

Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik

Okta Nursanti^{1*}, Abdul Aziz², Ginayanti Hadisoebroto²

¹ Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan, Indonesia; email: okta.nursanti@yahoo.com

² Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Al- Ghifari, Indonesia

Abstrak: Salah satu upaya penemuan obat baru untuk mengobati nyeri yang sering terjadi di masyarakat adalah dengan penapisan senyawa bioaktif yang berasal dari alam. Flavonoid merupakan salah senyawa bioaktif alami yang memiliki berbagai khasiat dalam pengobatan seperti sebagai antibakteri, antijamur, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, antialergi, antinyeri dan antitumor. Senyawa bioaktif yang terdapat di flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antinyeri seperti gingerol, linalool, limonen, zingeron, zingiberol, anthocyanin, dan melatonin. Untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa bioaktif dengan target dilakukan dengan penapisan virtual melalui *Protoc II Web Server* untuk mengetahui toksisitas dan PkCSM untuk mengetahui ADMET. Dari penelitian ini diperoleh seluruh senyawa uji sangat aman, terbukti dengan hasil dari toksisitas, kesamaan dan organ target.

Kata Kunci: *Protoc II Web Server*; PkCSM

Abstract: One of the efforts to find new drugs to treat pain that often occurs in the community is by screening bioactive compounds derived from nature. Flavonoids are natural bioactive compounds that have various medicinal properties such as antibacterial, antifungal, antiviral, antioxidant, anti-inflammatory, antiallergic, anti-pain, and antitumor properties. Bioactive compounds contained in flavonoids that have anti-pain activity, such as gingerol, linalool, limonen, zingeron, zingiberol, anthocyanins, and melatonin, To determine the magnitude of the interaction of bioactive compounds with targets, virtual screening was carried out through the *Protoc II Web Server* to determine toxicity and PkCSM to determine ADMET. From this research, it was determined that all test compounds were very safe, as evidenced by the results of toxicity, similarity, and target organs.

Keyword: *Protoc II Web Server*; PkCSM

1. Pendahuluan

Proses penemuan obat baru merupakan sebuah rangkaian yang sangat panjang dan melibatkan berbagai disiplin ilmu (Luxminarayan et al. 2019). Dalam proses penemuan tersebut, baik NCE (*New Chemical Entities*) maupun NBE (*New Biological Entities*) memerlukan biaya yang sangat besar (Adam and Brantner 2009). Dari data yang dilansir oleh *Kalorama Information*, industri farmasi mengeluarkan tidak kurang dari US\$ 95 milyar selama 10 tahun terakhir, biaya *research and development* industri farmasi meningkat drastis, dari US\$ 59 milyar pada tahun 2001, menjadi US\$ 131,7 milyar pada tahun 2011, meningkat lebih dari 2 kali lipat (Prasad and Mailankody 2017). Sementara jumlah obat yang disetujui menurun dari rata-rata 86 pertahun menjadi 77 NCE/NDE (Parexel 2011).

eISSN 2776-3161

© 2022 Penulis. Dibawah lisensi CC BY-SA 4.0. Ini adalah artikel Akses Terbuka yang didistribusikan di bawah ketentuan Creative Commons Attribution (CC BY), yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, selama penulis dan sumber aslinya disebutkan. Tidak diperlukan izin dari penulis atau penerbit.

Kombinasi mensintesis dan uji aktivitas obat menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemanfaatan obat, masalah ini menjadi tantangan bagi para pakar peneliti untuk menemukan cara yang lebih efektif dan efisien dalam menemukan senyawa sebagai calon obat baru (Hughes et al. 2011). Salah satu upaya yang banyak dilakukan adalah pemanfaatan metode kimia komputasi (Zhang, Khetan, and Er 2020). Adanya kemajuan di bidang kimia komputasi, peneliti dapat menggunakan komputer untuk mengoptimasi aktivitas, geometri dan reaktivitas sebelum senyawa disintesis secara eksperimental (Krylov et al. 2018). Langkah ini bertujuan menghindari sintesis suatu senyawa yang membutuhkan waktu dan biaya mahal, tetapi senyawa baru tersebut tidak memiliki aktivitas seperti yang diharapkan (Leach 2001).

