

ANALISIS FARMAKOKINETIK, TOKSISITAS DAN *DRUG-LIKENESS* LIMA SENYAWA AKTIF BIJI PINANG SEBAGAI ANTIDEPRESAN SECARA IN SILICO

ANALYSIS OF PHARMACOKINETICS, TOXICITY AND DRUG-LIKENESS OF FIVE ARECA NUTS COMPOUNDS AS ANTIDEPRESSANTS IN SILICO

Riryn Novianty^{1*}

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Riau, Indonesia

*Email: rirynnovianty@lecturer.unri.ac.id

Diterima: 18 Februari 2023. Disetujui: 2 April 2023. Dipublikasikan: 21 April 2023

Abstrak: Penelitian ini bertujuan untuk menskrining potensi lima senyawa aktif biji pinang L-phenylalanine, protocatechuic acid, okanin, nicotinic acid, L-tyrosine sebagai antidepresan melalui analisis farmakokinetik dan analisis drug likeness menggunakan aplikasi online SwissADME, kemudian prediksi toksisitas dan penetrasi otak melalui hasil 2D radar bioavailabilitas menggunakan aplikasi online ADMETLab. Senyawa yang memenuhi semua parameter adalah L-phenylalanine dan L-tyrosine dengan hasil *high GI absorption*, *no P-gp inhibitor*, *no CYP1A2 inhibitor*, *no CYP2D6 inhibitor*, *yes BBB permeant* dan memiliki nilai $\log K_p < 2,5 \text{ cm/s}$, *no hepatotoxicity* dan *no AMES toxicity*, memenuhi aturan Lipinski, Ghose, Veber, bioavailability score $\geq 0,55$, dan menunjukkan kisaran optimal sebagai obat oral.

Kata Kunci: ADME, antidepresan, biji pinang, drug-likeness, toksisitas

Abstract: This study aims to screen the potential of five active compounds in areca nut L-phenylalanine, protocatechuic acid, ocanine, nicotinic acid, L-tyrosine as antidepressants through pharmacokinetic analysis and drug likeness analysis using the SwissADME online application, then predict toxicity and brain penetration through 2D radar bioavailability results. using the ADMETLab online application. Compounds that met all parameters were L-phenylalanine and L-tyrosine with high GI absorption results, no P-gp inhibitors, no CYP1A2 inhibitors, no CYP2D6 inhibitors, yes BBB permeant and had a $\log K_p$ value $< 2.5 \text{ cm/s}$, no hepatotoxicity and no AMES toxicity, complies with Lipinski, Ghose, Veber regulations, bioavailability score ≥ 0.55 , and showed the optimal range of values as an oral drug.

Keywords: ADME, antidepressant, areca nut, drug-likeness, toxicity

PENDAHULUAN

Gangguan kesehatan mental lebih dikenal dengan istilah depresi. Penderita depresi sering mengalami perubahan emosi, kehilangan minat dalam melakukan hal yang menyenangkan, nafsu makan menurun, sulit tidur, bahkan memicu keinginan melakukan bunuh diri [1]. Depresi telah menjadi isu kesehatan dunia sehingga *Mental Health Action Plan 2013–2020* berkomitmen untuk mengurangi tingkat bunuh diri akibat depresi sebesar 10% pada tahun 2020 supaya tidak terjadi penurunan produktivitas sumber daya manusia dalam jangka panjang [2]. Semenjak terjadinya penularan wabah COVID-19, pemerintah melakukan pembatasan sosial yang berdampak pada psikologis masyarakat sehingga menimbulkan depresi. Diketahui dari hasil survei secara daring yang dilakukan oleh Persatuan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI) terhadap masyarakat terdampak COVID 19 ada sekitar 65% responden mengalami kecemasan dan 66% responden mengalami depresi [3].

