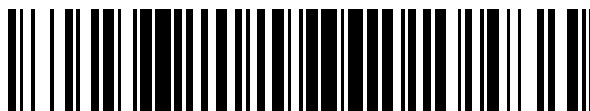


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 999**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/20** (2006.01)  
**A61K 31/201** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 36/53** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/IB2015/059793**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16103133**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15825854 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3237012**

54 Título: **Composición calmante para animales que comprende al menos un ácido graso y nepetalactona**

30 Prioridad:

**24.12.2014 FR 1463323**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.05.2021**

73 Titular/es:

**VIRBAC (100.0%)  
1ère Avenue - 2065 M - L.I.D.  
06516 Carros, FR**

72 Inventor/es:

**MONGINOX, PATRICIA;  
GUERRET, OLIVIER y  
DUFOUR, SAMUEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 822 999 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 calmante para animales que comprende al menos un ácido graso y nepetalactona

La presente invención se refiere a nuevas composiciones calmantes para animales, en particular gatos, más particularmente se refiere a composiciones que asocian ácidos grasos constitutivos de las feromonas faciales sintéticas de gatos con nepetalactona. Estas composiciones tienen la particularidad de presentar propiedades calmantes para el animal en caso de estrés y son estables en toda la duración de su utilización.

El problema del apaciguamiento de los animales, ya sean de compañía o de producción, es un problema importante que ha sido ampliamente estudiado en la técnica anterior. En efecto, los productos utilizados representan una carga económica importante y es necesario que los propietarios combatan los comportamientos y los síntomas desagradables de los animales domésticos, en particular perros y/o gatos y, para los criadores, un interés económico en calmar animales de producción para aumentar su productividad.

Por ejemplo, los felinos en general y los gatos en particular presentan síntomas muy específicos e instintivos de estrés o ansiedad, tales como rasguños o arañazos, o incluso marcajes urinarios. Estos últimos consisten en orinar en diferentes espacios de las habitaciones con el fin principalmente de marcar su territorio y crear así un espacio más tranquilizador para el animal. Mediante estas acciones, los gatos depositan moléculas odoríferas que pueden identificar. Sin embargo, es obvio que estos diferentes comportamientos representan importantes problemas de salud y salubridad que pueden incomodar a los dueños de gatos.

Diversos trabajos han permitido identificar las moléculas que utilizan los gatos para marcar su territorio con el fin de desarrollar composiciones que les permitan calmarse y limitar los comportamientos incómodos para los seres humanos.

Así, los primeros trabajos de P. Pageat pusieron de manifiesto que el gato deposita feromonas faciales, incluida la fracción F3, que desempeñan un papel calmante en el gato. El desarrollo de una fórmula que contiene una reconstitución sintética de esta fracción F3 en una mezcla de ácido pimélico, ácido azelaico, ácido palmítico y ácido oleico así descrito en el documento EP0724832. En este documento, la fracción F3 está asociada con extractos de valeriana en mezclas en emulsión. Puesto que la valeriana tiene una propiedad atrayente para los gatos, atrae al gato al lugar de difusión donde la fracción F3 desempeña su papel de calmante.

Posteriormente se trabajó en el método de difusión de composiciones a base de la reconstitución sintética de la fracción F3 con el fin de resolver los problemas inherentes a estas moléculas y a su modo de aplicación. Estos problemas son variados: estabilidad química (esterificación u oxidación de los ácidos grasos), estabilidad física (cristalización), velocidad de difusión (debido a la alta viscosidad de la fracción F3 pura).

Así, en el documento EP1066829, los autores explican que las composiciones que comprenden ácidos grasos, tales como los de la fracción F3 son muy viscosas y requieren solubilización en un alcohol. Dado que la estabilidad química de los ácidos grasos en presencia de alcohol es problemática, los autores optaron por formular la fracción F3 en microemulsiones utilizando tensioactivos de tipo estearato.

Otro enfoque, descrito en el documento WO2009144321, consistió en depositar la fracción F3 sobre soportes celulósicos que luego se utilizan en difusores eléctricos para regular térmicamente un perfil de liberación de la fracción F3.

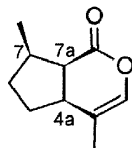
Aparte de dichos trabajos pioneros, se han descubierto otras sustancias semiquímicas. Por ejemplo, en el documento WO9937297, los autores informan que las sustancias producidas por las glándulas mamarias de los mamíferos tienen también un efecto calmante. Las composiciones químicas identificadas son una vez más mezclas de ácidos grasos, en particular mezclas de ácidos linoleico, oleico y palmítico. Los trabajos ilustrados en los documentos US20110150822 y US20130210927 son otros ejemplos de este tipo de composiciones, donde en esta ocasión se dan a conocer mezclas de ácidos grasos y escualeno o incluso una interomona.

Sin embargo, estas composiciones presentan los mismos problemas de formulación y de liberación controlada en toda la duración de la exposición al tratamiento calmante. Además, la comunicación olfativa en los gatos no se puede reducir únicamente a las feromonas, pues los olores clásicos influyen también en el comportamiento de los felinos. Sin embargo, dado que la atención se ha centrado en la comunicación feromonal, la ciencia veterinaria ha dejado de lado la comunicación olfativa clásica.

La nepetalactona es un agente atrayente y calmante conocido por los expertos en la técnica. La respuesta a la nepetalactona se limita a una estimulación olfativa solo en gatos, sin embargo, sin implicar al órgano vomeronasal (Hart and Leedy 1985). Además, esta respuesta es independiente del estado de las gónadas y está claramente asociada a la conducta de placer en los gatos (Hatch 1972, Hart 1974).

