



Skrining Studi *in Silico* Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus

Apriyani Pramudiyawati¹, Desi Eka Putri², Nurfadilah³, Anjas Wilapangga⁴

^{1,2,3}Program Studi Diploma Farmasi, Akademi Farmasi Persada Sukabumi, Indonesia.

⁴Jurusan D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada, Purwokerto, Indonesia.

*E-mail: aprie.kba30@gmail.com

Article Info:

Received: 18 November 2023
in revised form: 29 Januari 2024
Accepted: 1 Februari 2024
Available Online: 15 Februari 2024

Keywords:

Ekaliptus ;
Extract;
in Silico;
PkCSM

Corresponding Author:

Apriyani pramudiyawati
Jurusan D3 farmasi,
Akademi Farmasi Persada
Sukabumi,
Indonesia.
E-mail:
aprie.kba30@gmail.com

ABSTRACT

Many people in Indonesia use traditional medicine for selfmedication, but health professionals/doctors are generally still reluctant to prescribe or use it because many traditional medicinal products are not produced from scientific methods that can be accounted for both from the origin of ingredients, manufacturing methods, and the final product. One class of secondary metabolite compounds that have antibacterial activity is terpenoids. In the research of Rutdianti, Rudi Kartika, Partomuan Simanjuntak with the title "Isolation and Identification of Terpenoid Chemical Compounds from Ethyl Acetate Isolates of Eucalyptus Leaves (Eucalyptus Deglupta Blume)", there is one compound namely 6,10, 14-trimethyl-2-pentadecanone, the compound will be discussed in this journal. Predicted physicochemical properties such as: molecular weight (BM): 264.485 g/mol, logarithm of octanol/water partition coefficient (Log P): 6.0145, number of bonds between atoms that can rotate (Torsion) Hydrogen Bond Acceptors (HBA): 1, Hydrogen Bond Donors (HBD): 0, and Polar Surface Activity (PSA): 121.105 performed using the pkCSM online tool. Terpenoid compounds 6, 10, 14-trimethyl-2-pentadecanone were drawn 2D molecular structures with the Chem Bio Draw Ultra Version 10 programme, then saved in the form of *.df or *.pdb files. Then, the terpenoid compound 6, 10, 14-trimethyl-2-pentadecanone structure was translated into SMILES format using the help of Online SMILES Translator. A positive test result indicated that the compound was mutagenic and could therefore act as a carcinogen. It can be seen that the terpenoid compound 6, 10, 14-trimethyl-2-pentadecanone is predicted not to cause mutagenic effects. It can also be seen that the derivatives are predicted not to cause skin sensitisation. From the results of this molecular modelling study, it can be concluded that the compound 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone is most feasible to be synthesised and continued with its activity tests *in vitro* and *in vivo*, because it is predicted to have the best activity and does not have hepatotoxic effects and other toxicity effects.

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):

Pramudiyawati, A., Putri, D.E., Nurfadilah., Wilapangga, A. (2024). *Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 4(1), 39-46.

ABSTRAK

Penduduk di Indonesia banyak menggunakan pengobatan tradisional untuk pengobatan sendiri (selfmedication) akan tetapi profesi kesehatan/dokter umumnya masih enggan untuk meresepkan ataupun menggunakannya karena banyak produk bahan obat tradisional tidak dihasilkan dari metode ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan baik dari asal bahan, metode pembuatan, maupun produk akhirnya. Salah satu golongan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antibakteri adalah terpenoid. Pada penelitian milik Rutdianti, Rudi Kartika, Partomuan Simanjuntak dengan judul "Isolasi dan Identifikasi Senyawa Kimia Terpenoid Dari Isolat Etil Asetat Daun Ekaliptus (*Eucalyptus Deglupta Blume*)", terdapat satu senyawa yaitu 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon, senyawa tersebut yang akan dibahas di jurnal ini. Prediksi sifat fisikokimia seperti : berat molekul (BM) : 264.485 g/mol, logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P) : 6.0145, jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion) Hydrogen Bond Acceptors (HBA) : 1, Hydrogen Bond Donors (HBD) : 0, dan Polar Surface Activity (PSA) : 121,105 dilakukan dengan menggunakan pkCSM online tool. Senyawa terpenoid 6, 10, 14-trimetil-2-pentadekanon digambar struktur molekul 2D dengan program Chem Bio Draw Ultra Versi 10, selanjutnya disimpan dalam bentuk file *.df atau *.pdb. Kemudian, senyawa terpenoid 6, 10, 14-trimetil-2-pentadekanon strukturnya diterjemahkan menjadi bentuk format SMILES dengan menggunakan bantuan Online SMILES Translator. Hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen. Dapat dilihat bahwa senyawa terpenoid 6, 10, 14-trimetil-2-pentadekanon diprediksi tidak menimbulkan efek mutagenik. Selain itu dapat dilihat juga bahwa turunan tersebut diprediksi tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit. Dari hasil penelitian pemodelan molekul ini dapat disimpulkan bahwa senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon paling layak untuk disintesis dan dilanjutkan dengan uji aktivitasnya secara in vitro dan in vivo, karena diprediksi akan mempunyai aktivitas paling baik dan tidak mempunyai efek hepatotoksik serta efek toksisitas lainnya.

