociación de los productos Betapur™ y Dermapur® parece ser particularmente eficaz. Los datos derivados de los estudios realizados muestran en particular que los dos productos Betapur™ y Dermapur®, asociados en un producto de combinación permiten estimular la expresión de la catelicidina cCath de forma sinérgica. De hecho, en el perro atópico, se ha observado que el producto Dermapur® (conocido en el ser humano para estimular la síntesis celular de las catelicidinas) con una concentración de 0,2 % en peso del peso total del producto, disminuye la expresión de la catelicidina cCath en los perros atópicos. En cambio, de forma sorprendente, se ha observado que el producto Betapur™ con una concentración de 0,2 % en peso del peso total del producto aumenta la expresión de la catelicidina cCath.

[0029] De forma más sorprendente aún, se ha observado que la composición que asocia una composición de Betapur™ con una concentración de 0,1 % en peso del peso total del producto (por tanto, concentración dos veces inferior a la concentración del producto Betapur™ testado por separado) con Dermapur® con una concentración de 0,1 % en peso del peso total del producto (concentración también dos veces inferior a la concentración del producto Dermapur® testado por separado) permite obtener un efecto en la estimulación de la catelicidina cCath más grande que la suma de los efectos esperados cuando estos productos se toman de forma independiente. De esta manera, la asociación de los productos Betapur™ y Dermapur®, y por tanto la asociación de extractos de boldo *Peumus boldus* y de extracto de reina de los prados *Spiraea ulmaria*, permite crear un efecto que no puede obtener ninguno de ellos actuando por separado.

[0030] La invención tiene también por objeto una composición para su utilización en la prevención, el tratamiento o la ayuda al control de infecciones microbianas en animales.

[0031] La invención tiene también por objeto una composición para su utilización como estimulador de la producción de péptidos antimicrobianos.

[0032] La invención tiene también por objeto la utilización no terapéutica de esta composición como desinfectante cutáneo.

[0033] Otro objeto es la utilización no terapéutica de esta composición como limpiador auricular.

[0034] Tiene por objeto adicional un método no terapéutico de estimulación en un animal de las células productoras de péptidos antimicrobianos como catelicidinas y/o beta-defensinas, caracterizado por que se aplica en el animal una composición según la invención.

[0035] La presente invención se refiere además a un método que permite reducir la proliferación microbiana mediante una aplicación tópica de la composición según la invención, significando dicha aplicación tópica una aplicación local sobre la piel o sobre una mucosa.

5 **[0036]** Finalmente, la invención tiene por último objeto un método de fabricación de una composición según la invención, caracterizado por que se asocian en una misma formulación una composición que contiene extractos de boldo *Peumus Boldus* y una composición que contiene extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

[0037] La invención se podrá comprender mejor mediante la lectura de la siguiente descripción no limitativa, redactada con arreglo a las figuras adjuntas, en las cuales:

- 10 – La figura 1 representa los resultados de estudios de los efectos de los productos Betapur™ y/o Dermapur® en los niveles de expresión del ARNm de la beta-defensina cBD103. Más en concreto, los productos probados son:
- Betapur™ con una concentración de 0,2 % (lo que significa que el extracto de boldo *Peumus Boldus* está comprendido entre 0,01 % y 0,02 % en peso del peso total del producto);
 - 15 ◦ Dermapur® con una concentración de 0,2 % (lo que equivale a 0,0038 % en peso del peso total del producto en extracto de reina de los prados *Spiraea ulmaria*), y
 - una mezcla Betapur™ 0,1 %/Dermapur® 0,1 % (lo que significa que el extracto de boldo *Peumus Boldus* está comprendido entre 0,005 % y 0,01 % en peso del peso total del producto, y que el extracto de reina de los prados *Spiraea ulmaria* equivale a 0,0019 % en peso del peso total del producto)
- 20 – La figura 2 representa los resultados de estudios de los efectos de los mismos productos Betapur™ y/o Dermapur®, con las mismas concentraciones que en la figura 1 en los niveles de expresión del ARNm de la catelicidina cCath.
- La figura 3 representa los resultados de estudios de los efectos de los mismos productos Betapur™ y/o Dermapur®, en la secreción de la interleuquina IL-8.
- 25 – La figura 4 representa los resultados de estudios de los efectos de los mismos productos Betapur™ y/o Dermapur® en la secreción de TNF-alfa.

[0038] La composición según la invención comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, extractos de boldo *Peumus boldus* y extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

30 **[0039]** Por medio fisiológicamente aceptable se entiende, según la presente invención, sin ser limitativo, una solución acuosa o hidroalcohólica, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, una microemulsión, un gel acuoso, un gel anhidro, un suero, una dispersión de gotas, un polvo. Fisiológicamente aceptable significa que las composiciones son adecuadas en particular para una utilización tópica o transdérmica, en contacto con las mucosas, las faneras (uñas, pelos), los pelos y la piel de mamíferos y, más en concreto, de perros y gatos, composiciones que pueden ingerirse o inyectarse en la piel, sin riesgo de toxicidad, de incompatibilidad, de inestabilidad, de respuesta alérgica, etcétera.

[0040] Este medio fisiológicamente aceptable forma lo que se denomina clásicamente excipiente de la composición.

40 **[0041]** Para la utilización según la invención, la cantidad eficaz de extractos de boldo *Peumus boldus* y/o de extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*, es decir, su dosis, depende de diversos factores, como la edad, el estado de la piel del animal, etc. Una cantidad eficaz significa una cantidad no tóxica suficiente para obtener el efecto deseado.

[0042] El boldo, *Peumus boldus* es un arbusto originario de las zonas áridas de Chile. También se ha aclimatado en el sur de Francia y en los países mediterráneos. La superficie de las hojas, rugosa, está cubierta por pequeñas vesículas, llenas de aceites esenciales. El boldo es una especie de árboles de la familia de los Monimiaceae.

45 **[0043]** Las hojas de boldo contienen un alcaloide: la boldina. Se conocen por tener, en particular, propiedades diuréticas, hepatónicas y sedativas.

