

In Silico Pharmacokinetic and Toxicity Analysis on Clitoria Ternatea Flower

In Silico Pharmacokinetic and Toxicity Analysis on Clitoria Ternatea Flower

Erna Yovi Kurniawati^{1*}, Noor Pramono², Syarif Thaufik Hidayat², Endang Mahati³

¹Doctoral Program Medical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Indonesia

²Departement Fertility and Endocrinology, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Indonesia

³Departement Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 14 09, 2023 Revised 14 11, 2023 Accepted 17 11, 2023	Penelitian ini mengeksplorasi aspek farmakokinetik dan toksisitas dari Clitoria ternatea, yang terkenal dalam pengobatan tradisional karena potensi farmakologisnya yang menjanjikan. Dengan menggunakan metode komputasi, penelitian ini berupaya mengungkap interaksi senyawa aktif dalam tubuh manusia, melibatkan prediksi tidak hanya sifat farmakokinetik tetapi juga mengeksplorasi korelasi antara struktur kimia dan parameter seperti lipofilisitas dan status substrat P-glikoprotein. Urgensi penelitian ini berasal dari kebutuhan akan sumber terapi yang aman. Melalui penilaian toksisitas in silico yang mendalam, potensi efek samping dari senyawa diidentifikasi dengan cermat, untuk memastikan evaluasi keamanan yang komprehensif. Penelitian ini memperkenalkan perspektif baru dalam mengeksplorasi tanaman obat tradisional, dengan menekankan pentingnya alternatif terapi yang aman. Tujuan utamanya adalah untuk membangun fondasi yang kuat untuk mengembangkan C. ternatea lebih lanjut sebagai sumber daya yang berharga untuk aplikasi farmakologis dan memajukan pengobatan alami. Hasil penelitian mengungkapkan banyak senyawa dengan potensi farmakologis yang signifikan, yang menunjukkan harapan untuk aplikasi pengobatan alami di masa depan. Namun, keharusan untuk penelitian tambahan dan validasi eksperimental menggarisbawahi komitmen kami untuk memahami aspek farmakologis dan toksikologis dari senyawa ini.
Kata kunci Clitoria Ternatea In Silico Farmakokinetik Toksitas	
Keywords: Clitoria Ternatea In Silico Pharmacokinetics Toxicity	ABSTRACT This study explores the pharmacokinetic and toxicity aspects of Clitoria ternatea, which is well-known in traditional medicine for its promising pharmacological potential. Using computational methods, research seeks to unravel the interaction of active compounds in the human body, predicting not only pharmacokinetic properties but also exploring the correlation between chemical structure and parameters such as lipophilicity and P-glycoprotein substrate status, which improves our understanding of the compound's behaviour. The urgency of this research stems from the need for a safe source of therapeutics. Through in-depth in silico toxicity assessments, potential side effects of compounds are carefully identified, ensuring a comprehensive safety evaluation. This important step lays the foundation for responsible pharmacological development. This research introduces a new perspective on exploring traditional medicinal plants, emphasising the importance of safe therapeutic alternatives. The ultimate goal is to establish a solid foundation to further develop C. ternatea as a valuable resource for pharmacological applications and advance natural medicine. The results revealed many compounds with significant pharmacological potential, which show promise for future natural medicine applications. However, the imperative for additional research and experimental validation underscores our commitment to understanding the pharmacological and toxicological aspects of these compounds.

Corresponding Author:

Erna Yovi Kurniawati

Doctoral Program Medical and Health Sciences, Diponegoro University

Jl. Prof. Dr. Soedarto, Tembalang Semarang Jawa Tengah

email: yovi.raharjo@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. PENDAHULUAN

C. ternatea merupakan tanaman yang memiliki sejarah panjang sebagai sumber bahan alami yang digunakan untuk berbagai tujuan kesehatan. Ekstrak C. ternatea memiliki manfaat farmakologis yang potensial, yang telah menarik minat para akademisi dan praktisi pengobatan tradisional. Ekstrak Clitoria ternatea telah menunjukkan potensi dalam memodulasi mikrobiota usus dan meningkatkan keseimbangan hormon secara keseluruhan [1]. Clitoria ternatea, juga dikenal sebagai bunga telang, telah diteliti untuk mengetahui efek terapeutiknya yang potensial pada PCOS. Bunga telang mengandung senyawa seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin [2], yang memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi [3]. Penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak Clitoria ternatea dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, mengurangi stres oksidatif, dan melindungi dari kerusakan hati dan ginjal. Hal ini juga dapat membantu mengatur metabolisme lipid, menurunkan kadar kolesterol, dan meningkatkan sensitivitas insulin [4]. Kandungan ini menjadikan C. ternatea sebagai bahan alami yang menjanjikan di bidang obat-obatan dan suplemen kesehatan. Namun, studi penggunaan C. ternatea sebagai obat potensial membutuhkan pemahaman terkait profil farmakokinetik dan toksisitas dengan menggunakan metode *in silico* seperti Swiss ADME dan Protox II, serta validasi lebih lanjut melalui uji laboratorium.

