



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN SEDERHANA

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten Sederhana kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : UNIVERSITAS AIRLANGGA
Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi
Gedung Kahuripan Lt.1, Kantor manajemen UNAIR
Kampus C, Mulyorejo, Surabaya 60115

Untuk Invensi dengan Judul : KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS

Inventor : Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt
Dr. Drh Iwan Sahrial Hamid, M.Si

Tanggal Penerimaan : 20 Desember 2018

Nomor Paten : IDS000002543

Tanggal Pemberian : 25 September 2019

Perlindungan Paten Sederhana untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 10 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 23 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten Sederhana ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDS000002543 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 25 September 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 31/78, A 61P 35/00

(21) No. Permohonan Paten : S00201810781

(22) Tanggal Penerimaan: 20 Desember 2018

(30) Data Prioritas :
(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

(43) Tanggal Pengumuman: 22 Maret 2019

(56) Dokumen Pembanding:
CN 101502506

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi
Gedung Kahuripan Lt.1, Kantor manajemen UNAIR
Kampus C, Mulyorejo, Surabaya 60115

(72) Nama Inventor :
Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt, ID
Dr. Drh Iwan Sahrial Hamid, M.Si, ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Johani Siregar

Jumlah Klaim : 3

Judul Invensi : KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS

Abstrak :
Invensi ini berkaitan dengan suatu komposisi yang mengandung asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dan larutan natrium karboksimetilselulosa yang digunakan pada pengobatan angiogenesis, dengan cara menghambat neovaskularisasi dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah.





Dibuat m...

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA R.I.
DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Formulir Permohonan Paten

Diisi oleh petugas

Tanggal pengajuan :

Nomor permohonan :

Dengan ini saya/kami¹⁾ :

(71) Nama : UNIVERSITAS AIRLANGGA
Alamat²⁾ : Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi
Gedung Kahuripan Lt.1, Kantor manajemen UNAIR
Kampus C, Mulyorejo, Surabaya 60115

Alamat surat menyurat :

Warga Negara : INDONESIA
Email : adm@lpbi.unair.ac.id
Telepon/HP : 031 59174318

mengajukan permohonan paten/paten sederhana

[]

yang merupakan permohonan paten
Internasional/PCT dengan nomor :
Tanggal Penerimaan Internasional :

[]
[]

(74) melalui/tidak melalui *) Konsultan KI

[]

Nama Badan Hukum³⁾ :
Alamat Badan Hukum²⁾ :

Nama Konsultan KI :
Alamat²⁾ :

Nomor Konsultan KI :
Telepon/Fax :
Email :

(54) dengan judul invensi :

[]

**PREPARASI ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN
PENGUNAANNYA SEBAGAI ANTI ANGIOGENESIS TERAPI**

Permohonan paten ini merupakan pecahan/perubahan
dari permohonan paten nomor :

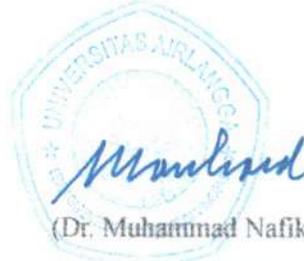
[]

| | |
|--|--|
| <p>(72) Nama dan kewarganegaraan para inventor :</p> <p>Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt warga negara Indonesia</p> <p>Dr. Drh Iwan Sahrial Hamid, M.Si warga negara Indonesia</p> | <p style="text-align: right;"><u>Diisi oleh petugas</u></p> <p style="text-align: center;">[]</p> |
| <p>(30) Permohonan paten ini diajukan dengan/tidak dengan * hak prioritas ⁴⁾</p> <p>Negara : Tgl. Penerimaan permohonan Nomor prioritas</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> | <p style="text-align: center;">[]</p> |
| <p>Bersama ini saya lampirkan ⁵⁾ :</p> <p>1 (satu) rangkap :</p> <p>[] dokumen non elektronik (sebutkan) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Surat Kuasa <input type="checkbox"/> Surat Pengalihan Hak atas Invensi <input type="checkbox"/> Surat Pernyataan Kepemilikan Invensi oleh Inventor (jika ada) <input type="checkbox"/> Bukti penunjukan negara tujuan (DO/EO) <input type="checkbox"/> Dokumen prioritas dan terjemahan halaman pertama <input type="checkbox"/> Dokumen permohonan paten Internasional/PCT <input type="checkbox"/> Sertifikat penyimpanan jasad renik dan terjemahannya <input type="checkbox"/> Dokumen lain (sebutkan) : <p>[] dokumen elektronik (<i>softcopy</i>) (sebutkan) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formulir Permohonan Paten <input type="checkbox"/> Deskripsi, Klaim, Abstrak, Sequence bahasa Indonesia/Inggris <input type="checkbox"/> Gambar <input type="checkbox"/> Formulir Substantif Paten / Formulir Kelebihan Klaim/Halaman <input type="checkbox"/> Surat Kuasa <input type="checkbox"/> Surat Pengalihan Hak <input type="checkbox"/> Surat Pernyataan Kepemilikan Invensi oleh Inventor (jika ada) <input type="checkbox"/> Dokumen Prioritas/PCT/lainnya <p>[] surat pernyataan sumber asal genetika dan pengetahuan tradisional</p> <p>dan 1 (satu) rangkap invensi yang terdiri dari :</p> <p>[] uraian halaman</p> <p>[] klaim buah</p> <p>[] abstrak</p> <p>[] gambar buah</p> | <p style="text-align: center;">[]</p> <p style="text-align: center;">[]</p> <p style="text-align: center;">[]</p> |
| <p>Saya/kami usulkan, gambar nomor dapat menyertai abstrak pada saat dilakukan pengumuman atas permohonan paten (UU No. 13 Tahun 2016)</p> | <p style="text-align: center;">[]</p> |

