

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk ke dalam jenis eksperimental laboratoris *in silico*, yaitu menggunakan komputer dengan perangkat lunak atau aplikasi *Avogadro*, *pkCSM online tool*, *Autodock*, *Protein.plus web server*, pada turunan asam salisilat yaitu senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) (3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 3-Br; 4F-3CF₃) sasaran obatnya ialah enzim siklooksigenase-2 (COX-2) serta protein kode PDB 3LN1 (celecoxib).

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Tempat dilaksanakannya penelitian ini yaitu Laboratorium Kimia Terpadu Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang dengan jangka waktu penelitian kurang lebih 4 bulan.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebasnya ialah menggunakan struktur kimia (2D serta 3D) dari lima senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) (3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 4-Br; 4F-3CF₃) sasaran obatnya ialah enzim COX-2 dan struktur protein 3LN1 (celecoxib) yang kompleks dengan senyawa induknya.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat di penelitian ini menggunakan energi ikatan hidrofobik dan interaksi hidrofobik, energi hidrogen, BM (berat molekul), Log P (logaritma koefisien partisi oktanol / air), nilai RMSD, HBD (*Hydrogen bond donors*), HBA (*Hydrogen bonds acceptors*), dan berupa data prediksi sifat farmakokinetika diantaranya yaitu data absorbs (*CaCo permeability*, *skin permeability*, dan *human intestinal absorption*), distribusi (*BBB*, *CNS permeability*, dan *VDss*), metabolisme (*inhibitor* dan *CYP2D6 substrate*), dan ekskresi (*total clearance* dan *renal OCT2 substrate*).

4.4 Bahan Penelitian

4.4.1 Senyawa Turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3)

Tabel IV. 1 Daftar senyawa turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3)

No	Bahan Baku Reaksi		Hasil
	Bahan 1	Bahan 2	
1.		Benzoil klorida	Asam-5-bromo-O-(Benzoil klorida)-salisilat
2.		3,4-diklorobenzoil	Asam-5-bromo-O-(3,4-diklorobenzoil)-salisilat
3.	Asam 5-bromo salisilat	4-trifluorometilbenzoil	Asam-5-bromo-O-(4-trifluorometilbenzoil)-salisilat
4.		4-nitrobenzoil	Asam-5-bromo-O-(4-nitrobenzoil)-salisilat
5.		4-bromobenzoil	Asam-5-bromo-O-(4-bromobenzoil)-salisilat
6.		4-fluoro-3-trifluorometilbenzoil	Asam-5-bromo-O-(4-fluoro-3-trifluorometilbenzoil)-salisilat

4.4.2 Protein Target

Pada penelitian ini, protein yang menjadi sasaran atau reseptor digunakan untuk melakukan uji *molecular docking*, memanfaatkan *software Autodock*. Protein yang menjadi sasaran yakni enzim COX-2, kode proteinnya pada *Protein Database* (PDB) ialah 3LN1.

4.5 Alat Penelitian

4.5.1 Perangkat Keras

Perangkat keras yang dipakai yakni menggunakan *Hp Lenovo Laptop V14-ADA tipe 82C6* dengan *processor AMD 3020e with Radeon Graphics 1.20 GHz*; *Operating System : Windows 10 Home Single Language 64-bit*; *Memory 4GB RAM*

4.5.2 Perangkat Lunak

Perangkat lunak yang dipakai, yaitu :

- 1) *Marvin Sketch 20.11*
- 2) *Avogadro seri 1.0.1*

- 3) *XTB*
- 4) *Autodock PyRx seri 0.8*
- 5) *Biovia Discovery Studio 2021*

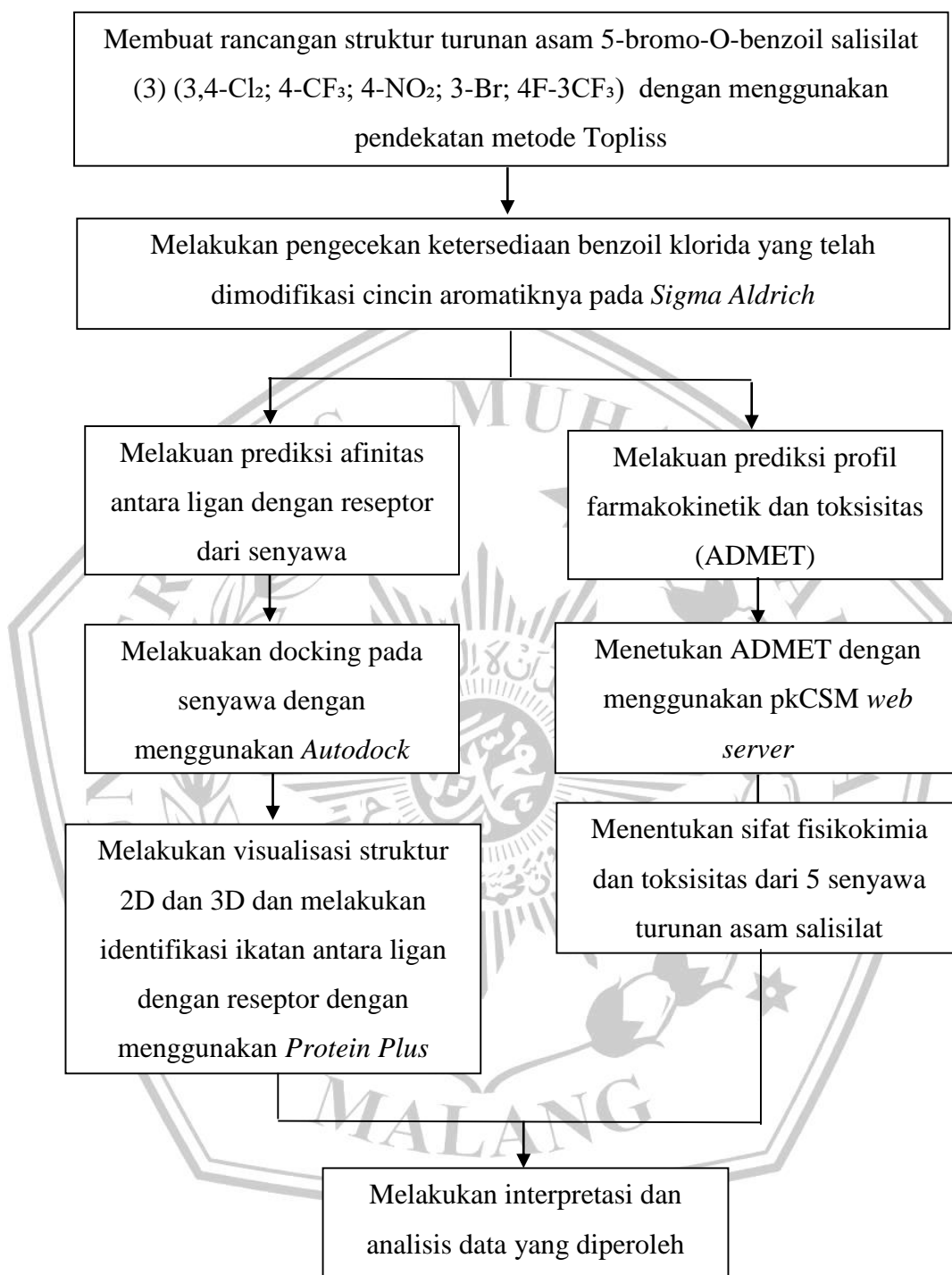
4.5.3 Database

Database yang dipakai, yakni :

- 1) *Protein Data Bank (PDB)* (<http://www.rcsb.org>)
- 2) *SMILES Online Translator*
- 3) *pkCSM Online Tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmlprediction>)
- 4) *Protein plus* (<https://proteins.plus/>)



4.6 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4. 1 Kerangka operasional penelitian

4.7 Prosedur Penelitian

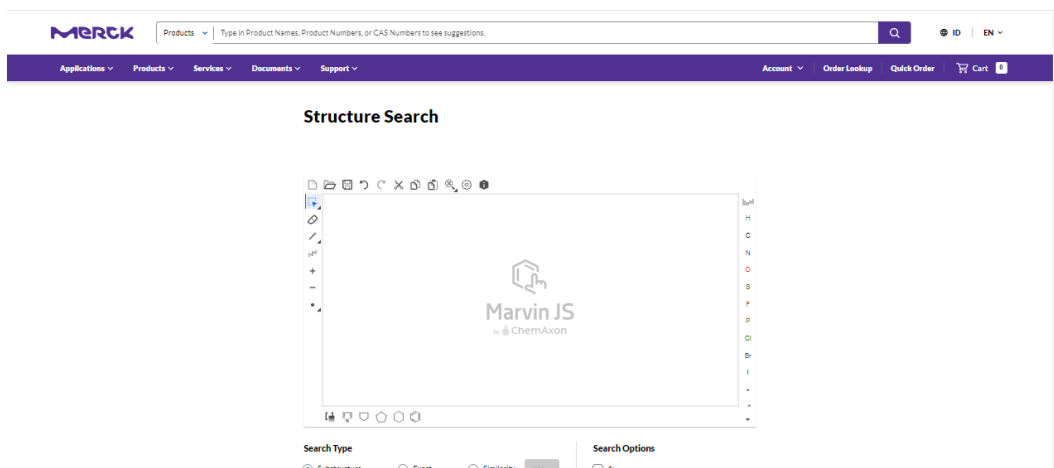
4.7.1 Preparasi Senyawa dan Protein Target

Dipilih lima senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-salisilat (3) yang dilakukan menurut metode Topliss dengan mensubstitusi secara selektif perubahan struktur pada cincin aromatic senyawa. Selanjutnya, mengecek ketersediaan struktur berasal dari bahan baku yang dibentuk yaitu benzoil klorida dengan menggunakan situs *Sigma-Aldrich*. Kemudian, selanjutnya menemukan target protein yang cocok dengan menggunakan situs PDB (*Protein Data Bank*) dan ligan yang diunduh wajib kompleks. Pada preparasi senyawa yang nantinya dilakukan pengujian menggunakan *Autodock* memerlukan gambar senyawa turunan kimia berupa struktur kimia 2D dan 3D, gambar struktur kimia 2D diperoleh dari perangkat lunak yaitu *marvin sketch* 20.11 serta gambar dari struktur kimia 3D diperoleh dari perangkat lunak yaitu *Avogadro software*. Dibawah ini adalah penjelasan terkait dengan tahapan-tahapannya :

Pada penelitian ini pemilihan ligan sudah mengikuti metode Topliss, namun untuk pemilihan substituent pada penelitian ini dilakukan secara acak dengan memperhatikan sifat lipofilik dan elektronik untuk mengetahui pengaruhnya terhadap aktivitas biologis. Selain itu pada pemilihan substituen pada penelitian ini juga dengan mempertimbangkan ketersediaan bahan awal di industry atau berdasarkan Sigma Aldrich.