Neurotransmitter memiliki peran penting dalam membawa sinyal neuron, diantara neurotransmitter utama yang berperan penting pada penderita depresi ialah monoamin yang terdiri dari dopamin, noradrenalin dan serotonin. Namun

neurotransmitter tersebut dapat berkurang akibat aktivitas dari enzim monoamine oxidase yang mengurai senyawa dopamin, noradrenalin, dan serotonin [4] [5]. Enzim monoamine oxidase mengkatalisis deaminasi oksidatif seperti serotonin dengan hasil reaksi menghasilkan hidrogen peroksida, aldehid dan amonia (dari amina primer) atau amina tersubstitusi (dari amina sekunder) yang dapat menyebabkan timbulnya stress oksidatif [6] [7].

Biji pinang berpotensi sebagai ligan dan memiliki aktivitas sebagai antidepresan berdasarkan dari penelitian Abbas [8] yang menyatakan bahwa ekstrak biji pinang dan fraksi aqueous dapat meningkatkan kadar serotonin dan noradrenalin secara atipikal pada hippocampus tikus. Pada daerah Riau, biji pinang sudah lama dimanfaatkan sebagai tanaman obat untuk menjaga kesehatan gigi dan memperkuat gusi. Umumnya, biji pinang dikunyah bersamaan dengan daun sirih dan kapur sirih (disebut juga menginang atau bersirih).

Berdasarkan penelitian Peng [9] menggunakan software The Bio- Loom 1.5, Molinspiration Property Calculator dan ACD/I-LAB didapatkan tiga dari tujuh senyawa aktif pada biji pinang yang memiliki bioavailabilitas baik untuk obat oral, yaitu arecoline, guvacoline dan homoarecoline.

Pada kajian tanaman obat Indonesia, pinang dapat mengurangi durasi imobilitas secara signifikan bahkan sama dengan moclobemide (obat antidepresan selektif Inhibitor MAO-A) tanpa menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap aktivitas motoric [10]. Namun, moclobemide menimbulkan efek samping seperti kelelahan, sakit kepala, gelisah, gugup, dan gangguan tidur yang dapat hilang dalam waktu 2 minggu pengobatan [11]. Pengobatan depresi menggunakan tanaman obat tidak memiliki efek samping dibandingkan dengan obat sintetik [12]. Penelitian Dar [13] secara *in vivo* didapatkan fraksi aqueous dari biji pinang yang paling efektif dalam menghambat MAO-A yang menjadi salah satu indikator penyebab depresi. Senyawa arecoline, guvacoline dan homoarecoline menghambat aktivitas MAO-A serta sebagai inhibitor kompetitif γ -amino-butyric acid (GABA) [14]. Jika terjadi defisiensi GABA maka akan menyebabkan pikiran halusinasi, histeria, emosional, keterbelakangan mental.

Monoamine oxidase (MAO) merupakan enzim yang berfungsi menghancurkan dopamin, serotonin dan norepinephrine. Wahyuni [15] mengatakan bahwa MAO-A selektif menghancurkan serotonin dan dopamin jika dalam kadar yang tinggi. Sehingga perlu diketahui efektivitas senyawa aktif biji pinang dalam menghambat MAO-A dengan moclobemide sebagai kontrol positif menggunakan studi *in silico* yaitu metode penelitian secara simulasi komputer berdasarkan dengan database yang telah tersedia. Dengan metode *in silico* ini memudahkan penelitian melihat secara detail interaksi yang terjadi serta dapat melihat prediksi sifat farmakokinetik dan drug-likeness senyawa aktif biji pinang sebagai kandidat obat antidepresan. Uji *in silico* yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya memberikan insight dalam kajian potensi bahan alam sebagai kandidat obat Covid19 [16] dan antidepresan [17]–[20].

Didapatkan informasi bahwa terdapat 5 senyawa bioaktif biji pinang yang berpotensi sebagai antidepresan dari hasil analisis UPLC-MS/MS dan prediksi network farmakologi. Lima senyawa aktif tersebut adalah L-phenylalanine, protocatechuic acid, okanin, nicotinic acid, L-tyrosine, benzocaine, syringic acid, phloretic acid, cynaroside, 3,4-dihydroxybenzaldehyde [21]. Dari semua informasi tersebut, peneliti melakukan studi *in silico* yang komprehensif untuk memprediksi *lead compound* antidepresan.

