

REPUBLIC 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

Untuk Inovasi dengan Judul : KOMPOSISI FITOSOM EKSTRAK RIMPANG KENCUR
(*Kaempferia galanga*) SEBAGAI ANTITUSIF

Inventor : Dr. Idha Kusumawati, S.Si, Apt, M.Si
Dr. Rer nat. Mulja Hadi Santosa, Apt
Subhan Rullyansyah, S.Farm., Apt

Tanggal Penerimaan : 07 Desember 2016

Nomor Paten : IDP000066441

Tanggal Pemberian : 15 Januari 2020

Perlindungan Paten untuk inovasi 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 inovasi 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

Deskripsi**KOMPOSISI FITOSOM EKSTRAK RIMPANG KENCUR (*Kaempferia galanga*) SEBAGAI ANTITUSIF**

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini secara umum berkaitan dengan komposisi fitosom. Secara lebih khusus invensi ini berkaitan dengan komposisi fitosom yang mengandung ekstrak etanol 70% rimpang kencur (*Kaempferia galanga*) yang dapat digunakan untuk antitusif.

Latar Belakang Invensi

Invensi ini adalah merupakan pengembangan dari invensi sebelumnya yang telah diberi paten yaitu permohonan P00201200110 yang mengungkapkan tentang suatu formula analgesik topikal yang berbasis ekstrak rimpang kencur terstandart dan yang telah diubah sistem penghantarannya menjadi bentuk liposomnya sehingga mempunyai aktivitas analgesik topical sebesar 39,8% - 64,9%.

Kasus penyalahgunaan obat batuk dengan kandungan dekstrometorfan kerap terjadi. Obat batuk dekstrometorfan sering disalahgunakan karena dapat menyebabkan euforia dan rasa tenang (seperti halnya psikotropika) ketika digunakan dalam dosis besar. Selain itu, obat ini juga dapat dibeli secara bebas sehingga "dianggap" obat yang aman.

Dekstrometorfan (DXM) adalah zat aktif dalam bentuk serbuk berwarna putih, yang berkhasiat sebagai antitusif atau penekan batuk. Zat aktif ini selain banyak digunakan pada obat batuk tunggal juga digunakan pada obat flu kombinasi dengan zat aktif lain seperti fenilefrin, paracetamol, dan klorfeniramin maleat. Obat yang mengandung dekstrometorfan tersedia di pasar dalam berbagai bentuk sediaan seperti sirup, tablet, spray, dan lozenges.

Status penggolongan Dekstrometorfan adalah Obat Bebas Terbatas jadi walaupun Dekstrometorfan banyak dijual di

berbagai tempat, namun dosis penggunaannya memang telah dibatasi dan tidak tepat jika digunakan melebihi dosis yang dianjurkan. Statusnya juga pernah sebagai Obat Keras, maka tetap perlu kehati-hatian dan tidak serta merta
5 menganggapnya aman. Obat antitusif yang ada seperti codein yang diisolasi dari tanaman, sehingga pencarian senyawa antitusif baru juga dilakukan dari potensi tanaman obat di Indonesia.

Kencur atau *Kaempferia galanga* Linn. termasuk dalam
10 family Zingiberaceae. Rimpangnya banyak digunakan sebagai antimikroba, analgesik dan anestesi (Hirschhorn, 1983), untuk asma, flu dan sakit kepala (Sirisangtragul, 2010) dan secara tradisional di Indonesia digunakan untuk menyembuhkan batuk dan serak di tenggorokan (Gairola, 2010).

