



## Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2019 025593 5

### Dados do Depositante (71)

---

Depositante 1 de 1

**Nome ou Razão Social:** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** 48031918000124

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa

**Endereço:** Rua Quirino de Andrade, 215

**Cidade:** São Paulo

**Estado:** SP

**CEP:** 01049-010

**País:** Brasil

**Telefone:** 11 56270217

**Fax:** 11 56270103

**Email:** auin@unesp.br

### Dados do Pedido

---

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** PRODUTO COMPREENDENDO EXTRATO DE PIPER CUBEBA E SEU USO

**Resumo:** A presente invenção refere-se a um composto fitoterápico, para ser utilizado no controle de parasitos em animais. Sua composição, de acordo com a invenção, apresenta a vantagem de combater helmintos gastrintestinais, de maneira prática, eficaz e segura, com ação comprovada.

**Figura a publicar:** 1

## Dados do Procurador

---

### Procurador:

**Nome ou Razão Social:** Renan Padron Almeida

**Numero OAB:**

**Numero API:**

**CPF/CNPJ:** 33778301896

**Endereço:** Rua Joaquim Antunes 819

**Cidade:** São Paulo

**Estado:** SP

**CEP:** 05415012

**Telefone:** 1156270570

**Fax:**

**Email:** renan.padron@unesp.br

## Dados do Inventor (72)

---

### Inventor 1 de 7

**Nome:** RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO

**CPF:** 16548157800

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Professor do ensino superior

**Endereço:** Rod. Comandante João Ribeiro de Barros

**Cidade:** Dracena

**Estado:** SP

**CEP:** 17900-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

### Inventor 2 de 7

**Nome:** ROSANGELA DA SILVA LAURENTIZ

**CPF:** 15067005866

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Professor do ensino superior

**Endereço:** Av. Brasil 56, Centro

**Cidade:** Ilha Solteira

**Estado:** SP

**CEP:** 15385-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

### Inventor 3 de 7

**Nome:** MARIA GABRIELA FONTANETTI RODRIGUES

**CPF:** 34081512884

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Professor do ensino superior

**Endereço:** Rod. Comandante João Ribeiro de Barros

**Cidade:** Dracena

**Estado:** SP

**CEP:** 17900-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

**Inventor 4 de 7**

**Nome:** CLARA DE ARAUJO SANCHEZ

**CPF:** 39665316826

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Veterinário, patologista (veterinário) e zootecnista

**Endereço:** Rua José Valerio nº 45

**Cidade:** Dracena

**Estado:** SP

**CEP:** 17900-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

**Inventor 5 de 7**

**Nome:** JULIANA ALENCAR GONÇALVES

**CPF:** 44209841803

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Engenheiro, arquiteto e afins

**Endereço:** Rua Zeca da Cunha nº 1000

**Cidade:** Dracena

**Estado:** SP

**CEP:** 17890-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

**Inventor 6 de 7**

**Nome:** JOÃO VITOR FRANÇA PIROLA

**CPF:** 35707872817

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Estudante de Graduação

**Endereço:** Rua José Valério nº45

**Cidade:** Dracena

**Estado:** SP

**CEP:** 17900-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

**Inventor 7 de 7**

**Nome:** MARCIO LUÍS ANDRADE E SILVA

**CPF:** 66847877634

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua Demar Tozzi nº 521

**Cidade:** Franca

**Estado:** SP

**CEP:** 14404-600

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

#### Documentos anexados

---

| Tipo Anexo                          | Nome                           |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Procuração                          | Proc e Posse 07-2018.pdf       |
| Comprovante de pagamento de GRU 200 | Comprovante GRU 2 428562.pdf   |
| Relatório Descritivo                | Minuta final (f) relatorio.pdf |
| Reivindicação                       | Minuta final (f) reivindic.pdf |
| Desenho                             | Minuta final (f) desenho.pdf   |
| Resumo                              | Minuta final (f) resumo.pdf    |

#### Acesso ao Patrimônio Genético

---

- ☒ Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

#### Declaração de veracidade

---

- ☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

## PROCURAÇÃO

Pelo presente instrumento,

a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP 01.049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente UNESP, neste ato, representada por seu Magnífico Reitor, Prof. Dr. **SANDRO ROBERTO VALENTINI**, de acordo com o Art. 34, I de seu Estatuto, ou quem legalmente o substitua,

nomeia e constitui seu procurador, **RENAN PADRON ALMEIDA**, brasileiro, portador do RG nº 43.746.608-5, SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 337.783.018/96,

outorgando-lhe poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Intelectual – INPI e outras instituições competentes, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de

invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópias, termos de cessão de direitos, termos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade intelectual, incluindo, mas não se limitando, aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou de licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado

todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

São Paulo, 16 de julho de 2018.



UNESP

pl Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini

Reitor

SERGIO ROBERTO NOBRE  
VICE-REITOR NO EXERCÍCIO DA REITORIA

9.º TABELÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 124 - 9º andar - CEP 01047-000 - São Paulo  
Telefone: (11) 3258-2011 - Fax: (11) 2174-6858  
www.nopcartorio.com.br

Reconheço a 1 firma com valor econômico por semelhança de SERGIO ROBERTO NOBRE, do que dou fé.

Em tesº da verdade.

