

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 675**

51 Int. Cl.:

A61K 35/55 (2015.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2015 PCT/IB2015/000495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2015 E 15728593 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022 EP 3119410**

54 Título: **Feromona calmante para gatos**

30 Prioridad:

18.03.2014 US 201461954771 P

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

29.09.2022

73 Titular/es:

**INSTITUT DE RECHERCHE EN SEMIOCHIMIE ET
ETHOLOGIE APPLIQUÉE (100.0%)**

Quartier Salignan

84400 Apt, FR

72 Inventor/es:

PAGEAT, PATRICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 923 675 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

Feromona calmante para gatos

5 Campo de la invención

La presente divulgación describe una composición semioquímica que comprende palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laureato de metilo, miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales que tienen un efecto calmante en gatos o efectos de facilitación social en gatos y un vehículo aceptable. Sin embargo tal composición no se reivindica. También se describen, pero no se reivindican, soluciones tales como formulaciones de unción puntual de larga duración. También se describen métodos para lograr el apaciguamiento en un gato y/o la facilitación social en gatos. La invención es como se define en las reivindicaciones. Se trata de una composición de unción para su uso en el tratamiento de estrés, ansiedad, agresividad en un gato como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un método para efectuar la facilitación social en un gato como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en el cual se usa una composición de unción.

Antecedentes y técnica anterior

20 Hay varias formas en que los gatos se comunican tal como la comunicación visual que comunica estados de ánimo e interacciones. Estas señales visuales incluyen la postura del cuerpo, expresiones, tamaño de la pupila, la erección del cabello y la posición de la cola. Es bien sabido que la posición de la cola hacia arriba indica una intención amistosa cuando el gato se acerca a otro animal o ser humano, mientras que la cola hacia abajo metida entre las piernas a menudo indica nerviosismo y/o sumisión. La comunicación táctil es cuando los gatos frotran partes de su cuerpo entre sí, se tocan la nariz y descansan o se acurrucan juntos. Esta es una forma de vínculo social entre los gatos. Las comunicaciones vocales se han clasificado como interacciones agonísticas, interacciones sexuales, interacciones madre-gatito e interacciones gato-ser humano. Se dice que los gatos tienen uno de los patrones de vocalización diferentes más grandes de todas las especies de carnívoros. Las comunicaciones olfativas en los gatos se usan extensamente para la comunicación. La comunicación olfativa puede ser a través del depósito de orina y heces, a través del roce de su piel y a través del rascado de sus patas.

Los gatos son más cariñosos y se portan bien cuando tienen el control de su entorno. Sin embargo, este control se pierde cuando los propietarios mueven muebles, traen nuevos muebles al ambiente de un gato, a través de una limpieza excesiva, mudarse y añadir un gato adicional al hogar. Cuando el entorno de los gatos se interrumpe, los gatos se desorientan, lo que puede conducir al estrés y al mal comportamiento.

A menudo se ha observado a los gatos frotándose la cara con objetos, individuos o en territorios específicos con el fin de marcar individuos en su territorio u objetos. Los gatos tienen glándulas sebáceas muy agrandadas alrededor de la boca, en su barbilla, en los canales auditivos, en el área perianal y en la cola. Al frotar estas áreas del cuerpo con objetos o personas, dejan un olor químico, que es tranquilizador para el gato.

Los gatos también tienen un órgano de Jacobsen u órgano vomeronasal, que se encuentra en el paladar duro de la boca y el tabique de la nariz. Este órgano contiene conductos que conducen a la boca y a la nariz. Este órgano proporciona un analizador de olores para el gato y se usa principalmente para analizar las feromonas de otros gatos. El olor se recoge en la boca del gato, donde usa su lengua para lanzar el olor hasta el órgano vomeronasal. El labio superior se curvará hacia arriba y la boca estará parcialmente abierta. Este gesto se conoce como la respuesta Flehmen, una palabra alemana que significa "curvatura de labios".

Las feromonas son sustancias liberadas por el cuerpo de especies particulares que causan una reacción predecible por otro individuo de la misma especie, que puede servir, por ejemplo, como un atrayente específico, comunicador social, estimulante sexual, calmante y afecta al comportamiento básico del animal. Existen diferentes tipos de feromonas, tales como las feromonas de agregación que funcionan en defensa contra los depredadores, selección de compañero y superación de la resistencia del hospedador mediante ataque masivo; feromonas de alarma, que se liberan cuando son atacados por un depredador; feromonas epidícticas, que los insectos reconocen para indicar a otros insectos que deben aferrarse a otro lugar; feromonas liberadoras, que son feromonas atrayentes que algunos organismos usan para atraer compañeros de una distancia de 3,2 km (dos millas) o más; feromonas de señalización, que provocan cambios a corto plazo, como la liberación de un neurotransmisor que activa una respuesta; feromonas cebadoras, que desencadenan un cambio de eventos de desarrollo; feromonas territoriales, que marcan el límite del territorio de un animal; feromonas de rastro, prevalentes en insectos, tales como las hormigas que depositan feromonas cuando regresan a su nido con comida; feromonas de información, que son indicativas de la identidad o territorio de un animal; feromonas sexuales, que indican la disponibilidad de la hembra para la cría; feromonas faciales de los gatos que evitan que los gatos orinen en un lugar marcado o para prevenir la ansiedad en los gatos o para familiarizarlos en un nuevo entorno; y feromonas calmantes, que disminuyen el estrés, la ansiedad y la agresividad en animales.

En 1977 Silverstein describió que los semioquímicos y las feromonas son mezclas de múltiples compuestos

(Silverstein, R.M.(1977) "Complexity, diversity and specificity of behavior-modifying chemicals;examples from Coleoptera and Hymenoptera", Chemical Control of Insect Behavior:Theory and Application. Editores H.H. Shorey & J.J.McKelvey pp.231-251 Nueva York: Plenum Press). Se sabe que las feromonas son semioquímicos intraespecíficos. (Wyatt T.D.(2003) "Pheromones and Animal Behavior. Communication by smell and taste", pp.1-4 Nueva York: Cambridge University Press).

El documento WO96/23414 y la patente de EE.UU. 5.709.863 desvelan una composición que comprende una emulsión que comprende una mezcla

de ácido oleico, ácido azelaico, ácido pimélico y ácido palmítico, siendo dicha mezcla capaz de evitar que los gatos orinen en un lugar marcado; y un compuesto de origen vegetal que tiene un efecto atractivo en los gatos. No es una feromona calmante aunque en algunos casos puede actuar para tener un efecto calmante en los gatos, tratando de esta manera la ansiedad de los gatos.

El documento WO99/37297 y las Patentes de EE.UU 6.054.481, 6.077.867, 6.169.113, 6.384.252 y 7.723.388 describen todas diversas feromonas calmantes de mamíferos y aves. Sin embargo, ninguna de estas patentes describe feromonas calmantes para gatos. El documento WO99/37297 y la Patente de EE.UU. 6.054.481 describen composiciones que comprenden mezclas de ácidos grasos o derivados de los mismos, que son diferentes de aquellas establecidas en las reivindicaciones adjuntas.

