



Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara *in Silico*

Anjas Wilapangga

Doctoral Program of Pharmaceutical Sciences, faculty of pharmacy Universitas Pancasila, Jakarta 12640, Indonesia

Email: anjas@stikesbch.ac.id

Article Info:

Received: 21 Januari 2023
in revised form: 23 Maret 2023

Accepted: 27 April 2023

Available Online: 15 Mei 2023

Keywords:

Curcumin;
In Silico;
pkCMS;
ADME

Corresponding Author:

Anjas Wilapangga
Doctoral Program of
Pharmaceutical Sciences
faculty of pharmacy
Universitas Pancasila
Jakarta 12640
Indonesia
E-mail:
anjas@stikesbch.ac.id

ABSTRACT

Tyrosinase enzyme is an enzyme that plays an important role in melanin synthesis. This enzyme will oxidize the amino acid L-tyrosine into L- 3,4 dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) and convert L-DOPA into DOPAquinone. Tyrosinase protein from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor kojic acid is the target protein that will interact with the ligand (Drug Candidate), Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) is one of the medicinal plants of the Zingiberaceae family which is widely grown and used as a raw material for traditional medicine in Indonesia, the main content in Temulawak is curcumin which has antioxidant properties. Antioxidants in curcumin content can be used as ingredients for whitening preparations. In silico tests are used to predict pharmacokinetic activity and toxicity by docking using the Molegro Virtual Docker computer program. The receptor used was Protein Tyrosinase PDB code 3NQ1 with ligand KOJ_B_1351. Prediction of pharmacokinetic properties (ADME) and toxicity of Curcumin and Kojic Acid was performed using the pkCSM online tool program. Data analysis was performed by comparing the binding energy of docking results between Curcumin, Kojic Acid, and ligand on the target receptor. The in silico test results showed that the binding energy of Kurkumin = -142.766 kcal/mol, Kojic Acid = -60.6899 kcal/mol, and KOJ_B_1351 ligand = -62.266 kcal/mol. The results of in silico tests using the pkCSM online tool program show that Kurkumin compounds have good pharmacokinetic properties, and cause relatively low toxicity, and can be used as candidates for whitening materials.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Wilapangga.A.2023. Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara *in Silico*. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal), 3(2), 202-211.

ABSTRAK

Enzim tirosinase merupakan suatu enzim yang berperan penting pada sintesis melanin. Enzim ini akan mengoksidasi asam amino L-tirosine menjadi L-3,4 dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) dan mengubah L-DOPA menjadi DOPAquinone. Protein Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor kojic acid adalah protein target yang akan berinteraksi dengan ligan (Kandidat Obat), *Temulawak* (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah salah satu tumbuhan obat keluarga *Zingiberaceae* yang banyak tumbuh dan digunakan sebagai bahan baku obat tradisional di Indonesia, Kandungan utama Pada *Temulawak* ialah kurkumin yang mempunyai sifat Antioksidan. Antioksidan pada kandungan kurkumin dapat dijadikan bahan untuk sediaan Pemutih. Uji *in silico* digunakan untuk memprediksi aktivitas Farmakokinetik dan Toksisitas dengan melakukan docking menggunakan program komputer Molegro Virtual Docker. Reseptor yang digunakan menggunakan Protein Tyrosinase Kode PDB 3NQ1 dengan Ligan KOJ_B_1351. Prediksi sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas Kurkumin dan Asam Kojic dilakukan menggunakan program pkCSM online tool. Analisis data dilakukan dengan membandingkan energi ikatan hasil docking antara Kurkumin, Asam Kojic, dan Ligan pada reseptor target. Hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa energi ikatan Kurkumin = -142.766 kkal/mol, Asam Kojic = -60.6899 kkal/mol, dan Ligan KOJ_B_1351 = -62.266 kkal/mol. Hasil uji *in silico* menggunakan program pkCSM online tool menunjukkan bahwa senyawa Kurkumin mempunyai sifat farmakokinetik yang baik, dan menimbulkan toksisitas yang relatif rendah, serta dapat dijadikan kandidat sebagai Bahan Pemutih.