Analisis farmakokinetik berkorelasi dengan bioavailabilitas yang dapat mempengaruhi efek farmakologi dan efek toksik dari ekstrak C. ternatea [5]. Analisis farmakokinetik berkorelasi dengan bioavailabilitas yang dapat mempengaruhi efek farmakologi dan efek toksik dari ekstrak C. ternatea [5]. Uji coba laboratorium konvensional membutuhkan biaya yang mahal dan memakan waktu yang lama untuk melakukan studi farmakokinetik dan toksisitas. Metode *in silico*, menggunakan software Swiss ADME dan Protox II, memberikan wawasan yang berharga tentang profil farmakokinetik dan toksisitas C. ternatea. Keuntungan pertama adalah kecepatan analisis yang lebih tinggi, yang memungkinkan penelitian ini memberikan hasil dengan cepat. Selain itu, pendekatan *in silico* dapat mengidentifikasi tren terperinci dalam interaksi senyawa aktif C. ternatea dengan tubuh manusia, memberikan pemahaman yang mendalam tanpa membutuhkan waktu yang lama. Farmakokinetik suatu zat, termasuk proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, dapat diperkirakan dengan bantuan perangkat lunak yang disebut Swiss ADME. Protox II merupakan prediktor toksisitas untuk menilai potensi keracunan bahan kimia. Metode *in silico* ini juga memiliki keterbatasan, prediksi yang dihasilkan masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut di laboratorium untuk memastikan keakuratannya. Meskipun demikian, dengan adanya keterbatasan ini, penggunaan metode *in silico* tetap menjadi pilihan yang baik karena memberikan perspektif yang lebih cepat dan lebih hemat biaya mengenai sifat farmakologis dan toksisitas senyawa alami.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memprediksi potensi efek farmakologis dari ekstrak C. ternatea sehingga dapat mempelajari rincian informasi penting tentang bagaimana ekstrak C. ternatea berinteraksi dengan tubuh manusia, bagaimana bahan aktif didistribusikan di dalam tubuh, dan efek toksik potensial yang dapat ditimbulkan dengan menggunakan metode *in silico*. Hasil dari penelitian ini akan menjelaskan lebih lanjut mengenai potensi aplikasi ekstrak C. ternatea sebagai obat. Pendekatan *in silico* yang digunakan dalam penelitian ini juga dapat menawarkan alternatif yang lebih cepat dan lebih hemat biaya untuk memahami sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa alami. Temuan dari analisis ini dapat menjadi titik awal untuk penelitian lebih lanjut dan potensi kemajuan dalam industri farmasi dan penggunaan kearifan lokal sebagai obat herbal. Melalui pendekatan *in silico*, penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan



pemahaman potensi farmakologis *C. ternatea* dengan tetap mempertimbangkan kelebihan dan keterbatasan metodologi ini.

2. METODE

Struktur 3D dan Canonical SMILES diidentifikasi melalui Database PubChem (National Library of Medicine). Menganalisis deskriptor fisiokimia serta memprediksi parameter ADME dan sifat kemiripan obat (druglikeness) menggunakan SwissADME (Swiss Institute of Bioinformatics). Akses website <http://www.swissadme.ch>, unggah senyawa SMILES, SwissADME akan memberikan hasil dan parameter ADME. Toksisitas senyawa diuji menggunakan ProTox II (Prediction of Toxicity of Chemicals). Akses situs web https://tox-new.charite.de/protox_II/, unggah senyawa SMILES, pilih model tambahan yang akan diprediksi dan mulai Prediksi Toksisitas. Dosis toksisitas didasarkan pada LD50 dalam mg/kg berat badan. LD50 adalah dosis letal rata-rata, yang berarti dosis yang menyebabkan 50% subjek uji meninggal setelah terpapar senyawa.

Kelas toksisitas ditentukan oleh sistem klasifikasi pelabelan kimia yang diselaraskan secara global (GHS). Nilai LD50 diberikan dalam mg/kg. Kelas I: fatal jika tertelan ($LD50 \leq 5$). Kelas II: mematikan jika tertelan ($5 < LD50 \leq 50$). Kelas III: beracun jika tertelan ($50 < LD50 \leq 300$). Kelas IV: berbahaya jika membengkok ($300 < LD50 \leq 2000$). Kelas V: mungkin berbahaya jika tertelan ($2000 < LD50, \leq 5000$). Kelas VI: tidak beracun ($LD50 > 5000$). Model toksisitas juga menganalisis hepatotoksisitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, dan sitotoksisitas target [5], [6].

3. HASIL

Kelarutan dan potensi ketersediaan hayati suatu senyawa kimia dalam tubuh manusia didasarkan pada Lipinski's Rule. Lipinski's Rule terdiri dari empat kriteria sederhana yang harus dipenuhi oleh suatu bahan kimia untuk dapat dikatakan memiliki potensi sebagai obat dengan bioavailabilitas yang baik, antara lain: berat molekul kurang dari 500 g/mol, Log P (Koefisien Partisi Oktanol-Air) kurang dari 5, jumlah donor atom hidrogen reseptor dari suatu ikatan hidrogen terikat kurang dari atau sama dengan 5, dan jumlah reseptor dari suatu donor atom hidrogen dari suatu hidrogen terikat kurang dari atau setara dengan 10. Suatu senyawa memenuhi setidaknya empat kriteria di atas, sehingga diasumsikan berpotensi memiliki kelarutan yang baik dalam air dan dapat dengan mudah melewati membran sel. Senyawa yang memenuhi Lipinski's Rule cenderung memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi, yang berarti mereka lebih mungkin diserap oleh tubuh dan menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan [6], [7].

