



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

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

Nama dan Alamat Pemegang Paten : Universitas Airlangga
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo, Surabaya,
Jawa Timur 60115
INDONESIA

Untuk Invensi dengan Judul : LIPOSOM EKSTRAK DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum* L. Griff) UNTUK ANTIHEMOROID TOPIKAL

Inventor : Dr. Idha Kusumawati, S.Si., Apt., M.Si
Dr. Pratiwi Soesilawati, drg, M.Kes, PA(K)..

Tanggal Penerimaan : 07 Desember 2016

Nomor Paten : IDP000056804

Tanggal Pemberian : 21 Februari 2019

Perlindungan Paten untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

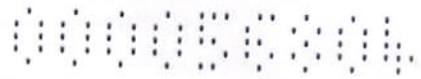
Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



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) IDP000056804 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 21 Februari 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 36/18, A 61K 9/00, A 61P 43/00
 21) No. Permohonan Paten : P00201608362
 22) Tanggal Penerimaan: 07 Desember 2016
 23) Data Prioritas :
 (31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara
 Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
 Universitas Airlangga
 Kampus C Unair Jl. Mulyorejo, Surabaya,
 Jawa Timur 60115
 INDONESIA

(72) Nama Inventor :
 Dr. Idha Kusumawati, S.Si., Apt., M.Si, ID
 Dr. Pratiwi Soesilawati, drg, M.Kes, PA(K)..., ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Ita Yukimartati, M.Si.

Jumlah Klaim : 2

Dokumen Perbandingan:
 Nurlaili Meli Siti, Suharyani Ine : "Formulasi Gel Ekstrak Daun Ungu (Gratophyllum (L). Griff) Dengan Basis Natrium Carboxymethylcelullose (NA - CMS) Shesy Sya'haya & Rekha Nova Iyos, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Ungu (Gratophyllum pictum Griff) terhadap Penyembuhan Hemoroid", MAJORITY, Volume 5, Nomor 5, Desember 2016, hal 15-159

Judul Invensi : LIPOSOM EKSTRAK DAUN UNGU (*Gratophyllum pictum* L. Griff) UNTUK ANTIHEMOROID TOPIKAL

Abstrak :
 Invensi ini menyediakan tentang bahan aktif liposom ekstrak Daun Ungu (*Gratophyllum pictum* L. Griff) yang efektif dan potent topikal, yang mengandung ekstrak etanol 70% daun (*Gratophyllum pictum* L. Griff). Agar diperoleh efektifitas yang terbaik maka ekstrak etanol 70% dibuat dalam bentuk liposom. Pembentukan kompleks liposom dibuat dengan mencampurkan dengan fosfolipid. Efektivitas terapi hemoroid diuji menggunakan metode *invivo* pada tikus dengan parameter penurunan lebar oedema, penurunan jumlah sel inflamasi, peningkatan jumlah makrofag dan pembentukan angiogenesis pada irisan histologi rektum tikus dan terbukti memiliki aktivitas anti-hemoroid. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah 10.77%, 12.24% dan 42.67%. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel liposom ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah 54.09%, 66.81%, 507.79% dan 162.96%.



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000056804 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 21 Februari 2019

<p>(51) Klasifikasi IPC^a : A 61K 36/18, A 61K 9/00, A 61P 43/00</p> <p>(21) No. Permohonan Paten : P00201608362</p> <p>(22) Tanggal Penerimaan: 07 Desember 2016</p> <p>(30) Data Prioritas : (31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara</p> <p>(43) Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018</p> <p>(56) Dokumen Perbandingan: Nurtaill Meli Siti, Suharyani Ine : "Formulasi Gel Ekstrak Daun Ungu (<i>Graptophyllum</i> (L.) Griff) Dengan Basis Natrium Carboxymethylcellulose (NA – CMS) Shesy Sya'haya & Rekha Nova Iyos, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Ungu (<i>Graptophyllum pictum</i> Griff) terhadap Penyembuhan Hemoroid", MAJORITY, Volume 5, Nomor 5, Desember 2016, hal 155-159</p>	<p>(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten : Universitas Airlangga Kampus C Unair Jl. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60115 INDONESIA</p> <p>(72) Nama Inventor : Dr. Idha Kusumawati, S.Si., Apt., M.Si, ID Dr. Pratiwi Soesilawati, drg, M.Kes, PA(K)..., ID</p> <p>(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten : Pemeriksa Paten : Dra. Ita Yukimartati, M.Si. Jumlah Klaim : 2</p>
---	---