Demikian permohonan paten ini saya/kami ajukan untuk dapat diproses lebih lanjut

Pemohon

Ketua Lembaga Pengembangan Bisnis
dan Inkubasi Universitas Airlangga



(Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, S.E., M.Si)

NIP 197111192005011001

Keterangan :

- 1) Jika lebih dari satu orang maka cukup satu saja yang dicantumkan dalam formulir ini sedangkan lainnya harap ditulis pada lampiran tambahan.
- 2) Adalah alamat kedinasan/surat-menyurat.
- 3) Jika Konsultan Paten yang ditunjuk bekerja pada Badan Hukum tertentu yang bergerak dibidang konsultan paten maka sebutkan nama Badan Hukum yang bersangkutan.
- 4) Jika lebih dari ruang yang disediakan agar ditulis pada lampiran tambahan.
- 5) Berilah tanda silang atau contreng pada jenis dokumen yang saudara lampirkan.
- 6) Jika permohonan paten diajukan oleh :
 - Lebih dari satu orang, maka setiap orang yang ditunjuk oleh kelompok/group
 - Konsultan Paten maka berhak menandatangani adalah konsultan yang terdaftar di Kantor Paten.

*) Coret yang tidak sesuai.



Formulir Permohonan Pemeriksaan Substantif Paten



Diisi oleh petugas

Tanggal pengajuan :

| | | |
|--|--|-------------------|
| Dengan ini saya/kami ¹⁾ : (71) Nama : UNIVERSITAS AIRLANGGA Alamat ²⁾ : Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi Gedung Kahuripan Lt. I Kampus C UNAIR Mulyorejo, Surabaya 60115 Warga Negara : Indonesia Email : adm@lpbi.unair.ac.id Telepon/HP : 031 59174318 | | |
| yang telah mengajukan permohonan paten sendiri/melalui Konsultan paten: (74) Nama Konsultan KI : Nomor Konsultan KI : Email : | | [] [] |
| dengan : (21) Nomor permohonan paten : 500201810781 (22) Tanggal penerimaan permohonan paten : (54) Judul Invensi : PREPARASI ASAM (E)-3-(3-MEOKSIFENIL) AKRILAT DAN PENGGUNAANNYA SEBAGAI ANTI ANGIOGENESIS TERAPI | | [] [] [] |
| mengajukan permohonan pemeriksaan substantif untuk permohonan paten tersebut diatas. | | |
| Bersama ini, saya/kami sampaikan : [] Biaya pemeriksaan substantif paten sebesar Rp. 350.000,-..... (Tiga Ratus Lima Puluh Ribu Rupiah.....) [] Biaya klaim yang belum dibayar buah @ Rp. sejumlah Rp. (.....) [] Kekurangan-kekurangan lain yang rincian ringkasnya tersebut dalam lampiran formulir ini. | | [] [] [] |

Yang mengajukan permohonan,

(Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, S.E., M.Si)

Deskripsi**PREPARASI ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN
PENGUNAANNYA SEBAGAI ANTI ANGIOGENESIS TERAPI**

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan proses preparasi asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat (AMFA) dan aktivitas anti angiogenesisnya. Lebih khusus, asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat (AMFA) digunakan sebagai bahan baku obat kanker.

10

Latar Belakang Invensi

Beberapa peneliti melaporkan bahwa pertumbuhan progresif neoplasma dan metastasis yang menyebabkan kematian pasien kanker bergantung pada angiogenesis (Sahib, 2016). Angiogenesis merupakan step kritis progresi tumor pembuluh darah baru dibutuhkan oleh tumor yang berukuran 1-2mm³ untuk mensuply kebutuhan oksigen dan makanan agar proliferasi sel dan metastase bisa terjadi (Klenke *et al.*, 2006).

