



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 : Dr. PURWATI, SpPD, FINASIM.
Rungkut Harapan E10,
Surabaya, Jawa Timur,
INDONESIA

Untuk Invensi dengan Judul : REKAYASA SEL PUNCA PULPA GIGI UNTUK
MENINGKATKAN PENYATUAN IMPLAN GIGI

Inventor : Dr. PURWATI, SpPD, FINASIM.

Tanggal Penerimaan : 13 Februari 2015

Nomor Paten : IDP000063505

Tanggal Pemberian : 15 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

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 : IDP000063505 Tanggal diberi : 15/10/2019 Jumlah Klaim : 2
 Nomor Permohonan : P00201500865 IPAS Filing Date : 13/02/2015
 Entitlement Date : 13/02/2015

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	13/02/2015-12/02/2016	14/04/2020	1.000.000	2	150.000	1.150.000	0	0	1.150.000
2	13/02/2016-12/02/2017	14/04/2020	1.000.000	2	150.000	1.150.000	0	0	1.150.000
3	13/02/2017-12/02/2018	14/04/2020	1.000.000	2	150.000	1.150.000	0	0	1.150.000
4	13/02/2018-12/02/2019	14/04/2020	1.250.000	2	200.000	1.450.000	0	0	1.450.000
5	13/02/2019-12/02/2020	14/04/2020	1.250.000	2	200.000	1.450.000	0	0	1.450.000
6	13/02/2020-12/02/2021	14/04/2020	1.750.000	2	350.000	2.100.000	0	0	2.100.000
7	13/02/2021-12/02/2022	14/01/2021	2.250.000	2	450.000	2.700.000	0	0	2.700.000
8	13/02/2022-12/02/2023	14/01/2022	2.250.000	2	450.000	2.700.000	0	0	2.700.000
9	13/02/2023-12/02/2024	14/01/2023	3.000.000	2	600.000	3.600.000	0	0	3.600.000
10	13/02/2024-12/02/2025	14/01/2024	4.000.000	2	600.000	4.600.000	0	0	4.600.000
11	13/02/2025-12/02/2026	14/01/2025	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
12	13/02/2026-12/02/2027	14/01/2026	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
13	13/02/2027-12/02/2028	14/01/2027	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
14	13/02/2028-12/02/2029	14/01/2028	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
15	13/02/2029-12/02/2030	14/01/2029	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
16	13/02/2030-12/02/2031	14/01/2030	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
17	13/02/2031-12/02/2032	14/01/2031	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
18	13/02/2032-12/02/2033	14/01/2032	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
19	13/02/2033-12/02/2034	14/01/2033	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000
20	13/02/2034-12/02/2035	14/01/2034	6.500.000	2	1.000.000	7.500.000	0	0	7.500.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 07/11/2019 (tahun ke-1 s.d 6) adalah sebesar 8.450.000 *

- 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



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000063505 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 15 Oktober 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : C 12N 5/0797, A 61K 6/00

(21) No. Permohonan Paten : P00201500865

(22) Tanggal Penerimaan: 13 Februari 2015

(30) Data Prioritas :

(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

Tanggal Pengumuman: 03 Februari 2017

Dokumen Pemanding:

US 2004/0058442 A1;

"POTENSI SEL PUNCA MESENKIM ASAL JARINGAN LEMAK
DENGAN PRODUK PLASMA UNTUK REGENERASI SEL
DONTOK JARINGAN PULPA IN VITRO", Desertasi:

Nggraini Margono, Universitas Indonesia, Fakultas Kedokteran
Gigi, Program Doktor Ilmu Kedokteran Gigi, Jakarta, Juli 2012,

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
Dr. PURWATI, SpPD, FINASIM.

Rungkut Harapan E10,
Surabaya, Jawa Timur,
INDONESIA

(72) Nama Inventor :

Dr. PURWATI, SpPD, FINASIM., ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

George Widjojo, S.H.

086/2006

George Widjojo & Partners

Jl. Kali Besar Barat No. 5,

Jakarta Kota 11230

INDONESIA

Pemeriksa Paten : Drs. Abdi Saputra Sembiring, M.Si.