Kata Kunci: Ekaliptus; Ekstrak; in Silico; PkCSM

1. Pendahuluan

Tumbuhan merupakan sumber berbagai jenis senyawa kimia yang memiliki khasiat sebagai obat. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat merupakan warisan nenek moyang yang sejak dahulu kala dan telah banyak digunakan dalam kurun waktu yang cukup lama hampir diseluruh dunia[1].

Penduduk di Indonesia banyak menggunakan pengobatan tradisional untuk pengobatan sendiri (selfmedication) akan tetapi profesi kesehatan/dokter umumnya masih enggan untuk meresepkan ataupun menggunakannya karena banyak produk bahan obat tradisional tidak dihasilkan dari metode ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan baik dari asal bahan, metode pembuatan, maupun produk akhirnya. Obat tradisional yang beredar dan digunakan masyarakat Indonesia sebagian besar merupakan hasil standar produk konsumsi tidak berdasarkan hasil standardisasi farmasitikal[2].

Salah satu golongan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antibakteri adalah terpenoid. Terpenoid dapat bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri sehingga mengakibatkan rusaknya porin[3]. Terpenoida adalah merupakan komponen-komponen tumbuhan yang mempunyai bau dan dapat diisolasi dari bahan nabati dengan penyulingan disebut sebagai minyak atsiri. Minyak atsiri yang berasal dari bunga pada awalnya dikenal dari penentuan struktur secara sederhana, yaitu dengan perbandingan atom hidrogen dan atom karbon dari suatu senyawa terpenoid yaitu 8 : 5 dan dengan perbandingan tersebut dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut adalah golongan terpenoid[4]. Pada penelitian Rutdianti, Rudi Kartika, Partomuan Simanjuntak dengan judul "Isolasi dan Identifikasi Senyawa Kimia Terpenoid Dari Isolat Etil Asetat Daun Ekaliptus (*Eucalyptus Deglupta* Blume)", terdapat satu senyawa yaitu 6,10, 14-trimetil-2-pentadekanon, senyawa tersebut yang akan dibahas di jurnal ini.[5]

Ekaliptus merupakan tanaman spesies cepat tumbuh yang dikembangkan di Hutan Tanaman Industri (HTI) sebagai bahan baku pembuatan pulp dan kertas. Salah satu jenis ekaliptus yang diusahakan sebagai tanaman HTI adalah leda (*Eucalyptus deglupta* Blume). Ekaliptus selain dapat menjadi tanaman tegakan juga dapat digunakan sebagai obat herbal. Semua bagian tanaman ekaliptus mulai dari daun, akar, batang dan buahnya banyak digunakan dalam pengobatan tradisional untuk penyakit seperti, influenza, diabetes, tuberkulosis, malaria, sakit gigi, gigi tanular dan diare, batang ekaliptus globules sebagai antiviral terhadap virus hepatitis C.

Metode pengujian untuk mengetahui keberadaan kandungan senyawa kimia tanaman dikenal dengan istilah penapisan fitokimia. Penapisan fitokimia adalah pemeriksaan kandungan kimia untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung dalam suatu tumbuhan, baik secara kualitatif ataupun kuantitatif [6].

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan docking molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. Docking adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar. Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan atau Rerank Score (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar[7][8,9].