Keberadaan komputer yang dilengkapi dengan aplikasi kimia komputasi memungkinkan ahli kimia komputasi medisinal menggambarkan senyawa obat secara tiga dimensi (3D) dan melakukan komparasi atas dasar kemiripan dan energi dengan senyawa lain yang sudah diketahui memiliki aktivitas tinggi (*pharmacophore query*) (Giordano et al. 2022; Valasani et al. 2014). Berbagai senyawa turunan dapat disintesis secara *in silico*. Dua metode yang saling melengkapi dalam penggunaan komputer sebagai alat bantu penemuan obat adalah *Ligand-Based Drug Design* (LBDD) yaitu rancangan obat berdasarkan ligan yang sudah diketahui, *Structure-Based Drug Design* (SBDD) yaitu rancangan obat berdasarkan struktur target yang didasarkan pada struktur target reseptor yang bertanggung jawab atas toksisitas dan aktivitas suatu senyawa di dalam tubuh (Pranowo, Tahir, and Widiatmoko 2010).

Indonesia kaya akan tumbuh-tumbuhan, yang berdasarkan pengalaman telah dimanfaatkan oleh nenek moyang sejak zaman dahulu kala untuk memenuhi keperluan hidup, salah satunya untuk pengobatan. Sampai saat ini pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih dilakukan disamping obat-obatan modern, bahkan ada kecenderungan meningkat. Hal ini terlihat di pedesaan, terlebih lagi pada daerah terpencil yang jauh dari fasilitas kesehatan modern (Dalimartha 2008).

Beberapa tumbuhan yang sering digunakan sebagai obat adalah jahe (*Zingiber officinale*) dan kersen (*Prunus avium*). Bagian dari tanaman yang sering dimanfaatkan adalah rimpang, kulit, dan daging buah (Irawati, Kriswiyanti, and Darmadi 2018). Rimpang jahe dan daun kersen berkhasiat untuk mengobati nyeri, peradangan, sebagai anti koagulan, menurunkan tekanan darah, gigitan serangga, dan rematik (Ramadhan et al. 2022; Ilkafah 2018). Beberapa senyawa yang berhasil diisolasi dari rimpang jahe dan daun kersen adalah gingerol, linalool, limonen, zingeron, zingiberol, anthocyanin, dan melatonin (Maroon, Bost, and Maroon 2010). Namun potensi senyawa-senyawa yang terkandung di dalam rimpang jahe dan daun kersen belum pernah dibuktikan senyawa mana yang memiliki efektifitas tinggi sebagai analgesik.

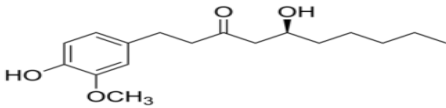
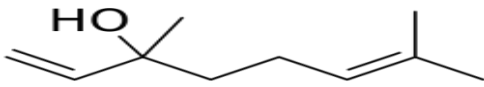
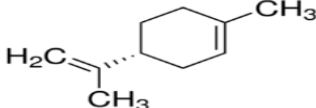
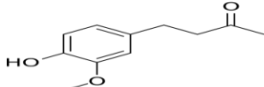
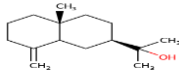
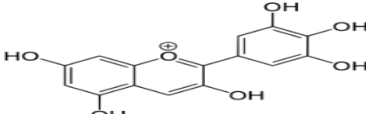
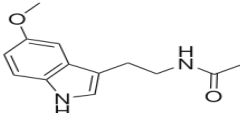
2. Material dan Metode

