



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 : LEMBAGA PENGEMBANGAN BISNIS DAN INKUBASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115

Untuk Invensi dengan Judul : EKSTRAK DAUN SINGAWALANG (*Petiveria alliacea*) SERTA
PENGGUNAANNYA UNTUK MENURUNKAN KADAR GULA
DARAH

Inventor : Arifa Mustika
Roostantia Indrawati
Anny Setijo Rahaju
Gadis Meinar Sari

Tanggal Penerimaan : 15 Desember 2017

Nomor Paten : IDP000063692

Tanggal Pemberian : 21 Oktober 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

Deskripsi

EKSTRAK DAUN SINGAWALANG (*Petiveria alliaceae*) SERTA PENGUNAANNYA UNTUK MENURUNKAN KADAR GULA DARAH

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berhubungan dengan suatu proses pembuatan ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) dan penggunaan daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) sebagai
10 obat herbal untuk menurunkan kadar gula darah.

Latar Belakang Invensi

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemik yang kronis. Kondisi hiperglikemik disebabkan karena kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes mellitus merupakan suatu epidemik global yang menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas terutama akibat komplikasi mikro dan makrovaskular. Prevalensi diabetes
15 meningkat dengan cepat dari 28% pada tahun 2000 menjadi 4,4% pada tahun 2030. World Health Organization (WHO) memperkirakan penderita diabetes dewasa meningkat dari 177 juta orang pada tahun 2000 menjadi 370 juta orang pada tahun 2030. Di Indonesia tahun 2000 jumlah penderita diabetes
20 sebesar 8.426.000 orang dan akan menjadi 21.257.000 orang pada tahun 2030. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2007, menunjukkan bahwa proporsi penyebab kematian akibat diabetes mellitus pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki rangking ke-2 yaitu 14,7 % dan pada daerah pedesaan menduduki rangking ke-6 yaitu 5,8%.
25
30

Penatalaksanaan DM yang paling utama adalah pengendalian kadar gula darah, karena memegang peranan sangat

penting dalam mencegah komplikasi DM. Komplikasi DM baik makro maupun mikrovaskular merupakan penyebab utama terjadinya penyakit seperti hipertensi, kebutaan, gagal ginjal, dan akhirnya menyebabkan kematian. Glikemia secara

5 ketat merupakan prioritas utama dalam pentalaksanaan DM namun kenyataannya selama ini hanya sebagian kecil pasien yang mencapai target glikemik jangka panjang. Berdasarkan fenomena tersebut dan karakteristik perjalanan penyakit DM tipe 2 yang progresif karena patofisiologi ganda yang

10 dimilikinya, maka saat ini digunakan strategi baru yang lebih dini dan lebih agresif dalam penggunaan obat hipoglikemik dengan target glikemik kadar A1C normal dalam jangka panjang. Oleh karena itu, invensi obat baru yang mampu mengendalikan keadaan glikemik harus semakin ditingkatkan terutama

15 penggunaan bahan alam sebagai bagian dari terapi nutrigenomik. Bahan alam yang digunakan pada invensi ini adalah ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*).

Invensi sebelumnya yang terdaftar dengan nomer publikasi EP2522356A2, WO2011/039629A2, dan WO2011/039629A3

20 menggunakan fraksi *Petiveria alliaceae* yang diperoleh dengan prosedur *bioguided* yang digunakan sebagai terapi pendamping pada penderita kanker. Invensi nomer paten US7303772B2 menggunakan tumbuhan *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg sebagai salah satu komposisi obat herbal yang digunakan untuk

25 terapi luka penderita diabetes. Invensi dengan nomer paten US7390512B2 menggunakan tumbuhan *Petiveria alliaceae* sebanyak 5 mg sebagai salah satu komposisi obat herbal yang digunakan untuk terapi sklerosis ganda. Invensi dengan nomer paten US7604823B2 dan US7553501B2 menggunakan tumbuhan

30 *Petiveria alliaceae* sebanyak 34 mg sebagai salah satu

komposisi obat herbal yang digunakan sebagai nutrisi imunitas. Invensi dengan nomer paten US7618639B2 menggunakan tumbuhan *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg sebagai salah satu komposisi obat herbal, sedangkan invensi nomer paten 5 US7682616B2 tentang komposisi *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg yang digunakan untuk terapi kelainan endokrin wanita. Invensi nomer paten US7682617B2 tentang komposisi *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg yang digunakan untuk terapi kelainan pada kulit. Invensi nomer paten US8062680B2 10 tentang komposisi *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg yang digunakan untuk terapi sindroma polikistik ovarium. Invensi nomer publikasi WO2007/059441A2 tentang komposisi *Petiveria alliaceae* sebanyak 64,24 mg yang digunakan untuk terapi luka diabetes, sindroma polikistik ovarium, psoriasis, kelainan 15 endokrin wanita, dan kelainan kulit.

