

# SKRIPSI

## UJI *IN SILICO* SIFAT FISIKOKIMIA DAN PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN ASAM BETULINAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT HIV



**ADINDA ADELIA WULANDARI**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**DEPARTEMEN KIMIA FARMASI**

**SURABAYA**

**2020**

**Lembar Pengesahan**

**UJI *IN SILICO* SIFAT FISIKOKIMIA DAN PROFIL  
FARMAKOKINETIK (ADMET) SENYAWA  
TURUNAN ASAM BETULINAT SEBAGAI  
KANDIDAT OBAT HIV**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi  
Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

**2020**

**Oleh :**

**Adinda Adelia Wulandari**

**NIM : 051611133086**

**Skripsi ini telah disetujui tanggal 07 Agustus 2020 oleh :**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Serta,**

**Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si.**

**apt. Kholis Amalia Nofianti,**

**S.Farm, M.Sc.**

**NIP. 196706021992032002**

**NIP. 198611252010122006**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Adinda Adelia Wulandari

NIM : 051611133086

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

### **Uji *In Silico* Sifat Fisikokimia dan Profil Farmakokinetik (ADMET) Senyawa Turunan Asam Betulinat sebagai Kandidat Obat HIV**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 07 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan



Adinda Adelia Wulandari

NIM 051611133086

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Adinda Adelia Wulandari

N I M : 051611133086

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

**Uji *In Silico* Sifat Fisikokimia dan Profil Farmakokinetik (ADMET)  
Senyawa Turunan Asam Betulinat sebagai Kandidat Obat HIV**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 07 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Adinda Adelia Wulandari

NIM 051611133086

## KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, karunia, serta hidayah-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi berjudul “*UJI IN SILICO* SIFAT FISIKOKIMIA DAN PROFIL FARMAKOKINETIK (ADMET) SENYAWA TURUNAN ASAM BETULINAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT HIV”.

Skripsi ini dapat terselesaikan atas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga peneliti ingin mengucapkan terima kasih dan apresiasi kepada:

1. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran, serta dengan penuh kesabaran dalam membimbing, memberikan petunjuk, pengarahan, dan dorongan untuk menyelesaikan skripsi.
2. Kholis Amalia Nofianti, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing serta yang selalu memberikan nasihat serta dengan penuh kesabaran dalam memberikan bimbingan, petunjuk, dan dorongan untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
4. Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., M.Si., Ph.D., selaku ketua Departemen Kimia Farmasi, Ibu Dra. Suzana, M.Si., Apt. sebagai Penanggung Jawab Ruang Laboratorium Kimia Sintesis yang telah memberikan izin untuk menggunakan fasilitas-fasilitas tersebut selama penelitian berlangsung.
5. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt., selaku ketua proyek penelitian yang telah bersedia memberikan bantuan dana penelitian melalui

PDUPT.DRPM tahun 2019-2020 dengan judul “Modifikasi Struktur Senyawa Asam orto-kumarat sebagai Antitrombosis”.

6. Bapak Dr. Achmad Toto Poernomo, M.Si., Apt dan Ibu Dr. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan kritikan bermanfaat terhadap perbaikan naskah skripsi ini.
7. Ibu Rakhmawati, M.Si., Apt., selaku dosen wali yang telah banyak membantu dan mendukung berbagai hal akademik serta memberikan saran, arahan, dan nasihat sejak awal perkuliahan program sarjana dimulai.
8. Kedua orang tua (Dwi Gunawan dan Sri Hartatik), adik dan kakak tersayang (Adimas Vito, Adiva Valenisa, Ananda Nanta, Amelda Divani, dan Kiki), nenek, dan segenap keluarga yang senantiasa memberikan doa, dukungan, perhatian, dan kasih sayang.
9. Seluruh teman-teman terdekat selama kuliah di Fakultas Farmasi, Tim PKM-PE (Fitria dan Aziz), Gusti Ayu, Arina, Farah Najla, Eka Dewi yang telah memberikan banyak perhatian, motivasi, dan doa sehingga selalu semangat dalam menyelesaikan studi ini.
10. Seluruh teman-teman terdekat di luar farmasi, Bagus dan Ricke yang selalu memberikan dukungan, perhatian, motivasi, dan doa.
11. Seluruh teman-teman yang bekerja di laboratorium sintesis, Istna, Kholidah, mas Indra, dan mas Selot yang selalu setia bekerja sama dan sabar menemani serta membimbing selama proses penelitian ini berlangsung.
12. Seluruh teman-teman angkatan Opium 2016 yang telah bersama-sama menjalani aktivitas perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