15

Angiogenesis dipicu antara lain oleh peningkatan produksi prostaglandin PGE₂ hasil metabolisme asam arakhidonat yang dikatalisis oleh cyclooxygenase-2 (COX-2). Hambatan pada jalur COX-2 akan sangat bermanfaat dalam menghambat angiogenesis. Menurut Greenhough *et al.* (2009), COX-2 inhibitor melalui hambatan pembentukan PGE₂ dapat menghambat angiogenesis. Target kerja anti angiogenesis terapi, seperti sunitinib dan tamoxifen adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) *signaling pathway* dan kinase.

20

Invensi tentang anti angiogenesis terapi sudah banyak dilakukan, diantaranya US Patent no US8,778,340 B2; tentang anti angiogenesis terapi kanker ovarium yaitu obat bevacizumab suatu anti-VEGF antibodi. Terapi kanker dengan bevacizumab yang dikombinasi kemoterapi lain memberikan hasil yang baik. Tetapi penggunaan terapi dengan bevacizumab berpotensi menimbulkan efek samping berupa *thromboembolic disorders*, *fatigue*, *intracranial hemorrhage*, *proteinuria*, *hypertension*, dan *bowel perforation*.

25

30

Invensi lain tentang anti angiogenesis terapi yang telah dilaporkan adalah Antiangiogenesis by inhibiting protein kinase CK2 (no paten : US2004/01211968 A1, 2004), yaitu suatu kit yang berisi campuran emodin, aloë-emodin, 5,6-dichloro-1-[3-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB), and 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole (TBB).

Kumar *et al.* (2013) melaporkan bahwa penggunaan jangka panjang tamoxifen sebagai kemoterapi jangka panjang justru meningkatkan VEGF level pada pasien dan mendorong pembentukan pembuluh darah baru yang memicu metastase. Celecoxib (CXB), a selective COX-2 inhibitor, suppresses VEGF gene expression by targeting the VEGF promoter responsible for its inhibitory effect. Penggunaan celecoxib, juga masih memberikan efek samping yang berbahaya terutama pada penderita gangguan jantung.

Kenyataan tersebut menunjukkan masih diperlukannya anti angiogenesis terapi yang relatif aman sebagai salah satu langkah strategis pengobatan kanker.

Ekowati *et al.* (2015) melaporkan bahwa senyawa sinamat yaitu etil *p*-metoksisinamat (EPMS) memiliki aktivitas analgesik, menghambat COX-2 dan anti angiogenesis. Di dalam tubuh manusia, EPMS akan terhidrolisis menjadi asam 4-metoksisinamat (APMS). Senyawa isomer APMS, yaitu asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat memiliki hambatan COX-2 lebih tinggi daripada EPMS.

Pada invensi yang diajukan ini diketahui proses sintesis AMFA dilakukan dengan iradiasi gelombang mikro, yaitu mereaksikan 3-metoksibenzaldehida dengan asam malonat dengan katalis basa morfolin. Pada invensi ini diketahui potensi hambatan angiogenesis AMFA pada dosis 60µg setara dengan celecoxib. Pada invensi yang diajukan ini, aktivitas angiogenesis dilakukan secara *in vivo* pada membran korioalantois Telur Ayam Berembrio (TAB), dilanjutkan dengan hambatannya pada COX-2 VEGF maupun TNF- α .

Ringkasan Invensi

Tujuan dari invensi ini adalah mengenai proses sintesis asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat sebagai anti angiogenesis terapi. Suatu senyawa derivat sinamat yaitu asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat yang diperoleh melalui reaksi Knoevenagel dengan iradiasi gelombang mikro. Suatu senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat dimana strukturnya ditandai dengan adanya 10 atom H

tampak dari spectra H-NMR (Gambar 1) dan 10 atom C tampak dari spektra C-NMR (Gambar 2). Berdasarkan penelusuran paten dan publikasi pada jurnal ilmiah nasional maupun internasional, senyawa ini belum pernah dilaporkan memiliki aktivitas anti angiogenesis.

5 Suatu senyawa AMFA memiliki potensi menghambat angiogenesis sebesar pada dosis 30 μg , 60 μg , dan 90 μg , pada membran korio alantois yang berumur 9 hari dan diinduksi bFGF 60ng dengan dosis optimum 60 μg .

Suatu senyawa AMFA dosis 60 μg dapat menghambat neovaskularisasi pada CAM berturut-turut sebesar 80%. Invensi ini ditunjukkan pada Gambar 3.
10 Potensi anti angiogenesis terapi AMFA dosis 60 μg menghambat pertumbuhan sel endotel pembuluh darah yaitu 61% pada membran chorio alantois yang berumur 9 hari dan diinduksi bFGF 60ng dengan dosis optimum 60 μg . Invensi ini ditunjukkan pada Gambar 4.

Senyawa AMFA ini pada dosis 60 μg dapat menghambat mediator
15 angiogenesis dengan potensi yang berbeda-beda, pada ekspresi COX-2 memberikan hambatan sebesar 63%. Potensi hambatan terhadap ekspresi VEGF sebesar 70%. Potensi hambatan terhadap ekspresi TNF-alfa pada dosis 60 μg sebesar 70%.

