

Studi Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

La Ode Muhammad Anwar^{1*}, Anas Kiki Anugrah², Embriana Dinar Pramestyani¹, Kurnia Pebriyanti Harahap¹, Hajar Nur Fathur Rohmah³, Audrie Agustini Widyawati¹, Koniasari⁴

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman

²Program Studi Sarjana Terapan Keperawatan Anestesi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman

³Program Studi Sarjana Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman

⁴Program Studi Sarjana Terapan Pengobatan Tradisional Tiongkok, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman

Sitasi: Anwar, L. O. M., Anugrah, A. K., Pramestyani, E. D., Harahap, K. P., Rohmah, H. N. F., Widyawati, A. A., & Koniasari. (2024). Studi Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 736–742. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i2.661>

Submitted: 16 Oktober 2024

Accepted: 27 Desember 2024

Published: 29 Desember 2024

*Penulis Korespondensi:

La Ode Muhammad Anwar

Email:

la.ode.muhammad.anwar@medikasuherman.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Studi farmakokinetik dan toksisitas merupakan salah satu parameter dalam pengembangan obat. Parameter farmakokinetik meliputi nilai absorbs, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat sedangkan nilai toksisitas merupakan factor keamanan pada suatu komponen senyawa atau sediaan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat nilai farmakokinetik dan toksisitas pada tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*). Database senyawa diperoleh pada situs Take out "JAMU" of KNAPsAcK dan dianalisis kode SMILES pada *platform* PubChem. Selanjutnya dilakukan analisis farmakokinetik dan toksisitas menggunakan situs pkCSM kemudian dievaluasi menggunakan kaidah aturan Lipinski. Hasil penelitian didapatkan sebanyak 26 senyawa metabolit. Nilai absorpsi pada intestinal menunjukkan semua senyawa terabsorpsi menyeluruh, sedangkan 4 senyawa terabsorpsi pada P-glycoprotein. Terdapat 24 senyawa yang tidak dapat menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB) dan 10 senyawa tidak mampu menembus SSP. Semua senyawa bukan menjadi substrat CYP2D6 dan 9 senyawa yang menjadi substrat CYP3A4. Nilai total clearance antara -0.016 sampai 1.991 dengan 1 senyawa yang menjadi substrat OCT2. Uji toksisitas menunjukkan terdapat 8 senyawa mutagenic dan 5 senyawa bersifat hepatotoksik. Evaluasi menggunakan aturan Lipinski terdapat 10 senyawa yang memenuhi syarat. Dapat disimpulkan bahwa, 10 senyawa yang terdapat pada biji jintan hitam memenuhi syarat dalam pengembangan obat baru.

Kata Kunci : Farmakokinetik, Jintan Hitam, *Nigella sativa*, Toksisitas

ABSTRAK

Pharmacokinetic and toxicity studies are one of the parameters in drug development. Pharmacokinetic parameters include absorption, distribution, metabolism and elimination values of drugs while toxicity values are safety factors in a compound or preparation component. The purpose of this study was to look at the pharmacokinetic and toxicity values of the black cumin plant (*Nigella sativa*). The compound database was obtained on the Take out "JAMU" site of KNAPsAcK and analyzed the SMILES code on the PubChem platform. Furthermore, pharmacokinetic and toxicity analysis studies were carried out using the pkCSM site and then evaluated using the Lipinski rule. The results obtained as many as 26 metabolite compounds. Intestinal absorption values showed that all compounds were completely absorbed, while 4 compounds were absorbed on P-glycoprotein. There were 24 compounds that could not penetrate the Blood-Brain Barrier (BBB) and 10 compounds could not penetrate the CNS. All compounds were not CYP2D6 substrates and 9 compounds were CYP3A4 substrates. Total clearance values ranged from -0.016 to 1.991 with 1 compound being an OCT2 substrate. Toxicity tests showed that 8 compounds were mutagenic and 5 compounds were hepatotoxic. Evaluation using Lipinski's rule found 10 compounds that met the requirements. It can be concluded that, 10 compounds found in black cumin seeds are eligible in the development of new drugs.