Tabel 1. Druglikeness *Clitoria Ternatea* Compounds

Compound	Lipinski's Rule Parameter				Druglikeness (Lipinski)
	Molecular Weight ≤ 500	MLOGP ≤ 4.15	Num H-bond acceptors ≤ 10	Num H-bond donors ≤ 5	
Kaempferol	286.24 g/mol	-0.03	6	4	Yes
Quercetin	302.24 g/mol	-0.56	7	5	Yes
Myricetin	318.24 g/mol	-1.08	8	6	Yes
Ternatin	374.34 g/mol	-0.12	8	2	Yes
Petunidin	317.27 g/mol	0.03	7	5	Yes
Peonidin	301.27 g/mol	0.57	6	4	Yes
Delphinidin	338.70 g/mol	0.03	7	6	Yes
Malvidin	331.30 g/mol	0.28	7	4	Yes
Cyanidin	287.24 g/mol	0.32	6	5	Yes
Epicatechin	290.27 g/mol	0.24	6	5	Yes
Scutellarin	462.36 g/mol	-2.12	12	7	No
Baicalein	270.24 g/mol	0.52	5	3	Yes
Luteolin	286.24 g/mol	-0.03	6	4	Yes
Apigenin	270.24 g/mol	0.52	5	3	Yes



Compound	Lipinski's Rule Parameter				Druglikeness (Lipinski)
	Molecular Weight ≤ 500	MLOGP ≤ 4.15	Num H-bond acceptors ≤ 10	Num H-bond donors ≤ 5	
Chlorogenic	354.31 g/mol	-1.05	9	6	Yes
Protocatechuic	154.12 g/mol	0.40	4	3	Yes
Gallic	170.12 g/mol	-0.16	5	4	Yes
Anthraquinone	208.21 g/mol	1.86	2	0	Yes
Taraxerol	426.72 g/mol	6.92	1	1	Yes
Alpha Tocopherol	430.71 g/mol	6.14	2	1	Yes
Gamma-Tocopherol	416.68 g/mol	5.94	2	1	Yes
Campesterol	400.68 g/mol	6.54	1	1	Yes
Stigmasterol	412.69 g/mol	6.62	1	1	Yes
Beta-Sitosterol	414.71 g/mol	6.73	1	1	Yes
Sitostanol	416.72 g/mol	6.88	1	1	Yes
Palmitic Acid	256.42 g/mol	4.19	2	1	Yes
Stearic Acid	284.48 g/mol	4.67	2	1	Yes
Petroselinic Acid	282.46 g/mol	4.57	2	1	Yes
Linoleic Acid	280.45 g/mol	4.47	2	1	Yes
Arachidic Acid	312.53 g/mol	5.13	2	1	Yes
Behenic Acid	340.58 g/mol	5.58	2	1	Yes
Phytanic Acid	312.53 g/mol	5.13	2	1	Yes
3-deoxy-3, 11-epoxy cephalotaxine	313.35 g/mol	1.56	5	0	Yes

Prediksi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi selanjutnya dilakukan dengan memasukkan kode SMILES dari senyawa tersebut melalui ADME Tools (Swiss ADME), hasil prediksi disajikan sebagai berikut:

Table 2. ADME Prediction Analysis (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)

Compounds	ADME Prediction				
	Absorption		Distribution (Lipophilicity-Log P _{o/w})	Metabolism (Cytochrome metabolism)	Excretion (P-gp substrate)
	GI Absorption	Skin permeation (Log Kp)			
Kaempferol	High	-6.7	1.58	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	No
Quercetin	High	-7.05	1.23	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	No
Myricetin	Low	-7.4	0.79	CYP1A2 CYP3A4	No
Ternatin	High	-6.37	2.50	CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4	No
Petunidin	High	-6.88	0.63	CYP1A2	Yes
Peonidin	High	-6.53	0.97	CYP1A2	Yes
Delphinidin	High	-7.5	-0.98	No	Yes
Malvidin	High	-6.73	0.92	CYP1A2	Yes
Cyanidin	High	-7.51	0.32	CYP1A2	Yes
Epicatechin	High	-7.82	0.85	No	Yes
Scutellarin	Low	-8.59	-0.20	No	Yes
Baicalein	High	-5.7	2.24	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	No
Luteolin	High	-6.25	1.73	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	No
Apigenin	High	-5.8	2.11	CYP1A2	No



Compounds	ADME Prediction				
	Absorption		Distribution (Lipophilicity- Log P _{o/w})	Metabolism (Cytochrome metabolism)	Excretion (P-gp substrate)
	GI Absorption	Skin permeation (Log Kp)			
				CYP2D6 CYP3A4	
Chlorogenic	Low	-8.76	-0.38	No	No
Protocatechuic	High	-6.42	0.65	CYP3A4	No
Gallic	High	-6.84	0.21	CYP3A4	No
Anthraquinone	High	-5.16	2.64	CYP1A2 CYP2C19	No
Taraxerol	Low	-2.3	7.22	No	No
Alpha Tocopherol	Low	-1.33	8.27	No	Yes
Gamma- Tocopherol	Low	-1.51	7.95	No	Yes
Campesterol	Low	-2.5	6.90	No	No
Stigmasterol	Low	-2.74	6.97	CYP2C9	No
Beta-Sitosterol	Low	-2.2	7.19	No	No
Sitostanol	Low	-2.93	7.07	No	No
Palmitic Acid	High	-2.77	5.20	CYP1A2 CYP2C9	No
Stearic Acid	High	-2.19	5.93	CYP1A2	No
Petroselinic Acid	High	-2.6	5.70	CYP1A2 CYP2C9	No
Linoleic Acid	High	-3.05	5.45	CYP1A2 CYP2C9	No
Arachidic Acid	Low	-1.61	6.62	CYP1A2	No
Behenic Acid	Low	-1.01	7.40	CYP1A2	No
Phytanic Acid	High	-2.31	6.15	CYP2C9	Yes
3-deoxy-3, 11- epoxy cephalotaxine	High	-7.25	1.95	CYP2D6	No

Kemampuan suatu senyawa atau zat untuk membahayakan makhluk hidup dikenal sebagai toksisitas. Tingkat toksisitas suatu zat ditentukan oleh toksisitas umum, yang meliputi zat alami yang ditemukan pada tumbuhan, hewan, dan sumber daya alam lainnya. Toksisitas senyawa alami, termasuk hepatotoksitas, karsinogenesis, mutagenesis, dan sitotoksitas, sangat penting untuk banyak aplikasi farmasi, medis, dan lingkungan. Pengujian toksisitas senyawa dari bahan alami sangat penting karena dapat membantu mengidentifikasi zat yang berpotensi berbahaya atau beracun dan memberikan panduan untuk desain obat yang aman dan efektif [10], [11]