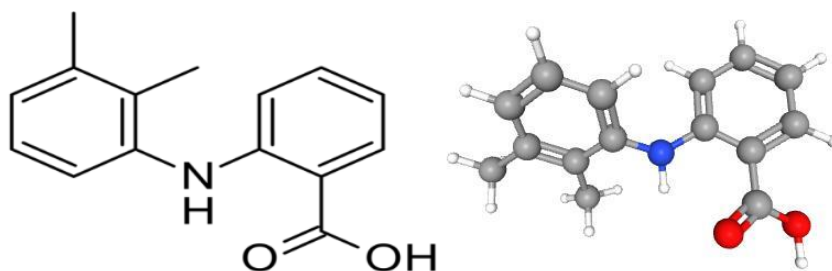
Material

Perangkat Keras (*Hardware*) yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop merek ACER dengan spesifikasi: Intel Core™ i3-2350M dengan RAM 4GB, Hardisk 500GB, VGA Intel HD Graphics 3000, sistem operasi Windows 7 64 bit. Perangkat lunak (*Software*) yang digunakan adalah ChEBI, webserver untuk pencarian struktur ligan, dapat diakses secara gratis di <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>. Prottox Web Server, webserver yang digunakan untuk prediksi toksisitas, dapat diakses secara gratis di <http://tox.charite.de>. pkCSM, webserver yang digunakan untuk melihat ADMET dari suatu ligan uji, dapat diakses secara gratis di <http://biosig.unimelb.edu.au>.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ligan uji yang merupakan senyawa tanaman jahe dan buah ceri (gingerol, linalool, limonen, zingeron zingiberol, anthocyanin, melatonin) dapat dilihat pada tabel 1 yang didownload dari ChEBI dalam format *molfile*. Selain itu juga digunakan ligan pembanding yaitu asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 1 yang didownload dari ChEBI dalam format *molfile*.

Tabel 1. Struktur Ligan

Nama Ligan	Gambar Struktur
Gingerol	
Linalool	
Limonene	
Zingeron	
Zingiberol	
Anthocyanin	
Melatonin	



Gambar 1. Struktur asam mefenamat

Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari hingga Juni 2022 di Laboratorium Universitas Al-Ghifari Cisaranten Kulon, Bandung, Jawa Barat dan Laboratorium *Supercomputer* Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan.

Pencarian Ligan Uji

Masuk ke database ChEBI dengan mengakses *webservice* gratis <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>. Pada kolom 'search' masukan nama senyawa yang akan kita teliti, setelah muncul senyawa yang dimaksud, klik nama senyawa tersebut. Setelah terlihat nama senyawa dan struktur molekulnya dalam 2D, kemudian *download* dengan format *molfile* pada pilihan format senyawa tersebut. Namun jika nama senyawa yang kita cari tidak ditemukan, maka perlu menggambar struktur senyawa tersebut pada lembar kerja yang telah disediakan.

Prediksi Uji Toksisitas

Senyawa tanaman Jahe (*Zingiber officinale*) dan buah Ceri (*Prunus avium*) diuji di *Protox Web Server* dengan mengakses secara gratis di <http://tox.charite.de>. *Protox Web Server* adalah laboratorium virtual untuk memprediksi toksisitas dari molekul yang sangat kecil (Banerjee et al. 2018). Berikut langkah-langkah uji toksisitas : masuk ke *database Protox Web Server* dengan mengakses *webservice* gratis <http://tox.charite.de>. Setelah terbuka halaman *Protox Web Server*, sorot menu bar, klik menu 'TOX PREDICTION' dan akan diarahkan pada halaman baru untuk uji toksisitas. Pada kolom 'search' 'Pubchem-Name' dimasukan nama senyawa yang akan diuji, setelah muncul senyawa yang dimaksud, maka akan ditampilkan pada lembar kerja struktur dari senyawa tersebut dalam tampilan 2D. Pada tampilan 'additional models' centang semua model toksik prediksi kemudian tekan tombol 'start tox-prediction' disebelah kanan bawah, tunggu beberapa saat sampai muncul halaman hasil prediksi toksisitas. Setelah muncul halaman hasil prediksi toksisitas, disana akan ditampilkan prediksi *LD50*, *average similarity*, *prediction accuracy*.

