

ANALISIS PROFIL FISIKA KIMIA DAN FARMAKOKINETIK SENYAWA PENTAGAMAVUNON-1 SECARA KOMPUTASI

Kholifah E^{1)*} | Endah²⁾

Farmasi, Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Serang

* Koresponden Penulis: evakholifah.apt@gmail.com

Submitted : 24 Juni 2022

Reviewed : 27 Juni 2022

Accepted : 29 Juni 2022

ABSTRAK

Pentagamavunon-1 (PGV-1) merupakan senyawa analog kurkumin yang diketahui dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, bakteri dan menghambat radikal bebas sebagai agen antioksidan. Tujuan penelitian ini adalah melakukan analisis profil farmakokinetik dan penelusuran sifat fisika kimia senyawa PGV-1 secara komputasi. Parameter yang diprediksi pada analisis ini adalah *Lipinski rule of five*, bioavailabilitas, absorpsi *Blood Brain Barrier* (BBB), absorpsi GI, substrat P-gp, dan prediksi enzim metabolik yang terlibat pada proses ADME obat. Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa PGV-1 memenuhi kaidah *Lipinski rule of five* dengan karakteristik bobot molekul 348,43 g/mol, Hidrogen donor 2, Hidrogen akseptor 3, Log P 4,71 dan refraktori molar 40-130. Senyawa PGV-1 dapat diabsorpsi melalui GI dan dapat melewati *blood brain barrier* secara passive tanpa melalui protein P-gp. Beberapa enzim terlibat yang dalam metabolisme PGV-1 adalah CYP2C19, CYP2C9, CYP 3A4. Dengan demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa PGV-1 dapat dikembangkan sebagai senyawa target obat oral aktif.

Kata kunci: Pentagamavunon-1, Komputasi, prediksi farmakokinetik.

ABSTRACT

Pentagamavunon-1 (PGV-1) is a curcumin analog which is known to inhibit the growth of cancer cells, bacteria and inhibit free radicals as an antioxidant agent. The purpose of this study was analyzed the pharmacokinetic profile and physicochemical properties of PGV-1 computationally. The predicted parameters were Lipinski rule of five, bioavailability, Blood Brain Barrier (BBB) absorption, GI absorption, P-gp substrate, and prediction of metabolic enzymes involved in drug ADME processes. The results of this study indicate that the compound PGV-1 complies with the Lipinski rule of five with the characteristics of a molecular weight of 348.43 g/mol, hydrogen donor 2, hydrogen acceptor 3, Log P 4.71 and molar refractory 40-130. PGV-1 could absorb through the GI and can pass the blood brain barrier passively without P-gp protein. Several enzymes involved in the metabolism of PGV-1 are CYP2C19, CYP2C9, CYP 3A4. Thus, our finding suggest that PGV-1 can be developed as a drug target compound for active oral drugs.

Keywords: Pentagamavunon-1, In Silico, Pharmacokinetics Predictions.

I. Pendahuluan

Kurkumin adalah senyawa aktif dari alam yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi, namun kelarutan yang rendah mendorong dilakukannya pengembangan senyawa analog untuk mendapatkan kandidat obat baru yang lebih efektif. Pada penelitian Sardjiman et al., (1997) menyebutkan Modifikasi struktur di-keton pada kurkumin menjadi mono keton siklopentanon diketahui dapat peningkatan kelarutan dan peningkatan bioavailabilitas senyawa. Pentagamavunon-1 (PGV-1) merupakan senyawa analog / turunan kurkumin yang diketahui memiliki berbagai aktifitas farmakologi seperti anti kanker (Meiyanto et al., 2018 ; Murwanti et al., 2020 ; Melannisa and Melannisa, 2004), anti inflamasi, anti bakteri, dan anti oksidan (Sardjiman et al., 1997). Saat ini pengembangan dan penelusuran analog kurkumin PGV tidak hanya terbatas pada aktivitas farmakologi dan formulasi (Ika Yuni et al., 2018) namun penelusuran profil farmakokinetik terus dilakukan untuk mengetahui kondisi senyawa dalam tubuh dalam melalui proses ADME (Hakim et al., 2006).