Pageat *et al.* (Vet. Clin. Small Anim. 33 (2003) 187-211) desvela que la combinación que consiste en ácido oleico, ácido palmítico y ácido linoleico, con componentes adicionales que son ácido mirístico, ácido láurico y ácido esteárico se encuentran en las reinas. No se desvelan intervalos de ingredientes. No se ha demostrado un efecto apaciguador en gatos.

Cozzi *et al.* (Journal of Veterinary Behavior Vol. 5 N.º1 (2010) 37) es un resumen que informa sobre la evaluación de una composición identificada por un nombre, es decir, una denominada "*feromona calmante de gatos materna (CAP)*", de contenido desconocido, sobre interacciones agresivas y afiliativas de gatos vivos adultos que viven en un grupo permanente. Este documento informa resultados no significativos.

Osborne, D.W. (resumen de J. Cosmet. Dermatol. dic de 2011; 10(4); 324-29) se refiere al campo de los cosméticos y describe que el dietilenglicol monoetil éter es un disolvente bien tolerado para la liberación de principios activos en la piel. Sin embargo, este documento sugiere que no todos los principios activos pueden penetrar en la piel a pesar de que hasta la mitad del disolvente de éter monoetílico de dietilenglicol lo haría, una vez aplicado sobre la piel.

El documento US 6.962.713 describe las denominadas formulaciones "de unción" para combatir parásitos. Los agentes antiparasitarios que consisten en uno o dos principios activos se administran a la piel de los animales a través de composiciones de unción. Este documento no se refiere al uso de composiciones semioquímicas.

En un aspecto, la presente divulgación describe una composición novedosa que contiene una feromona calmante de los gatos. Sin embargo, una composición tal no se reivindica como tal.

En otro aspecto, la presente divulgación describe una solución que comprende una feromona calmante de los gatos como una formulación de unción de larga duración. Sin embargo, una solución tal no se reivindica como tal.

En otro aspecto más, se desvela un método para calmar y/o efectuar la facilitación social en gatos. La invención se refiere a una composición de unción para su uso en el tratamiento de estrés, ansiedad, agresividad en un gato, siendo el contenido de dichas composiciones de unción como se define en las reivindicaciones. La invención también se refiere a un método para efectuar la facilitación social en un gato que comprende administrar a dicho gato una composición de unción cuyo contenido es como se define en las reivindicaciones. Las dichas composiciones de unción, que se usan como se establece en las reivindicaciones, abarcan un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.

Los aspectos logrados por la presente divulgación e invención se evidencian mediante el sumario de la invención, la descripción de las realizaciones preferidas y las reivindicaciones.

Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones.

La presente divulgación describe una composición que comprende una feromona calmante de los gatos que comprende palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.

5 En un aspecto, también se desvela, pero no se reivindica, una composición que comprende entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social.

10 En otro aspecto más se describe una composición que comprende entre el 19 % y el 26 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 14 % y el 20 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 26 % y el 32 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social.

15 Las composiciones, como se describe en el presente documento, pueden comprender además un vehículo aceptable. Este vehículo aceptable es un vehículo farmacéuticamente aceptable o un vehículo veterinario aceptable. Las composiciones también pueden contener una carga no tóxica o una composición potenciadora. Esta carga no tóxica puede ser ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno, glicerol y mezclas de los mismos. La composición potenciadora contiene compuestos orgánicos volátiles y mezclas de los mismos tales como aminas y ácidos grasos de derivados indólicos, ésteres de estas aminas y ácidos grasos, cetonas tales como acetona, alcoholes, esteroides y similares.

25 También se describe en el presente documento, pero no se reivindica, una composición de unción para el tratamiento del estrés, ansiedad, agresividad y/o facilitación social en un gato que comprende palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros del mismo y/o análogos estructurales del mismo que mantienen la actividad de apaciguamiento feromonal y/o la actividad de facilitación social y un vehículo aceptable para la aplicación percutánea localizada al gato.

30 En un aspecto, también se describe, pero no se reivindica, una composición de unción para el tratamiento del estrés, ansiedad, agresividad y/o facilitación social en un gato que comprende entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social.

40 En otro aspecto la composición de unción comprende entre el 19 % y el 26 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 14 % y el 20 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 26 % y el 32 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.

45 Una composición de unción que comprende el 22 % (% p/% p) de palmitato de metilo, el 17 % (% p/% p) de linoleato de metilo, el 28 % (% p/% p) de oleato de metilo, el 11 % (% p/% p) de estearato de metilo, el 11 % (% p/% p) de laurato de metilo y el 11 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social es otro aspecto más de la presente divulgación, aunque las composiciones no se reivindican como tales.

55 Las mezclas de ácidos grasos de éster metílico, como se usan en la presente invención, se usan en las composiciones de unción para el fin establecido en las reivindicaciones con un vehículo aceptable para la aplicación percutánea localizada al gato.

60 El vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato es un glicoléter, que puede ser dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monoisopropil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monofenil éter, dietilenglicol monobencil éter, dietilenglicol dimetil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monoisopropil éter, etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monobencil éter o etilenglicol dimetil éter.

La composición de unción también puede contener una carga no tóxica tales como ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno, glicerol y mezclas de los mismos.

65 También se desvela una composición de unción para su uso en el tratamiento del estrés, la ansiedad y la agresividad en un gato y/o para el tratamiento de la facilitación social en un gato. De acuerdo con la reivindicación 7, la unción se

administra cada catorce días.

5 La invención se refiere a una composición de unción para su uso en el tratamiento de estrés, ansiedad y agresividad en un gato, comprendiendo dicha composición de unción entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato, como se define en la reivindicación 1.

10 La invención también se refiere a un método para efectuar la facilitación social en un gato, comprendiendo dicho método administrar a dicho gato una composición que comprende entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato, como se define en la reivindicación 8.

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 es un perfil de cromatógrafo de gases/espectro de espectroscopía de masas de los componentes de la secreción de un gato en el Día 0, Día 14 y Día 28. En este perfil, se identificaron palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo y estearato de metilo.

25 La Figura 2 es un cromatógrafo tomado después de la monitorización de iones únicos (SIM) de los componentes en la secreción de un gato en el Día 0, Día 14 y Día 28. En este perfil, se identificaron palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo.

30 La Figura 3 es un diagrama que describe los experimentos realizados en el Ejemplo 3. Existieron cinco fases durante este estudio. Fase 0 cuando los gatos se prepararon y se trataron con la feromona calmante de gatos o un placebo. Fase 1 cuando se abrieron las jaulas y se liberaron los gatos en el pasillo y se dejaron deambular durante 5 minutos. Fase 2 cuando se observaron los gatos en el pasillo. Fase 3, la introducción de un conflicto de intereses, que consistía en un bol de comida para gatos. Fase 4, en la cual se observaba a los gatos con el conflicto de intereses y la Fase 5 donde se retiraba la comida y se observaba a los gatos. Estas observaciones se filmaron y se evaluaron por dos observadores.

35 Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

40 Como se usa en el presente documento, la palabra "gato" abarca a cualquier miembro de la familia *Felidae*, incluyendo los gatos domésticos comunes y los gatos salvajes, tigres, leones, leopardos, leones de montaña, lince, gatos monteses, guepardos, ocelotes y similares.

