

ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA, FARMAKOKINETIK DAN TOKSIKOLOGI PADA PERICARPIUM PALA (*Myristica fragrans*) SECARA ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Surya Sumantri Abdullah¹, Purnawan Pontana Putra², Irma Antasionasti¹, Gerald Rundengan¹, Elly Juliana Suoth¹, Rezky Putri Indarwati Abdullah³ dan Fatamorgana Abdullah⁴

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sam Ratulangi,

²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Andalas

³Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

⁴Program Studi Keperawatan, Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin

Email: suryasumantri@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Pala (*Myristica fragrans*) mengandung senyawa metabolit sekunder yang menunjukkan aktivitas farmakologi. Namun, bagian perikarpium terutama bagian nonvolatil belum banyak dilaporkan. Tujuan dari penelitian ini sebagai screening awal dengan melihat potensi dari senyawa yang dihasilkan perikarpium pala. Dua belas senyawa digambar dua dimensi, dianalisis menggunakan software dan server prediktor. Software yang digunakan adalah Marvin Sketch, ChembioDraw kemudian dianalisis sifat fisikokimia senyawa tersebut. Selanjutnya, server predictor untuk melihat karakteristik farmakokinetika dan toksisitasnya. Berdasarkan analisis sifat fisikokimia senyawa terbaik yaitu *licarin* (titik didih, titik kritis temperature dan refraksi molar), *guaiacin* (titik leleh), dan *virolane* (titik kritis tekanan). Hasil analisis *Lipinski* menunjukkan senyawa *stigmaterol* dan *b-sitosterol* tidak memenuhi kriteria *Lipinski*. Selain itu data farmakokinetika menunjukkan *stigmaterol*, *b-sitosterol*, *asetoneoglinan* memiliki kelarutan dalam air yang rendah. Nilai permeabilitas CaCO-2 dan intestinal absorption semuanya memenuhi. *Licarin* termasuk substrat P-glikoprotein. Volume Distribusi menunjukkan semua senyawa terikat protein serum. *b-sitosterol* permeabilitas terhadap sawar darah-otak yang paling baik dan *erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* permeabilitasnya buruk. *Surinamensin* menunjukkan permeabilitas terhadap sistem saraf pusat yang tidak dapat berpenerasi. *Elemicin* dan *surinamensin* tidak dimetabolisme oleh enzim sitokrom CYP3A4. *B-sitosterol* memiliki klirens paling tinggi. Semua senyawa menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah untuk penggunaan kulit (kecuali *elemicin*) dan tidak toksik bagi hati.

Kata kunci: Perikarpium Pala, *in silico*, sifat fisika-kimia, farmakokinetika, toksikologi

ABSTRACT

Nutmeg (*Myristica fragrans*) contains secondary metabolites that exhibit pharmacological activity. However, the pericarpium, especially the nonvolatile part, has not been widely reported. The purpose of this study was as an initial screening by looking at the potential compounds produced by the nutmeg pericarp. Twelve compounds were drawn in two dimensions, analyzed using software and predictor servers. The software used is Marvin Sketch, ChembioDraw and then the physicochemical properties of these compounds are analyzed. Furthermore, the predictor server to see the pharmacokinetic characteristics and toxicity. Based on the analysis of the physicochemical properties of the best compounds, compound *licarin* (boiling point, critical point of temperature and molar refractivity), *guaiacin* (melting point), and *virolane* (critical point of pressure). The results of Lipinski's analysis showed that *stigmaterol* and *b-sitosterol* compounds did not meet *Lipinski's* rule. In addition, pharmacokinetic data showed that *stigmaterol*, *b-sitosterol*, *acetoneoglinan* had low solubility in the water. The values of CaCO-2 permeability and intestinal absorption were all satisfactory. *Licarin* is a P-glycoprotein substrate. The Volume Distribution shows all the compositions of the serum proteins. *B-sitosterol* with the best permeability to the blood-brain barrier and *erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* bad permeability. *Surinamensin* exhibits permeability to the non-permeable central nervous system. *Elemicin* and *surinamensin* are not metabolized by the cytochrome enzyme CYP3A4. *B-sitosterol* has the highest clearance. All compounds show a low level of toxicity for skin use (except *elemicin*) and are not toxic to the liver.

Keywords: The nutmeg pericarp, *in silico*, physico-chemical properties, pharmacokinetics, toxicology.

PENDAHULUAN

Buah pala (*Myristica fragrans*) banyak digunakan sebagai bumbu masakan, rempah-rempah dan obat masuk angin pada masyarakat awam. Dalam hal ini buah pala dapat digunakan juga sebagai obat analgesik (Hayfaa dkk., 2013), antifungi (Gupta dkk., 2013) dan anti inflamasi (Basha dkk., 2019). Beberapa penelitian juga memperlihatkan bahwa buah pala mempunyai manfaat sebagai hepatoprotektif.