Jumlah Klaim : 2

Invensi : REKAYASA SEL PUNCA PULPA GIGI UNTUK MENINGKATKAN PENYATUAN IMPLAN GIGI

5
k :

Invensi ini bertujuan untuk membuat rekayasa sel punca pulpa gigi, dalam hal ini menggunakan sel punca mesenkimal dari pulpa yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit untuk mempercepat osseointegrasi implan gigi, baik itu stabilitas primer maupun untuk jangka stabilitas dengan meningkatkan kontak biologis ke biologis dengan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi serta parakrin efek dari sel yang diberikan. Tahapan dari invensi ini adalah: 1) pembuatan sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dibuat dengan kondisi kultur 2) membuat komposisi yang terdiri dari sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit. 3) dari keduanya secara garis besar berfungsi untuk mempercepat osseointegrasi pada implan gigi.



melalui pemberian permukaan implan dengan bahan biologis menggunakan nanoteknologi. Beberapa riset yang telah dilakukan antara lain menggunakan kombinasi hidroksiapatit (HA) dan trikalsium fosfat (TCP) untuk aplikasi defek tulang periodontal (Cao et al., 2015) serta beta-TCP untuk defek tulang mandibular (Kuo et al., 2015).

Selain itu, ada yang melapisi implan gigi dengan hidroksiapatit, kalsium fosfat dan sejenisnya dengan harapan akan meningkatkan kontak biologis ke biologis antara implan dan lingkungannya sehingga osseointegrasi bisa dipercepat dan dipelihara keawetannya. Dari hal tersebut di atas, maka invensi di sini adalah menggunakan metode biologis ke biologis dengan sel punca pulpa gigi yang dikombinasi dengan hidroksiapatit.

Kunci sukses dari suatu implan gigi adalah adanya osseointegrasi (penyatuan). Osseointegrasi yang lebih awal akan memberikan hasil yang lebih baik daripada osseointegrasi yang tertunda. Langkah awal dari osseointegrasi adalah terbentuknya stabilitas primer, dan hal tersebut merupakan perpaduan berbagai faktor yang kompleks seperti desain implan itu sendiri, faktor mekanik jaringan di sekitarnya dan struktur dari tulang rahang di bawahnya. Interaksi antara pembuluh darah adalah sitokin yang dilepaskan saat terjadi cedera ketika penanaman implan. Sel dengan permukaan implan sangatlah kompleks.

Pada saat awal penanaman implan, maka segera saat itu akan terjadi kontak antara sitokin-sitokin dan platelet dari darah. Adhesi, proliferasi dan diferensiasi dari sel punca mesenkimal akan berpengaruh besar pada peri-implan regenerasi jaringan. Kontak langsung antara permukaan implan dan tulang di sekitarnya akan membuat suatu kondisi biomekanikal,

sehingga di sini pentingnya permukaan dari implan tersebut dibuat kondisi sebiologis mungkin sehingga mengurangi reaksi biomekanikal tersebut.

5 Dalam hal ini bisa dipilih implan yang permukaannya bersalut bahan hidroksiapatit atau kalsium fosfat. Sementara untuk mempercepat stabilitas primer yang selama ini terjadi sekitar 3 bulan, maka dalam invensi ini digunakan teknologi sel punca dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan
10 pemberian hidroksiapatit untuk akan meningkatkan penyembuhan dan persentase stabilitas menjadi 1 bulan, serta memelihara stabilitas osseointegrasi tersebut.

Uraian Singkat Invensi

15

Invensi ini bertujuan untuk membuat rekayasa sel punca pulpa gigi, dalam hal ini menggunakan sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit untuk mempercepat osseointegrasi implan gigi, baik itu
20 stabilitas primer maupun untuk memelihara stabilitas dengan meningkatkan kontak biologis ke biologis dengan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi serta parakrin efek dari sel punca yang diberikan. Tahapan dari invensi ini adalah: 1) pembuatan sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dibuat
25 dengan kondisi khusus, 2) membuat komposisi yang terdiri dari sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit.

Uraian Lengkap Invensi

30

Invensi ini berhubungan dengan rekayasa jaringan, yaitu kombinasi antara sel punca mesenkimal dari pulpa gigi dengan hidroksiapatit melalui penanaman pada implan gigi untuk mempercepat waktu osseointegrasi dan memelihara stabilitas

berbagai macam faktor anti-inflamasi seperti Interleukin-4, Interleukin-10 dan Interleukin-13, serta berbagai macam faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan derivat platelet (PDGF = *platelet derived growth factor*), faktor pertumbuhan pembuluh darah epitel (VEGF = *vascular endothelial growth factor*), faktor pertumbuhan fibroblas (FGF = *fibroblast growth factor*), protein morfogenetik tulang (BMP = *bone morphogenetic protein*) BMP-2 dan BMP-4 serta faktor pertumbuhan transformasi beta (TGF-Beta = *transforming growth factor beta*). Sehingga akan menurunkan inflamasi dan mencegah rejeksi dari implan tersebut.