45 Por "feromona" se entiende una sustancia liberada por el cuerpo de una especie particular que provoca una reacción predicha por otro individuo de la misma especie, cuya sustancia puede servir como atrayente, comunicador social, calmante, estimulante sexual y similares. En el caso de la feromona calmante de gatos, como se describe en el presente documento, además de calmar al gato de condiciones extenuantes y desconocidas, también tiene la ventaja de dirigirse a la facilitación social.

Por "facilitación social" se entiende que los gatos que viven juntos en un hogar son familiares, afiliados y amigables entre sí y comparten un aroma grupal.

50 "Feromona calmante", como se usa en el presente documento, significa una feromona que calma, apacigua o alivia el estrés, la ansiedad y la agresividad en gatos.

55 Por "enfermedad asociada al estrés", como se usa en el presente documento, se entiende cualquier enfermedad cuyos síntomas aumentan debido al estrés.

60 "Efecto calmante", como se usa en el presente documento, se entiende una reducción del miedo, aprensión, ansiedad, así como las consecuencias físicas y de comportamiento asociadas al estrés y/o la facilitación social. Las consecuencias conductuales asociadas al estrés incluyen temblores, vocalización, señalización visual, agresión, actividades de desplazamiento y similares. Las consecuencias físicas asociadas al estrés incluyen cambios en la frecuencia cardíaca, cambios en los niveles de epinefrina, norepinefrina, ACTH, cortisol, glucosa y similares.

65 Por "composición potenciadora" se entiende una composición de feromonas activa que es específica de especie en gatos y que puede usarse para potenciar o actuar sinérgicamente con la composición feromonal calmante para los gatos para aumentar la eficacia en las especies específicas de la composición.

El término "solución" se refiere a un sólido o aceite que se dispersa en un líquido, ya sea por estar disuelto o en

suspensión.

5 Las formulaciones "de unción" son aquellas para la administración tópica de la feromona calmante de los gatos a un área limitada de gatos donde se absorbe por vía percutánea. Estas formulaciones de unción no provocan irritación ni toxicidad a los gatos. Estas formulaciones de unción cuando se aplican localmente a los gatos, se difundirán por todo el cuerpo del gato y después se secarán sin cristalizar. Estas formulaciones cuando están secas no afectan a la apariencia del pelaje del gato haciéndolo pegajoso o dejando cristales.

10 Por "vehículo aceptable" se entiende cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable o vehículo veterinario que no interfiera con la actividad de la composición de feromona calmante de gato y no sea tóxico para los gatos a los que se administra. Incluye disolventes, medios de dispersión, agentes retardantes de la absorción y similares. Estos vehículos farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 21ª edición 2005. Un vehículo aceptable puede ser, por ejemplo, glicol éteres. Puede añadirse a la feromona calmante de gato durante la formulación.

15 Más específicamente, se identificó una feromona que apacigua a los gatos que se deriva de las secreciones de la piel alrededor del área del omoplato a la cabeza por las orejas de los gatos. Estas composiciones están formadas por moléculas volátiles, siendo los componentes esenciales ésteres metílicos de ácidos grasos que comprenden palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo, sales de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de
20 facilitación social.

25 En un aspecto, se desvela una composición que comprende una feromona calmante de los gatos que comprende palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, miristato de metilo, laurato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.

30 En un aspecto, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.

35 En otro aspecto, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden entre el 19 % y el 26 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 14 % y el 20 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 26 % y el 32 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.
40

45 Una composición que comprende el 22 % (% p/% p) de palmitato de metilo, el 17 % (% p/% p) de linoleato de metilo, el 28 % (% p/% p) de oleato de metilo, el 11 % (% p/% p) de estearato de metilo, el 11 % (% p/% p) de laurato de metilo y el 11 % (% p/% p) de miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal o la actividad de facilitación social es otro aspecto más de la divulgación. Sin embargo, las composiciones no se reivindican como tales.

50 De acuerdo con un aspecto particular, la composición de feromonas calmante de los gatos de la presente descripción comprende una mezcla de palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo, miristato de metilo, sales así como sus análogos estructurales, que representan entre el 65 % y el 95 % (% p/% p) de la composición total, siendo los ingredientes restantes compuestos de carga no tóxica tales como ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno y glicerol. Más particularmente, ácido apróico, ácido azelaico, ácido propanoico, geraniol, octadecatrianol, hexacosanol, trimetilamina y metilamina pueden usarse como cargas no tóxicas.

55 Aunque no se reivindica, también puede añadirse una composición potenciadora que comprende entre el 5 % y el 35 % (% p/% p) a la composición feromonal, si se desea. Esta composición potenciadora comprende compuestos orgánicos volátiles y mezclas de los mismos. Este potenciador puede ser de naturaleza específica especie-especie. Los compuestos que pueden usarse en la composición potenciadora incluyen, pero no se limitan a aminas y ácidos grasos de derivados indólicos, ésteres de estas aminas y ácidos grasos, cetonas tales como acetona, alcoholes, esteroides y similares.
60

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de las composiciones feromonales de gato que se usan en las composiciones, descritas en el presente documento, incluyen las que son sales orgánicas o inorgánicas de los ésteres de ácidos grasos de palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo. Estas se conocen bien y se describen en Physician's Desk Reference, The Merck Index y Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo,

sodio, potasio, amonio, calcio y magnesio y sales formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares o sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico y similares.

5 Las composiciones descritas en el presente documento para su uso de acuerdo con las reivindicaciones, comprenden un vehículo aceptable que es un vehículo para la aplicación percutánea localizada a un gato. Este vehículo aceptable puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable o un vehículo veterinario aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador o vehículo aceptable que no interfiera con la actividad farmacéutica o veterinaria de la composición y que no sea tóxico para los gatos a los que se administra. Incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes retardantes de la absorción y similares. Estos vehículos farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 22^a edición 2012. Un vehículo aceptable puede ser, por ejemplo, solución salina, solución salina tamponada y similares. Puede añadirse a la composición después de su formulación. La invención se refiere específicamente a una composición de unción para su uso en el tratamiento del estrés, ansiedad, agresividad en un gato como se define en las reivindicaciones 1 a 7 y a un método para efectuar la facilitación social en un gato como se define en las reivindicaciones 8 a 14, donde la composición de unción abarca un vehículo para la aplicación percutánea localizada a un gato.

20 Generalmente se describe, pero no se reivindica, una composición de unción para el tratamiento del estrés, ansiedad, agresividad y/o facilitación social en un gato comprendiendo dicha composición de unción: palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo, miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros del mismo y análogos estructurales del mismo que mantienen la actividad de apaciguamiento feromonal o la actividad de facilitación social y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.

25 En un aspecto las composiciones de unción para su uso establecido en las reivindicaciones comprenden entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo.

30 En otro aspecto las composiciones de unción para su uso establecido en las reivindicaciones comprenden entre el 19 % y el 26 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 14 % y el 20 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 26 % y el 32 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 8 % y el 14 % (% p/% p) de miristato de metilo.

35 En otro aspecto las composiciones de unción para su uso establecido en las reivindicaciones comprende el 22 % (% p/% p) de palmitato de metilo, el 17 % (% p/% p) de linoleato de metilo, el 28 % (% p/% p) de oleato de metilo, el 11 % (% p/% p) de estearato de metilo, el 11 % (% p/% p) de laurato de metilo y el 11 % (% p/% p) de miristato de metilo.

