

Evaluasi Komprehensif *in silico* Profil ADME Aqneursa dan Miplyffa: Strategi Seleksi Senyawa Baru yang Disetujui FDA untuk Terapi Niemann-Pick Tipe C

Annisha Noor Dienna^{1*}, Chynthia Azhari Utri², Sitti Ainun Hikmah³, Novalia Nurbaiti⁴

¹Program Studi Kimia, Universitas Lampung, Lampung, Indonesia

²Program Studi Kimia, Universitas Negeri Padang, Indonesia

³Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Widyia Nusantara, Indonesia

⁴Program Studi Fisika, Institut Teknologi dan Sains Nahdlatul Ulama Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Niemann-Pick tipe C (NPC) merupakan kelainan neurodegeneratif langka yang membutuhkan terapi baru. Profil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) merupakan faktor kritis dalam pengembangan obat. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi profil ADME secara komparatif dari dua senyawa baru yang disetujui FDA, Aqneursa dan Miplyffa, sebagai kandidat terapi NPC. Kajian *in silico* dilakukan menggunakan *software* berbasis web, SwissADME, untuk menganalisis sifat fisikokimia, lipofilisitas, kelarutan, farmakokinetik, dan kelayakan obat (*drug-likeness*). Hasil prediksi mengungkapkan bahwa Aqneursa memiliki profil yang sangat menguntungkan dengan berat molekul rendah (173.21 g/mol), lipofilisitas seimbang (Log P 0.66), kelarutan baik, absorpsi gastrointestinal tinggi, dan memenuhi semua parameter aturan *drug-likeness* (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge). Sebaliknya, Miplyffa menunjukkan tantangan farmakokinetik signifikan, termasuk berat molekul besar (505.90 g/mol), sifat sangat hidrofilik (Log P -0.21), polaritas tinggi (TPSA 202.65 Å²), absorpsi gastrointestinal rendah, dan melanggar berbagai aturan kelayakan obat. Meskipun keduanya diprediksi bukan substrat P-gp dan bukan inhibitor mayor CYP450, kedua senyawa juga diprediksi tidak dapat menembus *blood-brain barrier* (BBB). Aqneursa merupakan kandidat obat oral yang jauh lebih unggul dan layak dikembangkan lebih lanjut untuk NPC, sementara Miplyffa memerlukan strategi formulasi alternatif atau modifikasi struktur.

Kata kunci: ADME; Aqneursa; Miplyffa; NPC

ABSTRACT

Niemann-Pick disease type C (NPC) is a rare neurodegenerative disorder requiring new therapeutic options, where ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) profiles are critical for drug development. This study aimed to conduct a comparative in silico prediction of the ADME profiles of two novel FDA-approved compounds, Aqneursa and Miplyffa, as candidate therapies for NPC. The result in silico profiling was developed from the web-based tool, SwissADME, such as physicochemical characteristics, lipophilicity, solubility, pharmacokinetics, and drug-likeness. Aqneursa follows all the key drug-likeness rules (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), has a low molecular weight (173.21 g/mol), a well-soluble, a high gastrointestinal absorption, and a balanced lipophilicity (Log P 0.66). In contrast, Miplyffa presented significant pharmacokinetic challenges, including a high molecular weight (505.90 g/mol), extreme hydrophilicity (Log P -0.21), high polarity (TPSA 202.65 Å²), low GI absorption, and multiple violations of drug-likeness criteria. Although both compounds were predicted to be non-substrates of P-glycoprotein and non-inhibitors of major CYP450 enzymes, neither was predicted to cross the blood-brain barrier (BBB). In conclusion, Aqneursa is good for oral drugs and worthy of further development for NPC, whereas Miplyffa requires alternative formulation strategies or structural modifications.

Keywords: ADME; Aqneursa; Miplyffa; NPC

Received: 17-10-2025, Accepted: 30-01-2026, Online: 22-02-2026

*Corresponding author:
annishandienna@fmipa.unila.ac.id

PENDAHULUAN

Penyakit Niemann-Pick tipe C (NPC) merupakan kelainan neurodegeneratif langka yang disebabkan oleh mutasi pada gen *NPC1* atau *NPC2*, mengakibatkan akumulasi lipid, terutama kolesterol dan glikosfingolipid, di lisosom dan organel intraseluler lainnya. Patologi ini ditandai dengan disfungsi neurologis progresif, termasuk ataksia, distonia, kejang, dan penurunan kognitif, serta manifestasi viseral seperti hepatosplenomegaly (Rasmussen et al., 2023; Satapathy et al., 2021). Pendekatan terapeutik saat ini untuk NPC yang disetujui oleh FDA masih terbatas dan seringkali hanya mengurangi gejala tanpa mengatasi akar penyebab penyakit, sehingga terdapat kebutuhan mendesak untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan menargetkan mekanisme patofisiologis yang mendasarinya (EIFar et al., 2022; Guillot et al., 2021). Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang profil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) dari entitas molekuler baru (NME) yang potensial sangat krusial untuk memastikan keberhasilan translasi praklinis ke klinis dalam pengembangan obat untuk NPC.

Kajian *in silico* memainkan peran penting dalam farmakologi modern dengan menyediakan prediksi cepat dan hemat biaya mengenai sifat-sifat ADME suatu senyawa, sehingga memandu optimasi struktur dan mengurangi risiko kegagalan dalam tahap pengembangan obat yang lebih lanjut (EIFar et al., 2022; Singh & Nayak, 2023). Meskipun demikian, validasi eksperimental *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk mengkonfirmasi prediksi *in silico* dan memahami interaksi kompleks antara obat dan sistem biologis (M. K. Lee, 2020; O'Shea et al., 2022). Dalam konteks penyakit Niemann-Pick tipe C, profil ADME yang optimal mencakup absorpsi yang baik di saluran pencernaan jika diberikan secara oral, kemampuan menembus blood-brain barrier (BBB) untuk mencapai target terapeutik di sistem saraf pusat, metabolisme yang stabil untuk memperpanjang waktu paruh, dan ekskresi yang efisien untuk menghindari akumulasi toksik (Lu et al., 2014; Tashima, 2023). Pengembangan senyawa Aqneursa dan Miplyffa sebagai kandidat obat untuk NPC menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan, tetapi karakterisasi ADME mereka secara komprehensif belum sepenuhnya dieksplorasi, khususnya terkait dengan interaksi spesifik dengan protein transporter dan enzim metabolik yang relevan.

