#### **BAB 3**

#### KERANGKA KONSEPTUAL

## 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Pada tahapan penemuan dan penciptaan obat baru dengan bantuan komputer (in silico) dapat dilakukan menggunakan metode Computer Aided Drug Design (CADD). Teknologi CADD merupakan metode yang dapat mengidentifikasi molekul obat untuk pengujian dengan memprediksi keefektifan dan kemungkinan efek samping, serta membantu meningkatkan bioavailabilitas molekul obat yang mungkin. CADD dikelompokkan dalam dua kelompok yakni Structure-Based Drug Design (SBDD) dan Ligand-Based Drug Design (LBDD) (Leelananda & Lindert, 2016)

Rancangan molekul obat Structure-Based Drug Design (SBDD) menganalisis informasi struktur 3 dimensi target macromolekul, biasanya protein atau RNA. Sedangkan dalam penelitian ini memakai rancangan molekul obat sesuai Ligand-Based Drug Design (LBDD) berfokus pada kumpulan ligan yang terikat pada target yang sama. LBDD fokus pada ligan yang diketahui sebagai target untuk membangun hubungan antara sifat fisikokimia dan aktivitas suatu senyawa, yang biasa disebut dengan hubungan struktur-aktivitas (SAR). Pendekatan ini ditujukan untuk reseptor yang tidak diketahui, yaitu pencocokan senyawa kandidat obat dengan ligan tertentu yang telah diketahui bekerja pada reseptor tertentu (Yu & MacKerell, 2017). Ligand-Based Drug Design (LBDD) digunakan sebagai acuan untuk mengamati interaksi antara calon obat dengan reseptor secara komputasi. Pada dasarnya metode Ligand-Based Drug Design (LBDD) digunakan karena kesesuaian senyawa calon obat dengan ligan tertentu yang sudah diketahui bekerja pada reseptor tertentu. Sehingga, pada akhirnya akan didapatkan prediksi pada aktivitas analgesik, proses farmakokinetika, toksisitas yang lebih baik (Indarto & Supriyanto, 2021).

Asam salisilat merupakan senyawa penuntun atau senyawa induk memiliki potensi sebagai analgesik yang mengandung gugus karboksilat (--COOH) dengan menghambat prostaglandin yang terbentuk dari proses metabolisme asam arakidonat dengan katalisator enzim siklooksigenase (COX). Asam salisilat akan menimbulkan efek samping yang berlebihan jika pemakaian secara peroral, maka

pengembangan obat melalui turunannya dilakukan untuk mengurangi efek samping dari asam salisilat tersebut sehingga efisien (Tamayanti *et al.*, 2016).

Pada pengembangan obat baru analgesik ini digunakan untuk memberikan inovasi baru pada terapi anti nyeri, dalam modifikasi antara senyawa induk asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3:3,4-Cl<sub>2</sub>; 4-CF<sub>3</sub>; 4-NO<sub>2</sub>; 4-Br; 4F-3CF<sub>3</sub>) yang digabungkan dengan substituent yang akan dipilih berdasarkan pendekatan Topliss agar menghasilkan turunan dari senyawa tersebut. Pendekatan Topliss bisa digunakan untuk menentukan substituen pada senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) yang selanjutnya dilakukan modifikasi dengan mengganti struktur pada cincin aromatis atau penggantian pada gugus rantai sampingnya. Pengecekan dijalankan terhadap ketersediaan dari struktur turunan bahan baku pembentukan melalui akses ke situs *Sigma-Aldrich*. Dari perubahan struktur tersebut nantinya bisa memberi pengaruh ke aktivitas biologisnya, dikarenakan sifat fisikokimia yang turut ikut mengalami perubahan, masuk diantaranya adalah elektronik, sterik, serta lipofilik (Hardjono *et al.*, 2016).

Pengembangan obat baru dilakukan untuk memberikan inovasi baru untuk terapi analgesik digunakan dengan uji *in silico* (pemodelan komputer) dalam penerapan kimia komputasi. Uji *in silico* ini bertujuan untuk mempercepat pemilihan senyawa untuk dilakukan isolasi dan sintesis dengan mengidentifikasi dan mengoptimalkan senyawa penuntun dalam proses pengembangan obat (Fadilla *et al.*, 2018). Keuntungan dari metode ini yaitu biaya yang lebih murah dan dapat mempercepat proses dari pengembangan senyawa baru untuk menghasilkan senyawa yang lebih efisien dalam afinitas, farmakokinetik, dan meminimalkan efek samping dan toksisitas dari senyawa induk.