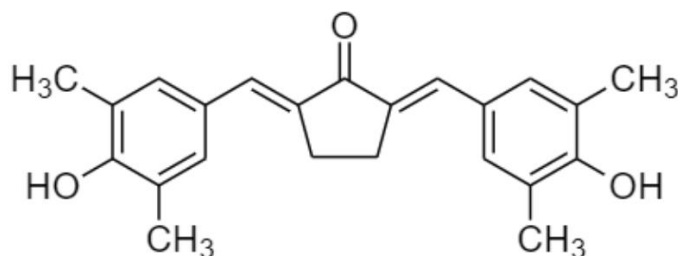
Analisis farmakokinetik senyawa dapat dilakukan secara *in vivo* melalui hewan uji dan *in silico* menggunakan

komputasi (Daina et al., 2017). Analisis komputasi dikembangkan sebagai alternatif prosedur eksperimental untuk memprediksi ADME senyawa dan mencegah kemungkinan negative yang mungkin terjadi. Selain itu, analisis komputasi juga diyakini dapat mengefektifkan dan mengefisienkan penelitian terkait pengembangan dan penemuan obat baru (Ruiz-Garcia et al., 2008). Pada penelitian ini dilakukan analisis profil farmakokinetik dan penelusuran sifat fisika kimia senyawa PGV-1 secara komputasi.

II. Metode

Spesifikasi komputer yang digunakan pada penelitian ini adalah AMDA Ryzen 5 *with* Radeon Graphics, system operasi Window 64-bit. Prediksi profil farmakokinetik (ADME) menggunakan Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch>) dengan mencantumkan struktur kimia dan kode senyawa kimia SMILES. Parameter yang diprediksi pada analisis ini adalah aturan Lipinski, bioavailabilitas, absorpsi *Blood Brain Barrier* (BBB), absorpsi GI, substrat P-gp, dan prediksi enzim metabolik yang terlibat pada proses ADME obat.

III. Hasil dan Diskusi



Gambar 1. Struktur PGV-1

Tabel 1. Karakteristik sifat fisika kimia PGV-1

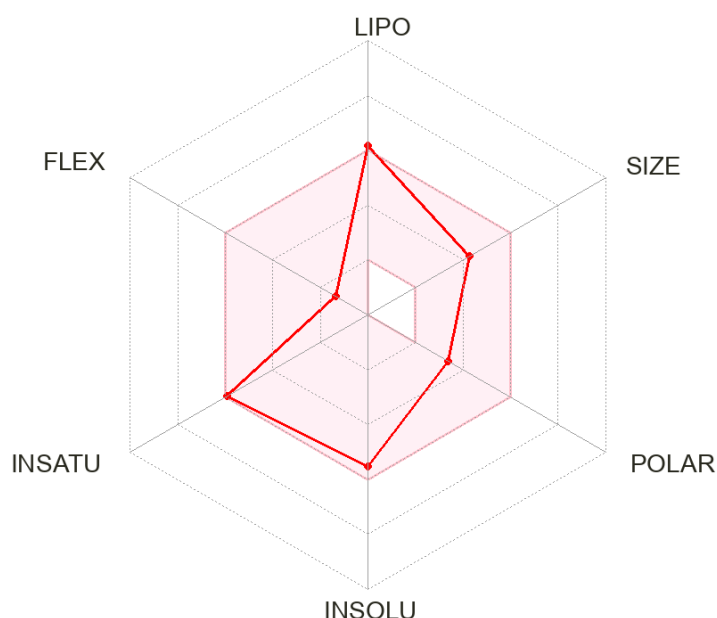
Karakteristik Senyawa	
Formula	C ₂₃ H ₂₄ O ₃
Bobot molekul	348.43 g/mol
Jumlah <i>heavy atoms</i>	26
Jumlah <i>heavy aromatic</i>	12
Fraksi karbon Sp ³	0.26
Jumlah atom kiral	2
Jumlah ikatan hydrogen (aseptor)	3
Jumlah ikatan hydrogen (donor)	2
Reflaktivity molar	107.37
TPSA	57.53 A
Kelarutan Terhadap Lemak	
Log P _{OW} (iLOGP)	3.52
Log P _{OW} (XLOGP3)	5.27
Log P _{OW} (WLOGP)	4.94
Log P _{OW} (MLOGP)	3.55
Log P _{OW} (SILICOS-IT)	6.27
Consensus Log P _{OW}	4.71
Kelarutan Terhadap Air	
Log S (ESOL)	-5.53
Kelarutan	1.03e-03 mg/ml ; 2.95e-06 mol/l
Kategori	Moderat
Log S (Ali)	-6.23
Kelarutan	2.06e-04 mg/ml ; 5.92e-07 mol/l
Kategori	Kurang larut
Log S (SILICOS-IT)	-6.61
Kelarutan	8.51e-05 mg/ml ; 2.44e-07 mol/l
Kategori	Kurang larut

