

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Pendekatan komputasi atau *Computer Drug Aided Design* (CADD) dapat digunakan pada proses pengembangan obat baru. Pendekatan komputasi ini membutuhkan waktu singkat dan biaya tidak mahal (Batool & Choi, 2018). CADD diklasifikasikan menjadi dua diantaranya *Ligand Based Drug Design* (LBDD) dan *Structure Based Drug Design* (SBDD). LBDD memiliki prinsip bahwa struktur kimia berkaitan dengan aktivitas biologisnya. Metode ini dapat digunakan untuk memprediksi senyawa baru yang lebih baik dengan diketahuinya ligan aktif dan tidak aktif. Sedangkan SBDD menggunakan struktur target biologis 3D. Kedua metode ini sering digunakan untuk tahap awal proses penemuan obat yang dapat menciptakan hasil yang akurat (Dorahy *et al.*, 2023).

Pada penelitian ini dilakukan dengan metode LBDD berdasarkan ligan yang telah diketahui. *Molecular docking* merupakan metode komputasi yang berdasarkan ligan dan sering digunakan dalam penemuan obat dengan metode LBDD. *Molecular docking* memiliki beberapa kelebihan diantaranya mampu memprediksi suatu senyawa obat dengan tingkat keakuratan yang tinggi dan biaya serta waktu yang dibutuhkan lebih sedikit. Prediksi aktivitas biologis dan afinitas senyawa dilakukan dengan *molecular docking* (Sudarno *et al.*, 2021).

Proses pengembangan obat diawali dengan pencarian dan penemuan suatu senyawa bioaktif yang telah diketahui aktivitasnya untuk dijadikan sebagai senyawa penuntun (Hasana & Rudyanto, 2022). Senyawa penuntun yang digunakan pada penelitian ini yaitu asam salisilat. Asam salisilat merupakan salah satu obat analgesik non opioid yang mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik dan antirematik. Asam salisilat bekerja dengan menghambat aktivitas enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin juga terhambat (Pratama *et al.*, 2017). Asam salisilat memiliki beberapa turunan senyawa yang digunakan dalam pengobatan. Dibandingkan dengan senyawa turunannya asam salisilat memberikan efek samping yang lebih berat. Asam salisilat tidak dapat digunakan secara oral karena dapat memberikan efek samping pada saluran pencernaan.

Untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan maka dilakukan pengembangan obat menggunakan turunan asam salisilat (Go, 2015).

Pengembangan obat dilakukan berdasarkan pendekatan Topliss. Topliss merupakan suatu pendekatan yang digunakan untuk memperoleh suatu senyawa yang efektif dan aman dengan pemilihan gugus-gugus benzoil klorida yang menempel pada inti benzen. Pemilihan ini bertujuan untuk memperoleh gugus /substituen yang optimal sehingga dihasilkan aktivitas senyawa lebih tinggi. Gugus-gugus benzoil klorida memiliki sifat lipofilik, elektronik dan sterik sebagai parameter fisikokimia. Pada penelitian ini senyawa induk yang digunakan adalah asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) yang memiliki cincin benzen. Gugus-gugus benzoil klorida yang terpilih yaitu 4-klorobenzoil, 4-metoksibenzoil, 3-klorobenzoil, 4-dimetilamino, 3,5-bis-trifluorometil (Sudarno *et al.*, 2021).