Kata Kunci: Curcumin; *In Silico*; pkCMS; ADME

1. Pendahuluan

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah salah satu tumbuhan obat keluarga *Zingiberaceae* yang banyak tumbuh dan digunakan sebagai bahan baku obat tradisional di Indonesia. Tumbuhan *temulawak* secara empiris banyak digunakan sebagai obat tunggal maupun campuran. Terdapat lebih dari 50 resep obat tradisional menggunakan *temulawak* [1]. Eksistensi *temulawak* sebagai tumbuhan obat telah lama diakui, terutama dikalangan masyarakat Jawa. Rimpang *temulawak* merupakan bahan pembuatan obat tradisional yang paling utama. Kasiat *temulawak* sebagai upaya pemelihara kesehatan, disamping sebagai upaya peningkatan kesehatan atau pengobatan penyakit. *Temulawak* sebagai obat atau bahan obat tradisional akan menjadi tumpuan harapan bagi pengembangan obat tradisional Indonesia sebagai sediaan fitoterapi yang kegunaan dan keamanan dapat dipertanggungjawabkan [2].

Indonesia merupakan negara tropis yang sangat berlimpah atas sinar matahari, sinar matahari sangat berperan penting untuk kelangsungan hidup seperti Pembentukan Vitamin D, Tetapi disisi lain banyak dampak negative yang diberikan sinar matahari bagi kelangsungan hidup seperti Terjadinya penuaan dini, kanker kulit serta Hiperpigmentasi [3]. *Hiperpigmentasi* adalah kondisi ketika area kulit tertentu menjadi lebih gelap daripada warna kulit di sekitarnya, Pigmentasi sebetulnya proses perlindungan kulit untuk melindungi paparan sinar matahari yang berlebihan, tetapi bagi Sebagian orang Pigmentasi pada kulit sangatlah mengganggu untuk estetika kehidupan, cara pencegahan hiperpigmentasi dapat dilakukan dengan pemberian sediaan topical pemutih kulit [4].

Pada Era Modern ini, banyak sekali produk-produk pemutih yang beredar dipasaran, dengan berbagai mekanisme kerja sesuai target yang diinginkan. Prinsip produk pemutih adalah untuk membantu menghambat proses pembentukan melanin

sehingga kulit akan terlihat cerah dan putih. Salah satu mekanisme penghambatan melanin pada kulit dengan cara menghambat aktivitas enzim tyrosinase. Contoh bahan pemutih yang sering jumpai seperti Asam salisilat, Vitamin C, Hidrokuionon dan Asam Kojat [5] Banyaknya Penelitian dan fakta dilapangan, bahwa penggunaan pemutih memberikan efek yang tidak baik dikulit, seperti penggunaan hidrokuinon yang berliih dapat menimbulkan efek iritasi serta kerusakan pada kulit[5], oleh sebab itu, pentingnya pengembangan produk baru yang berkhasiat sebagai pemutih serta memberikan efek yang baik untuk kulit. Pengembangan Bahan baru dapat dilihat aktivitasnya menggunakan suatu metode yang Bernama *in silico*, Molegro Docking adalah alat utama dalam bidang biologi molecular structural dengan bantuan computer untuk desain obat/ligan. Tujuan dari docking protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan dengan protein pada struktur tiga dimensi [5][6]–[8].

2. Metode Penelitian Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

Alat yang digunakan yaitu Laptop Asus dengan spesifikasi Windows 10 dengan 64-bit operating system, x64-based processor (AMD A4-9125 RADEON R3, 4 COMPUTE CORES 2C+2G, 2.30 GHz), Program Docking yang digunakan adalah Molegro Virtual Docker

Struktur Molekul Ligan dan optimasi

Kandungan Utama pada Temulawak yaitu curcumin [1][9]–[12], Kemudian senyawa curcumin dilanjutkan ke proses penggambaran struktur menggunakan aplikasi Chemdraw 20.0 yang dilanjutkan dengan bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D [13], Dalam bentuk isomer kandungan senyawa Temulawak yaitu (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione, Kemudian dilakukan optimalisasi menggunakan Tools MMFF94 Pada Chem 3D. Struktur protein reseptor yang digunakan adalah protein Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor kojic acid (PDB Kode 3NQ1) kode didapatkan dari hasil pencarian di Bank Data Protein.