Metoda yang digunakan diantaranya analisis sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* senyawa aktif biji pinang menggunakan swissADME. Target utama senyawa antidepresan dalam menembus target utama sawar darah otak manusia serta toksisitas diprediksi menggunakan ADMETLab.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan adalah macOS Big Sur Version 11.4 Program yang digunakan adalah

SwissADME. Bahan berupa 5 senyawa aktif biji pinang: L-phenylalanine, protocatechuic acid, okanin, nicotinic acid, L-tyrosine diperoleh dari database Protein Data Bank.

Analisis sifat farmakokinetik menggunakan aplikasi online Swiss ADME

(<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan mengcopy kode SMILE senyawa uji dan kontrol positif di Pub Chem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode SMILE setiap senyawa dimasukkan dan klik run untuk mendapatkan hasil data prediksi. Analisis sifat farmakokinetik berdasarkan ADME meliputi parameter GI absorption, P-gp, inhibitor CYP1A2 dan CYP2D6 dan Log Kp.

Analisis toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi online ADMETLab

(<https://admet.scbdd.com/home/index/>) dengan mengcopy kode SMILE senyawa uji dan kontrol positif di PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode SMILE setiap senyawa dimasukkan dan klik run untuk mendapatkan hasil data prediksi Hepatotoxicity dan AMES Toxicity

Analisis druglikeness menggunakan aplikasi online SwissADME

(<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan mengcopy kode SMILE senyawa uji dan kontrol positif di PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode SMILE setiap senyawa dimasukkan dan klik run untuk mendapatkan hasil data prediksi. Analisis druglikeness ADME meliputi parameter Lipinski, Ghose, Veber dan skor bioavailabilitas

Prediksi penetrasi otak dilakukan menggunakan aplikasi online ADMETLab

(<https://admet.scbdd.com/home/index/>) dengan mengcopy kode SMILE senyawa uji dan kontrol positif di PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode SMILE setiap senyawa dimasukkan dan klik run untuk mendapatkan hasil data prediksi BBB permeant.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis sifat farmakokinetik dari 5 senyawa aktif biji pinang yang dilihat berdasarkan ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi) serta. Toksisitas dapat dilihat pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**. Hasil prediksi analisis *drug-likeness* dan 2D radar bioavailabilitas dapat dilihat pada **Tabel 3** dan **Tabel 4**.

Tabel 1. Hasil Analisis Sifat Farmakokinetik

Senyawa Kimia	Sifat Farmakokinetik					
	GI Absorption	P-gp Inhibitor	CYP1A2 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	Log Kp	BBB Permeant
L-phenylalanine	High	No	No	No	8.39 cm/s	Yes
Protocatechuic acid	High	No	No	No	6.42 cm/s	No
Okanin	High	No	Yes	No	6.30 cm/s	Yes
Nicotinic acid	High	No	No	No	6.80 cm/s	Yes
L-tyrosine	High	No	No	No	5.86 cm/s	Yes

Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari penyerapan (absorpsi) obat, penyebaran (distribusi) obat, mekanisme kerja (metabolisme) obat, dan pengeluaran (ekskresi) obat mulai saat masuknya obat ke dalam tubuh sampai keluarnya obat tersebut dari dalam tubuh [4]. Senyawa dikatakan memenuhi semua parameter apabila memiliki *high GI absorption*, *no P-gp inhibitor*, *no CYP1A2 inhibitor*, *no CYP2D6 inhibitor*, *yes BBB permeant* dan memiliki nilai $\log Kp < 2,5 \text{ cm/s}$. Berdasarkan prediksi sifat farmakokinetik yang ditampilkan pada **Tabel 1**, senyawa yang memenuhi semua parameter adalah L-phenylalanine, nicotinic acid dan L-tyrosine.