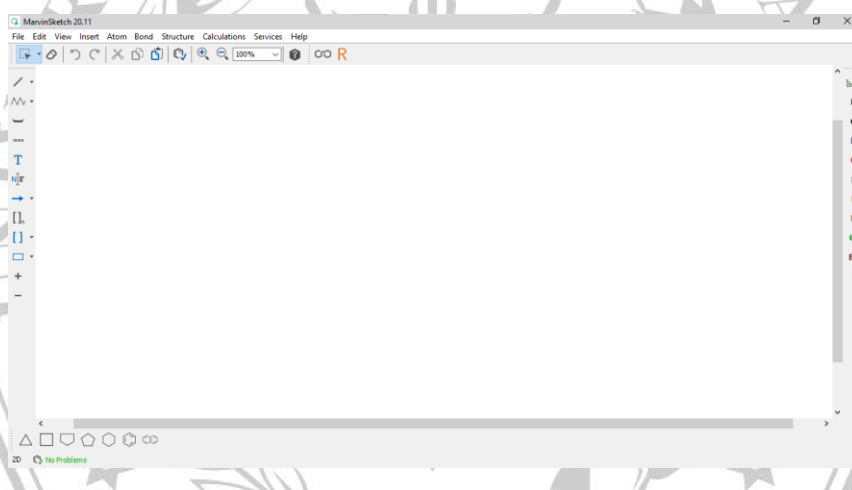
a. *Marvin Sketch* 23.11

1. Melaksanakan modifikasi cincin aromatic dari struktur benzoil klorida, menggunakan metode *Topliss*.
2. Kemudian, mengecek kesediaan struktur benzoil klorida yang telah dilakukan modifikasinya pada cincin aromatisnya lewat akses ke situs *Sigma Aldrich*.



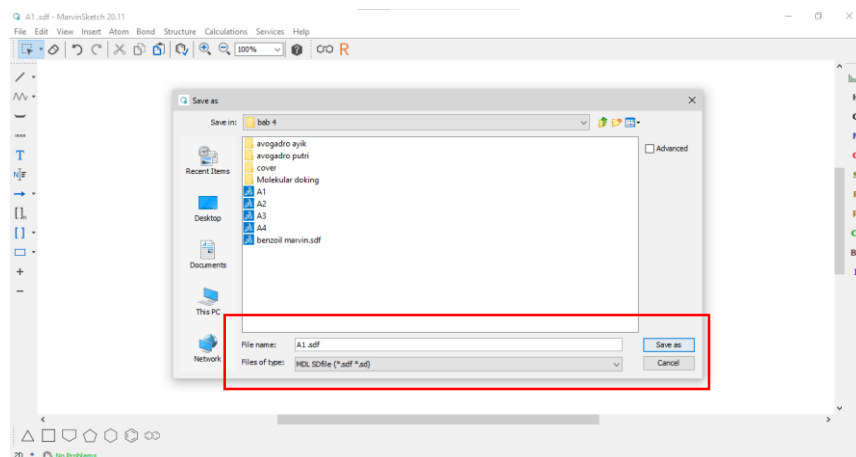
Gambar 4. 2 Langkah kerja Marvin Sketch yang kedua

3. Menggunakan Marvin Sketch kemudian melukiskan struktur dan dilengkapi dengan sejumlah unsur yang sekiranya perlu, seperti -Cl,-Br,-O, dan lain-lain.



Gambar 4. 3 Langkah Kerja dari Marvin Sketch yang ketiga

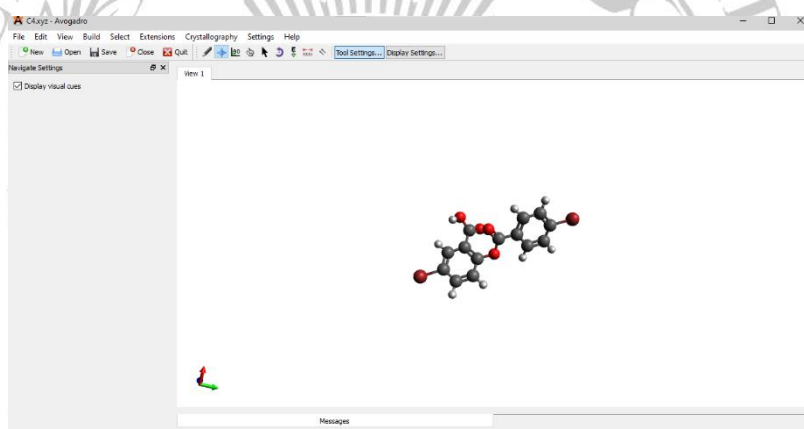
4. Setelah menggambar struktur senyawa lalu di save dengan menggunakan format *.sdf.



Gambar 4. 4 Langkah dari Marvin Sketch yang keempat

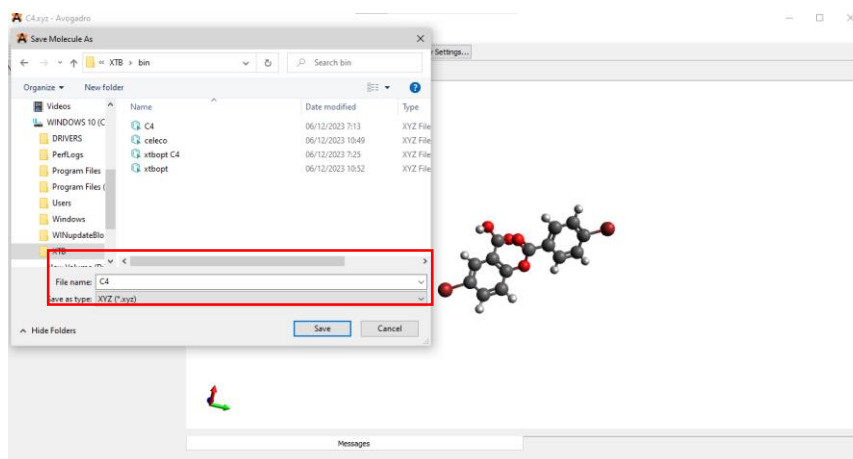
b. Avogadro Software

1. *File* struktur kimia 2D dari marvin sketch yang sudah disimpan dengan format .sdf. dimasukkan ke dalam perangkat lunak *Avogadro software* untuk mengubahnya menjadi struktur kimia 3D.



Gambar 4. 5 Mengubah struktur dari 2D menjadi 3D

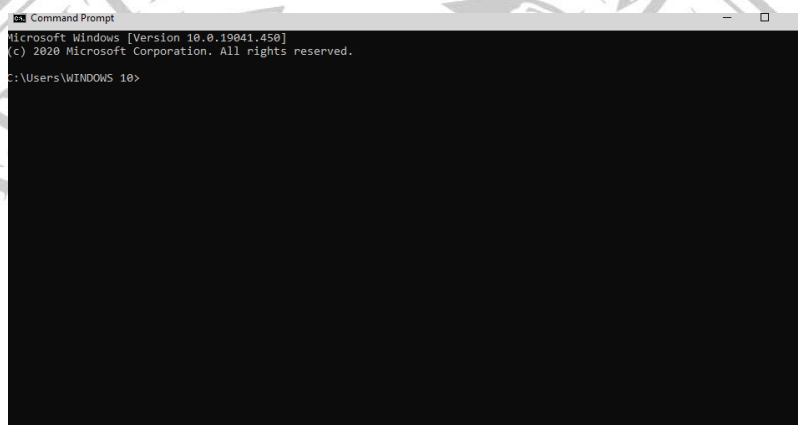
2. Saat struktur telah muncul di *display*, selanjutnya lakukan *save as* pada folder XTB/bin dengan menggunakan format *.xyz



Gambar 4. 6 Penyimpanan file dengan format *.xyz

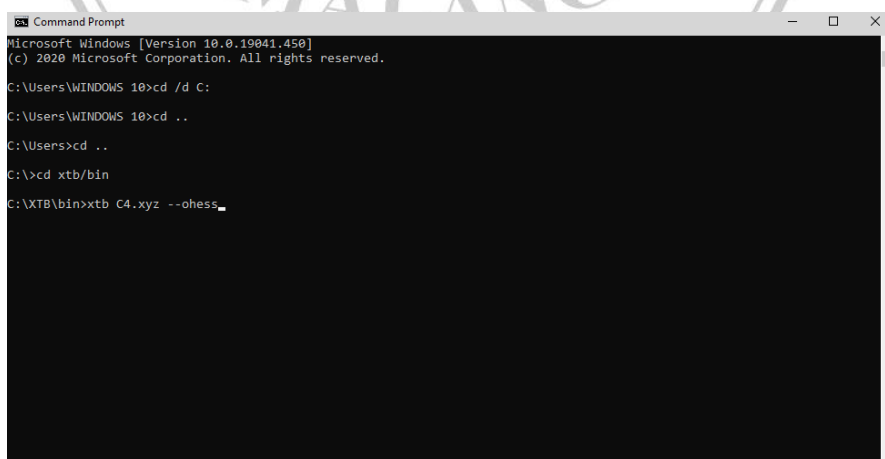
c. Optimize energy pada senyawa

1. Langkah selanjutnya adalah buka Command Prompt pada laptop



Gambar 4. 7 Langkah pertama dari tahap optimize energy

2. Pada halaman Command Prompt ketikkan `Cd /d :C` → enter, `cd..` → enter, `cd..` → enter, `xtb/bin` → enter, `xtb namafile.xyz --ohess` → enter. Kemudian tunggu sistem selesai melakukan *calculating*