Molekular Docking

Docking Molekul antara senyawa Curcumin pada Temulawak dengan menggunakan protein Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor kojic acid reseptor menggunakan Molegro Virtual Docker dan simpan dalam bentuk Sysbil2. Pada Tahapan tersebut, kita akan mencari sebuah rongga (cavity) dengan pendeteksian algoritma untuk menentukan atau mendeteksi tempat adanya ikatan protein dengan daerah aktif pada ligan. Pemilihan ligan yang terbentuk dan pemilihan ligan yang stabil kemudian dikombinasikan dengan MMFF94 sehingga menghasilkan ligan dengan pose yang baik/konsisten. Calon Pose yang diminimalkan energinya dalam sisi aktif menggunakan metode grid untuk mengevaluasi inyteraksi protein dengan ligan yang disimpan dalam bentuk Mol2 [13].

Fungsi Penilaian (Skor)

Bentuk validasi menggunakan berbagai evaluasi fungsional yang tersedia di Sysbil2. Algoritme Docker virtual Molegro menggunakan fungsi penilaian internal yang menggunakan Dockscore untuk memilih dan membedakan posisi untuk setiap

koneksi. Dockscore adalah evaluasi fungsional medan gaya yang menghitung energi interaksi ligan dan energi internal ligan [8].

Protein

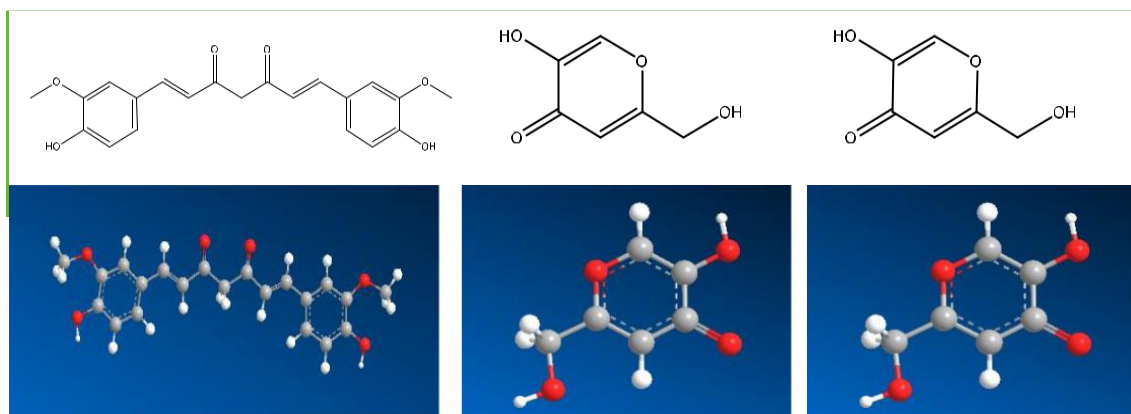
Struktur protein yang digunakan adalah protein Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor Kojic acid (PDB Kode 3NQ1) dengan Classification: OXIDOREDUCTASE/OXIDOREDUCTASE INHIBITOR, Organism(s): *Priestia megaterium* Expression System: *Escherichia coli* Mutation(s): No

Prediksi Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa (pkCMS)[14]

Prediksi sifat kimia yang dijelaskan seperti berat molekul (BM), Logaritma Koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antara atom yang dapat berotasi (Torson), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), dan Polar Surface Activity (PSA) dilakukan menggunakan aplikasi online pkCMS online tool [5]. Sedangkan untuk memprediksi sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) serta menguji Toksisitas dari senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351. Pertama kali yang harus dilakukan adalah senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351 digambarkan strukturnya dengan menggunakan aplikasi 2D ChemDraw, Kemudian dipindahkan ke Aplikasi 3D Chemdraw, Kemudian disimpan dalam format File*.sdf. Tahap Kedua, senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351 diterjemahkan dalam format SMILES dengan menggunakan Online SMILES Translator (<https://cactus.nci.nih.gov>). Dalam format SMILES senyawa akan dapat diproses menggunakan pkCMS online tool (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsfm>) untuk dapat memprediksi Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa. Untuk Dapat mengetahui dan memprediksi toksisitas (LD 50) peroral pada globally harmonized system (GSH) dengan menggunakan aplikasi online Protox Online Tool (https://tox-new.charite.de/prottox_II/).