Uji toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu senyawa kimia pada hewan uji. Secara umum uji toksisitas dapat dikelompokkan menjadi uji toksisitas jangka pendek/akut, dan uji toksisitas jangka panjang [22]. Resiko hepatotoksitas (*hepatotoxicity*) atau cedera jaringan hati akibat penggunaan produk herbal telah menjadi perhatian penting di kalangan para ilmuwan. Hepatotoksitas tanaman obat dapat memberikan perubahan pada struktur morfologi hati tergantung dari jenis, dosis yang diberikan, dan hepatotoksitas yang dimiliki tanaman obat tersebut. Perubahan morfologi hati yang didapat ialah pembengkakan hepatosit, degenerasi lemak, infiltrasi sel radang, perdarahan, dilatasi sinusoid, inflamasi portal, inflamasi lobular, lobular disarray, nekrosis, interface hepatitis, mikrosteatosis, kolestasis hepatoseluler, dan steatosis [23, 24]. Uji Ames *toxicity* adalah metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri [25]. Hasil uji yang positif menyatakan

senyawa memiliki sifat mutagenik yang dapat bertindak sebagai karsinogen.

Tabel 2. Hasil Prediksi Toksisitas

Senyawa Kimia	Toksisitas	
	Hepatotoxicity	AMES Toxicity
L-phenylalanine	No	No
Protocatechuic acid	No	No
Okanin	Yes	No
Nicotinic acid	Yes	No
L-tyrosine	No	No

Hasil prediksi toksisitas pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa senyawa aktif biji pinang yang *no hepatotoxicity* dan *no AMES toxicity* adalah L-phenylalanine, protocatechuic acid, dan L-tyrosine.

Tabel 3. Hasil Analisis *Drug-likeness*

Senyawa Kimia	<i>Drug likeness</i>			
	Lipinski	Ghose	Veber	Bioavailability Score
L-phenylalanine	Yes	Yes	Yes	0.55
Protocatechuic acid	Yes	No	Yes	0.56
Okanin	Yes	Yes	No	0.55
Nicotinic acid	Yes	Yes	Yes	0.85
L-tyrosine	Yes	Yes	Yes	0.55

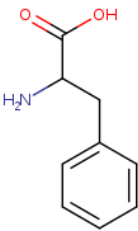
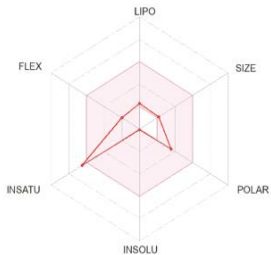
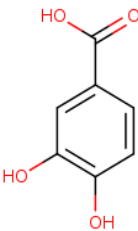
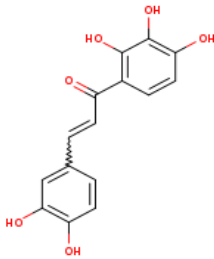
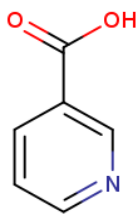
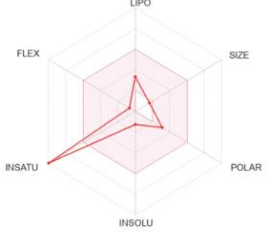
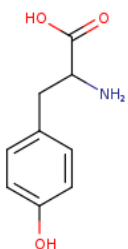
Analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dilihat dari aturan Lipinski, Ghose, dan Veber yang positif 'yes' serta *bioavailability score* sebesar $\geq 0,55$. Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia dan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif. Adapun aturan lipinski tersebut adalah berat molekul kurang dari 500 Da, nilai $\log P$ kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10. Pada aturan Ghose, nilai $\log P$ yang dihitung antara -0,4 dan -5,6, massa molekul antara 160 dan 480, refraktivitas molar antara 40 dan 130 dan jumlah total atom antara 20, 31 dan 70. Aturan Veber melihat kendala yang terlihat pada sifat *drug-likeness* seperti *rotatable bond* ≤ 10 dan *polar surface area* (PSA) $\leq [26]$. Bioavailabilitas merupakan laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi umum tubuh atau sistem peredaran darah. Manfaat dari bioavailabilitas diantaranya adalah dapat diketahui waktu yang dibutuhkan suatu obat agar dapat memberikan efek terapi dan seberapa banyak obat tersebut dapat terserap oleh tubuh. Suatu senyawa dapat dikatakan mampu diserap secara baik di dalam tubuh apabila memiliki nilai bioavailabilitas sebesar $\geq 0,55$ [27, 28]. *Bioavailability score* digunakan untuk memprediksi permeabilitas pada sel Caco2 (cell monolayer permeability). Sel Caco-2 merupakan model in vitro untuk mengetahui *transport* obat

melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda [27]. Berdasarkan data yang ditampilkan pada **Tabel 3** dapat dilihat bahwa senyawa yang dapat memenuhi semua parameter adalah L-phenylalanine, nicotinic acid, dan L-tyrosine.