20

Uraian Singkat Gambar

Agar penemuan dapat dijelaskan sepenuhnya, salah satu contoh perwujudan tertentu akan diuraikan secara terperinci dengan mengacu pada gambar yang menyertai, dimana :

25 Gambar 1, adalah Spektra ^1H NMR dari AMFA

Gambar 2, adalah Spektra ^{13}C NMR dari AMFA

Gambar 3, adalah membran chorioalantoic A dan B di atas masing-masing menunjukkan gambar vaskularisasi tanpa pemberian obat AMFA (A), dan dengan pemberian obat AMFA (B).

30 Gambar 4, Slide A dan B diatas masing-masing menunjukkan gambaran histologis chorio alantois membran untuk kelompok perlakuan bFGF, dan kelompok AMFA 60 μg .

Uraian Lengkap Invensi

Senyawa AMFA dengan rumus struktur $C_{10}H_{10}O_8$, mengandung gugus asam karboksilat, ikatan rangkap dua vinilik, inti aromatis dan gugus metoksi pada posisi 3 pada inti aromatis. Keberadaan atom 10 H ditunjukkan pada Gambar 1, sedangkan adanya 10 atom C ditunjukkan pada Gambar 2, memperlihatkan hambatan angiogenesis yang ditunjukkan dengan hambatan pembentukan vaskularisasi dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah.

Senyawa AMFA pada dosis $30\mu g$ memiliki potensi menghambat angiogenesis sebesar 51%, dosis $60\mu g$ sebesar 61%, serta dosis $90\mu g$ sebesar 77%, masing-masing pada membran korio alantois yang berumur 9 hari dan diinduksi bFGF $60ng$ dengan dosis optimum $60\mu g$.

Tirosin kinase merupakan protein yang berperan pada proses signal antar sel maupun proliferasi sel. Tirosin kinase VEGFR adalah mediator sangat penting pada angiogenesis.

Pada invensi ini AMFA juga dapat berinteraksi dengan VEGF-2 reseptor yang ditunjukkan dengan adanya interaksi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Lys868 dan Glu885, sedangkan atom O dari gugus metoksi berinteraksi dengan Cys1045. Interaksi sterik juga terjadi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Glu885 dan Lys868, sedangkan gugus metil dari metoksi berinteraksi dengan Phe1047.

Invensi ini juga berkaitan dengan AMFA yang aktif sebagai antiangiogenesis secara *in vivo* dengan cara menghambat pembentukan pembuluh darah pada chorio alantois membran yang diinduksi bFGF $60ng$. Pengamatan aktivitas antiangiogenesis dilakukan dengan mengamati jumlah pembuluh darah baru yang dapat dihambat oleh perlakuan senyawa uji dan dibandingkan dengan jumlah pembuluh darah baru akibat induksi bFGF yang tanpa senyawa uji, selain itu dibandingkan juga dengan jumlah pembuluh darah baru akibat induksi bFGF yang diberi perlakuan dengan celecoxib. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 3. Membran Chorio Alantois (CAM) adalah ekstraembrionik membran yang mengatur proses respirasi untuk embrio. CAM merupakan bagian dari embrio ayam yang mengandung *a very dense capillary*

network, oleh karena itu umum digunakan sebagai model untuk penelitian angiogenesis dan antiangiogenesis *in vivo*.

Pada Gambar 4. Nampak jelas bahwa sel-sel endotel penyusun pembuluh kapiler (panah) pada jaringan mesenchymal chorio alantois pada kelompok bFGF tanpa senyawa uji masih sangat baik, dibandingkan kelompok perlakuan
5 lainnya yang sebagian besar telah lisis (panah putih) (*pewarnaan HE; Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel*).

Senyawa AMFA ini pada dosis 60 μg dapat menghambat mediator angiogenesis dengan potensi yang berbeda-beda, pada ekspresi COX-2
10 memberikan hambatan sebesar 63%. Potensi hambatan terhadap ekspresi VEGF sebesar 70%. Potensi hambatan terhadap ekspresi TNF-alfa sebesar 70%.