São Paulo/Capital, 24 de julho de 2018. Valor recebido R\$ 9,25  
\*Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba\*

ANDREI BARRETO DA SILVA



Agência UNESP de Inovação

Rua Quirino de Andrade, 215 – 9º andar - Centro

CEP: 01049-010, São Paulo/SP - Brasil

Fone: +55 11 5627 0696 - e-mail: [auin@unesp.br](mailto:auin@unesp.br)

# Termo de Posse e Compromisso do Professor Doutor Sandro Roberto Valentini como Reitor da UNESP

Quis dezasseis dias do mês de janeiro de dois mil e dezessete, às catorze horas e trinta minutos, no Teatro Santander, São Paulo, em sessão pública e solene do Conselho Universitário, o Professor Doutor Sandro Roberto Valentini, por este ato, toma posse na função de Reitor da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", com mandato de quatro anos, a contar de 15 de janeiro de 2017, conforme Decreto de nomeação de 28.11.2016, do excelentíssimo senhor Geraldo Alckmin, Governador do Estado de São Paulo, publicado no Diário Oficial do Estado de 29 de novembro de 2016 e retificado conforme publicação de 22 de dezembro de 2016. Na oportunidade, o empossado assume o compromisso de cumprir e fazer cumprir o Estatuto, o Regimento Geral e a legislação da UNESP, bem como as leis maiores do ensino no país. Para constar, foi elaborado o presente termo, assinado pelo Professor Doutor Julio Cezar Durigan, magnífico Reitor da UNESP, e pelo Professor Doutor Sandro Roberto Valentini, ora empossado. São Paulo, 16 de janeiro de 2017.

*[Handwritten signatures and initials]*

## 9.º TABELIÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 124 - 1.º ao 6.º andar - CEP 01047-000 - São Paulo  
Telefone: (11) 3259-2611 - Fax: (11) 2174-6858  
www.noscartorio.com.br

Reconheço as 3 firmas sem valor econômico por semelhança de JULIO CEZAR DURIGAN, SANDRO ROBERTO VALENTINI, MARIA DALVA SILVA PAGOTTO. do que dou fé.

Em tes. da verdade. GUSTAVO FONTANA ANDOLPHO -  
São Paulo/Capital, 16 de janeiro de 2017. Valor recebido R\$ 17,10  
"Válido somente contra a falsificação. Selos pagos por verba"



S. Paulo, 06 MAR 2017





do Rote: Rua Rui Barbosa: 1.213,18 m² de recapamento, no trecho entre as Ruas Luiz Gonzaga e Rm de Janeiro; Rua Luiz Gonzaga: 868,50 m² de recapamento, no trecho entre as Ruas Rui Barbosa e Bernardino Pinto.

**PARÁGRAFO ÚNICO:** Inalterado.  
**CLÁUSULA SEGUNDA:** A Cláusula Terceira, que trata das Obrigações dos Partícipes, passa a ter a seguinte redação: Para a execução do presente Convênio o ESTADO e o MUNICÍPIO terão as seguintes obrigações:

I - COMPETE AO ESTADO:

a) Inalterada;

b) Inalterada;

c) Inalterada;

d) Inalterada;

e) Inalterada;

f) Inalterada;

g) Inalterada;

h) Inalterada;

i) Inalterada;

j) Inalterada;

k) Inalterada;

l) Inalterada;

m) Inalterada;

n) Inalterada;

o) Inalterada;

p) Inalterada;

q) Inalterada;

r) Inalterada;

s) Inalterada;

t) Inalterada;

u) Inalterada;

v) Inalterada;

w) Inalterada;

x) Inalterada;

y) Inalterada;

z) Inalterada;

aa) Inalterada;

ab) Inalterada;

ac) Inalterada;

ad) Inalterada;

ae) Inalterada;

af) Inalterada;

ag) Inalterada;

ah) Inalterada;

ai) Inalterada;

aj) Inalterada;

ak) Inalterada;

al) Inalterada;

am) Inalterada;

an) Inalterada;

ao) Inalterada;

ap) Inalterada;

aq) Inalterada;

ar) Inalterada;

as) Inalterada;

at) Inalterada;

au) Inalterada;

av) Inalterada;

aw) Inalterada;

ax) Inalterada;

ay) Inalterada;

az) Inalterada;

ba) Inalterada;

bb) Inalterada;

bc) Inalterada;

bd) Inalterada;

be) Inalterada;

bf) Inalterada;

bg) Inalterada;

bh) Inalterada;

bi) Inalterada;

bj) Inalterada;

bk) Inalterada;

bl) Inalterada;

bm) Inalterada;

bn) Inalterada;

bo) Inalterada;

bp) Inalterada;

bq) Inalterada;

br) Inalterada;

bs) Inalterada;

bt) Inalterada;

bu) Inalterada;

bv) Inalterada;

bw) Inalterada;

bx) Inalterada;

by) Inalterada;

bz) Inalterada;

ca) Inalterada;

cb) Inalterada;

cc) Inalterada;

cd) Inalterada;

ce) Inalterada;

cf) Inalterada;

cg) Inalterada;

ch) Inalterada;

ci) Inalterada;

cj) Inalterada;

ck) Inalterada;

cl) Inalterada;

cm) Inalterada;

cn) Inalterada;

co) Inalterada;

cp) Inalterada;

cq) Inalterada;

cr) Inalterada;

cs) Inalterada;

ct) Inalterada;

cu) Inalterada;

cv) Inalterada;

cw) Inalterada;

cx) Inalterada;

cy) Inalterada;

cz) Inalterada;

da) Inalterada;

db) Inalterada;

dc) Inalterada;

dd) Inalterada;

de) Inalterada;

df) Inalterada;

dg) Inalterada;

dh) Inalterada;

di) Inalterada;

dj) Inalterada;

dk) Inalterada;

dl) Inalterada;

dm) Inalterada;

dn) Inalterada;

do) Inalterada;

dp) Inalterada;

dq) Inalterada;

dr) Inalterada;

ds) Inalterada;

dt) Inalterada;