(54) Judul Invensi : LIPOSOM EKSTRAK DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum* L. Griff) UNTUK ANTIHEMOROID TOPIKAL

(57) Abstrak :

Invensi ini menyediakan tentang bahan aktif liposom ekstrak Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff) yang efektif dan potent untuk topikal, yang mengandung ekstrak etanol 70% daun (*Graptophyllum pictum* L. Griff). Agar diperoleh efektifitas yang terbaik maka ekstrak etanol 70% dibuat dalam bentuk liposom. Pembentukan kompleks liposom dibuat dengan mencampurkan dengan fosfolipid. Efektifitas terapi hemoroid diuji menggunakan metode *invivo* pada tikus dengan parameter penurunan lebar oedema, penurunan jumlah sel inflamasi, peningkatan jumlah makrofag dan pembentukan angiogenesis pada irisan histologi rektum tikus dan terbukti memiliki aktivitas anti hemoroid. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah adalah 2.07%, 0.77%, 12.24% dan 42.67%. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel liposom ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah 54.09%, 66.81%, 507.79% dan 162.96%.



Deskripsi**LIPOSOM EKSTRAK DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum* L. Griff)
UNTUK ANTIHEMOROID TOPIKAL**

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan liposom ekstrak daun ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff.) untuk terapi hemoroid topikal.

10

Latar Belakang Invensi

Hemorrhoid atau wasir merupakan penyakit umum di kalangan orang dewasa. Gejala wasir terjadi dan berkembang pada lebih dari setengah dari pria dan wanita berusia 50 tahun dan lebih tua. Hemoroid sudah menjadi masalah kesehatan yang sangat umum. Hemoroid menyebabkan masalah serius dari sekitar 4% (lebih dari 10 juta) dari penduduk di Amerika Serikat. Prevalensi penyakit hemoroid meningkat sampai dengan usia dekade ketujuh dan kemudian sedikit berkurang. Hemoroid juga mengalami peningkatan pada saat kehamilan akibat tekanan langsung pada vena rektum. Wasir jarang terjadi pada anak-anak tetapi sekarang beberapa laporan menyatakan terjadinya wasir pada anak-anak (Gami, 2011).

15

20

25

Hemorrhoid adalah suatu keadaan yang disebabkan oleh pelebaran pembuluh darah vena di bagian bawah dari saluran cerna, yaitu rektum dan anus (dubur). Keadaan ini terjadi akibat peningkatan tekanan di daerah tersebut. Hemoroid pada dasarnya tidak membutuhkan pengobatan, kecuali menunjukkan gejala dan mengganggu penderita. Meski tidak mematikan seperti penyakit jantung, kanker atau stroke, penyakit ini berpotensi menurunkan kualitas hidup penderita. Rasa tidak nyaman akibat bengkak pada anus, bisa mengurangi

30

produktivitas. Karena itu, pemberian terapi pada hemoroid akan sangat membantu meningkatkan kualitas hidup serta menghindari komplikasi. Untuk derajat tertentu, jika telah terjadi perdarahan dan prolapse, tindakan invasif menjadi pilihan terakhir. Pengobatan farmakologis non spesifik meliputi laksatif, analgesik, antiinflamasi dan obat-obatan topikal (yang mengandung anestesi lokal dan steroid). Sementara obat-obatan spesifik untuk hemoroid (agen phlebotropik) yang ada saat ini adalah flavonoid, mencakup *micronised diosmin*, hesperidin dan hidrosomin. Obat-obatan ini secara signifikan menurunkan gejala dan mencegah terjadinya rekurensi. Bahkan sebuah studi menemukan, pemberian diosmin dan hesperidin sama efektifnya dengan *rubber band ligation*, dengan efek samping yang lebih kecil.

Daun ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff.) yang termasuk dalam famili Acanthaceae, secara tradisional di Indonesia digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan seperti menghilangkan anuria, konstipasi, hemoroid, laksatif, pelembut kulit dan memperbaiki aliran darah saat haid.

