

Studi *In Silico*: Potensi Antibakteri Senyawa Aktif Bunga *Cananga Odorata* terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*

Dian Novita Wulandari*, Nugroho Wibisono, Denis Mery Mirza
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Malang, Indonesia

*)Koresponden Penulis : diannovi@unisma.ac.id

Abstrak

Pengobatan tuberkulosis (TB) yang efektif melibatkan penggunaan kombinasi antibiotik yang bersifat anti-TB untuk jangka waktu yang cukup lama. Pengobatan TB harus dilakukan dengan rutin dan tepat agar efektif dan mencegah resistensi obat. Resistensi antibiotik pada TB akan mempersulit pengobatan dan pengendalian dari penyakit TB. Bunga kenanga (*Cananga odorata*) memiliki senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri, sehingga dilakukan simulasi *molecular docking* dan analisis prediksi *druglikeness* sebagai kandidat obat anti-TB. Senyawa aktif bunga *C.odorata* dilakukan aktivitas anti-TB melalui simulasi *molecular docking* dengan PyRX 0.8 terhadap protein PknB *Mycobacterium tuberculosis* (PDB ID 2FUM) dan visualisasi dengan Biovia Discovery Studio Visualizer 2019. Senyawa aktif juga dilakukan analisis *druglikeness* menggunakan SwissADME dengan pengamatan *Lipinski's Rule of Five* dan filter Ghose dan Veber. Hasil simulasi *molecular docking* senyawa aktif *C. odorata* memiliki senyawa aktif yang mampu menghambat protein PknB *M. tuberculosis* diantaranya geranyl acetate, geraniol dan linalyl acetate. Senyawa tersebut secara berturut turut memiliki nilai *binding affinity* -5.6; -5,3 dan -5,2 yang memiliki nilai *binding affinity* mendekati nilai senyawa pembanding (Mitoxantrone) yaitu -7.7. Hasil analisis *druglikeness* menunjukkan senyawa geranyl acetate dan linalyl acetate berpotensi dikembangkan menjadi sediaan dalam bentuk oral. Senyawa geranyl acetate dan linalyl acetate dalam bunga *C. odorata* memiliki potensi yang baik sebagai terapi anti-TB dalam bentuk sediaan oral..

Kata kunci: 2FUM, *Cananga odorata*, In Silico, Tuberkulosis

Abstract

Effective treatment of tuberculosis (TB) involves combination of antibiotics that are anti tuberculosis for a considerable period. TB treatment must be done routinely and appropriately to be effective and prevent drug resistance. Antibiotic resistance in TB will complicate the treatment and control of the disease. Ylang-ylang flower (*Cananga odorata*) has an active compound that acts as an antibacterial, so molecular docking simulations and druglikeness prediction analysis as anti-TB drug candidates were carried out. The active compound *C. odorata* carried out anti-TB activity through molecular docking simulation with PyRX 0.8 against PknB *Mycobacterium tuberculosis* protein (PDB ID 2FUM) and visualization with Biovia Discovery Studio Visualizer 2019. The active compound was also analyzed for druglikeness using SwissADME with observations of Lipinski's Rule of Five, Ghose and Veber. The results of molecular docking simulations of active compounds *C. odorata* has active compounds that can inhibit PknB *M. tuberculosis* proteins, including geranyl acetate, geraniol, and linalyl acetate. These compounds successively have a binding affinity value of -5.6, -5.3, and -5.2, which have binding affinity values close to the value of the comparison compound (Mitoxantrone), which is -7.7. The results of druglikeness analysis show that geranyl acetate and linalyl acetate compounds have the potential to be developed into oral preparations. The compounds geranyl acetate and linalyl acetate in *C. odorata* flowers have good potential as anti-TB therapy in oral dosage form.

Keywords: 2FUM, *Cananga odorata*, In Silico, Tuberculosis

Histori Artikel

Submit : 13 Mei 2024

Direvisi : 3 Juni 2024

Diterima : 7 Juli 2024

DOI : 10.33474/e-jbst.v10i1.566

Sitasi : D. N. Wulandari, N. Wibisono, and D. M. Mirza, " Studi In Silico: Potensi Antibakteri Senyawa Aktif Bunga *Cananga Odorata* terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* ," Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic), vol. 10, no. 1, pp. 27-33, Aug. 2024, doi: <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v10i1.566>



Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi bakteri yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini biasanya menyerang paru-paru, tetapi dapat juga menyerang bagian tubuh lain seperti ginjal, tulang, atau otak. TB paru adalah bentuk yang paling umum dan menular. Penyakit ini menjadi 1 dari 10 penyebab kematian serta merupakan penyebab utama dari agen infeksi tunggal (peringkat di atas HIV/AIDS) [1]. Data lebih lanjut, menunjukkan bahwa kasus TB terus mengalami peningkatan setiap tahunnya salah satunya di Indonesia.