Hasil 2D radar bioavailabilitas pada **Tabel 4** terdapat area merah muda yang merupakan kisaran optimum senyawa sebagai obat oral dengan melihat perhitungan dari enam sifat fisikokimia, diantaranya

lipofilisitas (kemampuan senyawa kimia untuk larut ke dalam lemak), ukuran molekul (kisaran 150 hingga 500g/mol), polaritas (nilai TPSA kisaran 20 hingga 130Å), kelarutan (nilai LogS tidak lebih dari 6), fleksibilitas (jumlah ikatan yang dapat diputar tidak lebih dari 9) dan saturasi (fraksi karbon pada hibridisasi sp³ tidak kurang dari 0,25) [28]. Berdasarkan data pada **Tabel 4** senyawa aktif biji pinang yang berada di area merah muda dan memenuhi semua parameter adalah L-phenylalanine, dan L-tyrosine.

Tabel 4. Hasil 2D Radar Bioavailabilitas

Senyawa Kimia	Struktur	Radar Bioavailabilitas
L-phenylalanine		
Protocatechuic acid		
Okanin		
Nicotinic acid		
L-tyrosine		

KESIMPULAN

Senyawa aktif biji pinang yang memberikan hasil terbaik dalam analisis farmakokinetik, toksisitas, *drug-likeness* dan radar bioavailabilitas sebagai kandidat antidepresan adalah L-phenylalanine dan L-tyrosine