Prediksi Uji Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi dan Toksisitas

Senyawa tanaman jahe dan senyawa buah ceri diuji di *predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures* (pkCSM), dengan mengakses secara gratis di <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>. pkCSM adalah sebuah *database* yang menyediakan data farmakokinetik untuk senyawa yang akan diuji dengan memprediksi

sifat farmakokinetik suatu senyawa menggunakan tanda berbasis grafik. Parameter yang diuji meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi, toksisitas. Berikut cara melakukan uji senyawa ADMET: masuk ke *webservice* gratis dengan menuliskan alamat <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/> maka akan tampil halaman *pkCSM*. Diklik tombol '*pkCSM*' maka akan diarahkan ke *Pharmacokinetic Properties*, dihalaman ini akan diminta memasukan *SMILES file* atau rumus *SMILES* dari senyawa yang akan diuji. Setelah dimasukan rumus atau *file* yang akan diuji, kemudian klik tombol '*ADMET*' maka akan tampil parameter farmakokinetik yang diambil kesimpulan.

3. Hasil

Hasil Prediksi Toksisitas

Berikut hasil dari uji toksisitas dari senyawa yang telah dilakukan pada penapisan virtual :

Tabel 2. Hasil Prediksi Toksisitas

Senyawa	LD ₅₀ mg/kg	Prediksi Kelas Toksisitas
Gingerol	250	3
Linalool	2200	5
Limonene	4400	5
Zingeron	2580	5
Zingiberenol	2340	5
Anthocyanin	3200	5
Melatonin	1250	4
Asam Mefenamat	525	4

Tabel 3. Hasil Prediksi *Average* dan *Similarity*

Senyawa	<i>Average</i>	<i>Similarity</i>
Gingerol	100%	100%
Linalool	100%	100%
Limonene	100%	100%
Zingeron	100%	100%
Zingiberenol	100%	100%
Anthocyanin	100%	100%
Melatonin	100%	100%
Asam Mefenamat	100%	100%

Tabel 4. Hasil Prediksi Toksisitas Target Organ

Senyawa	Hepatotoksik	Karcinogen	Imunotoksitas	Sitotoksitas
Gingerol	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
Linalol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Limonene	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Zingeron	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Zingiberenol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Antosianin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Melatonin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Asam Mefenamat	Ya	Tidak	Tidak	Tidak

Hasil Prediksi Uji Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi dan Toksisitas

Absorpsi

Tabel 5. Hasil Prediksi Absorpsi Virtual pKCSM

Senyawa	<i>Caco2 permeability</i>	Persyaratan	<i>Intestinal absorption</i>	Persyaratan
Gingerol	1.004	Memenuhi	93.386	Memenuhi
Linalool	1.002	Memenuhi	93.997	Memenuhi
Limonene	1.401	Memenuhi	95.898	Memenuhi
Zingeron	1.227	Memenuhi	95.889	Memenuhi
Zingiberenol	1.408	Memenuhi	94.668	Memenuhi
Anthocyanin	1.631	Memenuhi	96.182	Memenuhi
Melatonin	1.203	Memenuhi	93.886	Memenuhi
Asam Mefenamat	1.318	Memenuhi	91.753	Memenuhi

Dari data tabel 5 diperoleh hasil bahwa asam mefenamat sebagai ligan pembanding dan ligan alami memiliki nilai Papp lebih dari 0.90, jika dilihat dari tabel maka semua ligan alami memiliki permeabilitas Caco-2 lebih tinggi dari asam mefenamat sebagai ligan pembanding.

Distribusi

Tabel 6. Hasil Prediksi Distribusi Virtual pKCSM

Senyawa	VDss (<i>human</i>)	BBB <i>permeability</i>	CNS <i>permeability</i>
Gingerol	0.079	0.444	-2.754
Linalool	0.014	0.581	-2.004
Limonene	0.396	0.732	-2.37
Zingeron	0.076	0.142	-2.076
Zingiberenol	0.633	0.787	-2.107
Anthocyanin	0.994	1.269	-3.291
Melatonin	0.148	0.09	-2.465
Asam Mefenamat	0.369	0.018	-1.906