40 En las composiciones de unción para su uso como se describe en el presente documento, el vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato es un glicoléter. Los glicoléteres que pueden usarse en las formulaciones de unción, como se describen en el presente documento incluyen dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monoisopropil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monofenil éter, dietilenglicol monobencil éter, dietilenglicol dimetil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monoisopropil éter, etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monobencil éter o etilenglicol dimetil éter. En una realización particular, el glicoléter que se usa en la formulación de unción es dietilenglicol monoetil éter, también conocido como transcuto[®].

50 Es otro aspecto de la divulgación, aunque no se reivindica, una composición de unción que comprende una feromona calmante de los gatos que comprende palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, estearato de metilo, laurato de metilo y miristato de metilo, sales de los mismos, derivados de los mismos, isómeros de los mismos y/o análogos estructurales de los mismos que mantienen la actividad calmante feromonal y/o la actividad de facilitación social para su uso para tratar el estrés, la ansiedad y la agresividad en los gatos.

55 La invención se refiere a composiciones de unción para su uso en el tratamiento del estrés, ansiedad, agresividad en un gato como se define en las reivindicaciones 1 a 7, siendo el contenido de dichas composiciones de unción como se define en las reivindicaciones.

60 La composición de unción para su uso como se establece en las reivindicaciones puede comprender además una carga no tóxica, como se establece en la reivindicación 5 o 6. Las cargas no tóxicas que pueden usarse en las composiciones de unción, como se describe en el presente documento, incluyen ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno, glicerol y mezclas de los mismos. Las composiciones potenciadoras como se desvelan en este documento pero no se establecen en las reivindicaciones contienen compuestos orgánicos volátiles y mezclas de los mismos tales como aminas y ácidos grasos de derivados indólicos, ésteres de estas aminas y ácidos grasos, cetonas tales como acetona, alcoholes, esteroides y similares.

65 En otro aspecto más se desvela un método para tratar el estrés, ansiedad y agresividad en un gato mediante la

administración al gato de la composición, como se describe en el presente documento, o la composición de unción, como se describe en el presente documento. La composición de unción puede administrarse cada catorce días y, por lo tanto, es una formulación de larga duración.

5 Un método para tratar la facilitación social en un gato mediante la administración al gato de la composición, como se describe en el presente documento, o la composición de unción, como se describe en el presente documento, es otra realización más de la presente divulgación. La composición de unción puede administrarse cada catorce días y, por lo tanto, es una formulación de larga duración.

10 La invención se refiere a un método para efectuar la facilitación social en un gato como se define en las reivindicaciones 8 a 14, que comprende administrar a dicho gato una composición de unción cuyo contenido es el establecido en las reivindicaciones.

15 Las composiciones, como se describe en el presente documento, pueden diluirse en diversas soluciones, como se establece a continuación y pueden usarse en diversas formas líquidas.

20 Las composiciones de la invención están en forma de formulación de unción. Se cree que las formulaciones de unción funcionan penetran percutáneamente en la piel de los gatos y después distribuyéndose en las glándulas sebáceas de la piel del gato. Por lo tanto, las glándulas sebáceas proporcionan un depósito natural para las composiciones de feromonas para calmar a los gatos que permiten que la composición se drene hacia los folículos de los gatos para volver a aplicarla a la piel y al pelo del gato.

25 Las formulaciones de unción prevén una administración tópica de soluciones, soluciones concentradas, soluciones micelares, microemulsiones o combinaciones de las mismas para aplicar en un punto del gato, que generalmente se encuentra entre los dos hombros.

30 El disolvente orgánico para el vehículo líquido incluye disolventes comúnmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación tales como glicoléteres, como se describe en el presente documento, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano, propilenglicol y similares, Estos disolventes se describen en, por ejemplo, Remington Pharmaceutical Science, 22ª edición (2012).

35 Las soluciones y las soluciones concentradas son bien conocidas en la técnica y tienen la feromona calmante de a los gatos dispersada en un líquido ya sea disuelta o en suspensión. Las soluciones concentradas contienen más soluto que las soluciones diluidas.

40 Las soluciones micelares son una dispersión de micelas en un disolvente. Tienen generalmente de 2 a 5 nanómetros de diámetro. No tienen un orden posicional de largo alcance, pero se distribuyen aleatoriamente en el disolvente. Las soluciones microcelulares pueden usarse en las composiciones de aplicación localizada descritas en el presente documento.

45 Las microemulsiones pueden usarse en las formulaciones de unción, descritas en el presente documento, que están compuestas por dispersiones líquidas de aceite y agua que se homogeneizan, se hacen transparentes y termodinámicamente estables mediante la adición de un tensioactivo y un co-tensioactivo. Las microemulsiones se forman cuando la tensión interfacial en la interfaz aceite/agua se lleva a un nivel muy bajo y la capa interfacial se mantiene altamente flexible y fluida. Tienen diámetros que varían en tamaño de 10 a 100 nanómetros.

50 La fase oleosa de la microemulsión puede estar formada por aceites vegetales o minerales, por glicéridos poliglicosilados insaturados o por triglicéridos. La fase oleaginosa representa de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % v/v de la microemulsión.

La fase acuosa en la microemulsión puede ser, por ejemplo, agua o derivados del glicol tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol y está presente en la microemulsión en aproximadamente el 1 % al 4 % (v/v).

55 Los tensioactivos que pueden usarse incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicosilados. Están presentes en la microemulsión a aproximadamente el 25 % al 75 % (v/v). Los cotensioactivos pueden ser alcoholes de cadena corta. El cotensioactivo está presente en la microemulsión en una cantidad del 10 % al 55 % (v/v).

60 En las composiciones de unción, como se describe en el presente documento, entre aproximadamente 1,5 g y 2,5 g de la feromona calmante de los gatos puede diluirse en el vehículo aceptable, como se describe en el presente documento, de aproximadamente 90 g a 110 g. En otra realización, se añaden 2,0 g de feromona calmante de los gatos a 100 g de transcutool.®

65 Los ésteres metílicos de ácidos grasos están disponibles en el mercado de diversas compañías químicas. Sin embargo, ya que son difíciles de solubilizar, el éster metílico de ácido graso generalmente se añade al disolvente en

agitación constante y a una temperatura entre aproximadamente 37 °C y aproximadamente 38 °C. En otro aspecto la temperatura es de aproximadamente 37,5 °C.

Una vez obtenidas, las composiciones desveladas en el presente documento pueden probar su efectividad para prevenir el estrés y/o la facilitación social en gatos. Los factores estresantes bien documentados son el transporte de gatos, trasladar a los gatos a un nuevo entorno, agregar un gato o gatos adicionales al hogar, mover muebles o comprar muebles nuevos que los gatos no conocen y similares. La aplicación de las composiciones en forma de una formulación para unción dorsal puntual dará como resultado una disminución del estrés en el gato o gatos, como lo indica su comportamiento social con respecto a otros gatos, cortisol salival, frecuencia cardíaca, menos agresión con otros gatos como lo demuestra un menor comportamiento en el cual la cola del gato se extiende y se mueve de lado a lado y menos comunicación vocal de agresión con otros gatos y animales.