Table 3. Toxicity Test Results of *Clitoria Ternatea* Compound

Compounds	Toxicity						
	LD50 (mg/kg)	Toxicity Class	Hepatotoxicity	Carcinog enicity	Immunot otoxicity	Mutagenicity	Cytotoxicity
Kaempferol	3919	5	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
Quercetin	159	3	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
Myricetin	159	3	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
Ternatin	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Petunidin	5000	5	Inactive	Active	Active	Inactive	Inactive
Peonidin	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Delphinidin	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Malvidin	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Cyanidin	5000	5	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Epicatechin	10000	6	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive



Compounds	Toxicity						
	LD50 (mg/kg)	Toxicity Class	Hepatotoxicity	Carcinogenicity	Immunotoxicity	Mutagenicity	Cytotoxicity
Scutellarin	5000	5	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Baicalein	3919	5	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
Luteolin	3919	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Apigenin	2500	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Chlorogenic	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Protocatechuic	2000	4	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Gallic	2000	4	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Anthraquinone	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive
Taraxerol	70000	6	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Alpha Tocopherol	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Gamma-Tocopherol	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Campesterol	890	4	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Stigmasterol	890	4	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Beta-Sitosterol	890	4	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Sitostanol	500	4	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Palmitic Acid	900	4	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Stearic Acid	900	4	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Petroselinic Acid	48	2	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Linoleic Acid	100000	6	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Arachidic Acid	900	4	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Behenic Acid	900	4	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Phytanic Acid	900	4	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
3-deoxy-3, 11-epoxy cephalotaxine	28	2	Inactive	Active	Active	Inactive	Active

4. PEMBAHASAN

Druglikeness Senyawa Clitoria Ternatea

Kaempferol, Quercetin, Myricetin, Ternatin, Petunidin, Peonidin, Delphinidin, Malvidin, Sianidin, Epicatechin, Baicalein, Luteolin, Apigenin, Klorogenik, Protocatechuic, Galic, Antrakuinon, Taraxerol, Alfa Tokoferol, Tokoferol Gamma, Campesterol, Stigmasterol, Beta-Sitosterol, Sitostanol, Asam Palmitat, Asam Stearat, Asam Petroselinat, Asam Linoleat, Asam Arakidat, Asam Behenat, Asam Fitinat, dan 3-deoksi-3,11-epoksi sefalotinon memenuhi kriteria kemiripan obat menurut Lipinski's Rule. Scutellarin memiliki jumlah akseptor dan donor ikatan H yang melebihi batas yang ditetapkan oleh Lipinski's Rule, sehingga tidak memenuhi kriteria kemiripan obat. Kondisi ini dapat menjadi indikasi bahwa senyawa ini mungkin memiliki potensi keterbatasan dalam penyerapan dan distribusi dalam tubuh.

Terdapat satu senyawa Clitoria ternatea yang tidak memenuhi kriteria kemiripan obat berdasarkan Lipinski's Rule karena jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen yang melebihi batas yang ditetapkan. Namun, hal ini tidak secara langsung menutup kemungkinan untuk mengembangkan Clitoria ternatea sebagai obat alami. Meskipun Lipinski's Rule memberikan pedoman awal untuk evaluasi obat, banyak obat yang sukses di pasaran tidak mematuhi semua kriteria ini. Keputusan untuk melanjutkan penelitian pengembangan obat bahan alami Clitoria ternatea bergantung pada beberapa faktor tambahan, seperti hasil uji praklinis dan informasi tambahan tentang sifat farmakologis dan toksikologis senyawa tersebut. Beberapa senyawa yang tidak memenuhi Lipinski's Rule tetapi memiliki aktivitas farmakologis yang signifikan dapat menjadi objek



pengembangan lebih lanjut, terutama jika senyawa tersebut menunjukkan potensi terapeutik yang tinggi dan dapat diatasi dengan perbaikan formulasi atau modifikasi struktural.

Pengembangan obat bahan alami lebih lanjut dimungkinkan melalui langkah-langkah validasi lebih lanjut yang diperlukan untuk lebih memahami sifat-sifat senyawa; termasuk pengujian toksisitas, penentuan mekanisme kerja, dan penelitian tambahan untuk memahami bagaimana senyawa berinteraksi dengan sistem biologis. Pada pengembangan obat dari bahan alami seperti *Clitoria ternatea*, penting untuk melakukan pendekatan holistik dan mempertimbangkan keragaman senyawa yang ada serta potensi sinergi di antara mereka. Karenanya, meskipun satu senyawa dapat saja tidak memenuhi kriteria tertentu, penelitian lebih lanjut pada tingkat sel dan hewan dapat memberikan wawasan yang lebih lengkap tentang potensi obat dari ekstrak tanaman secara keseluruhan.

Gastrointestinal Absorbtion

Berdasarkan tabel prediksi ADME, prediksi penyerapan gastrointestinal menghasilkan senyawa-senyawa yang masuk dalam kategori "tinggi" (kaempferol, quercetin, ternatin, petunidin, peonidin, delphinidin, malvidin, sianidin, epikatekin, isorhamnetin, bainicale, luteolin, apigenin, protocatechuic, gallic, antrakuinon, asam palmitat, asam stearat, asam petroselinat, asam linoleat, asam fitat, 3-deoksi-3, 11-epoksi sefalotaksin). Ada senyawa dalam kategori "rendah" (myricetin, scutellarin, chlorogenic, taraxerol, alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, campesterol, stigesterol, beta-sitosterol, sitstigostanol / mastanol, asam arakidonat, dan asam behenat).