[0044] La de los prados, *Filipendula ulmaria* (también denominada *Spiraea ulmaria*) es una planta herbácea perenne de la familia de las rosáceas, originaria de Europa. Las hojas y las flores son conocidas por tener propiedades diuréticas, febrífugas, antiespasmódicas y antirreumáticas.

50 **[0045]** Según la invención, la concentración de extractos de boldo de la composición está comprendida entre 0,00005 % y 50 %, preferiblemente entre 0,00005 % y 10 %, preferiblemente entre 0,00005 % y 1 %, preferiblemente entre 0,0005 % y 0,1 % y aún más preferiblemente entre 0,005 % y 0,01 % en peso total de la composición.

[0046] La concentración de extractos de reina de los prados de la composición está comprendida entre 0,00001 % y 50 %, preferiblemente entre 0,00001 % y 10 %, preferiblemente entre 0,00001 % y 0,2 %, preferiblemente entre 0,0001 % y 0,02 % y aún más preferiblemente entre 0,001 % y 0,01 % en peso del peso total de la composición.

[0047] El experto en la materia es capaz de ajustar la cantidad de extractos en función del efecto deseado.

5 [0048] Aún más preferiblemente, la concentración de extractos de boldo contiene ventajosamente entre 0,005 % y 0,01 % en peso del peso total de la composición, y la concentración de extracto de reina de los prados contiene ventajosamente entre 0,001 % y 0,01 % en peso del peso total de la composición.

10 [0049] Sin embargo, la cantidad precisa de cada extracto de planta (o producto que comprende un extracto de planta) viene determinada por la utilización final de la composición según la invención. Esta elección depende especialmente de uno o varios parámetros, tales como el tipo de compuesto en el que se van a añadir estos extractos, la forma farmacéutica del producto acabado, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, el tipo de enfermedad o de afección tratada, del animal al que se dirija la composición según la invención. Por consiguiente, las cantidades de los ingredientes o compuestos adicionales pueden variar considerablemente.

15 [0050] De forma ventajosa, los extractos de boldo *Peumus boldus* contenidos en la composición según la invención proceden de una composición, comercializada con el nombre Betapur®, que comprende:

- entre un 10 % y un 25 % en peso del peso total de la composición de butilenglicol;
- entre un 5 % y un 10 % en peso del peso total de la composición de extractos de boldo;
- entre un 5 % y un 10 % en peso del peso total de la composición de pentilenglicol;
- entre un 0,1 % y un 1 % en peso del peso total de la composición de goma xantana; y
- 20 – más de un 50% en peso del peso total de la composición de agua;

y los extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria* contenidos en la composición según la invención proceden de una composición, comercializada con el nombre Dermapur®, que comprende:

- entre un 30 % y un 70 % en peso del peso total de la composición de butilenglicol;
- entre un 1 % y un 5 % en peso del peso total de la composición de extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*;
- 25 – más de un 25 % en peso del peso total de la composición de agua.

[0051] El producto Betapur™, comercializado por la sociedad BASF, comprende extracto de boldo *Peumus boldus*. La composición de este producto Betapur™ se detalla en la tabla 1 que se muestra a continuación:

30

Tabla 1: Composición del producto Betapur™:

Ingredientes	Nombre INCI	Porcentaje
Agua desmineralizada	Water	>50,00 %
Butilenglicol	Butylene glycol	10-25 %
Boldo	<i>Peumus Boldus</i> Leaf Extract	5-10 %
Hydrolite-5	Pentylene Glycol	5-10 %
Goma xantana	Xanthan Gum	0,1-1 %

[0052] El producto Dermapur®, comercializado por la sociedad Silab, comprende extracto de reina de los prados, *Spiraea ulmaria* (o *Meadowsweet* en inglés). La composición de este producto Dermapur® se detalla en la tabla 2 que se muestra a continuación:

35

Tabla 2: Composición del producto Dermapur®:

Ingredientes	Porcentaje	N.º CAS	N.º EINECS
Butilenglicol	50,00 %	107-88-0	203-529-7
Agua	48,10 %	7732-18-5	231-791-2
Extracto de <i>Spiraea Ulmaria</i>	1,90 %	84775-57-5	283-886-3

[0053] La composición según la invención comprende una relación ponderal entre los extractos de boldo y los extractos de reina de los prados comprendida entre 99:1 y 1:99, preferiblemente entre 50:1 y 1:50, aún más

preferiblemente entre 10:1 y 1:10, aún más preferiblemente entre 10:1 y 2:1, de forma aún más preferida entre 6:1 y 3:1.

[0054] Según un modo particular de realización de la invención, la composición comprende como únicos extractos de plantas que estimulan la síntesis celular de péptidos antimicrobianos:

- 5
- extractos de boldo, *Peumus boldus*, y
 - extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

[0055] Como se deriva de los estudios realizados por el solicitante, una composición que comprende al menos extractos de boldo *Peumus boldus* y/o extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria* es particularmente adecuada para una utilización en la prevención o el tratamiento de las infecciones microbianas. Asimismo, esta composición es adecuada para una utilización en la ayuda al control de las infecciones microbianas en animales.

[0056] De forma ventajosa, las composiciones según la invención son adecuadas para una utilización en la prevención, el tratamiento o en la ayuda al control de las infecciones microbianas, en particular, las infecciones por *Staphylococcus pseudintermedius* y/o *Malassezia pachydermatis*.

[0057] Según la invención, las composiciones se pueden utilizar como estimuladores de la producción de péptidos antimicrobianos, en particular, las catelicidinas y/o las beta-defensinas.

[0058] De forma sorprendente, la composición según la invención no estimula la producción de citoquinas proinflamatorias.

[0059] Preferiblemente, el animal al que se le administra la composición según la invención presenta una alteración de la barrera cutánea.

[0060] Las lesiones cutáneas pueden estar causadas, en particular, por dermatitis (dermatitis por *Malassezia*, dermatitis atópica), piodermatitis, otitis crónicas o infecciones fúngicas o bacterianas.