Invensi yang diajukan ini adalah menggunakan tanaman daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) untuk dikembangkan sebagai obat herbal untuk menurunkan kadar gula darah pada kasus diabetes mellitus tipe 2. Pada invensi sebelumnya 20 tanaman *Petiveria alliaceae* yang digunakan tidak dalam bentuk ekstrak dan bukan merupakan komposisi tunggal, sedangkan prinsip terapi menggunakan bahan aktif adalah semakin banyak bahan aktif yang diberikan akan meningkatkan risiko terjadinya interaksi dan efek samping. Pada invensi ini 25 menggunakan komposisi tunggal sehingga akan menurunkan risiko terjadinya interaksi dan efek samping. Invensi sebelumnya tidak menggunakan ekstrak tetapi tanaman atau simplisia secara keseluruhan sehingga memungkinkan senyawa yang tidak diperlukan ikut dalam komposisi tersebut. Proses 30 pengolahan tumbuhan melalui proses ekstraksi menyebabkan

seleksi bahan aktif sehingga hanya bahan aktif yang dibutuhkan saja yang akan digunakan. Pada invensi sebelumnya juga menggunakan fraksi *Petiveria alliaceae*, tetapi metode yang digunakan adalah fraksinasi. Invensi yang sudah ada
5 tentang *Petiveria alliaceae* digunakan terapi pada penyakit kanker, kelainan endokrin, kelainan kulit dan belum digunakan untuk menurunkan kadar gula darah.

Pada invensi ini menggunakan dosis ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) dengan dosis 90 mg/kgb
10 sampai dengan 360 mg/kgbb. Cara pemberian obat yang digunakan pada invensi ini secara peroral.

Uraian Singkat Invensi

Invensi yang diusulkan ini pada prinsipnya adalah
15 pemanfaatan tanaman tradisional yaitu ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) sebagai bahan untuk menurunkan kadar gula darah. Proses penyiapan bahan herbal tanaman *Petiveria alliaceae* dengan menggunakan proses maserasi. Proses maserasi tersebut menggunakan pelarut
20 etanol 70% dengan ratio daun : etanol adalah 1:10. Proses maserasi dilakukan selama 3 kali dan selama 3 hari. Hasil proses maserasi setelah tiga hari dihilangkan bahan pelarutnya yaitu etanol 70% dengan cara dipanaskan diatas penangas air. Pemanasan penangas air menggunakan suhu 40°C.
25 Pemanasan tersebut dilakukan selama 2 jam setiap hari selama 7 hari. Hasil proses seperti yang disebutkan diatas disebut dengan ekstrak daun *Petiveria alliaceae*. Ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) ditimbang sebanyak 36g dan dibuat larutan suspensi. Larutan suspensi Ekstrak daun
30 singawalang (*Petiveria alliaceae*) dibuat dengan menambahkan

natrium selulosa metil karboksi sebanyak 1 gram dan tambahkan aqua sampai 100 mL sehingga diperoleh konsentrasi 360 mg/mL. Larutan suspensi tersebut digunakan untuk terapi pada tikus model diabetes melitus dengan dosis 90mg/kgbb, 180mg/kgbb, 5 360mg/kgbb. Pada dosis tersebut dapat menurunkan kadar gula darah

Uraian Lengkap Invensi

Sebagaimana yang telah dikemukakan pada latar belakang invensi bahwa Ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) 10 dapat digunakan sebagai bahan untuk menurunkan kadar gula darah. Saat ini pemakaian bahan-bahan tanaman alami semakin sering dianjurkan karena khasiatnya yang terbukti secara ilmiah.