Buah pala telah terbukti memiliki analgesik (Sonavane dkk., 2001), antijamur (Nadkarni, 1998), antimikroba (Takikawa dkk., 2002), antiinflamasi (Olajide dkk., 1999), serta hepatoprotektif (Morita dkk., 2003) dalam berbagai studi *in vitro* dan *in vivo*. Bagian yang banyak dimanfaatkan adalah kernel kering (biji) dan fuli/aril pala. Sekitar 30 senyawa non-volatil telah dilaporkan dari biji dan fuli. Di antaranya, licarin A (Aiba dkk., 1973) telah ditemukan memiliki aktivitas anti tuberculosis (Leon-Diaz dkk., 2010), sedangkan guaiacin (Hattori dkk., 1986) telah ditemukan memiliki antikanker aktivitas (Lee dkk., 2007). Beberapa neolignan yang diisolasi dari biji dan fuli telah menunjukkan aktivitas antibakteri (Hattori dkk., 1988). Surinamensin telah ditemukan memiliki aktivitas anti-leishmanial terhadap *Leishmania donovani* (Barata dkk., 2000).

Senyawa volatil sudah banyak dilakukan penelitian sedangkan kandungan non volatil belum banyak dieksplorasi sebagai kandidat obat baru. Adapun kandungan senyawa non-volatil dari perikarpium pala yang berhasil diisolasi yakni accuminatin (Yu dkk., 2000), licarin A, 7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran (Dean & Cooks 1982), licarin B (Aiba dkk., 1973), stigmasterol, b-sitosterol, guaiacin, elimicin (Tommy dkk. 1998), virolane (Filho dkk. 1973), erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan (Isogai dkk. 1973), erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan (Isogai dkk., 1973) dan surnamensin (Barata dkk., 1978).

Pengembangan obat adalah proses dinamis yang berkembang dengan cepat dan dipermudah dengan kimia komputasi. Pemodelan interaksi antara zat kimia dan target biologi memudahkan untuk pengembangan pharmacophores baru. Hasil pemodelan ini

berupa *structure-activity relationships* (SARs) untuk memprediksi efek dan proses dalam tubuh berdasarkan struktur kimia (Kruhlak dkk., 2012). Metode analisis toksikologi secara menggunakan AI memberikan data yang penting untuk pengambilan keputusan dan panduan dalam desain obat, metode ini mampu meringkas waktu, menerapkan prinsip etika dengan penurunan jumlah hewan percobaan dan menghemat dana.

Penggunaan komputasi dalam bidang penelitian kimia adalah tren baru dalam pengembangan obat baru seperti menggunakan *Artificial Intelligence (AI)*, *database* dan *big data*, dengan demikian dapat membantu memahami sifat-sifat suatu senyawa jauh lebih cepat dan efektif dalam menapis calon obat baru (Idakwo dkk., 2018).

Setelah dikumpulkan data-data tersebut diharapkan dikembangkan obat baru yang berbasis bahan alam yang sangat kaya di Indonesia. Kandidat obat ini dapat didesain modifikasi rantai sampingnya dengan parameter-parameter yang digunakan. Data-data potensi target berupa enzim, protein dan makromolekul dapat dijadikan panduan dan prediksi dalam mengetahui efek dan target senyawa tersebut. Diharapkan dengan menggunakan metode komputasi efek dan target spesifik senyawa tersebut dapat digali lebih dalam sebelum dilakukan sintesis dan uji *in vivo* dan *in vitro*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetika senyawa, dan mengetahui sifat toksisitas senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada senyawa perikarpium pala.

BAHAN DAN METODE

Bahan-bahan yang digunakan adalah struktur molekul isolat murni yang diperoleh dari senyawa aktif dari *Myristica fragrans* selanjutnya digambar di software Marvin Sketch.

Perangkat lunak dan keras

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *CPU Intel® Core (TM) i5-2450* dan *i7-8565U CPU @2.50 GHz, Windows 10 64-Bit Operation System*. Perangkat lunak yang digunakan adalah Marvin Sketch versi 16.9.12, ChemBio versi 14.0.0.117, dan *Swiss Target Prediction*.