Penyerapan gastrointestinal yang rendah dari suatu senyawa dapat memiliki dampak yang signifikan terhadap efektivitas dan ketersediaan senyawa tersebut dalam tubuh manusia. Jika suatu senyawa memiliki penyerapan gastrointestinal yang rendah, berarti jumlah senyawa yang diserap oleh saluran pencernaan mungkin terbatas, yang dapat menghambat efek terapeutik yang diharapkan karena senyawa tersebut mungkin tidak mencapai tingkat konsentrasi yang diperlukan dalam darah atau organ target. Penyerapan yang rendah dapat mengurangi kemanjuran suatu senyawa, karena jumlah senyawa yang cukup mungkin tidak mencapai target biologisnya. Kondisi ini dapat mengurangi potensi terapeutik dan membuat senyawa tersebut menjadi kurang efektif sebagai obat. Penyerapan gastrointestinal yang rendah mungkin memerlukan penyesuaian dosis atau frekuensi pemberian untuk mencapai tingkat ketersediaan yang memadai; ini dapat menjadi faktor penting dalam pengembangan obat, terutama untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. *Clitoria ternatea* mengandung senyawa dengan penyerapan gastrointestinal yang rendah; hal ini dapat menjadi pertimbangan penting dalam pengembangannya sebagai obat alami. Akan tetapi, banyak faktor yang mempengaruhi penyerapan, termasuk formulasi, dosis, dan sifat-sifat senyawa. Modifikasi formulasi atau teknik pemrosesan tertentu akan diperlukan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan penyerapan senyawa-senyawa ini. Senyawa dengan daya serap gastrointestinal yang tinggi cenderung memiliki bioavailabilitas yang lebih baik, yang berarti lebih efisien dalam mencapai jaringan target dan menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan [6], [7].

Skin Permeation

Tingkat permeabilitas kulit yang dianggap baik untuk patch transdermal biasanya berkisar antara -3 hingga -1 cm/detik. Tingkat permeabilitas yang lebih tinggi dalam kisaran ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih mudah menembus kulit dan berpotensi memberikan dosis terapi yang efektif. Senyawa dengan nilai log K_p yang rendah cenderung tetap berada di permukaan kulit tanpa menembus lebih dalam.



Senyawa dengan nilai log K_p positif (nilai di atas nol) cenderung memiliki potensi untuk menembus atau menyerap melalui kulit lebih baik daripada senyawa dengan nilai log K_p negatif (nilai di bawah nol). Nilai Log K_p yang positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih mudah bertransisi dari fase air (kulit) ke fase non-polar (seperti lapisan kulit)[6], [8]. Terdapat 13 senyawa yang diprediksi dapat dikembangkan menjadi patch transdermal pada *Clitoria ternatea*, yaitu taraxerol, alfa-tokoferol, gamma-tokoferol, campesterol, stigmasterol, beta-sitosterol, sitostanol/stigmastanol, asam palmitat, asam stearat, asam petroselinat, asam arakidonat, asam behenat, dan asam fitat.

Apabila senyawa tertentu pada *Clitoria ternatea* memiliki nilai permeasi kulit yang tinggi, maka dapat dipertimbangkan untuk mengoptimalkan formulasi patch dengan berfokus pada senyawa tersebut. Pemilihan senyawa dengan karakteristik permeabilitas kulit yang baik dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat melalui patch transdermal. Perlu dilakukan penyesuaian formulasi patch, termasuk pemilihan bahan pembawa (vehicle) yang mendukung penetrasi kulit. Pemilihan bahan pembawa yang sesuai dapat meningkatkan ketersediaan dan penetrasi senyawa dari *Clitoria ternatea* melalui lapisan kulit. Uji praklinis dan uji klinis perlu dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan patch transdermal *Clitoria ternatea*. Hasil penelitian ini akan memberikan pemahaman yang lebih baik tentang potensi penggunaan patch ini dalam aplikasi klinis. Pengembangan obat patch transdermal juga harus mempertimbangkan potensi toksisitas dan keamanan senyawa dalam *Clitoria ternatea*. Penggunaan patch memungkinkan penyerapan senyawa secara terus menerus melalui kulit, sehingga evaluasi yang cermat terhadap efek samping dan toksisitas menjadi hal yang penting.[8], [9].

Lipophilicity

Semua senyawa bersifat lipofobik, kecuali tiga senyawa hidrofilik (delphinidin, scutellarin, klorogenik). Salah satu elemen penting dalam farmakokinetik dan efek obat pada tubuh adalah lipofilisitas. Penetrasi membran dan jaringan biologis yang lebih baik merupakan karakteristik senyawa dengan lipofilisitas tinggi, yang memungkinkan distribusi yang lebih efektif ke berbagai organ dan jaringan tubuh. Namun, lipofilisitas yang berlebihan juga dapat menyebabkan penumpukan zat dalam jaringan lemak dan organ tertentu, yang dapat memengaruhi cara tubuh mendistribusikan dan membuang zat-zat tersebut. Oleh karena itu, menentukan lipofilisitas merupakan komponen penting dalam penelitian farmasi dan desain obat [9].