Keywords : Pharmacokinetics, Black Cumin, *Nigella sativa*, Toxicity

PENDAHULUAN

Membuat obat yang rasional menjadi tantangan di abad sekarang ini. Mengembangkan obat baru adalah proses yang panjang, mahal, dan

berisiko tinggi. Proses ini biasanya memakan waktu lebih dari 10-15 tahun dan menghabiskan biaya rata-rata \$1-2 miliar untuk setiap obat yang disetujui untuk penggunaan klinis (Hinkson *et al.*, 2020).

Tidak semua senyawa kandidat obat disetujui dan digunakan masyarakat secara luas. Analisis data uji klinis dari tahun 2010 hingga 2017 menunjukkan bahwa 90% kegagalan dalam pengembangan obat disebabkan oleh empat faktor utama yaitu kurangnya efektivitas obat (40%-50%), efek samping yang tidak terkontrol (30%), kualitas obat yang buruk (10%-15%), serta kurangnya permintaan pasar dan perencanaan strategis yang lemah (10%) (Dowden & Munro, 2019; Harrison, 2016).

Berbagai pendekatan dilakukan guna mendapat senyawa kandidat yang potensial, diantaranya bioinformatika. Bioinformatika menyajikan informasi dan keakuratan dalam pengembangan *lead compound* (Sharma *et al.*, 2023). Beberapa parameter yang dapat disajikan adalah parameter keamanan senyawa uji (toksisitas) serta perubahan yang terjadi ketika formulasi obat masuk ke dalam ruang biologis (farmakokinetik) (Mitra *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2024).

Keamanan obat merupakan aspek krusial dalam pengembangan dan penggunaan obat. Toksisitas merupakan dampak yang dapat menyebabkan kerusakan pada organisme ketika masuk ke dalam jaringan biologis (De la Rosa *et al.*, 2023). Toksisitas obat dapat bersifat akut (terjadi segera setelah pemberian obat) atau kronis (terjadi setelah pemaparan obat dalam jangka waktu lama) (Shargel *et al.*, 2012; Toni *et al.*, 2024).

Dengan mengetahui nilai toksisitas, dosis obat dapat diberikan secara tepat. Hal lain yang menjadi acuan adalah nilai farmakokinetik. Farmakokinetik menggambarkan perjalanan obat dalam tubuh, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, hingga obat di ekskresi (Palmer *et al.*, 2022). Dengan demikian, studi farmakokinetik dan evaluasi toksisitas obat memainkan peran krusial dalam memastikan keberhasilan pengembangan suatu sediaan farmasi.

Beberapa tanaman diidentifikasi sebagai bahan baku obat dan menjadi fokus utama dalam mengobati beberapa macam penyakit. Salah satunya adalah biji jintan hitam (*Nigella sativa*) yang memiliki banyak senyawa diantaranya minyak esensial, alkaloid, terpen, kumarin, saponin, flavonoid, asam amino serta beberapa senyawa mineral. Biji jintan hitam digunakan sebagai pengobatan antibakteri, antikanker, COVID-19, antitumor dan antioksidan (Ahmad *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2022).

Sehingga, identifikasi senyawa, uji toksisitas, serta nilai farmakokinetik menjadi informasi penting dalam pengembangan awal obat yang rasional berbahan dasar biji jintan hitam. Baik untuk

membuat formulasi yang sesuai sampai keamanannya. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui nilai farmakokinetik dan toksisitas senyawa yang terkandung pada biji jintan hitam dalam pengembangannya menjadi sediaan obat berbasis bahan alam yang potensial.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang dilakukan pada penelitian ini permodelan kualitatif. Metode penelitian mengacu pada Ramadhan (2024) yang telah dilakukan modifikasi.