3.1 Karakteristik Senyawa PGV-1

berdasarkan *Lipinski's rule of five*

Berdasarkan hasil analisis pada tabel 1 diatas menunjukkan senyawa PGV-1 memenuhi kaidah *Lipinski rule* dengan bobot molekul 348,43 g/mol, Hidrogen donor 2, Hidrogen akseptor 3, Log P 4,71 dan reflaktori molar 40-130. *Lipinski rule* merupakan aturan atau kriteria senyawa molekul kecil yang dapat dikembangkan menjadi senyawa obat. Dalam lingkup yang lebih kecil, *Lipinski rule* juga

digunakan untuk menentukan apakah suatu senyawa dapat digolongkan sebagai senyawa yang bersifat *orally active* pada manusia, sehingga senyawa tersebut dapat dikategorikan sebagai obat yang dikonsumsi melalui mulut (Benet et al., 2016). Aturan ini meliputi bobot molekul <500 Da, tidak lebih dari lima donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari sepuluh akseptor ikatan hydrogen, nilai koefisien partisi (log P) <5 dan reflaktory molar 40-130 (Lipinski et al., 1997).

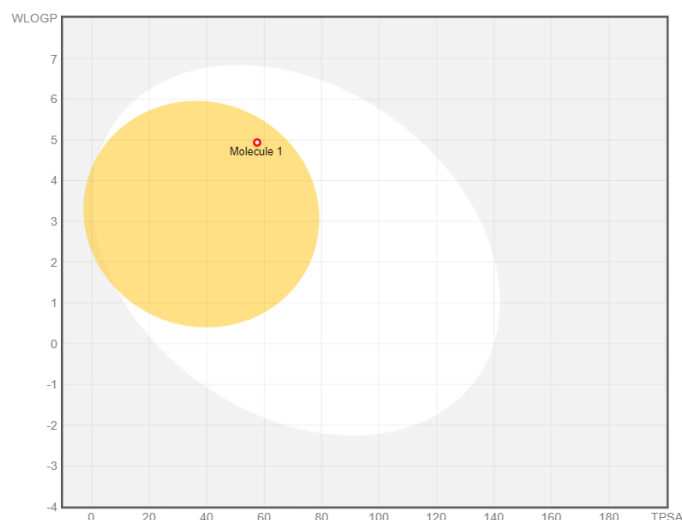


Gambar 2. Radar Bioavailabilitas

Analisis radar bioavailabilitas bertujuan untuk mengetahui sifat fisika kimia suatu senyawa. Pada analisis ini terdapat enam parameter yang dipertimbangkan, yaitu: lipofilisitas, ukuran partikel, polaritas, kelarutan, fleksibilitas dan saturasi (Daina et al., 2017). Pada Gambar 2 di atas menunjukkan senyawa PGV-1 memiliki karakteristik kelarutan terhadap lemak yang cukup tinggi, hal ini ditandai dengan titik lipofilisitas melewati area merah. Area merah pada hasil analisis di atas menunjukkan kisaran nilai optimal dari setiap sifat fisika kimia. Pada analisis kelarutan terhadap lemak menunjukkan nilai XLogP3 5.27 melebihi 5.0 yang menandakan senyawa PGV-1 memiliki kelarutan terhadap lemak yang tinggi. Selain itu, berdasarkan analisis