Meskipun terdapat tiga senyawa dalam *Clitoria ternatea* yang bersifat hidrofilik (delphinidin, scutellarin, dan chlorogenic), pengembangan *Clitoria ternatea* sebagai obat alami oral masih memungkinkan. Pengembangan formulasi yang tepat dan strategi penghantaran yang inovatif dapat membantu meningkatkan ketersediaan dan kemanjuran senyawa-senyawa tersebut di dalam tubuh. Penelitian diperlukan untuk merancang formulasi oral yang optimal atau patch transdermal. Pilihan pengikat, alat bantu penyerapan, dan penggantian dapat memengaruhi kelarutan, stabilitas, dan penyerapan senyawa hidrofilik ini. Penerapan teknologi penghantaran khusus, seperti nanopartikel atau liposom, dapat meningkatkan kelarutan dan penyerapan senyawa hidrofilik. Teknologi ini dapat membantu memasukkan senyawa ini ke dalam formulasi dan meningkatkan efisiensi penyerapan di saluran pencernaan. Kombinasi senyawa hidrofilik dengan senyawa lipofilik dalam formulasi dapat memperluas opsi pengembangan. Senyawa lipofilik dapat memfasilitasi penyerapan dan distribusi di dalam tubuh, sementara senyawa hidrofilik tetap memberikan manfaat kesehatan yang diinginkan. Penyesuaian dosis dan frekuensi pemberian dapat menjadi strategi penting



untuk memastikan ketersediaan dan kemanjuran yang optimal dalam penggunaan oral [6]–[8].

Cytochrome metabolism

Beberapa senyawa, seperti kaempferol, quercetin, ternatin, petunidin, peonidin, malvidin, dan sianidin, memiliki prediksi metabolisme oleh enzim CYP1A2, yang merupakan salah satu enzim sitokrom P450 yang paling aktif dalam tubuh manusia, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat mengalami pemecahan dan modifikasi yang signifikan dalam tubuh. Senyawa baicalein, luteolin, dan apigenin memiliki prediksi metabolisme oleh CYP2D6 dan cYP3A4, yang merupakan enzim sitokrom P450 lainnya yang penting dalam pemecahan senyawa yang berbeda.

Senyawa yang terlibat dalam metabolisme enzim CYP umumnya mengalami transformasi kimiawi, seperti oksidasi, yang dapat menghasilkan metabolit aktif atau tidak aktif. Metabolit tersebut dapat memiliki aktivitas farmakologis atau efek toksik yang berbeda dari senyawa aslinya. Keterlibatan enzim CYP dapat menyebabkan potensi interaksi obat. Senyawa yang menggunakan jalur metabolisme yang sama dengan senyawa lain yang dimetabolisme oleh enzim CYP yang sama dapat bersaing dengan enzim tersebut, sehingga mempengaruhi tingkat eliminasi dan ketersediaan keduanya. Polimorfisme genetik pada enzim CYP dapat menyebabkan variasi respons individu terhadap senyawa yang dimetabolisme oleh enzim tersebut. Beberapa individu mungkin memiliki aktivitas enzim CYP yang lebih tinggi atau lebih rendah, yang mempengaruhi laju metabolisme senyawa obat. Dalam pengembangan klinis, penyesuaian dosis mungkin diperlukan untuk mengakomodasi variabilitas metabolisme oleh enzim CYP. Hal ini penting untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang diinginkan dan menghindari efek toksik. Penting untuk mempertimbangkan dampak keterlibatan enzim CYP dalam pengembangan obat, terutama jika senyawa tersebut berpotensi sebagai obat alami. Beberapa senyawa yang dimetabolisme oleh enzim CYP masih dapat digunakan sebagai obat alami apabila melalui formulasi atau penyesuaian dosis, respons individual dapat diprediksi atau dipantau dengan baik, dan interaksi obat dapat diatasi dengan penyesuaian dosis atau pemilihan senyawa yang sesuai.[8].

Berdasarkan tabel yang disediakan, jika "Metabolisme sitokrom" untuk suatu senyawa terdaftar sebagai "Tidak", berarti senyawa tersebut tidak dimetabolisme secara signifikan oleh enzim CYP yang terdaftar (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Namun, beberapa senyawa, seperti delphinidine, epicatechin, scutellarin, chlorogenic, alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, taraxerol, dan sejumlah senyawa lainnya, tidak memiliki prediksi metabolisme oleh enzim sitokrom P450 tertentu. Senyawa yang tidak mengalami metabolisme yang signifikan oleh enzim CYP mungkin lebih stabil di dalam tubuh, karena tidak akan mengalami perubahan kimiawi yang dapat mempercepat eliminasi. Keterlibatan enzim CYP dalam metabolisme obat dapat menyebabkan interaksi obat jika senyawa bersaing untuk enzim yang sama. Apabila suatu senyawa tidak diubah oleh enzim CYP yang umumnya terlibat dalam metabolisme obat, potensi interaksi obat dapat berkurang. Senyawa yang tidak mengalami metabolisme yang signifikan mungkin memiliki ketersediaan hayati yang lebih tinggi karena tidak mengalami perubahan kimiawi yang dapat mempengaruhi penyerapan dan distribusi dalam tubuh [8].

P-gp (P-glycoprotein)

Terdapat 10 senyawa (peonidin, delphinidin, malvidin, petunidin, sianidin, epikatekin, scutellarin, alfa-tokoferol, gamma-tokoferol, dan asam fitat) yang berstatus sebagai substrat Pgp dengan status "ya", serta 24 senyawa yang berstatus "tidak". Senyawa yang merupakan substrat P-gp cenderung mengalami penurunan bioavailabilitas karena dapat dipompa keluar (efflux) dari sel yang melibatkan P-gp.



