



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 : LEMLIT UNIVERSITAS SYIAH KUALA
Kampus Universitas Syiah Kuala,
Banda Aceh, 23111

Untuk Invensi dengan Judul : METODE SEMISINTESIS TURUNAN EURIKUMANON
MONOSUBSTITUSI (EURIKUMANON MONOVALERAT)
SEBAGAI ANTIPLASMODIUM

Inventor : Hanifah Yusuf, Dr, M.Kes, Apt.
Mustofa, Prof, Dr, M.Kes, Apt.
Mahardika Agus Wijayanti, Dr. dr, DTM&H, M.Kes.
Ratna Susidarti, Dr, M.Si, Apt

Tanggal Penerimaan : 21 November 2014

Nomor Paten : IDP000078481

Tanggal Pemberian : 16 Agustus 2021

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
u.b.

Direktur Paten, Desain Tata Letak
Sirkuit Terpadu dan Rahasia Dagang

Dra. Dede Mia Yusanti, MLS.
NIP. 196407051992032001



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000078481 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 16 Agustus 2021

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 36/185, A 61P 15/08

(21) No. Permohonan Paten : P00201407211

(22) Tanggal Penerimaan: 21 November 2014

(30) Data Prioritas :

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

(43) Tanggal Pengumuman: 22 Mei 2015

(56) Dokumen Pembanding:

Shéhérazade Hajjouli, et al. "Eurycomanone and Eurycomanol from *Eurycoma longifolia* Jack as Regulators of Signaling Pathways Involved in Proliferation, Cell Death and Inflammation", *Molecules* 2014, 19, 14649-14666; doi:10.3390/molecules190914649

Nina Salamah, et al. "Isolasi dan identifikasi eurycomanone akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia*, Jack) serta uji anti-angiogenik, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(3), 118 – 126, 2009

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
LEMLIT UNIVERSITAS SYIAH KUALA
Kampus Universitas Syiah Kuala,
Banda Aceh, 23111

(72) Nama Inventor :

Hanifah Yusuf, Dr, M.Kes, Apt., ID
Mustofa, Prof, Dr, M.Kes, Apt., ID
Mahardika Agus Wijayanti, Dr. dr, DTM&H, M.Kes., ID
Ratna Susidarti, Dr, M.Si, Apt, ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Rani Nuradi, S.Si.

Jumlah Klaim : 2

(54) Judul Invensi : METODE SEMISINTESIS TURUNAN EURIKUMANON MONOSUBSTITUSI (EURIKUMANON MONOVALERAT) SEBAGAI ANTIPLASMODIUM

(57) Abstrak :

Invensi ini berhubungan dengan metode semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat sebagai antiplasmodium. Eurikumanon monovalerat dibuat secara esterifikasi dengan menggunakan eurikumanon dari akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia*, Jack) dengan farmakofor valeril klorida dalam jumlah yang minimal, tanpa menggunakan gugus pelindung dan produk dapat diperoleh dalam waktu 8 jam. Produk yang diperoleh sebanyak 55,10% dengan nilai aktivitas antimalaria *in vitro* (antiplasmodium) $0,70 \pm 0,074$ nM dan persentase penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* strain 307 sebesar $85,91 \pm 0,28$ %.



Deskripsi

METODE SEMISINTESIS TURUNAN EURIKUMANON MONOSUBSTITUSI (EURIKUMANON MONOVALERAT) SEBAGAI ANTIPLASMODIUM

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berhubungan dengan metode semisintesis satu senyawa turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat sebagai antiplasmodium.

10

Latar Belakang Invensi

Semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi yang dilakukan oleh Chan et al. (2005) dibuat dari eurikumanon asal akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia*, Jack) dengan menggunakan farmakofor isovaleril klorida dan gugus pelindung. Gugus pelindung yang digunakan adalah trimetilsilil trifluorometansulfonat dan trietilamin di dalam piridin pada suhu 0°C, kemudian campuran reaksi dipanaskan pada suhu 30°C dan diaduk-aduk selama 1 jam. Selanjutnya ditambahkan tetra-n-butylammonium fluoride (TBAF) yang dilarutkan di dalam tetrahydrofuran. Penggunaan gugus pelindung tersebut dimaksudkan agar dengan penambahan farmakofor isovaleril klorida akan terbentuk eurikumanon monoisovalerat yang tersubstitusi pada atom H dari gugus OH di posisi C-15, karena eurikumanon memiliki 5 gugus hidroksil (OH) pada strukturnya yang bila tidak dilindungi dengan gugus pelindung kemungkinan akan tersubstitusi di semua gugus OH tersebut. Produk yang dihasilkan pada semisintesis yang dilakukan oleh Chan et al. (2005) adalah senyawa turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu 15-O-isovaleril eurikumanon dan hasil ini diperoleh dalam waktu 51 jam dari awal sintesis.