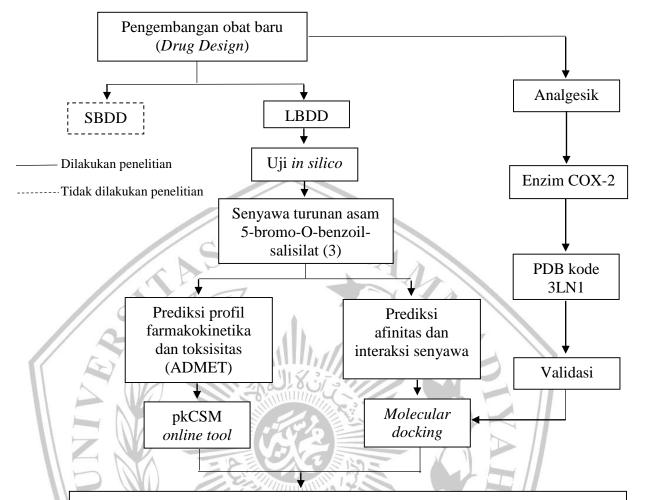
Uji yang digunakan dalam *in silico* ini menggunakan *molecular docking* untuk memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa dan mendapatkan gambaran interaksi ligan dan protein yang menjadi sasaran. Pada *molecular docking* didapatkan energi ikatan dan ikatan ligan-molekul yang dihasilkan. Energi ikatan memperlihatkan seberapa kuat ikatan antara senyawa dengan protein. Nilai ikatan yang kian rendah, artinya kian kuat dan konsisten ikatannya. Semakin stabil ikatan ligan dan reseptor yang dihasilkan, maka semakin besar juga aktivitasnya (Rastini *et al.*, 2019).

Pada pengembangan obat yang baru dari senyawa turunan asam 5-bromo-Obenzoil salisilat(3) dengan in silico akan menghasilkan prediksi sifat farmakokinetika diantaranya adalah absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), serta toksisitas. Pada metode secara in silico juga dilakukan pengamatan terhadap kekuatan ligan atau protein target yang menunjukkan kombinasi antara farmakokinetika, farmakodinamik, serta potensi tinggi terhadap afinitas dan selektivitas target molekuler. Dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) diharapkan menghasilkan efek samping dan toksisitas yang lebih sedikit serta bioavaibilitas yang lebih rendah dari senyawa induk. Sehingga, pengembangan obat secara in silico dilakukan agar senyawa obat baru lebih efektif dan lebih efisien sebelum dilakukan untuk sintesis. Selain dapat memprediksi proses ADMET, juga dapat memprediksi sifat fisikokimia antara lain Berat dari Molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol / air (Log P), banyaknya ikatan antar atom yang bisa berotasi (Torsion), Hydrogen Bond Donors (HBD), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), juga Polar Surface Activity (PSA), menjadikan hukum lima Lipinski bisa terpenuhi dan tidak berbahaya digunakan pada manusia.

Dari hasil analisis yang dilakukan, senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) diharapkan menghasilkan nilai prediksi farmakokinetika yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah, serta sifat lipofilik, hidrofobik, elektronik, dan sterik lebih baik daripada senyawa pembandingnya. Sehingga, dari penelitian ini diharapkan senyawa turunan tersebut lebih unggul dan layak untuk disintesis pada penelitian selanjutnya.

MALA

# 3.2 Skema Kerangka Konseptual



## **Hipotesis:**

- 1. Senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) memiliki prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*
- 2. Senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) memiliki prediksi nilai farmakokinetika (ADME) lebih baik dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*
- 3. Senyawa turunan dari asam 5-bromo salisilat (3) memiliki prediksi nilai toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*
- 4. Senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) layak untuk disintesis dan dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*

Gambar 3. 1 Skema kerangka konseptual