



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 Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : 1) ENOS TANGKE ARUNG, PhD
Jl. KH Dewantara Kampus Gn. Kelua Lab. Kimia Kayu,
Fak. Kehutanan Universitas Mulawarnan
INDONESIA
2) HARLINDA KUSPRADINI
Kapas No. 41 RT.19 Desa Sidomulyo
Kecamatan Samarinda Ilir Samarinda
Kalimantan Timur
INDONESIA

Untuk Invensi dengan Judul : EKSTRAK DAUN BELABETAN (*EUPATORIUM TRIPLINERVE*) SEBAGAI HERBAL PEMUTIH KULIT DAN PROSES PEMBUATANNYA

Inventor : Enos Tangke Arung Eko Sufriyanto
Harlinda Kuspradini Kuniyoshi Shimizu
Irawan Wijaya Kusuma Ryuichiro Kondo

Tanggal Penerimaan : 17 Desember 2010

Nomor Paten : IDP000045407

Tanggal Pemberian : 18 April 2017

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.



00-2017-192915

a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
u.b.

Direktur Paten, Desain Tata Letak
Sirkuit Terpadu dan Rahasia Dagang.

Ir. Timbul Sinaga, M.Hum.

NIP. 196202021991031001

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA RI
DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
DIREKTORAT PATEN

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 : IDP000043407 Tanggal diberi : 18/04/2017 Jumlah Klaim : 4
 Nomor Permohonan : P00201000900 IPAS Filing Date : 17/12/2010
 Entitlement Date : 17/12/2010

Berdasarkan Peraturan Pemerintah No. 38 Tahun 2009 tentang Jenis dan Tarif atas jenis Penerimaan Negara Bukan Pajak yang berlaku pada Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia RI, 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	17/12/2010-16/12/2011	17/04/2018	700.000	4	200.000	900.000	0	0	900.000
2	17/12/2011-16/12/2012	17/04/2018	700.000	4	200.000	900.000	0	0	900.000
3	17/12/2012-16/12/2013	17/04/2018	700.000	4	200.000	900.000	0	0	900.000
4	17/12/2013-16/12/2014	17/04/2018	1.000.000	4	400.000	1.400.000	0	0	1.400.000
5	17/12/2014-16/12/2015	17/04/2018	1.000.000	4	400.000	1.400.000	0	0	1.400.000
6	17/12/2015-16/12/2016	17/04/2018	1.500.000	4	600.000	2.100.000	0	0	2.100.000
7	17/12/2016-16/12/2017	17/04/2018	2.000.000	4	800.000	2.800.000	0	0	2.800.000
8	17/12/2017-16/12/2018	18/04/2019	2.000.000	4	800.000	2.800.000	0	0	2.800.000
9	17/12/2018-16/12/2019	18/04/2020	2.500.000	4	1.000.000	3.500.000	0	0	3.500.000
10	17/12/2019-16/12/2020	18/04/2021	3.500.000	4	1.000.000	4.500.000	0	0	4.500.000
11	17/12/2020-16/12/2021	18/04/2022	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
12	17/12/2021-16/12/2022	18/04/2023	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
13	17/12/2022-16/12/2023	18/04/2024	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
14	17/12/2023-16/12/2024	18/04/2025	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
15	17/12/2024-16/12/2025	18/04/2026	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
16	17/12/2025-16/12/2026	18/04/2027	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
17	17/12/2026-16/12/2027	18/04/2028	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
18	17/12/2027-16/12/2028	18/04/2029	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
19	17/12/2028-16/12/2029	18/04/2030	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000
20	17/12/2029-16/12/2030	18/04/2031	5.000.000	4	1.000.000	6.000.000	0	0	6.000.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 11/10/2017 (tahun ke-1 s.d 7) adalah sebesar 10.400.000

- Perhitungan biaya diatas dihitung berdasarkan pembayaran jika dibayarkan pada tanggal **11/10/2017**
- Apabila terjadi keterlambatan dalam pembayaran biaya tahunan dikenakan denda sebesar 2.5% per bulan dari kewajiban yang harus dibayar.
- Apabila terjadi perubahan Peraturan Pemerintah tentang Biaya Tahunan, maka biaya tahunan yang harus dibayar, disesuaikan dengan Peraturan Pemerintah tersebut.