du) Inalterada;

dv) Inalterada;

dw) Inalterada;

dx) Inalterada;

dy) Inalterada;

dz) Inalterada;

ea) Inalterada;

eb) Inalterada;

ec) Inalterada;

ed) Inalterada;

ee) Inalterada;

ef) Inalterada;

eg) Inalterada;

eh) Inalterada;

ei) Inalterada;

ej) Inalterada;

ek) Inalterada;

el) Inalterada;

em) Inalterada;

en) Inalterada;

eo) Inalterada;

ep) Inalterada;

eq) Inalterada;

er) Inalterada;

es) Inalterada;

et) Inalterada;

eu) Inalterada;

ev) Inalterada;

ew) Inalterada;

ex) Inalterada;

ey) Inalterada;

ez) Inalterada;

fa) Inalterada;

fb) Inalterada;

fc) Inalterada;

fd) Inalterada;

fe) Inalterada;

ff) Inalterada;

fg) Inalterada;

fh) Inalterada;

fi) Inalterada;

fj) Inalterada;

fk) Inalterada;

fl) Inalterada;

fm) Inalterada;

fn) Inalterada;

fo) Inalterada;

fp) Inalterada;

fq) Inalterada;

fr) Inalterada;

fs) Inalterada;

ft) Inalterada;

fu) Inalterada;

fv) Inalterada;

fw) Inalterada;

fx) Inalterada;

fy) Inalterada;

fz) Inalterada;

ga) Inalterada;

gb) Inalterada;

gc) Inalterada;

gd) Inalterada;

ge) Inalterada;

gf) Inalterada;

gg) Inalterada;

gh) Inalterada;

gi) Inalterada;

gj) Inalterada;

gk) Inalterada;

gl) Inalterada;

gm) Inalterada;

gn) Inalterada;

go) Inalterada;

gp) Inalterada;

gq) Inalterada;

gr) Inalterada;

gs) Inalterada;

gt) Inalterada;

gu) Inalterada;

gv) Inalterada;

gw) Inalterada;

gx) Inalterada;

gy) Inalterada;

gz) Inalterada;

ha) Inalterada;

hb) Inalterada;

hc) Inalterada;

hd) Inalterada;

he) Inalterada;

hf) Inalterada;

hg) Inalterada;

hh) Inalterada;

hi) Inalterada;

hj) Inalterada;

hk) Inalterada;

hl) Inalterada;

hm) Inalterada;

hn) Inalterada;

ho) Inalterada;

hp) Inalterada;

hq) Inalterada;

hr) Inalterada;

hs) Inalterada;

ht) Inalterada;

hu) Inalterada;

hv) Inalterada;

hw) Inalterada;

hx) Inalterada;

hy) Inalterada;

hz) Inalterada;

ia) Inalterada;

ib) Inalterada;

ic) Inalterada;

id) Inalterada;

ie) Inalterada;

if) Inalterada;

ig) Inalterada;

ih) Inalterada;

ii) Inalterada;

ij) Inalterada;

ik) Inalterada;

il) Inalterada;

im) Inalterada;

in) Inalterada;

io) Inalterada;

ip) Inalterada;

iq) Inalterada;

ir) Inalterada;

is) Inalterada;

it) Inalterada;

iu) Inalterada;

iv) Inalterada;

iw) Inalterada;

ix) Inalterada;

iy) Inalterada;

iz) Inalterada;

ja) Inalterada;

jb) Inalterada;

jc) Inalterada;

jd) Inalterada;

je) Inalterada;

jf) Inalterada;

gj) Inalterada;

gh) Inalterada;

gi) Inalterada;

gj) Inalterada;

gk) Inalterada;

gl) Inalterada;

gm) Inalterada;

gn) Inalterada;

go) Inalterada;

gp) Inalterada;

gq) Inalterada;

gr) Inalterada;

gs) Inalterada;

gt) Inalterada;

gu) Inalterada;

gv) Inalterada;

gw) Inalterada;

gx) Inalterada;

gy) Inalterada;

|                                                                                        |                                                 |                                   |                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| No. compromisso banco<br>1032661000100002                                              | No. compromisso cliente<br>428562/DS1 101009853 | Data do Crédito<br>29/11/2019     | Valor<br>70,00                                          |
| Convênio<br>0033-0239-004900019792                                                     |                                                 | Data da Solicitação<br>29/11/2019 | Agência/Conta Corrente<br>0239 / 000430023105           |
| Nome/Razão Social do Pagador Original<br>UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE       |                                                 |                                   | CPF/CNPJ do Pagador Original<br>48.031.918/0001-24      |
| Nome/Razão Social do Beneficiário Original<br>INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUST |                                                 |                                   | CPF/CNPJ do Beneficiário Original<br>42.521.088/0001-37 |
| Nome/Razão Social do Pagador Efetivo<br>FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENT                 |                                                 |                                   | CPF/CNPJ do Pagador Efetivo<br>57.394.652/0001-75       |
| Instituição Financeira Favorecida<br>001 - BANCO DO BRASIL S.A.                        |                                                 |                                   |                                                         |
| Código de Barras<br>00190.00009 02940.916196 12428.562172 6 80990000007000             |                                                 |                                   |                                                         |
| Valor Nominal<br>70,00                                                                 | Desc. / Abat.<br>0,00                           | Juros<br>0,00                     | Valor a Pagar<br>70,00                                  |
| Tipo de Serviço<br>Pagamento Fornecedor                                                |                                                 |                                   |                                                         |
| Complemento do Tipo de Serviço                                                         |                                                 |                                   |                                                         |

Autenticação Bancária  
11CBC4E29EEAF7172C6C365

**Central de Atendimento Santander Empresarial**  
4004-2125 (Regiões Metropolitanas)  
0800 726 2125 (Demais Localidades)  
0800 723 5007 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)

**SAC** - Atendimento 24h por dia, todos os dias.  
0800 762 7777  
0800 771 0401 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)

**Ouvidoria** - Das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, exceto feriado.  
0800 726 0322  
0800 771 0301 (Pessoas com deficiência auditiva ou de fala)



**EXTRATO DE *PIPER CUBEBA* E SEU USO****Campo da invenção:**

[001] A presente invenção se insere no campo da medicina veterinária, mais precisamente na área de fitoterapia e produtos naturais, e descreve um produto de uso veterinário a partir do extrato etanólico da *Piper cubeba* como forma de controle e tratamento anti-parasitário em animais.

