



REPUBLIK INDONESIA  
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

## SERTIFIKAT PATEN SEDERHANA

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten Sederhana kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : UNIVERSITAS AIRLANGGA  
Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi  
Gedung Kahuripan Lt.1, Kantor manajemen UNAIR  
Kampus C, Mulyorejo, Surabaya 60115

Untuk Invensi dengan Judul : KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM  
KARBOKSIMETILSELULOSA DIGUNAKAN DALAM  
PENGOBATAN ANGIOGENESIS

Inventor : Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt  
Dr. Drh Iwan Sahrial Hamid, M.Si

Tanggal Penerimaan : 20 Desember 2018

Nomor Paten : IDS000002543

Tanggal Pemberian : 25 September 2019

Perlindungan Paten Sederhana untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 10 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 23 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten Sederhana 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

**KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA  
DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS**

**Bidang Teknik Invensi**

Invensi ini berkaitan dengan suatu komposisi yang mengandung asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dan larutan natrium karboksimetilselulosa yang digunakan pada pengobatan angiogenesis.

**Latar Belakang Invensi**

Beberapa peneliti melaporkan bahwa pertumbuhan progresif neoplasma dan metastasis yang menyebabkan kematian pasien kanker bergantung pada angiogenesis (Sahib, 2016). Angiogenesis merupakan step kritis progresi tumor pembuluh darah baru dibutuhkan oleh tumor yang berukuran 1-2mm<sup>3</sup> untuk mensuplai kebutuhan oksigen dan makanan agar proliferasi sel dan metastase bisa terjadi (Klenke *et al.*, 2006).

Angiogenesis dipicu antara lain oleh peningkatan produksi prostaglandin PGE<sub>2</sub> hasil metabolisme asam arakhidonat yang dikatalisis oleh siklooksigenase-2 (COX-2). Hambatan pada jalur COX-2 akan sangat bermanfaat dalam menghambat angiogenesis. Menurut Greenhough *et al.* (2009), COX-2 inhibitor melalui hambatan pembentukan PGE<sub>2</sub> dapat menghambat angiogenesis. Target kerja anti angiogenesis terapi, seperti sunitinib dan tamoxifen adalah *vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway* dan kinase.

Invensi tentang anti angiogenesis terapi sudah banyak dilakukan, diantaranya Paten Amerika no 8,778,340 B2; tentang anti angiogenesis terapi kanker ovarium yaitu obat

bevacizumab suatu anti-VEGF antibodi. Terapi kanker dengan bevacizumab yang dikombinasi kemoterapi lain memberikan hasil yang baik. Tetapi penggunaan terapi dengan bevacizumab berpotensi menimbulkan efek samping berupa  
5 *thromboembolic disorders, fatigue, intracranial hemorrhage, proteinuria, hypertension, dan bowel perforation.*

Invensi lain tentang anti angiogenesis terapi yang telah dilaporkan adalah Antiangiogenesis dengan menghambat protein kinase CK2 (no aplikasi permohonan Amerika  
10 US2004/01211968 A1), yaitu suatu kit yang berisi campuran emodin, aloe-emodin, 5,6-dikloro-1-[3-D-ribofuranosilbenzimidazol (DRB), dan 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazol (TBB).

Kumar et al. (2013) melaporkan bahwa penggunaan jangka  
15 panjang tamoxifen sebagai kemoterapi jangka panjang justru meningkatkan VEGF level pada pasien dan mendorong pembentukan pembuluh darah baru yang memicu metastase. Celecoxib (CXB), suatu penghambat selektif siklooksigenase-2 (COX-2), menekan ekspresi gen VEGF. Penggunaan celecoxib,  
20 juga masih memberikan efek samping yang berbahaya terutama pada penderita gangguan jantung.

Kenyataan tersebut menunjukkan masih diperlukannya anti angiogenesis terapi yang relatif aman sebagai salah satu langkah strategis pengobatan kanker.

25 Ekowati et al. (2015) melaporkan bahwa senyawa sinamat yaitu etil *p*-metoksisinamat (EPMS) memiliki aktivitas analgesik, menghambat COX-2 dan anti angiogenesis. Di dalam tubuh manusia, EPMS akan terhidrolisis menjadi asam 4-metoksisinamat (APMS). Senyawa isomer APMS, yaitu asam (*E*)-  
30 3-(3-metoksifenil)akrilat memiliki hambatan COX-2 lebih tinggi daripada EPMS.

Pada invensi ini diketahui potensi hambatan angiogenesis asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat pada dosis 60µg setara dengan celecoxib. Pada invensi yang diajukan

ini, aktivitas angiogenesis dilakukan secara *in vivo* pada membran korioalantois Telur Ayam Berembrio (TAB), dilanjutkan dengan hambatannya pada COX-2, VEGF maupun TNF-alfa.

5

#### **Ringkasan Invensi**

Tujuan invensi pertama mengungkapkan suatu komposisi yang mengandung senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat sebesar 50-60 µg dan larutan natrium karboksimetilselulosa 10 0,5%.

