



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 Mulyorejo, Surabaya 60115  
INDONESIA

Untuk Invensi dengan Judul

: FORMULA ANALGESIK TOPIKAL BERBASIS RIMPANG  
KENCUR (*Kaempferia galanga L.*) TERSTANDAR DAN  
PROSES PEMBUATANNYA

Inventor

: Dr. Idha Kusumawati, S.Si., Apt., M.Si.  
Helmy Yusuf, S.Si., Apt., M.Sc.  
Dr. Eka Pramytha Hestianah, drh., M.Kes

Tanggal Penerimaan

: 21 Februari 2012

Nomor Paten

: IDP000053030

Tanggal Pemberian

: 28 Agustus 2018

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

Deskripsi**FORMULA ANALGESIK TOPIKAL BERBASIS RIMPANG KENCUR  
(*Kaempferia galanga* L.) TERSTANDAR DAN PROSES PEMBUATANNYA**

5

**Bidang Teknik Invensi**

10 Invensi ini berkaitan dengan formula analgesik topikal. Lebih khusus invensi ini berkenaan dengan penggunaan rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.) dari familia Zingiberaceae, untuk analgesik yang digunakan secara topikal.

**15 Latar Belakang Invensi**

Kencur adalah tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia dan telah lama dimanfaatkan sebagai bahan ramuan obat tradisional untuk mengobati pegal linu dan rematik, baik digunakan dengan cara diminum maupun dioleskan pada daerah yang sakit. Rimpang kencur diketahui mempunyai kandungan senyawa etil p-metoksi sinamat dalam jumlah yang besar. Senyawa etil p-metoksi sinamat (EPMS) diketahui mempunyai aktivitas analgesik dan antiinflamasi melalui mekanisme Cyclooxygenase-2 (COX-2). Kandungan lain yang juga terdapat dalam rimpang kencur yaitu asam p-metoksi sinamat (APMS) telah dibuktikan mempunyai aktivitas analgesik topikal.

30 Obat analgesik topikal tipe NSAID (non steroidal anti inflammation Drugs) mempunyai persyaratan dapat melalui kulit (berpenetrasi ke dalam kulit), dapat diabsorpsi di jaringan (tempat yang sakit), berada dalam konsentrasi yang cukup untuk melalui mekanisme COX-2 sehingga dapat menghilangkan rasa sakit.

APMS adalah struktur akif dari EPMS yang telah diketahui mempunyai aktivitas analgesic melalui mekanisme COX-2, sehingga sangat potensial untuk dikembangkan menjadi analgesic topical. Dengan mengubahnya menjadi bentuk kompleks seperti fitosom yaitu bentuk kompleks dengan fosfatidilkolin dan bentuk liposom yaitu bentuk kompleks dengan menggunakan fosfatidilkolin dan kolestrol, maka akan dapat meningkatkan kemampuan penetrasinya dan lebih memudahkan untuk diabsorpsi di jaringan.

10 Para inventor dari invensi ini telah menemukan bahwa baik dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk fitosom atau liposomnya, ekstrak rimpang kencur dan isolat APMS dapat dijadikan obat herbal terstandart untuk analgesik topikal. Obat herbal tersandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah terstandarisasi.

Di samping itu, keahlian serupa lainnya yang telah ada saat ini belum ada yang menggunakan dan mengembangkan ekstrak rimpang kencur dan isolat APMS baik dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk fitosom atau liposomnya, dijadikan obat herbal terstandart untuk analgesik topikal. Bahan-bahan tersebut, ekstrak rimpang kencur dan isolat APMS baik dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk fitosom atau liposomnya, diharapkan invensi baru apalagi dengan jumlah tertentu dari kandungan apms dalam bahan-bahan tersebut.

Namun demikian, keahlian-keahlian tersebut di atas masih terdapat kendala-kendala dan kelemahan, diantaranya adalah tanaman kencur sebagian besar masih merupakan tumbuhan liar dan belum dibudidayakan sehingga perlu standarisasi bahan terhadap bahan aktif apms yang terkandung pada tumbuhan tersebut yang berasal dari masing-

masing lokasi tempat tumbuh karena struktur tanah dan habitat yang berbeda.

Invensi yang diajukan ini adalah tentang pembuatan formula analgesic topikal yang berbasis ekstrak rimpang kencur untuk dikembangkan menjadi obat herbal terstandar, dengan dilakukan standarisasi bahan baku dari bahan tersebut untuk menjamin keseragaman bahan aktif guna memenuhi aspek kualitas, keamanan dan efikasi.