Radar bioavailability menunjukkan karakteristik fleksibilitas, ukuran partikel, dan polaritas masih dalam kisaran optimal. Dalam gambar 2 dia atas titik polaritas berada dalam garis ke dua zona merah menandakan senyawa PGV-1 bersifat polar. Selain itu, dalam analisis polaritas senyawa salah satu nilai yang dapat dipertimbangkan adalah nilai TPSA (*Topological Polar Surface Area*) dengan mempertimbangkan atom polar seperti fosfor dan sulfur. Pada tabel 1 diatas diketahui nilai TPSA pada analisis tersebut adalah 57.53 A, menurut Prasanna and Doerksen (2009) Nilai TPSA dengan karakteristik polaritas yang baik adalah antara 20-130 A, sehingga dalam hal ini menunjukkan senyawa PGV-1 memiliki polaritas yang baik.

3.2 Analisis *Boiled-Egg*



Gambar 3. *Boiled-Egg* PGV-1

Analisis *Boiled-Egg* dalam prediksi profil farmakokinetik bertujuan untuk melihat kemampuan senyawa dalam menembus sawar otak (*Blood brain barrier*) dan penyerapan pasif di daerah gastrointestinal (Daina and Zoete, 2016). Analisis ini mempertimbangkan 2 nilai fisika kimia yaitu nilai TPSA dan WLOGP untuk melihat lipofilisitas dan polaritas. Lingkaran merah pada diagram *Boiled-Egg* (Gambar 3) diatas mengindikasikan senyawa dapat menembus BBB tidak melalui P-glikoprotein. Senyawa yang terletak di daerah kuning mengindikasikan senyawa tersebut dapat menembus secara pasif melewati perbatasan darah dan otak (Geldenhuys et al., 2015).

Pada Gambar 3 diatas mengindikasikan senyawa PGV-1 dapat menembus BBB secara pasif tidak melalui P-glikoprotein. Selain itu Pada tabel 2 juga disebutkan bahwa senyawa PGV-1 bukan substrat P-glikoprotein, sehingga dimungkinkan bawa mekanisme transport PGV-1 melewati BBB bukan melalui P-gp. Pada tabel 1 diatas diketahui PGV-1 memiliki ukuran partikel dibawah 500 Da dan lipofilisitas cukup tinggi. Menurut Banks (2009) ukuran partikel yang kecil

dan lipofilisitas yang cukup tinggi merupakan karakteristik senyawa yang dapat melewati BBB.

3.3 Profil farmakokinetik

Analisis profil farmakokinetik bertujuan untuk memprediksi profil ADME suatu obat. Dalam analisis ini dilakukan hubungan regresi linier berganda antara permeabilitas kulit (K_p) dengan ukuran molekul dan lipofilisitas. Semakin negatif $\log K_p$ (dengan K_p dalam cm/s), semakin sedikit permeabilitas senyawa terhadap kulit.

Tabel 2. Profil farmakokinetik PGV-1

Karakteristik Farmakokinetik PGV-1

Absorpsi GI	Tinggi
Permentasi Sawar Otak	Ya
Substrat P-gp	Tidak
Inhibitor CYP1A2	Tidak
Inhibitor CYP2C19	Ya
Inhibitor CYP2C9	Ya
Inhibitor CYP2D6	Tidak
Inhibitor CYP3A4	Ya
Log K_p (Permentasi kulit)	-4.68 cm/s

Berdasarkan tabel 2 mengindikasikan bahwa senyawa PGV-1 dapat diabsorpsi baik dalam saluran gastrointestinal dan di distribusikan melewati membrane sawar otak (BBB) tanpa melalui P-glikoprotein. P-glikoprotein (P-gp) merupakan protein yang membentuk membrane, berfungsi untuk memompa transmembrane efluks (Mealey et al., 2010). P-gp akan menangkap obat lipofilik saat obat tersebut akan melakukan perjalanan melalui lipid bilayer dan membalik molekul dari dalam ke luar dan akhirnya sampai ke matriks ekstraseluler. Pada analisis ini didapatkan nilai log Kp sebesar -4.68 cm/s. Hal tersebut mengindikasikan bahwa PGV-1 memiliki permeabilitas yang baik terhadap kulit. Parameter permeabilitas sangat penting dalam penghantaran obat. Menurut Pires et al., (2015) senyawa memiliki permeabilitas yang rendah jika mempunyai nilai log Kp > -2,5.