Dari tabel 6 diperoleh data bahwa semua senyawa memiliki VDss diatas 0,71 L/kg, anthocyanin dan limonen memiliki nilai tertinggi yaitu 0.994 L/kg dan 0.633 L/kg. Untuk senyawa yang diberikan, $\log BB > 0,3$ dianggap siap melewati sawar darah-otak sementara molekul dengan $\log BB < -1$ kurang terdistribusi ke otak. Dari tabel 6 dapat dilihat bahwa gingerol, linalool, limonene, zingeron, zingiberenol dan anthocyanin dapat melewati sawar otak. Senyawa dengan $\log PS > -2$ dianggap menembus Sistem Saraf Pusat (SSP), sedangkan senyawa dengan $\log PS < -3$ dianggap tidak dapat menembus SSP. Dari tabel 6 hanya anthocyanin yang memiliki $\log PS$ lebih kecil dari -3 dan mampu menembus SSP.

Metabolisme

Tabel 7. Hasil Prediksi Metabolisme Virtual pKCSM

Senyawa	CYP2D6	CYP3A4
Gingerol	Tidak	Tidak
Linalool	Tidak	Tidak
Limonene	Tidak	Tidak
Zingeron	Tidak	Tidak
Zingiberenol	Tidak	Tidak
Anthocyanin	Tidak	Tidak
Melatonin	Tidak	Tidak
Asam Mefenamat	Tidak	Tidak

Dari tabel 7 dapat dilihat bahwa semua senyawa bukan penghambat sitokrom P450.

Ekskresi

Tabel 8. Hasil Prediksi Ekskresi Virtual pKCSM

Senyawa	Total Clearance	Renal OCT2
Gingerol	1.508	Tidak
Linalool	0.446	Tidak
Limonene	0.213	Tidak
Zingeron	0.347	Tidak
Zingiberenol	1.441	Tidak
Anthocyanin	0.683	Tidak
Melatonin	0.75	Tidak
Asam Mefenamat	0.405	Tidak

Toksisitas

Tabel 9. Hasil Prediksi Toksisitas Virtual pKCSM

Senyawa	AMES	Rat Chronic	Skin	T.Pyriiformis	Minnow
Gingerol	Tidak	2.436	Tidak	1.113	0.096
Linalool	Tidak	2.043	Ya	0.511	1.189
Limonene	Tidak	2.336	Ya	0.579	1.203
Zingeron	Tidak	2.903	Tidak	1.15	0.783
Zingiberenol	Tidak	1.314	Ya	1.943	0.103
Anthocyanin	Tidak	2.178	Tidak	0.322	1.415
Melatonin	Tidak	1.116	Tidak	0.853	1.463
Asam Mefenamat	Tidak	2.446	Tidak	0.532	0.256

Dari tabel 9 semua senyawa bebas dari mutagenik. Toksisitas *T. Pyriiformis* adalah bakteri protozoa, dengan toksisitasnya sering digunakan sebagai titik akhir toksik, dengan nilai $> -0,5 \log \mu\text{g} / \text{L}$ dianggap beracun. Dari tabel 9 terbukti bahwa semua senyawa terbebas dari toksik. Nilai LC_{50} di bawah 0,5 mM ($\log \text{LC}_{50} < -0,3$) dianggap sebagai toksisitas akut yang tinggi. Dari tabel 9 terbukti bahwa semua senyawa terbebas dari toksik yang menyebabkan kematian.

4. Pembahasan

Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas senyawa merupakan bagian penting dari proses pengembangan desain obat (Yang et al. 2018). Perkiraan toksisitas komputasi tidak hanya lebih cepat dari penentuan dosis toksik pada hewan, tetapi juga dapat membantu mengurangi jumlah percobaan hewan. Dalam pelaksanaan uji toksisitas virtual, *Protox Web Server* memprediksi berbagai titik akhir toksisitas seperti toksisitas akut, hepatotoksitas, sitotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, imunotoksitas, hasil buruk pada jalur dan target toksisitas. Berdasarkan hasil prediksi toksisitas menggunakan *Protox Web Server* didapat dimana linalool, limonen, zingeron, zingiberenol, anthocyanin berada dikelas 5 prediksi toksisitas, sedangkan melatonin terdapat pada kelas 4 sedangkan gingerol berada dikelas 3, pada penjelasan *Protox Web Server* prediksi toksisitas dijelaskan bahwa semakin kecil angka atau bilangan maka semakin toksis prediksi suatu senyawa, sebaliknya jika semakin besar angka atau bilangan maka semakin aman suatu senyawa tersebut.