El olor de la nepetalactona es muy atrayente para diferentes felinos (ya sea en gatos salvajes o domésticos) de manera dependiente de la dosis, incluso a dosis bajas en gatos domésticos (0,01-0,1 mg) y el interés disminuye alrededor de la dosis de 0,001 mg. Se sabe que una exposición a la nepetalactona mejora el bienestar general de

5 los gatos, facilita el comportamiento lúdico y las interacciones sociales e induce efectos calmantes. Por otro lado, la nepetalactona es un atrayente conocido. Esta molécula es el principio activo que explica la propiedad atrayente de las plantas herbáceas de la familia *Nepeta*. La nepetalactona es un terpenoide que posee 3 centros asimétricos, variando la relación de los diferentes isómeros según las variedades de *Nepeta* de las que procede. La nomenclatura de estos isómeros se define por la numeración de los átomos de la nepetalactona:



10 Hay ocho estereoisómeros de la nepetalactona, pero los productos de origen natural presentan una configuración S en el carbono 7. Son, por tanto, los isómeros 4aβ,7α,7aβ; 4aβ,7α,7aβ; 4aα,7α,7aα; 4aα,7α,7aβ (también llamados respectivamente cis,cis; trans,trans; cis,trans; trans,cis). En el artículo de F. Senatore et al., (Chemistry & Biodiversity, vol 8, 2011, p. 1987) se encuentra una revisión completa de las fuentes naturales de nepetalactona (y por tanto de los diferentes isómeros presentes en cada especie de *Nepeta*).

Cis,Cis	Trans,Cis	Trans,Trans	Cis,Trans
4aβ,7α,7aβ	4aα,7α,7aβ	4aβ,7α,7aβ	4aα,7α,7aα

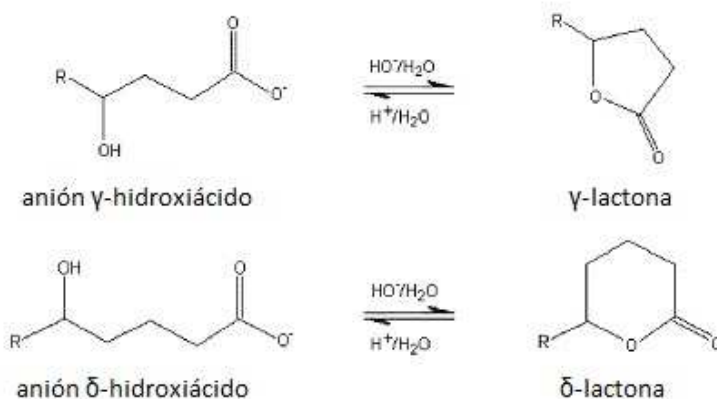
15 La *Nepeta cataria*, conocida como hierba gatera común, presenta la mayor concentración de nepetalactona. Puede contener, según su origen, los 4 isómeros 4aα,7α,7aα; 4aβ,7α,7aβ; 4aα,7α,7aβ; 4aβ,7α,7aα, pero también el isómero 4aβ,7β,7aα. La abundancia de isómeros en la hierba gatera puede depender de la región de cultivo, pero parece que todos los isómeros de nepetalactona tienen un efecto atrayente para los gatos.

Industrialmente, la nepetalactona se puede obtener de forma sintética o por extracción de la hierba gatera, como se resume en la revisión de Birkett et al., (Phytochemistry 62 (2003) 651-656).

20 Una composición homogénea de nepetalactona asociada a ácidos grasos, preferiblemente con el análogo sintético de la fracción F3, y que permite una liberación homogénea por difusión, representa una solución ideal para prevenir y aliviar el estrés en gatos y eliminar con gran eficacia los síntomas que se asocian con dicho estrés.

25 En efecto, no solo la nepetalactona, por su naturaleza atrayente para el gato, permitirá atraer a este último al lugar donde se ha difundido la composición y los ácidos grasos, preferiblemente el análogo sintético de la fracción F3, van a permitir prevenir y calmar a los gatos frente al estrés sentido, lo que permitirá evitar, entre otras cosas, futuros marcajes, tales como marcajes urinarios y arañazos. Pero además, como se ha descubierto, la nepetalactona, en la forma purificada de origen natural o de origen sintético o incluso en forma de extractos de plantas, en particular de la familia *Nepeta*, permite reforzar significativamente el efecto calmante de los ácidos grasos y ayuda a calmar el estrés en los gatos para eliminar con una eficacia mejorada los síntomas asociados con dicho estrés.

30 La dificultad para poner a punto tales composiciones proviene del hecho de que la nepetalactona pertenece a la familia química de las lactonas. El siguiente esquema explica la reactividad de estas moléculas:



Las lactonas se forman en un medio básico y se hidrolizan en un medio ácido. Este también es el caso de las lactonas de la familia de la nepetalactona (véase A. Bianco, Pure & Appl. Chem., Vol. 66, 1011 1, pp. 2335-2338, 1994). En presencia de ácido carboxílico, es incluso posible que experimente transesterificaciones. Un medio de evitar estas transesterificaciones podría consistir en utilizar sales de ácidos básicos en lugar de su forma ácida. Sin embargo, las sales de ácidos no se pueden usar para una feromona calmante sin causar problemas en la distribución del producto, puesto que no se evaporan. En efecto, para que la nepetalactona pueda desempeñar eficazmente un papel de atracción para el animal, es necesario que se difunda en la atmósfera para que sea sentida y detectada por el animal durante todo el tiempo necesario de exposición a la composición calmante. Además, las composiciones según la invención son soluciones que permiten una evaporación satisfactoria de los diferentes constituyentes de la composición, tanto los ácidos grasos como la nepetalactona.

Además, la duración de la exposición o tratamiento de los gatos, para acostumarlos a un nuevo entorno, es del orden de un mes, lo que constituye un periodo muy largo en el sistema de referencia de reacciones químicas entre los diferentes constituyentes de una composición compleja. Por tanto, resulta muy difícil combinar la nepetalactona con una reconstitución sintética de la fracción F3 de la feromona facial de gato, o incluso con uno o varios ácidos grasos en una composición líquida homogénea, cuyos constituyentes no pueden distinguirse a simple vista después de agitación y la eficacia durante el tiempo requiere que no se produzca una transformación química importante durante el tiempo de tratamiento. Tales transformaciones tienen el efecto de desnaturalizar los constituyentes y particularmente la nepetalactona, que luego deja de estar disponible. Por tanto, debe garantizarse satisfactoriamente la estabilidad física y química de la nepetalactona dentro de la composición calmante.