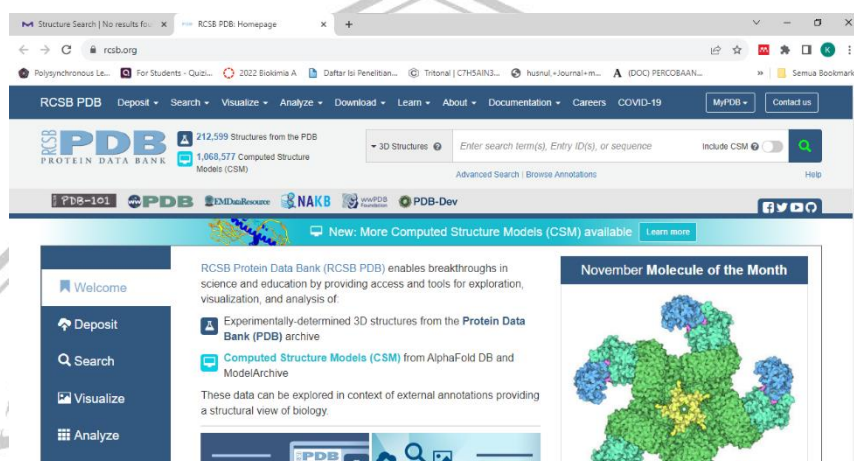


- Setelah proses docking selesai, pada folder XTB akan muncul file dengan nama xtbopt.xyz lalu lakukan save as pada Avogadro dengan format *.pdb.

c. Protein Data Bank (PDB)

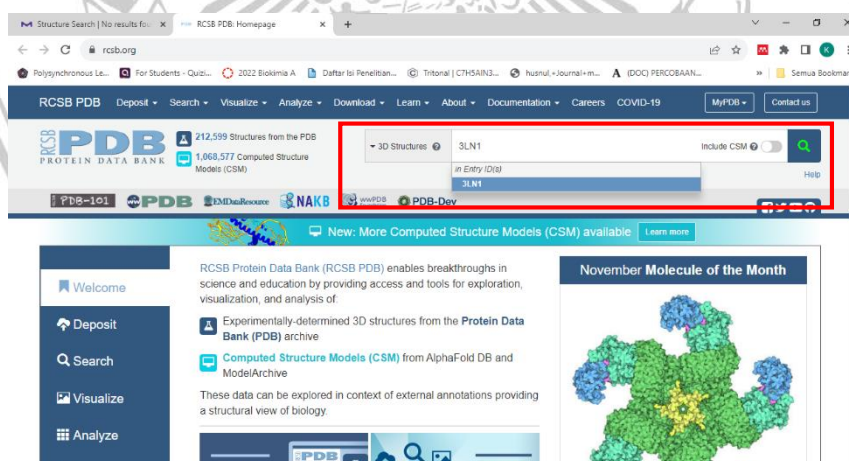
- Menemukan macromolekul yang memuat ligan-protein yang berasal dari sasaran obat golongan analgesik dapat diakses melalui

(<https://www.rcsb.org>).



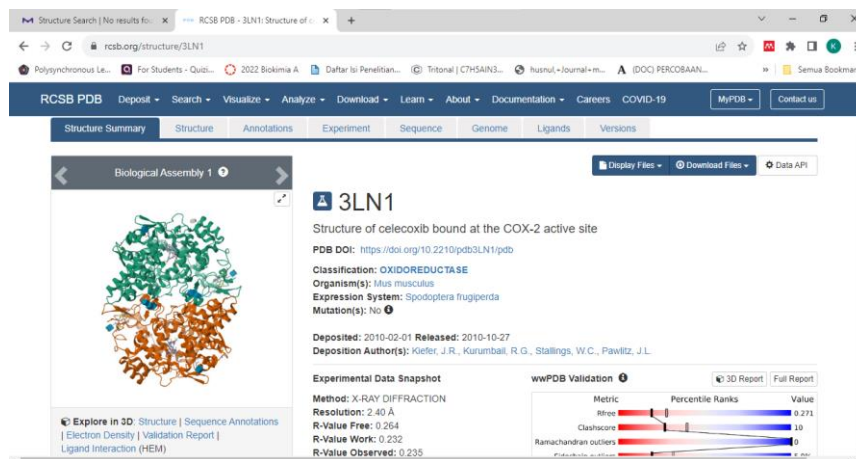
Gambar 4. 9 Tampilan halaman utama Protein Data Bank

- Kemudian, menuliskan kode macromolekul pada kotak pencarian berdasarkan dari literature jurnal (contohnya :3LN1), lalu klik tombol *search*.



Gambar 4. 10 Proses pencarian protein target sesuai dengan literatur

- Setelah keluar hasil, selanjutnya memastikan protein target telah sesuai dengan senyawa obat.



Gambar 4. 11 Tampilan setelah protein selesai dicari

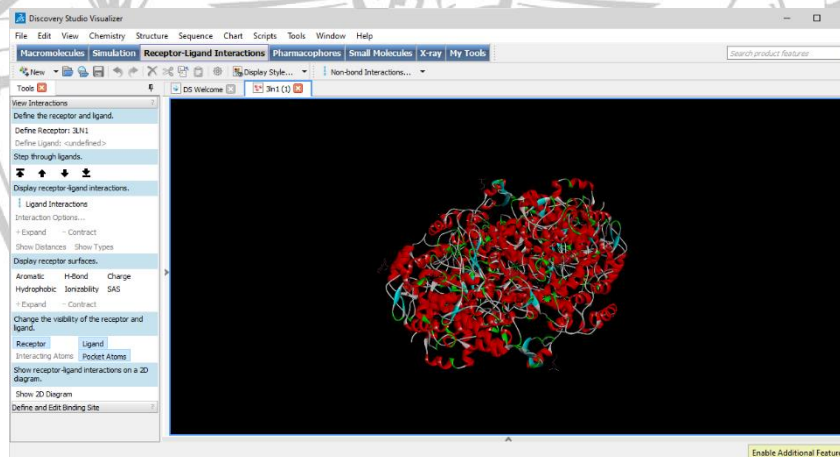
4. Kemudian klik download dan pilih format *.pdb.

4.7.2 Prediksi Afinitas Ligan-Reseptor

4.7.2.1 Pemisahan Ligan dengan Reseptor

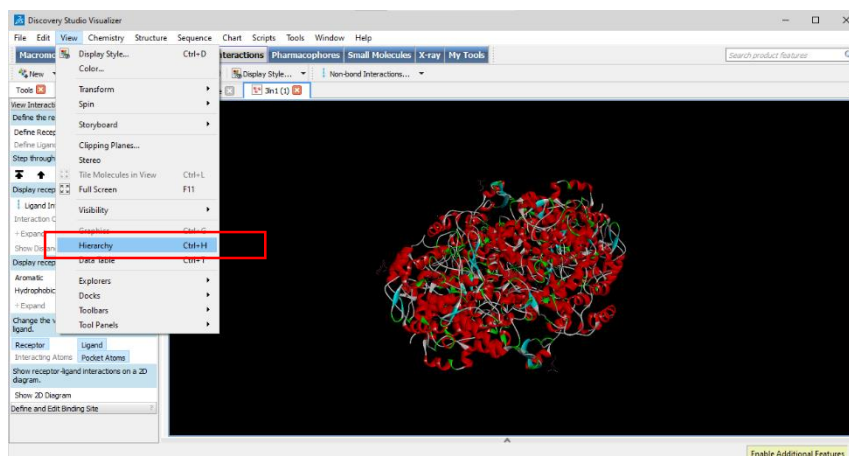
a. Pemilihan Ligan

1. Langkah pertama yaitu membuka *file* PDB yang sudah diperoleh, menggunakan *Discovery Studio* (terlihat gambar 3D).

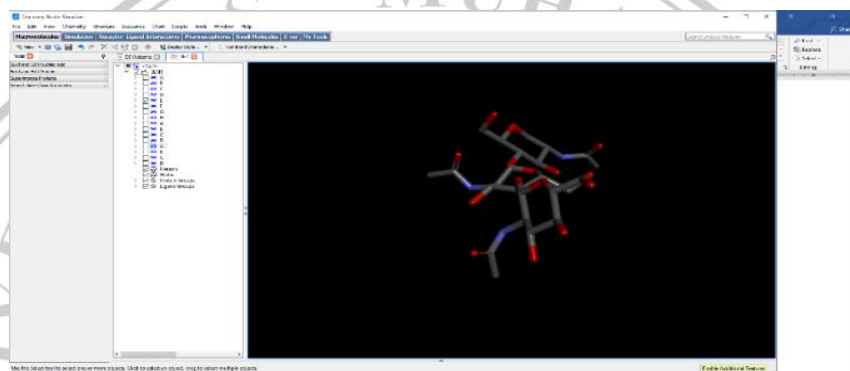


Gambar 4. 12 Tampilan setelah membuka file protein yang telah diunduh

2. Klik menu *view*, lalu pilih “*Hierarchy*” untuk memilih unsur ligan yang tersedia.



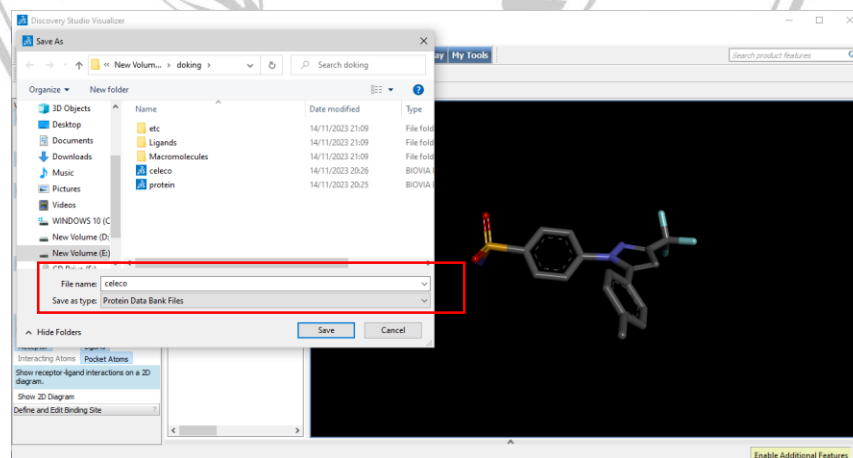
Gambar 4. 13 Langkah kedua dari proses pemisahan ligan



beri nama "LIGAN".