Sementara itu, hidroksiapatit banyak digunakan sebagai bahan pengganti tulang dan gigi karena kedekatan struktur kristalnya. Hidroksiapatit memiliki sifat osteokonduktif dengan bioaktivitas yang baik sehingga cepat bergabung dengan jaringan gigi yang kemudian merangsang sel untuk berinfiltrasi dan mempercepat proses mineralisasi jaringan gigi baru. Efek dari sel tersebut akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi osteoblas sehingga akan meningkatkan osseointegrasi. Seperti diketahui bahwa pulpa gigi secara embriologi berasal dari sel neural dan mempunyai daya plastisitas tinggi.

Instrumen *Osstell* membantu memastikan bahwa implan cukup stabil untuk diaplikasikan. Pengukuran ini sangat penting untuk mengurangi jangka waktu perawatan. *Osstell* mengukur stabilitas lateral implan dan dengan demikian secara tidak langsung akan menentukan derajat osseointegrasi. Hasilnya disajikan sebagai ISQ, mulai dari ISQ 1-100 yang berkorelasi dengan mobilitas mikro. Semakin padat tulang, semakin tinggi stabilitas, frekuensi dan nilai ISQ. Sebagai contoh, jika memulai pengukuran dengan stabilitas mekanik yang rendah, nilai akan meningkat karena peningkatan stabilitas yang

disebabkan oleh osseointegrasi. Jika nilai awal berada dalam kisaran tinggi (misal 75), ISQ akan tetap hampir sama bahkan setelah osseointegrasi karena stabilitas mekanik awal sudah tinggi. Jika implan tidak melakukan osseointegrasi, nilai ISQ akan berkurang secara signifikan dan dianggap sebagai peringatan.

Dalam invensi ini, evaluasi osseointegrasi dengan menggunakan instrumen alat *ISQ Osstell M Question* didapatkan data sebagai berikut:

Regio	Angka Ostell
44	59
46	65
47	65

Proses osseointegrasi awal hasil implanasi implan gigi biasanya dievaluasi dengan standar waktu sekitar 3 bulan pasca implantasi. Stabilitas primer dinyatakan bagus bila nilai ISQ lebih dari 60. Dengan menggunakan teknik ini, maka osseointegrasi awal yang berupa stabilitas primer dievaluasi dalam waktu 1 bulan pasca implantasi dengan menggunakan instrumen alat *ISQ Osstell M Question* dan didapatkan hasil rerata 71, dan saat dilakukan pengecekan implan tidak goyang. Dengan demikian maka stabilitas primer cepat dicapai dan evaluasi diteruskan untuk mengetahui apakah stabilitas ini dapat terjaga secara berkesinambungan dan didapatkan hasil yang stabil.

25

Contoh 1

Inovasi dengan nanoteknologi menggunakan hidroksiapatit atau kalsium fosfat untuk melapisi implan yang berasal dari

titanium. Hal tersebut untuk menurunkan kontak biomekanik dan meningkatkan terjadinya kontak biologis ke biologis. Sehingga tercapai proses penyembuhan sefisiologis mungkin dan menghindari terjadinya peri-implantitis pada proses
5 implantasi tersebut. Disebut dengan nanoteknologi karena ukuran di sini menggunakan nano untuk suatu proses rekrutmen sel serta ekspresi dan sekresi dari protein yang terlibat.

Contoh 2

10

Penggunaan sel punca yang berasal dari pulpa gigi untuk merekayasa gigi, dimana isolasi sel punca diambil dari pulpa gigi setelah mengalami cedera gigi. Kemudian dilakukan kultur dan didiferensiasi ke arah osteoblas dan odontoblas. Seperti
15 diketahui bahwa secara embriologi pulpa gigi ini berasal dari sel neural sehingga mempunyai potensi yang lebih tinggi untuk berdiferensiasi menjadi sel dalam garis keturunannya.