Cara kerja

Struktur kimia senyawa uji di gambar menggunakan *software* Marvin Sketch, selanjutnya senyawa tersebut dianalisis kecocokan dan kesesuaian strukturnya, file senyawa tersebut disimpan dalam bentuk format. Sdf. Nama senyawa selanjutnya di input dalam [pubchem](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> diperiksa kembali nama *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), dan kode *Chemical Abstract Service* (CAS), masing-masing nomor *Chemical Abstract Service* (CAS) disimpan. Format penyimpanannya yaitu data (.sdf) yang disimpan tersebut selanjutnya dianalisis menggunakan ChemBio. Dipilih bagian *analysis for chemical properties* untuk diperoleh hasil prediksi sifat kimia fisika dari masing-masing senyawa. Hasil Prediksi yang diperoleh menggunakan ChemBio adalah Boiling Point (K), *Melting Point* (K), *Critical Temperature* (K), *Critical Press* (Bar), *Gibbs Energy* (kJ/mol), Log P, MR (*Molar Refractivity*), TPSA (*Topological Polar Surface Area*), dan *konstanta disosiasi asam* (pKa). Untuk menyelidiki Lipinski rule of five menggunakan prediktor swissADME dan analisis sifat farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitas

suatu senyawa dilakukan menggunakan prediktor pkcsm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik fisikokimia

Sifat fisika kimia dari senyawa yang diuji dapat dilihat di Tabel 1. Perbedaan sifat fisikokimia mempengaruhi absorpsi, distribusi, efikasi, metabolisme dan ekskresi dari komponen senyawa tersebut dalam tubuh, selain itu perbedaan tersebut juga berkorelasi dengan interaksi antar komponen senyawa tersebut. Hal ini berkaitan dengan senyawa dengan hidrofobisitas tinggi, berat molekul, fleksibilitas struktur (jumlah ikatan yang dapat diputar), serta selektivitas target yang rendah. Sebagai tambahan, senyawa yang bermuatan positif dengan kebasaan tinggi mengandung beberapa atom nitrogen yang berkorelasi dengan interaksi antar komponen tersebut (Putra, 2020).

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan titik didih tertinggi pada senyawa *licarin* yaitu 1024,93 °K. Hal ini dikarenakan Licarin memiliki sifat yang lebih polar dibandingkan dengan senyawa yang lain. Kepolaran licarin dipengaruhi oleh keberadaan 2 gugus hidroksil yang akan membentuk ikatan hidrogen sedangkan pada senyawa lain hanya terdapat 1 gugus hidroksil kecuali *guaiacin*, namun pada Guaiacin memiliki gugus alkil lebih banyak.

Tabel 1. Sifat Fisikokimia senyawa-senyawa perikarpium pala

	Boiling Point (K)	Melting Point (K)	Critical Temp (K)	Critical Pres (Bar)	Gibbs Energy (KJ/mol)	Polar Surface Area	Molar Refractivity (cm ³ /mol)	pKa
Accuminatin	840,57	536,22	882,28	16,95	34,04	36,92	98,94	-
Licarin A	870,91	601,92	899,36	21,59	-14,37	47,92	93,51	9,078
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	890,85	582,24	898,98	15,29	-72,17	46,15	106,19	-
Licarin	1024,93	657,86	955,34	19,84	-239,6	77,38	102,38	12,577
Stigmasterol	997,06	529,35	892,16	9,91	298,1	20,23	131,57	14,605
B-sitosterol	992,9	534,43	886,4	9,59	217,88	20,23	130,21	14,605
Guaiacin	933,25	678,9	917,33	21,28	-172,5	58,92	96,15	8882
Elemicin	579,72	353,41	747,63	22,83	-93,48	27,69	62,17	-
Virolane	825,21	580,52	882,83	26,14	-75,21	47,92	81,91	9,754
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	993,1	596,9	926,58	11,44	-424,5	72,45	121,27	-
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	981,3	592,85	913,55	13,94	-267,8	66,38	111,92	13,624
Surinamensin	988,78	589,53	919,27	14,05	-275,4	66,38	113,23	13,577

Keterangan : - (Hasil Prediksi tidak ditemukan)

Titik leleh adalah sifat yang penting karena dua alasan utama. Pertama, ini menunjukkan apakah suatu bahan kimia akan padat atau cair pada suhu tertentu, yang akan menentukan cara penanganannya. Kedua, digunakan untuk memprediksi kelarutan dalam air. Titik leleh senyawa kristal sebagian besar ditentukan oleh 2 faktor yakni interaksi antarmolekul dan simetri molekul. Data melting point digunakan untuk mengkarakterisasi senyawa organik dan mengonfirmasi kemurniannya, senyawa murni memiliki titik leleh yang lebih tinggi dibanding senyawa yang belum dimurnikan. *Guaiacin* menunjukkan melting point tertinggi yakni 678,9 °K. Titik leleh meningkat dengan meningkatnya berat molekul dan kenaikan boiling point diikuti dengan meningkatnya ukuran molekul. Pengaruh ikatan hidrogen terhadap titik leleh tidak terlalu besar, karena pada wujud padat jarak antar molekul cukup berdekatan. Namun, lebih dipengaruhi bentuk simetris molekul.

Struktur molekul *guaiacin* lebih simetris dibandingkan *licarin*.