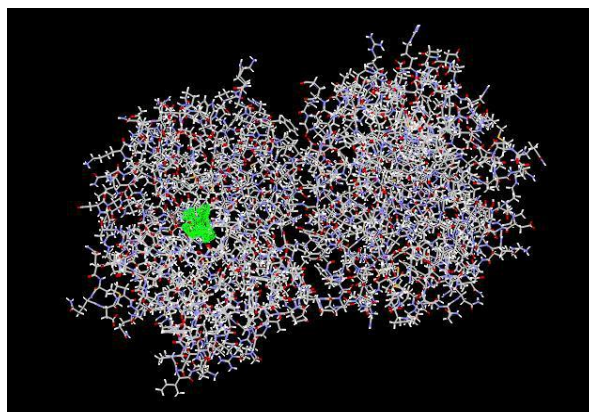
3. Hasil dan Pembahasan

Pembuatan Struktur menggunakan Aplikasi ChemDraw ditunjukkan pada gambar 1 (atas). Setelah pembuatan struktur dalam format 2D dilanjutkan dan di kopi dalam bentuk 3D ChemDraw dan dilanjutkan untuk proses Doking ditunjukkan dalam Gambar 1 (bawah).



Gambar 1. Struktur 2 dimensi (a) Kurkumin ; (b) Asam Kojic ; (c) Ligan KOJ_B_1351 (Atas) Struktur 3D yang kemudian disimpan dalam format SYBTL2 (a) Kurkumin; (b) Asam Kojic; (c) Ligan KOJ_B_1351 (Bawah)

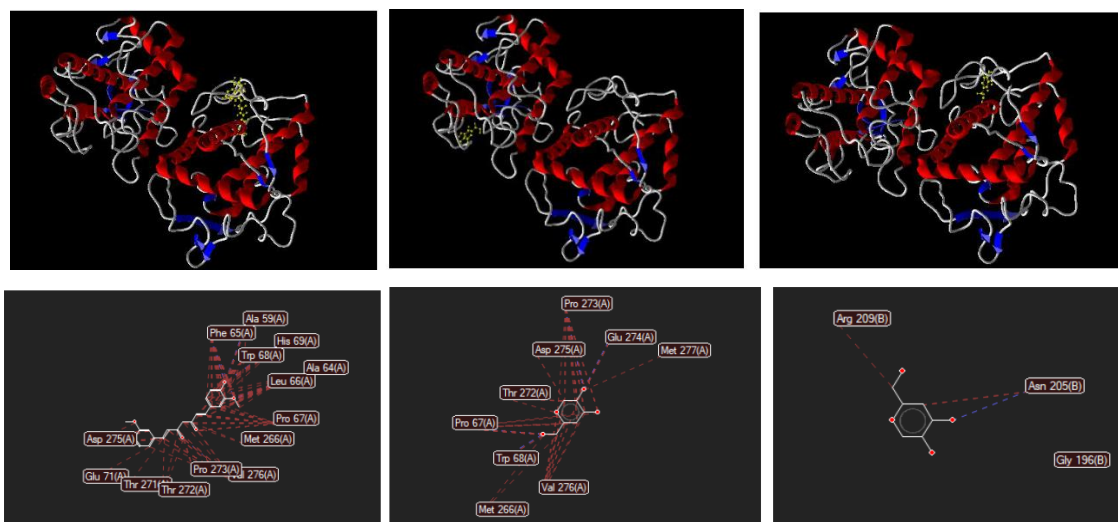
Reseptor Protein yang telah dilakukan pengunduhan kemudian dilakukan Doking dengan cara mengimport struktur pada Program Molegro Virtual Docker ditunjukkan pada Gambar 2. Hasil Deteksi tempat berinteraksinya antara ligan dan reseptor (Cavity) pada protein Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor Kojic acid (PDB Kode 3NQ1). Cavity yang digunakan adalah cavity 2 dengan volume 41.984 Ligan KOJ_B_1351.