15 Proses penyiapan bahan herbal tanaman *Petiveria alliaceae* dengan menggunakan proses maserasi. Proses maserasi tersebut menggunakan pelarut etanol 70% dengan ratio daun:etanol adalah 1:10. Proses maserasi dilakukan selama 3 kali dan selama 3 hari. Hasil maserasi disebut filtrate dan 20 dihilangkan bahan pelarutnya dengan menggunakan rotavapor pada suhu 40°C. Pemanasan tersebut dilakukan selama 2 jam setiap hari selama 7 hari. Hasil proses seperti yang disebutkan diatas disebut dengan ekstrak daun disebutkan diatas disebut dengan ekstrak daun dan ditimbang 36 g. 25 Ekstrak tersebut dibuat larutan suspense. Larutan suspensi Ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliaceae*) dibuat dengan menambahkan natrium selulosa metil karboksi sebanyak 1 gram dan tambahkan aqua sampai 100 mL sehingga diperoleh konsentrasi 360 mg/mL.

Larutan suspensi tersebut digunakan untuk terapi pada tikus model diabetes melitus dengan dosis 90mg/kgbb, 180mg/kgbb, 360mg/kgbb. Pada dosis tersebut dapat menurunkan kadar gula darah.

5 Invensi ini berkaitan dengan suatu proses pembuatan ekstrak daun *Petiveria alliaceae*, dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- a. mencuci daun *Petiveria alliaceae* segar dengan air dan diletakkan diatas rak, tidak boleh terkena sinar matahari secara langsung pada suhu kamar selama 7 hari;
- 10 b. menggiling daun *Petiveria alliaceae* kering untuk menjadi serbuk;
- c. memasukkan serbuk daun *Petiveria alliaceae* ke dalam botol kaca dan ditambahkan etanol 70% dengan ratio
- 15 serbuk : etanol adalah 1:10;
- d. memaserasi selama 24 jam;
- e. menyaring dengan menggunakan corong buchner, proses tahapan c, d, dan e dilakukan tiga kali;
- f. mengumpulkan filtrat hasil penyaringan;
- 20 g. menguapkan filtrat dengan menggunakan rotavapor pada suhu 40⁰C, selama 2 jam setiap hari dan dilakukan selama 7 hari;
- h. diperoleh ekstrak kental berwarna hijau tua.

25 Invensi ini juga berkaitan dengan suatu penggunaan ekstrak daun *Petiveria alliaceae* dengan dosis 90 mg/kgbb sampai 360 mg/kgbb untuk pembuatan obat menurunkan kadar gula darah secara oral.

30 Hasil invensi ini menunjukkan bahwa ekstrak daun singawalang mampu menurunkan kadar gula secara bermakna pada

dosis 90 mg/kgbb dari rerata kadar gula darah 380 mg/dL menjadi 244,2 mg/dL. Pada dosis 180 mg/kgbb juga terjadi penurunan kadar gula darah dari 399,4 mg/dL menjadi 349,8 mg/dL. Pada dosis 360 mg/kgbb terjadi penurunan kadar gula darah secara bermakna dari 426,2 mg/dL menjadi 187,6 mg/dL. Pada dosis 360 mg/kgbb, dapat menurunkan kadar gula darah sampai harga normal. Efektifitas ekstrak daun singawalang pada dosis 360 mg/kgbb dalam menurunkan kadar gula darah sama dengan metformin. Pada pemberian metformin kadar gula darah menurun dari 416,4 mg/dL menjadi 186,6 mg/dL. Bila dilihat dari selisih kadar gula darah antara sebelum dan sesudah mendapat perlakuan pada setiap kelompok, juga terbukti bahwa kelompok yang memperoleh ekstrak daun singawalang dosis 360 mg/kgbb berbeda secara bermakna dengan kelompok yang tidak mendapat terapi dan tidak berbeda bermakna dengan kelompok yang memperoleh terapi metformin. Jadi dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis optimum ekstrak daun singawalang dalam menurunkan kadar gula darah adalah 360 mg/kgbb.

Efek terapi dari suatu obat merupakan hasil interaksi antara obat tersebut dengan molekul di dalam tubuh. Sebagian besar obat akan bekerja melalui hubungan dengan makromolekul yang spesifik dan mempengaruhi aktivitas biokimia atau biofisik dari makromolekul tersebut. Makromolekul tersebut dikenal dengan istilah zat penerima. Definisi dari zat penerima yaitu suatu komponen di dalam sel atau organisme yang berinteraksi dengan obat dan memulai reaksi biokimia yang berantai yang menghasilkan efek terapi. Interaksi tersebut mengubah zat penerima sehingga dapat meneruskan sinyal ke dalam sel melalui perubahan permeabilitas membran, pembentukan pembawa pesan kedua atau mempengaruhi

transkripsi gen. Secara umum setiap bahan aktif akan berinteraksi dengan makromolekulnya yang bersifat spesifik.