**Fundamentos da invenção:**

[002] As doenças parasitárias representam um impacto negativo em potencial para a produção animal, comprometendo muitas vezes o processo de transformação dos fatores de produção em produtos de origem animal (STOTZER et al., 2014). No Brasil, as perdas causadas pelos efeitos negativos do parasitismo sobre a produtividade de ruminantes foram estimadas em 13,96 bilhões de dólares/ano, sendo mais da metade (US\$ 7,10 bilhões) relacionadas somente aos nematoides gastrintestinais (GRISI et al., 2014).

[003] Os gêneros de maior ocorrência são *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Oesophagostomum* spp. e *Strongyloides* spp., de acordo com Amarante (1995), dando ênfase aos da família *Trichostrongylidae*, com maior importância e patogenicidade nas infecções. Apesar de cada espécie apresentar peculiaridades em relação ao seu ciclo evolutivo, de forma geral, ele ocorre do seguinte modo: os parasitas adultos vivem no trato digestório dos animais, onde realizam a postura de grande quantidade de ovos, que são eliminados para o ambiente com as fezes. Desses ovos eclodem larvas de primeiro estágio (L1), que, após um período de desenvolvimento, mudam de cutícula e dão origem

a larvas de segundo estágio (L2), as quais, por sua vez, dão origem às larvas infectantes de terceiro estágio (L3), isto é, aptas a parasitar um novo hospedeiro. Ruminantes, ao pastejar, ingerem a pastagem contaminada pelas larvas infectantes, que retomam o desenvolvimento no aparelho digestivo do animal, sofrem mudas e originam as fêmeas e os machos adultos, os quais darão sequência ao ciclo evolutivo do parasita. No caso de algumas espécies de nematódeos, a larva infectante permanece no interior do ovo, e a eclosão só ocorre após a ingestão deste.

[004] O controle desses parasitos é basicamente realizado por meio de tratamentos que permanecem essencialmente químicos com uso de drogas anti-helmínticas. Entretanto, o uso indiscriminado dessas drogas pode levar a uma queda em sua eficácia, devido ao aparecimento de cepas resistentes a vários princípios ativos disponíveis comercialmente. A resistência parasitária é um fator que diminui a eficácia de um fármaco contra os parasitos, se utilizado nas mesmas condições e após um determinado período de tempo, ou seja, os parasitos desenvolvem uma capacidade de sobreviver ao anti-helmíntico, sendo esta característica hereditária; assim a resistência avança devido à pressão de seleção e a possibilidade de indivíduos resistentes se reproduzirem e gerarem indivíduos naturalmente resistentes (MOLENTO et al., 2004). Desta forma, as pesquisas ultimamente vêm sendo direcionadas à busca por tratamentos alternativos tais como a fitoterapia.

[005] Produtos naturais oriundos de espécies vegetais apresentam grande importância no desenvolvimento de novos medicamentos. A *Piper cubeba* é uma planta nativa

da Indonésia que nas últimas décadas, por suas propriedades medicinais, vem sendo estudada no tratamento de doenças, principalmente pela presença de lignanas bioativas como a hinoquinina, cubebina, diidrocubebina, entre outras (Laurentiz et al., 2015; Niwa et al., 2013; Elfami et al., 2007; Medola et al., 2007). As lignanas consistem em metabólitos secundários que apresentam uma ampla gama de propriedades biológicas. Entre essa grande variedade estrutural de lignanas estudadas em plantas, destaca-se a cubebina que vem se tornando alvo de estudo por vários grupos de pesquisa, principalmente a fim de potencializar propriedades farmacológicas. A cubebina tem presença em várias espécies de plantas, porém na *Piper cubeba* possui quantidades consideráveis, sendo esta atualmente a principal fonte de extração (PISSURNO e LAURENTIZ, 2017).

[006] Sabendo-se que os helmintos gastrintestinais apresentam resistência à maioria dos fármacos disponíveis no mercado e que há uma necessidade eminente na busca por novos compostos anti-parasitários, no intuito de solucionar tais problemas, desenvolveu-se a presente invenção com a vantagem de combater helmintos gastrintestinais de maneira prática, eficaz e segura.

[007] Assim, a presente invenção trata de um produto de uso veterinário a partir do extrato etanólico da *Piper cubeba* como forma de controle e tratamento anti-parasitário em animais.

**Estado da técnica:**

[008] O documento de patente EP 2182966 apenas descreve o estado da arte empregando o extrato de *Piper Cubeba* para tratamento fitoterápico. Já a presente

invenção, de forma diferente, trata-se de um produto a base de extrato vegetal para tratamento de doenças parasitárias as quais acometem animais domésticos.

[009] O documento de patente US 9248156 apenas descreve o estado da arte emprego de extrato de *Piper Cubeba* para tratamento fitoterápico. Por outro lado, a presente invenção refere-se um composto a base de extrato vegetal para tratamento veterinário de doenças causadas por helmintos.