Average and Simmilarity adalah pencarian kesamaan, kemiripan dari struktur input yang dibangun dan dibandingkan dengan model dari basis data dengan menggunakan tampilan 2D. Indeks kesamaan dan kemiripan didefinisikan sebagai struktur molekul yang dibandingkan dengan ribuan struktur yang kemiripannya sama dalam database *Protox Web Server*. Hasil diperoleh *Average and Simmilarity* mencapai angka 100%, dengan demikian bahwa gingerol, linalool, limonen, zingeron, zingiberenol, anthocyanin, melatonin, dan asam mefenamat merupakan struktur molekul yang tepat.

Pada prediksi target organ diperoleh data bahwa gingerol memiliki efek toksisitas pada imun dan asam mefenamat sebagai ligan pembanding memiliki toksisitas pada hepar, sedangkan ke enam senyawa alami tanaman lainnya yaitu linalool, limonen, zingeron, zingiberenol, anthocyanin, dan melatonin tidak memiliki efek toksisitas pada target organ secara virtual. dengan demikian bahwa gingerol, linalool, limonen, zingeron, zingiberenol, anthocyanin dan melatonin, lebih aman dibandingkan asam mefenamat.

Uji ADMET

Obat yang masuk dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian, umumnya akan mengalami absorpsi, distribusi dan pengikatan untuk sampai ditempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian dengan atau tanpa biotransformasi (metabolisme) obat diekskresi dari dalam tubuh. Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari nasib obat dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat. Farmakokinetik mencakup 4 proses, yaitu proses absorpsi (A), distribusi (D), metabolisme (M), dan ekskresi (E). Toksisitas adalah tingkat rusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme. Toksisitas dapat mengacu pada dampak terhadap seluruh organisme, seperti hewan, bakteri, atau tumbuhan, dan efek terhadap substruktur organisme, seperti sel (sitotoksitas) atau organ tubuh seperti hati (hepatotoksitas). Secara metafora, kata ini bisa dipakai untuk menjelaskan dampak beracun pada kelompok yang lebih besar atau rumit.

Absorpsi

Asam mefenamat sebagai ligan pembanding dan ligan alami memiliki nilai Papp lebih dari 0,90, maka semua ligan alami memiliki permeabilitas Caco-2 lebih tinggi dari asam mefenamat sebagai ligan pembanding. Sementara molekul dengan $\log BB < -1$ kurang terdistribusi ke otak. Dari hasil yang didapat dilihat bahwa gingerol, linalool, limonene, zingeron, zingiberenol dan anthocyanin dapat melewati sawar otak. Caco-2 terdiri dari sel-sel adenokarsinoma kolorektal epitel manusia. Caco-2 monolayer sel secara luas digunakan sebagai model in vitro dari mukosa usus manusia untuk memprediksi penyerapan obat yang diberikan secara oral. Untuk model prediktif pkCSM, permeabilitas Caco-2 yang tinggi akan memiliki nilai prediksi $> 0,90$.