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan kajian *in silico* mendalam untuk memprediksi profil ADME dari senyawa Aqneursa dan Miplyffa, yang disetujui FDA pada tahun 2024, sebagai kandidat obat untuk penyakit Niemann-Pick tipe C, dengan fokus pada prediksi interaksi dengan transporter kunci seperti P-glikoprotein (P-gp) dan enzim sitokrom P450 (CYP450) yang terlibat dalam metabolisme obat (Keller et al., 2022; B. L. Lee et al., 2022). Pendekatan ini memberikan gambaran yang lebih akurat dan relevan dalam memahami perilaku farmakokinetik kedua senyawa tersebut, sekaligus membuka jalan bagi optimalisasi formulasi dan strategi dosis yang lebih efektif). Novelty dari penelitian ini terletak pada pemanfaatan model komputasi terbaru dan dataset yang diperbarui untuk memberikan prediksi yang lebih akurat dan relevan mengenai profil ADME kedua senyawa tersebut. Kecermatan dalam memetakan profil ADME molekuler baru sangat esensial, mengingat kompleksitas pada NPC yang melibatkan distribusi obat hingga mencapai target neurologis yang sulit ditangani oleh terapi konvensional. Research gap yang akan diatasi adalah kurangnya data komprehensif mengenai profil ADME Aneursa dan Miplyffa yang diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi dan strategi pemberian obat pada pasien NPC, sehingga berpotensi meningkatkan efikasi dan keamanan (Bajracharya et al., 2019; Joseph et al., 2023). Dengan pendekatan demikian, kedepannya diharapkan dapat dipenuhi kebutuhan terapi yang lebih aman, efektif, dan terukur pada pasien dengan NPC.

METODE PENELITIAN

Peralatan Komputasi

Semua simulasi dan pengolahan data dalam penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan sebuah laptop dengan sistem operasi Windows 11 64-bit. Spesifikasi perangkat meliputi prosesor Intel® Core™ i7-10510U (@2.30 GHz), memori RAM 16.0 GB, dan kartu grafis 128 MB dan SSD 1 TB.

Data

Dua senyawa farmakologis yang telah mendapatkan persetujuan dari *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2024 untuk terapi penyakit Niemann-Pick tipe C (NPC) diidentifikasi dan dikumpulkan dari situs web resmi FDA (<https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/new-molecular-entity-nme-drug-and-new-biologic-approvals>). Struktur kimia kedua senyawa tersebut diambil dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Representasi struktur kimia dari kedua senyawa yang akan diuji, dalam format *Simplified Molecular-Input Line-Entry System* (SMILES) diekstrak untuk digunakan pada tahap analisis komputasi berikutnya.

Prediksi Sifat Farmakokinetik (*in silico* ADME)

Profil farmakokinetik, yang mencakup aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), dari kedua senyawa tersebut diprediksi menggunakan platform web SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Prediksi dilakukan dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa ke dalam *server* tersebut. Parameter ADME yang dievaluasi meliputi Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, Lipofilitas, kelarutan dalam air, absorpsi di saluran gastrointestinal, permeasi *blood-brain barrier* (BBB), kepatuhan terhadap aturan Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge, skor bioavailabilitas oral, dan peringkat kemudahan sintesis.

Pengolahan dan Analisis Data

Data hasil prediksi dari SwissADME selanjutnya dianalisis untuk mengidentifikasi kecenderungan dan karakteristik dari masing-masing senyawa. Hasil analisis untuk setiap parameter kemudian divisualisasikan dalam bentuk tabel dan gambar agar dapat dilakukan perbandingan dan interpretasi yang komprehensif terhadap profil kedua senyawa obat tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Fisikokimia

Sifat fisikokimia merupakan determinan kunci dalam farmakokinetik senyawa, mencakup aspek kelarutan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Morak-Młodawska et al., 2023). Hasil analisis menggunakan *software* kimia komputasi SwissADME (Tabel 1) mengungkap perbedaan mendasar dalam profil fisikokimia antara senyawa Aqneursa dan Miplyffa, yang secara langsung berdampak pada sifat farmakokinetiknya. Perbedaan dalam kompleksitas struktur ini ternyata mempengaruhi sifat farmakokinetik keduanya. Senyawa Aqneursa, dengan berat molekul (MW) 173.21 g/mol, berada di dalam batas optimal (150-500 g/mol) dan mematuhi prinsip-prinsip *drug-likeness* seperti aturan Lipinski. Berat molekul penting dalam menentukan dosis yang tepat dalam formulasi obat serta distribusinya dalam tubuh. Berat molekulnya yang rendah memfasilitasi difusi pasif melalui membran bilayer lipid, yang menjadi rute utama absorpsi untuk sebagian besar obat (Stielow et al., 2023).

Parameter berupa fraksi Csp3 yang tinggi pada senyawa Aqneursa yaitu sebesar 0.75, mengindikasikan struktur yang jenuh dan rigid, dan berkontribusi pada stabilitas metabolik yang lebih baik (Wang et al., 2024). Fraksi Csp3 yang tinggi tidak hanya mengindikasikan saturasi struktural tetapi secara langsung berkontribusi pada stabilitas metabolik. Selain itu, senyawa ini memiliki jumlah ikatan rotasi yang moderat yaitu 5, menyeimbangkan antara fleksibilitas konformasi dan kemampuan penetrasi membran, serta *Total Polar Surface Area* (TPSA) sebesar 66.40 Å² berada dalam rentang ideal, mempengaruhi kemampuan obat untuk menembus membran sel dan berinteraksi dengan targetnya (Hamed et al., 2023). Profil keseluruhan Aqneursa ini mengisyaratkan potensi permeabilitas membran yang sangat baik dan kemungkinan bioavailabilitas oral yang menguntungkan.