Kondisi ini dapat mempengaruhi tingkat penyerapan dan ketersediaan senyawa tersebut di dalam tubuh. Pada senyawa dengan status P-gp "ya", optimasi formulasi dan penyesuaian dosis diperlukan. Teknik formulasi khusus atau kombinasi dengan modulator P-gp dapat membantu meningkatkan bioavailabilitas. Senyawa yang merupakan substrat P-gp dapat berinteraksi dengan obat lain yang juga menggunakan jalur transpor yang sama. Perlu pertimbangan khusus dalam pengembangan formulasi kombinasi atau penyesuaian dosis. Senyawa dengan status P-gp "tidak" memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi karena tidak mengalami efek pengurangan penyerapan oleh P-gp. Kehadiran senyawa dengan status P-gp " tidak " dapat mengurangi risiko interaksi obat yang melibatkan jalur P-gp, memfasilitasi pengembangan formulasi yang melibatkan senyawa ini. Senyawa dengan status P-gp "tidak" mungkin lebih cocok untuk formulasi oral, karena kurang terpengaruh oleh pengaruh P-gp pada penyerapan [8]-[10]. .

Pada kedua senyawa dengan status P-gp "ya" dan "tidak", uji klinis dan evaluasi keamanan merupakan tahapan penting dalam pengembangan obat dari bahan herbal. Uji klinis dan evaluasi keamanan akan memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai respons pasien dan potensi efek samping. Optimalisasi formulasi dan penggunaan metode formulasi inovatif dapat membantu mengatasi tantangan yang mungkin terkait dengan status P-GP. Pilihan kombinasi senyawa dalam formulasi dapat membantu memanfaatkan potensi sinergis dan meminimalkan dampak negatif dari status P-gp tertentu.

Toxicity

Sejumlah besar penelitian dan pengujian toksisitas harus dilakukan pada bahan alami apa pun yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produk farmasi, suplemen makanan, atau obat-obatan. Studi toksisitas membantu menentukan dosis yang aman dan membantu pengembangan produk yang aman bagi kesehatan manusia. Senyawa yang ditemukan dalam produk alami dapat memiliki tingkat toksisitas yang berbeda-beda, tergantung pada sifat kimia dan biologisnya. Tanaman yang secara tradisional digunakan sebagai obat mengandung senyawa dengan toksisitas rendah atau bahkan efek yang menguntungkan bagi kesehatan, tetapi bahan-bahan tertentu dari produk alami juga bisa sangat beracun dan berbahaya bagi manusia [10].

Hasil analisis menunjukkan variasi yang besar dalam LD50 dari berbagai senyawa, dengan nilai tertinggi adalah 100.000 mg/kg (asam linoleat) dan terendah 28 mg/kg. (3-deoksi-3, 11-epoksi sefalotaksin). Hasil uji LD50 senyawa asam petroselinat dan 3-deoksi-3, 11-epoksi sefalotaksin masuk dalam golongan senyawa kelas 2 dengan LD50 kelas 2 yang dianggap toksik dengan potensi tinggi untuk menimbulkan efek negatif pada organisme uji dalam dosis sedang Senyawa ini memiliki kemampuan untuk menimbulkan kerusakan atau gangguan pada fungsi tubuh apabila dikonsumsi atau terpapar dalam dosis yang cukup tinggi. Hasil uji LD50 senyawa yang berada di kelas 3 adalah quercetin dan myricetin. Senyawa dengan LD50 kelas 3 dianggap sebagai senyawa yang bersifat toksik dengan tingkat toksisitas sedang. Meskipun toksisitasnya lebih rendah daripada senyawa dengan LD50 kelas 1 dan 2, senyawa tersebut masih berpotensi menimbulkan efek negatif pada organisme uji pada dosis yang lebih tinggi. Dosis yang lebih tinggi lagi diperlukan untuk menyebabkan kematian pada 50% hewan uji, tetapi masih berpotensi menimbulkan efek toksik jika tertelan dalam dosis yang signifikan [11].

Hasil uji LD50 dari senyawa di kelas 4 adalah: protocatechuic, campesterol, stigmasterol, beta-sitosterol, sitostanol/stigmastanol, asam palmitat, asam stearat, asam arakidat, asam behenat, asam fitat, dan asam galat. Klasifikasi ini menunjukkan bahwa dosis yang jauh lebih tinggi diperlukan untuk menyebabkan kematian atau efek toksik, tetapi kita masih perlu berhati-hati karena dapat berbahaya jika tertelan dalam dosis



yang signifikan. Hasil uji LD50 dari senyawa-senyawa yang masuk dalam kelas 5 adalah: kaempferol, ternatin, sinensetin, peonidin, petunidin, delphinidin, malvidin, sianidin, isorhamnetin, scutellarin, baicalein, luteolin, apigenin, klorogenik, antrakuinon, alfa-tokoferol, dan gamma-tokoferol. Kategori ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi toksisitas rendah hingga sedang jika tertelan. Dosis yang diperlukan untuk menyebabkan efek toksisitas pada 50% hewan uji berada dalam kisaran yang cukup tinggi, sehingga senyawa cenderung kurang berbahaya pada dosis yang biasa digunakan dalam aplikasi atau paparan pada manusia. Hasil uji LD50 dari senyawa epicatechin, taraxerol, dan asam linoleat termasuk dalam kategori kelas 6. Dosis yang sangat tinggi diperlukan untuk menimbulkan efek toksisitas, dan klasifikasi ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut dianggap tidak beracun pada dosis yang umum digunakan. Mayoritas senyawa dalam *C. ternatea* diklasifikasikan dalam kelas 4 dan 5, yang menunjukkan tingkat toksisitas sedang hingga rendah [10], [11].