Indonesia juga secara global berada di peringkat kedua setelah India dengan kenaikan kasus TB sebesar 74% [2]. Antibiotik sebagai terapi standard TB, terus mengalami resistensi sehingga menjadi masalah serius yang semakin mempersulit pengobatan dan pengendalian penyakit TB. Kondisi Resistensi disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* membantu bertahan terhadap efek obat-obatan anti-TB. Tantangan utama dalam pengendalian TB di Indonesia adalah munculnya kasus-kasus TB resisten obat (MDR-TB) yang memerlukan pengobatan lebih lama dan lebih mahal [3]. Selain itu, faktor-faktor sosial ekonomi seperti kemiskinan, kepadatan penduduk, dan akses terbatas ke layanan kesehatan juga berkontribusi pada tingginya angka prevalensi TB di negara ini. Peningkatan kasus resisten ini mendorong pencarian alternatif pengobatan dari tanaman herbal yang memiliki potensi antibakteri.

Keanekaragaman tanaman herbal yang dimiliki Indonesia serta ketersediaannya disekitar masyarakat sangat berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai obat-obatan dalam upaya memelihara, mempertahankan dan mengobati masalah kesehatan dikalangan masyarakat. Pemanfaatan herbal sebagai obat merupakan warisan budaya yang didasari oleh keterampilan, pengetahuan dan pengalaman yang secara turun-temurun diwariskan oleh generasi sebelumnya. *Cananga odorata*, dikenal sebagai kenanga, adalah tumbuhan yang banyak ditemukan di wilayah tropis termasuk Indonesia. Bunga dari tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai kondisi, termasuk infeksi bakteri [4]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa minyak atsiri dari bunga *C. odorata* memiliki aktivitas antibakteri terhadap beberapa jenis bakteri patogen. Namun, potensinya terhadap *M. tuberculosis* belum banyak dieksplorasi. Dalam konteks ini, studi *in silico* dapat memberikan wawasan awal tentang potensi senyawa aktif dalam bunga *C. odorata* sebagai agen antituberkulosis.

Dalam penelitian ini, pendekatan *in silico* akan digunakan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dari bunga *C. odorata* sebagai agen antituberkulosis. Selain itu, simulasi dinamika molekuler akan dilakukan untuk memverifikasi stabilitas kompleks senyawa-enzim. Penilaian farmakokinetik dan toksisitas *in silico* juga akan dilakukan untuk memastikan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki profil keamanan yang baik.

Material dan Metode

Simulasi Molecular Docking Senyawa Aktif Bunga *Cananga odorata*

Senyawa aktif bunga *C. odorata* diantaranya senyawa geraniol, geranyl acetate, linalool, linalyl acetate, myrcene, neral, nerol, beta myrcene, ((E,E)-Farnesol dilakukan preparasi awal terhadap masing masing senyawa. Preparasi disesuaikan dengan metode dalam Mirza dkk [5] yang dimodifikasi, menggunakan aplikasi SwissADME (<https://swissadme.ch>) untuk mendapatkan struktur 2D dan *Simplified Molecular-input Line-entry System* (SMILES) senyawa. Struktur 2D senyawa dilakukan preparasi lanjut menggunakan Avogadro 1.90.0 untuk mendapatkan optimasi geometri sekaligus mendapatkan struktur 3D senyawa. Protein target PknB dengan native ligand Mitoxantrone diperoleh dari Protein Data Bank (<https://rcsb.org>) dengan PDB ID 2FUM. Protein tersebut dilakukan preparasi dengan Biovia Discovery Studio Visualizer 2019, untuk mendapatkan protein PknB murni dan Mitoxantrone. Hasil preparasi senyawa uji, protein target serta Mitoxantrone kemudian dilakukan simulasi molecular docking.

Simulasi *molekular docking* dilakukan menggunakan PyRX 0.8 dengan nilai *exhaustiveness* sebesar 8. Penelitian ini menggunakan Mitoxantrone yang berperan menjadi *native ligand* sekaligus menjadi senyawa pembanding. Alasan utamanya karena menjadi senyawa turunan antrakuinon yang



dapat digunakan sebagai anti-bakteri [6]. Kemudian memvisualisasikan hasilnya menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer 2019.