Gambar 2. Reseptor Protein 3NQ1; Cavity 2 (41.984); Ligan : KOJ_B_1351

Hasil Prediksi Doking dan Interaksi dengan Asam Amino

Hasil Dari Interaksi Ligan dengan Reseptor Protein terdapat adanya interaksi ligan dengan Asam Amino pada Reseptor Tyrosinase from *Bacillus megaterium* in complex with inhibitor Kojic acid (PDB Kode 3NQ1). Daftar Asam Amino yang terlibat dalam interaksi doking dengan senyawa kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351 dengan reseptor 3NQ1 dapat dilihat pada Gambar 3 (Bawah) dan Tabel 1.



Gambar 3. Cavity 2 (Vol= 41.984) dan (a) Kurkumin; (b) Asam Kojic; (c) Ligan : KOJ_B_1351 (Atas) Asam-Asam Amino yang terlibat dalam proses interaksi senyawa (a) Kukumin (b) Asam kojic (c) Ligan : KOJ_B_1351 (H-Bond, electronic, steric) (bawah)

Tabel 1. Daftar Asam Amino yang terlibat dalam interaksi Terhadap senyawa (a) Kurkumin; (b) Asam Kojic (c) Ligan : KOI B 1351 (H-Bond, electronic, steric)

Ligand	Ikatan Hidrogen		Interaksi Elektrostatik		Interaksi Sterik dan Residu	
		dan Residu Asam Amino		dan Residu Asam Amino		Asam Amino
Kurkumin	5	Ala 59 (A)	0	-	1 4	Trp 68(A)
		His 69 (A)				His 69 (A)
		Leu 66(A)				Ala 59 (A)
		Phe 65(A)				Leu 66 (A)
		Val 276 (A)				Ala 64(A)
						Pro 67 (A)
						Phe 65(A)
						Met 266 (A)
						Val 276 (A)
						Pro 273 (A)
						Thr 272 (A)
						Thr 271(A)
						Glu 71(A)
	Asp 275(A)					
Asam Kojic	4	Pro 67 (A)	0	-	9	Trp 68 (A)
		Trp 68 (A)				Thr 272 (A)
		Glu 274 (A)				Asp 275 (A)
		Pro 273 (A)				Met 277(A)
						Glu 274(A)
						Pro 273(A)
	Pro 67(A)					
	Val 276(A)					
	Met 266(A)					
KOJ_B_1351	2	Gly 196 (B)	0	-	3	Arg 209 (B)
		Asn 205 (B)				Gly 196 (B)
						Asn 205 (B)

senyawa. Hasil Re-Docking dari ketiga senyawa dapat dilihat pada Tabel 2, yang menunjukkan bahwa kita dapat melihat hasil score kurkumin : -142.276; Asam Kojic : -60.6899; dan Ligan KOJ_B_1351 : -62.266 , dari data hasil rerank menunjukkan bahwa Asam Kojic memberikan energi lebih besar dibandingkan dengan kurkumin dan ligan KOJ_B_1351.

Tabel 2. Hasil Re-Docking menggunakan aplikasi Molegro Virtual Docker

Re Docking	Kurkumin	Asam Kojic	KOJ_B_1351
I	- 14 2.7 66	-60,6899	-62.266
II	- 126.6 09	-60,8703	-60.7436

Prediksi Sifat Fisikokimia, Framakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Menggunakan pkCMS

Dari hasil prediksi *In silico* terhadap sifat fisikokimia pada senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351 dapat dilihat pada tabel 3. Pada Penelitian [6] menjelaskan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai berat molekul lebih dari 500, memiliki nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5, mempunyai ikatan H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus -H dan N-H, lebih besar 5, dan mempunyai ikatan H aseptor (HBA) yang dinyatakan dengan adanya jumlah atom O dan N lebih besar 10. Dari hasil *in silico* ketiga senyawa menunjukkan bahwa ketiga senyawa mudah diabsorpsi.