Las composiciones descritas anteriormente se descubrieron después de un análisis detallado de las composiciones químicas que rodean los hombros a las orejas de un gato con una compresa estéril y analizando las composiciones químicas de las secreciones mediante cromatografía de gases/espectroscopia de masas (GC/EM) y monitorización de iones individuales (SIM). Se realizó una comparación de la cromatografía GC/EM en el día 0, en el día 14 y en el día 28, así como el análisis SIM.

Los espectros iniciales junto con el análisis estadístico revelaron que había de cuatro a seis compuestos, que eran palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo y estearato de metilo que se identificaron primero. Un análisis complementario usando SIM confirmó los 2 componentes faltantes adicionales de laurato de metilo y miristato de metilo.

Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención y ventajas de la misma, los siguientes ejemplos específicos se dan aquí después.

Ejemplos

Ejemplo 1: Aislamiento y Análisis de Componentes en Secreciones de Gatos

Se tomaron muestras de gato de la piel del gato entre los omoplatos y entre las orejas frotando una compresa durante dos minutos. Para el análisis en el tiempo cero (T0) y el día 14 (T14) se frotó la compresa desde los omoplatos hasta la cabeza del gato. Para el muestreo del día 28 (T28) se frotó la mitad de la zona desde los omoplatos hasta la cabeza. A continuación, la compresa se colocó inmediatamente en un matraz y se añadieron 4,0 g de diclorometano. Con el uso de una pipeta de vidrio, se recogió el disolvente y se roció el disolvente sobre la compresa. El procedimiento se repitió cinco veces. Al final del quinto lavado se recogió una muestra para análisis cromatográfico.

A continuación, las muestras se sometieron a cromatografía de gases/espectroscopia de masas (GC/EM) con un SHIMAZU QP 2010. La detección se efectuó al impacto usando (EI+) a una energía de 70 eV a 200 °CA. Se usó una columna Supelco tipo DB de 30 m de longitud (id=0,25 mm; película=0,25 µm con una división de 1/20 y una división/sin división de 1 minuto. Se inyectaron 2,0 µl de cada muestra.

El análisis GC/EM se realizó el día 0 (T0), el día 14 (T14) y el día 28 (T28).

Los resultados se analizaron usando una base de datos para obtener los espectros más probables. Las bases de datos que contienen tales datos son bien conocidas en la técnica.

Se descubrieron de cuatro a seis compuestos de semioquímicos tras el análisis de GC/EM: palmitato de metilo, linoleato de metilo, oleato de metilo, laurato de metilo, miristato de metilo y estearato de metilo. Véase, la Figura 1. Sin embargo, estaban presentes dos compuestos adicionales que tenían que ser identificados que tenían tiempos de retención de 16,25 y 18,71.

Para disminuir el umbral de detección se usó la técnica Monitorización de Ion individual para enfocar la detección únicamente en los fragmentos de las moléculas que se buscaban, que no estaban identificados pero tenían tiempos de retención de 16,25 y 18,71. También se realizó una monitorización de ion individual el día 0 (T0), el día 14 (T14) y el día 28 (T28).

El perfil cromatográfico para la Monitorización de Ion Individual puede encontrarse en la Figura 2. Un análisis posterior reveló la presencia de los dos compuestos de laurato de metilo y miristato de metilo.

Por lo tanto, la feromona calmante de los gatos está constituida por entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo.

Ejemplo 2: Fórmula de la feromona calmante para gatos como una unción

La feromona calmante de gatos descrita en el Ejemplo 1, que tiene seis ésteres metílicos de ácidos grasos diferentes, se formuló con transcutol®. Se mezclaron 2 gramos de feromona calmante de gatos con 100 gramos de transcutol®.

5 Ejemplo 3: Prueba de la feromona calmante de gatos frente a un placebo

Se obtuvieron dieciséis gatos para este ejemplo. Esta prueba tuvo 6 fases diferentes. La fase 0 consistía en obtener los dieciséis gatos y tratarlos con el placebo o la feromona calmante de gatos (CAP) y duró 10 minutos. Cada experimento se realizó usando dos gatos cada vez. Los dos gatos se colocaron en dos jaulas diferentes y se colocaron en un pasillo. El pasillo tenía 5 metros de largo y 1,80 metros de ancho. A continuación, se abrieron las jaulas y se dejó que los gatos deambularan libremente por el pasillo durante 5 minutos y se observaron sus movimientos durante la Fase 1. Durante la Fase 2 se observó un período previo al conflicto en el que los gatos se quedaron solos en el pasillo pero fueron observados durante 5 minutos. En la Fase 3 se introdujo un conflicto de interés en el pasillo consistente en un bol de comida. Este bol se introdujo en medio del pasillo y se observaron los gatos. En la Fase 4 fue el inicio del período de post-conflicto. Las Fases 3 y 4 se observaron durante 5 minutos. En la Fase 5 se retiró la comida para gatos y se colocaron los gatos en sus respectivas jaulas y se observaron durante 5 minutos.

20 Todo el experimento duró un total de 30 minutos y fue filmado. Se repitió veinticuatro veces usando diferentes gatos. Había dos observadores diferentes para este ejemplo.

Duración pre-conflicto

25 Los datos se calcularon utilizando el coeficiente de correlación de rangos de Spearman. Los resultados se enumeran a continuación. Para la longitud del pre-conflicto el $\rho=0,96460$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2 =0,93$, por lo tanto el 93 % de una coordinación entre los dos observadores, El valor de rho está entre 0,9 y 1, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

30 Duración post-conflicto

Para la duración del post-conflicto, el $\rho=0,5000$ y $p=0,0128 \Rightarrow \rho^2=0,25$ por lo tanto el 25 % de una coordinación. El valor de rho estuvo entre 0,4 y 0,7, por lo que solo hubo una correlación moderada entre los dos observadores. La coordinación entre los dos observadores fue sustancial y no se puede concluir con certeza que hubo acuerdo entre los dos observadores.

35 Frecuencia pre-conflicto

40 Para la frecuencia de preconflicto el $\rho=0,94939$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,90$ por lo tanto el 90 % de coordinación. El valor de rho estaba entre 0,9 y 1, por lo tanto, una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

Frecuencia post-conflicto

45 Para la frecuencia de post-conflicto el $\rho=0,72232$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,52$ por lo tanto el 52 % de coordinación. El valor de rho estaba entre 0,7 y 0,9, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación es marcada y puede concluirse que existe un buen acuerdo entre los dos observadores.

50 La conclusión fue que los dos observadores deberían volver a sus videos para evaluar más a fondo la duración del post-conflicto.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la duración posterior al contacto.

55 Duración pre-conflicto

Variable	Desviación media ± estándar tipo TT1	Desviación media ± estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
Duración pre-conflicto	24,542± 36,599	19,25 ± 40,66	-0,4315	0,6661	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la duración del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia de pre-contacto.

5 Frecuencia pre-conflicto

Variable	Desviación media ± estándar tipo TT1	Desviación media ± estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	Valor de P	Nivel de significación
Frecuencia pre-conflicto	0,9167± 1,2401	0,625 ± 1,4322	-0,6317	0,5276	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

10 Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia de post-contacto.

15 Frecuencia post-conflicto

Variable	Desviación media ± estándar tipo TT1	Desviación media ± estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	Valor de P	Nivel de significación
Frecuencia post-conflicto	0,2083± 0,5823	0 ± 0	-1,3844	0,1662	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso post-conflicto entre los dos grupos tratados.