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000045407 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 18 April 2017

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 8/97, A 61Q 19/02

(21) No. Permohonan Paten : P00201000900

(22) Tanggal Penerimaan: 17 Desember 2010

(30) Data Prioritas :

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

(43) Tanggal Pengumuman: 28 Juni 2012

(56) Dokumen Perbandingan:

- Journal Chemical Composition And Antimicrobial Activity of
Essensial oil From Eupatorium Triplinerve Vahl. Aerial Parts,
Asian Jr. Of Microbiol. Biotech. Env. Sc. Vol 12, No. (3). 2010:
543-547;
FR 2745 183 (29 aGUSTUS 1997).

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :

- 1) ENOS TANGKE ARUNG, PhD
Jl. KH Dewantara Kampus Gn. Kelua Lab. Kimia Kayu,
Fak. Kehutanan Universitas Mulawarnan
INDONESIA
- 2) HARLINDA KUSPRADINI
Kapas No. 41 RT.19 Desa Sidomulyo
Kecamatan Samarinda Ilir Samarinda
Kalimantan Timur
INDONESIA

(72) Nama Inventor :

Enos Tangke Arung, ID
Harlinda Kuspradini, ID
Irawan Wijaya Kusuma, ID
Eko Sufriyanto, ID
Kuniyoshi Shimizu, JP
Ryuichiro Kondo, JP

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Ranggalawe Suryasaladin, SH., MH., LL.M.
186/2006
Gedung Direktorat Kemitraan dan Inkubator-Bisnis UI,
Kampus UI, Depok 16424
INDONESIA

Pemeriksa Paten : Dra. Johani Siregar

Jumlah Klaim : 4

(54) Judul Invensi : EKSTRAK DAUN BELABETAN (*EUPATORIUM TRIPLINERVE*) SEBAGAI HERBAL PEMUTIH KULIT DAN PROSES PEMUTIHAN

(57) Abstrak :

Invensi ini berkaitan dengan ekstraksi ekstrak daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut metanol dengan rasio pelarut (1 : 23) dimana menghasilkan ekstrak 10 - 16% dari berat serbuk yang memiliki 7-metoksi katekin yang dapat menghambat pertumbuhan/perbanyak zat melanin dalam sel kulit tikus (Sel B16 melanoma).



Deskripsi**Ekstrak Daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) sebagai Herbal
Pemutih Kulit dan Proses Pembuatannya**

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berhubungan dengan pemanfaatan daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) sebagai herbal pemutih kulit (*skin whitening agent*) dimana ekstrak metanolnya mampu menghambat pertumbuhan melanin (zat pembawa warna kulit manusia), demikian juga senyawa aktifnya, yaitu 7-metoksikumarin (7-methoxycoumarin).

Latar Belakang Invensi

Melanin adalah zat warna utama pada kulit manusia yang dihasilkan oleh sel melanosit yang berada pada lapisan epidermis kulit manusia. Biosintesis melanin terjadi melalui proses reaksi enzimatik dan juga reaksi spontan yang mengubah tirosin menjadi pigmen melanin. Pada tahap awal, melanin disintesis melalui hidrosilasi tirosin menjadi DOPA lalu selanjutnya terbentuklah pigmen melanin.

Di Indonesia, pengobatan secara herbal sangat dikenal dan lebih dari 1300 jenis diketahui sebagai tanaman obat. Tanaman obat di Indonesia dikenal dengan sebutan Jamu. Jamu memiliki 4 kategori kesehatan : perawatan kesehatan, perawatan kecantikan, tonik, dan pencegah penyakit. Tanaman obat atau herbal memberikan ketertarikan sebagai potensi yang besar untuk pengembangan obat modern. Salah satu potensi tersebut adalah pemanfaatan untuk pemutih kulit. Suku Dayak, yang mendiami wilayah Kalimantan Timur umumnya membuat pemutih kulit atau perawatan kulit dengan menggunakan herbal dari hutan sekitar tempat tinggal mereka. Produk tradisional yang menggunakan herbal untuk perawatan atau pemutih kulit dikenal dengan nama "bedak dingin." Bedak dingin merupakan campuran dari beberapa herbal pilihan yang diyakini memiliki khasiat untuk perawatan kulit secara umum. Bedak dingin yang diproduksi secara

tradisional tersebut sudah dijual di beberapa pasar tradisional di Kalimantan Timur, termasuk di Samarinda. Namun, tidak ada laporan secara ilmiah tentang kebenaran kemampuan herbal-herbal yang terkandung dalam bedak dingin tersebut untuk perawatan kulit atau untuk pemutih kulit bahkan zat aktif apa yang terkandung dalam herbal tersebut pun belum diketahui.