Titik kritis (*Critical Temperature*) temperatur adalah suhu suatu senyawa tidak dapat berubah menjadi cair meskipun telah diberikan tekanan (Zhang, 2018). Titik kritis terendah adalah senyawa *accuminatin* 882,28 °K dan tertinggi adalah senyawa *licarin* 955,34 °K. Titik kritis tekanan (*Critical Press*) adalah tekanan minimum yang harus diterapkan untuk membawa pencairan pada suhu kritis. Senyawa titik kritis tekanan terendah adalah *b-sitosterol* 9,59 bar dan tertinggi adalah senyawa *virolane* 26,14 Bar.

Energi bebas Gibbs dilambangkan dengan ΔG digunakan untuk memprediksi apakah suatu reaksi dapat berjalan secara spontan atau tidak. Nilai $\Delta G < 0$ berarti reaksi dapat berlangsung dengan spontan, $\Delta G = 0$ reaksi berlangsung dalam kesetimbangan, $\Delta G > 0$ reaksi berjalan tidak spontan (Chagas, 2018). Senyawa *accuminatin*, *stigmaterol*, dan *b-sitosterol* memiliki nilai $\Delta G > 0$, dimana reaksi tidak

berjalan spontan. Senyawa *licarin A*, *7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran*, *licarin*, *guaiacin*, *elemicin*, *virolane*, *erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*, *erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*, *surinamensin* memiliki $\Delta G < 0$ dimana reaksi dapat berjalan dengan spontan.

Refraksi molar (*molar refractivity*) adalah ukuran polarisasi total suatu zat dalam cm^3/mol yang tergantung pada suhu, indeks bias, dan tekanan. Rentang *molar refractivity* yaitu 62.17 cm^3/mol sampai dengan 131.57 cm^3/mol . *Topology Polar surface area* (TPSA) dalam kimia medisinal digunakan untuk menganalisis kemampuan obat untuk masuk kedalam sel (Tabel 2). Nilai TPSA untuk obat yang memiliki bioavailabilitas yang baik yaitu berada pada rentang 20-130 Å (Putra, 2020). Senyawa

elemicin memiliki nilai PSA terendah yakni 27,69 dan yang tertinggi *licarin* memiliki nilai PSA 77,38 kesemuanya berada pada rentang obat yang memiliki bioavailabilitas yang baik. PSA dipengaruhi oleh konformasi molekul, metode ini memperhitungkan nilai dari energi minimum dari konformasi molekul.

Konstanta disosiasi asam (pKa) adalah minus logaritma basis 10. Semakin kecil nilai pKanya maka semakin asam. Pada senyawa *accuminatin*, *7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran*, *elemicin*, dan *erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* nilai prediksi pKa tidak ada karena tidak adanya atom yang mengalami ionisasi.

Analisis Lipinski rule of five

Tabel 2. Tabel prediktor menggunakan prediktor swissADME

	Molecular weight (g/mol)	Num. aromatic heavy atoms	Log P	Num. rotatable bonds	Num. H-bond acceptors	Num. H-bond donors	Molar refractivity	TPSA (Å)
Accuminatin	326,39	12	4,42	5	4	0	94,65	36,92
Licarin A	312,36	12	4,11	4	4	1	90,18	47,92
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-trimethoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	356,41	12	4,43	6	5	0	101,14	46,15
Licarin	358,39	12	3,06	7	6	2	96,97	77,38
Stigmasterol	412,69	0	7,80	5	1	1	132,75	20,23
B-sitosterol	414,71	0	8,02	6	1	1	133,23	20,23
Guaiacin	328,40	12	4,07	3	4	2	95,00	58,92
Elemicin	208,25	6	2,44	5	3	0	60,02	27,69
Virolane	286,32	12	3,30	5	4	1	80,09	47,92
Erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	430,49	12	4,52	12	7	0	118,01	72,45
Erythro-(7S,8R)- Δ 8'-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	366,49	12	3,95	8	3	0	111,90	35,53
Surinamensin	388,45	12	4,25	10	6	1	108,27	66,38

Aturan Lipinski mensyaratkan calon obat yang baik adalah memiliki massa molekul lebih kecil dari 500 g/mol, log P lebih kecil dari 5, memiliki donor hidrogen sebanyak 5, dan memiliki ikatan hidrogen sebagai akseptor sebanyak sepuluh. Senyawa *stigmasterol* dan *b-*

sitosterol tidak memenuhi kriteria Lipinski, dalam hal ini digolongkan sebagai calon obat yang tidak memenuhi syarat dari Lipinski dimana nilai log P diatas 5.