Gambar 4. 14 Tampilan setelah pemilihan ligan yang sesuai

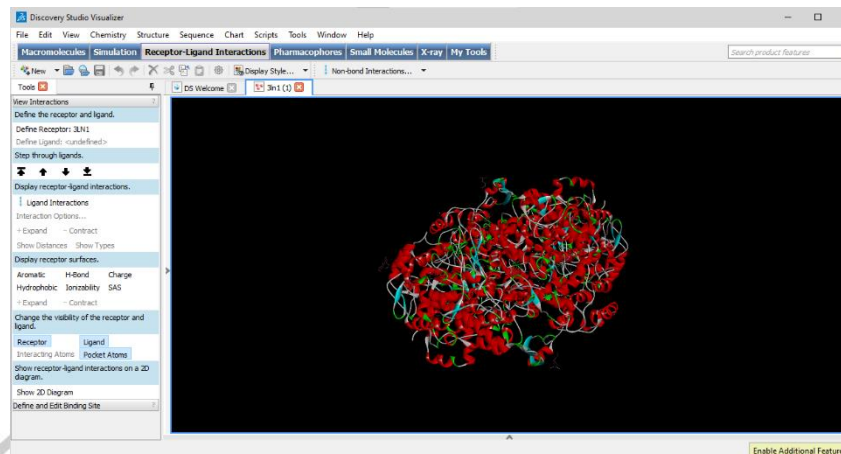
3. Kemudian pilih opsi file , untuk selanjutnya pilih "Save As", guna menyimpan ligan dengan diberi nama "*LIGAN*" dalam bentuk *.pdb.



Gambar 4. 15 Proses penyimpanan ligan setelah pemisahan

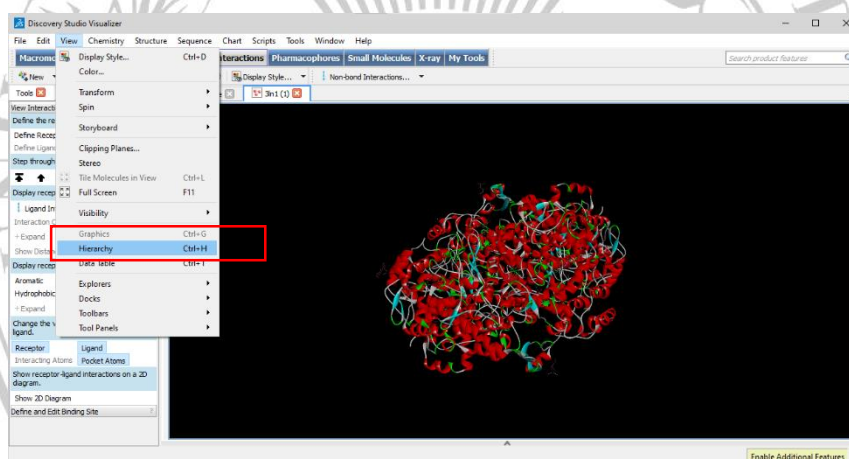
b. Pemilihan Protein Target

1. Langkah pertama, yaitu membuka *file* PDB yang telah didownload, menggunakan *Discovery Studio* (terlihat gambar 3D).

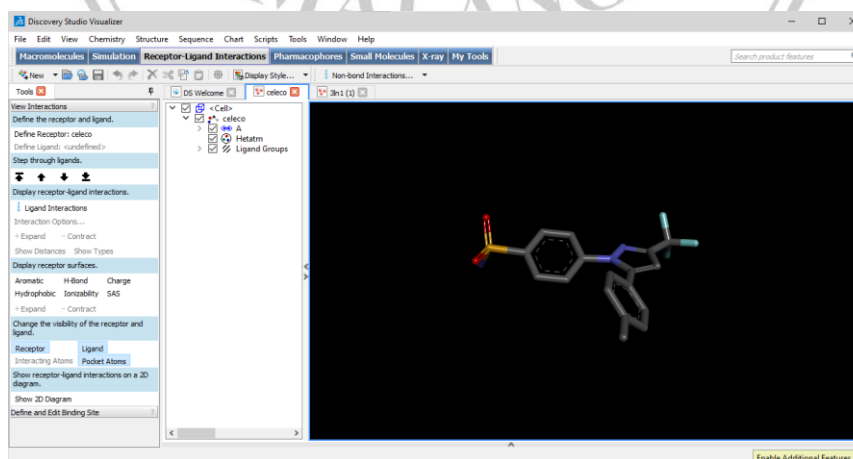


Gambar 4. 16 Tampilan setelah membuka file protein yang telah diunduh

2. Klik opsi view, lalu pilih “Hierarchy” dan memilih unsur ligan yang ada.

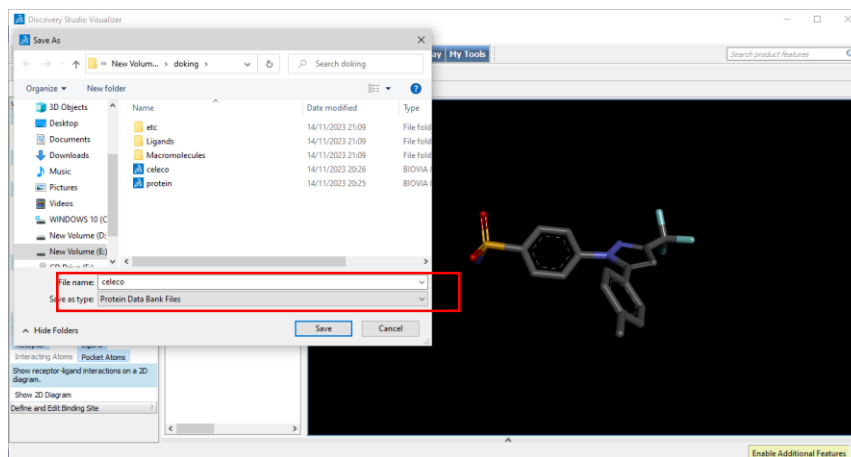


Gambar 4. 17 Langkah kedua dari proses pemisahan protein



Gambar 4. 18 Tampilan setelah memilih protein yang sesuai

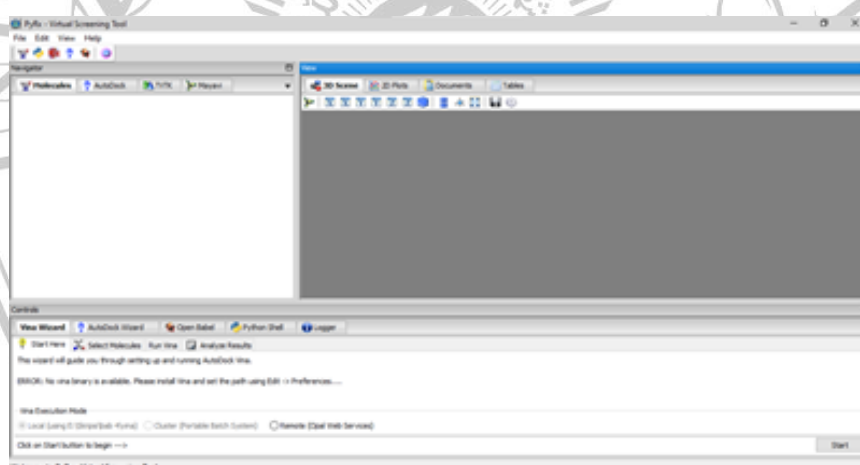
3. Kemudian pilih opsi file, selanjutnya klik “Save As” guna menyimpan ligan dengan diberi nama “PROTEIN” dalam bentuk *.pdb.



Gambar 4. 19 Proses penyimpanan protein setelah selesai

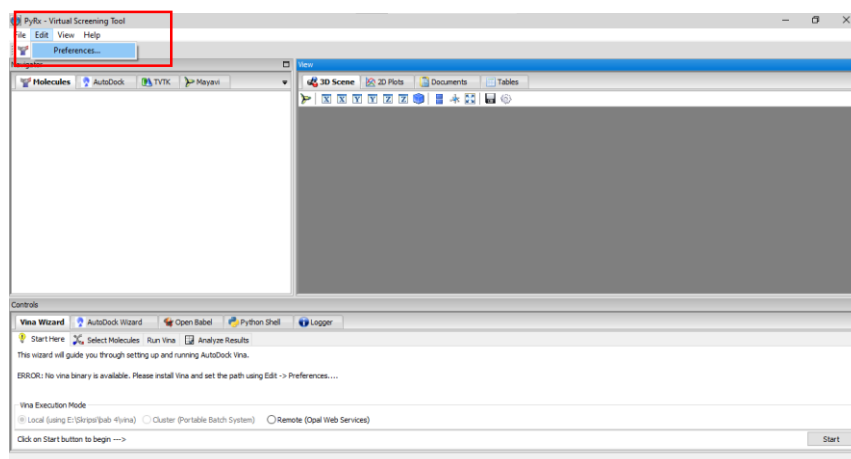
4.7.2.2 Preparasi Protein Target dan Ligan

1. Langkah pertama, yaitu membuka aplikasi *Autodock PyRx*



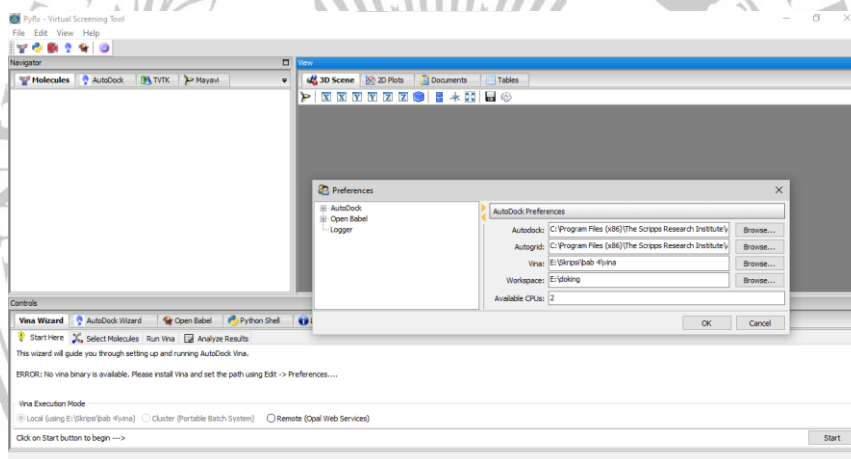
Gambar 4. 20 Halaman utama aplikasi Autodock PyRx

2. Pilih menu edit pada bagian pojok kiri atas, lalu klik “*Preferences*”.



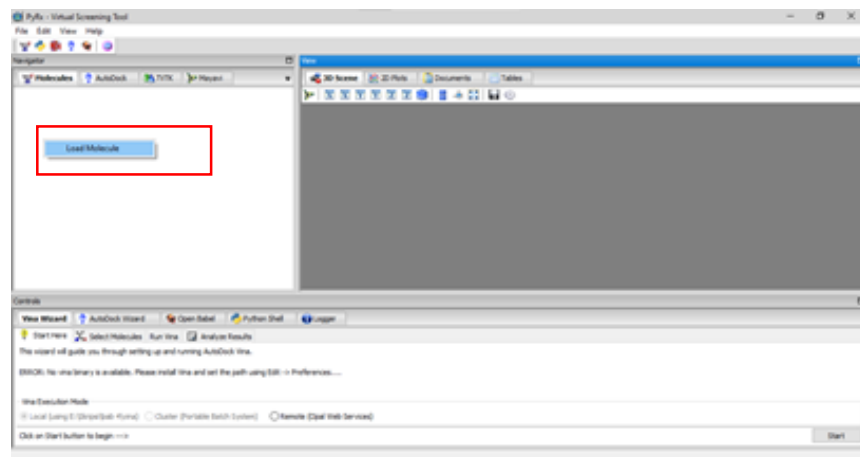
Gambar 4. 21 Langkah kedua dari tahap preparasi ligan dan protein

- Setelah muncul tampilan menu “*Preferences*”, lalu ubah pada bagian “*workspace*” dan tekan opsi “*browse*”, kemudian tentukan *file* lokasi tempat menyimpan hasil dari *molecular docking*.