En la solicitud de patente GB2345635 los autores han intentado resolver el problema encapsulando una asociación que comprende en particular nepetalactona y ácidos grasos. Sin embargo, dicha composición no es fácil de realizar porque la encapsulación es un procedimiento complejo y costoso. Además, la encapsulación evita la difusión de los ácidos grasos, lo que limita el modo de acción del sistema calmante a un modo de contacto, siendo en este caso necesario el rozamiento del gato con las cápsulas para liberar los ácidos grasos.

El documento AU2007100281 describe una composición calmante para animales, capaz de reducir la liberación de malos olores resultantes de la actividad microbiana de los microorganismos presentes en el animal, de absorber los eventuales malos olores del animal y de perfumarlo; se trata de una composición acuosa compleja que combina feromonas animales con una sustancia atrayente, tal como un extracto de *Nepeta cataria* y que comprende en particular ciclodextrinas no complejadas capaces de capturar sustancias malolientes, antibacterianos que incluyen clorhexidina y antimicrobianos para eliminar microorganismos, y perfume. La estabilidad de esta composición, y en particular la del extracto de *Nepeta cataria*, sin embargo, no se describe ni su duración de acción. Además, la proporción de los diversos ingredientes contenidos en esta composición es muy diferente de la que tienen las composiciones según la invención.

Según el conocimiento de la firma solicitante, hasta la fecha no existe una composición líquida homogénea de nepetalactona y ácido graso que permita la liberación por difusión; por tanto, se ha fijado el objetivo de subsanar esta carencia.

Los inventores han puesto a punto por tanto composiciones, utilidades y métodos que permiten, en particular, reducir los marcajes urinarios repetitivos que se producen en caso de un estrés y/o un estado de ansiedad en mamíferos no humanos asociadas por ejemplo a circunstancias o cambios particulares en su entorno inmediato. Asimismo, las composiciones, utilidades y métodos según la descripción permiten mejorar las condiciones de familiarización de los mamíferos no humanos con su nuevo entorno y/o impedir, por ejemplo, los rasguños o arañazos o la destrucción del territorio y/o reducir las manifestaciones sonoras (como maullidos, quejidos, gruñidos). Los efectos beneficiosos se pueden medir por la reducción de los marcajes urinarios y los arañazos y por la repetición de los contactos físicos o el frotamiento con nuevos objetos o individuos que los rodean. De manera más

5 general, las composiciones según la descripción, en virtud de su contenido en ácidos grasos, permiten mejorar el comportamiento general de los mamíferos no humanos con respecto a su entorno y a las personas presentes en este entorno, en particular con una reducción del estrés la ansiedad, el marcaje urinario y/o manifestaciones sonoras, así como un comportamiento menos agresivo, más relajado y más afectuoso, especialmente con sus dueños.

Los inventores han descubierto además de manera sorprendente que ajustando convenientemente las concentraciones de ácido graso (y en particular de la fracción F3) y de nepetalactona, era posible difundir mezclas de nepetalactona y ácido graso, en particular la fracción F3 sintética de feromona facial de gato, durante períodos superiores a la necesidad de exposición y tratamiento del gato.

10 El objeto de la presente invención está definido en las reivindicaciones 1 a 16.

15 La invención se refiere a una composición calmante para mamíferos no humanos que comprende entre 1 y 50% en peso/peso de al menos un ácido graso que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0,01 y 5% en peso/peso de nepetalactona, caracterizada por que dicho(s) ácido(s) graso(s) y dicha nepetalactona están en solución en un disolvente elegido entre alcoholes, puros o mezclados con agua, parafinas alifáticas, éteres glicólicos o éteres poliglicólicos o una mezcla de al menos dos de ellos.

Por tanto, la presente descripción se refiere a una composición calmante para mamíferos no humanos que comprende entre 1 y 50% en peso/peso de al menos un ácido graso que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0,01 y 5% en peso/peso de nepetalactona, caracterizada por que dicho(s) ácido(s) graso(s) y dicha nepetalactona están en solución en un disolvente.

20 En un modo de realización particular de la invención, la composición calmante para mamíferos no humanos, tal como se describe anteriormente se caracteriza por que el mamífero no humano es un felino y en un modo de realización más particular de la invención el felino es un gato doméstico.

25 La composición según la descripción es particularmente eficaz en gatos de una manera amplia, incluyendo todos los miembros de la familia de los félidos o felinos, incluyendo los gatos domésticos, y más generalmente todas las razas de gatos, así como tigre, león, leopardo, león de montaña, lince, lince rojo, ocelote y similares.

Por ácido graso se entiende, según la descripción, ácidos monocarboxílicos de cadena hidrocarbonada, saturados o insaturados, lineales o ramificados. Más precisamente, estos ácidos grasos son sustancias químicas capaces de modificar el comportamiento o las respuestas fisiológicas del animal.

30 En un modo de realización particular de la invención, la composición calmante para un felino, tal como se describe anteriormente, se caracteriza por que el contenido de ácidos grasos está comprendido entre 1% y 20% en peso/peso y e incluso más preferiblemente entre 1% y 15% en peso/peso.

35 Preferiblemente, los ácidos grasos utilizados, solos o en mezcla, contienen entre 5 y 22 átomos de carbono; ejemplos no limitativos de los mismos son los ácidos cáprico, láurico, azelaico, mirístico, palmítico, palmitoleico, oleico, linoleico, linolénico, esteárico, araquidónico, caproico, piválico, gamma-linoleico, pimélico, icosapentanoico, docosahexanoico pentadecanoico y tridecanoico.

40 En un modo realización preferido de la invención, la composición según la invención se caracteriza por que los ácidos grasos se eligen entre ácido oleico, linoleico, linolénico, palmítico, mirístico, azelaico, pimélico, cáprico, láurico o incluso una mezcla de al menos dos ácidos grasos de la lista anterior. Incluso más preferiblemente, la composición según la descripción comprende al menos un ácido graso elegido entre los ácidos oleico, pimélico, azelaico y palmítico.

Las composiciones según la descripción pueden contener cualesquiera derivados de ácidos grasos, como por ejemplo ésteres de ácidos grasos.