[0061] Según otro aspecto de la invención, la composición objeto de la invención se administra a diario durante un periodo corto de al menos 3, 5, 7, 15 o 21 días, o durante un periodo más largo de al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses con frecuencias de administración que varían de 1 a 3 veces/semana.

[0062] Las diferentes formas farmacéuticas que pueden contener los extractos de boldo y los extractos de reina de los prados según la invención se presentan en cualquier forma, a saber, cremas, lociones, ungüentos, leches, geles, emulsiones, dispersiones, soluciones, suspensiones, champús, parches transdérmicos o polvos, *sprays*, pomadas, linimentos, formulaciones pulverizables, cepillables, jabones. Las soluciones o suspensiones que deben aplicarse localmente se presentan ventajosamente en *spot-on*, es decir, que se aplican por depósito en uno o dos puntos localizados, sobre la piel del animal. También se puede contemplar una composición en forma de una espuma, o incluso en forma de composición para aerosol que comprende también un agente propulsor a presión. Las composiciones según la invención también pueden tener un uso bucodental, por ejemplo, una pasta dentífrica. En este caso, las composiciones pueden contener adyuvantes y aditivos usuales para las composiciones de uso bucal y, en particular, agentes tensioactivos, agentes espesantes, agentes humectantes, agentes de pulido como sílice, diversos ingredientes activos como fluoruros, en particular, fluoruro de sodio y, eventualmente, agentes edulcorantes como sacarinato de sodio. De forma ventajosa, la composición según la invención comprende agentes tensioactivos como emulsionantes y humectantes, seleccionados de entre derivados aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos, y estabilizantes como antioxidantes y colorantes.

[0063] De forma ventajosa, las composiciones según la invención pueden presentarse en forma de geles, de lociones, de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, de dispersiones, de leches, de cremas, de ungüentos, de espumas, de champús, de soluciones micelares o en cualquier otra forma farmacéutica adecuada para una aplicación tópica. Estas formas diferentes las pueden preparar los expertos en la materia mediante las técnicas utilizadas comúnmente en la industria de los cosméticos y farmacéutica.

[0064] Las composiciones según la invención están ventajosamente envasadas en frascos, botellas, tubos, *sprays*, aerosoles, limpiadores auriculares (*ear cleanser*), pipetas, toallitas, bolsitas, o en cualquier otro envase adecuado para una aplicación tópica.

[0065] Preferiblemente, la composición se aplica en el animal en forma de un champú, una loción, una crema, una pomada, un gel o una solución o una suspensión en *spot-on*.

[0066] Por aplicación tópica se entiende una aplicación destinada a actuar en el lugar en el que se aplica: piel, mucosa, faneras. La utilización tópica o la aplicación tópica según la invención puede dirigirse ventajosamente a las pieles cansadas (que hayan perdido, por ejemplo, su flexibilidad), las pieles dañadas e/o irritadas (como consecuencia de las agresiones de elementos como el frío, el sol) o incluso a las pieles lesionadas por arañazos, heridas, infecciones (bacterianas o fúngicas, por ejemplo). De esta manera, la aplicación tópica de la composición según la invención puede realizarse, según el caso y el estado de los animales en cuestión, en animales sanos,

como mantenimiento como, por ejemplo, la desinfección cutánea y, en particular, el limpiado auricular, o en animales heridos y/o enfermos como tratamiento y como prevención, en particular, de infecciones por *Staphylococcus pseudintermedius* y/o *Malassezia pachydermatis*.

5 **[0067]** Se pueden obtener mejoras del aspecto y del estado general de la piel de las mucosas y de las faneras mediante la aplicación tópica de forma regular como, por ejemplo, a diario. El especialista evaluará el tratamiento tópico cosmético que comprenderá una composición que contenga los extractos de boldo *Peumus boldus* y/o los extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*, pudiendo realizarse este tratamiento, por ejemplo, aplicando tópicamente la composición descrita en la presente invención, según una técnica utilizada habitualmente para aplicar dicha composición.

10 **[0068]** La aplicación tópica puede ser cosmética y/o dermofarmacéutica y/o farmacéutica.

[0069] Preferiblemente, la composición según la invención se aplica sobre la piel o el pelaje de un animal, que es preferiblemente un gato o un perro.

15 **[0070]** De forma ventajosa, la composición según la invención también puede comprender uno o varios ingredientes adicionales conocidos por el experto en la materia, tales como, en particular, estabilizantes, diluyentes, perfumes, cargas, sales, agentes de limpieza que pueden ser agentes surfactantes y/o tensioactivos y/o agentes emulsionantes, polímeros (incluidos los materiales obtenidos por polimerización de un tipo de monómero u obtenidos a partir de dos tipos de monómeros (copolímeros) o a partir de varios tipos de monómeros), agentes antimicrobianos, agentes espumantes, sinergistas de espuma, agentes antiespumantes, agentes de esponjamiento, agentes de protección de la piel, agentes desesudantes, agentes filmógenos, agentes gelificantes, acondicionadores capilares, estabilizadores de emulsión, emolientes, amortiguadores, agentes antiestáticos, agentes queratolíticos, agentes estabilizantes, agentes quelantes, antioxidantes, agentes antiseborreicos, agentes reductores, abrasivos, agentes absorbentes, agentes antiaglomerantes, agentes anticorrosivos, agentes anticasca, antitranspirantes, desodorantes, astringentes, plastificantes, propulsores, aglutinantes, desnaturalizantes, agentes de restauración lipídica, agentes secuestrantes, agentes colorantes, agentes nacarantes, opacificantes, agentes calmantes, hidratantes, agentes suavizantes, agentes refrescantes, agentes oxidantes, solventes, tonificadores, absorbentes UV, filtros UV, agentes de control de viscosidad.

20

25

[0071] Los antioxidantes pueden seleccionarse ventajosamente de entre tocoferol y sus ésteres, como acetato de tocoferol; BHT y BHA.