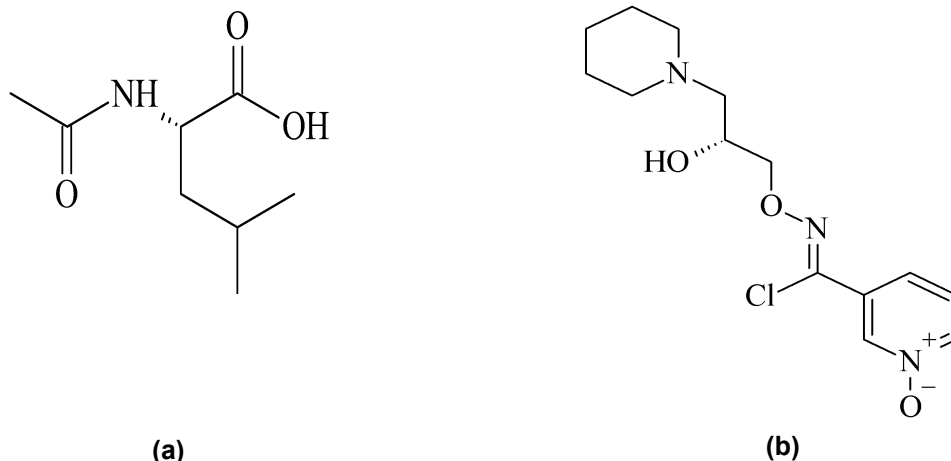
Sebaliknya, senyawa Miplyffa menunjukkan profil fisikokimia yang lebih kompleks dan berada di luar batasan ideal untuk senyawa obat oral. Berat molekulnya yang besar (505.90 g/mol) telah melampaui batas atas 500 g/mol. Hal ini menyulitkan proses absorpsi di usus. Nilai TPSA yang sangat tinggi (202.65 Å²) jauh melampaui batas optimal polaritas (<130 Å²). Jumlah ikatan rotasi (11) melebihi batas fleksibilitas yang disarankan (<9), dan jumlah akseptor ikatan hidrogen yang banyak (12) serta donor (5) dapat berkontribusi pada kelarutan air tetapi berpotensi mengurangi permeabilitas (Abdallah et al., 2024). Meskipun fraksi Csp3 (0.55) masih dalam rentang yang dapat diterima, tetapi secara keseluruhan Miplyffa mengindikasikan tantangan serius

untuk bioavailabilitas oral.

Tabel 1. Sifat Fisikokimia Senyawa Aqneursa dan Miplyffa

	Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Sifat Fisokimia	Rumus	C ₈ H ₁₅ NO ₃	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₁₀
	Berat Senyawa	173.21 g/mol	505.90 g/mol
	Fraksi CSP3	0.75	0.55
	Jumlah ikatan rotasi	5	11
	Akseptor ikatan hidrogen	3	12
	Donor ikatan hidrogen	2	5
	Molar Refractivity	45.34	123.92
	TPSA	66.40 Å ²	202.65 Å ²

Secara keseluruhan, Aqneursa jelas merupakan senyawa yang lebih unggul untuk obat oral berdasarkan parameter fisikokimia ini. Profilnya yang compact (MW rendah), polaritas seimbang (TPSA optimal), dan fleksibilitas yang seimbang menjadikannya sesuai dengan pedoman *drug-likeness*. Sementara itu, Miplyffa menghadapi banyak halangan, terutama karena ukuran molekul dan polaritasnya yang berlebihan, yang biasanya memerlukan formulasi kompleks atau modifikasi struktur untuk mencapai bioavailabilitas yang memadai. Jika hanya berpedoman pada data ini, Aqneursa memiliki probabilitas keberhasilan yang jauh lebih tinggi sebagai obat oral dibandingkan Miplyffa.



Gambar 1. Struktur Senyawa (a) aqneursa dan (b) miplyffa

Koefisien Partisi (Log P)

Data lipofilisitas yang disajikan di Tabel 2 dan hasil analisis profil fisikokimia pada senyawa Aqneursa dan Miplyffa semakin memperjelas perbedaan karakteristik farmakokinetik yang dimiliki. Nilai Log $P_{o/w}$ (koefisien partisi oktanol-air) Aqneursa sebesar 0.66 mengonfirmasi profil hidrofilik-lipofilik yang berada dalam rentang ideal (biasanya 0 hingga 3) untuk obat-obatan oral. Kesimbangan yang baik antara kelarutan dalam lemak (memfasilitasi penetrasi melalui membran biologis yang bersifat lipofilik) dan kelarutan dalam air (diperlukan untuk disolusi dalam cairan usus) sangat diperlukan terutama untuk absorpsi di saluran pencernaan (Gupta et al., 2013).

Tabel 2. Sifat Lipofilisitas Senyawa Aqneursa dan Miplyffa

	Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Lipofilisitas	Log $P_{o/w}$	0.66	-0.21

Sebaliknya, nilai Log $P_{o/w}$ Miplyffa yang negatif (-0.21) secara tegas mencerminkan karakter yang sangat hidrofilik. Ditinjau bersama dengan TPSA yang sangat besar (202.65 Å²), profil ini konsisten dengan senyawa yang diperkirakan, yaitu memiliki kesulitan besar dalam melintasi membran biologis. Kombinasi sifat sangat polar dan berat molekul tinggi pada Miplyffa semakin

memperkuat prediksi bahwa senyawa ini kemungkinan besar memerlukan rute pemberian parenteral. Dengan demikian, data lipofilisitas ini tidak hanya memperkuat kesimpulan sebelumnya tetapi juga semakin menegaskan kelayakan Aqneursa sebagai kandidat obat oral.