20 Este ejemplo ilustra que el grupo de feromona calmante para gatos mostró una mayor duración de las interacciones afiliativas ($df=1$; $Z=1,299$; $p=0,1939$) y tiempo de proximidad ($df=1$; $Z=1,645$; $p=0,0999$). El grupo tratado con feromona calmante para gatos también tuvo una tasa de amenaza más baja ($df=1$; $Z=1,506$; $p=0,1319$ en comparación con el placebo control y que las interacciones afiliativas se mantuvieron después de la introducción del conflicto de interés ($df=11$; $S=21$; $p=0,0199$).

25 Ejemplo 4: Prueba de la feromona calmante de gatos frente a un placebo

Se realizó un segundo conjunto de pruebas como en el Ejemplo 3. Se realizaron nueve pruebas.

30 Duración pre-conflicto

35 Se llevó a cabo una verificación de la confiabilidad de los dos observadores usando el coeficiente de correlación de rangos de Spearman durante la duración pre-conflicto. Los resultados se enumeran a continuación. Para la duración del pre-conflicto el $\rho=0,99582$ y $p < 0,0001 \Rightarrow \rho^2 = 0,99$, por lo tanto el 99 % de una coordinación entre los dos observadores, El valor de ρ está entre 0,9 y 1, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

40 Duración post-conflicto

45 Para la duración del post-conflicto, el $\rho=0,5000$ y $p=1,705 \Rightarrow \rho^2=0,25$ por lo tanto el 25 % de una coordinación. El valor de ρ estuvo entre 0,4 y 0,7, por lo que solo hubo una correlación moderada entre los dos observadores. La coordinación entre los dos observadores fue sustancial y no se puede concluir con certeza que hubo acuerdo entre los dos observadores y también la diferencia no fue significativa.

Frecuencia pre-conflicto

Para la frecuencia de preconflicto el $\rho=0,97333$ y $p < 0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,95$ por lo tanto el 95 % de coordinación. El valor

de rho estaba entre 0,9 y 1, por lo tanto, una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

Frecuencia post-conflicto

5 Para la frecuencia de post-conflicto el $\rho=0,75000$ y $p<0,0199 \Rightarrow \rho^2=0,56$ por lo tanto el 56 % de coordinación. El valor de rho estaba entre 0,7 y 0,9, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación es marcada y puede concluirse que existe un buen acuerdo entre los dos observadores.

10 La conclusión fue que los dos observadores deberían volver a sus videos para evaluar más a fondo la duración del post-conflicto.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la duración pre-contacto.

15 Duración pre-conflicto

Variable	Desviación media \pm estándar tipo TT1	Desviación media \pm estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
Duración pre-conflicto	58,9 \pm 33,971	57,75 \pm 55,654	-0,1225	0,9025	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

20 No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia de pre-contacto.

25 Frecuencia pre-conflicto

Variable	Desviación media \pm estándar tipo TT1	Desviación media \pm estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
Frecuencia pre-conflicto	2/2 \pm 0,8367	1,875 \pm 2,0966	-0,8796	0,3791	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

30 No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia de post-contacto.

35 Frecuencia post-conflicto

Variable	Desviación media \pm estándar tipo TT1	Desviación media \pm estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	Valor de P	Nivel de significación
Frecuencia post-conflicto	0,5 \pm 0,866	0 \pm 0	-1,1739	0,2404	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso post-conflicto entre los dos grupos tratados.

40 Proximidad

Duración pre-conflicto

5 Se llevó a cabo una verificación de la confiabilidad de los dos observadores usando el coeficiente de correlación de rangos de Spearman durante la duración pre-conflicto. Los resultados se enumeran a continuación. Para la duración del pre-conflicto el $\rho=0,96804$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2 =0,94$, por lo tanto el 94 % de una coordinación entre los dos observadores, El valor de ρ está entre 0,9 y 1, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

10

Duración post-conflicto

15 Para la duración del post-conflicto, el $\rho=0,97891$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,96$ por lo tanto el 96 % de una coordinación. El valor de ρ estaba entre 0,9 y 1, por lo tanto, una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los dos observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

Frecuencia pre-conflicto

20 Para la frecuencia de preconflicto el $\rho=0,94412$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,89$ por lo tanto el 89 % de coordinación. El valor de ρ estaba entre 0,9 y 1, por lo tanto, una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación entre los observadores fue confiable y se podría concluir que el acuerdo entre los dos observadores fue casi perfecto.

25

Frecuencia post-conflicto

Para la frecuencia de post-conflicto el $\rho=0,85966$ y $p<0,0001 \Rightarrow \rho^2=0,74$ por lo tanto el 74 % de coordinación. El valor de ρ estaba entre 0,7 y 0,9, por lo tanto, hubo una correlación muy alta entre los dos observadores. La coordinación es marcada y puede concluirse que existe un buen acuerdo entre los dos observadores.

30

En conclusión todos los parámetros pueden ser analizados.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la duración pre-contacto.

35

Duración pre-conflicto

Variable	Desviación media \pm estándar tipo TT1	Desviación media \pm estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
Duración pre-conflicto	208,25 \pm 81,17	276,21 \pm 121,1	1,6454	0,0999	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

40

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la duración posterior al contacto.

45

Duración post-conflicto

Variable	Desviación media \pm estándar tipo TT1	Desviación media \pm estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
Duración pre-conflicto	185,67 \pm 110,9	216,04 \pm 104,11	0,7794	0,4357	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

ES 2 923 675 T3

Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia pre-conflicto.

Frecuencia pre-conflicto

5

Variable	Desviación media ± estándar tipo TT1	Desviación media ± estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	valor de p	Nivel de significación
frecuencia pre-conflicto	6,9583± 2,3785	5,375 ± 2,1651	-1,5054	0,1322	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

10 Luego se realizó el análisis utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney Wilcoxon para la frecuencia de post-conflicto.

Frecuencia post-conflicto

Variable	Desviación media ± estándar tipo TT1	Desviación media ± estándar tipo TT2	Ensayo estadístico	Valor de P	Nivel de significación
Frecuencia post-conflicto	4,9583± 2,4537	5,1667 ± 2,4802	0,3789	0,7047	NS ¹
NS ¹ :no significativo ($p \geq 0,05$) 2*significativo($0,01 \leq p < 0,05$) 3**muy significativo($0,001 \leq p < 0,01$) 4***altamente significativo ($p < 0,001$)					