15 Aroonrerk and Kamkaen (2009) melaporkan bahwa ekstrak etanol rimpang kencur mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan menghambat produksi IL6. Selain itu, ekstrak etanol rimpang kencur mempunyai aktivitas *smooth muscle relaxant* dan *vasorelaxant effects* (Mustafa et al., 1996; Othman et
20 al., 2006). Kandungan utama dari rimpang kencur adalah *ethyl-p-methoxycinnamate (EPMC)*, *Ethylcinnamate*, *p-methoxystyrene*, *borneol*, *camphene*, *carene*, *p-methoxy cinnamic acid*, *kaempferal* and *3-carene-5one*, *carvone*, *methyl cinnamate* and *eucalyptol* (Kiuchi et al., 1987; Tewtrakul et al., 2005).
25

Hasil penelitian yang sudah dilakukan Kusumawati dkk (2001), menunjukkan bahwa kompleks etil para metoksi sinamat (EPMS) dengan fosfolipid yang dibuat dengan teknologi fitosom mampu meningkatkan aktivitas analgesiknya
30 (Kusumawati, 2011, patent nomer P00201200110). EPMS merupakan senyawa yang berstruktur molekul besar sehingga sulit diabsorpsi melalui membran usus. Dengan mengubahnya menjadi bentuk kompleks seperti bentuk fitosom dan liposom yaitu bentuk kompleks dengan menggunakan fosfolipid, maka
35 dapat meningkatkan kemampuan absorpsinya. Pada penelitian

yang telah dilakukan sebelumnya telah berhasil menunjukkan bahwa EPMS dengan dosis 45 mg mampu menghambat batuk sebesar 19,32% dan setelah dimodifikasi menjadi bentuk fitosomnya, aktivitasnya meningkat menjadi 45,45% (Kusumawati, 2015).

5 Invensi yang diajukan ini telah menemukan bahwa selain senyawa EPMS, ekstrak kencur dalam bentuk fitosomnya, mempunyai aktivitas antitusif. Selain itu invensi ini juga menunjukkan bahwa bentuk fitosomnya dapat diabsorpsi lebih baik dibandingkan bentuk ekstraknya.

10 Di samping itu, keahlian serupa lainnya yang telah ada saat ini belum ada yang menggunakan dan mengembangkan ekstrak kencur maupun bentuk fitosomnya, untuk dijadikan obat antitusif. Bahan-bahan tersebut, diharapkan merupakan invensi baru.

15 Invensi yang diajukan ini adalah tentang komposisi fitosom untuk dikembangkan menjadi obat antitusif, yang telah memenuhi aspek kualitas, keamanan dan efikasi.

 Beberapa publikasi yang ditemukan menyebutkan bahwa senyawa *Stemoninine* dan *Tuberostemoamide* yang diisolasi dari
20 radix stemona digunakan sebagai antitusif (US7867998), Berberin yang juga diisolasi dari herbal mempunyai aktifitas antitusif (EP2937077A1), komposisi yang mengandung *Piper cubeba*, *Glycyrrhiza glabra*, *Acorus calamus* *Alpinia galanga*, *Zingiber officinale* juga digunakan untuk antitusif
25 (US7482031B2). Sampai saat ini belum ditemukan publikasi mengenai penggunaan ekstrak kencur dalam bentuk fitosom yang digunakan untuk antitusif. Oleh karena itu invensi ini bertujuan untuk mendapatkan komposisi fitosom ekstrak etanol 70% rimpang kencur sebagai antitusif.

30

Ringkasan Invensi

 Sesuai dengan tujuan invensi maka aspek pertama dari invensi ini adalah suatu komposisi fitosom yang terdiri dari:
35 (a) ekstrak etanol 70% rimpang kencur yang mengandung EPMS 45 mg, dan (b) fosfolipid, dimana komposisi ini mempunyai

kemampuan skor absorpsi sebesar 3,625 setelah 1 jam pemberian oral.

Aspek selanjutnya dari invensi ini adalah proses pembuatan komposisi fitosom yang diklaim pada klaim 1-3, yang dicirikan dengan tahapan sebagai berikut: (a) mencampur larutan fosfolipid dengan ekstrak etanol 70% rimpang kencur dengan perbandingan 3:1; (b) menghomogenkan campuran dari tersebut menggunakan ultraturax dengan kecepatan 8000 rpm selama 15 menit; (c) menambahkan cabosil ke dalam campuran tersebut dan dikeringkan.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, adalah grafik DSC Ekstrak, Fitosom Ekstrak dan Liposom Ekstrak.