Kelaurutan dalam air

Kelaurutan senyawa merupakan hal yang sangat penting dalam menentukan keberhasilan suatu senyawa obat dalam mencapai target biologis, seperti protein atau situs aktif. Senyawa yang terlalu larut dalam air (hidrofilik) mengalami kesulitan menembus membran sel yang tersusun atas lapisan lipid, sehingga penetrasi sel terhambat. Sebaliknya, senyawa yang terlalu hidrofobik akan mengalami kesulitan saat diedarkan dalam cairan tubuh, sehingga distribusinya ke target menjadi terbatas. Oleh karena itu, keseimbangan antara sifat hidrofilik dan lipofilik sangat diperlukan untuk memastikan kelaurutan yang cukup sekaligus kemampuan penetrasi membran yang optimal guna mencapai efektivitas terapeutik yang diinginkan (Amin et al., 2025).

Senyawa Aqneursa diklasifikasikan sebagai senyawa dalam kategori sangat mudah larut hingga mudah larut. Tabel 3 menunjukkan kelaurutan senyawa Aqneursa memiliki nilai Log S (ESOL) sebesar -0.91 dan Log S (SILICOS-IT) yang identik, yaitu -0.91. Meskipun model Ali memberikan prediksi yang sedikit lebih rendah (Log S = -1.49), nilai ini tetap berada dalam rentang yang mengindikasikan kelaurutan yang baik. Konsistensi antara model ESOL dan SILICOS-IT memberikan keyakinan yang kuat bahwa Aqneursa memiliki sifat hidrofilik yang memadai. Karakteristik ini merupakan aset yang kritical untuk bioavailability oral, karena memastikan bahwa senyawa dapat terlarut dengan baik dalam saluran pencernaan sebelum diabsorpsi (Almasri et al., 2022; Bhalani et al., 2022).

Tabel 3. Kelaurutan dalam Air Senyawa Aqneursa dan Miplyffa

Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Log S (ESOL)	-0.91	-0.44
Class	Sangat Larut	Sangat Larut
Log S (Ali)	-1.49	-0.61
Class	Sangat Larut	Sangat Larut
Log S (SILICOS-IT)	-0.91	-2.07
Class	Larut	Larut

Senyawa Miplyffa yang diprediksi oleh model komputasi menunjukkan hasil yang variatif. Model ESOL dan Ali memprediksi kelaurutan yang sangat tinggi, dengan nilai Log S masing-masing sebesar -0.44 dan -0.61, dengan klasifikasi sangat mudah larut. Nilai ini bahkan lebih baik (lebih tinggi) daripada yang diprediksi untuk Aqneursa, menunjukkan kelaurutan yang sangat unggul. Hal ini kontras dengan prediksi dari model SILICOS-IT, yang memberikan gambaran yang berbeda secara signifikan dengan nilai Log S -2.07

Tetapi hasil prediksi dari model SILICOS-IT memberikan hasil yang berbeda secara, nilai Log S -2.07, meskipun masih tergolong mudah larut, nilai ini jauh lebih rendah. Perbedaan antar model ini mengindikasikan bahwa prediksi kelaurutan Miplyffa mungkin sangat sensitif terhadap algoritma yang digunakan, dan diperlukan data eksperimental untuk memvalidasi nilai yang lebih akurat.

Jika mengacu dari dua model (ESOL dan Ali), Miplyffa muncul sebagai senyawa dengan potensi kelaurutan air yang lebih unggul (Log S -0.44 dan -0.61) dibandingkan Aqneursa (Log S -0.91 dan -1.49). Namun, ketidaksesuaian yang mencolok dari prediksi model SILICOS-IT untuk Miplyffa (-2.07) dibandingkan dengan prediksinya untuk Aqneursa (-0.91) memberikan catatan penting. Perbedaan ini menyoroti ketidakpastian yang lebih besar dalam memprediksi perilaku kelaurutan Miplyffa. Oleh karena itu, meskipun Miplyffa secara numerik terlihat lebih baik berdasarkan sebagian model, Aqneursa dapat dianggap memiliki profil yang lebih bagus dari segi keandalan prediksi (predictability) dan konsistensi antar model. Konsistensi ini mengurangi risiko dalam tahap pengembangan obat selanjutnya. Keputusan akhir harus mempertimbangkan integrasi dengan parameter lain seperti permeabilitas (log P), di mana keseimbangan optimal antara kelaurutan dan permeabilitas yang akan menentukan kandidat terbaik (Caldwell et al., 2024).

Farmakokinetik

Aspek selanjutnya adalah kemampuan penyerapan senyawa di saluran pencernaan (GI

absorption). Hal ini merupakan hal yang sangat penting juga, mengingat obat pada umumnya diberikan secara oral sehingga harus melalui proses distribusi di lambung dan metabolisme dalam sistem pencernaan (Alqahtani et al., 2021). Berdasarkan data farmakokinetik yang disajikan pada Tabel 4, senyawa Miplyffa menunjukkan beberapa karakteristik yang perlu diperhatikan sebagai obat oral. Hal ini dikarenakan, senyawa ini memiliki nilai absorpsi gastrointestinal (GI absorption) yang rendah (Low), konsisten dengan analisis sebelumnya mengenai sifat fisikokimianya yang tidak menguntungkan, seperti berat molekul yang besar (505.90 g/mol) dan polaritas tinggi (TPSA 202.65 Å²). Nilai permeasi kulit (skin permeation) yang sangat rendah, yaitu -11.57 cm/s, semakin memperkuat gambaran bahwa senyawa ini memiliki kemampuan penetrasi yang sangat lemah melalui membran biologis.

Akumulasi lipid di neuron dan sel glial sistem saraf pusat (SSP) merupakan tanda utama dari patologi penyakit Niemann-Pick tipe C. Kandidat obat harus mampu mencapai tempat aksi di dalam otak. Suatu senyawa yang menunjukkan kegagalan menembus BBB secara pasif, mengindikasikan bahwa efikasi terhadap gejala neurologis NPC akan sangat terbatas (Rasmussen et al., 2023; Zheng et al., 2018). Kedua senyawa ini diperkirakan hanya dapat mengatasi komplikasi sistemik di perifer tetapi gagal untuk menghentikan atau mengatasi masalah kerusakan neurologis yang progresif. Hasil simulasi *in silico*, senyawa Aqneursa dan Miplyffa diprediksi bahwa keduanya bukan merupakan *BBB permeant*. Kemampuan suatu senyawa untuk menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB) merupakan prasyarat kritis untuk mencapai target aksi di sistem saraf pusat (SSP) dan mengatasi manifestasi neurologis dari NPC (Sitarska et al., 2021).