45 Preferiblemente, los derivados de ácidos grasos utilizados, solos o en mezcla, se derivan de ácidos grasos que contienen de 5 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos son pimelato de etilo, pimelato de dietilo, nonanodioato de monometilo, decanoato de etilo, laurato de etilo, palmitato de etilo y oleato de etilo.

50 Según un modo de realización particular de la invención, la composición tal como se describe anteriormente se caracteriza por que los ácidos grasos se eligen entre los ácidos grasos constitutivos de la fracción F3 de las feromonas faciales del gato; la composición de ácidos grasos de esta fracción es conocida por los expertos en la técnica porque está ampliamente descrita en el estado de la técnica; esta mezcla puede ser reconstituida, por ejemplo de una manera sintética, tal como se describe en el Ejemplo 3 que sigue.

Se entiende por feromonas, según la descripción, una sustancia liberada por el cuerpo de determinadas especies que actúa como mensajero entre los individuos, pudiendo servir dicha sustancia en particular para la comunicación, o incluso como un atrayente específico, por ejemplo en la atracción sexual.

Otra de las características de la composición según la descripción es que los ingredientes que comprende están en solución.

5 Por solución se entiende que la mezcla es líquida y homogénea y que no contiene partículas sólidas en suspensiones, estando todos los elementos sólidos de la mezcla completamente disueltos en uno o más disolventes miscibles entre sí.

Se puede considerar cualquier disolvente o mezcla de disolventes de los constituyentes de la composición para diluir la formulación, siempre que sea compatible con los requisitos reglamentarios relacionados con la comercialización y la utilización de los productos empleados en el medioambiente de animales y de seres humanos.

10 Preferiblemente, los disolventes utilizados para diluir la formulación se eligen entre alcoholes puros o en mezcla con agua, parafinas alifáticas, éteres glicólicos o éteres poliglicólicos o una mezcla de al menos dos de ellos.

Cuando el disolvente es un alcohol mezclado con agua, dicha mezcla comprende una cantidad de agua inferior o igual al 30% en peso, preferiblemente inferior o igual al 20% en peso, incluso más preferiblemente inferior o igual al 10% en peso. A modo de ejemplo, la mezcla de agua/alcohol es 30/70, 20/80 o también 10/90.

15 En un modo de realización preferido de la invención, la composición calmante, tal como se describe anteriormente se caracteriza por que las parafinas alifáticas, los éteres glicólicos y los éteres poliglicólicos tienen un punto de ebullición comprendido entre 200°C y 330°C, preferiblemente entre 230°C y 310°C.

En particular, los alcoholes se eligen entre alcoholes que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos son etanol, isopropanol, metanol, butanol, isobutanol o pentanol. Preferiblemente, se utilizan etanol e isopropanol.

20 Preferiblemente, las parafinas alifáticas se eligen entre los productos Isopar™ fabricados por ExxonMobil Chemical Hydrocarbons.

Los éteres glicólicos se eligen preferiblemente entre éteres monoglicólicos de metilo, de propilo o de butilo.

25 En un modo de realización preferido de la invención, la composición calmante, tal como la descrita anteriormente se caracteriza por que los éteres poliglicólicos se eligen entre éteres mono-, di- o tri- polipropilenglicólicos de metilo, de etilo, de propilo o de butilo.

En un modo de realización de la invención, la composición calmante, tal como la descrita anteriormente, se caracteriza por que la nepetalactona utilizada es de origen sintético o introducida en forma de extracto de platas.

Según un modo de realización particular de la invención, la composición calmante tal como la descrita anteriormente, se caracteriza por que la nepetalactona utilizada se obtiene de un extracto de *Nepeta cataria*.

30 La composición según la descripción puede comprender también opcionalmente constituyentes adicionales, tales como por ejemplo, antioxidantes, estabilizantes, promotores de secado, colorantes y perfumes. Por supuesto, tales constituyentes no deberán tener efectos antagonistas sobre los constituyentes atrayentes y calmantes de la composición. Preferiblemente, la composición según la descripción está exenta de ciclodextrina y/o agentes antibacterianos irritantes, tales como clorhexidina.

35 Según un modo de realización particular, la composición calmante para mamíferos no humanos consiste entre 1 y 50% en peso/peso de al menos un ácido graso que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0,01 y 5% en peso/peso de nepetalactona y, opcionalmente, constituyentes adicionales, tales como, por ejemplo antioxidantes, estabilizantes, promotores de secado, colorantes, perfumes, caracterizada por que dicho(s) ácido(s) graso(s) y dicha nepetalactona están en solución en un disolvente; siendo estos ingredientes y sus concentraciones preferidas tales como las definidas anteriormente.

La composición según la descripción tiene la ventaja de ser estable y homogénea, en forma de una solución.

La firma solicitante entiende por estabilidad durante el tiempo de exposición o de tratamiento, que normalmente es de 30 días, que la composición retendrá al menos 50% de su contenido inicial de nepetalactona (que corresponde a un tiempo de semivida de la nepetalactona superior o igual a la duración del tratamiento).

45 Las composiciones según la presente descripción permiten prevenir y calmar a los gatos frente al estrés sentido y, en consecuencia, permiten, entre otras cosas, evitar futuros marcajes, tales como marcajes urinarios o arañazos.

Por marcaje urinario se entiende, según la descripción, un chorro de orina maloliente proyectado horizontalmente sobre un soporte vertical por un mamífero no humano. El chorro de orina maloliente contiene feromonas que, sobre todo, tienen un papel de alarma para los congéneres.

50 Por estrés se entiende, según la descripción, que el mamífero no humano tiene una aprehensión de peligro y el miedo acompañado por tensión consciente, lo que da como resultado una alta probabilidad de dar respuestas de

comportamiento y emocionales de temor. En términos neurobiológicos, este estado de estrés va acompañado de una hiperactividad de los sistemas noradrenérgicos y de serotonina.