Gambar 2, adalah Irisan histologi usus mencit yang telah diberi sampel ekstrak, Fitosom Ekstrak dengan perbesaran 400x

Uraian Lengkap Invensi

Simplisia rimpang kencur (*Kaempferia galanga L.*) merupakan serpihan rimpang berwarna kuning kecoklatan, mudah dipatahkan dan memiliki bau yang khas.

Tanaman kencur (*Kaempferia galanga L.*) pada skrining fitokimia memiliki golongan kandungan kimia mayor yaitu etil p-metoksi sinamat (EPMS).

Ekstrak Etanol 70% diperoleh melalui proses sebagai berikut: serbuk rimpang kencur diekstraksi dengan pelarut etanol 70% menggunakan maserasi dipercepat dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%. Sebelum dimaserasi, serbuk rimpang kencur 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
5 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 sampai diperoleh ekstrak pekat yang masih dalam kondisi larutan sempurna dan diperoleh hasilnya
10 sebesar 500 mL.

Untuk mengetahui aktifitas antitusif dilakukan uji aktivitas menggunakan metode induksi SO₂ sehingga diperoleh persen penghambatan batuk. Persen penghambatan batuk untuk ekstrak rimpang kencur dengan dosis yang setara dengan EPMS
15 45 mg adalah 28,98 %.

Untuk meningkatkan efektifitasnya, dibuat dalam bentuk fitosom dengan proses sebagai berikut: ekstrak rimpang kencur yang mengandung 45 mg EPMS ditambah dengan larutan fosfolipid dengan perbandingan 1:1 (b/b) dihomogenisasi
20 menggunakan *ultraturax* dengan kecepatan 15000 rpm selama 5 menit, selanjutnya ditambahkan cabosil sebesar dua kali jumlah ekstrak. Dari hasil uji karakterisasi menggunakan DSC terlihat kompleks ekstrak rimpang kencur dengan fosfolipid telah terbentuk (gambar 1).

25 Selanjutnya dilakukan pengujian efektifitas antitusif dengan menggunakan metode induksi SO₂ sehingga diperoleh persen penghambatan batuk. Hasil pengujiannya dapat terlihat pada tabel 1 berikut :

30

Tabel 1. Rata-rata persen penghambatan batuk dari mencit yang diberikan masing-masing sampel uji

Sampel	% penghambatan batuk
Kontrol	0.00
Dekstromethorpan	55.40
EPMS 45	19.32
Fitosom epms dengan kadar 45 mg	45.45
ekstrak dengan kadar EPMS 45 mg	28.98
fitosom ekstrak dengan kadar EPMS 45 mg	55.97

5 Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa Ekstrak kencur mempunyai aktivitas penghambatan batuk yang lebih besar dari EPMS pada kadar EPMS yang sama. Hal ini disebabkan karena aktivitas tidak hanya berasal dari senyawa EPMS saja namun merupakan gabungan dari semua senyawa yang ada di dalam
10 ekstrak.

Selain itu juga, dari hasil tersebut juga menunjukkan bahwa modifikasi ekstrak menjadi bentuk fitosomnya mampu meningkatkan penghambatan batuk dari ekstrak maupun EPMS.

Selanjutnya untuk mengetahui tingkat keberhasilan
15 absorpsi dilakukan pengujian histologi pada organ usus mencit. Sampel yang telah dilabel dengan rhodamin diberikan secara peroral ke hewan coba, setelah 1 jam hewan coba dikorbankan, dibedah dan diambil usus halusya, kemudian dibuat irisan histologi segar. Penilaian kedalaman absorpsi
20 dilakukan dengan metode skoring dengan skor pada Tabel 2 berikut:

Tabel 2. Skoring penilaian kedalaman absorpsi sampel yang telah dilabel dengan rhodamin pada irisan histologi segar usus mencit.