Senyawa biji jintan hitam dapat diperoleh pada data base tanaman Take out "JAMU" of KNApSAcK (<http://www.knapsackfamily.com/jamu/top.php>). Setelah diperoleh keseluruhan senyawa tanaman, dilakukan pengunduhan senyawa pada situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan menyalin kode SMILES untuk tiap-tiap senyawa.

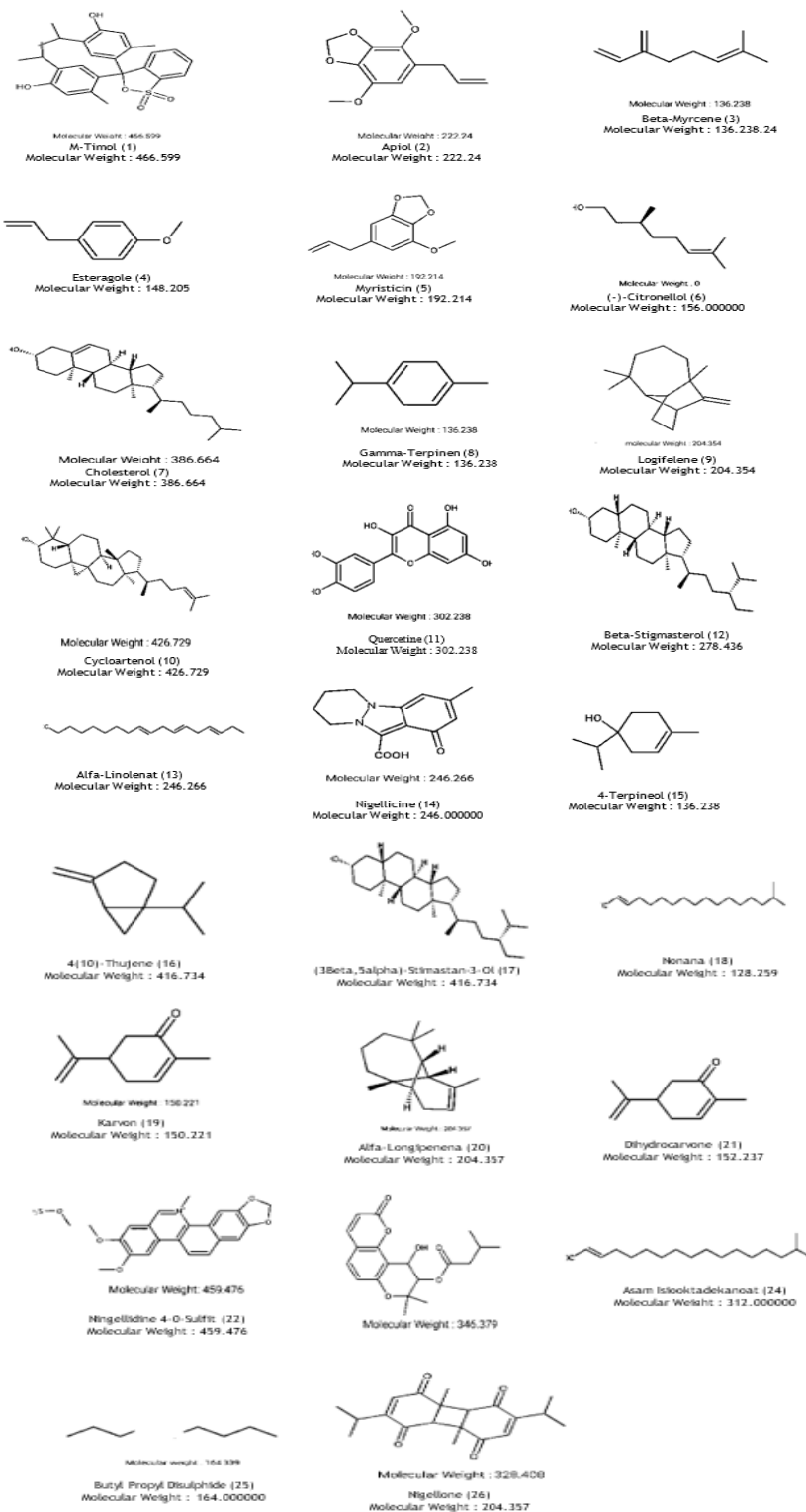
Prediksi farmakokinetik dan toksisitas dilakukan menggunakan *pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>). Penerapan *pkCSM* didasarkan pada kualitas senyawa umum (sifat molekul, toksikofor, dan farmakofor) serta tanda grafik berbasis jarak. Dalam *pkCSM*, delapan prediktor menggambarkan sifat farmakokinetik suatu senyawa. Faktor absorpsi menggunakan dua prediktor (penyerapan usus dan substrat P-glikoprotein), distribusi menggunakan dua prediktor (permeabilitas BBB dan SSP). Metabolisme senyawa menggunakan dua prediktor (substrat CYP2D6 dan substrat CYP3A4), ekskresi menggunakan dua prediktor (klirens total (log mL/menit/kg) dan substrat OCT2 ginjal), dan toksisitas menggunakan dua prediktor (toksisitas AMES dan hepatotoksisitas). Kemudian senyawa dievaluasi menggunakan 5 aturan Lipinski ([http://scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp](http://scfbio.iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp)).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Farmakokinetik merupakan istilah yang menggambarkan empat tahap penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat atau dikenal dengan ADME (Grogan & Preuss, 2024). Ketika obat masuk ke dalam tubuh, maka tubuh akan merespon dan beberapa bagian obat akan mengalami perubahan. Nilai absorpsi menunjukkan semua senyawa terabsorpsi pada saluran pencernaan, hal ini disebabkan karena GI terdiri dari lapisan lipid bilayer. Sehingga senyawa yang larut lemak dan non-ionic dapat dengan mudah melewati lapisan tersebut (Grogan & Preuss, 2024; Li *et al.*, 2019; Rn) *et al.*, 2023). Dapat dilihat pada Gambar 1, semua senyawa