15

20

25

Klaim

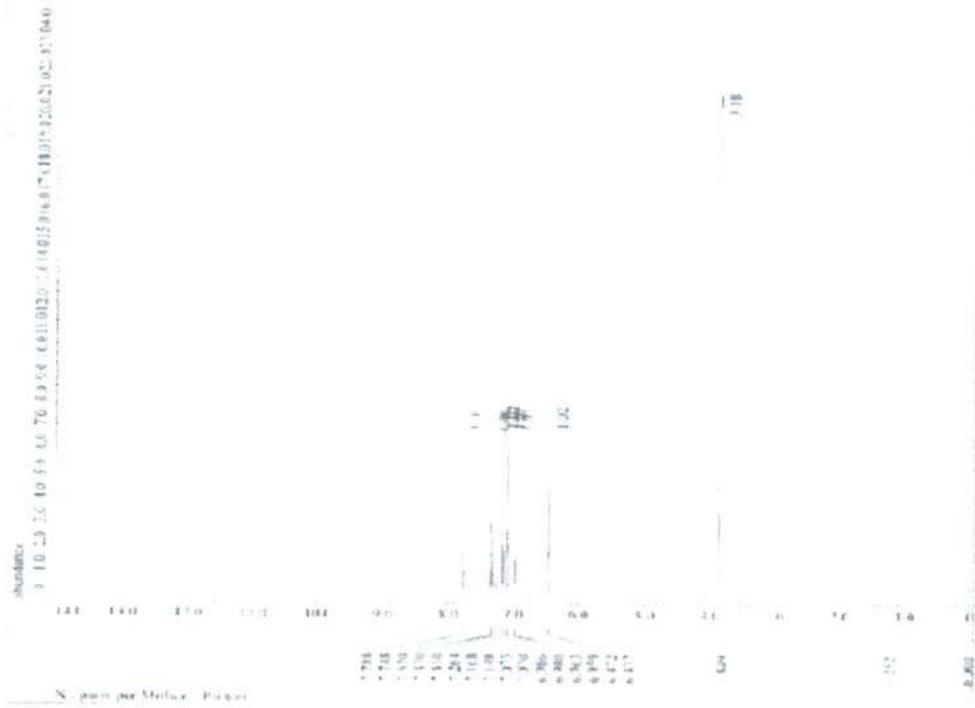
1. Senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat yang disebutkan pada klaim 1, diperoleh dengan mereaksikan senyawa 3-metoksibenzaldehida dengan asam malonat dan katalis basa amina morfolin, menggunakan iradiasi gelombang mikro.
2. Suatu senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat menurut klaim 1, digunakan sebagai anti angiogenesis terapi.
3. Suatu komposisi yang mengandung senyawa klaim 2, bersama dengan bahan pembawa yang dapat diterima secara farmasi.
4. Komposisi menurut klaim 2, dimana jumlah senyawa dalam komposisi dipilih dari 30 μg , 60 μg , dan 90 μg .
5. Suatu senyawa yang disebutkan pada klaim 2, dimana digunakan pada dosis 60 μg , sehingga menghambat ekspresi TNF-alfa pada sel endotel pembuluh darah.
6. Suatu senyawa yang disebutkan pada klaim 2, dimana digunakan pada dosis 60 μg , sehingga menghambat ekspresi VEGF pada endothelial sel pembuluh darah.
7. Suatu senyawa yang disebutkan pada klaim 1, dimana digunakan pada dosis 60 μg menghambat ekspresi COX-2 pada endothelial sel pembuluh darah.
8. Suatu komposisi yang mengandung senyawa klaim 1, bersama dengan bahan pembawa yang dapat diterima secara farmasi digunakan sebagai obat kanker.
9. Suatu penggunaan senyawa menurut klaim 1 untuk pembuatan komposisi obat untuk penghambatan pertumbuhan kanker dapat menggantikan celecoxib.
10. Penggunaan senyawa menurut klaim 9, dimana penghambatan metastase kanker terjadi.

Abstrak**PREPARASI ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN
PENGUNAANNYA SEBAGAI ANTI ANGIOGENESIS TERAPI**