[0010] O documento de patente CN 101904898, apenas descreve o estado da arte emprego de extrato de *Piper Cubeba* para tratamento fitoterápico. Diferentemente, a presente invenção lida com helmintoses do trato gastrintestinal causadas, por exemplo, por *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Ostertagia ostertagi*, *O. lyrata*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (syn. *mcmasteri*), *C. spatula*, *Bunostomum phlebotomum*, *B. trigonocephalum*, *Capillaria bovis*, *Trichostrongylus axei*, *T. longispicularis*, *T. colubriformis*, *Strongyloides papillosus*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatus*, *Trichuris* spp., e *Nematodirus* spp., (*N. helvetianus*, *N. spathiger*). A infecção por nematóide também pode ser causada por um verme pulmonar, por exemplo, *Dictyocaulus viviparus*.

[0011] O documento intitulado *Phytochemistry of the genus Piper - Phytochemisrry*, Vol. 46, No. 4, pp. 591-673, 1997 se refere ao estudo seminal no que tange as propriedades de *Piper Cubeba*. Já a presente invenção revela um estudo relacionado especificamente a ação anti-helmíntica do extrato da *Piper cubeba* e seus constituintes, como as moléculas bioativas que promovem respectiva

atividade.

[0012] Assim, a presente invenção proporciona, de maneira inesperada, um produto fitoterápico que é capaz de controlar e tratar animais como um anti-parasitário a partir do extrato etanólico da *Piper cubeba*. Adicionalmente, a presente invenção revelou um menor custo de produção quando comparada com outras drogas sintéticas, consequentemente com possibilidade menor preço final para o produto. Sendo de fácil aplicação, com curto período de carência e nenhum efeito colateral, sendo, portanto, uma alternativa mais econômica além de sustentável em termos de contaminação por resíduos nos produtos de origem animal e também no ambiente.

**Sumário da invenção:**

[0013] A presente invenção se insere no campo da medicina veterinária, mais precisamente na área de fitoterapia e produtos naturais, e descreve um produto de uso veterinário a partir do extrato etanólico da *Piper cubeba* como forma de controle e tratamento anti-parasitário em animais.

**Breve descrição das figuras:**

[0014] Para obter uma visualização total e completa do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se fazem referências, conforme se segue.

[0015] A figura 1 representa, graficamente, a dinâmica da contagem de ovos por gramas de fezes dos três grupos durante 42 dias e percentual de redução (R-OPG) no grupo tratado com o produto testado, em que os pontos vermelhos referem-se à aplicação do extrato bruto da *Piper cubeba*

[0016] A figura 2 representa, graficamente, a

dinâmica da contagem de ovos por gramas de fezes dos três grupos durante 35 dias e percentual de redução (R-OPG) no grupo tratado com o produto testado, em que o ponto azul representa aplicação do extrato bruto da *Piper cubeba*.

**Descrição detalhada da invenção:**

[0017] A presente invenção refere-se a um produto de uso veterinário a partir do extrato etanólico da *Piper cubeba* como forma de controle e tratamento anti-parasitário em animais.

[0018] Os referidos animais podem ser selecionados como mamíferos em geral, porém, preferivelmente, rebanhos de ruminantes, tais como ovinos e bovinos.

[0019] Em adição, o referido produto da presente invenção revelou ter aplicação no tratamento de pelo menos uma das doenças parasitárias selecionadas do grupo que compreende infecções causadas por helmintos gastrintestinais tais como os gêneros: *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomun*, etc.

[0020] O referido produto é para ser administrado pela via oral, podendo ser encontrado nas formas líquidas ou sólidas tais como soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, pós, porém, não se limitando a estas.

[0021] Ainda, o produto compreende 2,5g de extrato etanólico de *Piper cubeba* a cada 100 ml, o que representa uma concentração de 2,5% do produto, utilizado preferivelmente 5 mg por kg de peso vivo.

[0022] Cabe ressaltar que o produto aqui revelado pode ser obtido por métodos convencionais conhecidos pela pessoa versada na técnica, em particular, métodos de

extração alcóolica.

[0023] De modo a exemplificar a presente invenção, são apresentados os exemplos a seguir. No entanto, deve ser ressaltado que os referidos exemplos têm a finalidade de facilitar o entendimento da invenção, sem, contudo, limitá-la aos mesmos. Dessa forma, variáveis similares aos exemplos também estão dentro escopo invenção.

**EXEMPLOS:**

***Preparo do extrato:***

[0024] Foram importadas sementes de *Piper cubeba* da Índia, já secas, as quais foram trituradas (500g) e colocadas em um frasco contendo 1,5L de etanol 70%. O frasco foi mantido em agitação durante 7 dias em temperatura ambiente (23°C). Após 7 dias o material foi filtrado e em seguida rotaveaporado, conforme a técnica preconizada por Simões et al. (1999), e o resíduo foi mantido congelado até o uso. A solução oriunda da extração foi avaliada na concentração de 25mg/ml em doses de 2,5 e 5 mg/kg de peso vivo, sendo bem inferior que a utilizada em testes realizados anteriormente com ratos Wistar por Perazzo et al. (2013), onde a DL50 foi superior a 2000 mg/kg, posteriormente confirmado por Moud et al. (2016).