Invensi ini bertujuan untuk pemanfaatan ekstrak metanol daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) serta zat aktifnya (7-metoksikumarin atau istilah kimianya 7-methoxycoumarin) sebagai bahan perawatan kulit, khususnya pemutih kulit. Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan dan Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) bermanfaat sebagai:

1. Hepatoprotektif (Bose dkk, 2007);
2. Antioxidant [Bose dkk (2007), Sugimoto dkk (1999), dan Shimizu Hiroyuki (2001)];
3. Antimicrobial [Yadava dan Barsainya (1998) dan Gupta dkk (2002)];
4. Kosmetik [Greff Daniel (1997), Yamashita dan Fujita (2002), dan Oki (2004)];
5. Perawatan rambut (Sugimoto dkk, 2002).

Selain itu, manfaat dari 7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin yang telah diketahui adalah:

1. Kosmetik [Fournial dkk (2010) dan Tamarkin dkk (2006)];
2. Penghambat aktifitas enzim tirosinase (Masamoto dkk, 2004);
3. Penghambat pertumbuhan sel kanker (Kawaii dkk, 2001).

Uraian Singkat Invensi

Sesuai dengan pemanfaatan secara tradisional, invensi ini merupakan pembuktian secara ilmiah berdasarkan pengetahuan tentang pemanfaatan daun/herbal Belabetan sebagai bahan perawatan kulit secara umum. Pembuktian ilmiah ini dimaksudkan agar daun/herbal tanaman ini dapat digunakan atau diaplikasikan untuk pengembangan produk pemutih kulit yang lebih modern.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1. Struktur kimia zat aktif dari daun/herbal Belabetan

Gambar 2. Penghambatan zat melanin oleh metanol ekstrak dari daun/herbal Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) pada sel B16 melanoma.

5

Uraian Singkat Tabel

Tabel 1. Efek zat aktif (7-methoxycoumarin) pada penghambatan pertumbuhan zat melanin pada sel B16 melanoma

10 Tabel 2. Efek zat aktif (7-methoxycoumarin) pada penghambatan enzim aktifitas enzim

Uraian Lengkap Invensi

Invensi ini bertujuan membuktikan secara ilmiah keterkaitannya dengan fungsinya dalam kehidupan sehari-hari suku Dayak di Kalimantan Timur yang menggunakan daun/herbal Belabetan ini untuk perawatan kulit, maka methanol ekstrak dari daun/herbal tanaman ini diuji untuk mengetahui sifat penghambatan terhadap pertumbuhan/perbanyak zat melanin dalam sel kulit tikus (yang dikenal dengan nama B16 melanoma sel) dan juga penghambatan terhadap aktivitas enzim tirosinase.

Invensi ini, sesuai dengan ciri khusus hasil penemuan yang bertujuan untuk memutihkan kulit pada manusia melalui uji pada sel tikus (B16 melanoma). Adapun invensi ini terdiri dari:

25 a) Komposisi ekstrak metanol dan juga senyawa aktifnya 7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin) yang dapat menghambat pertumbuhan/perbanyak zat melanin dalam sel tikus (B16 melanoma sel).

Komposisi ekstrak metanol yang menghambat pertumbuhan zat melanin adalah 10-500 mikrogram/ml, dan komposisi yang paling optimum adalah 500 mikrogram/ml yang dapat menghambat pertumbuhan sebanyak 59% dan tidak mematikan sel tikus tersebut. Hal ini berarti metanol ekstrak ini tidak mematikan sel yang diuji. Sedangkan komposisi zat aktifnya (7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin) memiliki penghambatan zat melanin sekitar 50% dan jumlah sel yang

35

hidup sebesar 83% pada konsentrasi zat aktif 1.78 mM (milimolar), dimana hal ini menunjukkan sel tersebut tidak mengalami kematian yang membahayakan bagi sel tersebut.

5 b) Komposisi senyawa aktifnya (7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin) yang dapat menghambat aktifitas kerja enzim tirosinase.

10 Pada invensi ini, komposisi zat 7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin yang dapat menghambat aktifitas kerja enzim tirosinase pada tahap awal pembentukan zat melanin melalui proses melanin biosintesis sebesar 50% pada konsentrasi 2.3 mM (milimolar).

c) Proses pembuatan ekstrak metanol dari daun belabetan (*Eupatorium triplinerve*) dan isolasi senyawa aktifnya.