30 **[0072]** Los agentes antimicrobianos que pueden utilizarse en la composición según la invención se seleccionan preferiblemente de entre 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi difenil éter (o triclosan), 3,4,4'-triclorobanilide, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, isetionato de hexamidina, metronidazol y sus sales, miconazol y sus sales, itraconazol, terconazol, econazol, ketoconazol, saperconazol, fluconazol, clotrimazol, butoconazol, 1'oxiconazol, sulfaconazole, sulconazol, terbinafina, ciclopirox, ciclopiroxolamina, ácido undecilénico y sus sales, peróxido de benzoilo, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido fítico, ácido N-acetil L-cisteína, ácido lipoico , ácido azelaico y sus sales, ácido araquidónico, resorcinol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, 3,4,4'-triclorocarbanalida, octopirox, octoxiglicerina, octanoilglicina, caprililglicol, ácido 10-hidroxi-2-decanoico, pidolato de cobre, ácido salicílico, salicilato de zinc, yodopropinilo butilcarbarnato, famesol, fitoesfingosinas y sus mezclas.

35

40 **[0073]** Como agente surfactante pueden citarse tensioactivos aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos (por ejemplo, los derivados sulfonato, sulfato, carboxilato, fosfonato, fosfato), anfóteros, no cargado (por ejemplo, los macrogoles) y una mezcla de estos.

[0074] Los estabilizantes comprenden las sustancias que tienden a aumentar la vida útil de la composición, como conservantes, emulsionantes, espesantes, gas de envasado, gelificantes, hidrótopos, humectantes, secuestrantes o estabilizantes.

45 **[0075]** De entre los agentes diluyentes se pueden citar sales minerales insolubles o poco solubles en agua, como carbonatos de metal alcalinotérreos de magnesio o de zinc, titanatos de metal alcalino de metal alcalinotérreo, dióxido de titanio, óxidos metálicos como óxidos de hierro, óxido de zinc, óxido de estaño, sulfatos de metal alcalinotérreo como el sulfato de calcio o el sulfato de bario, fosfatos mono-, di- o tribásicos como el hidrógeno fosfato de calcio, el fosfato tricálcico o el fosfato de magnesio.

50 **[0076]** La composición según la invención está destinada a animales y, preferiblemente, a un animal doméstico, es decir, un animal procedente de la domesticación y de la cría. Esto comprende el ganado, los animales de corral, los animales acuáticos o incluso los animales de compañía. Preferiblemente, el animal doméstico es un animal de compañía que se elige de entre los mamíferos (cánidos, felinos, équidos, lagomorfos, roedores). De forma ventajosa, la composición según la invención está pensada para perros y gatos; no obstante, el término animal de compañía incluye también los nuevos animales de compañía (NAC), tales como, por ejemplo, el hurón, los roedores (por ejemplo, el hámster), los lagomorfos (tales como, por ejemplo, el conejo), o el cerdo enano.

55

5 **[0077]** En un aspecto de la invención, la composición según la invención está dirigida a los perros. La composición y los métodos según la invención están dirigidos, más en concreto, a los perros que tienen una alteración de la barrera cutánea. Es el caso, en particular, de la dermatitis atópica. Se trata de una enfermedad con una predisposición racial. De entre estas razas de perro pueden citarse, sin carácter limitativo: Boston terrier, Cairn terrier, Dálmata, Bulldog inglés, Setter inglés, Golden Retriever, Golden Retriever Setter irlandés, Shar-pei, Labrador retriever, Lhasa Apso, Schnauzer enano, Pug, Terrier escocés, West Highland white terrier, Fox Terrier de pelo duro, Boxer, Pastor alemán, Caniche, Fox Terrier, Cocker americano, Bull Terrier, Chow-Chow, Pastor de los Pirineos, Pastor belga, Shih Tzu, Chihuahua, Yorkshire Terrier, Gordon setter.

10 **[0078]** Los perros que no sean de raza pura, pero posean características cercanas a dichas razas, se pueden tratar también utilizando la composición según la presente invención.

15 **[0079]** En un modo de realización de la invención, la composición según la invención puede administrarse en combinación con medicamentos normalmente prescritos a los animales que padecen infecciones microbianas o alteraciones de la barrera cutánea o con cualquier otro agente farmacéutico destinado a luchar contra los parásitos externos, como pulgas, garrapatas, piojos que puedan causar alteraciones de la piel haciendo, por ejemplo, que el animal se rasque. En particular, se pueden citar los agentes insecticidas, como fipronil, imidacloprid, amitraz, permetrina, metopreno, piriproxifeno y cualquier otro principio activo capaz de prevenir o de tratar las infestaciones por ectoparásitos.

20 **[0080]** La composición puede comprender también, en particular, antibióticos sistémicos y tópicos, tales como aminoglucósidos, tales como gentamicina, estreptomina, amikacina, neomicina, tobramicina, kanamicina; betalactámicos como las penicilinas (amoxicilina con o sin ácido clavulánico, por ejemplo), penicilina G, ampicilina, pero también cefalosporinas, que incluyen cefalexina, cefovecina, cefadroxilo, cefquinoma, cefpodoxima o ceftiofur. Los antibióticos sistémicos y tópicos comprenden también ciclinas, como tetraciclinas, oxitetraciclinas, doxiciclina, pero también macrólidos (que incluyen eritromicina, azitromicina, espiramicina), lincosamidas como clindamicina, lincomicina y también fluoroquinolonas: enrofloxacin, marbofloxacin, pradofloxacin, difloxacin, orbifloxacin. También se consideran como tal las sulfamidas, que incluyen sulfametoxipiridazina, sulfametoxazol (con o sin trimetoprima), sulfadiazina, pero también rifamicinas como la rifampicina, polipéptidos que incluyen, en particular, colistina o incluso otros antibióticos como metronidazol o ácido fusídico.