Distribusi

VDss dianggap rendah jika di bawah 0,71 L/kg ($\log VDss < -0,15$) dan tinggi jika di atas 2,81 L/kg ($\log VDss > 0,45$). Hasil yang diperoleh semua senyawa memiliki VDss di atas 0,71 L/kg, anthocyanin dan limonen memiliki nilai tertinggi yaitu 0.994 L/kg dan 0.633 L/kg. Untuk senyawa yang diberikan, $\log BB > 0,3$ dianggap siap melewati sawar darah-otak sementara molekul dengan $\log BB < -1$ kurang terdistribusi ke otak. Senyawa gingerol, linalool, limonene, zingeron, zingiberenol dan anthocyanin dapat melewati sawar otak. Senyawa dengan $\log PS > -2$ dianggap menembus SSP, sedangkan senyawa dengan $\log PS < -3$ dianggap tidak dapat menembus SSP sehingga hanya anthocyanin yang memiliki $\log PS$ lebih kecil dari -3 dan mampu menembus SSP.

Metabolisme

Suatu senyawa dianggap sebagai penghambat sitokrom P450 jika konsentrasi yang dibutuhkan untuk menyebabkan penghambatan 50%. Prediktor akan menilai molekul apakah akan menjadi inhibitor sitokrom P450 atau tidak. Hasil yang didapat semua senyawa bukan penghambat sitokrom P450.

Ekskresi

Total Clearance Klirens obat diukur dengan konstanta proporsionalitas CL_{tot} , dan terjadi sebagai kombinasi klirens hepatic (metabolisme di hati dan bilier) dan klirens ginjal (ekskresi melalui ginjal). *Log clearance* total yang diprediksi (CL_{tot}) dari senyawa yang diberikan diberikan dalam log (ml/menit/kg). *Renal OCT2 substrat (Organic Cation Transporter 2)* adalah transporter pengambilan ginjal yang memiliki peran penting dalam disposisi dan pembersihan obat dan senyawa endogen ginjal. Substrat OCT2 memiliki potensi untuk interaksi yang merugikan dengan inhibitor OCT2 yang diberikan bersama.

Toksistas

AMES toxicity adalah metode yang banyak digunakan untuk menilai senyawa yang berpotensi mutagenik dengan menggunakan bakteri. Tes positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan kemungkinan dapat bertindak sebagai

karsinogen. Semua senyawa uji bebas dari mutagenik. *Oral Rat Chronic* merupakan paparan dosis rendah-sedang bahan kimia selama periode waktu yang lama yang menjadi perhatian penting dalam banyak strategi pengobatan. Toksisitas *T. Pyriformis* adalah bakteri protozoa, dengan toksisitasnya sering digunakan sebagai titik akhir toksik, dengan nilai $> -0,5 \log \mu\text{g/L}$ dianggap beracun. Hasil terbukti bahwa semua senyawa terbebas dari toksik. *Minnow toxicity* adalah nilai konsentrasi yang mematikan (LC_{50}) mewakili konsentrasi molekul yang diperlukan untuk menyebabkan kematian 50% dari *Flathead Minnows*. Model prediksi ini dibangun berdasarkan pengukuran LC_{50} untuk 554 senyawa. Untuk senyawa yang diberikan, $\log \text{LC}_{50}$ akan diprediksi. Nilai LC_{50} di bawah $0,5 \text{ mM}$ ($\log \text{LC}_{50} < -0,3$) dianggap sebagai toksisitas akut yang tinggi. Hasil terbukti bahwa semua senyawa terbebas dari toksik yang menyebabkan kematian.

5. Kesimpulan

Toksisitas senyawa gingerol, linalool, limonen, zingiberol, zingeron, anthocyanin dan melatonin sangat aman, terbukti dengan hasil dari toksisitas, kesamaan dan organ target.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Tidak ada

Kontribusi Penulis

ON melakukan penulisan manuskrip, pencarian ide, pencarian ligand dan protein, analisis data. AA merunning ke webserver. GH melakukan koreksi data dan penarikan kesimpulan

Pendanaan

Penelitian ini tidak menerima pendanaan eksternal

Daftar Pustaka

- Adam, Christopher Paul, and Van Vu Brantner. 2009. "Spending on New Drug Development." *Health Economics* 19 (1): 130-141. <https://doi.org/10.1002/hec>.
- Banerjee, Priyanka, Andreas O. Eckert, Anna K. Schrey, and Robert Preissner. 2018. "ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals." *Nucleic Acids Research* 46 (W1): W257-63. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>.