SKOR	ARTI SKOR
0	tidak terlihat floresens
1	floresensi terlihat hanya dipermukaan usus (mikrovili)
2	floresensi pada jaringan epitel
3	floresensi terlihat pada lamina propia
4	floresensi terlihat pada muscularis mukosa

5

Hasil penilaian skoring masing-masing sampel disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Hasil penilaian skoring kedalaman absorpsi pada irisan histologi segar usus mencit

10

Hewan coba	CMC Na	Ekstrak	Fitosom Ekstrak
1	0	1	4
2	0	1	4
3	0	1	3
4	0	1	3
5	0	1	4
6	0	1	3
7	0	1	4
8	0	1	4
Rata-rata	0	1	3,625

Dari hasil tersebut di atas dapat diketahui bahwa kedalaman absorpsi antara ekstrak dan bentuk modifikasinya berbeda pada jam yang sama (gambar 2 dan table 3). Bentuk fitosom 50% sudah sampai pada muskularis mukosa dan 50% pada lamina propria, sedangkan bentuk ekstrak 100% masih berada di permukaan vili.

15

Hasil ini juga sesuai dengan peningkatan aktivitas penghambatan batuknya, yang menunjukkan bahwa fitosom ekstrak menghambat lebih besar daripada ekstrak.

20

Klaim

1. Suatu komposisi fitosom yang terdiri dari:
 - a. ekstrak etanol 70% rimpang kencur yang mengandung EPMS 45 mg, dan
 - 5 b. fosfolipid.

2. Komposisi fitosom pada klaim 1, dimana perbandingan ekstrak etanol 70% rimpang kencur dan fosfolipid adalah sebesar 3:1 (b/b).

- 10 3. Komposisi fitosom sesuai klaim 1 atau klaim 2, dimana mempunyai kemampuan skor absorpsi sebesar 3,625 setelah 1 jam pemberian oral.

- 15 4. Proses pembuatan komposisi fitosom yang diklaim pada klaim 1-3, yang dicirikan dengan tahapan sebagai berikut:
 - a. Mencampur larutan fosfolipid dengan ekstrak etanol 70% rimpang kencur dengan perbandingan 3:1;
 - b. Menghomogenkan campuran dari tahap (a) menggunakan ultraturax dengan kecepatan 8000 rpm selama 15 menit;
 - 20 c. Menambahkan cabosil ke dalam campuran homogen dari tahap (b), selanjutnya dikeringkan.

25

Abstrak**KOMPOSISI FITOSOM EKSTRAK RIMPANG KENCUR (*Kaempferia galanga*) SEBAGAI ANTI TUSIF**