30 **[0081]** También puede administrarse en combinación con otros antifúngicos sistémicos y tópicos y, en particular, polienos, como anfotericina B, nistatina y griseofulvina, así como azoles como fluconazol, itraconazol, posaconazol, miconazol, enilconazol, ketoconazol, fluconazol, climbazol o incluso alilaminas, incluida la terbinafina.

35 **[0082]** La composición según la invención también puede contener antisépticos como, por ejemplo, productos clorados como el hipoclorito de sodio (y el soluto de Dakin), halogenados con productos yodados (incluido el yodo y sus derivados como el alcohol yodado o la tintura de yodo), yodóforos como polividona yodada, pero también biguanidas (como clorhexidina), alcoholes, amonios cuaternarios: cloruro de benzalconio, bromuro de cetrimemio o incluso oxidantes, como el peróxido de hidrógeno (es decir, agua oxigenada). Los antisépticos comprenden también carbanilidas como triclocarbán y triclosán, pero también otras moléculas, como peróxido de benzoilo, lactato de etilo, piroctona olamina, ácido benzoico, ácido acético, ácido bórico, hexetidina, AEDT con o sin tris, PCMX.

40 **[0083]** De la misma manera, la composición también puede comprender inmunomoduladores, en particular corticosteroides (prednisolona, prednisona, dexametasona, betametasona, hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, mometasona, triamcinolona, prednicartrato, clobetasol, fluticasona), inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), interferones, ácidos grasos esenciales, antihistamínicos. También puede combinarse con agentes reestructurantes y rehidratantes con ceramidas, ácidos grasos, colesterol o urea, pero también con seomoduladores como vitamina B6 o zinc.

[0084] El experto en la materia conoce bien esta lista no exhaustiva de diferentes medicamente normalmente prescritos para animales que padecen infecciones microbianas o alteraciones de la barrera cutánea.

50 **[0085]** La composición según la invención también puede comprender sustancias distintas de los extractos de plantas de boldo *Peumus boldus* y de reina de los prados *Spiraea ulmaria* detallados arriba, especialmente otros extractos de plantas, materias primas alimentarias (vegetales, animales, minerales), aminoácidos, proteínas, aceites esenciales, materias grasas (particularmente, ácidos grasos), minerales, vitaminas o sustancias activas medicamentosas.

55 **[0086]** Como se detalla en los ensayos que se presentan más adelante, según la invención, la composición se utiliza, ventajosamente, para el tratamiento, la prevención o la ayuda al control de infecciones microbianas. En el contexto de la presente invención, por «ayuda al control de las infecciones microbianas» se entiende un medio de proporcionar un soporte a la barrera epidérmica y/o a las defensas inmunitarias microbianas innatas durante infecciones microbianas en animales.

[0087] Según una variante, la invención consiste en una composición que comprende en un medio fisiológicamente aceptable extractos de boldo *Peumus boldus* y/o una composición que comprende en un medio fisiológicamente aceptable extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*. Estas composiciones se utilizan conjuntamente para su utilización en la prevención, el tratamiento o la ayuda al control de infecciones microbianas en animales. Estas composiciones según la invención pueden aplicarse de forma tópica en la piel o el pelaje de un animal, preferiblemente un gato o un perro. La concentración de extractos de boldo está comprendida entre 0,00005 % y 50 %. La concentración de extractos de reina de los prados está comprendida entre 0,00001 % y 50 %. Esta variante de la invención tiene también por objeto la utilización de cada una de estas composiciones conjuntamente como estimulador de la producción de péptidos antimicrobianos, como catelicidinas y/o beta-defensinas, sin por ello estimular la producción de citoquinas proinflamatorias.

[0088] En una variante de la invención, la composición se puede administrar a diario y a lo largo de la vida del animal. En otra variante, la composición se puede administrar también de forma regular 1, 2 o 3 veces al día o cada 2, 3 o 4 días, 1, 2 o 3 veces por semana o 1, 2, 3 o 4 veces al mes.

[0089] En otra variante, la composición se puede administrar también en forma de curas o ciclos de tratamiento. Es decir, la administración de la composición, a diario o no, se realiza en un período de tiempo definido, comprendido entre 1 semana y un año, más especialmente durante 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses. En una variante de la invención, la composición según la invención se administra al animal al menos 2, 3, 4, 5, 6 o más veces. En un modo de realización, la composición se administra en forma de cura de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses, 1, 2, 3 veces al año. En una variante concreta de la invención, la composición se administra a diario, durante un periodo comprendido entre 1 y 6 meses, en forma de cura renovable de una a dos veces por año.

[0090] En otra variante concreta, la composición se administra a diario durante un período de al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

[0091] La composición según la invención se administra en una dosis y con una frecuencia que puede elegir y ajustar un experto en la materia.

[0092] En un aspecto de la invención, la composición se utiliza con fines no terapéuticos; por ejemplo, para mejorar el estado general del animal. De hecho, la composición según la invención puede presentar un efecto energizante, un efecto en la disminución del envejecimiento celular y, en consecuencia, puede reducir la incidencia de enfermedades y favorecer la recuperación del animal tras una enfermedad o un accidente, o incluso en el aumento de la vitalidad. Estos beneficios se podrán observar por una mejora del aspecto estético del animal (pelaje brillante, mejor postura), de su tono, por la mejora de su comportamiento (interacción con su amo, sueño, apetito, gusto por el juego), la mejora del estado general evitará también la aparición de enfermedades oportunistas.

Ejemplo 1: Evaluación del efecto *in vitro* de extractos de plantas en la producción de péptidos antimicrobianos y de marcadores de la inflamación en los queratinocitos caninos.

[0093] Como se ha indicado anteriormente, los péptidos antimicrobianos (PAM) son pequeños péptidos producidos por las células epiteliales e inmunitarias. Desempeñan un papel importante en la defensa inmunitaria microbiana innata. Las beta-defensinas (BD) y las catelicidinas (Cath) son los PAM más estudiados.