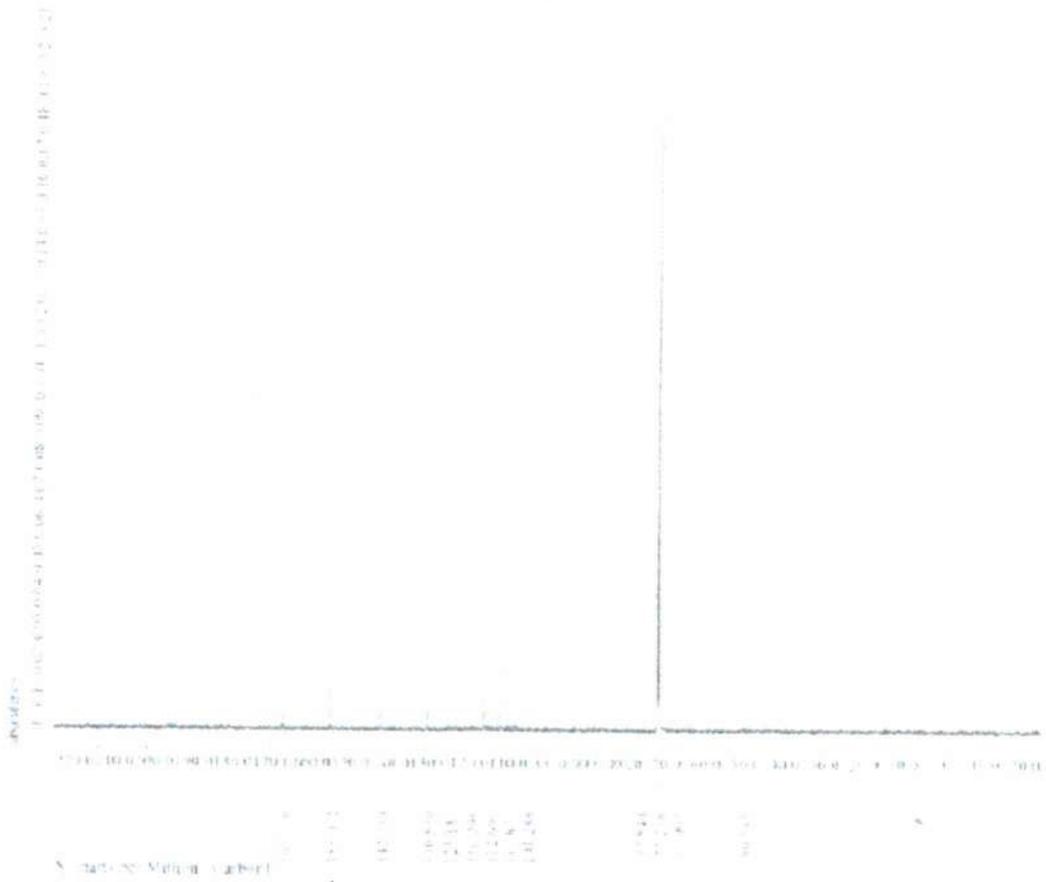
5 Invensi ini berkaitan dengan proses preparasi dan anti angiogenesis
terapi dari asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat. Berdasarkan uji *in silico* yang telah
dilakukan terhadap protein VEGF-2 reseptor (pdb id 4ASD) diketahui bahwa
gugus asam karboksilat dan metoksi merupakan farmakofor yang berinteraksi
melalui ikatan hydrogen dengan residu asam amino Lys868, Glu885 dan
10 Cys1045. Gugus metil dari metoksi berinteraksi hidrofobik dengan residu asam
amino Phe1047.

 Invensi proses preparasi asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dengan
merekasikan senyawa 3-metoksibenzaldehida dan asam malonat dengan katalis
basa amina morfolin menggunakan iradiasi gelombang mikro menghasilkan
15 prosentase hasil 95%. Invensi aktivitas anti angiogenesis asam (E)-3-(3-
metoksifenil)akrilat pada dosis 60µg menghambat neovaskularisasi sebesar 80%
dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah sebesar 63%.

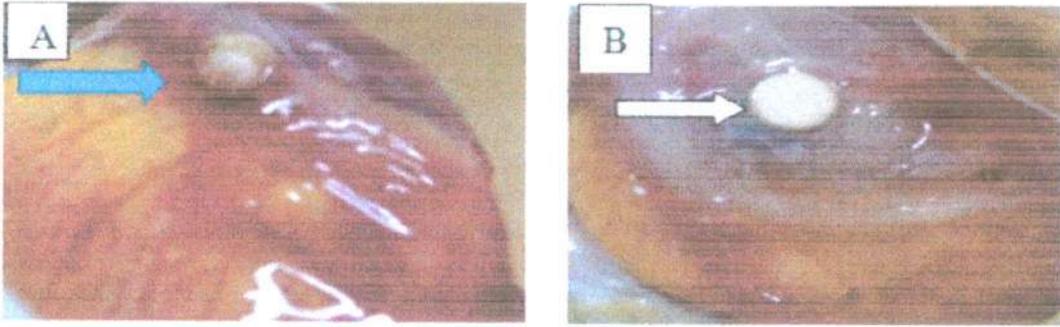
 Invensi aktivitas senyawa asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat ini pada dosis
60 µg dapat menghambat mediator angiogenesis dengan potensi yang berbeda-
20 beda, pada ekspresi COX-2 memberikan hambatan sebesar 63%. Potensi
hambatan terhadap ekspresi VEGF pada dosis 60 µg sebesar 70%. Potensi
hambatan terhadap ekspresi TNF-alfa pada dosis 60 µg sebesar 71%.



Gambar 1.