Efek farmakologi bahan aktif juga ditentukan oleh efikasinya. Efikasi adalah kemampuan suatu bahan aktif untuk
5 mengaktifkan reseptor dan menimbulkan respons, sehingga efek farmakologis yang optimum dapat dihasilkan tanpa harus semua reseptor berikatan dengan bahan aktif. Ekstrak daun singawalang memiliki lebih dari satu macam bahan aktif, diduga setiap bahan aktif tersebut memiliki mekanisme yang
10 berbeda dalam memberikan efek farmakologis. Berbagai bahan aktif tersebut akan berikatan dengan berbagai reseptor pada berbagai organ sehingga menghasilkan sinyal transduksi yang berakibat memperbaiki kadar gula darah. Sampai saat ini, mekanisme yang melibatkan berbagai reseptor tersebut masih
15 belum jelas sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya.

Pada invensi ini menunjukkan bahwa dosis 90 mg/kbb terjadi penurunan gula darah yang cukup signifikan, pada dosis 180 mg/kbb tidak terjadi penurunan yang signifikan,
20 bila dosis ditingkatkan menjadi 360 mg/kbb terjadi penurunan yang bermakna. Efek terapi yang tidak sejalan dengan peningkatan dosis obat yang diberikan disebut dengan *nonmonotomic dose-respons relationship (NMDR)*. Kurva yang terbentuk antara peningkatan dosis dan respon farmakologis
25 bisa berbentuk huruf U terbalik (bila respons pada dosis intermediet), huruf U (bila respons pada dosis terendah dan tertinggi), bifasik. Pada penelitian ini membuktikan bahwa hubungan antara dosis dan respons berbentuk huruf U.

Salah satu bahan obat yang memiliki profil NMDR adalah
30 obat golongan *Endocrine disrupting chemicals (EDCs)*. EDCs

adalah golongan senyawa kimia yang mempengaruhi fungsi sistem endokrin. Senyawa tersebut dapat mempengaruhi sintesis, sekresi, transport, ikatan atau metabolisme hormone maupun dapat merangsang atau menghambat kerja hormon. Senyawa yang

5 memiliki profil NMDR antara lain hormone 17β -estradiol, ethinyl estradiol, bisphenol, alkylphenol, fioestrogen (resveratrol), dan organochlorine. *Petiveria alliacea* mengandung berbagai bahan aktif meliputi benzaldehida, asam benzoat, benzil 2-hidroksietil

10 trisulphide, coumarin, isoarborinol, isoarborinol acetate, isoarborinol cinnamate, isothiocyanates, polyphenols, senfol, tannins, dan trithiolaniacine. Berbagai senyawa tersebut diduga akan berikatan dengan reseptornya secara spesifik dan mempunyai mekanisme kerja obat yang berbeda

15 antara senyawa yang satu dengan lainnya. Mekanisme *nonmonotomic dose respons* disebabkan karena berbagai macam teori yaitu, sitotoksisitas, spesifik reseptor dan kofaktor pada sel dan jaringan, selektivitas reseptor, *receptor down regulation and desentsitization*, kompetitif reseptor dan

20 umpan balik negatif. Senyawa tersebut kemungkinan bisa dimasukkan kedalam EDcs, tetapi untuk membuktikannya perlu penelitian lebih lanjut. Mekanisme kerja senyawa sehingga menghasilkan *nonmonotomic dose respons* disebabkan karena berbagai macam teori yaitu, sitotoksisitas, spesifik

25 reseptor dan kofaktor pada sel dan jaringan, selektivitas reseptor, *receptor down regulation and desentsitization*, kompetitif reseptor dan umpan balik negatif. Peneliti lain menyebutkan bahwa mekanisme kerja NMDR kemungkinan melalui keberadaan beberapa molekul target yang memiliki berbagai

30 macam afinitas dan efek yang berseberangan, fenomena efek

balik negatif, desensitisasi reseptor karena dosis tinggi, modulasi metabolisme yang tergantung dosis, toksisitas pada dosis tinggi, dan protein ionisasi tergantung dosis.

Pengobatan diabetes mellitus tipe 2 melalui berbagai
5 macam pendekatan antara lain melalui agen yang merangsang produksi insulin, bahan yang meningkatkan sensitisasi insulin, penghambat glukosidase dan pemberian antioksidan. Salah satu mekanisme ekstrak daun singawalang dalam menurunkan kadar gula darah, diduga melalui mekanisme sebagai
10 anti oksidan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak singawalang maupun derivatnya memiliki khasiat sebagai antioksidan. Hal ini memperkuat dugaan bahwa mekanisme kerja ekstrak daun singawalang dalam menurunkan kadar gula darah adalah melalui antioksidan.