[0094] El objetivo del presente estudio es doble. Consiste en:

- probar si los extractos de plantas son capaces de estimular la producción de BD103 canina y/o de Cath canina en queratinocitos caninos en cultivo primario;
- evaluar la respuesta proinflamatoria (producción de citoquinas) en el sobrenadante de cultivo celular.

[0095] Este estudio se ha realizado en dos fases. La fase I se ha realizado en 10 perros de raza Beagle, 5 normales y 5 atópicos. La fase II se ha realizado en 14 perros atópicos de raza Beagle.

[0096] Este estudio se ha realizado en 10 perros de raza Beagle, 5 normales y 5 atópicos. Se realizaron tres biopsias de 8 mm en cada perro. Se recogieron los queratinocitos utilizando técnicas de extracción y de cultivo estándar. Se repartieron en 24 placas de 48 pocillos de cultivo.

[0097] Se ha utilizado medio de cultivo adaptado al cultivo de queratinocitos primarios (medio Cn-T09™, comercializado por la sociedad Cellntech) de perro. Se añadió la toxina del cólera a este medio. El medio se cambió cada 3 días hasta obtener un 70 % de confluencia. A continuación, se cultivaron las células en un medio empobrecido en factores de crecimiento celular durante 24 horas, después se añadieron diversas concentraciones de extractos de boldo y de reina de los prados durante 24 horas.

[0098] El extracto de boldo se probó en diferentes concentraciones (2 %, 1,5 %, 1 %, 0,4 % y 0,2 %). El extracto de boldo corresponde al producto Betapur™, comercializado por la sociedad BASF, que comprende extracto de boldo, *Peumus boldus*. La composición de este producto Betapur™ se detalla en la tabla 1 que se muestra arriba.

[0099] El extracto de reina de los prados se probó en diferentes concentraciones (1 %, 0,4 % y 0,2 %). El extracto B corresponde al producto Dermapur®, comercializado por la sociedad Silab, que comprende extracto de reina de los prados, *Spiraea ulmaria* (o *Meadowsweet* en inglés). La composición de este producto Dermapur® se detalla en la tabla 2 que se muestra arriba.

5 **[0100]** Todas las concentraciones se han probado por duplicado. Después de la recuperación del sobrenadante, las células se sometieron a lisis y se extrajo el ARNm para un análisis molecular. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (alfa = 0,05). Se calcularon los valores medios y los intervalos de confianza al 95 % para todos los resultados. Se compararon las diferencias entre cada extracto y su control utilizando la prueba t pareada. Los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron significativos.

10 *Resultados relativos a la fase I:*

[0101] Los estudios han permitido poner de manifiesto que:

(i) en los queratinocitos procedentes de perros normales (sanos), ninguno de los productos Betapur™ o Dermapur®, por separado o conjuntamente, aumenta de forma considerable la expresión de la beta-defensina cBD103 y de la catelicidina cCath.

15 (ii) en los queratinocitos procedentes de perros normales (sanos), ninguno de los productos Betapur™ o Dermapur®, tiene un efecto considerable en la producción de TNF- α , citoquina implicada en la inflamación y, en particular, en la piel.

(iii) en los queratinocitos procedentes de perros normales (sanos), el producto Betapur™ no tiene un efecto considerable en la producción de interleuquina-8 (IL-8), quimioquina que atrae, en particular, neutrófilos polinucleares. En cambio, el producto Dermapur®, con una concentración del 1 % aumenta la producción de interleuquina-8 (IL-8).

20 (iv) como se ha ilustrado en la figura 1, en los queratinocitos procedentes de perros atópicos, se ha observado que:

- el producto Dermapur® con una concentración del 0,2 %, y
- la composición que comprende una combinación de Dermapur® al 0,1 % junto con Betapur™ al 0,1 %;

25 aumentan de forma considerable la expresión de la beta-defensina cBD103 ($p = 0,025$ y $p = 0,028$ respectivamente). En cambio, de forma particularmente sorprendente, el producto Betapur™ con una concentración del 0,2 %, que se sabe que en humanos estimula la expresión de la beta-defensina humana hBD-3, no aumenta la expresión de la beta-defensina cBD103 en los perros atópicos.

30 (v) Como se ilustra en la figura 2, en los queratinocitos procedentes de perros atópicos, se ha observado de forma particularmente sorprendente que el producto Dermapur®, que se sabe que en humanos estimula la síntesis celular de las catelicidinas, disminuye la expresión de la catelicidina cCath ($p = 0,0615$) en los perros atópicos. En cambio, se ha observado que tanto el producto Betapur® como la composición que comprende una combinación de Dermapur® al 0,1 % junto con Betapur™ al 0,1 % aumentan la expresión de la catelicidina cCath.

Resultados relativos a la fase II:

40 **[0102]** (vi) Finalmente, como se ha ilustrado en las figuras 3 y 4, ninguno de los productos Dermapur® al 0,2 %, Betapur™ al 0,2 %, o la combinación que comprende Dermapur® al 0,1 % junto con Betapur™ al 0,1 %, provoca el aumento de la quimioquina IL-8 o de la citoquina TNF- α . Dicho de otra manera, ninguno de los dos productos o la composición que comprende una combinación de dos productos provoca respuesta proinflamatoria.

Ejemplo 2: Champú según la invención.