2. Alat dan Bahan

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah komputer merek Toshiba, sistem operasi Windows 10, 64 bit, prosesor Intel(R) Pentium(R) CPU P6100 @2.00 GHz, RAM 2,00 GB. Program yang digunakan meliputi Chem Bio Draw Ultra Versi 10 (CambridgeSoft), SMILES Translator, dan pkCSM. Bahan yang digunakan senyawa terpenoid 6,10,14-trimetil,2 pentadekanon yang didapatkan dari hasil penelitian Rutdianti, S., Kartika, R. & Simanjuntak, P. isolasi dan identifikasi senyawa kimia terpenoid dari isolat etil asetat daun ekaliptus (*Eucalyptus deglupta* Blume.). *Pros. Semin. Nas. Kim. 2017* 148-152 (2017).

Metode Penelitian

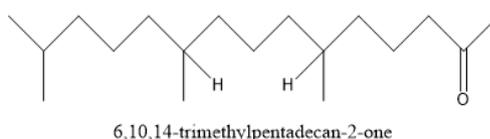
Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa

Prediksi sifat fisikokimia seperti : berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion); Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), dan Polar Surface Activity (PSA) dilakukan dengan menggunakan pkCSM online tool. Prediksi toksisitas dari

senyawa terpenoid 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon dilakukan dengan menggunakan pkCSM online tool. Senyawa terpenoid 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon digambar struktur molekul 2D dengan program Chem Bio Draw Ultra Versi 10, selanjutnya disimpan dalam bentuk file *.df atau *.pdb. Kemudian, senyawa terpenoid 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon strukturnya diterjemahkan menjadi bentuk format SMILES dengan menggunakan bantuan Online SMILES Translator. Setelah mendapatkan rumus smile senyawa CC(C)CCCC(C)([H])CCCC(C)([H])CCCC(C)=O, lalu di copy pastekan ke dalam aplikasi PkCSM serta analisa dalam tools ADMET.[10-12]

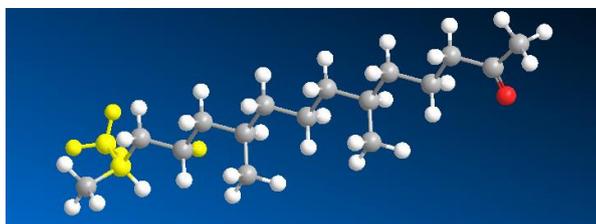
3. Hasil dan Pembahasan

Nama senyawa, struktur kimia, dan kode SMILES yang digunakan untuk pengujian prediksi fitokimia serta melakukan prediksi ADMET dengan menggunakan Tools PkCMS. Nama senyawa Senyawa Terpenoid 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon. Bentuk 2D dan 3D dari 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Bentuk 2D dari 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon

Hasil dari analisa PkCSM didapatkan data deskripsi molekul yang tertera pada tabel 1. Berdasarkan hasil skrining menggunakan Tools pKCSM yang tersaji pada tabel 1. Menunjukkan bahwa senyawa akan mudah diabsorpsi, karena secara teoritis menunjukkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitas rendah apabila mempunyai berat molekul lebih besar dari 500g/mol [10].



Gambar 2. Bentuk 3D dari 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon

LogP (logaritma koefisien partisi oktanol-air) adalah nilai yang menunjukkan lipofilisitas suatu senyawa, yaitu kecenderungannya untuk terdistribusi dalam fase lipofilik (oktanol) atau fase hidrofilik (air). Semakin tinggi nilai *LogP*, semakin lipofilik senyawa tersebut. menunjukkan bahwa senyawa tersebut *sangat lipofilik*. Ini berarti senyawa tersebut lebih mudah terlarut dalam fase lipofilik dari pada fase hidrofilik, dilihat dari nilai *log P* yang didapat sebesar 6.0145 berarti senyawa tersebut lebih mudah terlarut dalam fase lipofilik daripada fase hidrofilik. *Rotatable bonds* (ikatan rotasi) adalah ikatan tunggal yang memungkinkan rotasi bebas fragmen molekul. Jumlah ikatan rotasi dapat memengaruhi sifat fisikokimia dan farmakokinetik suatu senyawa. *Nilai Rotatable Bonds 12* menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki *rotasi yang*

cukup fleksibel. Acceptors (akseptor) mengacu pada atom atau gugus fungsi dalam suatu senyawa yang dapat menerima ikatan hidrogen. Jumlah akseptor dapat memengaruhi sifat fisikokimia dan farmakokinetik suatu senyawa. Nilai Acceptors 1 menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki satu atom atau gugus fungsi yang dapat menerima ikatan hydrogen. Senyawa dengan Donors 0 memiliki beberapa konsekuensi PKCSM, termasuk: Kelarutan: Senyawa mungkin kurang larut dalam pelarut polar. Penyerapan: Senyawa mungkin kurang mudah diserap melalui membran sel. Distribusi: Senyawa mungkin kurang mudah didistribusikan ke jaringan yang kaya air. Metabolisme: Senyawa mungkin kurang mudah dimetabolisme. Ekskresi: Senyawa mungkin kurang mudah diekskresikan melalui urin.