Salah satu transporter efuks utama yang berperan sangat penting dalam membatasi penetrasi berbagai senyawa termasuk obat-obatan ke dalam sistem saraf pusat (SSP) dengan cara memompa kembali senyawa-senyawa tersebut ke dalam sirkulasi darah, pada *blood-brain barrier* (BBB), adalah P-glycoprotein (P-gp). Pada penyakit Niemann-Pick tipe C (NPC) yang menyerang sistem saraf pusat, suatu obat yang diberikan harus mempertimbangkan interaksi obat tersebut dengan P-gp.

Tabel 4. Sifat Farmokinetik Senyawa Aqneursa dan Miplyffa

	Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Farmokinetik	Penyerapan GI	Tinggi	Rendah
	BBB permeant	Tidak	Tidak
	P-gp substrat	Tidak	Tidak
	Penghambat CYP1A2	Tidak	Tidak
	Penghambat CYP2C19	Tidak	Tidak
	Penghambat CYP2C9	Tidak	Tidak
	Penghambat CYP2D6	Tidak	Tidak
	Penghambat CYP3A4	Tidak	Tidak
	Perembesan Kulit	-6.99 cm/s	-11.57 cm/s

Dari hasil prediksi *in silico* untuk senyawa Aqneursa dan Miplyffa mengungkapkan profil yang menguntungkan karena keduanya bukan merupakan substrat P-gp. Sifat ini menghindarkan kedua senyawa tersebut dari mekanisme efuks aktif oleh P-gp, yang tidak hanya mencegah pengeluaran mereka dari SSP tetapi juga merupakan prasyarat untuk mencapai bioavailabilitas yang memadai, asalkan tantangan farmakokinetik seperti absorpsi dapat diatasi.

Berdasarkan parameter farmakokinetik terutama dalam penghambatan enzim sitokrom P450 (CYP), senyawa Aqneursa dan Miplyffa menunjukkan hasil yang sangat menguntungkan sebagai obat karena diprediksi bukan merupakan inhibitor bagi kelima isoenzim CYP mayor, yaitu CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Kelima isoenzim ini berperan penting dalam metabolisme obat di hati dan juga dapat mempengaruhi metabolisme obat yang digunakan dalam pengobatan Niemann-Pick disease type C (NPC). Tidak adanya aktivitas inhibisi terhadap enzim-enzim kunci dalam metabolisme obat ini mengindikasikan potensi risiko interaksi obat yang rendah apabila Miplyffa dan Aqneursa diberikan bersamaan dengan obat lain yang dimetabolisme oleh jalur tersebut (Qin et al., 2020). Data ini merupakan aset yang berharga, karena dari data ini dapat memprediksi kemampuan senyawa obat dalam menghindari kompleksitas terkait interaksi farmakokinetik. Meskipun Miplyffa memiliki tantangan dalam hal absorpsi gastrointestinal yang rendah, dari perspektif metabolisme dan interaksi obat, senyawa ini menawarkan profil keamanan

yang menguntungkan dan dapat dianggap lebih aman dari senyawa yang memiliki aktivitas inhibisi CYP.

Kelayakan obat dan Kemudahan Sintesis

Senyawa Aqneursa menunjukkan profil kelayakan obat (*druglikeness*) yang sangat ideal berdasarkan evaluasi terhadap lima aturan farmakokinetika. Senyawa ini memenuhi seluruh kriteria dalam aturan Lipinski (Rule of Five), Ghose, Veber, Egan, dan Muegge tanpa adanya satu pelanggaran pun. Kepatuhan yang sempurna terhadap berbagai aturan ini mengindikasikan bahwa Aaneursa memiliki properti fisikokimia yang seimbang, yang secara statistik memiliki probabilitas tinggi untuk memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Karakteristik ini mencakup kemungkinan berat molekul (MW), lipofilisitas (Log P), jumlah donor dan penerima ikatan hidrogen, rotasi ikatan yang fleksibel (rotatable bonds), dan luas permukaan polar (TPSA) yang seluruhnya berada dalam rentang yang dianggap optimal untuk obat oral.

Berbeda dengan Aqneursa, senyawa Miphyffa menunjukkan beberapa pelanggaran kritis terhadap semua aturan kelayakan obat yang diuji. Senyawa ini tidak memenuhi standar pada aturan Lipinski (2 pelanggaran, termasuk MW > 500), Ghose (2 pelanggaran, termasuk MW>480 dan WLOGP<0.4), Veber (2 pelanggaran: rotatable bonds>10 dan TPSA>140), Egan (1 pelanggaran: TPSA>131.6), dan Muegge (3 pelanggaran, termasuk XLOGP3<-2 dan TPSA>150). Pola pelanggaran yang konsisten ini, terutama pada berat molekul yang terlalu besar dan sifat yang terlalu polar (ditunjukkan oleh nilai TPSA yang sangat tinggi dan log P yang sangat rendah), memberikan sinyal yang kuat bahwa Miphvffa mungkin akan mengalami kesulitan yang besar dalam hal absorpsi gastrointestinal dan permeabilitas membran.

Tabel 5. Parameter Kelayakan Obat

	Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Profil Kelayakan Obat	Lipinski	Ya	No; 2 Pelanggaran: MW>500
	Ghose	Ya	No; 2 Pelanggaran: MW>480, WLOGP<-0.4
	Veber	Ya	No; 2 Pelanggaran: Rotors>10, TPSA>140
	Egan	Ya	No; 1 Pelanggaran: TPSA>131.6
	Muegge	Ya	No; 3 Pelanggaran: XLOGP3<-2, TPSA>150, H-acc>10

Secara komparatif, Aqneursa jelas merupakan senyawa obat yang jauh lebih unggul dan layak untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi oral. Kepatuhan penuhnya terhadap semua aturan *druglikeness* dan skor bioavailabilitas yang tinggi (0.85) memberikan keyakinan yang kuat bahwa senyawa ini akan memiliki sifat farmakokinetik yang dapat diprediksi dan menguntungkan. Sebaliknya, banyaknya pelanggaran aturan dan skor bioavailabilitas yang sangat rendah (0.11) pada Miplyffa menjadikannya kandidat yang sangat tidak ideal untuk rute pemberian oral.