45 **[0103]** En un ejemplo particularmente adecuado para la ayuda al control de las infecciones por *Malassezia pachydermatis*, la composición según la invención es un champú que consta en un medio fisiológicamente aceptable de extractos de boldo *Peumus boldus* y extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

Para utilizar este champú, el solicitante ha determinado la cantidad de producto que se ha de administrar, que varía en función del peso del animal en cuestión. Esta cantidad debe adaptarse tanto al tamaño del animal como a la longitud del pelo del pelaje. Puede aplicarse según los criterios descritos en la siguiente tabla:

Peso del animal	Volumen del producto
4,9 kg	10 ml x 2 baños
5,0 a 10,9 kg	15 ml x 2 baños

ES 2 771 599 T3

11,0 a 15,9 kg	20 ml x 2 baños
16,0 a 20,9 kg	25 ml x 2 baños
21,0 a 30,9 kg	30 ml x 2 baños
31,0 a 45,9 kg	40 ml x 2 baños
46,0 kg	50 ml x 2 baños

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica para animales, **caracterizada por que** comprende en un medio fisiológicamente aceptable extractos de boldo *Peumus boldus* y extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.
2. Composición según la invención 1, **caracterizada por que** se aplica sobre la piel o el pelaje de un animal.
- 5 3. Composición según la invención 2, **caracterizada por que** el animal es un gato o un perro.
4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** se aplica en el animal en forma de un champú, una loción, una crema, una pomada, un gel o una solución o una suspensión en *spot-on*.
- 10 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** los extractos de boldo representan de 0,00005 % a 1 % en peso del peso total de la composición, y **por que** los extractos de reina de los prados representan de 0,00001 % a 0,2 % en peso del peso total de la composición.
6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada por que** los extractos de boldo representan de 0,005 % a 0,01 % en peso del peso total de la composición, y **por que** los extractos de reina de los prados representan de 0,001 % a 0,01 % en peso del peso total de la composición.
- 15 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la relación ponderal entre los extractos de boldo y los extractos de reina de los prados está comprendida entre 99:1 y 1:99 y preferiblemente entre 10:1 y 1:10.
8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, para su utilización en la prevención, el tratamiento o la ayuda al control de infecciones microbianas en animales.
- 20 9. Composición para su utilización según la reivindicación 8, para su utilización en la prevención, el tratamiento o en la ayuda al control de infecciones por *Staphylococcus pseudintermedius* y/o *Malassezia pachydermatis*.
10. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores,, para su utilización como estimulador de la producción de péptidos antimicrobianos.
11. Composición para su utilización según la reivindicación 10, **caracterizada por que** los péptidos antimicrobianos son catelicidinas y/o beta-defensinas.
- 25 12. Composición o composición para utilización según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** no estimula la producción de citoquinas proinflamatorias.
13. Composición o composición para utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el animal presenta una alteración de la barrera cutánea.
- 30 14. Composición o composición para utilización según la reivindicación 13, **caracterizada por que** el animal padece lesiones cutáneas causadas por dermatitis (dermatitis por *Malassezia*, dermatitis atópica), piodermatitis, otitis crónicas o infecciones fúngicas o bacterianas.
15. Utilización no terapéutica de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como desinfectante cutáneo.
- 35 16. Utilización no terapéutica de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como limpiador auricular.
17. Método no terapéutico de estimulación en un animal de las células productoras de péptidos antimicrobianos como catelicidinas y/o beta-defensinas, **caracterizado por que** se aplica en el animal una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 40 18. Método de fabricación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** se asocian en una misma formulación una composición que contiene extractos de boldo *Peumus Boldus* y una composición que contiene extractos de reina de los prados *Spiraea ulmaria*.