merupakan senyawa non-ionic ditambah senyawa dengan senyawa larut lipid dan ikatan karbon rantai panjang serta yang terkonjugasi dapat melewati lapisan membran. Senyawa *M-Timol*, *Quercetin*, *Nigellidine 4-O-sulfit*, *Junosmarin* merupakan substrat dari glikoprotein. Glikoprotein merupakan transporter protein membran memiliki fungsi

biologis yang sangat penting dengan membuang zat beracun dari sitosol dan memfasilitasi penyerapan nutrisi penting ke dalam sel. Transporter ini juga berperan dalam *multidrug resistance* yang menjadi masalah dalam dunia farmasi (Ahmed Juvale *et al.*, 2022).



Gambar 1. Struktur Senyawa Uji (1) *M-Timol*, (2) *Apiol*, (3) *Beta-Myrrcene*, (4) *Esteragole*, (5) *Myristicin*, (6) (-)- *Citronellol*, (7) *Cholesterol*, (8) *Gamma-Teminen*, (9) *Logifelene*, (10) *Cycloartenol*, (11) *Quertecine*, (12) *Beta-Stigmaterol*, (13) *Alfa-Linolenat*, (14) *Nigellicine*, (15) *4-Terpineol*, (16) *4 (10)- Thujene*, (17) *(3 Beta, 5alpha)- stimastan-3-Ol*, (18) *Nonana*, (19) *Karvon*, (20) *Alfa-Longipenena*, (21) *Dihydrocarvone*, (22) *Nigellidine 4-O-sulfit*, (23) *Junosmarin*, (24) *Asam Isooktadekenoat*, (25) *Butyl Propyl disulphide*, (26) *Nigellone*

Tabel 1. Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas yang Diprediksi Pada Jintan Hitam (*Nigella Sativa*)