30



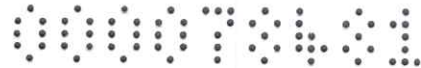
Beberapa peneliti menyatakan bahwa substitusi dengan farmakofor asil klorida atau anhidrida asam karboksilat pada atom H dari gugus OH suatu senyawa kuassinoid termasuk eurikumanon akan mempengaruhi aktivitas antiplasmodiumnya, terutama atom H dari gugus OH pada posisi C-15. Oleh karena itu monosubstitusi pada posisi tersebut menjadi sasaran pada invensi ini.

Pada invensi ini semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi juga menggunakan *starting material* eurikumanon dari akar pasak bumi dengan farmakofor valeril klorida, tanpa menggunakan gugus pelindung. Untuk mendapatkan substitusi hanya pada satu gugus OH yaitu posisi C-15 dari struktur eurikumanon, digunakan farmakofor dalam jumlah atau perbandingan yang minimal, sehingga target monosubstitusi pada struktur eurikumanon dapat diperoleh. Proses semisintesis pada invensi ini berlangsung lebih cepat (hanya 8 jam), lebih sederhana dari yang dilakukan oleh Chan *et al.* (2005). Hasil semisintesis adalah senyawa 15-O-valeril eurikumanon atau eurikumanon monovalerat yang kemudian diuji aktivitasnya sebagai antiplasmodium.

Invensi terkait dengan ekstrak akar pasak bumi yang sudah pernah dilakukan sebelumnya oleh Chan *et al.* 2006 adalah "polar organic extract of *Eurycoma longifolia*" dengan paten WO WO2008018785 A1. Selanjutnya paten WO2002017946 A1 oleh Kadir *et al.* (2001) tentang "Bioactive fraction of *Eurycoma longifolia*". Paten tentang "Correcting systemic androgen levels using *Eurycoma longifolia*" telah dilakukan oleh Annie *et al.* (2005) yang dinyatakan dalam paten US20070009621.

Langkah awal semisintesis turunan eurikumanon telah dilakukan oleh Chan *et al.* (2005) diperoleh senyawa 15-O-isovaleril eurikumanon dengan aktivitas antiplasmodium (IC_{50}) terhadap *P. falciparum* strain Gombak A (strain resisten klorokuin) sebesar 0,65 μ M, dan terhadap *P. falciparum*





strain D10 (strain sensitif klorokuin) sebesar 6,83 μM . Nilai IC_{50} eurikumanon 0,56 μM terhadap *P. falciparum* strain Gombak A dan 0,10 μM pada *P. falciparum* strain D10.

5 Invensi ini menyediakan satu senyawa turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat hasil esterifikasi dari eurikumanon asal akar pasak bumi dengan valeril klorida tanpa menggunakan gugus pelindung. Hasil semisintesis diperoleh produk eurikumanon monovalerat sebanyak 55,10% dengan aktivitas antiplasmodium terhadap *P.*
10 *falciparum* strain 3D7 yang memiliki nilai IC_{50} sebesar $0,70 \pm 0,074 \mu\text{M}$, sedangkan *starting material* eurikumanon memiliki nilai IC_{50} sebesar $0,0047 \pm 0,0001$ dan pembanding antimalaria klorokuin difosfat sebesar $0,01 \pm 0,004 \mu\text{M}$.

15 **Ringkasan Invensi**

Obyek yang dihasilkan pada invensi ini adalah metode semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat dengan lama esterifikasi selama 8 jam yang dibuat dari eurikumanon asal akar pasak bumi dengan
20 menggunakan valeril klorida dalam jumlah perbandingan yang minimal tanpa menggunakan gugus pelindung.

Urutan kerja semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi dan uji aktivitas antiplasmodium adalah sebagai berikut:

- 25 a) Semisintesis turunan eurikumanon yaitu eurikumanon monovalerat dilakukan secara esterifikasi dengan *starting material* eurikumanon dan farmakofor valeril klorida tanpa menggunakan gugus pelindung; dan
b) Uji aktivitas antiplasmodium dilakukan dengan metode
30 "Candle Jar" (Trager and Jensen, 1976).