Profil farmakokinetika

Tabel 3. Hasil analisis Profil absorpsi senyawa-senyawa perikarpium pala

	Water solubility (log S)	CaCO ₂ permeability	Intestinal absorption	Skin permeability	P-gp substrat	p-gp inhibitor
Accuminatin	-5,294	1,135	97,336	-2,66	Tidak	Iya
Licarin A	-4,714	1,381	94,56	-2,79	Tidak	Iya
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	-5,384	1,46	97,344	-2,73	Tidak	Iya
Licarin	-5,123	1,007	94,699	-2,816	Iya	Iya
Stigmasterol	-6,882	1,28	96,39	-2,702	Tidak	Iya
B-sitosterol	-6,957	1,267	95,884	-2,705	Tidak	Iya
Guaiacin	-4,097	1,291	95,531	-2,85	Tidak	Iya
Elemicin	-3,096	1,6	96,861	-2,23	Tidak	Tidak
Virolane	-4,374	1,335	95,073	-2,793	Tidak	Tidak
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	-6,301	1,479	96,626	-2,754	Tidak	Iya
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	-5,512	1,429	94,441	-2,813	Tidak	Iya
Surinamensin	-5,532	1,21	94,293	-2,86	Tidak	Iya

Profil Absorpsi diperoleh seperti Water solubility (log S), CaCO₂ permeability, Intestinal absorption, Skin permeability, P-gp substrat, p-gp inhibitor (Tabel 3). Kelarutan dalam air (logS) mencerminkan kelarutan molekul dalam air pada 25°C. Obat yang larut dalam lemak kurang baik diabsorpsi dibandingkan obat yang larut dalam air, terutama jika obat tersebut bersifat enteral (Petrescu, 2019). Senyawa dengan nilai *water solubility* <-6 menunjukkan kelarutan yang rendah. *Stigmasterol*, *b-sitosterol*, dan *acetoneoglinan* memiliki nilai water solubility >-6.

Sel CaCO₂ digunakan model in vitro dari mukosa usus manusia untuk memprediksi penyerapan obat yang diberikan secara oral. Sel ini berdiferensiasi membentuk lapisan monolayer pada sel epitel yang menyediakan *barrier* fisika dan biokimia untuk lewatnya ion dan molekul kecil. Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas CaCO₂ yang tinggi jika memiliki koefisien permeabilitas >8x10 cm/s. untuk

model prediktif pKCSM, permeabilitas CaCO₂ yang tinggi akan menghasilkan nilai prediksi > 0,90 (Petrescu, 2019). Semua senyawa memiliki nilai permeabilitas CaCO₂ memenuhi standar, dimana nilai terendah terdapat pada *licarin* (1.007) dan tertinggi terdapat pada *erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* (1.479).

Human Intestinal Absorption merujuk ke usus untuk penyerapan obat dari larutan yang diberikan secara oral. Persentasi senyawa yang dapat diserap melalui usus manusia dengan absorbansi <30% dianggap absorpsinya kurang baik (Pires, 2018). Semua senyawa yang diuji menunjukkan syarat absorpsi yang baik yakni >90%.

P-glikoprotein adalah transpoter yang mengikat ATP (ABC). P-glikoprotein berfungsi sebagai penghalang biologis dengan mengeluarkan racun dan xenobiotik dari sel. Skrining transpor P-glikoprotein dilakukan menggunakan mencit MDR-Knockout transgenik dan sistem sel secara invitro. Hasil

uji ini menunjukkan bahwa *licarin* adalah substrat dari transporter P-glikoprotein. Sementara senyawa yang tidak berperan sebagai inhibitor transporter P-glikoprotein yakni *elemicin* dan *virolane*.

Permeabilitas kulit merupakan pertimbangan penting untuk syarat efikasi

produk dan menarik untuk pengembangan sistem penghantaran obat rute transdermal. Senyawa dianggap memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah jika memiliki $\log K_p > -2,5$ cm/jam. Semua senyawa memiliki permeabilitas terhadap kulit yang rendah, kecuali *elemicin* memiliki nilai $\log K_p -2,23$.

Tabel 4. Hasil analisis Profil distribusi senyawa-senyawa perikarpium pala

	VD _{ss} (log L/kg)	Fraction unbound	BBB permeability (log BB)	CNS permeability (log PS)
Accuminatin	0,132	0,01	0,076	-1,556
Licarin A	0,167	0,039	0,009	-1,631
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	-0,049	0,006	0,42	-1,579
Licarin	-0,245	0,12	-0,211	-3,141
Stigmasterol	0,102	0	0,814	-1,326
B-sitosterol	0,12	0	0,824	-1,379
Guaiacin	0,225	0	-0,207	-1,983
Elemicin	0,199	0,291	0,44	-2,101
Virolane	0,123	0,014	-0,045	-1,717
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	-0,147	0	-1,038	-3,003
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	0,151	0	-0,644	-2,943
Surinamensin	-0,066	0,055	0,179	-2,971

Analisis distribusi dianalisis nilai-nilai VD_{ss} (log L/kg), Fraction unbound, BBB permeability (log BB), CNS permeability (log PS) (Tabel 4). Volume Distribusi adalah volume teoretis bahwa dosis total obat didistribusikan secara seragam untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma darah (Pires, 2018). semakin tinggi VD, semakin banyak obat yang didistribusikan dengan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma darah. semakin tinggi VD, semakin banyak obat yang didistribusikan dalam jaringan plasma yang dapat dipengaruhi oleh gagal ginjal dan dehidrasi. VD_{ss} dianggap rendah jika di bawah 0,71 L/kg ($\log VD_{ss} < -0,15$) dan tinggi jika di atas 2,81 L/kg ($\log VD_{ss} > 0,45$). Hasil VD_{ss} senyawa *licarin* rendah yakni -0.245.