Compound	Intestinal Absorption (%)	Glycoprotein Substrat	BBB Permeability (Log _{bb})	SSP Permeability (Log PS)	CYP2D6 Substrat	CYP3A4 Substrat	Total Clearance (Log mg/Min/kg)	Renal OCT2 Substrat	AMES Toxicity	Hepatotoxicity
<i>M-Timol</i>	95.625	Yes	-0446	-1.592	No	Yes	0.267	No	Yes	Yes
<i>Apiol</i>	95.196	No	-0.513	-2.253	No	Yes	0.217	No	Yes	No
<i>Beta-Myrcene</i>	94.696	No	0.781	-1.902	No	No	0.438	No	No	No
<i>Estragole</i>	94.536	No	0.601	-1.74	No	No	0.332	No	Yes	No
<i>Myristicin</i>	96.255	No	0.248	-2.085	No	No	0.15	No	Yes	Yes
<i>(-)- citronellol</i>	100	No	0.228	-2.83	No	No	0.626	No	Yes	No
<i>Cholesterol</i>	93.937	No	0.244	-1.75	No	Yes	0.589	No	No	No
<i>Gamma-Terpinen</i>	96.219	No	0.754	-2.049	No	No	0.217	No	No	No
<i>Logifolene</i>	95.767	No	0.808	-1.949	No	Yes	0.901	No	No	No
<i>Cycloartenol</i>	95.248	No	0.794	-1.714	No	Yes	0.262	No	No	No
<i>Quercetin</i>	77.207	Yes	-1.098	-3.065	No	No	0.407	No	No	No
<i>Beta-Stigmasterol</i>	94.97	No	0.771	-1.652	No	No	0.618	No	No	No
<i>Alpha-linolenat</i>	92.836	No	-0617	-1.515	No	Yes	1.991	No	No	Yes
<i>Nigellicine</i>	100	No	-0.144	-2.944	No	No	0.55	No	No	Yes
<i>4-Terpineol</i>	94.014	No	0.563	-2.473	No	No	0.857	No	No	No
<i>4(10)-Thujene</i>	95.356	No	0.836	-1.463	No	No	0.071	No	No	No
<i>(3Beta,5alpha)-stimastan-3-Ol</i>	94.938	No	0.813	0.813	No	Yes	0.621	No	No	No
<i>Nonana</i>	93.451	No	0.807	-1.799	No	No	1.572	No	No	No
<i>Karvon</i>	97.702	No	0.588	-2.478	No	No	0.225	No	No	No
<i>Alfa-longipenena</i>	95.793	No	0.802	-2.396	No	No	0.863	No	No	No
<i>Dihydrocarvone</i>	97.555	No	05.85	-2.478	No	No	0.273	No	No	No
<i>Nigellidine 4-0-sulfit</i>	75.298	Yes	-1.54	-3.017	No	Yes	1.066	No	Yes	No
<i>Junosmarin</i>	94.984	Yes	-0.585	-2332	No	Yes	0.609	No	No	Yes
<i>Asam isiooktadekenot</i>	82.14	No	0.355	-3186	No	No	1.066	No	Yes	No
<i>Butyl propyl disulphide</i>	92.984	No	0.777	-2.143	No	No	0.463	No	No	No
<i>Nigellone</i>	100	No	-0.118	-2.719	No	Yes	-0.016	Yes	Yes	No
Persyaratan nilai	≥ 30	-	≥ -1	≥ -2	-	-	Higher Is Better	-	-	-