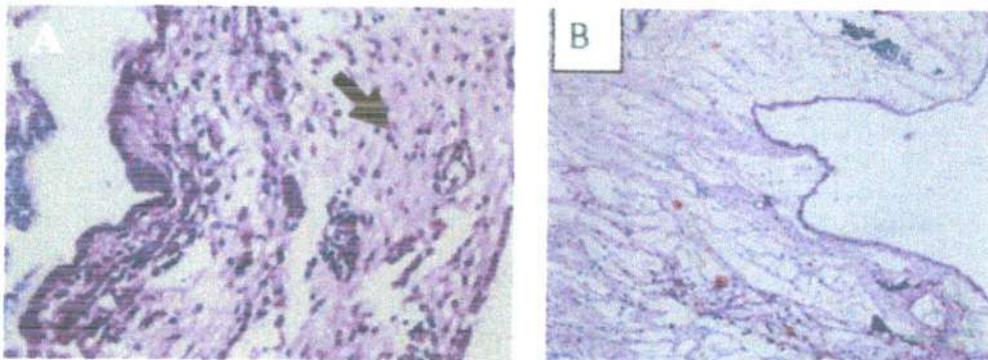


Gambar 2.



Gambar 3.

5



10

Gambar 4

15

Deskripsi

Iwan Sahrial H
Lampiran HAKI

KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA
DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan suatu komposisi yang mengandung asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dan larutan natrium karboksimetilselulosa yang digunakan pada pengobatan angiogenesis.

Latar Belakang Invensi

Beberapa peneliti melaporkan bahwa pertumbuhan progresif neoplasma dan metastasis yang menyebabkan kematian pasien kanker bergantung pada angiogenesis (Sahib, 2016). Angiogenesis merupakan step kritis progresi tumor pembuluh darah baru dibutuhkan oleh tumor yang berukuran 1-2mm³ untuk mensuplai kebutuhan oksigen dan makanan agar proliferasi sel dan metastase bisa terjadi (Klenke et al., 2006).

Angiogenesis dipicu antara lain oleh peningkatan produksi prostaglandin PGE₂ hasil metabolisme asam arakhidonat yang dikatalisis oleh siklooksigenase-2 (COX-2). Hambatan pada jalur COX-2 akan sangat bermanfaat dalam menghambat angiogenesis. Menurut Greenhough et al. (2009), COX-2 inhibitor melalui hambatan pembentukan PGE₂ dapat menghambat angiogenesis. Target kerja anti angiogenesis terapi, seperti sunitinib dan tamoxifen adalah *vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway* dan kinase.

Invensi tentang anti angiogenesis terapi sudah banyak dilakukan, diantaranya Paten Amerika no 8,778,340 B2; tentang anti angiogenesis terapi kanker ovarium yaitu obat

bevacizumab suatu anti-VEGF antibodi. Terapi kanker dengan bevacizumab yang dikombinasi kemoterapi lain memberikan hasil yang baik. Tetapi penggunaan terapi dengan bevacizumab berpotensi menimbulkan efek samping berupa
5 *thromboembolic disorders, fatigue, intracranial hemorrhage, proteinuria, hypertension, dan bowel perforation.*

Invensi lain tentang anti angiogenesis terapi yang telah dilaporkan adalah Antiangiogenesis dengan menghambat protein kinase CK2 (no aplikasi permohonan Amerika
10 US2004/01211968 A1), yaitu suatu kit yang berisi campuran emodin, aloe-emodin, 5,6-dikloro-1-[3-D-ribofuranosilbenzimidazol (DRB), dan 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazol (TBB).

Kumar *et al.* (2013) melaporkan bahwa penggunaan jangka
15 panjang tamoxifen sebagai kemoterapi jangka panjang justru meningkatkan VEGF level pada pasien dan mendorong pembentukan pembuluh darah baru yang memicu metastase. Celecoxib (CXB), suatu penghambat selektif siklooksigenase-2 (COX-2), menekan ekspresi gen VEGF. Penggunaan celecoxib,
20 juga masih memberikan efek samping yang berbahaya terutama pada penderita gangguan jantung.

Kenyataan tersebut menunjukkan masih diperlukannya anti angiogenesis terapi yang relatif aman sebagai salah satu langkah strategis pengobatan kanker.

25 Ekowati *et al.* (2015) melaporkan bahwa senyawa sinamat yaitu etil *p*-metoksisinamat (EPMS) memiliki aktivitas analgesik, menghambat COX-2 dan anti angiogenesis. Di dalam tubuh manusia, EPMS akan terhidrolisis menjadi asam 4-metoksisinamat (APMS). Senyawa isomer APMS, yaitu asam (*E*)-
30 3-(3-metoksifenil)akrilat memiliki hambatan COX-2 lebih tinggi daripada EPMS.

Pada invensi ini diketahui potensi hambatan angiogenesis asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat pada dosis 60µg setara dengan celecoxib. Pada invensi yang diajukan

ini, aktivitas angiogenesis dilakukan secara *in vivo* pada membran korioalantois Telur Ayam Berembrio (TAB), dilanjutkan dengan hambatannya pada COX-2, VEGF maupun TNF-alfa.

5

Ringkasan Invensi

Tujuan invensi pertama mengungkapkan suatu komposisi yang mengandung senyawa asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat sebesar 50-60 µg dan larutan natrium karboksimetilselulosa 10 0,5%.