## 10 Ringkasan Invensi

Invensi yang diajukan ini menyediakan tentang perolehan formula analgesic topikal yang efektif dan potent. Invensi pertama adalah suatu formula analgesik topikal yang berbasis ekstrak rimpang kencur terstandart dan yang telah diubah sistem penghantarannya menjadi bentuk liposomnya mempunyai aktivitas sebesar 39,8% - 64,9%. Invensi kedua adalah bahwa formula tersebut mengandung , liposom dimana di dalamnya terdapat 10% ekstrak kencur, yang setara dengan 30 mg APMS. Invensi selanjutnya adalah suatu proses pembuatan liposom terdiri dari tahap pembuatan ekstrak dimana proses tersebut menghasilkan ekstrak dengan kandungan senyawa marker etil para metoksi sinamat sebanyak 39% dan dilanjutkan dengan membentuk liposom yang mempunyai karakter DTA dan SEM yang memenuhi persyaratan liposom.

25

### Uraian Singkat Gambar

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

30 **Gambar 1.** Kristal etil p-metoksi sinamat yang diisolasi dari ekstrak rimpang kencur.

**Gambar 2.** Kristal asam p-metoksi sinamat yang diisolasi dari ekstrak rimpang kencur.

**Gambar 3.** Kurva DTA dari bentuk yang bebas dan bentuk fitosom dari ekstrak rimpang kencur

**Gambar 4.** Foto fitosom ekstrak etanol 96% rimpang kencur terstandar dengan menggunakan SEM

5 **Gambar 5.** Foto liposom ekstrak rimpang kencur terstandar dengan menggunakan SEM

**Gambar 6.** Foto fitosom isolat asam para metoksi sinamat terstandar dengan menggunakan SEM

10 **Gambar 7.** Foto liposom isolat asam para metoksi sinamat terstandar dengan menggunakan SEM

**Gambar 8.** Histogram aktivitas analgesic topikal dengan metode writhing test dengan dosis yang setara yaitu 10 % kadar apms dalam formula gel.

## 15 **Uraian Lengkap Invensi**

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

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

25 Ekstrak Etanol 96% diperoleh melalui proses sebagai berikut : simplisia rimpang Kencur dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, digiling kemudian diekstraksi dengan pelarut etanol 96% menggunakan maserasi dipercepat dengan ultrasonic. Sebelum dimaserasi, serbuk rimpang kencur sebanyak 1 kg dibasahi dengan etanol 96% dan dimasukkan ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sampai 4 L kemudian dimaserasi dengan ultrasonic selama 3 kali 10 menit, lalu disaring. Filtrat dipisahkan dan residunya dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sebanyak 3 L, dimaserasi kembali dengan ultrasonic 3 kali 10 menit, lalu disaring. Filtrat kedua ini dicampur dengan Filtrat pertama dan residu diekstraksi kembali dengan cara yang

30

sama dengan residu pertama. Ketiga filtrat dicampur dan dipekatkan dengan rotavapor pada suhu 40°C sehingga diperoleh ekstrak sebanyak 1 L. Ekstrak ini disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk menghindari penguapan yang dapat  
5 menyebabkan terjadinya pengkristalan dari senyawa EPMS.

Kualitas dari ekstrak rimpang kencur ditentukan dengan menentukan kadar senyawa marker aktif dilakukan dengan KLT-Densitometri, menggunakan metode yang telah divalidasi. Untuk ekstrak rimpang kencur, senyawa marker aktif yang  
10 digunakan adalah EPMS dengan fase gerak hexane : etil acetate : formic acid, 9 : 1 : 0.5 (v/v/v) yang dapat menghasilkan resolusi yang baik dan puncak yang tajam pada  $R_f = 0.34$ . Kurva kalibrasi EPMS standart yang digunakan pada kadar 200 ng sampai 800 ng, dengan koefisien korelasi  
15 0,999 intersep 2,12204 dan slope 20297. Kadar EPMS dalam ekstrak herba pegagan menunjukkan 39 % dengan RSD 2,05%.

Untuk memperoleh EPMS, dilakukan proses isolasi dari ekstrak etanol 96% dengan proses sebagai berikut: ekstrak etanol 96% dipekatkan sehingga terbentuk Kristal balok  
20 senyawa EPMS (gambar 2). Kristal ini dimurnikan dengan cara pelarutan dan pengendapan dengan menggunakan methanol. Isolat EPMS ditimbang dan diperoleh hasilnya sebesar 23,9%.