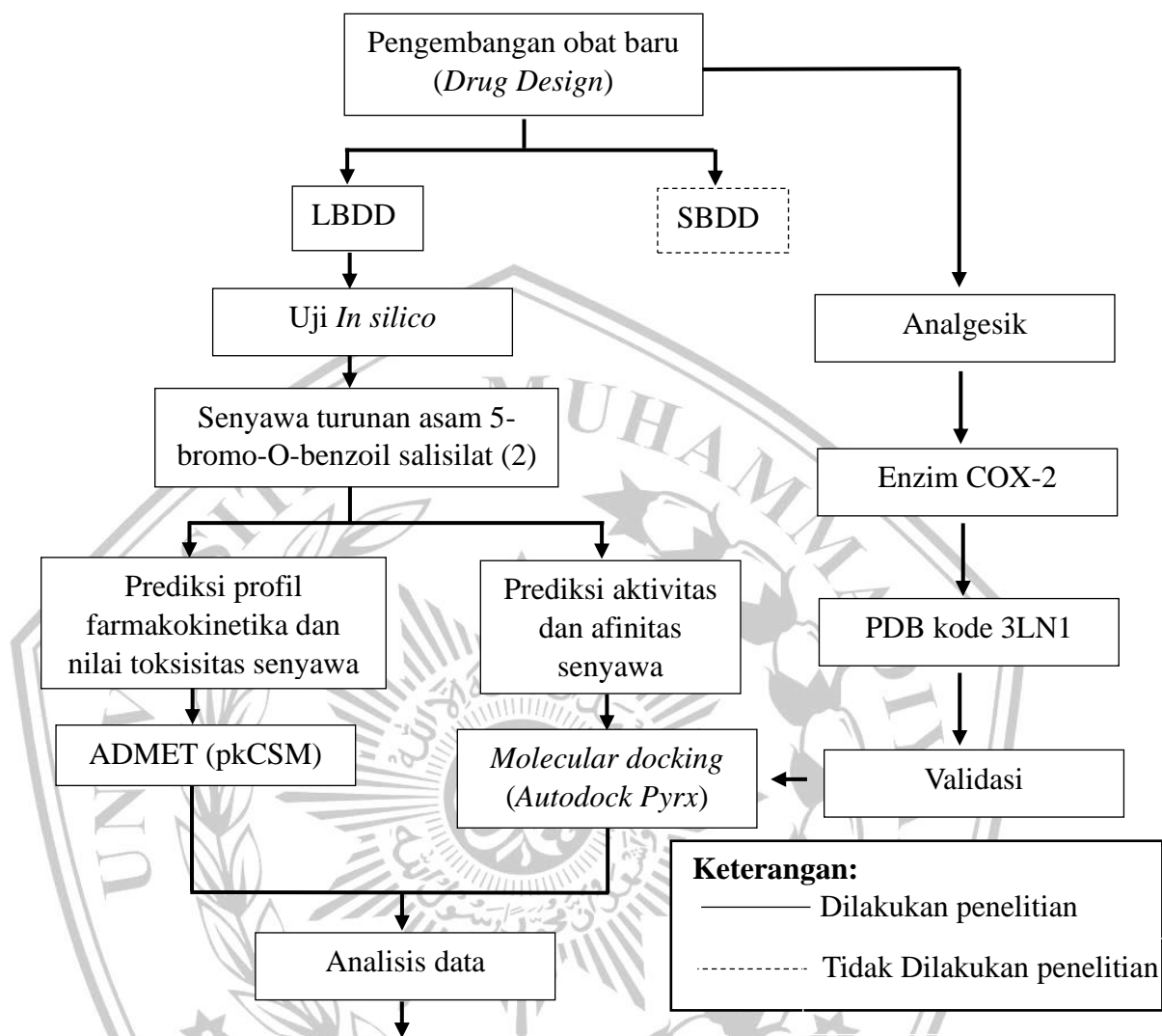
Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *In silico*. *In silico* adalah metode komputasi yang dimanfaatkan dalam prediksi senyawa dalam jumlah besar secara cepat dan memiliki tingkat luaran yang tinggi. Metode ini cocok digunakan membuat prediksi berdasarkan struktur senyawa (Fransiski *et al.*, 2023). Dalam bidang ilmu kimia medisinal *In silico* sangat penting untuk merancang, menemukan dan optimasi bioaktif dalam proses pengembangan obat (Siswandono, 2016). Diharapkan dengan digunakannya metode *In silico* dapat memprediksi sifat kimia molekul senyawa, mengetahui gambaran interaksi obat dengan reseptor dan sifat farmakokinetik (ADME) serta toksisitas senyawa (S. Hardjono, 2015).

ADME dan toksisitas merupakan hal yang penting untuk menentukan keberhasilan klinis dalam penemuan obat. Suatu senyawa obat akan memiliki bioavaibilitas yang baik jika memiliki sifat ADME yang baik dan tingkat toksisitas rendah. Bioavaibilitas yang baik menjadikan senyawa obat mudah terserap oleh usus dan aman untuk digunakan secara oral (R. Pratama, 2020). Sifat fisika kimia senyawa obat dapat diketahui berdasarkan parameter fisikokimia agar hukum lima Lipinski terpenuhi. Parameter fisikokimia diantaranya mengetahui logaritma koefisiensi partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan berat molekul (BM), (Adibah, 2021).

Prediksi aktivitas dan afinitas ikatan ligan pada reseptor dikerjakan dengan *molecular docking*. Afinitas ikatan ligan dan reseptor dipengaruhi oleh interaksi permukaan, energi bebas, residu asam amino, dan konstanta inhibisi (Arrasyid *et al.*, 2018). Hasil yang akan diperoleh yaitu energi ikatan dan ikatan ligan-molekul. Pada pembentukan ikatan antara reseptor dengan ligan dibutuhkan energi yang digambarkan dengan energi ikatan. Ikatan yang terbentuk stabil maka energi ikatan semakin kecil. Semakin besar aktivitas ditandai dengan semakin stabilnya ikatan antara reseptor dengan ligan (Kesuma *et al.*, 2018).



### 3.2 Skema Kerangka Konseptual Penelitian



#### Hipotesis:

1. Senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) mempunyai prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibanding senyawa induk secara *In silico*.
2. Senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) mempunyai prediksi nilai farmakokinetika yang lebih baik dibanding senyawa induk secara *In silico*.
3. Senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) mempunyai prediksi nilai toksisitas secara *In silico* yang lebih rendah senyawa induk secara *In silico*.
4. Senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dapat disintesis dan dilakukan penelitian selanjutnya secara *In vivo* dan *In vitro*.

**Gambar 3. 1** Skema kerangka konseptual penelitian