

RINGKASAN**STUDI *IN SILICO* SIFAT FISIKOKIMIA DAN PROFIL ADMET
SENYAWA ANTIVIRUS YANG DIKEMBANGKAN SEBAGAI OBAT
ANTIVIRUS SARS-COV-2**

Aileen Syifa Ghifari

Corona virus Disease (COVID-19) merupakan penyakit baru yang berawal dari kluster kota Wuhan, China pada 31 Desember 2019 yang menyerang sistem pernafasan dan saluran pencernaan. Pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan bahwa wabah COVID-19 sebagai pandemi global. Berbagai cara diupayakan untuk menanggulangnya, termasuk mengembangkan obat antivirus untuk melawan COVID-19. Berbagai macam obat antivirus tersebut sedang diujicobakan pada pasien COVID-19 melalui penelitian secara klinis di berbagai negara karena diperkirakan dapat mengurangi aktivitas virus dalam menginfeksi host. Sampai saat ini belum ditemukan antivirus yang spesifik untuk virus SARS-CoV-2, sehingga penelitian lebih lanjut untuk obat antivirus SARS-CoV-2 terus dilakukan. Permasalahannya adalah apakah 15 antivirus yang telah diujicobakan secara klinik pada pasien COVID-19 mempunyai sifat fisikokimia yang memenuhi persyaratan Hukum Lipinski dan profil ADMET yang memenuhi syarat pkCSM online Tujuan penelitian ini yaitu menentukan sifat fisikokimia dan mengkaji karakteristik ADMET dari 15 obat antivirus yang sedang dikembangkan.

Pada penelitian ini dipilih 15 senyawa antivirus dari obat-obat antivirus yang sedang diujikan secara klinik pada pasien COVID-19. Sifat fisikokimia 15 senyawa tersebut dihitung menggunakan ChemDraw ver 17.0 untuk diprediksi sifat fisikokimia dan diprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dengan program *online* pKCSM.

Hasil analisis sifat fisikokimia menunjukkan berat molekul senyawa yang memenuhi syarat aturan lima Lipinski adalah baloxavir, favipiravir, oseltamivir, umifenovir, dolutegravir, raltegravir, dan tenofovir. Ketujuh obat tersebut memiliki rata-rata nilai berat molekul 368,7029. Jumlah akseptor hidrogen dari ke-15 senyawa obat sudah memenuhi persyaratan aturan lima Lipinski. Untuk jumlah donor hidrogen, obat yang memenuhi syarat adalah baloxavir, favipiravir, oseltamivir, umifenovir, darunavir, dolutegravir, letermovir, lopinavir, nelfinavir, raltegravir, ritonavir, tenofovir dan tipranavir. Lima belas senyawa obat, memiliki nilai pKa dengan rentang 3,992– 13,514. Parameter kelarutan dalam air (Log S) memiliki rentang dari -0,3951 sampai -8,802. Parameter koefisien partisi lemak dalam air (CLog P) pada 15 obat

tersebut memiliki rentang nilai Log P -1,563 hingga 7,764 dengan rata-rata 3,474. Secara keseluruhan, terdapat enam obat yang memenuhi persyaratan Lipinski yaitu baloxavir, favipiravir, oseltamivir, dolutegravir, raltegravir dan tenofovir

Hasil prediksi sifat ADMET untuk parameter absorpsi, ke-15 senyawa obat tersebut memenuhi persyaratan untuk absorpsi intestinal. Baloxavir memiliki % Absorpsi intestinal yang paling tinggi yaitu 94,957. Rata-rata dari % absorpsi intestinal yaitu 72,562 dengan rentang 57,64 – 94,957. Untuk permeabilitas Caco2, 15 obat antivirus memiliki rata-rata 0,7277, terdapat lima obat yang memenuhi persyaratan dengan nilai >0,90. Dari 15 antivirus, terdapat 6 obat yang dapat diserap baik di membran usus dan memenuhi syarat permeabilitas Caco2 yaitu baloxavir, favipiravir, oseltamivir, dolutegravir, raltegravir dan tenofovir.

Pada hasil prediksi distribusi, 15 obat memiliki nilai rentang volume distribusi -0,723 – 0,874. Obat yang volume distribusinya rendah dengan kriteria <-0,15 yaitu baloxavir, favipiravir, oseltamivir, dolutegravir dan raltegravir. Senyawa obat yang memiliki volume distribusi tinggi dengan kriteria > 0,45 yaitu obat umifenovir (0,874), nelfinavir (0,709) dan saquinavir (0,494). Dari 15 obat antivirus tidak ada yang dapat menembus BBB. Untuk prediksi permeabilitas CNS, hanya 1 obat yang dapat menembus hingga sistem saraf pusat yaitu obat letermovir. Untuk enam obat antivirus yang memenuhi persyaratan Lipinski, memiliki nilai volume distribusi yang rendah dan tidak dapat menembus BBB serta CNS.