Daun Ungu mengandung senyawa golongan alkaloid, glycoside, pectin, steroid, saponin, tannin, dan flavonoid. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Daun Ungu mempunyai berbagai aktivitas farmakologi. Ekstrak air dan ekstrak etanol daunnya menunjukkan aktivitas oksitosik in vitro dan anti-implantasi in vivo (Olagbende-Dada, 2009). Ekstrak heksan, etil asetat, butanol dan air merangsang diferensiasi sel osteoblast (Retno, 2011). Ekstrak etanol daunnya menghambat pertumbuhan plak pada gigi (Wahyuningtyas, 2005) dan membersihkan plak pada gigi (Keng, 1996). Fraksi butanol dan fraksi metanol panas menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan analgesik, dan diduga yang bertanggungjawab terhadap aktivitas ini adalah senyawa golongan flavonoid (Ozaki,

1989). Etanol ekstrak daunnya juga diketahui mempunyai aktifitas *nephroprotective toxicity*. Ekstrak air daunnya mempunyai aktivitas mampu menurunkan kadar gula dalam darah (Olagbende-Dada, 2011). Ekstrak etanol daunnya juga mempunyai kemampuan menurunkan waktu perdarahan (Tantio, 2008). Ekstrak etanol daunnya mempunyai aktivitas dalam penyembuhan luka (Andiyani, 2015).

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mempunyai aktivitas meningkatkan sistem imun dengan meningkatkan IgG dan IgM, menekan aktifitas inflamasi melalui penghambatan TnF alfa. Ekstrak etanol daun mengandung senyawa flavonoid yaitu Myrisetin dan Kaempferol. Ekstrak Etanol daun ungu mempunyai kandungan flavonoid total sebesar 1,78% (Kusumawati, 1997). Ekstrak etanol Daun yang diberikan secara per oral pada tikus menunjukkan mampu menurunkan lebar oedema pada pembuluh darah rektal (Dyatmiko, 2009). Ekstrak daun ungu mempunyai kandungan diantaranya adalah flavonoid dan tanin. Peran flavonoid dalam menurunkan waktu perdarahan berhubungan dengan faktor pembuluh darah. Flavonoid berperan penting dalam menjaga permeabilitas pembuluh darah serta meningkatkan resistensi pembuluh darah kapiler. Flavonoid terutama bekerja pada endotelium mikrovaskular untuk mengurangi terjadinya hiperpermeabilitas dan udem. Tanin digunakan sebagai *mild astrigent* yang menyebabkan tonic/vasokonstriksi pada kasus perdarahan sebagai salah satu tahapan hemostasis. Tanin juga merupakan zat yang bekerja lokal dengan mengendapkan protein darah sehingga darah dapat dihentikan

Kandungan senyawa yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas ekstrak Daun Ungu adalah senyawa flavonoid yang seringkali berbentuk glikosida dengan 1 atau lebih gugus gula sehingga akan sulit diabsorpsi melalui membran usus. Dengan mengubahnya menjadi bentuk kompleks seperti bentuk

fitosom dan liposom atau etosom yaitu bentuk kompleks dengan menggunakan fosfolipid, maka akan dapat meningkatkan kemampuan absorpsinya atau penetrasinya.

5 Pada penggunaan secara tradisional, Daun Ungu ini digunakan secara peroral, namun alkaloid yang ada dalam tanaman Acantaceae bersifat *broncospasme*. Untuk itu invensi ini akan diajukan untuk penggunaan topikal dalam bentuk liposom.

10 Di samping itu, keahlian serupa lainnya yang telah ada saat ini belum ada yang menggunakan dan mengembangkan ekstrak Daun Ungu dalam bentuk liposom, dijadikan obat herbal untuk terapi hemoroid topikal. Bahan-bahan tersebut, diharapkan merupakan invensi baru apalagi dengan menggunakan jumlah tertentu dari senyawa marker flavonoid total dalam
15 bahan-bahan tersebut.

Invensi yang diajukan ini adalah tentang liposom ekstrak etanol 70% Daun Ungu untuk dikembangkan menjadi bahan aktif obat herbal untuk terapi hemoroid topikal, yang telah distandardisasi bahan bakunya untuk menjamin keseragaman
20 bahan aktif guna memenuhi aspek kualitas, keamanan dan efikasi.

Dari hasil penelusuran paten diketahui bahwa terdapat suatu formula krim yang mengandung ekstrak Daun Ungu yang digunakan untuk terapi psoriasis, sebagaimana invensi dalam
25 WO2008110853.