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Prasetyaningrum, E dan Advistasari, Y. D. (2018). Kajian Obat Fluoxetin dan setralin pasien depresi berat di instalasi rawat inap RSJD dr. amino gondohutomo provinsi Jawa Tengah periode juli-desember 2016. *J. Ilm. Cendekia Eksakta*, 3(1). 38–42.
- [2] Sari, O. (2019). Determinan Kejadian Keguguran di Indonesia Tahun 2014 (Analisis Data Sekunder Indonesia Family Life Survey). *Skripsi*. Universitas Sriwijaya.
- [3] Ridlo, I. A. (2020). Pandemi COVID-19 dan Tantangan Kebijakan Kesehatan Mental di Indonesia. *Insan J. Psikologi dan Kesehatan Mental*, 5(2). 155–164.
- [4] Wilar, G., Indriyati, W., dan Subarnas, A. (2014). Pemanfaatan Dan Pengolahan Limbah Kulit Pisang Menjadi Permen Kulit Pisang yang Berkhasiat Antidepresi Dalam Upaya Pemberdayaan Kesehatan Dan Perekonomian Masyarakat Desa Di Kecamatan Karang Tengah Kabupaten Cianjur. *J. Apl. Ipteks untuk Masy.*, 3(1). 5–8.
- [5] Naoi, M., Maruyama, W., dan Shamoto-Nagai, M. (2017). Type A Monoamine Oxidase and Serotonin are Coordinately Involved in Depressive Disorders: from Neurotransmitter Imbalance to Impaired Neurogenesis. *J. Neural Transm.*, 125(1). 53–66.
- [6] Youdim, M. B. H., Edmondson, D, dan Tipton, K. F. (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(4). 295–309.
- [7] Kaludercic, N., Miale-Perez, J., Paolocci, N., Parini, A. dan Lisa, F. (2014). Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1(1). 1–9.
- [8] Abbas, G., Naqvi, S., Erum, S., Ahmed, S., Atta-Ur-Rahman, dan Dar, A. (2012). Potential antidepressant activity of areca catechu nut via elevation of serotonin and noradrenaline in the hippocampus of rats. *Phyther. Res.*, 27(1). 39–45.
- [9] Peng, W., Liu, Y., Zhao, C., Huang, X., Wu, N., Hu, M., Xie, D. dan Wu, C. (2015). In Silico Assessment of Drug-like Properties of Alkaloids from Areca Catechu L nut. 635-639.
- [10] Adelina, R. (2013). Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *J. Kefarmasian Indonesia*, 3(1). 9–18, 2013.
- [11] Rimon, R. (1993). Moclobemide versus imipramine in depressed out-patients: a double-blind multi-centre study. *Int. Clin. Pharmacol.*, 7. 141–147.
- [12] Dhingra, D dan Sharma, A. (2005). Evaluation of Antidepressant-like Activity of Glycyrrhizin in Mice. *J. Med. Food*, 9(1). 84–89.
- [13] Dar, A., Khatoon, S., Rahman, G. dan Atta-Ur-Rahman. (1997). Anti-depressant activities of Areca catechu fruit extract. *Phytomedicine*, 4(1). 41–45.
- [14] Boucher, B. J. dan Mannan, N. (2002). Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. *Addict. Biol.*, 7(1). 103–110.
- [15] Wahyuni, A. A. S. (2017). Hubungan Genmonoamine Oxidase A (MAO A) dengan Agresivitas dan Perilaku Antisosial. *Skripsi*. Universitas Udayana.
- [16] Novianty, R., Ananta, S. dan Karim, M. A. (2021). Herbal plants from Riau Province as inhibitors of COVID-19 binding to ACE2 receptor by computer aided molecular design an in-silico method. *J. Phys. Conf. Ser.*, 1788(1). 1–8.
- [17] Ananta, S. dan Novianty, R. (2022). Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Kompleks MAO-A dan Safrol sebagai Kandidat Antidepresan menggunakan Aplikasi Gromacs. *Repos. Univ. Riau*. 1–9.
- [18] Maylinda, S. dan Novianty, R. (2022). Studi *In Silico* Senyawa Safrole sebagai Kandidat Antidepresan. *Repos. Univ. Riau*. 1–18.
- [19] Ningsih, U. P. dan Novianty, R. (2021). Studi *In Silico* Senyawa Arecoline (*Areca catechu* L.) sebagai Kandidat Antidepresan. *Repos. Univ. Riau*. 1–12.
- [20] Sirait, V. V. dan Novianty, R. (2022). Analisis Studi *In Silico* Senyawa Guineensine sebagai Kandidat Obat Antidepresan. *Repos. Univ. Riau*. 1–15.
- [21] Yang, Y., Huang, H., Cui, Z., Chu, J. dan G. Du. (2021). UPLC–MS/MS and Network Pharmacology-Based Analysis of Bioactive Anti-Depression Compounds in Betel Nut. *Drug Des. Devel. Ther.*, 15. 4827–4836.
- [22] Aufa, W., Surya, A. dan Nurul, M. (2018). Uji Toksisitas Sub Akut Infusa Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) terhadap Histopatologi Ginjal Mencit Galur BALB/C. *Pharm. J. Islam. Pharm.*, 2(1). 1–9.
- [23] Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. dan Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, 1. 1–11.
- [24] Ananta, K. D. dan Santoso, B. (2018). Kajian Ikatan 3D Molekuler Senyawa Terpilih

- Ketumbar (*Coriandrum sativum*) dan Adas Bintang (*Anisi Stellati*) terhadap sintase 6 , 7-dimetil-8-ribitillumazin (2VI5 , 2C92) Mycobacterium tuberculosis. *J. STIKES*, 7.320–327.
- [25] Jusnita, N. dan Syurya, W. (2019). Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera Lamk.*). *J. Sains Farm. Klin.*, 6(1).16–24.
- [26] Nambiar, M. P. dan Biju, A. R. (2022). Designing of promising Tromethamine-Diflunisal-Pyrrole combinations based on COX binding, drug-properties and safety. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 59(7). 732–740.
- [27] Narko, T., Permana, B., Prasetiawati, R., Soni, D. dan Khairiyah, F. (2017). Molecular docking study of bulb of bawang dayak (*Eleutherine palmifolia (L) Merr*) compound as anti servical cancer. *J. Ilm. Farm. Bahari*, 8(2).1–14.
- [28] Daina, A., Michielin, O. dan Zoete, V. (2017). SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.*, 7(42717)1–13