Prediksi Druglikeness Senyawa Aktif Bunga *Cananga odorata*

Hasil preparasi SMILES dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan aplikasi SwissADME (<https://swissadme.ch>). Analisis tersebut dilakukan untuk melakukan prediksi fisiko-kimia senyawa terhadap pemenuhan kriteria druglikeness terhadap *Lipinski's Rules of Five*, Filter Ghose serta Veber. Analisis lebih mendalam dilakukan terhadap parameter Mr 160-500 g/mol, nilai $\text{LogP} \leq 4.15$ dan $\text{WLogP} -0.4 - 5.6$, total *Hydrogen Bond Donor* (HBD) <5 , total *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA) <10 , *Molar Refractivity* (MR) 40-130, total atom 20-70, total *Rotatable Bond* (RB) ≤ 10 dan *Topological Surface Area* (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$ [7] [8].

Hasil dan Diskusi

Hasil penambatan ligan uji terhadap 2FUM bisa dilihat pada tabel 1. Afinitas ikatan antara ligan uji dan ligan standar tidak lebih tinggi daripada ligan standar. Namun demikian, ligan uji memiliki afinitas yang hampir sama dengan ligan standar. Dari hasil penambatan juga dapat terlihat residu asam amino yang berikatan dengan ligan standar dan ligan uji.

Hasil penelitian Bintari [9] menunjukkan *C. odorata* mengandung senyawa aktif diantaranya geraniol, geranyl acetate, linalool, linalyl acetate, myrcene, neral, nerol, beta myrcene, ((E,E)-Farnesol. Hasil simulasi molecular docking dengan PyRX 0.8 dan visualisasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2019, menunjukkan senyawa aktif bunga *C. odorata* yang memiliki efek sebagai anti-tuberkulosis yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif *C. odorata* pada 2FUM

Nama Senyawa	Residu Asam Amino	Ikatan Kimia	Binding Affinity	% Kemiripan (%)
Mitoxantrone	Val95; Lys140; Asn143	Hidrogen	-7.7	100.00
	Gly97; Asp102; Phe19; Ala142	Karbon-hidro		
	Met92; Met155	Pi-sulfur		
	Leu17; Val25; Ala38; Met145	Pi-alkil		
(E,E)-Farnesol	Tyr94; Gly97	Hidrogen	-6.3	23.07
	Leu17; Val25; Val72; Met145; Met155	Alkil		
	Val95	Unfavourable		
Geraniol	Val95	Hidrogen	-5.3	15.38
	Val25; Val72; Met145; Met155	Alkil		
Geraniol acetate	Val95	Hidrogen	-5.6	23.07
	Leu17; Met145; Met155	Alkil		

Hasil Tabel 1 menunjukkan bahwa nilai *binding affinity* yang diperoleh dari simulasi *molecular docking* untuk beberapa senyawa terpilih. Hasilnya senyawa (E,E)-Farnesol memiliki nilai sebesar -6,3



Linalool	Leu17; Val25; Ala38; Alkil Val72; Val95; Met155		-5.1	23.07
Nerol	Val95	Hidrogen	-4.9	30.76
	Leu17; Val25; Ala38; Alkil Val72 Met92			
Neral	Val95	Hidrogen	-5.0	38.46
	Leu17; Val25; Ala38; Alkil Met92 Met145; Met155			
Myrcene	Leu17; Val25; Val72; Alkil Tyr94; Val95; Met145; Met155		-4.9	23.07
Linalyl acetate	Val95	Hidrogen	-5.2	30.76
	Leu17; Val25; Met145	Alkil		
Beta Myrcene	Leu17; Val25; Ala38; Alkil Val72; Met92; Met145; Met155		-4.9	30.76