Senyawa polar, non-polar, linier, hidrofobik, dan aromatik dengan berbagai berat molekul mulai dari 250 hingga 4000 Dan semuanya telah diidentifikasi sebagai substrat PGP (Sharom, 2014). Ada 24 senyawa yang tidak dapat melewati sawar otak atau Blood-Brain Barrier (BBB) diantaranya *M-Timol*, *Apiol*, *Beta-Myrcene*, *Estragole*, *Myristicin*, *(-)-citronellol*, *Cholesterol*, *Gamma-Terpinen*, *Logifolene*, *Cycloartenol*, *Quercetin*, *Beta-Stigmasterol*, *Alpha-linolenat*, *Nigellicine*, *4-Terpineol*, *4(10)-Thujene*, *(3Beta,5alpha)-stimastan-3-Ol*, *Nonana*, *Karvon*, *Alfa-longipenena*, *Dihydrocarvone*, *Junosmarin*, *Asam isiooktadekenot*, *Butyl propyl disulphide* dan *Nigellone*.

Hal tersebut dapat terjadi akibat kapasitas ikatan hydrogen energi yang dibutuhkan untuk terjadinya absorpsi kecil, begitupun sebaliknya yang mana syarat suatu molekul atau senyawa obat harus memiliki nilai lipofilik yang tinggi berkisar antara -0,4 sampai 5 dan nilai lipofilik atau log P dengan kelarutan dalam lemak maka molekul atau senyawa obat tersebut semakin hidrofobik. Suatu molekul

atau senyawa obat harus memiliki nilai *molar refractivity* antara 40-130.

Menurut Banks (2009) sebagian besar obat yang digunakan secara klinis hingga saat ini adalah molekul kecil yang larut dalam lipid yang melintasi BBB melalui difusi transmembran. Untuk SSP, terdapat 10 senyawa tidak mampu menembus SSP diantaranya *Apiol*, *Gamma-Terpinene*, *Myristicin*, *(-)-Citronellol*, *Alpha-linolenat*, *Nigellicine*, *Cycloartenol*, *4-Terpineol*, *Nonana*, *Dihydrocarvone*. Hal ini disebabkan karena, protein resistensi multidrug (MRP) seperti P-glikoprotein (PGP / MDR1) atau transporter kaset pengikat ATP (ABC) yang ada pada membran luminal bertanggung jawab atas pengeluaran banyak xenobiotik lipofilik dan obat-obatan dari SSP (Löscher & Potschka, 2005, 2005; Neumaier et al., 2021).

Semua senyawa bukan menjadi substrat CYP2D6 akibat senyawa pada jintan hitam rendah terhadap afinitas pada enzim dan 10 senyawa yang menjadi substrat CYP3A4 yaitu *M-Timol*, *Apiol*, *Cholesterol*, *Logifolene*, *Cycloartenol*, *Alpha-linoleat*,

(3Beta, 5alpha)-stimastan-3-OI, Nigellidine 4-0-sulfit, Junosmarin, Nigellone hal ini dapat terjadi akibat senyawa tersebut berinteraksi dengan asam amino pada situs aktif enzim. Enzim CYP2D6 bertanggung jawab atas metabolisme banyak obat yang diresepkan, termasuk antidepresan, antipsikotik, analgesik, dan beta-blocker, sedangkan Sitokrom P450 (CYP) 3A4 adalah enzim CYP yang paling banyak terdapat di hati dan usus yang memetabolisme sekitar 50% obat yang tersedia saat ini.

Sejumlah obat penting telah diidentifikasi sebagai substrat, penginduksi, dan/atau penghambat CYP3A4. Substrat CYP3A4 sangat tumpang tindih dengan substrat P-glikoprotein (Kane, 2021; Zhang et al., 2024; Zhou et al., 2007). Nilai total *clearance* antara -0.016 sampai 1.991 dengan 1 senyawa yang menjadi substrat OCT2. Uji toksisitas menunjukkan terdapat 8 senyawa mutagenic dan 5 senyawa bersifat hepatotoksik.