Sebagian besar obat dalam plasma akan berada dalam keseimbangan antara keadaan tidak terikat atau terikat pada protein serum. Efikasi obat pemberi dapat dipengaruhi oleh sejauh mana obat itu mengikat protein dalam darah, karena semakin banyak obat yang terikat,

semakin kurang efisien yang dapat dilaluinya membran sel atau membran difusi. Hasil menunjukkan semua senyawa memiliki nilai fraksi tidak terikat yang sangat rendah, sehingga lebih banyak yang berada terikat pada protein serum.

Otak manusia dilindungi dari senyawa eksogen melalui sawar darah-otak. kemampuan obat untuk masuk ke otak merupakan parameter penting yang harus dipertimbangkan untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas atau untuk meningkatkan efikasi obat yang aktivitas farmakologinya ada di dalam otak. Permeabilitas darah ke otak diukur secara in vivo pada model hewan sebagai $\log BB$, rasio logaritmik konsentrasi obat plasma otak (Pires, 2018). Jika senyawa memiliki $\log BB > 0,3$ dianggap mudah melintasi sawar darah ke otak sementara molekul dengan $\log BB < -1$ didistribusikan dengan buruk ke otak. Senyawa 7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran, stigmasterol, b-sitosterol,

elemicin, memiliki $\log_{BB} > 0.3$ sehingga dianggap mudah melintasi sawar darah ke otak. Sementara *erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* memiliki distribusi permeabilitas yang buruk terhadap sawar darah-otak.

Pengukuran permeabilitas darah otak dapat dilihat menggunakan indikator \log_{PS} . Pengukuran ini dengan cara senyawa langsung disuntikkan ke dalam arteri karotis. Senyawa dengan $\log_{PS} > -2$ dianggap dapat berpenetrasi

sistem saraf pusat (SSP), sedangkan senyawa dengan $\log_{PS} < -3$ dianggap tidak dapat menembus SSP. *Licarin*, *erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*, *erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*, dan *surinamensin* tidak dapat berpenetrasi ke SSP, sementara yang lain mampu untuk berpenetrasi menembus SSP. Analisis Profil metabolisme yaitu dianalisis kemampuan senyawa aktif untuk termetabolisme pada substrat tertentu (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil analisis Profil metabolisme senyawa-senyawa perikarpium pala

	CYP2D6 substrate	CYP3A4 substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
Accuminatin	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
Licarin A	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
Licarin	Tidak	Tidak	Tidak	yes	Tidak	Tidak	Iya
Stigmasterol	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
B-sitosterol	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Guaiacin	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
Elemicin	Tidak	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Iya
Virolane	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	Tidak	Iya	Tidak	Iya	Iya	Tidak	Iya
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	Tidak	Iya	Tidak	Iya	Iya	Tidak	Iya
surinamensin	Tidak	Tidak	Tidak	Iya	Iya	Tidak	Iya

Sitokrom P450 adalah enzim yang penting dalam tubuh dan umumnya terdapat di hati. Sitokrom P450 mengoksidasi xenobiotik untuk merubah senyawa obat yang menjadi nonaktif. Perlu untuk menilai kemampuan senyawa untuk menghambat sitokrom P450. Sitokrom memiliki beberapa model isoform yakni terdiri dari beberapa senyawa substrat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4.

Senyawa yang menjadi substrat menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat dimetabolisme oleh CYP450, sedangkan senyawa yang dapat menjadi inhibitor dapat menekan aktivitas metabolismenya. Semua senyawa tidak dipengaruhi metabolisme dengan keberadaan oleh CYP2D6 dan tidak dapat bekerja sebagai inhibitor untuk CYP2D6. Hanya senyawa *licarin*, *elemicin*, dan *surinamensin* yang tidak dapat dimetabolime oleh CYP3A4.