Prediksi metabolisme menunjukkan nelfinavir menjadi substrat CYP2D6. Terdapat 9 obat yaitu baloxavir, atazanavir, darunavir, letermovir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir dan tipranavir yang dapat menjadi substrat CYP3A4. Dari 15 obat tersebut, baloxavir dapat menghambat CYP1A2. Baloxavir, umifenovir, lopinavir dan tipranavir menjadi penghambat CYP2C19. Obat yang diprediksi akan menghambat CYP2C9 adalah lopinavir, ritonavir dan tipranavir. Umifenovir juga dapat menghambat CYP2D6, sedangkan yang akan menghambat CYP3A4 yaitu senyawa obat baloxavir, umifenovir, atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir dan tipranavir. Untuk ke-enam obat yang memenuhi persyaratan Lipinski, tidak ada yang menjadi substrat dan inhibitor CYP450.

Prediksi ekskresi menunjukkan hanya obat umifenovir yang akan menjadi substrat OCT2. Ke-15 obat uji memiliki nilai total klirens sebesar -0,097 hingga 0,926 dengan rata-rata -5,997. Untuk enam obat antivirus yang memenuhi persyaratan Lipinski, tidak ada obat antivirus yang dapat menjadi substrat OCT2. Pada parameter toksisitas, lima belas obat antivirus tersebut memiliki nilai rat LD50 dengan rentang 1,903 hingga 3,224 mol/kg dan rata-rata 2,544. Berdasarkan peraturan Kepala BPOM nomor 7 tahun 2014 tentang pedoman uji toksisitas, kriteria penggolongan sediaan uji 15 obat antivirus termasuk dalam tingkat toksisitas nomor 6 dengan nilai >15 gram yang artinya relatif

tidak membahayakan. Terdapat dua senyawa yang tidak bersifat hepatotoksik yaitu favipiravir dan oseltamivir.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa enam obat yaitu baloxavir, favipiravir, oseltamivir, dolutegravir, raltegravir dan tenofovir memiliki sifat fisikokimia yang memenuhi Hukum Lipinski. Enam obat tersebut memenuhi persyaratan ADMET berdasarkan pkCSM *online*. Favipiravir dan oseltamivir menunjukkan profil ADMET yang unggul karena tidak bersifat hepatotoksik. Dengan demikian, enam obat antivirus yang sedang diuji sebagai obat COVID-19 secara klinis memiliki sifat fisikokimia yang memenuhi syarat Hukum Lipinski dan mempunyai profil ADMET yang baik sehingga perlu terus dilanjutkan penelitiannya untuk memperoleh obat antivirus SARS-CoV-2. Hasil uji *in silico* tentang karakterisasi sifat fisikokimia dan ADMET obat antivirus ini dapat dijadikan untuk pengembangan senyawa antivirus lain yang akan dikembangkan sebagai obat antivirus SARS-CoV-2.

ABSTRACT***In Silico* Study of Physicochemical Properties and ADMET Profile for Antiviral Compounds Developed as Anti SARS-CoV-2**

Aileen Syifa Ghifari

Coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 virus has been declared as a world pandemic since 11th March 2020 by the World Health Organization (WHO). This study aims to characterize the physicochemical properties and pharmacokinetic and toxicity (ADMET) profile of 15 antiviral drugs that are being developed clinically as antiviral SARS-CoV-2. This physicochemical properties were obtained by using ChemDraw 17.0 and ADMET predicted by pKCSM online. Among 15 antiviral tested drugs, 6 drugs fulfill the requirements of Lipinski's Rule of Five namely baloxavir, favipiravir, oseltamivir, dolutegravir, raltegravir and tenofovir. Four of them have a good absorption on intestinal and other cell membranes. None of the 6 antivirals are able to distributed into blood-brain barrier and CNS. From the six drugs, only baloxavir act as substrate and inhibitor for CYP450. Only favipiravir can act as OCT2 substrate in renal thus favipiravir and oseltamivir are not hepatotoxic. It can be concluded from 15 antivirals there are six antiviral that indicated proper physicochemical properties and showed good ADMET profiles. It is suggested to refer the characteristics of physicochemical and ADMET for these antiviral drugs in developing new antiviral drugs against SARS-CoV-2.

Keywords: 15 antiviral, COVID-19, physicochemical ADMET, *in silico*