5 La presente descripción se refiere también a un método para reducir las manifestaciones de estrés o ansiedad en un mamífero no humano, que consiste en exponer el mamífero no humano a una composición según la descripción; a un método para prevenir y reducir los marcajes urinarios y los arañazos en gatos, que consiste en exponer el gato a una composición según la descripción y también a un método para facilitar la adaptación y socialización de las crías de gatos o para aumentar sus interacciones sociales, que consiste en exponer dichas gatitos a una composición según la descripción.

10 La presente invención se refiere también a una composición según la invención para su utilización para reducir las manifestaciones de estrés o ansiedad en un mamífero no humano, en particular felinos, en particular el gato doméstico.

También se refiere a una composición según la invención para su utilización para prevenir y reducir los marcajes urinarios y los arañazos en los gatos y para facilitar la adaptación y socialización de las crías de gatos o para aumentar sus interacciones sociales.

15 Preferiblemente, la composición según la descripción se pone en contacto con el animal por difusión en la zona en la que el animal debe moverse, por medio de un vaporizador o un difusor eléctrico o cualquier otro sistema conocido por los expertos en la técnica que permite que la composición se difunda en el entorno del mamífero no humano.

20 Por tanto, la presente invención se refiere a la utilización de una composición según la invención en difusores eléctricos o vaporizadores para difundir una composición calmante y a la utilización de una composición según la invención en difusores eléctricos o vaporizadores para difundir una composición para prevenir los marcajes, tales como los marcajes urinarios y arañazos en gatos.

Se entiende por difusión, según la descripción, la propagación del producto por liberación, ya sea por vaporización o por medio de un difusor eléctrico.

25 Por "efecto atrayente" de un compuesto se entiende, según la descripción, que los gatos o mamíferos no humanos son atraídos por el olor de este compuesto.

30 Preferiblemente, el procedimiento de fabricación de la composición según la invención consiste en poner en solución el(los) ácido(s) graso(s) en el disolvente en caliente y luego, cuando la mezcla sea homogénea, introducir a temperatura ambiente en dicha mezcla la nepetalactona de origen sintético o en forma de extracto de plantas hasta que se obtenga una composición homogénea. Este procedimiento de fabricación se realizará preferentemente con agitación constante, en un reactor cerrado. Preferiblemente, la mezcla de ácidos grasos en caliente se hará entre 40°C y 80°C. Aún más preferiblemente, esta mezcla se puede realizar a 45°C.

### Figuras

La **Figura 1** es un gráfico que comprende las curvas que ilustran la degradación con el tiempo (en días) de la nepetalactona a 40°C para los Ejemplos 4 a 7.

35 La **Figura 2** es un histograma que representa el porcentaje de reducción de las puntuaciones del comportamiento evaluadas durante el estrés para gatos expuestos a la composición preparada según el Ejemplo 5, normalizado sobre el control positivo, como se describe en el Ejemplo 9.

### Ejemplos comparativos:

40 El seguimiento de la estabilidad de la nepetalactona se efectúa por cromatografía en fase gaseosa (CFG). Las muestras se mantienen en una estufa ventilada a 40°C y se analizan regularmente. Se considera que el producto es suficientemente estable cuando el tiempo de semivida de la nepetalactona en la mezcla a 40°C es superior a 20 días (lo que equivale a 30 días a 25°C).

45 Los resultados se expresan como porcentaje en masa de nepetalactona en relación con la cantidad inicial. Los análisis se llevaron a cabo en las siguientes condiciones: Aparato de CFG marca Hewlett Packard (5890 Serie II), equipado con un detector FID (*Flame Ionization Detector*) y una columna HP5 (Agilent J&W), 30 m x 0,53 mm, película de 0,88 µm, con una presión de helio de 75,84 kPa (11 psi), una temperatura del inyector de 250°C, una temperatura del detector de 280°C. También se utilizaron: una temperatura inicial del horno de 100°C, un tiempo inicial de 3 minutos; una rampa 1 de 30°C/min, una temperatura final 1 de 170°C y un tiempo de permanencia 1 de 3 min; una rampa 2 de 5°C/min, una temperatura final 2 de 250°C; una rampa 3 de 20°C/min, una temperatura final de 280°C y un tiempo de permanencia final de 4 min.

Las muestras que se iban a analizar se prepararon diluyendo 600 mg de muestra estable en etanol (QSP 20 mL). El volumen de muestra inyectado en el CFG es de 1 µL.

La nepetalactona utilizada para la ilustración de la invención se obtiene comercialmente de Berjé en forma de extracto de *Nepeta cataria* que contiene aproximadamente 80% de nepetalactona.

**Ejemplo 1: Estudio de la estabilidad de la nepetalactona al 0,8% en peso en ácido linoleico.**

5 A 9,9 g de ácido linoleico se añadió 100 mg de extracto de *Nepeta cataria*. Esta solución se colocó en una estufa a 40°C. Las tomas de muestras se realizaron a las 14,5 h, 24 h y 45 h.

El estudio de estabilidad a 40°C de una solución al 0,8% de nepetalactona en ácido linoleico se presenta en la Tabla I siguiente.

**Tabla I:** Estabilidad a 40°C de una solución al 0,8% en peso de nepetalactona en ácido linoleico

<i>Tiempo (días)</i>	<i>% de degradación de la nepetalactona</i>
0	---
0,5	4,4%
1	15%
2	19,5%

10 Este ejemplo muestra que a una tasa del 0,8% en peso en ácido linoleico, después de solo 1 día, la composición había perdido 15% de su contenido de nepetalactona, lo que hace que dicha composición sea inutilizable, puesto que el efecto de la nepetalactona disminuiría demasiado rápidamente durante el tiempo de utilización de la composición como calmante para mamíferos no humanos. El tiempo de semivida de esta composición se estimó en solo 12 días.

15 **Ejemplo 2:** Estudio de la estabilidad de la nepetalactona en una mezcla 85/15 de ácido linoleico/extracto de *Nepeta cataria*.

A 8,5 g de ácido linoleico se añadieron 1,5 g de extractos de *Nepeta cataria*. Esta solución se colocó en una estufa a 40°C. Las tomas de muestras se realizaron regularmente para su análisis.

20 El estudio de estabilidad a 40°C de una solución al 12% en peso con respecto al peso total de la solución de nepetalactona en ácido linoleico se presenta en la Tabla II a continuación.