***Estudo 1: Três doses: Administração por via oral de 2,5 mg/kg de peso vivo (PV) de extrato bruto da Piper cubeba, a cada 14 dias:***

[0025] Foi realizado o Teste de Eficácia em um rebanho naturalmente infectado, utilizando 33 ovinos da raça Santa Inês, machos e fêmeas, que permaneceram todo o experimento no mesmo piquete. Foram examinados, pesados e identificados individualmente no dia 0 (zero), coletadas

amostras fecais para determinação do número de ovos de helmintos por grama de fezes (OPG) e posterior distribuição dos animais em três grupos homogêneos conforme o OPG e peso. Um grupo foi mantido sem tratamento anti-helmíntico (controle positivo) e os outros dois foram tratados, um com extrato 2,5 mg/kg de PV (produto em teste) a cada 14 dias e o outro com Fosfato de Levamisol 10 mg/kg de PV (controle negativo) em única dose no D0.

[0026] As coletas das fezes foram realizadas nos dias 0, 4, 10, 14, 21, 28, 35 e 42 diretamente da ampola retal de cada animal para realização de exames coprológicos: no laboratório de Parasitologia e Sanidade Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas (UNESP/Câmpus de Dracena), realizou-se a quantificação de ovos por gramas de fezes (OPG), feita por meio da câmara de McMaster segundo Gordon e Whitlock (1939), e posteriormente realizada a cultura de larvas pela técnica de Roberts e O'Sullivan (1950), e identificação pela chave de Keith (1953).

[0027] A redução de OPG (R-OPG) dos produtos, foi calculada segundo a fórmula proposta por Coles et al. (1992):

$$\text{Redução} = (1 - [\text{OPGt}/\text{OPGc}] ) \times 100$$

em que:

OPGt = OPG do tratamento

OPGc = OPG do controle

[0028] O percentual de redução do número de ovos por gramas de fezes (R-OPG), conforme ilustrado pela Figura 1, para cada grupo foi estimado comparando o OPG do grupo controle com o do pós-tratamento, utilizando as médias

aritméticas das contagens de OPG antes e após o tratamento, por meio do programa 'Reso' FECRT Analysis Program, version 2.0 (WURSTHORN e MARTIN, 1989).

***Aplicação do extrato bruto da Piper cubeba;***

[0029] O percentual de redução do Levamisol foi de 100% como controle negativo, permanecendo até 21 dias após o tratamento. O percentual do extrato foi de 45% com 14 dias após a primeira dose, 81% aos 14 dias após a segunda dose e 93% aos 14 dias após a terceira dose em relação ao grupo controle.

[0030] Nas coproculturas, os gêneros de larvas encontradas em ordem de prevalência foram Haemoncus sp., Cooperia sp., Oesophagostomun sp. e Trichostrongylus sp.

[0031] Desta forma, pode-se afirmar que o extrato bruto da *Piper cubeba* após três aplicações demonstrou ser efetivo, conforme a exigência do MAPA (Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento, PORTARIA N ° 48, DE 12 DE MAIO DE 1997) para registro de produto.

***Estudo 2: Uma dose: Administração de 5 mg/kg de peso vivo (PV) de extrato bruto da Piper cubeba em dose única:***

[0032] Foi realizado o Teste de Eficácia em outro rebanho naturalmente infectado, utilizando 30 ovinos da raça Santa Inês, machos e fêmeas, que permaneceram todo o experimento no mesmo piquete. Foram examinados, pesados e identificados individualmente no dia 0 (zero), coletadas amostras fecais para determinação do número de ovos de helmintos por grama de fezes (OPG) e posterior distribuição dos animais em três grupos homogêneos conforme o OPG e peso. Um grupo foi mantido sem tratamento anti-helmíntico (controle positivo) e os outros dois foram tratados, um com

extrato 5 mg/kg de PV (produto em teste) em dose única no D0 e o outro com Fosfato de Levamisol 10 mg/kg de PV (controle negativo) em única dose no D0.

[0033] As coletas das fezes foram realizadas nos dias 0, 7, 14, 21, 28 e 35 diretamente da ampola retal de cada animal para realização de exames coprológicos: no laboratório de Parasitologia e Sanidade Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas (UNESP/ Câmpus de Dracena), realizou-se a quantificação de ovos por gramas de fezes (OPG), feita por meio da câmara de McMaster segundo Gordon e Whitlock (1939), e posteriormente realizada a cultura de larvas pela técnica de Roberts e O'Sullivan (1950), e identificação pela chave de Keith (1953).

[0034] A redução de OPG (R-OPG) dos produtos, foi calculada segundo Coles et al (1992);

$$\text{Redução} = (1 - [\text{OPGt}/\text{OPGc}] ) \times 100$$

em que:

OPGt = OPG do tratamento

OPGc = OPG do controle

[0035] O percentual de redução do número de ovos por gramas de fezes (R-OPG), conforme ilustra a Figura 2, para cada grupo foi estimado comparando o OPG do grupo controle com o do pós-tratamento utilizando as médias aritméticas das contagens de OPG antese após o tratamento, por meio do programa 'Reso' FECRT Analysis Program, version 2.0 (WURSTHORN e MARTIN, 1989).

***Aplicação do extrato bruto da Piper cubeba:***

[0036] O percentual de redução do Fosfato de Levamisol foi de 100% como controle negativo, permanecendo

até 21 dias após o tratamento. O percentual de redução do extrato foi de 96,6% com 14 dias após a aplicação, 96,2% aos 21 dias e 91,8% com 28 dias, comparado ao grupo controle.

[0037] Nas coproculturas, os gêneros de larvas encontradas em ordem de prevalência foram *Haemoncus* sp., *Cooperia* sp., *Oesophagostomun* sp.

[0038] Desta forma, pode-se afirmar que o extrato bruto da *Piper cubeba* em única aplicação demonstrou ser efetivo, segundo preconizado pelo MAPA (Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento, PORTARIA N ° 48, DE 12 DE MAIO DE 1997) para registro de produto.