Tujuan invensi kedua merupakan tujuan invensi pertama dalam bentuk sediaan suspensi.

Tujuan invensi ketiga merupakan tujuan invensi pertama dan kedua digunakan dalam pengobatan angiogenesis.

15

Uraian Singkat Gambar

Agar penemuan dapat dijelaskan sepenuhnya, salah satu contoh perwujudan tertentu akan diuraikan secara terperinci dengan mengacu pada gambar yang menyertai, dimana :

20

Gambar 1, adalah membran chorioalantoic A dan B di atas masing-masing menunjukkan gambar vaskularisasi tanpa pemberian obat asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat (A), dan dengan pemberian obat asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat (B).

25

Gambar 2, Slide A dan B diatas masing-masing menunjukkan gambaran histologis chorio alantois membran untuk kelompok perlakuan bFGF, dan kelompok asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat 60µg.

30

Uraian Lengkap Invensi

Senyawa asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat pada dosis 30µg memiliki potensi menghambat angiogenesis sebesar 51%,

dosis 60µg sebesar 61%, serta dosis 90µg sebesar 77%, masing-masing pada membran korio alantois yang berumur 9 hari dan diinduksi bFGF 60ng dengan dosis optimum 60 µg.

5 Tirosin kinase merupakan protein yang berperan pada proses signal antar sel maupun proliferasi sel. Tirosin kinase VEGFR adalah mediator sangat penting pada angiogenesis.

10 Pada invensi ini asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat juga dapat berinteraksi dengan VEGF-2 reseptor yang ditunjukkan dengan adanya interaksi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Lys868 dan Glu885, sedangkan atom O dari gugus metoksi berinteraksi dengan Cys1045. Interaksi sterik juga terjadi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Glu885 dan Lys868, sedangkan gugus metil dari 15 metoksi berinteraksi dengan Phe1047.

Invensi ini juga berkaitan dengan asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat yang aktif sebagai antiangiogenesis secara *in vivo* dengan cara menghambat pembentukan pembuluh darah pada chorio alantois membran yang diinduksi bFGF60ng. 20 Pengamatan aktivitas antiangiogenesis dilakukan dengan mengamati jumlah pembuluh darah baru yang dapat dihambat oleh perlakuan senyawa uji dan dibandingkan dengan jumlah pembuluh darah baru akibat induksi bFGF yang tanpa senyawa uji, selain itu dibandingkan juga dengan jumlah pembuluh 25 darah baru akibat induksi bFGF yang diberi perlakuan dengan celecoxib. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 1. Membran Chorio Alantois (CAM) adalah ekstraembrionik membran yang mengatur proses respirasi untuk embrio. CAM merupakan bagian dari embrio ayam yang mengandung *a very dense* 30 *capillary network*, oleh karena itu umum digunakan sebagai model untuk penelitian angiogenesis dan antiangiogenesis *in vivo*.

Pada Gambar 2. Nampak jelas bahwa sel-sel endotel penyusun pembuluh kapiler (panah) pada jaringan mesenkhim chorio

alantois pada kelompok bFGF tanpa senyawa uji masih sangat baik, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya yang sebagian besar telah lisis (panah putih) (pewarnaan HE; Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel).

- 5 Senyawa asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat ini pada dosis 60 μg dapat menghambat mediator angiogenesis dengan potensi yang berbeda-beda, pada ekspresi COX-2 memberikan hambatan sebesar 63%. Potensi hambatan terhadap ekspresi VEGF sebesar 70%. Potensi hambatan terhadap ekspresi TNF-
- 10 alfa sebesar 70%.

Data uji praklinis :

| | Rata-rata jumlah pembuluh darah baru (n=5) | Hambatan (%) | Rata-rata neovaskularisasi (n=5) | Hambatan (%) |
|----------------------------|--|--------------|----------------------------------|--------------|
| Tanpa obat | 108,4 | | 6,0 | |
| Dosis 30 μg | 53,0 | 51,1 | 3,5 | 41,7 |
| Dosis 60 μg | 42,4 | 61 | 1,2 | 80 |
| Dosis 90 μg | 35,4 | 77 | 1,4 | 73,3 |
| Celecoxib 60 μg | 32,0 | 71 | 1,0 | 83,3 |

Klaim

1. Suatu komposisi yang mengandung senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat sebesar 50-60 μg dan larutan natrium karboksimetilselulosa 0,5%.
- 5 2. Suatu komposisi menurut klaim 1 dalam bentuk sediaan suspensi.
3. Suatu komposisi menurut klaim 1 dan 2, digunakan dalam pengobatan angiogenesis.

Abstrak

**KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA
DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS**

5

Invensi ini berkaitan dengan suatu komposisi yang mengandung asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dan larutan natrium karboksimetilselulosa yang digunakan pada pengobatan angiogenesis, dengan cara menghambat neovaskularisasi dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah.

10