15 Penelitian ini juga membuktikan bahwa ekstrak daun singawalang pada dosis 360 mg/kgbb meningkatkan ekspresi AMPK α 1 pada jaringan liver secara bermakna bila dibandingkan dengan dosis 180 mg/kgbb. Peningkatan ekspresi AMPK α 1 pada
20 dosis 360 mg/kgbb tidak berbeda bermakna dengan kelompok yang memperoleh terapi metformin. AMPK adalah suatu enzim yang dikenal mempunyai peran utama dalam mengatur metabolisme. Aktivasi AMPK memicu proses pada berbagai organ. Pada otot menyebabkan rangsangan pengambilan glukosa, oksidasi asam lemak, translokasi GLUT 4, biogenesis mitokondria dan
25 menghambat sintesis protein dan glikogen. Pada otot jantung, AMPK menginduksi pengambilan glukosa, oksidasi asam lemak dan glikolisis. Pada jaringan liver terjadi peningkatan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak serta menghambat glukoneogenesis. Pada jaringan lemak terjadi lipolisis dan
30 menurunkan sintesis asam lemak. Fungsi AMPK yang luas ini

menyebabkan AMPk merupakan target untuk terapi pada diabetes mellitus tipe 2.

5

10

15

20

25

30

Klaim

1. Suatu proses pembuatan ekstrak daun *Petiveria alliaceae*, dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- 5 a. mencuci daun *Petiveria alliaceae* segar dengan air dan diletakkan diatas rak, tidak boleh terkena sinar matahari secara langsung pada suhu kamar selama 7 hari;
- b. menggiling daun *Petiveria alliaceae* kering untuk menjadi serbuk;
- 10 c. memasukkan serbuk daun *Petiveria alliaceae* ke dalam botol kaca dan ditambahkan etanol 70% dengan ratio serbuk : etanol adalah 1:10;
- d. memaserasi selama 24 jam;
- e. menyaring dengan menggunakan corong buchner, proses tahapan c, d, dan e dilakukan tiga kali;
- 15 f. mengumpulkan filtrat hasil penyaringan;
- g. menguapkan filtrat dengan menggunakan rotavapor pada suhu 40⁰C, selama 2 jam setiap hari dan dilakukan selama 7 hari;
- h. diperoleh ekstrak kental berwarna hijau tua.

20

2. Suatu penggunaan ekstrak daun *Petiveria alliaceae* dengan konsentrasi 90 mg/kgbb sampai 360 mg/kgbb untuk pembuatan obat menurunkan kadar gula darah secara oral.

25

Abstrak**EKSTRAK DAUN SINGAWALANG (*Petiveria alliaceae*) SERTA
PENGUNAANNYA UNTUK MENURUNKAN KADAR GULA DARAH**

5

Invensi ini adalah suatu proses pembuatan ekstrak daun *Petiveria alliaceae* dan penggunaan ekstrak daun *Petiveria alliaceae* dengan dosis 90 mg/kgbb sampai 360 mg/kgbb untuk pembuatan obat menurunkan kadar gula darah secara oral.

10



**KOMISI ETIK PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
*Animal Care and Use Committee (ACUC)***

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
“ ETHICAL CLEARANCE ”**

No : 468-KE

**KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :**

PENELITIAN BERJUDUL : Efek Ekstrak Daun Singalawang (*Petivera alliacea*)
dan Daun Insulin (*Tithonia diversifolia*) Pada
Penurunan Kadar Gula Darah, Ekspresi AMPK dan
Ekspresi Glut 4 Pada Mencit Model Diabetes Mellitus

PENELITI UTAMA : Arifa Mustika

**UNIT/LEMBAGA/TEMPAT
PENELITIAN** : Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

DINYATAKAN : LAIK ETIK

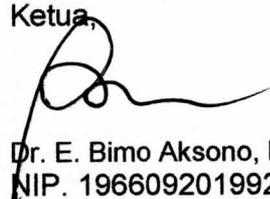
Surabaya, 10 Juni 2015

Mengetahui,
Dekan FKH-Unair,



Prof. Romziah Sidik, Ph.D.,drh.
NIP. 195312161978062001

Ketua,



Dr. E. Bimo Aksono, M.Kes.,Drh.
NIP. 196609201992031003