Dari penelusuran paten dan publikasi yang ada menunjukkan bahwa invensi yang diajukan ini yaitu liposom ekstrak etanol 70% daun *Graptophyllum pictum* untuk meningkatkan aktivitas antihemoroid topikal melalui
30 peningkatan penetrasi ke dalam kulit merupakan sebuah invensi yang baru.

Keunggulan invensi ini adalah penggunaan ekstrak etanol 70% dari daun *Graptophyllum pictum* yang mempunyai kadar flavonoid tertentu, selain itu pembentukan kompleks dengan

fosfolipid dapat meningkatkan bioavailailitas ekstrak karena struktur molekul besar yang terdapat didalam ekstrak menjadi lebih mudah berpenetrasi.

5 Ringkasan Invensi

Invensi yang diajukan ini menyediakan tentang liposom ekstrak etanol 70% daun *Graptophyllum pictum* untuk terapi hemoroid topikal yang efektif dan poten. Liposom ini diperoleh dengan melalui beberapa tahapan. Tahap pembuatan ekstrak, dimulai dengan proses ekstraksi dari serbuk bahan (daun *Graptophyllum pictum*) dengan menerapkan metode maserasi menggunakan etanol 70% dan dipanaskan dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%. Ekstrak yang diperoleh dikeringkan dengan menggunakan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak dengan volume tertentu.

Tahap berikutnya, melakukan penetapan kadar senyawa marker flavonoid total pada ekstrak. Kadar senyawa marker flavonoid total dalam ekstrak dijadikan dasar pembuatan liposom ekstrak. Selanjutnya, pengujian efektifitas antihemoroid menggunakan metode *invivo* menggunakan hewan coba tikus sehingga diketahui penurunan lebar oedema, penurunan jumlah sel inflamasi, peningkatan jumlah makrofag, dan peningkatan jumlah angiogenesis.

25 Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, adalah Foto liposom ekstrak etanol 70% Daun Ungu dengan menggunakan SEM.

Gambar 2, adalah DTA liposom ekstrak etanol 70% Daun Ungu

Uraian Lengkap Invensi

Graptophyllum pictum (Daun Ungu) merupakan tanaman yang menunjukkan potensi untuk dikembangkan menjadi obat fitofarmaka untuk terapi hemoroid topikal dalam bentuk liposomnya.

Ekstrak Etanol 70% daun *Graptophyllum pictum* pada invensi ini diperoleh melalui proses sebagai berikut: serbuk daun diekstraksi dengan pelarut etanol 70% menggunakan maserasi dipercepat dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%. Sebelum dimaserasi, serbuk daun sebanyak 250 g dibasahi dengan etanol 70% dan dimasukkan ke dalam wadah, ditambahkan etanol 70% sampai 800 mL kemudian dimaserasi dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%, lalu disaring. Filtrat dipisahkan dan residunya dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 70% sebanyak 600 mL, dimaserasi dengan cara yang sama, lalu disaring. Filtrat kedua ini dicampur dengan Filtrat pertama dan residu dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 70% sebanyak 600 mL dimaserasi dengan cara yang sama, lalu disaring. Filtrat ketiga ini dicampur dengan Filtrat sebelumnya dan residu dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 70% sebanyak 500 mL dimaserasi dengan cara yang sama, lalu disaring. Keempat filtrat dicampur dan dipekatkan dengan rotavapor pada suhu 40°C sehingga diperoleh ekstrak sebanyak 100 mL. Ekstrak ini disimpan dalam wadah tertutup rapat.

Kualitas dari ekstrak etanol 70% daun *Graptophyllum pictum* ditentukan dengan menentukan kadar senyawa marker aktif flavonoid total, dilakukan dengan Spektrofotometri, menggunakan metode yang telah divalidasi. Kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol 70% daun *Graptophyllum pictum* menunjukkan 1,78 % dengan RSD 1,2%.

Untuk meningkatkan aktivitasnya sebagai antihemoroid yang efektif, ekstrak dibuat dalam bentuk liposom, diuraikan berikut ini.

- 5 - Proses pembentukan liposom dilakukan sebagai berikut :
ekstrak yang masih dalam kondisi terlarut dalam pelarutnya ditambah dengan larutan fosfatidilkolin dengan perbandingan 1 : 2 (b/b), lalu dengan metode injeksi ditambahkan propilen glikol dan bufer fosfat dengan perbandingan 6:4 (v/v), dihomogenisasi dengan ultraturax
10 dengan putaran 8000 rpm selama 15 menit.
- Dari hasil uji karakterisasi menggunakan SEM terlihat bentukan-bentukan liposom (gambar 1). Dari hasil uji karakterisasi menggunakan DTA menunjukkan bahwa kompleks ekstrak dengan fosfatidilkolin telah terbentuk baik pada
15 liposom ekstrak (gambar 2).