Tabel 3. Hasil Prediksi *In silico* dan sifat fisikokimia pada senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_135

Parameter	Kurkumin	Asam Kojic	KOJ_B_1351
BM	368.385	142.11	142.11
Log P	3.3699	-0.1623	-0.1623
Torsion	8	1	1
HBA	6	4	4
HBD	2	2	2
PSA (A2)	156.532	56.351	56.351

Keterangan : BM = berat Molekul; Log P= Logaritma Koefisien partisi oktanol/air; Torsion= Ikatan antar atom yang dapat berotasi ; HBA= Hydrogen Bond Acceptors; HBD = Hydrogen Bond Donors; PSA = Polar Surface Activity. Hasil Prediksi *In silico* sifat Farmakokinetik (ADME) dan toksisitas pada senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351[8][6].

Menurut [7] berbicara tentang penyerapan yang baik ketika nilai penyerapan > 80% dan penyerapan yang buruk ketika <30> -2,5. Dari Tabel 4 terlihat nilai permeabilitas kulit (log Kp) senyawa kurkumin = -2.764, Asam Kojic = -3.157 dan Ligan KOJ_B_1351= -3.157, yang berarti nilai log Kp nya > -2 ,5 , sehingga dapat diprediksi bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki permeabilitas kulit yang baik. Obat dengan permeabilitas kulit yang baik dapat dipertimbangkan saat mengembangkan obat transdermal baru [8] Volume distribusi (VDS) adalah volume teoritis yang sesuai dengan dosis total obat yang harus terdistribusi secara merata untuk mendapatkan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah. Semakin tinggi nilai VD, semakin banyak obat terdistribusi di jaringan. Pires et al. (2015), suatu senyawa memiliki volume distribusi yang rendah jika nilai log VD < - 0,15 dan tinggi jika > 0,45.

Tabel 4. Prediksi in silico farmakokinetik dan toksisitas pada senyawa Kurkumin, Asam Kojic dan Ligan KOJ_B_1351

ADMET	Kurkumin	Asam Kojic	Ligan KOJ_B_1351
Intentional absorption (human) %	82.19	93.152	93.152
Skin Permeability (Log P)	-2.764	-3.157	-3.157
VDss (human) (Log L/kg)	-0.215	-0.086	-0.086
BBB Permeability (Log BB)	-0.562	0.077	0.077
CYP2D6 substrate (Ya/Tidak)	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2D6 inhibitor (Ya/Tidak)	Ya	Tidak	Tidak
Total Clearance (Log ml/min/kg)	-0.002	0.638	0.638
RenalOCT2substrate(Ya/Tidak)	Tidak	Tidak	Tidak
AMES Toxicity (Ya/Tidak)	Tidak	Tidak	Tidak
LD50 (mol/kg)	1.833	2.037	2.037

Keterangan : VDSS: Steady State Of Volume Distribution, BBB : Blood Brain Barrier, CYP2D6 : Cytochrome P2D6, Rebal OCT2: Renal Organic Cation Transporter 2

Berdasarkan tabel 4 terlihat nilai VDss (Stedy Mode distribusi volume Kurkumin= -0.143, Asam Kojic = -0.086 dan Ligan KOJ_B_1351 = -0.086 memiliki VDss < -0,15 dapat diprediksi bahwa semua koneksi ini dapat didistribusikan secara merata dalam plasma darah [14][15]. Kemampuan obat dalam melewati darah-otak (Blood brain) merupakan parameter penting untuk dipertimbangkan membantu mengurangi atau meningkatkan efek samping dan toksisitas efektivitas obat. Senyawa tersebut dikatakan mampu melewati penghalang darah-otak dengan baik jika dengan nilai log BB > 0,3. Dari Tabel 4 terlihat nilai log berat senyawa Kurkumin = -0.562, Asam Kojic = 0.077 dan Ligan KOJ_B_1351 = 0.077, sehingga dapat diprediksi bahwa semua turunan dari senyawa tersebut tidak cukup dapat melintasi penghalang darah-otak.