Analisis menunjukkan bahwa senyawa *C. ternatea* diprediksi tidak memiliki aktivitas hepatotoksik, yang dapat merusak hati. Beberapa senyawa diprediksi memiliki potensi karsinogenik, yang berarti dapat menyebabkan kanker. Senyawa seperti kaempferol, quercetin, myricetin, petunidin, sianidin, scutellarin, baicalein, protocatechuic, gallic, dan 3-deoxy-3, 11-epoxy cephalotaxine diklasifikasikan sebagai aktif dalam hal karsinogenisitas, sehingga penggunaan atau paparan terhadap senyawa-senyawa ini harus berhati-hati. Beberapa senyawa diprediksi memiliki potensi imunotoksik, yang dapat memengaruhi sistem kekebalan tubuh. Senyawa-senyawa ini, seperti ternatin, petunidin, klorogenik, taraxerol, campesterol, stigmasterol, beta-sitosterol, sitostanol, dan 3-deoksi-3, 11-epoksi sefalotaksin, dapat memengaruhi respons kekebalan tubuh terhadap infeksi atau penyakit. Mutagenisitas mengacu pada kemampuan suatu senyawa untuk menyebabkan mutasi pada materi genetik. Beberapa senyawa dalam penelitian ini diklasifikasikan sebagai aktif dalam hal mutagenisitas, seperti kaempferol dan quercetin, myricetin, baicalein, dan antrakuinon, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat menyebabkan perubahan genetik yang berpotensi berbahaya. Senyawa 3-deoksi-3, 11-epoksi sefalotaksin diperkirakan memiliki potensi sitotoksik, yang dapat memengaruhi kesehatan sel-sel dalam tubuh. Penelitian lebih lanjut mungkin diperlukan untuk mengkonfirmasi prediksi ini dan mengidentifikasi mekanisme toksik yang lebih rinci [10], [12].

5. KESIMPULAN

Senyawa-senyawa dalam *C. ternatea* memiliki berat molekul yang sesuai dengan Lipinski's Rule, yang mengindikasikan potensi penyerapan yang baik. Sifat hidrofobik dari beberapa senyawa mempengaruhi distribusi dan permeabilitasnya. Prediksi metabolisme dan status P-gp memberikan wawasan tentang efek farmakokinetik. Validasi eksperimental diperlukan untuk konfirmasi.

6. UCAPAN TERIMA KASIH (12 PT)

Artikel jurnal ini ditulis sebagai penelitian pendahuluan yang didanai oleh Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi melalui Program Beasiswa Pendidikan Indonesia Program Doktor. Isi dari artikel ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab penulis. Penulis ingin menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi hasil atau interpretasi dalam artikel ini.

7. REFERENCES (10 PT)

- [1] Y. Liang, Q. Ming, J. Liang, Y. Zhang, H. Zhang, and T. Shen, "Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Association with obesity — A preliminary report,"



- Can J Physiol Pharmacol*, vol. 98, no. 11, pp. 803–809, 2020, doi: 10.1139/cjpp-2019-0413.
- [2] Gejalakshmi.S and N. Harikrishnan, “Exploring the Pharmacological Potential of Clitoria Ternatea: In vivo Assessment of its CNS Activity as a Medicinal Herb,” *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, vol. 30, no. 4, pp. 523–532, Apr. 2023, doi: 10.47750/JPTCP.2023.30.04.052.
- [3] Y. Wang *et al.*, “Clitoria ternatea blue petal extract protects against obesity, oxidative stress, and inflammation induced by a high-fat, high-fructose diet in C57BL/ 6 mice,” *Food Research International*, vol. 162, pp. 963–9969, 2022, doi: 10.1016/j.foodres.2022.112008.
- [4] W. Hakam Maulidy, A. Mustika, and I. Safitri Mukono, “The Effect of Butterfly Pea (Clitoria Ternatea) Extract on Reducing Total Cholesterol Levels in Rattus norvegicus with the Hypercholesterolemia Model,” *International Journal of Research Publications*, vol. 115, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.47119/IJRP10011511220224349.
- [5] K. Lingsam, S. Ramanathan, S. Sasidharan, and S. M. Mansor, “Toxicity evaluation of methanol extract of clitoria ternatea L. Leaf,” *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, vol. 8, no. 2, pp. 33–39, 2012, Accessed: Jun. 25, 2023. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/288117872>
- [6] P. Rani, B. K. Rajak, and D. V. Singh, “Physicochemical parameters for design and development of lead herbicide molecules: Is ‘Lipinski’s rule of 5’ appropriate for herbicide discovery?,” *Pest Manag Sci*, vol. 79, no. 5, pp. 1931–1943, May 2023, doi: 10.1002/PS.7367.
- [7] R. Roskoski, “Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors,” *Pharmacol Res*, vol. 191, p. 106774, May 2023, doi: 10.1016/J.PHRS.2023.106774.
- [8] B. Bakchi *et al.*, “An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist’s perspective,” *J Mol Struct*, vol. 1259, p. 132712, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.MOLSTRUC.2022.132712.
- [9] K. M. Al Azzam, “SwissADME and pkCSM Webservers Predictors: an integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions for In Silico ADME/T Properties of Artemisinin and its Derivatives,” *Kompleksnoe Ispolzovanie Mineralnogo Syra = Complex use of mineral resources*, vol. 325, no. 2, pp. 14–21, Jun. 2023, doi: 10.31643/2023/6445.13.
- [10] H. K. Shin, R. Huang, and M. Chen, “In silico modeling-based new alternative methods to predict drug and herb-induced liver injury: A review,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 179, p. 113948, Sep. 2023, doi: 10.1016/J.FCT.2023.113948.
- [11] E. Benfenati, Q. Chaudhry, G. Gini, and J. Lou Dorne, “Integrating in silico models and read-across methods for predicting toxicity of chemicals: A step-wise strategy,” *Environ Int*, vol. 131, p. 105060, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.ENVINT.2019.105060.
- [12] P. K. P. Krishnamoorthy *et al.*, “In-silico study reveals immunological signaling pathways, their genes, and potential herbal drug targets in ovarian cancer,” *Inform Med Unlocked*, vol. 20, p. 100422, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.IMU.2020.100422.