15

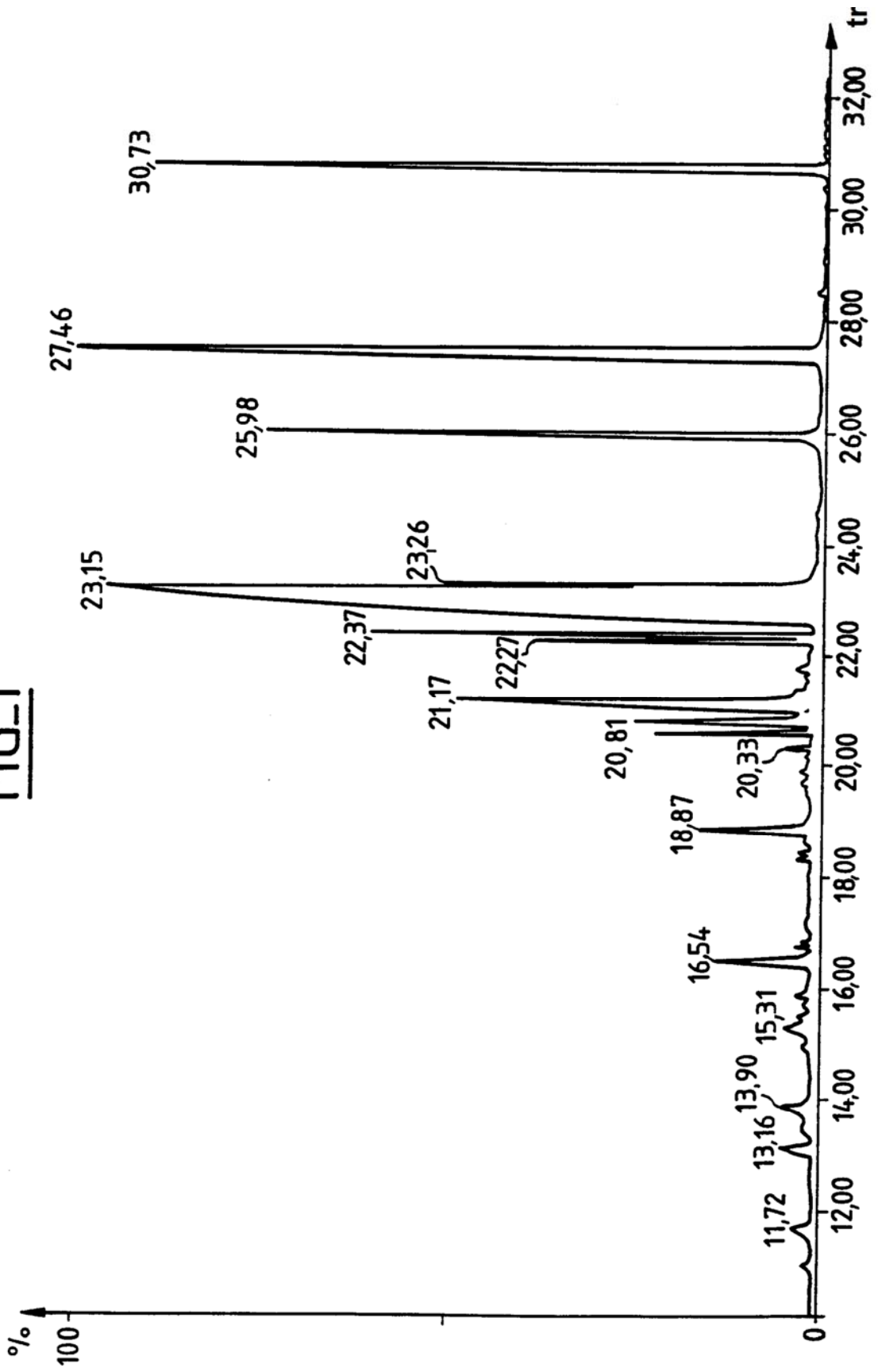
No hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del contacto amistoso previo al conflicto entre los dos grupos tratados.

20 Estos datos concuerdan con los del Ejemplo 3 y muestran que el grupo tratado con feromona calmante para gatos mostró una mayor duración de las interacciones afiliativas, tiempo pasado en proximidad, una menor tasa de amenazas e interacciones afiliativas se mantuvieron después de la introducción del conflicto de interés.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de unción para su uso para tratar estrés, ansiedad, agresividad en un gato, comprendiendo dicha composición de unción entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.
- 10 2. La composición de unción para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición de unción comprende el 22 % (% p/% p) de palmitato de metilo, el 17 % (% p/% p) de linoleato de metilo, el 28 % (% p/% p) de oleato de metilo, el 11 % (% p/% p) de estearato de metilo, el 11 % (% p/% p) de laurato de metilo y el 11 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.
- 15 3. La composición de unción para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde en la composición de unción, dicho vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato es un glicol éter.
- 20 4. La composición de unción para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la composición de unción, dicho vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato se selecciona de entre: dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monoisopropil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monofenil éter, dietilenglicol monobencil éter, dietilenglicol dimetil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monoisopropil éter, etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monobencil éter y etilenglicol dimetil éter.
- 25 5. La composición de unción para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición de unción comprende además una carga no tóxica.
- 30 6. La composición de unción para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en la composición de unción, dicha carga no tóxica se selecciona del grupo de ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno, glicerol y mezclas de los mismos.
- 35 7. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición de aplicación puntual se administra cada catorce días.
- 40 8. Un método para efectuar la facilitación social en un gato, comprendiendo dicho método administrar a dicho gato una composición de unción que comprende entre el 15 % y el 25 % (% p/% p) de palmitato de metilo, entre el 10 % y el 27 % (% p/% p) de linoleato de metilo, entre el 25 % y el 35 % (% p/% p) de oleato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de estearato de metilo, entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de laurato de metilo y entre el 5 % y el 15 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.
- 45 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición de unción comprende el 22 % (% p/% p) de palmitato de metilo, el 17 % (% p/% p) de linoleato de metilo, el 28 % (% p/% p) de oleato de metilo, el 11 % (% p/% p) de estearato de metilo, el 11 % (% p/% p) de laurato de metilo y el 11 % (% p/% p) de miristato de metilo y un vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato.
- 50 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde en la composición de unción, dicho vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato es un glicol éter.
- 55 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde en la composición de unción, dicho vehículo para la aplicación percutánea localizada al gato se selecciona de entre: dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol monoisopropil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monofenil éter, dietilenglicol monobencil éter, dietilenglicol dimetil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monoisopropil éter, etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monofenil éter, etilenglicol monobencil éter y etilenglicol dimetil éter.
- 60 12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición de unción comprende además una carga no tóxica.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde en la composición de unción, dicha carga no tóxica se selecciona del grupo de ácidos grasos, alcoholes, aminas, escualeno, glicerol y mezclas de los mismos.
14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha composición de aplicación puntual se administra cada catorce días.