Uraian Singkat Gambar

Gambar 1 adalah struktur kimia eurikumanon. Gambar 2 adalah struktur kimia turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat.

5

Uraian Lengkap Invensi

Bahan baku yang digunakan untuk semisintesis eurikumanon monovalerat pada invensi ini adalah eurikumanon dari akar tumbuhan pasak bumi yang diperoleh dari tumbuhan yang telah berumur 6 tahun.

10

Langkah awal invensi ini adalah determinasi akar pasak bumi yang tujuannya agar tidak terjadi kesalahan dalam penggunaan bahan baku sebagai *starting material* pada semisintesis eurikumanon monovalerat.

15

Selanjutnya dibuat ekstrak akar pasak bumi dari 1kg serbuk kering akar pasak bumi mesh 60, lalu dimaserasi dengan 3L metanol selama 24 jam sambil diaduk-aduk. Kemudian disaring dan proses ini diulang tiga kali dengan menggunakan metanol baru. Kumpulan ekstrak cair di vakum evaporasi pada suhu 40°C sampai diperoleh ekstra kental dan ditimbang. Hasil yang diperoleh sebanyak 40g (4%). Untuk mendapatkan eurikumanon yang terkonsentrasi dilakukan fraksinasi.

20

Fraksi terkonsentrasi eurikumanon diperoleh dari fraksinasi ekstrak akar pasak bumi secara kromatografi cair vakum menggunakan fase diam silika gel 60 dan fase gerak campuran dari kloroform, metanol, air dalam perbandingan 7:3:1; 5:5:1; dan 3:7:1. Fraksi yang mengandung eurikumanon dikumpulkan dan diuapkan pada temperatur ruangan dan ditimbang. Fraksi yang dihasilkan adalah 10 g (1%).

25

Isolasi eurikumanon dari fraksi eurikumanon dilakukan secara kromatografi lapisan tipis preparatif dengan fase diam silika gel 60 PF₂₅₄ dan fase gerak campuran yang terdiri dari etil asetat, etanol air dengan perbandingan 100:30:1. Eurikumanon yang diperoleh digunakan sebagai *starting*

30





material untuk semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi. Monitoring keberadaan eurikumanon dilakukan dari tahap ekstraksi, fraksinasi sampai dengan isolasi secara kromatografi lapisan tipis dengan pembanding eurikumanon dari Chromadex Incorporation.

Semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi (eurikumanon monovalerat) adalah sebagai berikut: eurikumanon sebanyak 50 mg (0,1225 mmol) dimasukkan ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi dengan pendingin bola yang terhubung dengan air keran, termometer, corong penetes, pengaduk magnetik dan penangas es. Eurikumanon dilarutkan dengan piridin dingin 1 mL di dalam penangas es, sambil diaduk-aduk selama 1 jam dengan menggunakan *magnetic heat stirrer* (pengaduk magnetik). Setelah larut dengan sempurna ditambahkan tetes demi tetes senyawa farmakofor valeril klorida (0,3675 mmol) yang sebelumnya telah dilarutkan di dalam 10 mL kloroform dingin dan diaduk-aduk selama 1 jam di dalam penangas es.

Kemudian campuran ini direfluks pada suhu 50°C hingga 55°C selama ± 6 jam sambil dilakukan pemantauan produk semisintesis secara KLT setiap 2 jam. Bila hasil produk semisintesis telah terbentuk, campuran tersebut didinginkan dengan merendam labu leher tiga di dalam air. Selanjutnya campuran diekstraksi dengan etilasetat 3 kali. Lapisan etilasetat diambil dan dicuci dengan 10 mL air es sebanyak 3 kali. Selanjutnya lapisan etilasetat ditambahkan natrium sulfat anhidrat dan disaring. Filtrat yang diperoleh dimurnikan, dikeringkan dan hasil yang diperoleh 55,10%. Hasil semisintesis selanjutnya ditentukan struktur kimianya secara analisis spektroskopi. Struktur eurikumanon dan turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat ditunjukkan secara berurutan pada Gambar 1 dan 2.