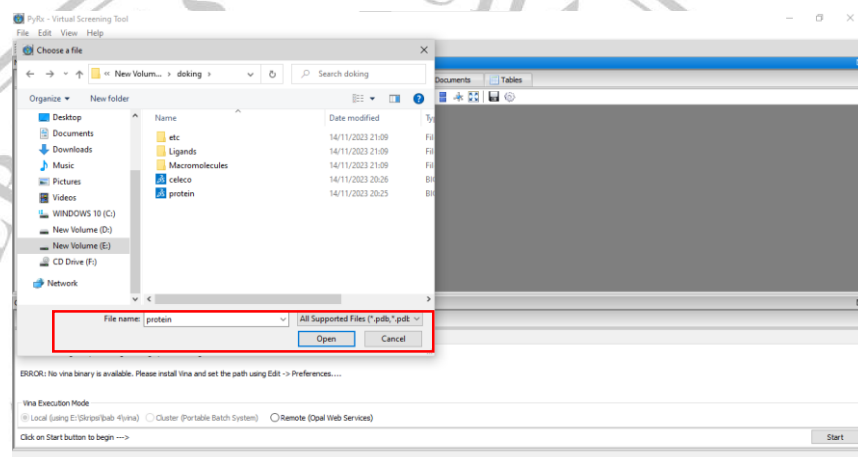


Gambar 4. 22 Langkah ketiga dari tahap preparasi ligan dan protein

- Di bagian *Molecular*, klik kanan lalu pilih “*Load Molecule*” dan pilih *file* “*Protein*” yang sudah disimpan dengan format **pdb*. pada saat pemisahan.

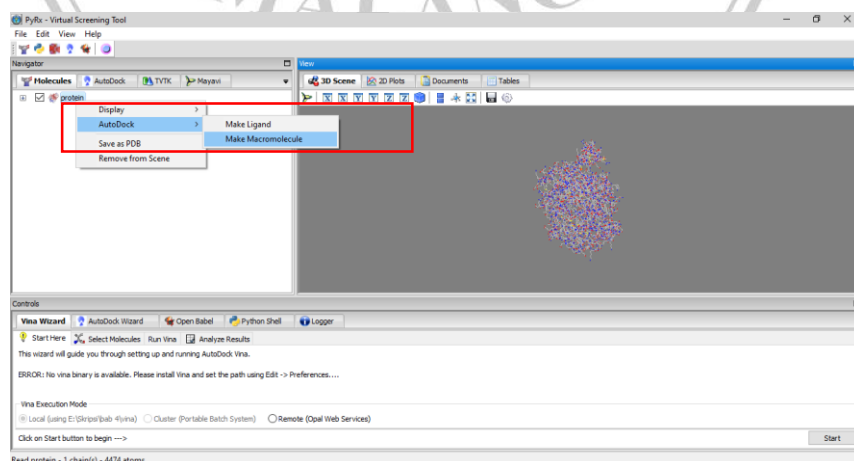


Gambar 4. 23 Langkah keempat dari tahap preparasi ligan dan protein



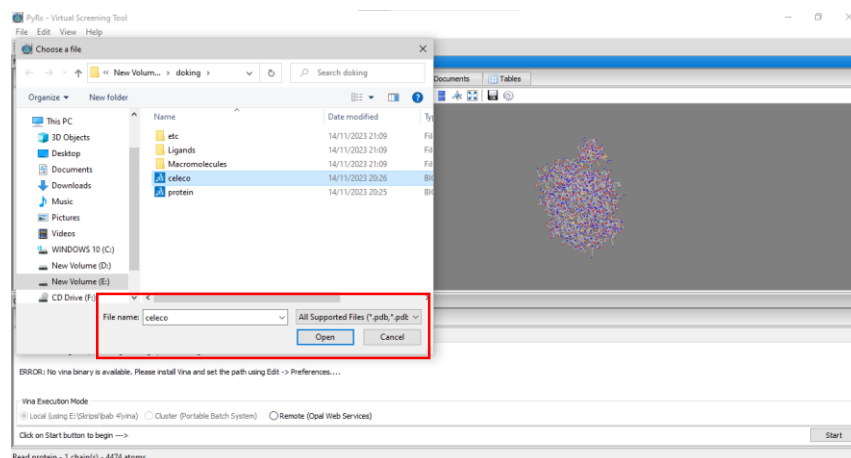
Gambar 4. 24 Pemilihan file protein yang sudah disimpan

5. Selanjutnya, klik kanan pada protein yang telah tampak pada layar, dan klik “Autodock” lalu klik opsi “make macromolecules”. Maka dengan sendirinya akan tersimpan ke bentuk format *.pdbqt. dengan demikian preparasi protein target telah berakhir.



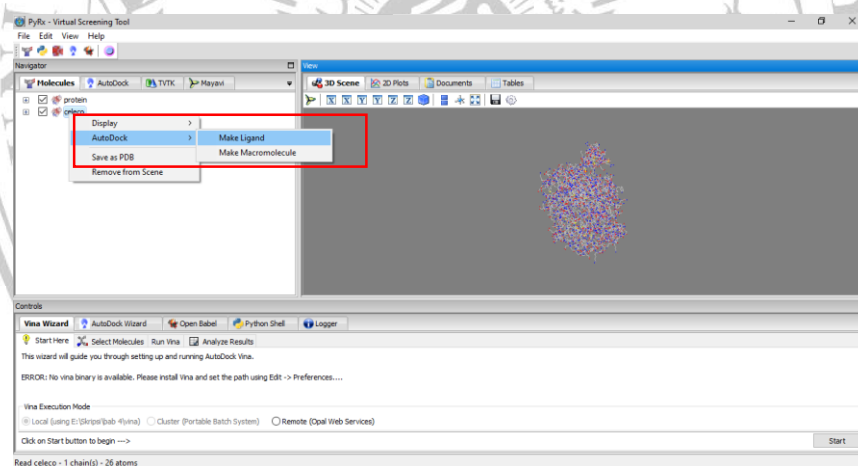
Gambar 4. 25 Langkah setelah memuat protein

6. Di bagian *Molecular*, klik kanan lalu pilih “*Load Molecule*” dan klik file “*Ligan*” yang sudah disimpan dengan format *.pdb. pada saat pemisahan.



Gambar 4. 26 Pemilihan file protein yang sudah disimpan

7. Selanjutnya, klik kanan pada protein yang sudah muncul pada layar, dan pilih “*Autodock*” lalu klik “*make ligand*”. Maka dengan sendirinya akan tersimpan ke bentuk *.pdbqt. dengan demikian preparasi protein target telah berakhir.



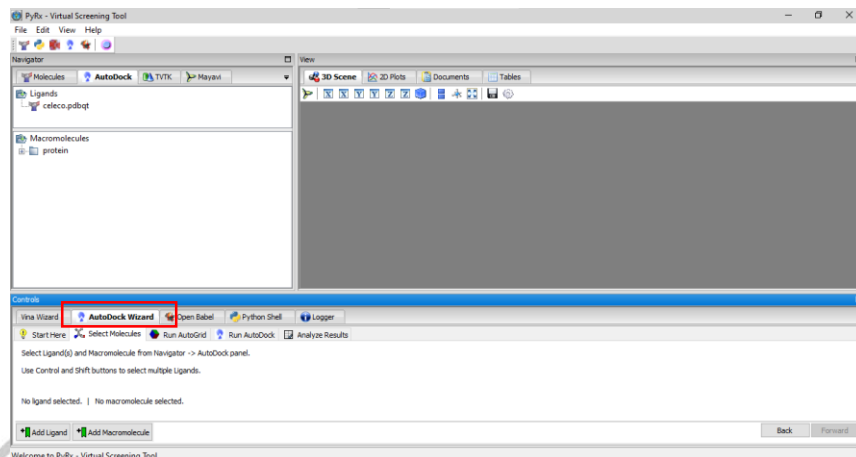
Gambar 4. 27 Langkah setela memuat ligan

4.7.2.3 Validasi Metode Docking

Ketika dimulainya penelitian, validasi metode dilakukan *docking* antara celecoxib dengan reseptor yang disiapkan memakai *Autodock*. Hal ini dimaksudkan untuk mengikat kembali ligan standar yang telah dipisahkan dari protein 3LN1 yang biasa dikenal dengan *re-docking*. Metode akan dianggap valid jika didapat besaran RMSD < 2Å. Validasi metode pengikatan ini harus dijalankan guna menjamin