Tabel 6. Hasil analisis Profil Ekskresi senyawa-senyawa perikarpium pala

	Total Clearance (log mL/min/Kg)	Renal OCT2 substrate
Accuminatin	0,341	Tidak
Licarin A	0,277	Tidak
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	0,419	Tidak
Licarin	0,276	Tidak
Stigmasterol	0,618	Tidak
B-sitosterol	0,628	Tidak
Guaiacin	0,078	Tidak
Elemicin	0,366	Tidak
Virolane	0,18	Tidak
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8- O-4'-neolignan	0,581	Tidak
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8- O-4'-neolignan	0,356	Tidak
Surinamensin	0,332	Tidak

Organic cation transporter 2 (OCT2) adalah transporter uptake ginjal yang berperan penting dalam perpindahan dan clearance obat dan senyawa endogen di ginjal. Substrat OCT2 juga memiliki potensi interaksi yang merugikan jika diberikan bersama inhibitor OCT2. Penilaian calon potensial untuk ditransport oleh OCT2 memberikan informasi yang berguna mengenai tidak hanya clearance tetapi potensi kontraindikasi. Hasil prediksi menilai semua molekul yang diberikan bukan merupakan substrat OCT2.

Klirens obat diukur dengan CL_{total} konstan secara proporsional dan merupakan hasil kombinasi klirens hepatic (metabolisme di hati dan klirens biliary) dan klirens ginjal

(ekskresi melalui ginjal). Senyawa *b-sitosterol* merupakan senyawa dengan total clearance paling tinggi sehingga paling cepat dieksresikan dari tubuh.

Toksikologi

Hasil analisis profil toksisitas dapat dilihat pada Tabel 7. Semua senyawa menunjukkan keamanan untuk penggunaan kulit (kecuali *elemicin*), tidak memicu kanker (kecuali *guaiacin*, *virolane*, dan *erythro-(7S,8R)- Δ^8 '-7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*), dan tidak toksik bagi hati.

Tabel 7. Hasil analisis Profil Toksisitas senyawa-senyawa perikarpium pala

	AMES toxicity	Max. tolerated dose (log mg/kg/day)	hERG I inhibitor	hERT II inhibitor	Oral Rat Acute Toxicity (mol/kg)	Oral Rat Chronic Toxicity log mg/kg_bw/day)	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation
Accuminatin	Tidak	0,953	Tidak	Tidak	2,62	2,211	Tidak	Tidak
Licarin A	Tidak	0,649	Tidak	Tidak	2,475	1,931	Tidak	Tidak
7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran	Tidak	1,197	Tidak	Tidak	2,583	1,886	Tidak	Tidak
Licarin	Tidak	0,669	Tidak	Tidak	2,257	2,317	Tidak	Tidak
Stigmasterol	Tidak	-0,38	Tidak	Tidak	2,836	1,102	Tidak	Tidak
B-sitosterol	Tidak	-0,34	Tidak	Tidak	2,854	1,085	Tidak	Tidak
Guaiacin	Iya	-0,07	Tidak	Iya	2,131	1,659	Tidak	Tidak
Elemicin	Iya	1,302	Tidak	Tidak	1,936	2,165	Tidak	Iya
Virolane	Iya	0,64	Tidak	Iya	2,123	1,738	Tidak	Tidak
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	Tidak	1,225	Tidak	Tidak	2,51	1,533	Tidak	Tidak
Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-hydroxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan	Tidak	0,789	Tidak	yes	2,14	1,5	Tidak	Tidak
surinamensin	Tidak	0,934	Tidak	Tidak	2,554	1,867	Tidak	Tidak

KESIMPULAN

Senyawa *stigmasterol* dan *b-sitosterol* tidak memenuhi kriteria Lipinski. *Stigmasterol*, *b-sitosterol*, *asetoneoglinan* memiliki water solubility yang rendah. Human Intestinal absorption semua senyawa >90%. Permeabilitas terhadap CaCO-2 hasilnya semuanya baik dengan log Papp > 0.90. *Licarin* merupakan substrat P-glikoprotein, senyawa yang tidak menjadi inhibitor P-glikoprotein hanya *elemicin* dan *virolane*. Permeabilitas terhadap sawar darah-otak yang memenuhi syarat adalah *7-methoxy-3-methyl-5-((E)-prop-1-enyl)-2-(3,4,5-tri methoxy phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran*, *stigmasterol*, *b-sitosterol*, *elemicin*. *Erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan* memiliki permeabilitas buruk dengan nilai log BB-1.038. Permeabilitas terhadap sistem saraf pusat dimana *licarin*, *erythro-(7S,8R)- Δ^8 -7-acetoxy-3,4,3',5'-tetramethoxy-8-O-4'-neolignan*, *surinamensin* yang tidak dapat berpenerasi ke sistem saraf pusat karena log PS<-3. Senyawa *elemicin* dan *surinamensin* yang tidak dimetabolisme oleh

enzim sitokrom CYP3A4. Senyawa yang memiliki klirens paling tinggi adalah *b-sitosterol*. Hanya *elemicin* yang tidak aman untuk penggunaan topikal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, SS., Natsir, S. & Djide, N. 2021. KLT bioautografi hasil partisi ekstrak etanol herba bandotan (*Ageratum Conyzoides* L.) terhadap *Shigella dysenteriae*. *Chemistry Progress*. 14(1), 14-21.
- Aiba, J., Correa, G. & Gottlieb, R., 1973. Natural occurrence of Erdtman's dehydrodiisoeugenol. *Phytochemistry*. 12(1), 1163-1164.
- Aprijani, D.A. & Elfaizi, M.A. 2004. Bioinformatika: perkembangan, disiplin ilmu dan penerapannya di Indonesia. <http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>. [28 November 2017].
- Barata, S., Bakerb, M., Gottlieb, R. & Ruvedac, A. 1978. Neolignans of *Virola surinamensis*. *Phytochemistry*. 17(1), 783-786.