Eurikumanon monovalerat yang diperoleh diuji aktivitas antiplasmodialnya secara *in vitro* dengan metode "Candle Jar" (Trager and Jensen, 1976). Setelah inkubasi selama 72 jam dilakukan observasi secara mikroskopis terhadap sediaan apus darah tipis yang telah diwarnai dengan giemsa 10%. Hasil uji diperoleh nilai hambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum* strain 3D7 (IC_{50}) sebagai berikut: eurikumanon $0,0047 \pm 0,0001$ nM; eurikumanon monovalerat $0,70 \pm 0,074$ nM dan klorokuin difosfat $0,01 \pm 0,004$ nM.

Hasil uji menunjukkan bahwa nilai IC_{50} eurikumanon lebih kecil dari nilai IC_{50} klorokuin difosfat ($0,0047 \pm 0,0001$ nM lebih kecil dari $0,01 \pm 0,004$ nM) yang selama ini digunakan sebagai standar antimalaria. Eurikumanon monovalerat hasil semisintesis memiliki IC_{50} $0,70 \pm 0,074$ nM), tetapi nilai ini lebih tinggi dari IC_{50} eurikumanon dan klorokuin difosfat ($0,0047 \pm 0,001$ dan $0,01 \pm 0,004$ nM).

Data IC_{50} di atas memberi informasi bahwa aktivitas antiplasmodium turunan eurikumanon monovalerat jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} eurikumanon dan klorokuin, maka dapat dikatakan bahwa eurikumanon lebih potensial dari eurikumanon monovalerat (turunan eurikumanon monosubstitusi dan klorokuin difosfat). Hal ini sesuai dengan pernyataan Chan *et al.* (2005) bahwa posisi atom H dari gugus OH yang teresterifikasi pada struktur eurikumanon sangat menentukan besarnya aktivitas antiplasmodium, termasuk jenis farmakofor yang digunakan berdasarkan hasil analisis HKSA yang dilakukan oleh Yusuf (2014).

Dengan demikian dapat dikatakan bahwa proses semisintesis eurikumanon monovalerat dapat diperoleh dari eurikumanon yang diesterifikasi dengan farmakofor dalam jumlah yang minimal, sehingga farmakofor tersebut tidak bisa tersubstitusi pada gugus OH lainnya. Hasil semisintesis dapat diperoleh dalam waktu 8 jam. Nilai aktivitas turunan



eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat (IC_{50} = $0,70 \pm 0,074$ nM) dengan persentase penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* strain 3D7 sebesar $85,91 \pm 0,28$ % yang sebanding dengan eurikumanon $88,31 \pm 3,67$ %, sedangkan klorokuin difosfat sebesar $99,81 \pm 0,08$ %.

5



Klaim

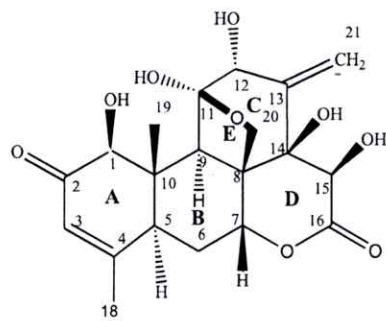
1. Proses semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi (eurikumanon monovalerat) melalui tahapan sebagai berikut:
 - 5 a) Melarutkan eurikumanon (0,1225 mmol) dengan piridin dingin 1 mL di dalam penangas es, lalu mengaduk-aduk larutan ini selama 1 jam dengan menggunakan pengaduk magnetik;
 - 10 b) menambahkan tetes demi tetes senyawa farmakofor valeril klorida (0,3675 mmol) yang telah dilarutkan di dalam 10 mL kloroform dingin dan mengaduk-aduk campuran ini selama 1 jam di dalam penangas es;
 - 15 c) merefluks campuran ini pada kisaran suhu 50°C hingga 55°C selama \pm 8 jam sambil melakukan pemantauan produk semisintesis secara KLT (kromatografi lapis tipis) setiap 2 jam;
 - d) mendinginkan produk semisintesis yang telah terbentuk, dengan merendam labu leher tiga di dalam air;
 - 20 e) mengekstraksi campuran tersebut dengan 10 mL etilasetat 3 kali. Lalu mengambil lapisan etilasetat dan dicuci dengan 10 mL air es sebanyak 3 kali;
 - 25 f) Kemudian melakukan pemisahan, lapisan etil asetat di tambahkan natrium sulfat anhidrat lalu disaring, selanjutnya filtrat yang diperoleh dimurnikan lalu dikeringkan, dan hasil yang diperoleh 55,10%.
2. Proses semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat sebagaimana klaim 1, memiliki nilai aktivitas antiplasmodium sebesar $0,70 \pm 0,074$ nM dengan persentase penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* strain 3D7 sebesar $85,91 \pm 0,28$ %.
- 30