Tabel 2. Evaluasi Senyawa Menggunakan Aturan Lipinski

Compound	Rumus Molekul	Berat molekul (BM)	Log P	hydrogen bond donor	hydrogen bond acceptors	Molar Refractivity	Lipinski
<i>M-Timol</i>	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	316.000000	1.720270	2	3	82.883286	+
<i>Apiol</i>	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	222.000000	2.277110	0	4	54.837994	-
<i>Beta-Myrcene</i>	C ₁₀ H ₁₆	136.000000	2.664829	0	0	47.625992	-
<i>Estragole</i>	C ₁₀ H ₁₂ O	148.000000	2.266930	0	1	2.266930	-
<i>Myristicin</i>	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192.000000	2.089620	0	3	48.684494	-
<i>(-)- citronellol</i>	C ₁₀ H ₁₈ O	156.000000	2.815599	1	1	55.273788	-
<i>Cholesterol</i>	C ₂₇ H ₄₆ O	386.000000	7.122534	1	1	139.316772	-
<i>Gamma-Terpinen</i>	C ₁₀ H ₁₆	136.000000	2.665400	0	0	49.946991	-
<i>Longifolene</i>	C ₁₅ H ₂₄	204.000000	3.940349	0	0	75.222992	-
<i>cycloartenol</i>	C ₃₀ H ₅₀ O	426.000000	7.837405	1	1	153.383789	-
<i>Quercetin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.000000	0.524260	5	7	64.369995	+
<i>Beta-Stigmasterol</i>	C ₂₉ H ₄₈ O	412.000000	7.541615	1	1	147.861786	-
<i>Alpha-linolenat</i>	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	309.000000	4.153519	1	4	93.120285	+
<i>Nigellicine</i>	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246.000000	0.330590	1	3	63.130791	+
<i>4-Terpineol</i>	C ₁₀ H ₁₈ O	154.000000	2.590600	1	1	53.049789	+
<i>4(10)-Thujene</i>	C ₁₀ H ₁₆	136.000000	2.354520	0	0	48.524994	+
<i>(3Beta,5alpha)-stimastan-3-OI</i>	C ₂₉ H ₅₂ O	416.000000	7.960115	1	1	152.474777	-
<i>Nonana</i>	C ₉ H ₂₀	440.500000	0.627330	0	2	86.390984	+
<i>Karvone</i>	C ₁₀ H ₁₄ O	150.000000	2.188710	0	1	2.188710	+
<i>Alfa-longipenena</i>	C ₁₅ H ₂₄	2.188710	3.810869	0	0	73.839989	+
<i>Dihydrocarvone</i>	C ₁₀ H ₁₆ O	152.000000	2.403209	0	1	49.933491	+
<i>Nigellidine 4-0-sulfit</i>	C ₂₂ H ₂₁ NO ₈ S	459.000000	1.888450	0	8	104.648987	+
<i>Junosmarin</i>	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346.000000	3.031719	1	6	89.285286	+
<i>Asam isiooktadekenot</i>	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	312.000000	- 0.053101	5	6	77.145782	+
<i>Butyl propyl disulphide</i>	C ₈ H ₁₈ S ₂	164.000000	0.000000	0	0	0.000000	+
<i>Nigellone</i>	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	328.000000	3.913599	4	0	93.963989	+

Evaluasi menggunakan aturan Lipinski pada table 2, terdapat 15 senyawa yang memenuhi syarat Lipinski, tetapi dilihat dengan nilai toksisitas maka hanya 10 senyawa memenuhi karena senyawa *M-Timol*, *Alpha-linolenat*, *Nigellicine*, *Junosmarin*, *Asam isiooktadekenot* memiliki nilai toksisitas.

Dapat dilihat bahwa banyaknya senyawa tanaman pada jintan hitam tidak secara keseluruhan mampu untuk dijadikan obat karena terdapat beberapa senyawa yang dapat menyebabkan

toksisitas pada suatu tanaman biji jintan hitam dan memenuhi persyaratan.