***Estudo 3: Avaliação da toxicidade após a aplicação do extrato bruto da Piper cubeba por via oral na dose de 5,0 mg/kg de peso vivo:***

[0039] No mesmo rebanho do estudo 2, foram utilizados 10 ovinos da raça Santa Inês, machos e fêmeas, que permaneceram todo o experimento no mesmo piquete. Foram examinados, pesados, identificados individualmente no dia 0 (zero) e tratados com o extrato bruto da *Piper cubeba* 5 mg/kg de PV (produto em teste) em dose única. Posteriormente realizadas 3 coletas de sangue (5 ml) por meio de punção da veia jugular a cada 7 dias (D0, D7 e D14) para análise bioquímica sérica dos parâmetros Uréia, Creatinina e AST, utilizando kits bioquímicos em analisador semi-automático (KANEKO; HARVEY; BRUSS, 2008).

**TABELA 1** - Parâmetros bioquímicos em ovinos tratados com o extrato bruto da *Piper cubeba* a 5 mg/kg de peso vivo (PV) .

| <b>Animal</b>     |     | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>Méd<br/>ia</b> |
|-------------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------------------|
| <b>Uréia</b>      | D0  | 76       | 79       | 94       | 87       | 82       | 85       | 77       | 97       | 69       | 72        | 81,<br>8          |
| Ref.              | D7  | 135      | 106      | 74       | 64       | 81       | 110      | 110      | 66       | 69       | 80        | 89,<br>5          |
| 17-43             | D14 | 80       | 102      | 76       | 66       | 94       | 79       | 115      | 114      | 108      | 77        | 91,<br>1          |
| <b>Creatinina</b> | D0  | 0,7      | 0,7      | 0,7      | 0,9      | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 1        | 0,8      | 0,9       | 0,8<br>1          |
| Ref.              | D7  | 1,2      | 1        | 1,5      | 1,1      | 0,9      | 1,2      | 1,6      | 1,5      | 1,3      | 1,3       | 1,2<br>6          |
| 1,2-1,9           | D14 | 1,2      | 1,3      | 1,2      | 1,1      | 1        | 1        | 1,4      | 0,9      | 1,2      | 1,1       | 1,1<br>4          |
| <b>AST</b>        | D0  | 46       | 35       | 59       | 60       | 60       | 72       | 21       | 61       | 59       | 112       | 58,<br>5          |
| Ref.              | D7  | 43       | 37       | 53       | 53       | 50       | 49       | 66       | 55       | 83       | 134       | 62,<br>3          |
| 0-90              | D14 | 54       | 52       | 46       | 55       | 67       | 49       | 54       | 50       | 65       | 87        | 57,<br>9          |

[0040] Os fatores que aumentam a produção de uréia no fígado provocam elevação da concentração de uréia no sangue. Portanto para ser caracterizado uma intoxicação, os valores de uréia aumentarão somente após a aplicação do produto testado. No presente estudo, a uréia apresentou-se pouco alterada desde o D0, uma vez que qualquer processo que induza um aumento do catabolismo proteico, como alimentação, pode resultar em elevação na concentração sanguínea de uréia (SATAKE et al. 2006). Porém, não houve

alteração após a administração do extrato.

[0041] A creatinina não apresentou alteração significativa comparando os valores antes e após a utilização do extrato (produto testado), permanecendo dentro dos parâmetros de referência (tabela 1).

[0042] A enzima AST está presente em grande concentração nos hepatócitos e células musculares de todas as espécies. O aumento da atividade sérica pode ser causado por necrose e lesão dos hepatócitos ou células musculares segundo Thrall et al. (2006). No presente estudo não houve alteração na enzima AST de acordo com os parâmetros de referência (tabela 1).

[0043] O tratamento com o extrato bruto da *Piper cubeba* não afeta o comportamento digestivo como observado por meio dos parâmetros bioquímicos apresentados.

[0044] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

#### REFERÊNCIAS

- 1-Elfahmi, N.V. et al. (2007). Lignan profile of *Piper cubeba*, an Indonesian medicinal plant. *Biochemical Systematics and Ecology*, 35(7), 397-402.
- 2-Gordon, H. M; Whitlock, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *Journal of the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization*, Washington, v. 12, n.1, p. 50-52, 1939.
- 3-Grisi, L.; Leite, R.L.; Martins, J.R.S.; Barros, A.T.M.; Andreotti, R.; Cançado, P.H.D.; León, A.A.P; Pereira, J.B.; Villela, H.S. Reassessment of the potential economic impact

of cattle parasites in Brazil. Braz. J. Vet. Parasitol., v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.

4-KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6.ed. San Diego: Academic, 2008. 916p.

5-Laurentiz, R.S.; Borges, A.; Silva MLA, Donate, PM (2015). Convenient synthesis of ketal derivatives from cubebin using amberlite as heterogeneous catalyst. Chemistry of Natural Compounds, 51(1), 34-39.

6-MAPA, (1997) (Ministério da agricultura Pecuária e Abastecimento) [www.agricultura.gov.br/animal/especies/caprinos-e-ovinos](http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/caprinos-e-ovinos).

7-Medola, J.F. et al (2007). (-)-Hinokinin causes antigenotoxicity but not genotoxicity in peripheral blood of Wistar rats. Food and Chemical Toxicology, 45, 638-642.

8-Molento, M. B.; Tasca, C.; Gallo, A.; Ferreira, M.; Bononi, R.; Stecca, E. Método FAMACHA como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. Ciência Rural, Santa Maria, v. 34, p. 1139- 1145, 2004.