13. Seluruh karyawan Departemen Kimia Farmasi khususnya ruang praktikum sintesis farmasi, Bapak Sunar dan Bapak Rubiyanto atas bantuan waktu dan tenaga selama proses pengerjaan skripsi ini.
14. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dan telah banyak membantu hingga penyusunan maskah skripsi ini selesai.
- Akhir kata, semoga Allah SWT melimpahkan banyak kebaikan atas segala bantuan Bapak, Ibu, Teman-teman.

Surabaya, 7 Agustus 2020

Adinda Adelia Wulandari

## RINGKASAN

# UJI *IN SILICO* SIFAT FISIKOKIMIA DAN PROFIL FARMAKOKINETIK (ADMET) SENYAWA TURUNAN ASAM BETULINAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT HIV

Adinda Adelia Wulandari

Pada penelitian ini telah dilakukan uji sifat fisikokimia turunan asam betulinat menggunakan program ChemDraw 17.0 dan uji profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) turunan asam betulinat menggunakan program pkCSM online. Pengujian tersebut bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan ADMET senyawa derivat asam betulinat agar dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat HIV. Pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* membutuhkan proses yang lama dan biaya yang lebih besar. Oleh karena itu, identifikasi sifat fisikokimia dan ADMET suatu senyawa secara *in silico* bermanfaat untuk mengurangi kegagalan obat pada uji klinis karena sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik yang buruk.

Dalam penelitian ini terdapat 5 senyawa derivat amida asam betulinat yang diidentifikasi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetiknya. Kelima



derivat tersebut diketahui telah diuji preklinik aktivitasnya terhadap virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Diketahui aktivitas kelima derivat tersebut ditunjukkan dengan nilai CC50 untuk senyawa 1 dan 2 berturut-turut yaitu 3  $\mu\text{M}$  (Swidorski *et al.*, 2016) dan 120.0  $\mu\text{M}$  (Huang *et al.*, 2018; Gonzalez *et al.*, 2011). Senyawa 3 memiliki nilai IC50 yaitu 0.016  $\mu\text{M}$  (Xiao *et al.*, 2018), senyawa 4 memiliki nilai EC50 yaitu 0.08  $\mu\text{mol/L}$  (Huang *et al.*, 2018), dan senyawa 5 memiliki nilai IC50 sebesar 7  $\mu\text{mol/L}$  (Huang *et al.*, 2018).

Tahap awal yaitu menggambar struktur kimia kelima senyawa uji pada program ChemDraw 17.0 lalu melihat data prediksi terkait sifat fisikokimianya. Setelah itu, gambar struktur kimia senyawa dicopy pada program ChemDraw 3D. Selanjutnya mengubah file struktur kimia senyawa dengan SMILE online translator dan menguji profil farmakokinetiknya menggunakan program pkCSM online.

Setelah mendapatkan data terkait sifat fisikokimia dan profil farmakokinetiknya, data yang ada dianalisis berdasarkan teori-teori yang sudah ada. Salah satu teori untuk menganalisis sifat fisikokimia yang ideal yaitu dengan menggunakan teori Lipinski: *Rule of Five*. Pada teori tersebut dijelaskan bahwa suatu senyawa dapat dikatakan memiliki profil farmakokinetik yang ideal jika memiliki berat molekul  $<500 \text{ g/mol}$ ,  $\text{LogP} <5$ ,  $\text{HBD} <5$ ,  $\text{HBA} <10$ , dan  $\text{tPSA} <140 \text{ \AA}$ . Diketahui kelima senyawa uji

memiliki berat molekul  $>500$  g/mol,  $\text{LogP} >5$ ,  $\text{HBD} <5$ ,  $\text{HBA} <10$ , dan  $\text{tPSA} <140\text{\AA}$ . Berdasarkan hasil uji tersebut, maka berat molekul dan nilai  $\text{LogP}$  senyawa tidak memenuhi kriteria hukum Lipinski.