Abstrak**METODE SEMISINTESIS TURUNAN EURIKUMANON MONOSUBSTITUSI
(EURIKUMANON MONOVALERAT) SEBAGAI ANTIPLASMODIUM**

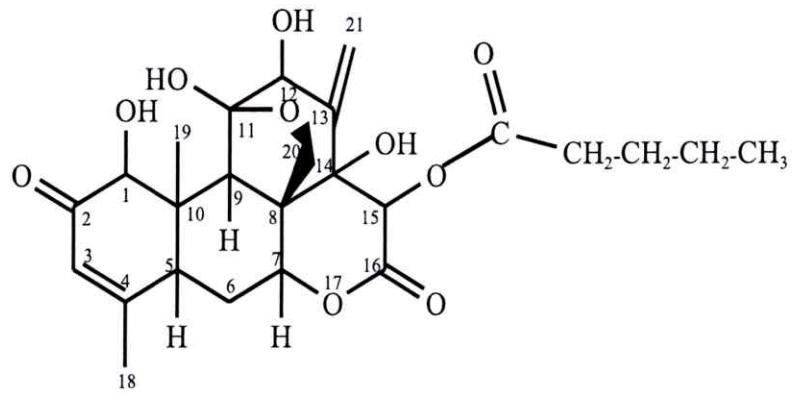
5

Invensi ini berhubungan dengan metode semisintesis turunan eurikumanon monosubstitusi yaitu eurikumanon monovalerat sebagai antiplasmodium. Eurikumanon monovalerat dibuat secara esterifikasi dengan menggunakan eurikumanon dari akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia*, Jack) dengan farmakofor valeril klorida dalam jumlah yang minimal, tanpa menggunakan gugus pelindung dan produk dapat diperoleh dalam waktu 8 jam. Produk yang diperoleh sebanyak 55,10% dengan nilai aktivitas antimalaria *in vitro* (antiplasmodium) 0,70 ± 0,074 nM dan persentase penghambatan pertumbuhan *P.falciparum* strain 3D7 sebesar 85,91 ± 0,28 %.

10
15



Gambar 1



Gambar 2



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 : IDP000078481 Tanggal diberi : 16/08/2021 Jumlah Klaim : 2
 Nomor Permohonan : P00201407211 IPAS Filing Date : 21/11/2014
 Entitlement Date : 21/11/2014

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	21/11/2014-20/11/2015	15/02/2022	0	2	0	0	0	0	0
2	21/11/2015-20/11/2016	15/02/2022	0	2	0	0	0	0	0
3	21/11/2016-20/11/2017	15/02/2022	0	2	0	0	0	0	0
4	21/11/2017-20/11/2018	15/02/2022	0	2	0	0	0	0	0
5	21/11/2018-20/11/2019	15/02/2022	0	2	0	0	0	0	0
6	21/11/2019-20/11/2020	15/02/2022	1.500.000	2	300.000	1.800.000	0	0	1.800.000
7	21/11/2020-20/11/2021	15/02/2022	2.000.000	2	400.000	2.400.000	0	0	2.400.000
8	21/11/2021-20/11/2022	15/02/2022	2.000.000	2	400.000	2.400.000	0	0	2.400.000
9	21/11/2022-20/11/2023	22/10/2022	2.500.000	2	500.000	3.000.000	0	0	3.000.000
10	21/11/2023-20/11/2024	22/10/2023	3.500.000	2	500.000	4.000.000	0	0	4.000.000
11	21/11/2024-20/11/2025	22/10/2024	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
12	21/11/2025-20/11/2026	22/10/2025	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
13	21/11/2026-20/11/2027	22/10/2026	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
14	21/11/2027-20/11/2028	22/10/2027	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
15	21/11/2028-20/11/2029	22/10/2028	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
16	21/11/2029-20/11/2030	22/10/2029	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
17	21/11/2030-20/11/2031	22/10/2030	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
18	21/11/2031-20/11/2032	22/10/2031	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
19	21/11/2032-20/11/2033	22/10/2032	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000
20	21/11/2033-20/11/2034	22/10/2033	5.000.000	2	500.000	5.500.000	0	0	5.500.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 23/11/2021 (tahun ke-1 s.d 9) adalah sebesar 9.600.000

- 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