15 Daun belabetan (*Eupatorium triplinerve*) yang diperoleh dari Samarinda, Indonesia dan dikeringkan dalam ruangan sesuai dengan suhu ruangan tersebut. Daun tersebut sebanyak 8,17 g diekstraksi dengan menggunakan larutan metanol dalam temperature ruangan. Hasil ekstraksi lalu dievaporasi kemudian diperoleh ekstrak metanol sebanyak 1,34 g.

20 Proses isolasi senyawa 7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin dari ekstrak metanol dilakukan dengan cara : sebanyak 1,26 g ekstrak methanol diaplikasikan pada silika gel kolom kromatografi [(ukuran kolom = diameter 3 cm x 30 cm) dan dengan berat silica gel = 9.0 g, Wakogel C-200].

25 Proses ini menggunakan elusi pelarut kimia normal heksana : etil asetat dengan komposisi 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9, 0:10 serta etil asetat : metanol dengan komposisi 10:0, 8:2, 6:4, 4:6, 2:8. Proses ini menghasilkan 14 fraksi (Fraksi 1-14) dengan rincian sebagai berikut :

30 pada elusi dengan pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 10 : 0 sebanyak 250 ml, lalu komposisi 9 : 1 sebanyak 200 ml dan komposisi 8 : 2 ,sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 1 (8 miligram) dan Fraksi 2 (52 miligram). Lalu pada elusi dengan pelarut normal heksana :
35 etil asetat dengan komposisi 7 : 3 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 3 (9.5 miligram). Pada elusi dengan

pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 6 : 4 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 4 (38.8 miligram). Pada elusi dengan pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 5 : 5 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 5 (38.7 miligram). Pada elusi dengan pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 4 : 6 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 6 (33.7 miligram). Pada elusi dengan pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 3 : 7 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 7 (44.6 miligram). Pada elusi dengan pelarut normal heksana : etil asetat dengan komposisi 2 : 8 sebanyak 100 ml, komposisi 1 : 9 sebanyak 100 ml, komposisi 0 : 10 sebanyak 100 ml, diperoleh Fraksi 8 (30.1 miligram). Pada elusi dengan pelarut etil asetat : metanol dengan komposisi 10 : 0 sebanyak 100 ml serta komposisi 8 : 2 sebanyak 100 ml diperoleh Fraksi 9 (10.4 miligram). Pada elusi dengan pelarut etil asetat : metanol dengan komposisi 6 : 4 sebanyak 100 ml serta komposisi 4 : 6 sebanyak 100 ml diperoleh Fraksi 10 (104.8 miligram). Pada elusi dengan pelarut etil asetat : metanol dengan komposisi 2 : 8 sebanyak 100 ml diperoleh Fraksi 11 (540.4 miligram). Pada elusi dengan pelarut etil asetat : metanol dengan komposisi 0 : 10 sebanyak 300 ml diperoleh Fraksi 12 (156.0 miligram), Fraksi 13 (32.4 miligram), dan Fraksi 14 (41.4 miligram). Berdasarkan uji penghambatan pertumbuhan zat melanin pada sel B16 melanoma, Fraksi 6 (33 miligram) menjadi fokus untuk diisolasi senyawa aktifnya. Dengan menggunakan alat preparasi HPLC (*High performance liquid chromatography*) yang dilengkapi kolom *Inertsil Prep-ODS* (ukuran : 20 mm i.d. x 250 mm) yang dialiri pelarut metanol dan air aquades dengan rasio 65% dan 35% serta 0.1% mengandung *trifluoroacetic acid*). Aliran pelarut yang dimaksud adalah 8 ml/menit. Melalui proses ini, senyawa aktifnya dapat diisolasi dan dianalisis dengan alat NMR (*Nuclear magnetic resonance*) 400 MHz sehingga diberi nama menurut kaidah ilmiah adalah 7-metoksikumarin atau 7-methoxycoumarin dengan kandungan 13.7 miligram.

Klaim

1. Proses pembuatan ekstrak daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut metanol atau etanol 96% dengan rasio serbuk dengan pelarut (1 : 23) dimana menghasilkan ekstrak 10 - 16% dari berat serbuk.
5
2. Ekstrak daun Belabetan (*Eupatorium triplinerve*) dalam bentuk sediaan krim dimana memiliki konsentrasi 0,5% - 2% atau 5.000-20.000 mikrogram/ml atau miligram/L digunakan sebagai pemutih kulit.
10
3. Ekstrak menurut klaim 2 digunakan untuk menghambat pertumbuhan zat melanin dalam sel kulit.
15
4. Ekstrak menurut klaim 2 dalam bentuk sediaan gum, granul, dan atau serbuk.