4. Kesimpulan

Hasil Analisis Doking, sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik pada ketiga senyawa menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki permeabilitas kulit yang baik, Pada Hasil doking menggunakan molegro virtual docker menunjukkan bahwa adanya ikatan reseptor protein dengan ligan Kurkumin dan dapat dikatakan bahwa nilai doking Kurkumin lebih baik dibandingkan dengan Asam Kojic sebagai standar Untuk Pemutih, Oleh sebab itu Kurkumin dapat direkomendasikan sebagai bahan untuk Pemutih.

Referensi

- [1] R. Pushpalatha, S. Selvamuthukumar, and ..., "Comparative insilico docking analysis of curcumin and resveratrol on breast cancer proteins and their synergistic effect on MCF-7 cell line," *J. Young ...*, 2017.

- [2] R. Mustarichie and D. Ramdhani, "In-silico study of compounds of Curcuma xanthorrhiza against enzyme tyrosinase sac and α -MSH," *Asian J. Pharm. Res.* ..., 2022.
- [3] A. R. Blaustein and C. Searle, "Ultraviolet Radiation," *Encycl. Biodivers. Second Ed.*, no. May, pp. 296-303, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-384719-5.00147-7.
- [4] A. Parthiban, R. Sivasankar, B. Rajdev, R. N. Asha, and ..., "Synthesis, in vitro, in silico and DFT studies of indole curcumin derivatives as potential anticancer agents," *J. Mol.* ..., 2022.
- [5] A. Haerani, A. Chaerunisa, Yohana, and A. Subarnas, "Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit," *Farmaka Univ. Padjadjaran Bdg.*, vol. 16, no. 2, pp. 135-151, 2018.
- [6] A. Prasetyo, E. Mumpuni, and R. R. Tjandrawinata, "Docking Molekular dari Trigonella foenum-graceum sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking," *J. Jamu Indones.*, vol. 4, no. 2, pp. 74-80, 2019, doi: 10.29244/jji.v4i2.132.
- [7] D. Krihariyani *et al.*, "Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) (Kandidat Suplemen Penguat Sistem Imun)," *Pros. Semin. Nas. Kesehat.*, pp. 251-257, 2019.
- [8] S. Hardjono, "Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul," *J. Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. 14, no. 2, pp. 246-255, 2017.
- [9] R. Mazieiro, R. R. Frizon, S. M. Barbalho, and ..., "Is curcumin a possibility to treat inflammatory bowel diseases?," *J. Med.* ..., 2018, doi: 10.1089/jmf.2017.0146.
- [10] V. T. Nguyen, T. M. Huynh, T. N. Q. Nguyen, and T. H. Le, "Enhancing the stability of synthesized curcumin by spray-drying microencapsulation with soy lecithin and gum Arabic," *Braz. J.* ..., 2021, doi: 10.1007/s43153-021-00124-3.
- [11] K. Girish, B. C. Channu, and A. R. Baba, "Synthesis and antibacterial activity of cobalt (II) complex of curcumin," ... *J. Pharm. Sci.*, 2019.
- [12] Z. Kocer, B. Aru, U. A. Sezer, G. Y. Demirel, and ..., "Process optimisation, biocompatibility and anti-cancer efficacy of curcumin loaded gelatine microparticles cross-linked with dialdehyde carboxymethyl cellulose," *J.* ..., 2019, doi: 10.1080/02652048.2019.1646337.
- [13] A. R. Puspaningtyas, "Molekular Docking Dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon Sebagai Antimikroba," *Stomatognatic*, vol. 9, no. c, pp. 39-47, 2012.
- [14] U. P. Ningsih and R. Novianty, "STUDI IN SILICO SENYAWA ARECOLINE (*Areca cathecu* L.) SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIDEPRESAN," vol. 02, no. 02, pp. 493-496, 2018.
- [15] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures," *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 9, pp. 4066-4072, 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.