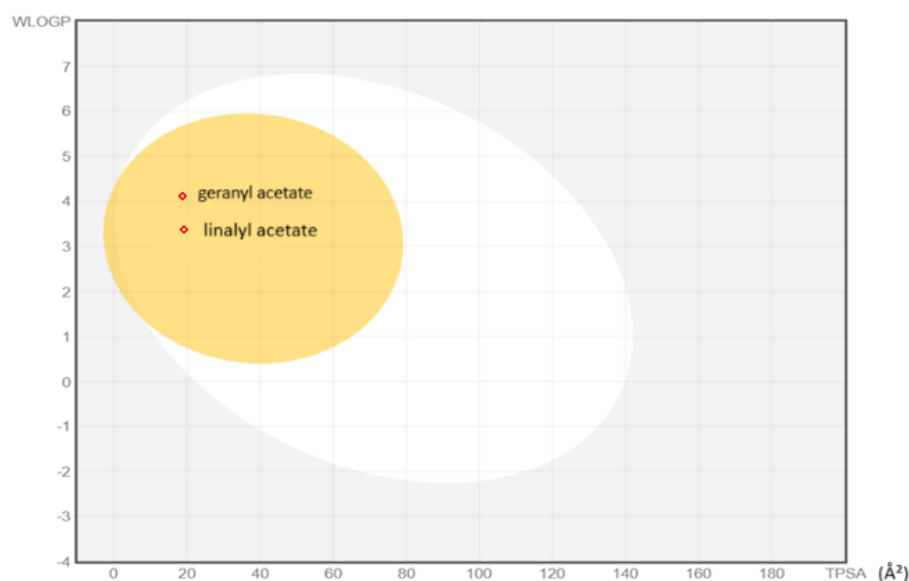
kcal/mol diikuti geranyl acetate, geraniol dan linalyl acetate masing masing -5.6; -5.3 dan -5.2. Hasil tersebut menjadi gambaran bahwa senyawa 4 senyawa tersebut memiliki potensi menghambat protein PknB *M. tuberculosis* lebih baik dan kuat dibandingkan dengan senyawa metabolit sekunder *C. odorata* lainnya. Nilai tersebut meskipun masih lebih besar dibandingkan dengan Mitoxantrone sebagai senyawa pembanding dengan nilai -7,7 kcal/mol, mengisyaratkan bahwa 4 senyawa memiliki potensi penghambatan cukup baik terhadap protein PknB *M. tuberculosis*.

Tabel 2. Data Prediksi Druglikeness dari Senyawa Aktif *C.odorata*

Senyawa Aktif	Druglikeness		
	<i>Lipinski rule of five</i>	<i>Ghose</i>	<i>Veber</i>
Geraniol	✓	-	✓
Geranyl acetate	✓	✓	✓
Linalool	✓	-	✓
Linalyl acetate	✓	✓	✓
Myrcene	✓	-	✓
Neral	✓	-	✓
Nerol	✓	-	✓
Beta myrcene	✓	-	✓
((E,E)-Farnesol	✓	-	✓

Hasil analisis Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 9 senyawa aktif *C. odorata* memiliki potensi dikembangkan (*druglikeness*) menjadi obat secara in silico didasarkan pada aturan *Lipinski's Rule of Five* masing-masing senyawa. Hasil tersebut dilanjutkan dengan melakukan pengamatan terhadap filter

sifat fisikokimia yang lain yaitu Ghose dan Veber. Hasil analisis menunjukkan bahwa semua senyawa aktif *C. odorata* masih mampu memenuhi filter Veber. Namun pada saat dilakukan filter Ghose, diketahui hanya 2 senyawa aktif yaitu geranyl acetate serta linalyl acetate yang memiliki potensi terbaik dibandingkan dengan senyawa aktif lainnya.



Gambar 1. Boiled Egg

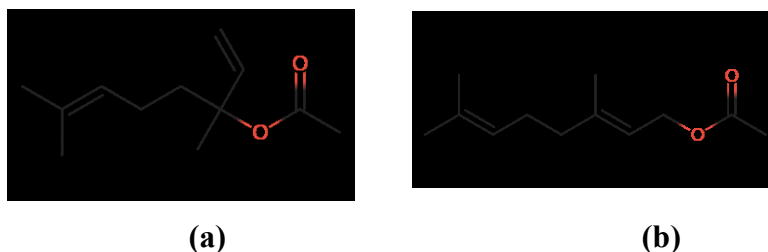
Keterangan : Area Kuning (*Blood Brain Barrier - BBB*), Area Putih (*Human Intestinal Absorption (HIA)*); sumbu x dan y berturut-turut adalah WLogP (*Water partition Coefficient*) dan TPSA (*Topological Polar Surface Area*)