Tabel 6. Kemudahan Sintesis

	Parameter	Aqneursa	Miplyffa
Kimia Medisinal	PAINS	0 Peringatan	0 Peringatan
	Brenk	0 Peringatan	4 Peringatan
	Leadlikeness	Tidak; 1 Pelanggaran: MW<250	Tidak
	Synthetic accessibility	1.73	4.34

Berdasarkan Tabel 6, Synthetic Accessibility (SA) pada senyawa aqneursa mempunyai angka yang sangat rendah, yaitu 1.73. Skor SA menunjukkan bahwa senyawa ini sangat mudah disintesis di laboratorium. Senyawa Aqneursa (C₈H₁₅NO₃) yang terdiri dari atom karbon beserta

gugus fungsi amina dan ester. Sintesis Aqnersa dapat dilakukan dengan langkah-langkah yang tidak rumit dengan bahan baku yang tersedia secara komersial. Keunggulan dalam sintesis ini yaitu kemudahan dalam sintesis dan mengoptimasi biaya dalam pengembangan obat, sehingga dapat mempercepat optimasi proses dalam skala besar yang bisa menekan biaya manufaktur secara signifikan. Selain itu, parameter PADS maupun Brenk tidak dapat menunjukkan potensi toksisitas dan reaktivitas Aqnersa yang tidak dapat diterima secara gugus fungsional (Hemmerich & Ecker, 2020; Saito et al., 2017). Meskipun berat molekul < 250 Da, secara keseluruhan Aqnersa bisa dijadikan sebagai senyawa obat untuk disintesis dan dioptimasi lebih lanjut.

Sebaliknya, Miplyffa memiliki skor Synthetic Accessibility yang jauh lebih tinggi, yaitu 4.34. Skor ini mencerminkan kompleksitas sintesis yang signifikan. Molekul yang besar ($C_{20}H_{28}ClN_3O_{10}$), dengan adanya atom klor (Cl) memerlukan langkah halogenasi spesifik, serta banyaknya gugus fungsi yang reaktif (termasuk 12 akseptor ikatan H dan 5 donor), menuntut strategi sintesis multistap yang rumit. Hal ini melibatkan perlindungan dan deproteksi gugus fungsi, kontrol stereokimia yang ketat (jika ada stereoisomer), dan pemurnian yang sulit pada setiap tahapnya. Tingginya skor SA ini perlu memperhitungkan masalah biaya pengembangan yang lebih tinggi, waktu yang lebih lama untuk menghasilkan bahan uji klinis, dan tantangan skalabilitas yang merupakan faktor penentu dalam kelayakan komersial suatu obat.

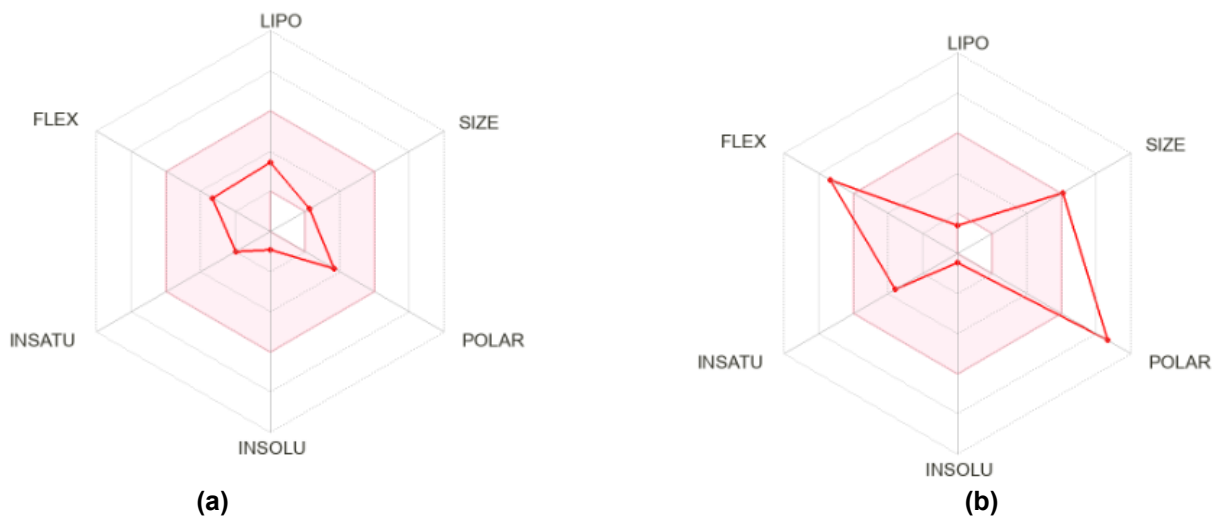
Tabel 7. Parameter Senyawa Obat Oral

Parameter	Aqnersa	Miplyffa
Berat Molekul (MW) \leq 500 g/mol	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
TPSA \leq 140 Å ²	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Ikatan Hidrogen Donor \leq 5	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Ikatan Hidrogen Akseptor \leq 10	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Ikatan yang Dapat Berotasi \leq 10	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Penyerapan GI	Tinggi	Rendah
BBB permeant	Tidak Menembus	Tidak Menembus
P-gp substrat	Bukan substrat	Bukan Penghambat
Penghambat CYP1A2	Bukan Penghambat	Bukan Penghambat
Penghambat CYP2C19	Bukan Penghambat	Bukan Penghambat
Penghambat CYP2C9	Bukan Penghambat	Bukan Penghambat
Penghambat CYP2D6	Bukan Penghambat	Bukan Penghambat
Penghambat CYP3A4	Bukan Penghambat	Bukan Penghambat
Kelayakan obat menurut aturan Lipinski	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Kelayakan obat menurut aturan Ghose	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Kelayakan obat menurut aturan Veber	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Kelayakan obat menurut aturan Egan	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi
Kelayakan obat menurut aturan Muegge	Terpenuhi	Tidak Terpenuhi