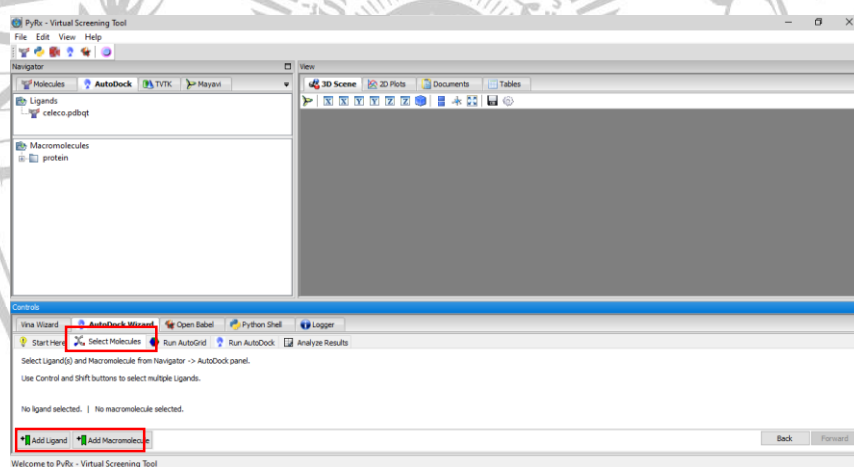
bahwa metode tersebut bisa digunakan dalam mengikat senyawa uji dengan protein target. Berikut ini merupakan langkah-langkah validasi metode docking :

1. Buka *software PyRx / Autodock* dan pilih *Autodock Wizard*.



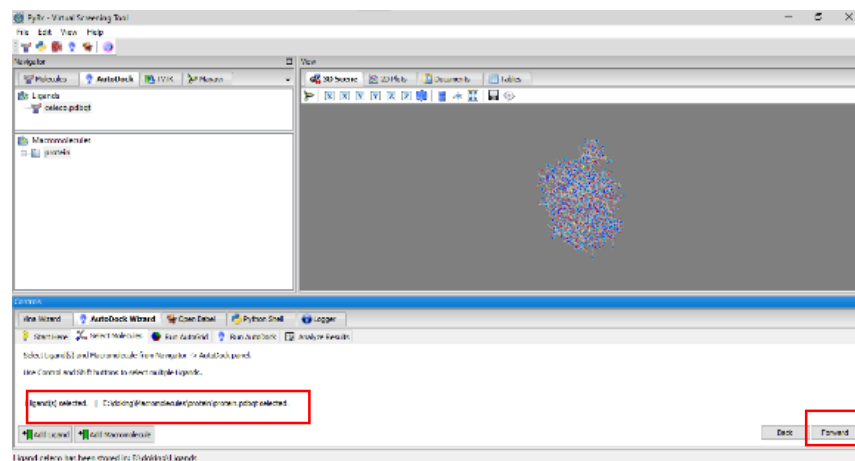
Gambar 4. 28 Langkah pertama validasi docking

2. Langkah kedua, tekan “*select molecular*”, lalu tekan “*Ligan*” dan “*Protein*” yang telah dengan format *.pdbqt.



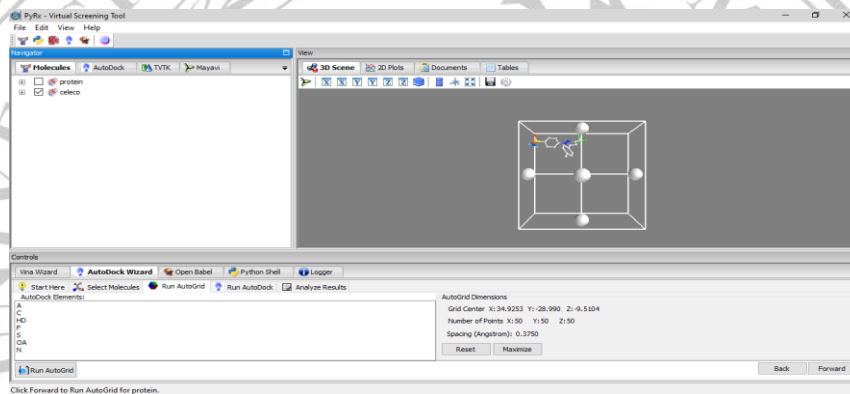
Gambar 4. 29 Langkah kedua validasi docking

3. Untuk memastikan *Autodock* panel sudah memuat “*ligan*” dan “*protein*” (*Ligan selected* dan *Macromolecule Selected*). Langkah selanjutnya, klik “*forward*” yang terletak di sudut kanan bawah



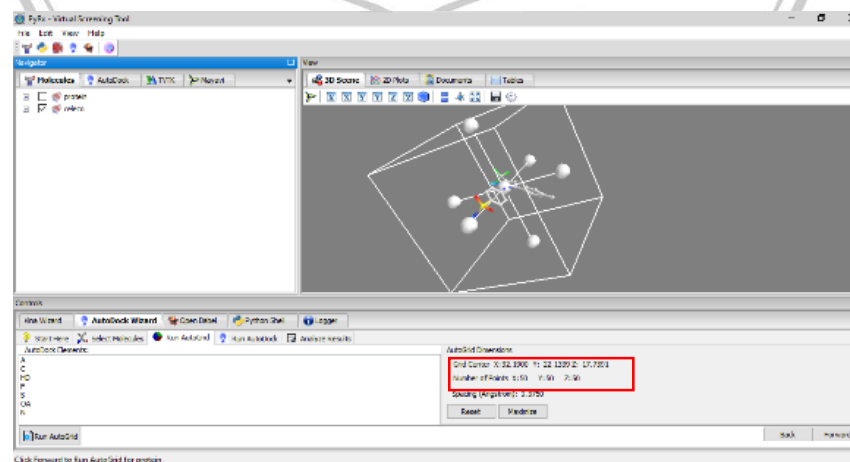
Gambar 4. 30 Langkah ketiga validasi docking

4. Maka pada halaman tampilan akan muncul hasil 3D scene kotak *Grid Box*



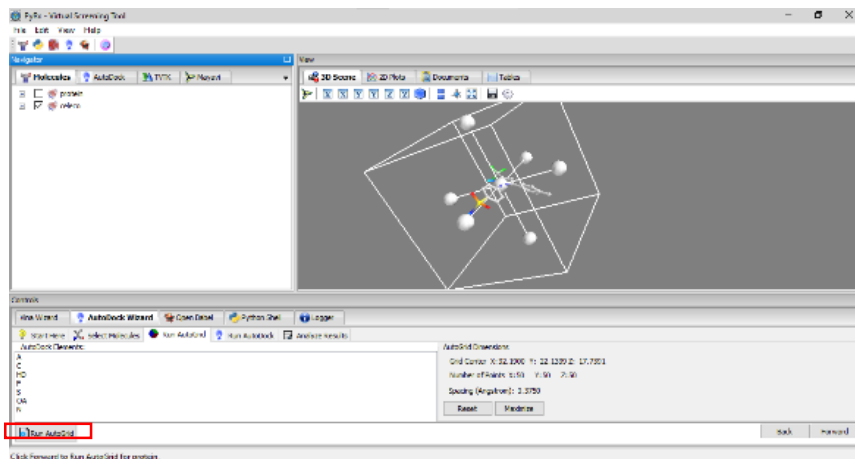
Gambar 4. 31 Langkah keempat validasi docking

5. Kemudian, untuk mengatur Grid box agar terletak ditengah ligan dan jumlah angkanya disamakan dengan “*Number of Point in xyz-dimension*”



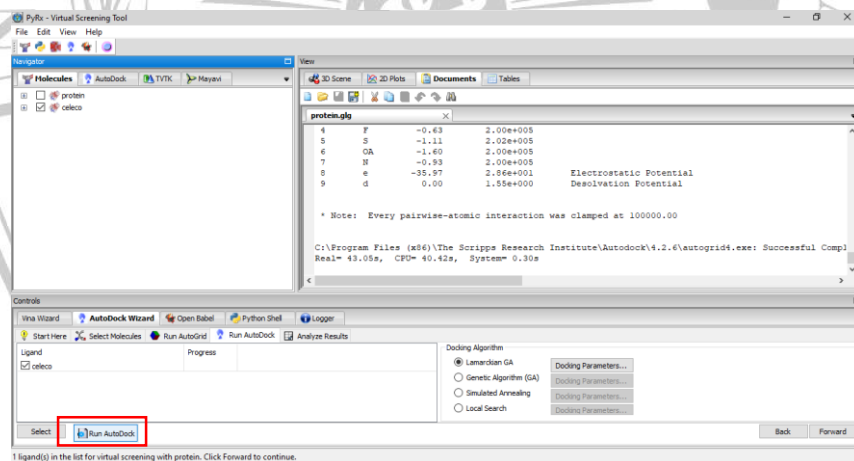
Gambar 4. 32 Langkah kelima validasi docking

6. Setelah itu, pilih *Run AutoGrid* dan tunggu *molecular docking* berjalan hingga berakhir



Gambar 4. 33 Langkah ke-enam validasi docking

7. Sesudah *molecular docking* selesai, pilih *Run Autodock*, dan tunggu hingga hasil *molecular docking* telah selesai



Gambar 4. 34 Langkah ke-tujuh validasi docking

8. Langkah berikutnya, untuk melihat besaran dari RMSD, yakni meng-klik ikon “*structure*”, kemudian tekan *RMSD All atoms*. Validasi pada proses docking akan dianggap valid atau memenuhi persyaratan jika pada nilai RMSD (nilai deviasi hubungan bentuk ligan-reseptor) pada proses docking molekuler kurang dari 2 Å (Frimayanti *et al.*, 2021).