9-Mouid, M.G., Shakil S.S, Kavimani, S., 2016. Effect of methanolic extract of *Piper cubeba* Linn. fruits on the pharmacokinetics of Pioglitazone in rats. World. J. Pharm. Sci. 4, 104-109.

10-Niwa, A.M. et al. (2013). Effects of (-)-cubebin (*Piper cubeba*) on cytotoxicity, mutagenicity and expression of *p38 MAP kinase* and *GSTa2* in a hepatoma cell line. Journal of Food Composition and Analysis, 30, 1-5.

11-Pissurno A.P.R., Laurentiz, R.S., Cubebina: Uma molécula com grande potencial. Revista virtual de química, v 9, n 2,

p 656-671, 2017.

12-Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA & Petrovick PR. Farmacognosia da Planta ao Medicamento. Porto Alegre: Florianópolis: Editora UFRGS/Editora UFSC, 1999.

### REIVINDICAÇÕES

1. Produto, **caracterizado** pelo fato de que compreende 2,5g de extrato de *Piper cubeba* a cada 100 ml, preferivelmente, 2,5% de extrato de *Piper cubeba*.

2. Produto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é administrado pela via oral, mais preferivelmente nas formas sólidas e líquidas.

3. Produto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que as formas sólidas e líquidas podem ser selecionadas do grupo que compreende soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, pós e semelhantes.

4. Uso do produto, conforme definido nas reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por ser na preparação de medicamento para tratar infecções causadas por endoparasitoses em animais.

5. Uso do produto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que as infecções causadas por endoparasitoses compreendem helmintos gastrintestinais pertencentes ao gêneros *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomun* e outros.

6. Uso do produto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que os animais podem ser selecionados do grupo que compreende mamíferos sendo, preferivelmente, rebanhos de ruminantes selecionados de ovinos e bovinos.

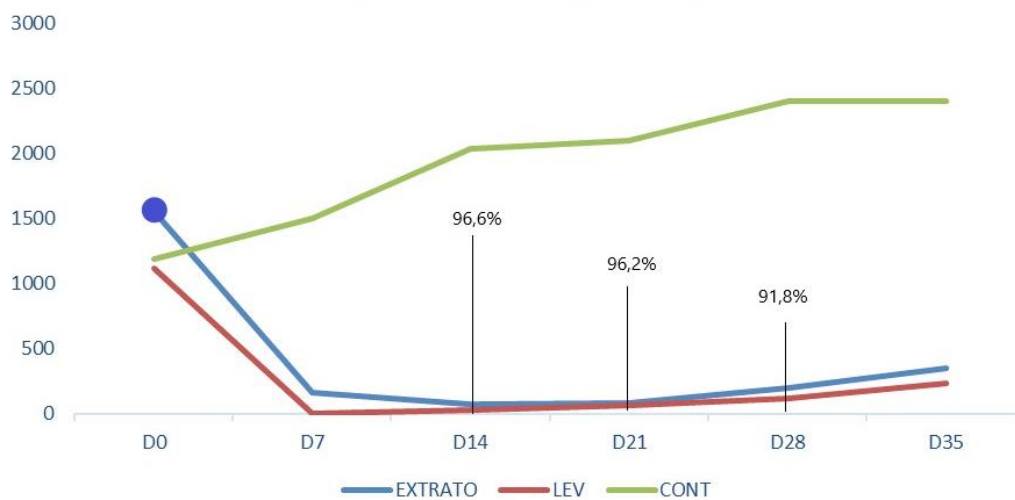


Figura 1

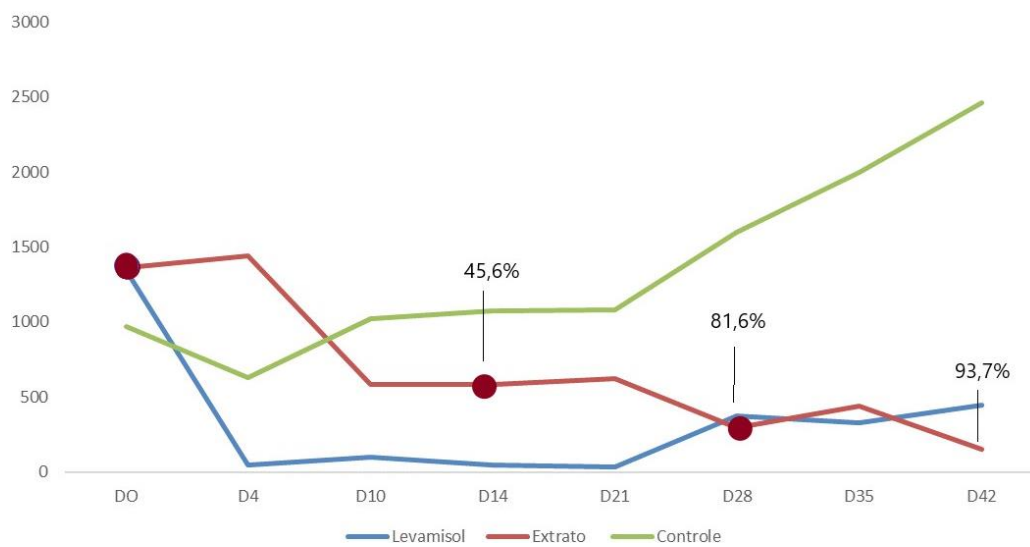


Figura 2

RESUMO

**EXTRATO DE *PIPER CUBEBA* E SEU USO**

A presente invenção refere-se a um composto fitoterápico, para ser utilizado no controle de parasitos em animais. Sua composição, de acordo com a invenção, apresenta a vantagem de combater helmintos gastrintestinais, de maneira prática, eficaz e segura, com ação comprovada.