Abstrak**EKSTRAK DAUN BELABETAN (*EUPATORIUM TRIPLINERVE*) SEBAGAI
PEMUTIH KULIT DAN PROSES PEMBUATANNYA**

5

Invensi ini berkaitan dengan proses pembuatan ekstrak daun Belabetan *Eupatorium triplinerve* melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut metanol/etanol 96% dengan rasio serbuk dengan pelarut (1 : 23) dimana menghasilkan ekstrak 10 - 16% dari berat serbuk yang memiliki 7-metoksikumarin digunakan untuk menghambat pertumbuhan/perbanyakan zat melanin dalam sel kulit tikus (Sel B16 melanoma).

15

20

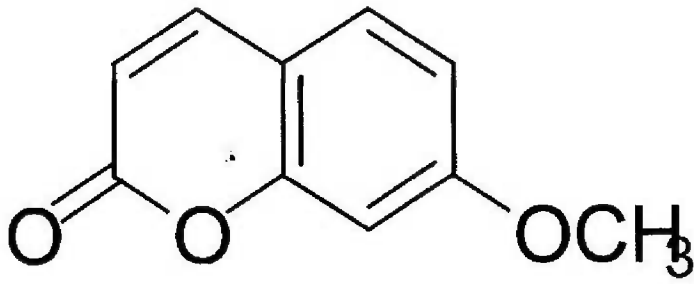
25

30

00000000

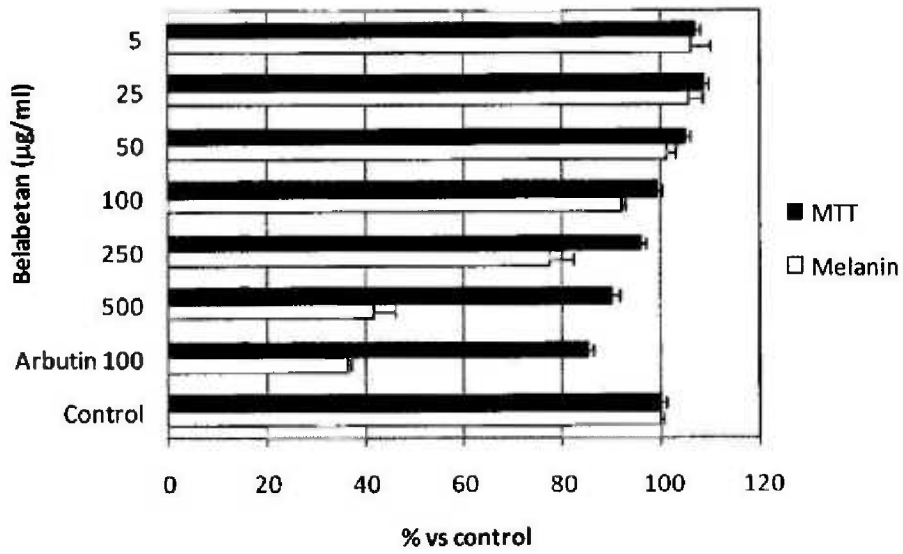
5

Gambar 1.



10

Gambar 2.



25

30

Tabel 1.

Zat uji	Penghambatan melanin	Jumlah sel yg hidup
	IC ₅₀	(%terhadap kontrol)
7-methoxycoumarin (1)	1.78 mM	83
Arbutin (positif kontrol)	198.3 µM	95

10 ^a: Jumlah sel yg hidup (%) pada konsentrasi IC₅₀ dari penghambatan melanin dalam sel B16 melanoma

IC₅₀ : konsentrasi dimana terjadi penghambatan 50% aktifitas zat melanin

mM : mili Molar

15 µM : mikro Molar

20

Tabel 2.

Compounds	L-tyrosine ^a	L-DOPA ^a
	IC ₅₀	IC ₅₀
7-methoxycoumarin (1)	2.3 mM	>2.8 mM
Kojic acid (positive control)		5.3µM 14.1µM

25 konsentarsi 2.8 mM)

^a : Substrat.

IC₅₀ : konsentrasi dimana terjadi penghambatan 50% aktifitas enzim tirosinase.

30 mM : mili Molar

µM : mikro Molar