Senyawa geranyl acetate serta linalyl acetate dalam pengamatan komposisi atom memiliki Mr yang berada rentang 160-500 g/mol. Hasil tersebut menunjukkan kedua senyawa mampu untuk menembus membran *Human Intestinal Absorption (HIA)* yang dapat mem-visualisasi-kan kemampuan menembus GIT. Visualisasi tersebut juga menunjukkan potensi senyawa untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai sediaan anti-TB oral [5]. Hasil tersebut diperkuat dengan pengamatan parameter TPSA kedua senyawa yang memiliki nilai $\leq 140 \text{ \AA}^2$ [10]. Nilai tersebut menunjukkan kedua senyawa diprediksi memiliki bioavailabilitas maupun permeabilitas yang baik. Bahkan hasil menarik menunjukkan bahwa kedua senyawa mampu berada pada daerah kuning Boiled-EGG karena memiliki nilai TPSA $26,3 \text{ \AA}^2$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa prediksi memiliki kemampuan menembus BBB (Gambar 1). Kemampuan tersebut lebih lanjut, dapat menjadi landasan ilmiah untuk pengembangan sediaan anti-TB yang menginfeksi Sistem Saraf Pusat (SSP) [11].

Parameter pendukung *druglikeness* lain yang mendukung prediksi sebelumnya ditemukan pada nilai lipofilisitas (LogP) kedua senyawa. Kedua senyawa memiliki nilai LogP yang masuk pada rentang -0.4 - 5.6. Nilai tersebut mengindikasikan kedua kesetimbangan sifat lipofilik/ hidrofobik senyawa yang baik sehingga dapat diartikan memiliki kemampuan absorpsi yang cukup baik. Penurunan kesetimbangan sifat lipofilik/ hidrofobik juga mengakibatkan terjadi perubahan polaritas dari senyawa [12]. Perubahan tersebut akan mempengaruhi efek kerja obat dalam tubuh, tidak hanya pada tahapan absorpsi tetapi juga kemungkinan *first pass metabolism* apabila sediaan tersebut ingin dikembangkan dalam bentuk oral.

Potensi efek kerja obat pada penelitian ini juga diamati pada nilai *Hydrogen Bond Donor (HBD)*, *Hydrogen Bond Acceptor (HBA)* serta *Molar Refractivity (Mr)* yang berkaitan dengan interaksi senyawa terhadap protein target. Hasil analisis menunjukkan kedua senyawa memiliki nilai HBD < 5

dan HBA < 10 [13]. Nilai tersebut memprediksi kedua senyawa membutuhkan energi yang rendah untuk berikatan dan memberikan aktifitas. Hasil tersebut sekaligus mendukung nilai *binding affinity* (Tabel 1) kedua senyawa memberikan interaksi yang cukup baik terhadap protein target, meskipun hanya mampu mendekati nilai senyawa pembanding (mitoxantrone). Kemampuan tersebut juga dapat tergambar dari nilai MR kedua senyawa. Nilai Mr kedua senyawa berada pada rentang 40-130 dan dapat dinyatakan bahwa kedua senyawa memiliki interaksi yang baik terhadap target protein untuk memberikan aktivitas terapi [14].



Gambar 2. Struktur kimia dari (a) geranyl acetate (b) linalyl acetate

Potensi aktivitas terapi geranyl acetate dan linalyl acetate diperkuat oleh nilai parameter *Rotating Bond* (RB) kedua senyawa. Hasil pengamatan nilai RB kedua senyawa < 10. Nilai RB menurut Veber dalam Kralj [15] akan mengalami peningkatan seiring dengan nilai MR senyawa. Peningkatan nilai Mr akan mempengaruhi bioavailabilitas maupun permeabilitas senyawa. Namun laporan Abrusan dan Marsh, menemukan bahwa nilai RB juga mempengaruhi potensi aktivitas antibakteri senyawa. Nilai RB < 10 akan yang dimiliki oleh geranyl acetate maupun linalyl acetate mengindikasikan bahwa kedua senyawa tersebut lebih lanjut juga memiliki potensi sebagai antibakteri.

Hasil uji *in silico* yang dilakukan melalui simulasi molecular docking dan analisis parameter menunjukkan bunga *C. odorata* terdapat senyawa anti-TB. Senyawa geranyl acetate dan linalyl acetate menjadi senyawa anti-TB yang cukup poten dikembangkan. Aktivitas tersebut terjadi melalui penghambatan aktivitas protein PknB pada bakteri *M. tuberculosis* [16]. Lebih lanjut, analisis *druglikeness* kedua senyawa mampu dikembangkan menjadi sediaan oral yang baik. Pengamatan lainnya, kedua senyawa juga dapat dikembangkan menjadi sediaan anti-tuberkulosis yang menginfeksi bakteri *M. tuberculosis* pada SSP.