- Dalimartha, S. 2008. "Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 5." *Jakarta: Pustaka Bunda*.
- Giordano, Deborah, Carmen Biancaniello, and Angelo Argenio, Maria Antonia Facchiano. 2022. "Drug Design by Pharmacophore and Virtual Screening Approach." *Pharmaceuticals* 15 (5): 646. <https://doi.org/10.3390/ph15050646>.
- Hughes, J P, S Rees, S B Kalindjian, and K L Philpott. 2011. "Principles of Early Drug." *British Journal of Pharmacology* 162: 1239–49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
- Ilkafah, Ilkafah. 2018. "Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai Alternatif Terapi pada Penderita Gout Arthritis." *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)* 1 (1). <https://doi.org/10.35799/pmj.1.1.2018.19649>.
- Irawati, Irawati, Eniek Kriswiyanti, and A A Ketut Darmadi. 2018. "Pemanfaatan Tumbuhan Pekarangan sebagai Bahan Obat Alternatif di Desa Jimbaran, Kecamatan Kuta Selatan, Kabupaten Badung, Bali." *Journal of Biological Sciences* 70 (1): 64–70.
- Krylov, Anna, Theresa L Windus, Taylor Barnes, Eliseo Marin-rimoldi, Jessica A Nash, Benjamin Pritchard, Daniel G A Smith, et al. 2018. "Perspective : Computational Chemistry Software and its Advancement as Illustrated through Three Grand Challenge Cases for Molecular Science" 161725 (2017). <https://doi.org/10.1063/1.5052551>.
- Leach, Andrew R. 2001. "Molecular Modelling, Principle and Applications. 2nd ed." *London: Addison Wesley Longman*. <http://course.sdu.edu.cn/Download2/20211011140445728.pdf>.
- Luxminarayan, Lodha, Sharma Neha, Viswas Amit, and M.P. Khinchi. 2019. "The Stages of Drug Discovery and Development Process." *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 7 (6): 62–67.
- Maroon, Joseph C., Jeffrey W. Bost, and Adara Maroon. 2010. "Natural Anti-Inflammatory Agents for Pain Relief." *Surg Neurol Int* 1 (1).
- Parexel. 2011. "PAREXEL Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2011/2012. 1st ed." *USA: Barnett Educational Services*.
- Pranowo, Harno Dwi, Iqmal Tahir, and Ajidarma Widiatmoko. 2010. "Quantitative Relationship of Electronic Structure and Inhibition Activity of Curcumin Analogs on Ethoxyresorufin O-Dealkylation (EROD) Reaction." *Indonesian Journal of Chemistry* 7 (1): 78–82. <https://doi.org/10.22146/ijc.21717>.
- Prasad, Vinay, and Sham Mailankody. 2017. "Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues after Approval." *JAMA Internal Medicine* 177 (11): 1569–75. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>.
- Ramadhan, Afrianza Dafi, Nurul Islamy, M Ricky Ramadhian,. 2022. "Manfaat Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap Penurunan Intensitas Nyeri Rheumatoid Arthritis: Literature Review" 9: 37–40. *Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung*

- Valasani, Koteswara Rao, Jhansi Rani Vangavaragu, Victor W Day, and Shirley Shidu Yan. 2014. "Structure Based Design, Synthesis, Pharmacophore Modeling, Virtual Screening, and Molecular Docking Studies for Identify Cation of Novel Cyclophilin D Inhibitors." *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(3), 901-912. <https://doi.org/10.1021/ci5000196>
- Yang, Hongbin, Lixia Sun, Weihua Li, Guixia Liu, and Yun Tang. 2018. "In Silico Prediction of Chemical Toxicity for Drug Design using Machine Learning Methods and Structural Alerts." *Frontiers in Chemistry* 6 (February): 1-12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00030>.
- Zhang, Qi, Abhishek Khetan, and Süleyman Er. 2020. "Comparison of Computational Chemistry Methods for the Discovery of Quinone-Based Electroactive Compounds for Energy Storage." *Scientific Reports*, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79153-w>.