Proses metabolisme adalah suatu proses kimiawi, dimana obat akan diubah dalam tubuh membentuk metabolitnya. Sitokrom p450 merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam transformasi obat. Berdasarkan hasil analisis mengindikasikan proses metabolisme senyawa PGV-1 berkaitan dengan CYP2C19, CYP2C9, CYP 3A4. Menurut Zanger and Schwab (2013) CYP 2C19 terlibat dalam metabolisme 20% obat, CYP2C9 terlibat dalam metabolisme 10% obat.

IV. Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa PGV-1 memenuhi kaidah *Lipinski rule of five*. Senyawa PGV-1 dapat diabsorpsi melalui GI dan dapat melewati *blood brain barrier* secara passive tanpa melalui protein P-gp. Beberapa enzim terlibat yang dalam metabolisme PGV-1 adalah CYP2C19, CYP2C9, CYP 3A4.

V. Daftar Pustaka

- Banks, W.A., 2009. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurology* 9, S3.
- Benet, L.Z., Hosey, C.M., Ursu, O., Oprea, T.I., 2016. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. *Adv Drug Deliv Rev* 101, 89–98.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7, 42717.
- Daina, A., Zoete, V., 2016. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* 11, 1117–1121.
- Geldenhuys, W.J., Mohammad, A.S., Adkins, C.E., Lockman, P.R., 2015. Molecular determinants of blood–brain barrier permeation. *Ther Deliv* 6, 961–971.
- Hakim, A.R., Nugroho, A.E., Hakim, L., 2006. Pharmacokinetics profile of pentagamavunon-0 after potassium pentagamavunonate-0 oral administration in rats. *Indonesian Journal of Pharmacy* 0, 204–211.
- Ika Yuni, A., Marchaban, M., Ronny, M., Agung Endro, N., 2018. Physical Characterization and Dissolution Study of Pentagamavunon-0 Loaded Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System. *PEER REVIEW*.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews, In Vitro Models for Selection of Development Candidates* 23, 3–25.
- Mealey, K.L., Waiting, D., Raunig, D.L., Schmidt, K.R., Nelson, F.R., 2010.

- Oral bioavailability of P-glycoprotein substrate drugs do not differ between ABCB1-1 Δ and ABCB1 wild type dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33, 453–460.
- Meiyanto, E., Septisetyani, E.P., Larasati, Y.A., Kawaichi, M., 2018. Curcumin Analog Pentagamavunon-1 (PGV-1) Sensitizes Widr Cells to 5-Fluorouracil through Inhibition of NF- κ B Activation. *Asian Pac J Cancer Prev* 19, 49–56.
- Melannisa, R., Melannisa, R., 2004. Pengaruh PGV-1 pada sel kanker payudara T47D yang diinduksi 17 Beta-Estradiol: Kajian Antiproliferasi, pemacuan apoptosis, dan antiangiogenesis. Universitas Gadjah Mada.
- Murwanti, R., Kholifah, E., Sudarmanto, B.S.A., Hermawan, A., 2020. Curcumin and its Analogue Targeting β -Catenin and GSK-3 β in Wnt Signaling Pathways: In Vitro and In Silico Study. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 13, 1715–1719.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L., Ascher, D.B., 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem* 58, 4066–4072.
- Prasanna, S., Doerksen, R.J., 2009. Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Curr Med Chem* 16, 21–41.
- Ruiz-Garcia, A., Bermejo, M., Moss, A., Casabo, V.G., 2008. Pharmacokinetics in drug discovery. *J Pharm Sci* 97, 654–690.
- Sardjiman, S.S., Reksahadiprodjo, M.S., Hakim, L., van der Goot, H., Timmerman, H., 1997. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry* 32, 625–630.
- Zanger, U.M., Schwab, M., 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics* 138, 103–141.