Tabel 1. Deskripsi Molekul

Parameter	Nilai	Satuan
Berat Molekul	264.485	g/mol
LogP	6.0145	-
Rotatable Bonds	12	-
Acceptors	1	-
Donors	0	-
Surface Area	121.105	Å ²

Berdasarkan hasil skrining Tools PkCSM dari data tersebut didapatkan hasil Kelarutan air: -7.431 (rendah) artinya Obat ini kurang larut dalam air, yang dapat mempengaruhi penyerapannya melalui usus. Permeabilitas kalsium karbonat: 1.524 artinya Obat ini dapat menembus dinding membran usus dengan baik. Penyerapan usus (manusia) sebesar 93.658% menunjukkan Sebagian besar obat ini dapat diserap ke dalam aliran darah setelah dikonsumsi oral. Permeabilitas kulit sebesar -2.331 (rendah), Obat ini sulit diserap melalui kulit. Sedang hasil PkCSM Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekstresi dan Toxicity dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil PkCSM Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekstresi dan Toxicity

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-7.431	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	1.524	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	93.658	Numeric (% Absorbed)
Absorption	Skin Permeability	-2.331	Numeric (log Kp)
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Categorical (Yes/No)

Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Distribution	VDss (human)	0.501	Numeric (log L/kg)
Distribution	Fraction unbound (human)	0.018	Numeric (Fu)
Distribution	BBB permeability	0.802	Numeric (log BB)
Distribution	CNS permeability	-1.553	Numeric (log PS)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	1.52	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.244	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.532	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.094	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	2.14	Numeric (log ug/L)

Toxicity	Minnow toxicity	-1.478	Numeric (log mM)
-----------------	-----------------	--------	------------------

Pada tabel 2 dijelaskan mengenai sistem Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) dari senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon. Substrat P-glikoprotein: Tidak, menandakan bahwa obat ini tidak terpengaruh oleh protein transporter P-glikoprotein yang dapat meningkatkan penyerapannya. Distribusi: Volume distribusi (VD_{ss}): 0.501 L/kg, menunjukkan distribusi obat dengan merata ke seluruh tubuh, tanpa konsentrasi yang signifikan di jaringan tertentu. Fraksi terikat (F_u): 0.018, mengindikasikan bahwa sebagian besar obat (98.2%) terikat pada protein darah, menyebabkan hanya sebagian kecil yang tersedia untuk aktivitas biologis. Permeabilitas sawar darah otak (BBB): 0.802, memungkinkan obat melewati sawar darah otak dengan baik, memungkinkan kerja di sistem saraf pusat. Permeabilitas sistem saraf pusat (CNS): -1.553, menunjukkan kesulitan obat menembus jaringan selain otak di sistem saraf pusat. Metabolisme: Substrat CYP2D6: Tidak, mengindikasikan bahwa enzim CYP2D6 tidak terlibat dalam metabolisme obat ini. Substrat CYP3A4: Ya, obat ini mengalami metabolisme melalui enzim CYP3A4. Inhibitor CYP1A2: Ya, menunjukkan kemampuan obat menghambat aktivitas enzim CYP1A2, berpotensi memengaruhi metabolisme obat lain. Inhibitor CYP2C19: Tidak, menandakan bahwa obat ini tidak menghambat aktivitas enzim CYP2C19. Inhibitor CYP2D6: Tidak, menandakan bahwa obat ini tidak menghambat aktivitas enzim CYP2D6. Inhibitor CYP3A4: Tidak, menandakan bahwa obat ini tidak menghambat aktivitas enzim CYP3A4. Ekskresi: Klirens total: 1.52 ml/menit/kg, mengindikasikan bahwa obat ini diekskresi dari tubuh dengan kecepatan sedang. Substrat OCT2 renal: Tidak, menunjukkan bahwa obat ini tidak dipengaruhi oleh protein transporter OCT2 ginjal, yang dapat mempengaruhi ekskresi melalui urine. Toksisitas: Toksisitas AMES: Tidak, obat ini tidak menunjukkan potensi mutagenik berdasarkan uji AMES. Dosis toleransi maksimum (manusia): 0.244 mg/kg/hari, merupakan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi oleh manusia yang relatif rendah. Inhibitor hERG I: Tidak, obat ini tidak memengaruhi saluran ion hERG I yang dapat menyebabkan aritmia jantung. Inhibitor hERG II: Tidak, obat ini tidak memengaruhi saluran ion hERG II yang dapat menyebabkan aritmia jantung. LD₅₀ (tikus oral): 1.532 mol/kg, merupakan dosis mematikan 50% untuk tikus melalui oral yang relatif tinggi. LOAEL (tikus oral kronis): 1.094 mg/kg_{bw}/hari, merupakan dosis terendah yang menimbulkan efek samping jangka panjang pada tikus yang relatif rendah. Hepatotoksisitas: Tidak, obat ini tidak menunjukkan potensi kerusakan hati. Sensitisasi kulit: Ya, obat ini dapat menyebabkan alergi pada kulit. Toksisitas T.Pyriiformis: 2.14 ug/L, obat ini bersifat beracun terhadap protozoa T.Pyriiformis pada konsentrasi yang tinggi. Toksisitas minnow: -1.478 mM, obat ini bersifat beracun terhadap ikan kecil minnow pada konsentrasi yang tinggi [13][14][7][15].