FIG-1



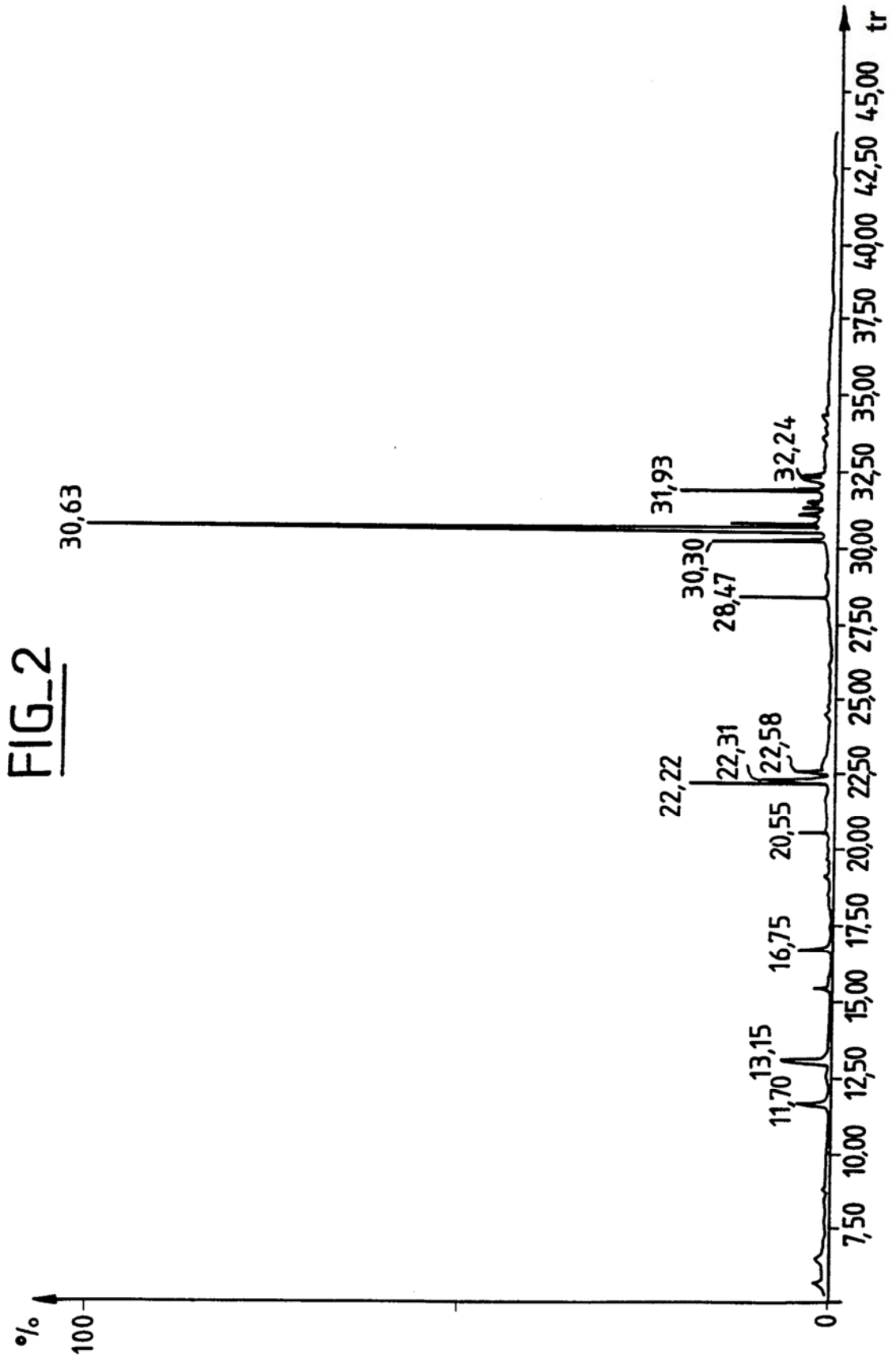
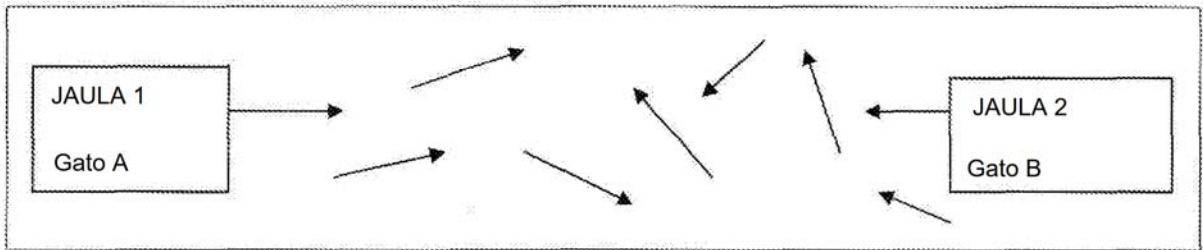


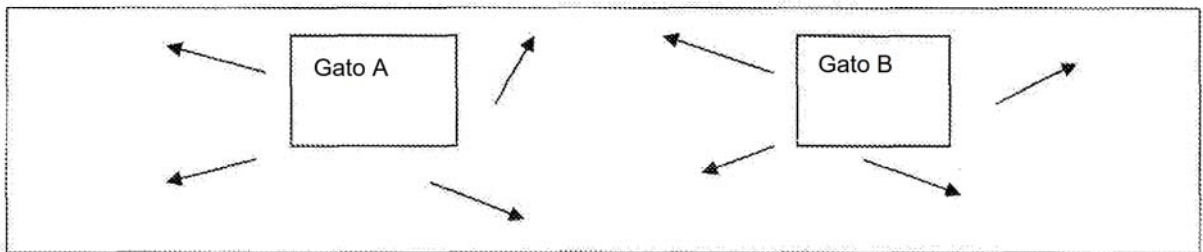
FIGURA 3

Fase 0: Preparación de dos gatos.
Tratamiento de los gatos con feromona calmante de gatos o placebo.

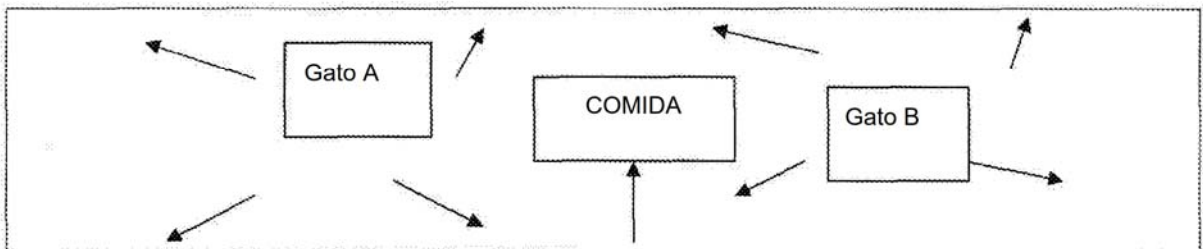
Fase 1: Abrir las jaulas y liberar a los gatos en el pasillo.
Dejar a los gatos vagar durante 5 minutos.



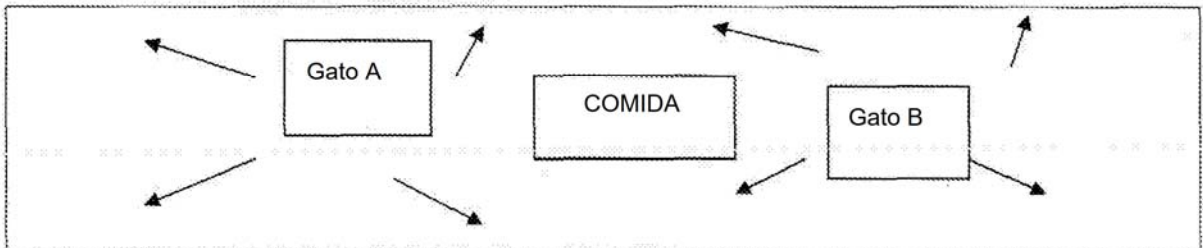
Fase 2: Observar a los gatos durante 5 minutos en el pasillo.



Fase 3: Introducción del conflicto de interés:
Un bol con comida



Fase 4: Observar el conflicto durante: 5 minutos



Fase 5: Quitar la comida y observar a los gatos durante: 5 minutos

La duración total para cada prueba fue: P0 10 min + P1 5 min + P2 5 min + P3 + P4 5 min + P5 = 30 minutos en total