Tujuan invensi kedua merupakan tujuan invensi pertama dalam bentuk sediaan suspensi.

Tujuan invensi ketiga merupakan tujuan invensi pertama dan kedua digunakan dalam pengobatan angiogenesis.

15

#### **Uraian Singkat Gambar**

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

20

Gambar 1, adalah membran chorioalantoic A dan B di atas masing-masing menunjukkan gambar vaskularisasi tanpa pemberian obat asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat (A), dan dengan pemberian obat asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat (B).

25

Gambar 2, Slide A dan B diatas masing-masing menunjukkan gambaran histologis chorio alantois membran untuk kelompok perlakuan bFGF, dan kelompok asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat 60µg.

30

#### **Uraian Lengkap Invensi**

Senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat pada dosis 30µg memiliki potensi menghambat angiogenesis sebesar 51%,

dosis 60 $\mu$ g sebesar 61%, serta dosis 90 $\mu$ g sebesar 77%, masing-masing pada membran korio alantois yang berumur 9 hari dan diinduksi bFGF 60ng dengan dosis optimum 60  $\mu$ g.

5 Tirosin kinase merupakan protein yang berperan pada proses signal antar sel maupun proliferasi sel. Tirosin kinase VEGFR adalah mediator sangat penting pada angiogenesis.

10 Pada invensi ini asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat juga dapat berinteraksi dengan VEGF-2 reseptor yang ditunjukkan dengan adanya interaksi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Lys868 dan Glu885, sedangkan atom O dari gugus metoksi berinteraksi dengan Cys1045. Interaksi sterik juga terjadi gugus asam karboksilat dengan residu asam amino Glu885 dan Lys868, sedangkan gugus metil dari 15 metoksi berinteraksi dengan Phe1047.

Invensi ini juga berkaitan dengan asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat yang aktif sebagai antiangiogenesis secara *in vivo* dengan cara menghambat pembentukan pembuluh darah pada chorio alantois membran yang diinduksi bFGF60ng. 20 Pengamatan aktivitas antiangiogenesis dilakukan dengan mengamati jumlah pembuluh darah baru yang dapat dihambat oleh perlakuan senyawa uji dan dibandingkan dengan jumlah pembuluh darah baru akibat induksi bFGF yang tanpa senyawa uji, selain itu dibandingkan juga dengan jumlah pembuluh 25 darah baru akibat induksi bFGF yang diberi perlakuan dengan celecoxib. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 1. Membran *Chorio Alantois* (CAM) adalah ekstraembrionik membran yang mengatur proses respirasi untuk embrio. CAM merupakan bagian dari embrio ayam yang mengandung *a very dense* 30 *capillary network*, oleh karena itu umum digunakan sebagai model untuk penelitian angiogenesis dan antiangiogenesis *in vivo*.

Pada Gambar 2. Nampak jelas bahwa sel-sel endotel penyusun pembuluh kapiler (panah) pada jaringan mesenkhim chorio

alantois pada kelompok bFGF tanpa senyawa uji masih sangat baik, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya yang sebagian besar telah lisis (panah putih) (pewarnaan HE; Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel).

- 5 Senyawa asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat ini pada dosis 60 µg dapat menghambat mediator angiogenesis dengan potensi yang berbeda-beda, pada ekspresi COX-2 memberikan hambatan sebesar 63%. Potensi hambatan terhadap ekspresi VEGF sebesar 70%. Potensi hambatan terhadap ekspresi TNF-  
10 alfa sebesar 70%.

**Data uji praklinis :**

	Rata-rata jumlah pembuluh darah baru (n=5)	Hambatan (%)	Rata-rata neovaskularisasi (n=5)	Hambatan (%)
Tanpa obat	108,4		6,0	
Dosis 30 µg	53,0	51,1	3,5	41,7
Dosis 60 µg	42,4	61	1,2	80
Dosis 90 µg	35,4	77	1,4	73,3
Celecoxib 60 µg	32,0	71	1,0	83,3

**Klaim**

1. Suatu komposisi yang mengandung senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)akrilat sebesar 50-60  $\mu\text{g}$  dan larutan natrium karboksimetilselulosa 0,5%.
- 5 2. Suatu komposisi menurut klaim 1 dalam bentuk sediaan suspensi.
3. Suatu komposisi menurut klaim 1 dan 2, digunakan dalam pengobatan angiogenesis.

Abstrak

KOMPOSISI YANG MENGANDUNG ASAM (E)-3-(3-METOKSIFENIL)AKRILAT DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA  
DIGUNAKAN DALAM PENGOBATAN ANGIOGENESIS

5

Invensi ini berkaitan dengan suatu komposisi yang mengandung asam (E)-3-(3-metoksifenil)akrilat dan larutan natrium karboksimetilselulosa yang digunakan pada pengobatan angiogenesis, dengan cara menghambat neovaskularisasi dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah.

10