Kesimpulan

Senyawa geranyl acetate dan linalyl acetate dalam bunga *Cananga odorata* memiliki potensi yang baik sebagai terapi anti tuberkulosis dalam simulasi molecular docking dan dapat dikembangkan bentuk sediaan obat oral dalam analisis parameter sifat fisikokimia.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih diucapkan oleh penulis kepada LPPM UNISMA yang telah mendanai penelitian ini sebagai luaran dari HIMA (Hibah Institusi UNISMA) pendanaan tahun 2023.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization, *Global Tuberculosis Report*. 2020. [Online]. Available: <http://apps.who.int/bookorders>.
- [2] R. Fukunaga, P. Glaziou, J. B. Harris, A. Date, K. Floyd, and T. Kasaeva, "Morbidity and Mortality Weekly Report Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets-Worldwide," 2019. [Online]. Available: <https://www.who.int/>
- [3] S. Kaaffah, I. Y. Kusuma, F. S. Renaldi, A. D. E. Pratiwi, M. A. Bahar, and Y. E. Lestari, "Knowledge, Attitudes, and Perceptions of Tuberculosis in Indonesia: A Multi-Center Cross-Sectional Study," *Infect Drug Resist*, vol. 16, pp. 1787–1800, 2023, doi: 10.2147/IDR.S404171.
- [4] Rahmi Nurhaini, Muchson Arrosyid, and Hanif Putri, "Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Deodoran Krim dengan Variasi Minyak Atsiri Bunga Kenanga (*Cananga Odorata* Var. *Macrophylla*) Sebagai Penghilang Bau Badan," *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, vol. 13, no. 1, 2022.



- [5] D. Mery Mirza, B. Ma'arif, I. Purbosari, S. Hardjono, and M. Agil, "Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico Prediction of Phytoestrogenic Activity of Flavonoid Compounds against Estrogen Receptor α (ER- α) with In silico approach," *J. Sains Kes.*, vol. 3, no. 4, 2021, doi: 10.25026/jsk.vxix.xxx.
- [6] R. A. G. Da Silva *et al.*, "Mitoxantrone targets both host and bacteria to overcome vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis*," *Sci Adv*, 2023.
- [7] R. Novianty, "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," *Jurnal Inovasi Pendidikan dan Sains*, vol. 4, no. 1, pp. 61–66, 2023, [Online]. Available: <http://www.swissadme.ch/index.php>
- [8] Siswandono, *Kimia Medisinal*, 2nd ed., vol. 2. Surabaya: Airlangga University Press, 2008.
- [9] Y. R. Bintari and D. N. Wulandari, "Skrining Potensi Essential Oil Cananga odorata dalam Penghambatannya Terhadap ACE II dan TMPRSS2 sebagai Anti Covid-19: Pendekatan In Silico," *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, vol. 8, no. 2, pp. 39–50, Jan. 2023, doi: 10.33474/e-jbst.v8i2.508.
- [10] Kholifah and Endah, "ANALISIS PROFIL FISIKA KIMIA DAN FARMAKOKINETIK SENYAWA PENTAGAMAVUNON-1 SECARA KOMPUTASI," *Duta Pharma Journal*, vol. 2, no. 1, 2022, [Online]. Available: www.swissadme.ch
- [11] D. J. Sen, K. Nandi, and D. Saha, "RULE OF FIVE: THE FIVE MEN ARMY TO CROSS THE BLOOD BRAIN BARRIER FOR THERAPEUTICALLY POTENT," *World Journal of Advance Healthcare Research*, vol. 5, no. 3, pp. 206–211, 2021.
- [12] K. L. Valko, *Handbook of Analytical Separations*, vol. 8. Herts, United Kingdom, 2020.
- [13] M. Shofi, "Uji in Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus," *Jurnal Pharma Bhakta*, vol. 1, no. 2, 2021.
- [14] S. Suherlan and T. Muhammad Fakih, "Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolinda Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Secara In Silico," *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, vol. 4, no. 2, pp. 39–50, 2021.
- [15] S. Kralj, M. Jukić, and U. Bren, "Molecular Filters in Medicinal Chemistry," *Encyclopedia*, vol. 3, no. 2, pp. 501–511, Apr. 2023, doi: 10.3390/encyclopedia3020035.
- [16] R. Roskoski, "Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update," Jan. 01, 2022, *Academic Press*. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106037.