KESIMPULAN

Dapat dilihat bahwa terdapat beberapa senyawa yang memenuhi syarat dan keamanan dalam pengembangan obat dilihat dari faktor farmakokinetik dan toksisitas. Hasil evaluasi menggunakan aturan Lipinski menunjukkan bahwa terhadap 10 beberapa senyawa yang dapat

dikembangkan menjadi isolat yang dimana dapat menjadi obat terbaru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih sebanyak banyaknya kepada Universitas Medika Suherman, serta seluruh mahasiswa yang membantu atas tercapainya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed Juvale, I. I., Abdul Hamid, A. A., Abd Halim, K. B., & Che Has, A. T. 2022. P-glycoprotein: New insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon*, 8(6), e09777. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777>
- Banks, W. A. 2009. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurology*, 9(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-S1-S3>
- Dowden, H., & Munro, J. 2019. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(7), 495–496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>
- Grogan, S., & Preuss, C. V. 2024. Pharmacokinetics. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
- Harrison, R. K. 2016. Phase II and phase III failures: 2013–2015. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(12), 817–818. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184>
- Hinkson, I. V., Madej, B., & Stahlberg, E. A. 2020. Accelerating Therapeutics for Opportunities in Medicine: A Paradigm Shift in Drug Discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00770>
- Kane, M. 2021. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. In *Medical Genetics Summaries [Internet]*. National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/>
- Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang, X., Lyu, Y., Chen, X., Liu, K., Yu, A.-M., Zuo, Z., & Bi, H. 2019. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 9(6), 1113–1144. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001>
- Löscher, W., & Potschka, H. 2005. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2(1), 86–98. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.86>
- Mitra, D., Mitra, D., Sabri Bensaad, M., Sinha, S., Pant, K., Pant, M., Priyadarshini, A., Singh, P., Dassamiour, S., Hambaba, L., Panneerselvam, P., & Das Mohapatra, P. K. 2022. Evolution of bioinformatics and its impact on modern bio-science in the twenty-first century: Special attention to pharmacology, plant science and drug discovery. *Computational Toxicology*, 24, 100248. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100248>
- Neumaier, F., Zlatopolskiy, B. D., & Neumaier, B. 2021. Drug Penetration into the Central Nervous System: Pharmacokinetic Concepts and In Vitro Model Systems. *Pharmaceutics*, 13(10), 1542. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101542>
- Palmer, M. E., Andrews, L. J., Abbey, T. C., Dahlquist, A. E., & Wenzler, E. 2022. The importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial drug development and their influence on the success of agents developed to combat resistant gram negative pathogens: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.888079>
- Rn), O. R. for N. (Open, Ernstmeyer, K., & Christman, E. 2023. Chapter 1 Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. In *Nursing Pharmacology [Internet]*. 2nd edition. Chippewa Valley Technical College. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595006/>
- Sharma, R., Kaur, G., Bansal, P., Chawla, V., & Gupta, V. 2023. Bioinformatics Paradigms in Drug Discovery and Drug Development. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 23(7), 579–588. <https://doi.org/10.2174/1568026623666221229113456>
- Sharom, F. J. 2014. Complex Interplay between the P-Glycoprotein Multidrug Efflux Pump and the Membrane: Its Role in Modulating Protein Function. *Frontiers in Oncology*, 4, 41. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00041>
- Wang, N., Li, X., Xiao, J., Liu, S., & Cao, D. 2024. Data-driven toxicity prediction in drug discovery: Current status and future directions. *Drug Discovery Today*, 29(11), 104195. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104195>
- Zhang, Y., Wang, Z., Wang, Y., Jin, W., Zhang, Z., Jin, L., Qian, J., & Zheng, L. 2024. CYP3A4 and CYP3A5: The crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of

genetic polymorphisms. *PeerJ*, 12, e18636.
<https://doi.org/10.7717/peerj.18636>

Zhou, S.-F., Xue, C. C., Yu, X.-Q., Li, C., & Wang, G.
2007. Clinically important drug interactions
potentially involving mechanism-based
inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role
of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic
Drug Monitoring*, 29(6), 687–710.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815c16f5>