**Tabla II:** Estabilidad a 40°C de una solución al 12% de nepetalactona en ácido linoleico

<i>Tiempo en días</i>	<i>% de degradación de la nepetalactona</i>
0	---
0,5	4,4%
1	7,5%
2	11,7%

25 Aproximadamente 12% de nepetalactona se degradó después de 2 días. Esto indujo un tiempo de semivida de 13 días, lo que hace que esta mezcla no sea adecuada para la aplicación deseada. Además, la cinética más lenta que en el Ejemplo 1 sugiere que la degradación de la nepetalactona está gobernada por el contenido de ácidos grasos.

**Ejemplo 3:** Estudio de la estabilidad de la nepetalactona en presencia de una fracción F3 de feromona facial sintética de gato.

a) Reconstitución sintética de una fracción F3 de feromona facial de gato

30 La fracción F3 de feromona facial de gato reconstituida corresponde a la que se utiliza en el producto comercializado por la sociedad CEVA bajo la marca registrada Feliway®. Para mayor precisión, los autores analizaron por CG-EM los productos comercializados bajo la marca Feliway® y que contenían la fracción F3 sintética. La composición identificada en las muestras y reproducida para los ensayos es la siguiente:



Compuesto	Composición de la fracción F3 según análisis del producto comercial Feliway® (g)	Cantidad de componentes utilizados para preparar 100 g de la fracción F3 de feromonas facial de gato reconstituida (g)
Ácido pimérico	3,04	3,05
Pimelato de etilo	2,88	2,89
Pimelato de dietilo	0,42	0,42
Ácido azelaico	3,4	3,4
Nonanodioato de monometilo	2,7	2,7
Ácido decanoico	0,15	0,16
Decanoato de etilo	0,12	0,12
Ácido láurico	2,9	2,89
Laurato de etilo	0,8	0,81
Ácido palmítico	10,85	10,86
Palmitato de etilo	4,6	4,59
Ácido cis-13-octadecenoico	40	40
Oleato de etilo	27	27

La formulación se realiza a 45°C, comenzando por la introducción de los derivados oleicos de manera que se disuelvan bien todos los componentes. Estabilidad de nepetalactona en la fracción F3

b) Estabilidad de nepetalactona en la fracción F3

- 5 A 9,9 g de la fracción F3 así obtenida al 70% en etanol se añadieron 100 mg de nepetalactona en forma de extractos de *Nepeta cataria*. Esta solución se colocó en una estufa a 40°C. Se realizaron tomas de muestras en diferentes intervalos de tiempo. El estudio de estabilidad a 40°C de una solución al 70% de la fracción F3 que contenía 0,8% en peso con respecto al peso total de la solución de nepetalactona se presenta en la Tabla III a continuación.

10 **Tabla III:** Estabilidad a 40°C de una solución al 0,8% en peso de nepetalactona en una fracción F3 obtenida al 70% en etanol

Tiempo en días	% de degradación de nepetalactona
0	---
1	7,4%
2	19,7%

Se observó una degradación similar a la observada en el Ejemplo 1, lo que hace inutilizable dicha composición porque el contenido de nepetalactona disminuyó demasiado rápido. La cinética más rápida que en el ensayo 2 mostró que la fracción F3 degradaba la nepetalactona más rápidamente que el ácido linoleico.

- 15 **Ejemplo 4a-c:** Preparación de soluciones alcohólicas de ácido linoleico y de extracto de *Nepeta cataria* en una relación 95/5.

*Procedimiento general:* Se disolvieron 9,5 g de ácido linoleico en un volumen de isopropanol a 40°C y después de volver a temperatura ambiente se añadieron 0,5 g de nepetalactona en forma de extracto de *Nepeta cataria*.

- 20 Las soluciones preparadas se caracterizaron por el volumen de isopropanol utilizado y se resumen en la Tabla IV a continuación:

**Tabla IV:** Soluciones alcohólicas 4a, 4b y 4c de ácido linoleico y extracto de *Nepeta cataria* en una relación 95/5

	Ácido linoleico (g) (%)	Extracto de <i>Nepeta cataria</i> (g) (% de nepetalactona)	Isopropanol (g) (%)
Ejemplo 4a	9,5 (47,5%)	0,5 (2%)	10 (50%)
Ejemplo 4b	9,5 (31,7%)	0,5 (1,36%)	20 (66%)
Ejemplo 4c	9,5 (19%)	0,5 (0,8%)	40 (80%)

**Ejemplo 5:** Preparación de soluciones alcohólicas de la fracción F3 y de nepetalactona según la invención

Se procedió como en el ejemplo 3 mezclando 10 g de fracción F3 con 90 g de mezcla de agua-etanol desnaturalizado (10/90) y luego se añadieron 0,5 g de extracto de *Nepeta cataria*. Estas mezclas se realizaron a temperatura ambiente y la mezcla final era homogénea. El contenido inicial de nepetalactona medido (con respecto al aire cromatográfico y en comparación con un patrón puro de nepetalactona) era 0,4% en peso con respecto al peso total de la solución.

**Ejemplo 6:** Preparación de soluciones parafínicas de fracción F3 y nepetalactona.

La fracción F3 se preparó como en el ejemplo 3 mezclando 2 g de fracción F3 en 97,5 g de parafina a 45°C. Se dejó volver a temperatura ambiente y luego se añadieron 0,5 g de nepetalactona. Después de una breve agitación, se obtuvo una mezcla translúcida. La dosis de nepetalactona en la mezcla se realizó con relación a un patrón externo.

**Ejemplo 7:** Preparación de soluciones poliglicólicas de fracción F3 y nepetalactona.

La fracción F3 se preparó como en el ejemplo 5 mezclando 2 g de fracción F3 en 97,5 g de éter dipropilenglicólico de propilo a 35°C. Se dejó que volviera a temperatura ambiente y luego se añadieron 0,5 g de nepetalactona. Después de una breve agitación, se obtuvo una mezcla translúcida.