Untuk mengetahui aktifitas antihemoroid dilakukan pengujian aktivitasnya menggunakan hewan coba tikus dengan prosedur sebagai berikut: pemberian bahan uji diberikan selama 14 hari berturut-turut secara topikal, pada hari ke-
20 14 tikus dikorbankan dengan cara menyuntikkan ketamin pada dosis mematikan. Kemudian tikus dibedah dan diambil rektumnya, dimasukkan ke dalam larutan buffer formalin, lalu dibuat irisan histologi rektum. Perlakuan tersebut berlaku untuk semua kelompok kontrol, dexametason, ekstrak, dan
25 liposom ekstrak daun *Graptophyllum pictum*. Terhadap perlakuan-perlakuan tersebut, parameter penyembuhan hemoroid yang diamati adalah penurunan lebar oedema, penurunan jumlah sel-sel inflamasi, peningkatan makrofag, dan peningkatan angiogenesis. Hasil pengujian-pengujian tersebut disajikan
30 pada tabel 1 berikut:

Tabel 1. Parameter histologi penyembuhan hemoroid

Sampel	Parameter histologi			
	Penurunan lebar oedema (%)	Penurunan jumlah sel inflamasi (%)	Peningkatan Jumlah makrofag (%)	Peningkatan Jumlah angiogenesis (%)
Topikal				
Kontrol	100	100	0	0
Dexametason	56.99	66.68	520.00	168.59
Ekstrak	2.07	0.77	12.24	42.67
Liposom ekstrak	54.09	66.81	507.79	162.96

Pada tabel 1 tersebut dapat diketahui bahwa pada pemberian topikal, modifikasi ekstrak menjadi bentuk liposomnya mampu meningkatkan secara signifikan aktifitas penyembuhan hemoroid pada keempat parameter histologi rektum tikus.

10

15

20

25

Klaim

- 5 1. Suatu liposom ekstrak etanol 70% daun Ungu (*Graptophyllum pictum*) digunakan untuk antihemoroid, yang mengandung flavonoid total 17,5 mg dan fosfolipid adalah sebesar 1:2 (b/b).

- 10 2. Proses pembuatan liposom ekstrak etanol 70% daun Ungu (*Graptophyllum pictum*), dengan metode injeksi etanol menggunakan fosfatidilkolin, dengan menambahkan propilen glikol dan bufer fosfat pH 7 dengan perbandingan 6:4 (v/v) dengan homogenizer 8000 rpm
15 selama 15 menit.

20

T
18

Abstrak**LIPOSOM EKSTRAK DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum* L. Griff)
UNTUK ANTIHEMOROID TOPIKAL**

5

Invensi ini menyediakan tentang bahan aktif liposom ekstrak Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff) yang efektif dan potent untuk topikal, yang mengandung ekstrak etanol 70% daun (*Graptophyllum pictum* L. Griff). Agar diperoleh efektifitas yang terbaik maka ekstrak etanol 70% dibuat dalam bentuk liposom. Pembentukan kompleks liposom dibuat dengan mencampurkan dengan fosfolipid. Efektifitas terapi hemoroid diuji menggunakan metode *invivo* pada tikus dengan parameter penurunan lebar oedema, penurunan jumlah sel inflamasi, peningkatan jumlah makrofag dan pembentukan angiogenesis pada irisan histologi rektum tikus dan terbukti memiliki aktivitas anti hemoroid. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah 2.07%, 0.77%, 12.24% dan 42.67%. Efektifitas penyembuhan hemoroid topikal sampel liposom ekstrak pada keempat parameter tersebut berturut-turut adalah 54.09%, 66.81%, 507.79% dan 162.96%.

25

30

T₁

10/11/13

Expression of Cytokeratin 3 Expression in
of Oral Squamous Epithelial Cells
(Tinggi Gula Peroksidase Positif (Sesilawati))

.....
.....
.....

di answer

Prof. Dr. Tutik Sumaningrat, drg., M.Kes
IP. 1982102 1983032001
Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR