

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

Untuk Invensi dengan Judul : KOMPOSISI FITOSOM CAMPURAN EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica L.*) DAN EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*)

Inventor : Dr. Achmad Fuad Hafid, Apt., MS
Dr. Idha Kusumawati, S.Si, Apt., M.Si

Tanggal Penerimaan : 22 Desember 2016

Nomor Paten : IDP000066118

Tanggal Pemberian : 06 Januari 2020

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

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA RI
DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
DIREKTORAT PATEN, DESAIN TATA LETAK SIRKUIT TERPADU DAN RAHASIA DAGANG

Jln. H.R. Rasuna Said, Kav. 8-9 Kuningan Jakarta Selatan 12940
 Phone/Facs. (6221) 57905611; Website: www.dgip.go.id

INFORMASI BIAYA TAHUNAN

Nomor Paten : IDP000066118 Tanggal diberi : 06/01/2020 Jumlah Klaim : 3
 Nomor Permohonan : P00201608902 IPAS Filing Date : 22/12/2016
 Entitlement Date : 22/12/2016

Berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 28 tahun 2019 tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan negara Bukan Pajak Yang Berlaku Pada Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia, biaya tahunan yang harus dibayarkan adalah sebagaimana dalam tabel di bawah.

Biaya Tahunan Ke-	Periode Perlindungan	Batas Akhir Pembayaran	Biaya Dasar	Jml Klaim	Biaya Klaim	Total	Terlambat (Bulan)	Total Denda	Jumlah Pembayaran
1	22/12/2016-21/12/2017	05/07/2020	0	3	0	0	0	0	0
2	22/12/2017-21/12/2018	05/07/2020	0	3	0	0	0	0	0
3	22/12/2018-21/12/2019	05/07/2020	0	3	0	0	0	0	0
4	22/12/2019-21/12/2020	05/07/2020	0	3	0	0	0	0	0
5	22/12/2020-21/12/2021	05/07/2020	0	3	0	0	0	0	0
6	22/12/2021-21/12/2022	23/11/2021	1.500.000	3	450.000	1.950.000	0	0	1.950.000
7	22/12/2022-21/12/2023	23/11/2022	2.000.000	3	600.000	2.600.000	0	0	2.600.000
8	22/12/2023-21/12/2024	23/11/2023	2.000.000	3	600.000	2.600.000	0	0	2.600.000
9	22/12/2024-21/12/2025	23/11/2024	2.500.000	3	750.000	3.250.000	0	0	3.250.000
10	22/12/2025-21/12/2026	23/11/2025	3.500.000	3	750.000	4.250.000	0	0	4.250.000
11	22/12/2026-21/12/2027	23/11/2026	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
12	22/12/2027-21/12/2028	23/11/2027	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
13	22/12/2028-21/12/2029	23/11/2028	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
14	22/12/2029-21/12/2030	23/11/2029	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
15	22/12/2030-21/12/2031	23/11/2030	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
16	22/12/2031-21/12/2032	23/11/2031	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
17	22/12/2032-21/12/2033	23/11/2032	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
18	22/12/2033-21/12/2034	23/11/2033	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
19	22/12/2034-21/12/2035	23/11/2034	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000
20	22/12/2035-21/12/2036	23/11/2035	5.000.000	3	750.000	5.750.000	0	0	5.750.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 24/01/2020 (tahun ke-1 s.d 5) adalah sebesar 0 ~~₹~~.

- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali wajib dilakukan paling lambat 6 (enam) bulan terhitung sejak tanggal diberi paten
- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali meliputi biaya tahunan untuk tahun pertama sejak tanggal penerimaan sampai dengan tahun diberi Paten ditambah biaya tahunan satu tahun berikutnya.
- Pembayaran biaya tahunan selanjutnya dilakukan paling lambat 1 (satu) bulan sebelum tanggal yang sama dengan Tanggal Penerimaan pada periode perlindungan tahun berikutnya.
- Permohonan penundaan pembayaran biaya tahunan akan diterima apabila diajukan paling lama 7 hari kerja sebelum tanggal jatuh tempo pembayaran biaya tahunan berikutnya, dan bukan merupakan pembayaran biaya tahunan pertama kali.
- Dalam hal biaya tahunan belum dibayarkan sampai dengan jangka waktu yang ditentukan, Paten dinyatakan dihapus

Deskripsi**KOMPOSISI FITOSOM CAMPURAN EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica L.*) DAN EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*)**

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini secara umum berkaitan dengan komposisi fitosom. Secara lebih khusus invensi ini berkaitan dengan komposisi fitosom campuran ekstrak kunyit (*Curcuma domestica L.*) dan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) yang mempunyai kemampuan dapat terabsorbsi lebih baik dari ekstrak biasa.

15 Latar Belakang Invensi

Curcumin dan tanaman yang mengandung curcumin, *Curcuma species*, mempunyai aktivitas menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotrienes. Hal ini sama dengan kemampuan steroid yang berhubungan dengan aktivitas antiinflammasinya, namun tidak mempunyai efek samping seperti steroid. Mekanisme aksi curcumin berbeda dengan steroid, pada dasarnya aktivitasnya berdasarkan sifat antioksidannya yang bekerja melalui 3 proses yaitu menghambat radikal bebas, menghambat pembentukan siklooksigenase dan lipooksigenase (Patent CA2082562 A1).

Curcumin, merupakan zat warna kuning yang terkandung di dalam tanamam dalam marga *Curcuma*, mempunyai aktivitas yang berkaitan dengan antiinflammasi; angiogenesis; tumorigenesis; diabetes; penyakit kardiovaskular, sistem pernafasan dan sistem syaraf, kulit, hati, tulang dan otot, depresi, kelelahan kronis dan *neuropathic pain*. Penggunaan curcumin terkendala pada warnanya dan sifatnya yang tidak larut air yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitasnya. Karena banyanya aktivitas farmakologi dari curcumin banyak sekali peneltian yang dilakukan untuk mengatasi problem

35

tersebut. Salah satu cara untuk mengatasi problem tersebut adalah dengan pendekatan pengembangan sistem penghantaran obat dengan bentuk kompleks seperti fitosom dan bentuk vesikel seperti liposom (Anand, 2008).

5 Xanthorrhizol adalah senyawa sesquiterpenoid dengan tipe bisabolan yang terkandung di dalam temulawak. Senyawa ini mempunyai banyak aktivitas farmakologi seperti halnya curcumin yaitu antikanker, antimikroba, anti-inflammasi, antioksidan, antihiperglikemik, antihipertensi, 10 antiplatelet, nephroprotective, hepatoprotective, estrogenic dan anti-estrogenic effects (Seok, 2015).

Kunyit dan temulawak merupakan dua dari sekian banyak herbal yang mempunyai permintaan terbesar dalam dunia industri. Kedua rimpang tersebut digunakan tidak hanya dalam 15 industri obat herbal tapi juga dalam industri makanan, minuman dan kosmetik.

Kunyit mengandung kadar curcumin terbesar dibandingkan dengan spesies lain dalam marga *Curcuma*, sedangkan temulawak mempunyai kadar minyak atsiri yang terbesar dengan kandungan 20 senyawa xanthorrhizol yang tidak dimiliki spesies lain dalam marga *Curcuma*. Untuk itu dalam invensi ini digabungkan kedua rimpang ini menjadi bentuk campuran yang mempunyai aktivitas yang lebih baik.

Invensi yang diajukan ini telah menemukan bahwa 25 campuran ekstrak rimpang kunyit dan rimpang temulawak yang dibuat dalam bentuk fitosomnya dapat diabsorpsi lebih baik dibandingkan bentuk ekstraknya.

Di samping itu, keahlian serupa lainnya yang telah ada saat ini belum ada yang menggunakan dan mengembangkan 30 campuran ekstrak kunyit dan ekstrak temulawak maupun bentuk fitosomnya. Bahan-bahan tersebut merupakan invensi baru.

Invensi yang diajukan ini adalah tentang campuran ekstrak kunyit dan ekstrak temulawak dan komposisi fitosomnya dikembangkan menjadi bahan aktif obat, yang 35 mempunyai kemampuan dapat diabsorpsi lebih baik.

Dari hasil penelusuran paten diketahui bahwa campuran curcumin, yang diisolasi dari kunyit, dengan minyak atsiri kunyit dan minyak atsiri temulawak digunakan sebagai obat anti inflamasi yang potent (Patent US 5120538 A). Kunyit dan tanaman spesies lain dalam marga *Curcuma* digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit yang berhubungan dengan leukotrien dan prostaglandin (Paten CA2082562). Proses isolasi curcumin yang sederhana telah berhasil dilakukan pada rimpang kunyit (Paten no 205792). Proses ekstraksi dan isolasi curcumin dari kunyit dilakukan dengan pelarut *aquaeus hydrotope* (Paten US 6224877).

Sampai saat ini belum ditemukan publikasi mengenai penggunaan campuran ekstrak kunyit dan temulawak dalam bentuk fitosom yang mempunyai kemampuan meningkatkan bioavailabilitas ekstrak. Oleh karena itu invensi ini bertujuan untuk mendapatkan komposisi fitosom campuran ekstrak etanol 70% rimpang kunyit dan rimpang temulawak yang mengandung curcuminoid 25 mg yang lebih mudah diabsorbsi.

20 **Ringkasan Invensi**

Sesuai dengan tujuan invensi maka aspek invensi ini adalah suatu komposisi fitosom yang terdiri dari: (a) campuran ekstrak etanol 70% rimpang kunyit dan ekstrak etanol 70% rimpang temulawak yang mengandung curcuminoid 25 mg dan (b) fosfolipid, dimana perbandingan keduanya adalah sebesar 1:5 (b/b) dan mempunyai kemampuan skor absorpsi sebesar 3,875 setelah 1 jam pemberian oral.

Uraian Singkat Gambar

30 **Gambar 1**, adalah grafik DSC Ekstrak dan Fitosom Ekstrak

Gambar 2, adalah Irisan histologi usus mencit yang telah diberi sampel ekstrak dan Fitosom Ekstrak

Uraian Lengkap Invensi

Simplisia rimpang kunyit (*Curcuma domestica L.*) dan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) merupakan serpihan rimpang berwarna kuning kecoklatan, mudah dipatahkan dan memiliki bau yang khas. Tanaman kunyit (*Curcuma domestica L.*) dan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) pada skrining fitokimia memiliki golongan kandungan kimia mayor yaitu curcuminoid yang terdiri dari curcumin, desmetoksi curcumin dan bidesmetoksi curcumin.

Ekstrak Etanol 70% diperoleh melalui proses sebagai berikut: serbuk rimpang kunyit dan rimpang temulawak (1:4) diekstraksi dengan pelarut etanol 70% menggunakan maserasi dipercepat dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%. Sebelum dimaserasi, campuran serbuk rimpang 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 dipisahkan sampai diperoleh ekstrak pekat yang masih dalam kondisi larutan sempurna dan diperoleh hasilnya sebesar 500 mL.

Untuk meningkatkan efektifitasnya, dibuat dalam bentuk fitosom dengan proses sebagai berikut: ekstrak etanol 70% campuran rimpang kunyit dan rimpang temulawak yang mengandung 25 mg curcuminoid ditambah dengan larutan fosfatidilkolin dengan perbandingan 1:5 (b/b) dihomogenkan

dengan *ultraturax* dengan kecepatan 15.000 rpm selama 5 menit, selanjutnya ditambahkan cabosil sebesar dua kali jumlah ekstrak dan fosfolipid. Dari hasil uji karakterisasi menggunakan DSC terlihat kompleks ekstrak rimpang kencur dengan fosfolipid telah terbentuk (gambar 1).

Untuk mengetahui tingkat keberhasilan 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 halus, kemudian dibuat irisan histologi segar. Penilaian kedalaman absorpsi dilakukan dengan metode skoring dengan skor sebagai berikut (Tabel 1).

Tabel 1. 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

Hasil penilaian skoring masing-masing sampel ditampilkan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hasil penilaian skoring kedalaman absorpsi pada irisan histologi segar usus mencit

Hewan coba	CMC Na	Campuran Ekstrak	Fitosom Campuran Ekstrak
1	0	1	4
2	0	1	4
3	0	1	3
4	0	2	4
5	0	1	4
6	0	1	4
7	0	2	4
8	0	1	4
Rata-rata	0	1,25	3,875

5 Berdasarkan hasil tersebut di atas dapat diketahui bahwa kedalaman absorpsi antara ekstrak dan bentuk modifikasinya berbeda pada jam yang sama (tabel 2 dan gambar 2). Bentuk fitosom hampir 100% sampai pada muskularis mukosa, sedangkan bentuk ekstrak 75% masih berada di permukaan vili dan 25% sudah masuk pada jaringan epitel.

10

Klaim

1. Suatu komposisi fitosom yang terdiri dari:
 - a. campuran ekstrak etanol 70% rimpang kunyit dan ekstrak etanol 70% rimpang temulawak yang mengandung curcuminoid 25 mg dan
 - b. fosfolipid.
2. Komposisi fitosom sesuai klaim 1, dimana perbandingan campuran ekstrak etanol 70% rimpang kunyit dan ekstrak etanol 70% rimpang temulawak yang mengandung curcuminoid 25 mg dengan fosfolipid adalah sebesar 1:5 (b/b).
3. Komposisi fitosom sesuai klaim 1 atau klaim 2, dimana mempunyai kemampuan skor absorpsi sebesar 3,875 setelah 1 jam pemberian oral.

20

25

30

Abstrak

KOMPOSISI FITOSOM CAMPURAN EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica L.*) DAN EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*)

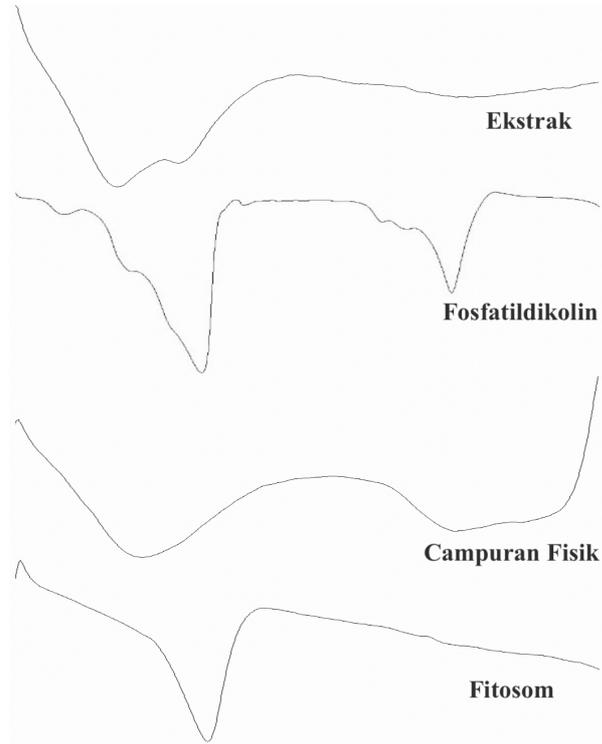
5

Invensi ini mengenai komposisi fitosom yang terdiri: (a) campuran ekstrak etanol 70% rimpang kunyit dan ekstrak etanol 70% rimpang temulawak yang mengandung curcuminoid 25 mg dan (b) fosfolipid, dimana perbandingan keduanya adalah sebesar 1:5 (b/b). Komposisi tersebut membentuk kompleks sehingga dapat untuk meningkatkan kemampuan adsorbsinya. Kedalaman absorpsi dari komposisi fitosom invensi ini menunjukkan skor absorpsi sebesar 3,875 yang berarti hampir 100% sudah sampai pada muskularis mukosa setelah 1 jam pemberian oral.

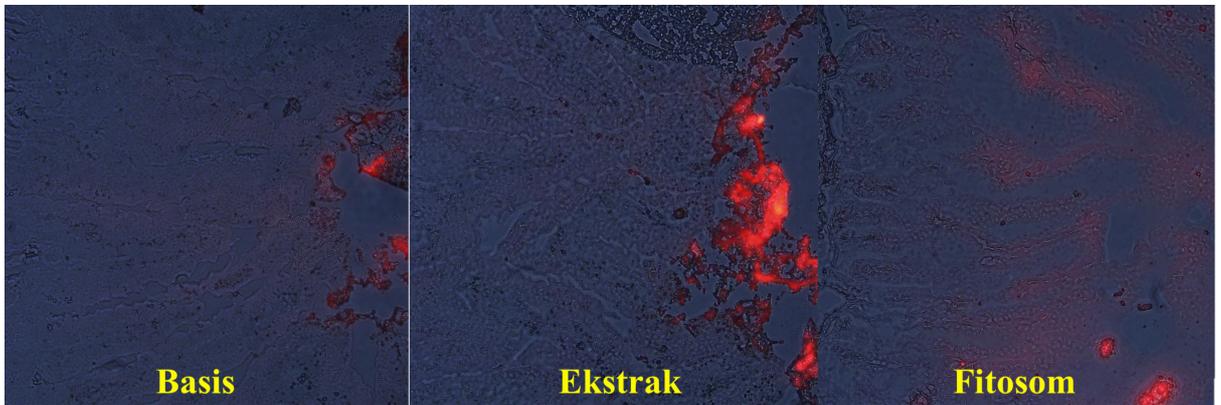
20

25

30



Gambar 1.



Gambar 2.