RMSD TABLE

RANK	Sub-RANK	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	QSP	Fraction
1	1	2	-10.19	0.00	0.94	RANK190	
1	2	4	-10.18	0.24	0.89	RANK190	
1	3	3	-10.09	0.23	0.77	RANK190	
1	4	7	-10.09	0.42	0.80	RANK190	
1	5	9	-10.04	0.42	0.74	RANK190	
1	6	8	-10.09	0.34	0.90	RANK190	
1	7	10	-10.04	0.44	0.89	RANK190	
1	8	5	-10.03	0.37	0.94	RANK190	
1	9	1	-9.94	0.44	0.82	RANK190	
1	10	6	-9.85	0.39	0.83	RANK190	

INFORMATION ENTROPY ANALYSIS FOR THIS CLUSTERING

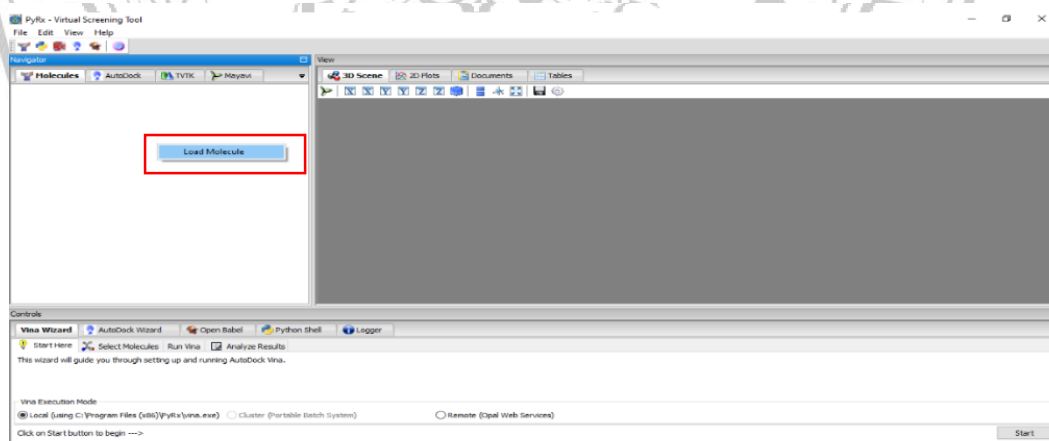
Information entropy for this clustering is 0.00 (approx. 1.00) (approx. 1.00)

Gambar 4. 35 Langkah ke-delapan validasi docking

4.7.2.4 Molecular docking senyawa uji

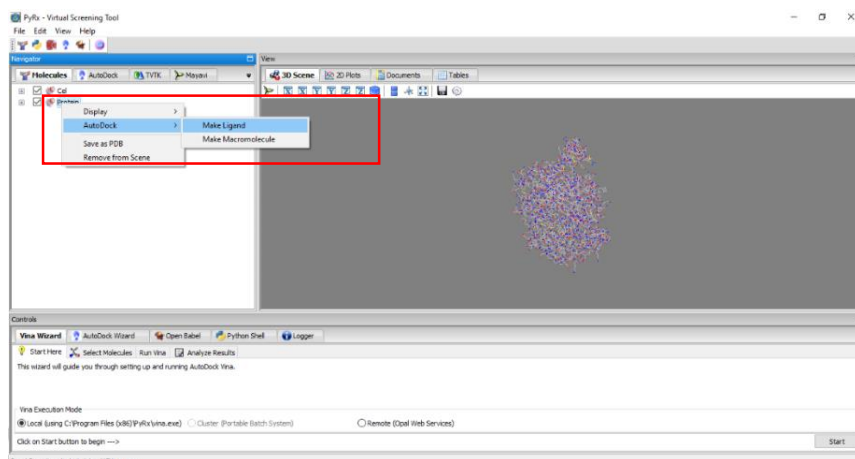
Sesudah proses validasi docking molekuler, langkah berikutnya adalah melakukan docking molekuler pada senyawa uji yaitu turunan asam 5-bromo-O-benzoyl salisilat(3) dan protein target sesuai dengan senyawa referensi. Parameter *Molecular Dock* yaitu *Parameter Algoritma Genetika Run* = 100, Jumlah Tebakan Maksimum = 500.000, Ukuran Situs = 150, dan Pembangkitan Maksimum = 27.000. Dibawah ini merupakan langkah-langkah kerjanya:

1. Di halaman *Molecules*, klik “kanan” lalu pilih “Load molecule” kemudian pilih senyawa uji yang sudah dipreparasi dalam format *.pdb



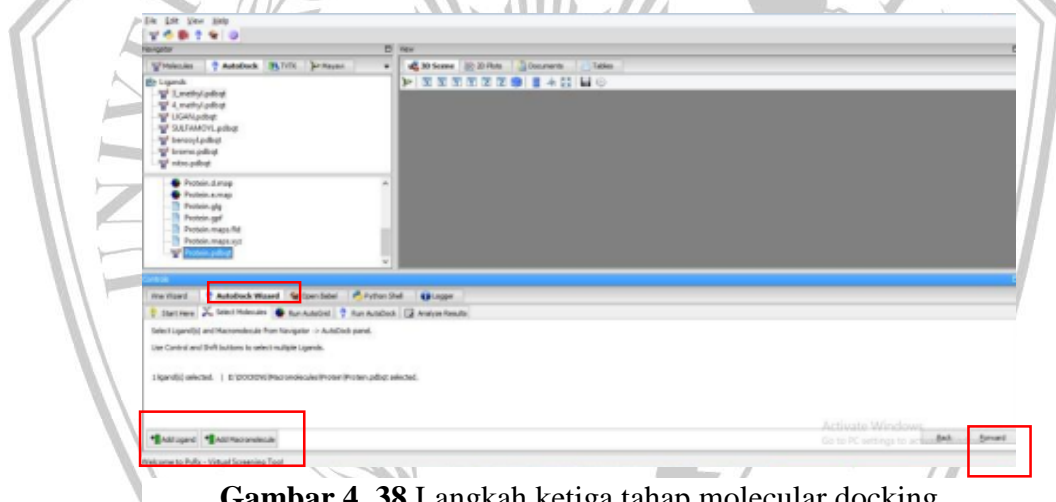
Gambar 4. 36 Langkah pertama tahap molecular docking

2. Kemudian, pada tiap senyawa uji di klik “kanan”, pilih *Autodock* kemudian pilih *make ligand* Maka dengan sendirinya senyawa akan tersimpan dengan bentuk *.pdbqt.



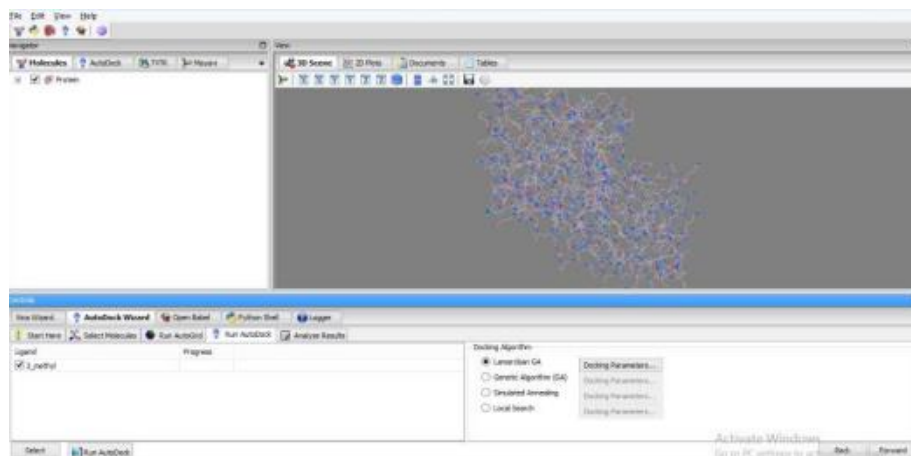
Gambar 4. 37 Langkah kedua tahap molecular docking

3. Langkah selanjutnya di halaman kerja *Autodock Wizard* tekan opsi “*Select Molecules*”. Kemudian pilih file dari senyawa uji serta protein target yang akan dilakukan *Docking*. Lalu pilih “*Forward*” di sudut kanan bawah



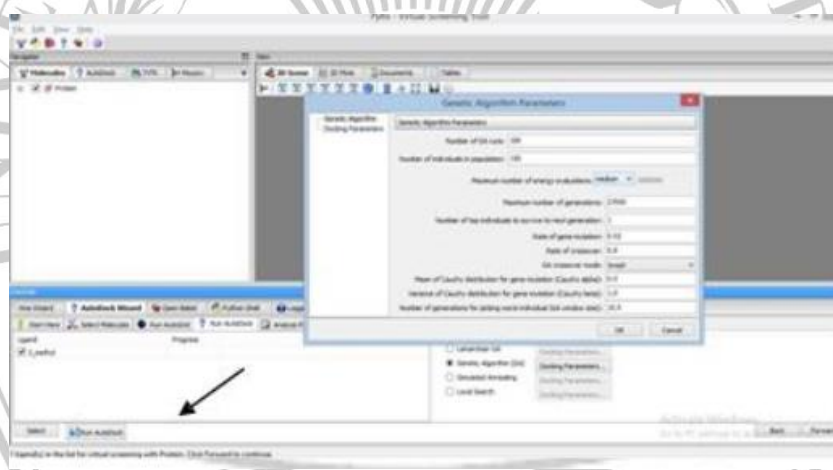
Gambar 4. 38 Langkah ketiga tahap molecular docking

4. Untuk proses selanjutnya klik “*Forward*” yang ada di sudut kanan bawah, dikarenakan pada *AutoGrid* telah terkonfigurasi saat tahapan validasi *molecular docking*.



Gambar 4. 39 Langkah ke-empat tahap molecular docking

5. Kemudian melakukan pengaturan parameter docking dengan cara mengklik “*Genetic Algorithm*” lalu tekan “*Molecular docking parameter*”. Setelah itu lakukan konfigurasi untuk *number of GA-runs* ke 100 di bagian *Maksimum number of energy evaluations* ubah ke medium. Lalu tekan “*lamarkian GA*” dan klik “*Run Autodock*” yang terletak di bagian sudut kiri bawah.



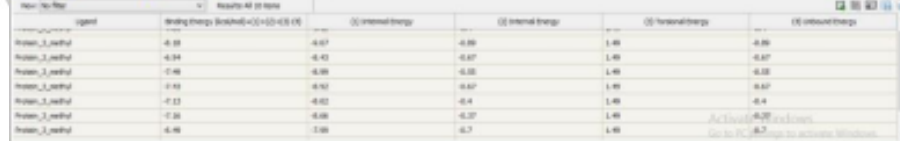
Gambar 4. 40 Langkah kelima tahap molecular docking

6. Tunggu beberapa saat hingga prosesnya berakhir, jika sudah selesai, maka akan mendapatkan perolehan dari *molecular docking* dengan menggunakan format *.dlg.