Tabel 7 menunjukkan bahwa senyawa Aqnersa memenuhi semua parameter kelayakan sebagai obat oral menurut aturan Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge, yang ditandai dengan berat molekul \leq 500 g/mol, TPSA \leq 140 Å², serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang sesuai, yang memberikan kontribusi terhadap penyerapan gastrointestinal (GI) yang tinggi. Sebaliknya, senyawa Miplyffa tidak memenuhi kriteria secara oral, sehingga memiliki penyerapan GI yang rendah dan mengindikasikan potensi masalah dalam bioavailabilitas. Namun, kedua senyawa memiliki profil farmakokinetik yang menguntungkan dalam mengurangi resiko interaksi obat. Hal ini disebabkan karena bukan sebagai substrat bagi P-gp dan tidak menghambat enzim metabolisme utama CYP450.

Gambar 2 menunjukkan perbandingan secara kualitatif terhadap kesesuaian obat (drug-likeness) antara senyawa obat Aqnersa dan Miplyffa melalui analisis diagram dalam bentuk radar. Diagram tersebut menjelaskan perbedaan mendasar dalam kelayakan suatu senyawa sebagai obat oral. Berdasarkan Gambar 2a memvisualisasikan bentuk radar yang mendekati heksagonal sempurna yang menunjukkan keseimbangan optimal dari keenam parameter farmakokinetik yang telah dievaluasi, mencakup kelarutan (solubility), permeabilitas (permeability), berat molekul, lipofilisitas (Log P), serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen. Keseimbangan ini merupakan indikator kuat dalam memprediksi potensi bioavailabilitas oral yang tinggi dan sifat farmakokinetik. Sebaliknya, Gambar 2b (diagram radar Miplyffa) menunjukkan

distorsi dan asimetri yang signifikan. Hal ini menunjukkan adanya ketidakseimbangan dalam semua aspek parameter yang digunakan, seperti parameter kelarutan yang sangat menonjol, tetapi juga permeabilitas dan ukuran molekul sangat terbatas.



Gambar 2. Diagram Radar Bioavailabilitas untuk Kemiripan Obat (a) Aqneursa (b) Miplyffa

Dapat dilihat dari Tabel 4 senyawa miplyffa menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah. Hal ini disebabkan oleh bentuk yang tidak beraturan dan area yang kecil ini konsisten dengan prediksi bioavailabilitas oral yang rendah. Dengan demikian, diagram radar ini tidak sebatas memvalidasi temuan kuantitatif sebelumnya, tetapi juga memberikan representasi visual tentang keunggulan Aqneursa dan sekaligus menjelaskan gambaran tantangan substantive yang harus diatasi pada senyawa obat Myplyffa.

SIMPULAN

Studi ini berhasil memetakan potensi dan tantangan farmakokinetik Aqneursa dan Miplyffa. Aqneursa dikonfirmasi sebagai kandidat utama dengan risiko pengembangan oral yang rendah, sedangkan Miplyffa memerlukan pertimbangan strategi non-oral atau optimasi struktur yang mendalam. Tantangan penetrasi BBB bagi keduanya menyerosoti perlunya penelitian formulasi lanjutan yang berfokus pada pengiriman obat ke otak untuk mewujudkan potensi terapi yang lebih baik.

DAFTAR RUJUKAN

- Abdallah, R. M., Hasan, H. E., & Hammad, A. (2024). Predictive modeling of skin permeability for molecules: Investigating FDA-approved drug permeability with various AI algorithms. *PLOS Digital Health*, 3(4 April). <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000483>
- Almasri, R., Schultz, H. B., Møller, A., Bremmell, K. E., Garcia-Bennett, A., Joyce, P., & Prestidge, C. A. (2022). Role of Silica Intrawall Microporosity on Abiraterone Acetate Solubilization and in Vivo Oral Absorption. *Molecular Pharmaceutics*, 19(4), 1091–1103. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00781>
- Alqahtani, M. S., Kazi, M., Alsenaidy, M. A., & Ahmad, M. Z. (2021). Advances in Oral Drug Delivery. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
- Amin, S., Lestari, N., Shofa Nurfatimah, G., Salma Azhara, R., Novita Siti Ramadhani, T., Santika, M., Studi Farmasi, P., & Bakti Tunas Husada, U. (2025). *Modifikasi Molekul Kiimia Senyawa Aktif dari Tanaman Obat Sebagai AntiMalaria*. <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>
- Bajracharya, R., Song, J. G., Back, S. Y., & Han, H. K. (2019). Recent Advancements in