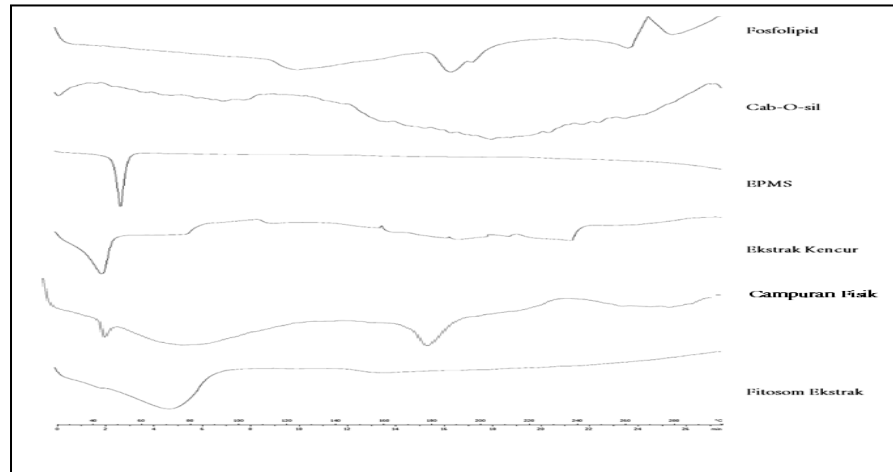
5

Invensi ini mengenai komposisi fitosom yang terdiri dari: (a) ekstrak etanol 70% rimpang kencur yang mengandung EPMS 45 mg, dan (b) fosfolipid. Lebih lanjut invensi ini mengenai proses pembuatan komposisi fitosom yang dicirikan dengan tahapan sebagai berikut: (a) mencampur larutan fosfolipid dengan ekstrak etanol 70% rimpang kencur dengan perbandingan 3:1; (b) menghomogenkan campuran dari tersebut menggunakan ultraturax dengan kecepatan 8000 rpm selama 15 menit; (c) menambahkan cabosil ke dalam campuran tersebut dan dikeringkan. Komposisi fitosom invensi ini mempunyai efektifitas antitusif dengan persen penghambatan batuk sebesar 55,97%. Keunggulan invensi ini adalah pembentukan kompleks dengan fosfolipid dapat meningkatkan bioavailabilitas ekstrak yang dimasukkan kedalam sebuah vesikel (bentuk fitosom) dimana membran vesikel ini berbentuk lipid bilayer seperti membran sel sehingga menjadi lebih mudah diabsorpsi dengan skor kedalaman sebesar 3,625 yang berarti 50% sudah sampai pada muskularis mukosa dan 50% pada lamina propria.

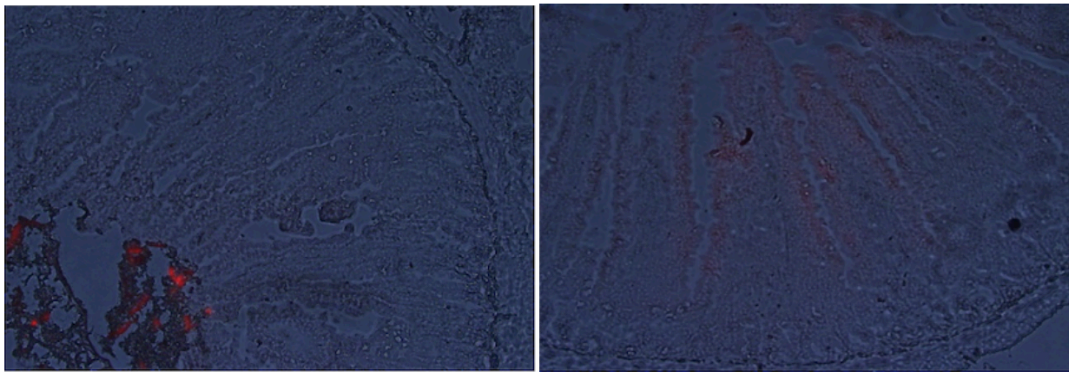
25

30

35

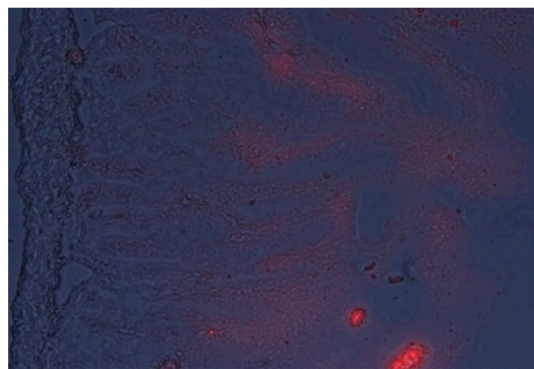


Gambar 1.



CMC NA

EKSTRAK



FITOSOM EKSTRAK

Gambar 2.