**Ejemplo 8:** Estudio de la estabilidad de las composiciones de los Ejemplos 4 a 7

Todas las muestras se acondicionaron en recintos climáticos a 40°C al 75% de humedad, boca abajo para los aerosoles (para garantizar la estanqueidad de los frascos y evitar reacciones secundarias que pudieran provocar la presencia de aire).

Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la Tabla V a continuación:

**Tabla V:** Evolución del contenido de nepetalactona a lo largo del tiempo en relación con el contenido inicial (en % residual)

Número de días	0	1	2	7	45	90
Ejemplo 4a	100	98	95	83	<i>40</i>	<i>15</i>
Ejemplo 4b	100	100	96	87	<i>50</i>	<i>25</i>
Ejemplo 4c	100	100	97	89	<i>53</i>	<i>30</i>
Ejemplo 5	100	100	100	100	96	83
Ejemplo 6	100	100	100	100	100	105
Ejemplo 7	100	100	100	103	103	100

(Los valores superiores a 100 se deben a la precisión de la medición; los valores en cursiva son extrapolados en una curva de tendencia con un coeficiente de correlación superior a 99%)

Todos estos ejemplos tienen un tiempo de semivida de nepetalactona en la mezcla a 40°C superior a 20 días. Como era de esperar, se puede ver que la cinética de degradación se ralentiza en función de la disminución de la concentración. La evolución de la cinética en función de la concentración indica que el límite de composición que permite tener un tiempo de semivida a 40°C superior a 20 días es aproximadamente 45% de isopropanol, 50% de ácido linoleico y 5% de extracto de nepetalactona.

**Ejemplo 9:** Estudio de eficacia de las composiciones según la invención.

El estudio se realizó con un grupo de 24 gatos adultos sanos que tenían al menos 12 meses al comienzo del estudio, dividido en cuatro grupos. La medición de la presión arterial nunca se había realizado a ninguno de los gatos: esta manipulación constituye el evento que genera el estrés del animal en este ejemplo.

Se ensayaron dos productos:

- 5 - la composición resultante de la presente invención preparada según el ejemplo 5 en un vaporizador de 20 mL;
- el producto comercial Feliway® vaporizador de 20 mL (Ceva, Francia), que contiene un análogo sintético de la fracción F3 (10%) y etanol c.s.p. 20 mL y que representa el control positivo que permite normalizar los resultados obtenidos con la composición preparada según el Ejemplo 5.

- 10 El estudio comprende un período de administración de 5 días y un período de descanso de al menos de 9 días. 2 grupos de 6 gatos recibieron primero el producto de ensayo y los otros 2 el control positivo. Luego, todos los gatos se cambiaron a la toma del otro producto de modo que cada producto fuera ensayado en los 24 gatos.

- 15 Se realizó la medición de la presión arterial de cada gato al comienzo y al final del período de exposición a la composición. Esta última se pulverizó durante tres días consecutivos después del día en que se realizó la primera medición de la presión arterial y el día en que se realizó la segunda medición de la presión arterial. Todos los productos se pulverizaron en 5 aplicaciones (volumen de producto 0,15 mL por aplicación) en cada rincón de cada sala de estudio 3 veces al día.

- 20 La aceptación de la medición de la presión arterial y del procedimiento global se evaluó teniendo en cuenta diferentes actitudes somáticas (que son características de comportamientos agresivos, desconfiados y calmados) y la intensidad de estos comportamientos. Esta evaluación permite obtener una puntuación del comportamiento de bienestar, que da como resultado una puntuación baja cuando el gato es sensible al estrés y una puntuación alta cuando el gato está calmado.

- 25 Estas observaciones de comportamiento se realizaron en diferentes momentos: 30-40 minutos antes de la manipulación, durante la manipulación, 30-40 minutos después de la manipulación y 4-5 horas después de la manipulación.

Para evaluar el impacto de la nueva composición, se calculó la media de las puntuaciones de estrés obtenidas con cada uno de los productos (producto ensayado y el control positivo Feliway®) en los distintos tiempos antes mencionados, durante el día 1 y nuevamente el día 5.

- 30 La diferencia de puntuaciones entre los días 1 (antes de la exposición a la composición) y 5 (al final del período de exposición) se comparó luego para la composición preparada según el ejemplo 5 normalizada utilizando el control positivo en estos puntos de evaluación para identificar el impacto de la nueva composición.

- 35 Los resultados del estudio mostraron una diferencia entre el control positivo y el producto ensayado según la invención en diferentes momentos (figura 2). Durante el evento estresante central (medición de la presión arterial), el producto ensayado según la invención proporcionó una reducción estadísticamente significativa del índice de estrés en comparación con el control positivo. 4 a 5 horas después de la medición de la presión arterial se observó una diferencia numérica muy pequeña, sin significación estadística.