4.7.2.5 Analisis Hasil Docking

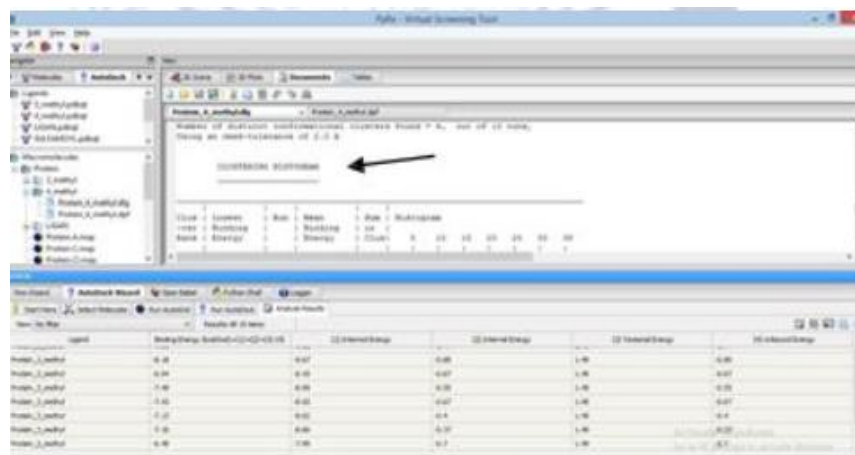
Langkah selanjutnya, yaitu dilakukan analisis molekuler hasil docking turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) dan senyawa referensi lewat penggunaan *Autodock PyRx* seri 0.8. berikut merupakan tahap-tahapannya :

- Langkah selanjutnya, pilih “Autodock Wizard” kemudian pilih “Analyze result”. Lalu klik “Insert new items” selanjutnya pilih file hasil docking senyawa uji yang sudah tersimpan dengan menggunakan format *.dlg. yang sudah tersimpan di dalam *folder* penyimpanan hasil *molecular docking*.



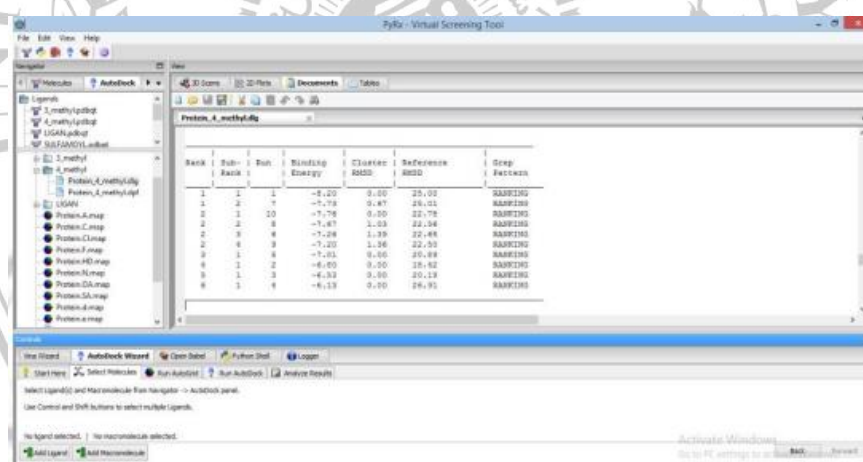
Gambar 4. 42 Langkah kedua hasil analisis docking

- Setelah itu, dilakukan analisis data clustering melalui data yang sudah diperoleh dari file *docking* parameter dengan format penyimpanan *.dlg. yang terlihat di halaman kerja *Autodock*



Gambar 4. 43 Langkah ketiga analisis hasil docking

- Langkah selanjutnya, data yang digunakan yakni data yang cluster-nya paling banyak, dengan kata lain tertinggi, serta energi-nya yang paling sedikit atau rendah. Jikalau data yang jumlah cluster-nya paling tinggi punya energi yang lebih banyak dibanding cluster yang jumlahnya lebih rendah, berarti data yang dipakai yakni data dengan cluster yang paling tinggi.



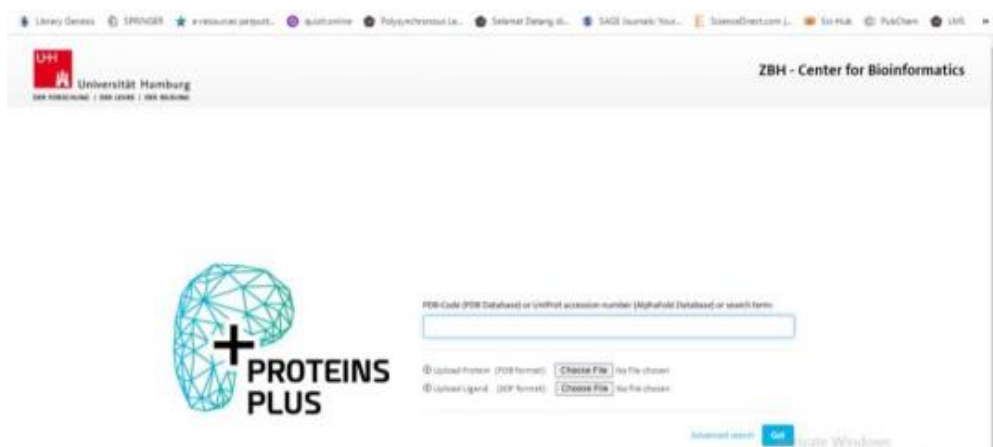
Gambar 4. 44 Langkah keempat analisis hasil docking

- Setelah itu, simpan data yang dipakai menggunakan format *.sdf.

4.7.2.6 Visualisasi Hasil Docking

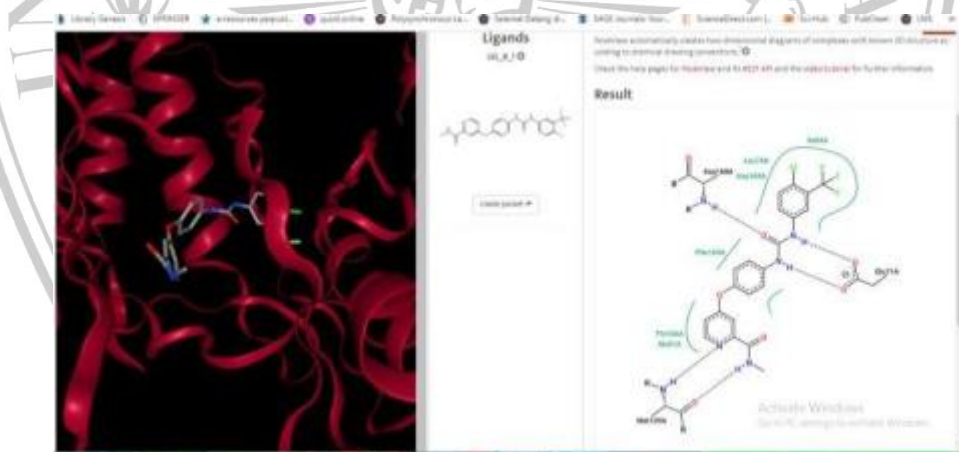
Visualisasi ini bertujuan untuk mengamati interaksi antara ligan uji dengan protein target dalam format 2D dan 3D. Berikut merupakan tahapan-tahapannya :

- Langkah pertama, bukalah *webserver* protein-plus



Gambar 4. 45 Langkah pertama dari visualisasi hasil docking

2. Langkah kedua, masukkan protein target dalam format .pdb. serta file senyawa uji yang sudah dipilih ke bentuk format *.sdf
3. Selanjutnya pilih “Go” dan klik “*Pose view 2D Interaction Diagram*” kemudian pilih “*pase view*”
4. Selanjutnya, tekan “*structure ligand*” kemudian tekan “*calculate*”, dan tunggu hingga muncul struktur 2D dari ligan yang sudah terpilih



Gambar 4. 46 Langkah kedua dari visualisasi hasil docking

5. Lalu simpan menggunakan format *.png.
6. Supaya bisa mengamati visualisasi dalam wujud 3D, ligan dirotasi hingga nampak dengan presisi, dan *screenshot* , “original 1x”

4.7.2 Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas (ADMET)

Prediksi sifat fisikokimia dalam hal berat molekul (BM), logaritmik oktanol/koeffisien partisi air (Log P), akseptor ikatan hidrogen (HBA) dan donor ikatan hidrogen (HBD) dijalankan memanfaatkan alat online pkCSM. Sifat farmakokinetika absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari turunan dan prediksi dari toksisitas juga dilakukan lewat pemanfaatan pkCSM. Berikut merupakan tahapan-tahapannya :

1. Langkah pertama, yaitu menggambar struktur kimia 2D dari senyawa turunan juga senyawa induk memakai software *Marvin Sketch 20.11*
2. Selanjutnya pada tiap struktur yang sudah digambar disimpan dalam bentuk *.sdf.
3. Pada file yang sudah disimpan dalam format *.sdf.,
4. Kemudian, sebelum program pkCSM *web server* dijalankan, terlebih dahulu dilakukan perubahan data dalam bentuk SD file ke bentuk SMILES, lewat pemanfaatan bantuan online SMILES Translator (<https://cactus.nci.nih.gov/translate>)

User SMILES:	User-supplied SMILES:
<chem>FC(F)(F)Cl-CC-C(NC(S)NC(=O)C2=CC=CC=C2)BrC-Cl</chem>	---

Gambar 4. 47 Langkah keempat ADMET

5. Selanjutnya, ketika data sudah diperoleh dalam format SMILES kemudian diproses dengan memanfaatkan pkCSM *web server* dengan link <https://biosig.unimelb.edu.au.pkcsml/prediction> digunakan guna memperkirakan profil ADME serta toksisitas dari suatu senyawa

The screenshot displays the pkCSM web server interface. On the left, there is a 'Molecule Depiction' section showing a chemical structure and its SMILES string. Below this, 'Molecule properties' are listed: Molecular Weight (324.327) and LogP (3.8322). The main part of the interface is a table titled 'Pharmacokinetic Properties' which lists various properties, model names, predicted values, and units. The table is organized into two main sections: 'Absorption' and 'Distribution'. The 'Absorption' section includes properties like Water solubility, Caco2 permeability, Intestinal absorption (human), Skin Permeability, and P-glycoprotein substrate/inhibitor status. The 'Distribution' section includes V_{Dis} (human), Fraction unbound (human), and BBB permeability.

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption			
Water solubility		-4.994	Numeric (log mol/L)
Caco2 permeability		1.215	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)
Intestinal absorption (human)		87.742	Numeric (% Absorbed)
Skin Permeability		-3.819	Numeric (log Kp)
P-glycoprotein substrate		Yes	Categorical (Yes/No)
P-glycoprotein I inhibitor		Yes	Categorical (Yes/No)
P-glycoprotein II inhibitor		No	Categorical (Yes/No)
Distribution			
V _{Dis} (human)		-0.063	Numeric (log L/kg)
Fraction unbound (human)		0.053	Numeric (f _u)
BBB permeability		0.329	Numeric (log BB)

Gambar 4. 48 Langkah kelima ADMET