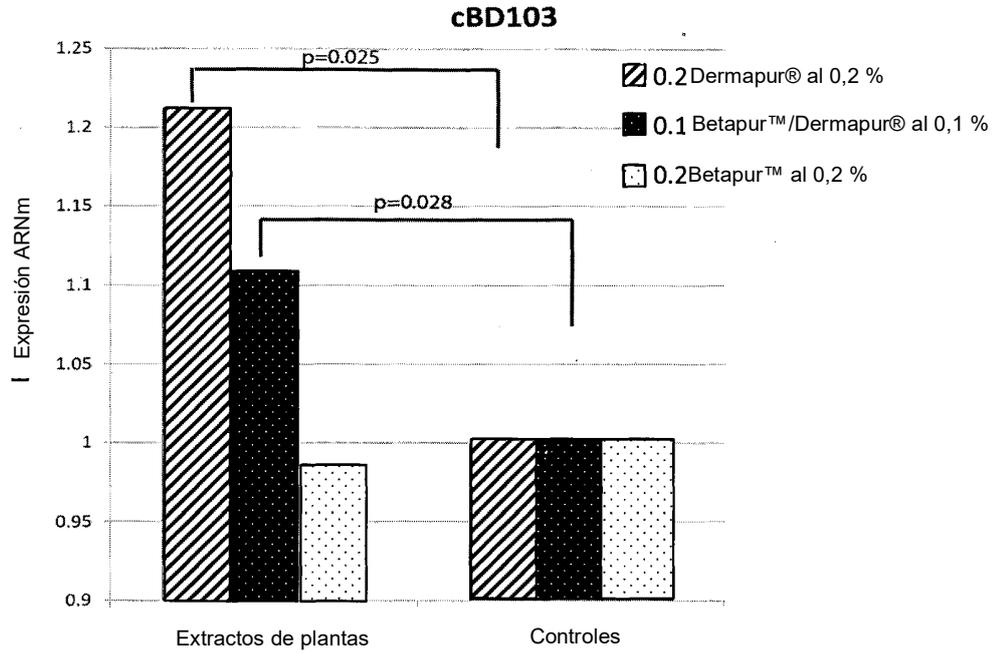


FIG. 1

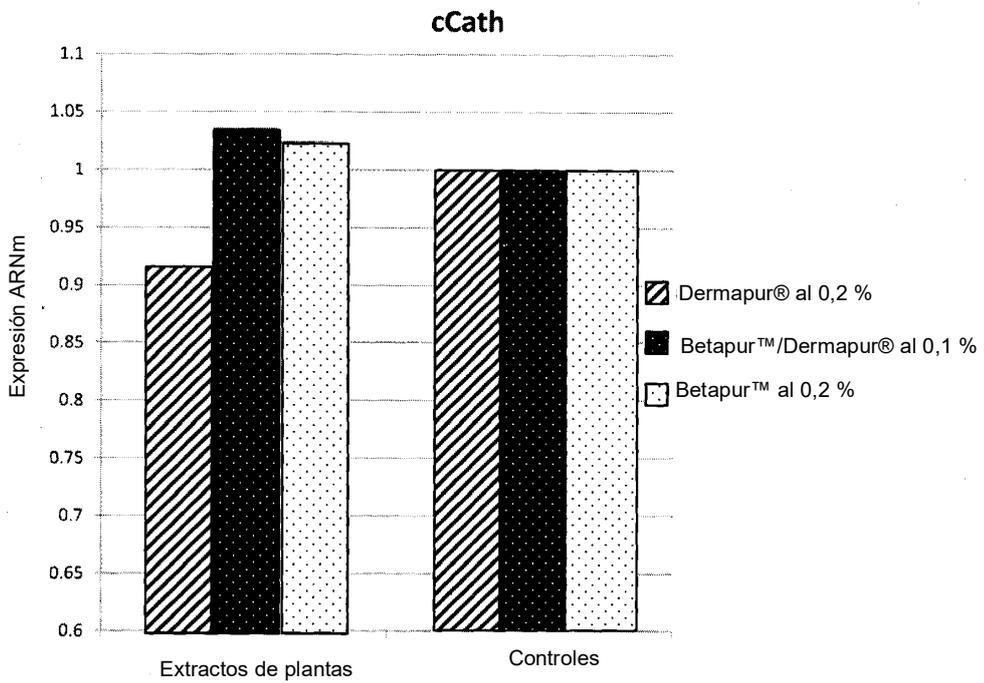


FIG. 2

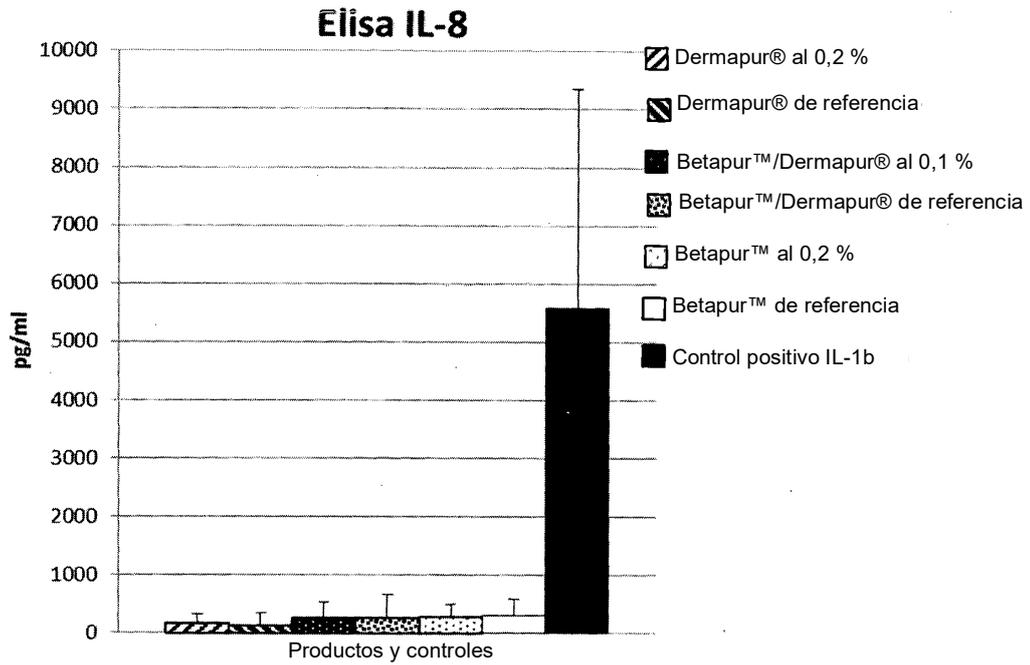


FIG. 3

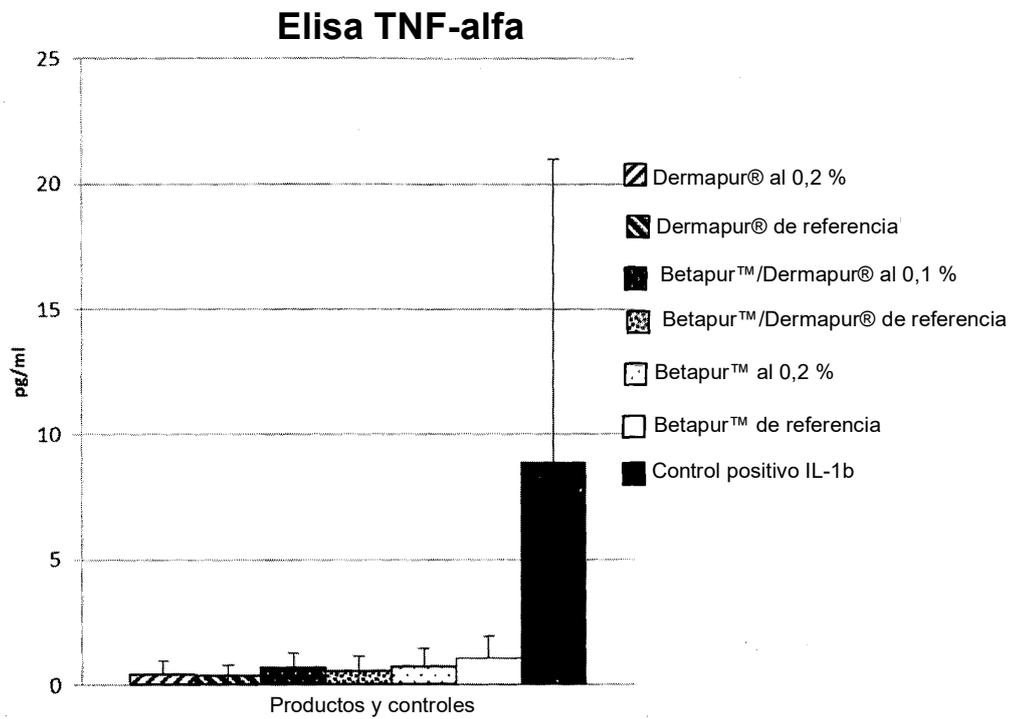


FIG. 4