- 40 La asociación del análogo sintético de la fracción F3 y de la nepetalactona permite una mejor gestión del estrés en gatos domésticos que con la fracción F3 sola (Feliway®). Dicha asociación puede ser una nueva herramienta para la gestión de los trastornos moderados del comportamiento, en particular en el caso de estrés inmediato o agudo. Esta composición también se puede utilizar para facilitar la adaptación y la socialización de mamíferos no humanos, en particular crías de gatos, y para aumentar las interacciones sociales y el comportamiento lúdico.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición calmante para mamíferos no humanos, que comprende entre 1% y 50% en peso/peso de al menos un ácido graso que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0,01% y 5% en peso/peso de nepetalactona, caracterizada por que dicho(s) ácido(s) graso(s) y dicha nepetalactona se encuentran en solución en un disolvente elegido entre alcoholes puros o en mezcla con agua, parafinas alifáticas, éteres glicólicos, éteres poliglicólicos o una mezcla de al menos dos de ellos.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el mamífero no humano es un felino.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que el felino es un gato doméstico.
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el contenido de ácidos grasos está comprendido entre 1% y 20% en peso/peso y más preferiblemente entre 1% y 15% en peso/peso.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que los ácidos grasos se eligen entre ácido oleico, linoleico, linolénico, palmítico, mirístico, azelaico, pimélico, cáprico, láurico o una mezcla de al menos dos de ellos.
- 15 6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que los ácidos grasos se eligen entre los ácidos grasos constitutivos de la fracción F3 de la feromona facial del gato.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que las parafinas alifáticas, los éteres glicólicos y los éteres poliglicólicos tienen un punto de ebullición comprendido entre 200°C y 330°C, preferiblemente entre 230°C y 310°C.
- 20 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que los éteres poliglicólicos se eligen entre éteres mono-, di- o tri- polipropilenglicólicos de metilo, de etilo, de propilo o de butilo.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la cual la nepetalactona utilizada es de origen sintético o introducida en forma de extracto de plantas,
10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que la nepetalactona utilizada procede de un extracto de *Nepeta cataria*.
- 25 11. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, en difusores eléctricos o vaporizadores para difundir una composición calmante.
12. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, en difusores eléctricos o vaporizadores para difundir una composición para prevenir los marcajes, tales como los marcajes urinarios y los arañazos en gatos.
- 30 13. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización para reducir las manifestaciones de estrés o de ansiedad en un mamífero no humano.
14. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización para prevenir y reducir los marcajes urinarios y los arañazos en gatos.
15. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización para facilitar la adaptación y la socialización de crías de gatos o para aumentar sus interacciones sociales.
- 35 16. Procedimiento de fabricación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, que consiste en poner en solución el(los) ácido(s) graso(s) en un disolvente en caliente y luego, cuando la mezcla sea homogénea, introducir a temperatura ambiente en dicha mezcla, la nepetalactona de origen sintético o en forma de extracto de plantas hasta la obtención de una composición homogénea.

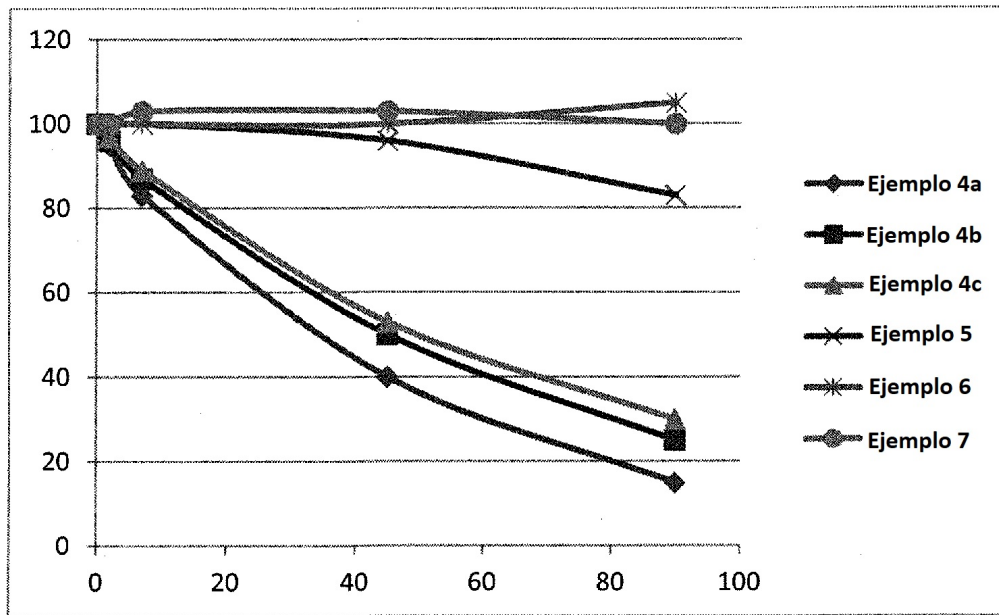


Figura 1

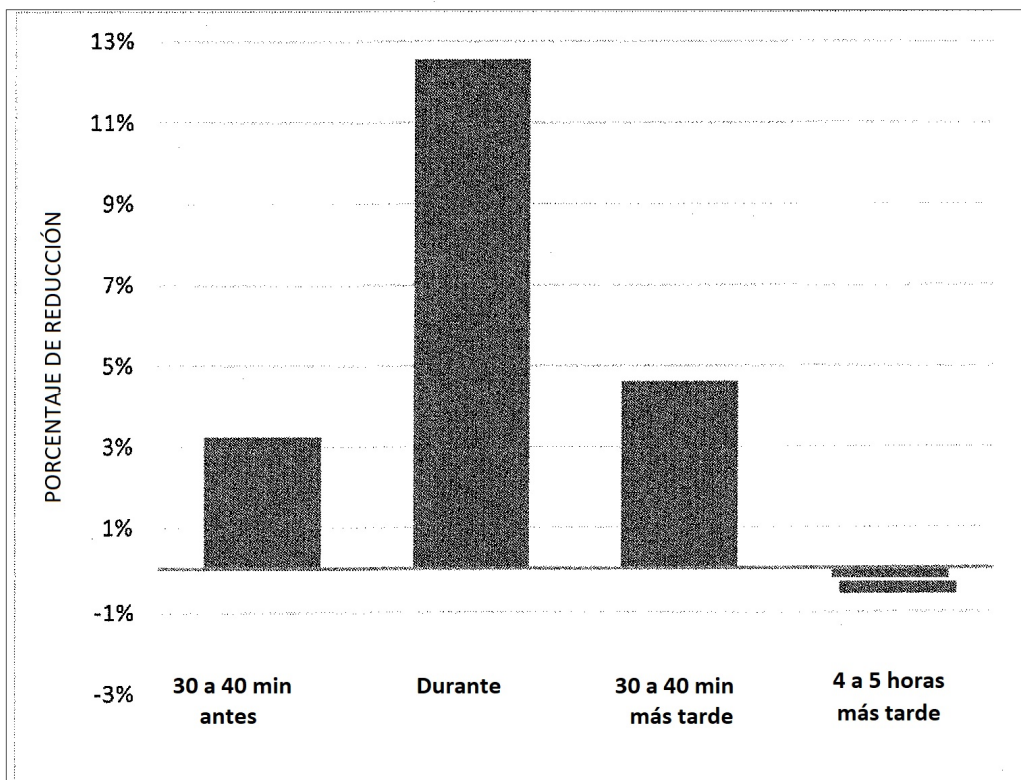


Figura 2