Setelah mengetahui sifat fisikokimianya, senyawa diidentifikasi profil farmakokinetiknya (ADMET) dengan program pkCSM online. Melalui identifikasi tersebut, didapatkan data absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas kelima senyawa derivat asam betulinat sebagian besar memenuhi kriteria baik yang dipersyaratkan. Hanya beberapa kriteria yang belum memenuhi syarat, seperti hanya senyawa 2 saja yang tidak bersifat hepatotoksik.

Pada program pkCSM online, parameter absorpsi obat dinyatakan dengan *water solubility*, *Caco-2 permeability*, *intestinal absorption*, *skin permeability*, p-glikoprotein substrat dan p-glikoprotein inhibitor. Berdasarkan data hasil prediksi dengan pkCSM online, diketahui bahwa kelima derivat asam betulinat yang diuji memiliki absorpsi intestinal yang baik dengan nilai penyerapan sebesar 59%-100%, permeabilitas kulit yang rendah, dan kelima senyawa tersebut cenderung menjadi inhibitor p-glikoprotein II. Selain itu, hanya senyawa 1 saja yang memiliki nilai *Caco-2 permeability* yang tinggi, hanya senyawa 1 dan 3 saja yang cenderung menjadi substrat p-glikoprotein, dan hanya senyawa 4 saja yang menjadi inhibitor p-glikoprotein I.

Parameter farmakokinetik selanjutnya yaitu distribusi. Dalam pengujian menggunakan pKCSM online, parameter distribusi dinyatakan dalam beberapa indikator yaitu volume distribusi ( $VD_{ss}$ ), *fraction unbound (human)*, *blood brain barrier (BBB) permeability*, dan *CNS permeability*. Diketahui bahwa  $VD_{ss}$  kelima senyawa uji nilainya rendah, jumlah fraksi obat bebas dari kelima senyawa uji yaitu berkisar 1 hingga 0,1, dan nilai *CNS permeability* yang berkisar -2,2 hingga -1,3. Selain itu, kelima senyawa uji diprediksi tidak dapat terdistribusi ke otak karena nilai *blood brain barrier (BBB) permeability* yang rendah.

Parameter farmakokinetik selanjutnya yaitu metabolisme. Pada prediksi metabolisme obat diketahui bahwa kelima senyawa uji tidak menjadi inhibitor *cytochrome P450*. Selain itu, kelima senyawa tersebut tidak menjadi substrat pada CYP2D6, namun kelima senyawa uji menjadi substrat CYP3A4.

Parameter farmakokinetik selanjutnya yaitu ekskresi. Parameter ekskresi obat dapat dilihat dari nilai klirens dan renal OCT2 (*Organic Transporter 2*). Berdasarkan hasil uji dengan pKCSM online, kelima senyawa uji tidak menjadi substrat *renal OCT2* dan nilai total klirens kelima senyawa yang diuji berkisar log -1,2 hingga 0,1 ml/ menit/ kg.

Parameter farmakokinetik yang lain yaitu toksisitas. Pada prediksi toksisitas dengan menggunakan pKCSM online, akan didapat data berupa

ames toxicity, maximum tolerated dose (human), hERG I dan II inhibitor, oral rat acute toxicity (LD50), oral rat chronic toxicity (LOAEL), hepatotoxicity, skin sensitization, *T. Pyriformis* toxicity, dan minnow toxicity. Berdasarkan hasil uji dengan pkCSM online, diketahui bahwa hasil tes ames menunjukkan kelima senyawa tidak bersifat mutagenik, tidak mensentisasi kulit, dan tidak menjadi inhibitor hERG I dan hERG II. Parameter lain yaitu nilai *maximum recommended tolerated dose* (MRTD) sebesar log -0,6 sampai 0,2 (mg/ kg/ hari), nilai rat LD50 berkisar 2,2 sampai 4 mol/kg, nilai LOAEL berkisar -0,1 hingga 1,6. Meskipun beberapa indikator toksisitas di atas dapat digolongkan baik, namun kelima senyawa tersebut dianggap beracun karena nilai *T.Pyriformis* sebesar 0,285 log µg/L. selain itu, hanya senyawa 2 yang tidak bersifat hepatotoksik dan hanya senyawa 1 yang tidak memiliki toksisitas akut yang tinggi karena nilai LC50 senyawa 1 = 2,516 log mM (> -0,3).

Dengan demikian, dari hasil uji sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik (ADMET) kelima senyawa derivat amida asam betulinat tersebut dapat menjadi rujukan awal dalam pengembangan lebih lanjut derivat tersebut sebagai kandidat obat HIV.