- Bayat, A. 2002. Bioinformatics: science, medicine, and the future. *British Medical Journal*. 324 (7344), 1018-1022
- Benigni, R., Conti, L., Crebelli, R., Rodomonte, A. & Vari, R. 2005. *Simple and a,b-Unsaturated Aldehydes : Correct Prediction of Genotoxic Activity Through Structure Activity Relationship Models. Environmental and Molecular Mutagenesis*. 46(4), 268-280.
- Chagas, C., Moss, S. & Alisaraie, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. 549(2018), 133-149.
- Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. 2017. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Nature: Scientific Reports*. 42717(7), 1-13.
- Dean, D. & Cooks, G. 1982. Direct characterization of nutmeg constituents by mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 30(1), 495-504.
- Filho, B., Frota, F. & Gottlieb, R. 1973. Constituents of *diarylpropanoids* from *Virola multinervia*. *Phytochemistry*. 12(1), 417-419.
- Francis, K., Eringathodi, S. & Nair, M. 2014. Chemical constituents from *Myristica fragrans* fruit. *Natural Product Research*. 28(20), 1664-1668.
- Idakwo, G., Luttrell, J., Chen, M., Hong, H., Zhou, Z. & Gong, P. 2019. A review on machine learning methods for in silico toxicity prediction. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*. 36(4), 169-191.
- Isogai, A., Murrakoshi, S., Suzuki, A. & Tamura, S. 1973. Isolation from nutmeg of growth inhibitory substances to silkworm larvae. *Agricultural and Biological Chemistry*. 37(1), 889-895.
- Kalalo, M., Fatimawali, Kalalo, T. & Rambli, C. 2020. Tea bioactive compounds as inhibitor of mrsa penicillin binding protein 2a (Pbp2a): A Molecular docking study. *Pharmacy Medical Journal*. 3(2), 70-75.
- Kruhlak, L., Benz, D., Zhou, H. & Colatsky, J. 2012. (Q)SAR modeling and safety assessment in regulatory review. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 91(3), 529-34.
- OECD. 2015. Predicting the carcinogenicity potential of 1-(2-hydroxyethyl)-1-nitrosourea (CAS 13743-07-2) by filtering with Ames experimental data. *OECD Publisher*. 1(1), 1-50.
- Pires, D., Blundell, T. & Asche, T. 2018. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. 58(9), 4066-4072.
- Putra, PP., Fauzana, A. & Lucida, H. 2020. In Silico analysis of physical-chemical properties, target potential, and toxicology of pure compounds from natural products. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 7(2). 107-117.
- Petrescu, A., Paunescu, V. & Ilia, G. 2019. The antiviral activity and cytotoxicity of 15 natural phenolic compounds with previously demonstrated antifungal activity. *Journal of Environmental Science and Health Part B*. 54(6), 498-504.
- Raies, A. B., & Bajic, V. 2016. In silico toxicology: Computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 6(1), 147-172.
- Tommy, I., Shiming, L. & Knut, L. 1998. Synthesis of cinnamaldehyde by oxidation of aryl propenes with 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone. *Acta Chemica Scandinavica. Series B: Organic Chemistry and Biochemistry*. 52(1), 1177-1182
- Toropov, A.A., Toropova, A.P., Raska, I. Jr., Leszczynska, D. & Leszczynski, J. (2014). *Comprehension of drug toxicity: software and databases. Computers in Biology and Medicine*. 45, 20-25.
- Venkatapathy, R. & Wang, N. 2013. Developmental toxicity prediction. *Methods in molecular biology*. 2013(930), 305-340.

- Wargasetia, L. 2006. Peran bioinformatika dalam bidang kedokteran, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 5(2), 59-72.
- Yu, Y., Kang, Y., Park Y, Sung, H., Lee, J., Kim Y. & Kim, C. 2000. Antioxidant lignans from *Machilus thunbergii* protect CCl₄-injured primary cultures of rat hepatocytes. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 52(1), 1163-1169.
- Zhang, C., Huang, Z., Zhang, X., Yang, L. 2014. Study on the determination of boiling point distribution of heavy oil by the new method. *Journal of Enviromental & Analytical Toxicology*. 4(4), 1-5.