Untuk mendapatkan isolate APMS, dilakukan proses sebagai berikut: kristal EPMS murni dihidrolisis  
25 menggunakan KOH 10% dalam methanol dengan menggunakan refluks selama 1 jam. Setelah pendiaman akan terbentuk Kristal jarum APMS (gambar 3). Pemurnian dilakukan dengan menggunakan cara pelarutan dan pengendapan. Isolat APMS ditimbang dan hasilnya diperoleh sebesar 43%

30 Untuk memenuhi syarat sebagai analgesic topical yang efektif, baik ekstrak maupun isolat APMS dibuat dalam bentuk fitosom dan liposom. Proses pembuatan fitosom ekstrak etanol 96% rimpang kencur terstandar adalah dengan cara mencampur larutan fosfatidilkolin dalam etanol

absolute dengan larutan ekstrak etanol 96% rimpang kencur dalam etanol absolut dengan perbandingan (ekstrak : fosfatidilkolin = 1:1 (b/b)). Campuran ini kemudian dikeringkan dengan rotavapor sampai kering (berat konstan).

5 Dari hasil uji karakterisasi menggunakan DTA terlihat bahwa puncak EPMS hilang yang menunjukkan bahwa dalam bentuk fitosom semua EPMS telah berubah menjadi bentuk kompleks dengan fosfatidilkolin (gambar 3 dan 4).

Sedangkan proses pembuatan fitosom APMS adalah sebagai berikut : dengan cara mencampur larutan fosfatidilkolin dalam etanol absolute dengan larutan APMS dalam etanol absolut dengan perbandingan (APMS : fosfatidilkolin = 1:1 (molar/molar)). Campuran ini kemudian dikeringkan dengan rotavapor sampai kering. Dari hasil uji karakterisasi  
10 menggunakan DTA terlihat bahwa puncak EPMS hilang yang menunjukkan bahwa dalam bentuk fitosom semua EPMS telah berubah menjadi bentuk kompleks dengan fosfatidilkolin (gambar 3 dan 6).

Untuk pembuatan liposom dari ekstrak etanol 96% rimpang kencur dilakukan dengan proses sebagai berikut : fosfatidilkolin, kolesterol dan ekstrak rimpang kencur terstandar dengan perbandingan 9:1:9 (b/b) dilarutkan dalam chloroform. Larutan ini kemudian diuapkan dengan menggunakan rotavapor sampai terbentuk lapisan tipis dalam labu,  
25 dikeringkan dengan uap nitrogen sampai kering (berat konstan). Kemudian dilakukan hidrasi menggunakan Phosphat Buffer Saline (PBS) selama 5 jam. Larutan ini kemudian dilakukan freeze-thaw sebanyak 10 kali dengan cara dimasukkan dalam campuran es kering dengan aseton sehingga  
30 langsung membeku (proses freezing) kemudian dilakukan pencampuran dan pelarutan kembali dengan ultrasonic selama 10 menit (proses thawing). Hasil terakhir disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 30 menit, dipisahkan dari endapannya, sehingga diperoleh liposom ekstrak sebanyak 50

ml dengan kadar apms 6%. Dari hasil uji karakterisasi menggunakan SEM terlihat bentukan-bentukan bulat yang menunjukkan bentuk liposom (gambar 5).

Sedangkan pembuatan liposom APMS dilakukan dengan proses sebagai berikut : fosfatidilkolin, kolesterol dan APMS dengan perbandingan 9:1:9 (molar/molar) dilarutkan dalam chloroform. Larutan ini kemudian diuapkan dengan menggunakan rotavapor sampai terbentuk lapisan tipis dalam labu, dikeringkan dengan uap nitrogen sampai benar-benar kering. Kemudian dilakukan hidrasi menggunakan PBS selama 5 jam. Larutan ini kemudian dilakukan freeze-thaw sebanyak 10 kali dengan cara dimasukkan dalam campuran es kering dengan aseton sehingga langsung membeku (proses freezing) kemudian dilakukan pencampuran dan pelarutan kembali dengan ultrasonic selama 10 menit (proses thawing). Hasil terakhir disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 30 menit, dipisahkan dari endapannya, sehingga diperoleh liposom APMS sebanyak 50 ml dengan kadar 6%. Dari hasil uji karakterisasi menggunakan SEM terlihat bentukan-bentukan bulat yang menunjukkan bentuk liposom (gambar 7).

Selanjutnya keenam bahan aktif yaitu ekstrak etanol 96% rimpang kencur dan isolate APMS dalam bentuk aslinya dan bentuk fitosom dan liposomnya masing-masing diformulasi dalam bentuk gel dengan kadar yang setara dengan 30 mg apms (10%) dalam basis gel sebesar 270 mg yang mengandung Xanthan Gum (1,5%), S-acrylic (0,5%), HEC (1%), Glicerol (25%), TEA 500 µl dan Aquadest (sampai 100%). Tahapan pembuatan adalah mengembangkan Xanthan Gum, S-acrylic dan HEC dalam air, mencampurkan Glicern, TEA dan bahan aktif (ekstrak etanol 96% rimpang kencur dan isolate APMS dalam bentuk aslinya dan bentuk fitosom dan liposomnya masing-masing) ke dalamnya dan menambahkan aquadest sampai 100%.