4. Kesimpulan

Senyawa ini memiliki potensi untuk mudah diabsorpsi karena memiliki berat molekul yang rendah, nilai LogP yang tinggi, dan rotasi yang cukup fleksibel. Namun, senyawa ini juga memiliki kemungkinan kurang larut dan diserap karena memiliki Donors 0

Referensi

- [1]. Lusi LRHDFWA. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus*. *Pharmacon*. 2016;5(2):282-9.

- [2]. Yuslianti ER, Bachtiar BM, Suniarti DF, Sutjiatmo AB. Natural Products Pharmaceutical Standardization Towards Phytopharmaca for Indonesian Traditional Medicine Development. *Dentika Dent J.* 2016;19(2):179–85.
- [3]. Muhaimin M, Ningsih KN, Latief M. Senyawa Turunan Terpenoid dari Ekstrak Aseton Daun Perepat (*Sonneratia alba*) dan Aktivitasnya Terhadap *Escherichia coli*. *J Indones Soc Integr Chem.* 2021 Sep;13(2):75–83.
- [4]. Terpenoida S, Steroida DAN. Senyawa terpenoida dan steroida. 2006;
- [5]. Mierza V, Ichسانی A, Sridevi A. Research Article : Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid Research Article: Isolation and Identification of Terpenoid Compounds.
- [6]. Perdana F, Ws D, Rd R. Penapisan fitokimia dan uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr. & Perry), daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walpers), serta daun jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) asal arboretum garut. *J Ilm Farm Bahari.* 2018;7(2):22–30.
- [7]. Kesuma D, Siswandono S, Purwanto BT, Hardjono S. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res.* 2018;3(1):1.
- [8]. Marin DE, Taranu I. Using In Silico Approach for Metabolomic and Toxicity Prediction of Alternariol. 2023;
- [9]. Merdekawati F. In silico toxicity prediction of 1-phenyl-1- (quinazolin-4-yl) ethanol compounds by using Toxtree , pkCSM and preADMET. 2018;8(2).
- [10]. Wilapangga A. Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara in Silico. 2023;3(2):203–11.
- [11]. Sari SW, Wilapangga A, Sari AN, Astriani S. Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L .) Untuk Prediksi Toksisitas. 2023;XIX(2):70–9.
- [12]. Kesehatan J, Science D, Febri FA, Chilfi T, Putri M, Salamah AF. Jurnal Bina Cipta Husada Vol . XIX , No . 1 2023 ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS PADA KANDUNGAN FENOLIK EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) MENGGUNAKAN IN SILICO pkCMS DAN PROTOX II. 2023;XIX(1):108–17.
- [13]. Kesehatan J, Science D, Issn I. STUDI IN SILICO POTENSI FARMAKOKINETIK TUJUH SENYAWA DARI TUMBUHAN BROTOWALI (*Tinospora cordifolia*) UNTUK. 2023;XIX(2):101–11.
- [14]. Aktivitas DAN, Brazilein I. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science.* 2020;1(1):76–90.
- [15]. Nursanti O, Farmasi PS, Militer FF, Pertahanan U, Indonesia R. PREDIKSI TOKSISITAS DAN FARMAKOKINETIKA UNTUK MENDAPATKAN. 2023;3(2):1–9.