- Non-Invasive Formulations for Protein Drug Delivery. In *Computational and Structural Biotechnology Journal* (Vol. 17, pp. 1290–1308). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.004>
- Banks, W. A., Engelke, K., Hansen, K. M., Bullock, K. M., & Calias, P. (2019). Modest blood-brain barrier permeability of the cyclodextrin kleptose: Modification by efflux and luminal surface binding. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 371(1), 121–129. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.260497>
- Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- Caldwell, N., Peet, C., Miller, P., Colon, B. L., Taylor, M. G., Cocco, M., Dawson, A., Lukac, I., Teixeira, J. E., Robinson, L., Frame, L., Seizova, S., Damerow, S., Tamaki, F., Post, J., Riley, J., Mutter, N., Hanna, J. C., Ferguson, L., ... Pawlowic, M. C. (2024). Cryptosporidium lysyl-tRNA synthetase inhibitors define the interplay between solubility and permeability required to achieve efficacy. *Science Translational Medicine*, 16(770). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adm8631>
- Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2020). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Advances*, 11(2), 899–908. <https://doi.org/10.1039/d0ra09995c>
- ElFar, O. A., Billa, N., Lim, H. R., Chew, K. W., Cheah, W. Y., Munawaroh, H. S. H., Balakrishnan, D., & Show, P. L. (2022). Advances in delivery methods of *Arthrospira platensis* (spirulina) for enhanced therapeutic outcomes. In *Bioengineered* (Vol. 13, Issue 6, pp. 14681–14718). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2100863>
- Guillot, A. J., Jornet-Mollá, E., Landsberg, N., Milián-Guimerá, C., Montesinos, M. C., Garrigues, T. M., & Melero, A. (2021). Cyanocobalamin ultraflexible lipid vesicles: Characterization and in vitro evaluation of drug-skin depth profiles. *Pharmaceutics*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030418>
- Gupta, S., Kesarla, R., & Omri, A. (2013). Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. *ISRN Pharmaceutics*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/848043>
- Hamed, R., Eyal, A. D., Berman, E., & Eyal, S. (2023). In silico screening for clinical efficacy of antiseizure medications: Not all central nervous system drugs are alike. In *Epilepsia* (Vol. 64, Issue 2, pp. 311–319). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/epi.17479>
- Hemmerich, J., & Ecker, G. F. (2020). In silico toxicology: From structure–activity relationships towards deep learning and adverse outcome pathways. In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* (Vol. 10, Issue 4). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/wcms.1475>
- Joseph, T. M., Kar Mahapatra, D., Esmaeili, A., Piszczyk, Ł., Hasanin, M. S., Kattali, M., Haponiuk, J., & Thomas, S. (2023). Nanoparticles: Taking a Unique Position in Medicine. In *Nanomaterials* (Vol. 13, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nano13030574>
- Keller, L. A., Merkel, O., & Popp, A. (2022). Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(4), 735–757. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00891-5>
- Lee, B. L., Kuczera, K., Lee, K. H., Childs, E. W., & Jas, G. S. (2022). Unassisted N-acetyl-phenylalanine-amide transport across membrane with varying lipid size and composition: kinetic measurements and atomistic molecular dynamics simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(4), 1445–1460. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1827037>
- Lee, M. K. (2020). Liposomes for enhanced bioavailability of water-insoluble drugs: In vivo evidence and recent approaches. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030264>
- Lu, C. T., Zhao, Y. Z., Wong, H. L., Cai, J., Peng, L., & Tian, X. Q. (2014). Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 9, Issue 1, pp. 2241–2257). Dove Medical Press Ltd.

- <https://doi.org/10.2147/IJN.S61288>
- O'Shea, J. P., Augustijns, P., Brandl, M., Brayden, D. J., Brouwers, J., Griffin, B. T., Holm, R., Jacobsen, A. C., Lennernäs, H., Vinarov, Z., & O'Driscoll, C. M. (2022). Best practices in current models mimicking drug permeability in the gastrointestinal tract - An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 170. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106098>
- Pisani, L., Farina, R., Soto-Otero, R., Denora, N., Mangiatordi, G. F., Nicolotti, O., Mendez-Alvarez, E., Altomare, C. D., Catto, M., & Carotti, A. (2016). Searching for multi-targeting neurotherapeutics against Alzheimer's: Discovery of potent AChE-MAO B inhibitors through the decoration of the 2H-Chromen-2-one structural motif. *Molecules*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/molecules21030362>
- Qin, Z., Jia, M., Yang, J., Xing, H., Yin, Z., Yao, Z., Zhang, X., & Yao, X. (2020). Multiple circulating alkaloids and saponins from intravenous Kang-Ai injection inhibit human cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase isozymes: Potential drug-drug interactions. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00349-3>
- Rasmussen, C. L. M., Hede, E., Routhe, L. J., Körbelin, J., Helgudottir, S. S., Thomsen, L. B., Schwaninger, M., Burkhart, A., & Moos, T. (2023). A novel strategy for delivering Niemann-Pick type C2 proteins across the blood-brain barrier using the brain endothelial-specific AAV-BR1 virus. *Journal of Neurochemistry*, 164(1), 6–28. <https://doi.org/10.1111/jnc.15621>
- Saito, K., Hasegawa-Baba, Y., Sekiya, F., Hayashi, S. mo, Mirokuji, Y., Okamura, H., Maruyama, S., Ono, A., Nakajima, M., Degawa, M., Ozawa, S., Shibutani, M., & Maitani, T. (2017). Japan Flavour and Fragrance Materials Association's (JFFMA) safety assessment of food-flavouring substances uniquely used in Japan that belong to the class of aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals and esters containing additional oxygenated functional groups. In *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* (Vol. 34, Issue 9, pp. 1474–1484). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1333160>
- Satapathy, M. K., Yen, T. L., Jan, J. S., Tang, R. D., Wang, J. Y., Taliyan, R., & Yang, C. H. (2021). Solid lipid nanoparticles (SLNs): An advanced drug delivery system targeting brain through bbb. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081183>
- Singh, J., & Nayak, P. (2023). pH-responsive polymers for drug delivery: Trends and opportunities. In *Journal of Polymer Science* (Vol. 61, Issue 22, pp. 2828–2850). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/pol.20230403>
- Sitarska, D., Tylki-Szymańska, A., & Ługowska, A. (2021). Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. In *Metabolic Brain Disease* (Vol. 36, Issue 8, pp. 2215–2221). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00842-0>
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023). The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Tashima, T. (2023). Carrier-Mediated Delivery of Low-Molecular-Weight N-Containing Drugs across the Blood-Brain Barrier or the Blood-Retinal Barrier Using the Proton-Coupled Organic Cation Antiporter. *Future Pharmacology*, 3(4), 742–762. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3040046>
- Wang, T., Li, Z., Zhuo, L., Chen, Y., Fu, X., & Zou, Q. (2024). MS-BACL: enhancing metabolic stability prediction through bond graph augmentation and contrastive learning. *Briefings in Bioinformatics*, 25(3). <https://doi.org/10.1093/bib/bbae127>
- Zheng, Q., Chen, Z. X., Xu, M. B., Zhou, X. L., Huang, Y. Y., Zheng, G. Q., & Wang, Y. (2018). Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: A preclinical systematic review and meta-analysis. *Drug Delivery*, 25(1), 1617–1633. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1486471>