Untuk membuktikan aktivitas analgesic topikal dari keenam formula gel tersebut, dilakukan pengujian analgesic

dengan metode writhing test pada mencit. Masing-masing formula gel dioleskan pada kulit perut mencit yang telah dicukur bulunya sebanyak 500 mg. Analisa statistic menggunakan Anova One-way dengan post hoc LSD test.

5 Pengujian ini menggunakan control berupa basis gel dan obat standartnya adalah counterpain dan voltaren. Aktivitas analgesic dinyatakan dalam persen penekanan rasa nyeri

Hasil pengujian menunjukkan bahwa secara statistic jumlah geliatan mencit yang diberi perlakuan 2 macam obat  
10 pembanding yaitu voltaren dan counterpain (sig voltaren = 0,000 dan sig counterpain = 0,000) serta 6 macam sampel formula gel (sig ekstrak = 0,000 sig F. ekstrak = 0,000 sig L. ekstrak = 0,000 sig APMS = 0,001 sig F. APMS = 0,000 dan sig L. APMS = 0,000) menunjukkan perbedaan yang bermakna  
15 dengan kelompok control. Persentase penekanan rasa nyeri yang terbesar sampai terkecil ditunjukkan secara berturut-turut adalah formula gel Liposom ekstrak sebesar 64,9%, Liposom APMS sebesar 60,2%, Fitosom ekstrak sebesar 59,6%, Fitosom APMS sebesar 53,5%, ekstrak sebesar 39,8% dan APMS  
20 sebesar 30,6% (gambar 8). Dari uji toksisitas akut dan subkronik, tidak menunjukkan toksisitas sampai dosis yang terbesar. Sedangkan pada pemakaian topical tidak menunjukkan adanya necrosis pada sel-sel di daerah pemakaian.

25

30

**Klaim**

1. Suatu formula analgesik topikal yang berbasis ekstrak rimpang kencur terstandart dan yang telah diubah sistem penghantarannya menjadi bentuk liposomnya mempunyai aktivitas sebesar 39,8% - 64,9%.  
5
2. Suatu formula pada klaim 1, dimana liposom mengandung 10% ekstrak kencur, yang setara dengan 30 mg APMS.
3. Suatu proses pembuatan liposom terdiri dari tahap-tahap:  
10
  - mengekstraksi simplisia rimpang kencur dengan menggunakan maserasi dipercepat dengan ultrasonic selama 3 kali 10 menit dengan perbandingan 1 kg simplisia menggunakan 10 liter etanol 96% untuk 3 kali maserasi, ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator sehingga diperoleh ekstrak cair sebanyak 1 liter, kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk menghindari penguapan yang dapat menyebabkan terjadinya pengkristalan dari senyawa EPMS, proses ini menghasilkan ekstrak etanol 96% rimpang kencur yang mengandung senyawa marker etil para metoksi sinamat sebanyak 39%.  
15
  - membentuk film tipis pada labu dari larutan campuran ekstrak kencur, fosfatidilkolin, kolesterol dengan perbandingan 1:9:1 (b/b), selanjutnya dihidrasi menggunakan dapar fosfat sebanyak 50 ml selama 5 jam, dilakukan freeze-thaw sebanyak 10 kali, diultrasonik selama 10 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 30 menit sehingga dihasilkan liposom yang mempunyai karakter DTA dan SEM yang memenuhi persyaratan liposom.  
20  
25  
30

Abstrak**FORMULA ANALGESIK TOPIKAL BERBASIS RIMPANG KENCUR  
(*Kaempferia galanga* L.) TERSTANDAR DAN PROSES PEMBUATANNYA**

5

Invensi ini menyediakan tentang usaha pembuatan formula analgesic topikal efektif dan potent yang mengandung ekstrak rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.) terstandart. Proses pembuatan ekstrak terstandar dari rimpang kencur dengan metode maserasi yang dipercepat dengan ultrasonik menggunakan etanol 96%. Agar diperoleh efektifitas yang terbaik maka ekstrak etanol 96% dibuat dalam bentuk liposom dengan kadar bahan aktif yang setara dengan APMS 30 mg. Obat herbal terstandar adalah sediaan obat dari ekstrak tanaman yang bahan bakunya telah distandarisasi dan telah dilakukan uji preklinik pada hewan coba. Formula yang dihasilkan terbukti memiliki aktivitas analgesic topikal, disamping itu formula tersebut tidak menunjukkan efek toksisitas akut, sub-kronis dan nekrosis pada sel-sel di area pemakaian. Formula tersebut digunakan dengan secara topikal pada daerah yang sakit.

25