Invensi ini juga berkaitan dengan suatu pembuatan rekayasa sel punca pulpa gigi untuk meningkatkan penyatuan pada implan gigi melalui tahapan sebagai berikut:

- a) mengisolasi sel punca yang diambil dari pulpa gigi dengan menggunakan medium transport;
- b) mengkultur dan mendiferensiasi pulpa gigi menjadi sel punca mesenkimal yang dilakukan pada kondisi hipoksia dengan
25 kadar oksigen 3%;
- c) memvalidasi sel punca mesenkimal pulpa gigi yang diperoleh dari tahapan b) menggunakan marker CD105+, CD44+, CD34- dan CD45-.

30

Invensi ini juga berkaitan dengan suatu komposisi rekayasa sel punca pulpa gigi yang terdiri dari:

- a) sel punca mesenkimal dari pulpa gigi dengan konsentrasi 40 juta sel per 5 cc

b) hidroksiapatit 500 mg

Ini akan dipahami bahwa uraian di atas dari perwujudan yang disukai diberikan dengan cara contoh saja dan bahwa berbagai modifikasi dapat dibuat oleh orang-orang yang ahli di bidangnya. Meskipun perwujudan invensi ini telah dijelaskan di atas dengan tingkat kekhususan tertentu, orang yang ahli dalam bidang ini dapat membuat banyak perubahan pada perwujudan yang diungkapkan tanpa menyimpang dari lingkup invensi ini.



Referensi

1. Alessander Leyendecker Jr, Carla Cristina GP, Tiago Lazzaretti, Daniela Franco. The use of human dental pulp stem cells for in vivo bone tissue engineering: A systematic review. *J Tissue Eng.* 2018 Jan-Dec; 9: 2041731417752766.
5
2. Cao Y, Liu Z, Xie Y, Hu J, Wang H, Fan Z, Zhang C, Wang J, Wu CT, Wang S. Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec 15; 6():249.
10
3. Kuo TF, Lee SY, Wu HD, Poma M, Wu YW, Yang JC. An in vivo swine study for xeno-grafts of calcium sulfate-based bone grafts with human dental pulp stem cells (hDPSCs). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015 May; 50():19-23.
15
4. Pravin D Potdar, Yogita D Jethmalani. Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine. *World J Stem Cells.* 2015 Jun 26; 7(5): 839-851.
20
5. Tatullo M, Marrelli M, Shakesheff KM, White LJ. Dental pulp stem cells: function, isolation and applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015 Nov;9(11):1205-16.
25

Klaim

1. Suatu pembuatan rekayasa sel punca pulpa gigi untuk meningkatkan penyatuan pada implan gigi melalui tahapan sebagai berikut:
- 5
- a) mengisolasi sel punca yang diambil dari pulpa gigi dengan menggunakan medium transport;
 - b) mengkultur dan mendiferensiasi pulpa gigi menjadi sel punca mesenkimal yang dilakukan pada kondisi hipoksia dengan kadar oksigen 3%;
 - 10 c) memvalidasi sel punca mesenkimal pulpa gigi yang diperoleh dari tahapan b) menggunakan marker CD105+, CD44+, CD34- dan CD45-;
- 15 2. Suatu komposisi rekayasa sel punca pulpa gigi yang terdiri dari:
- a) sel punca mesenkimal dari pulpa gigi dengan konsentrasi 40 juta sel per 5 cc,
 - b) hidroksiapatit 500 mg.

20

0

Abstrak**REKAYASA SEL PUNCA PULPA GIGI
UNTUK MENINGKATKAN PENYATUAN IMPLAN GIGI**

5

Invensi ini bertujuan untuk membuat rekayasa sel punca pulpa gigi, dalam hal ini menggunakan sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit untuk mempercepat osseointegrasi implan gigi, baik itu stabilitas primer maupun untuk memelihara stabilitas dengan meningkatkan kontak biologis ke biologis dengan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi serta parakrin efek dari sel punca yang diberikan. Tahapan dari invensi ini adalah: 1) pembuatan sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dibuat dengan kondisi khusus, 2) membuat komposisi yang terdiri dari sel punca mesenkimal dari pulpa gigi yang dikombinasikan dengan hidroksiapatit. Komposisi dari keduanya secara garis besar berfungsi untuk mempercepat osseointegrasi pada implan gigi.

20

0