



Prediksi Farmakokinetik, Sifat Mirip Obat Dan *Molecular Docking* Dari Senyawa Bioaktif Ekstrak Etanola Daun *Uncaria nervosa* Elmer

Noveri Rahmawati^{1*}, Muhammad Azhari Herli¹, Delvi Andrianingsih¹,
Rahmi Amini¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau

ABSTRACT

Uncaria nervosa Elmer leaves are known to contain bioactive compounds with potential as natural drug candidates, yet their pharmacokinetic profiles, drug-likeness, and molecular affinity toward target proteins remain limitedly explored. This study aimed to evaluate the pharmacokinetic properties, drug-likeness, and molecular interaction potential of bioactive compounds from the ethanol extract of *Uncaria nervosa* leaves. An in silico approach was employed using SwissADME to analyze pharmacokinetic parameters (absorption, distribution metabolism, and excretion) and drug-likeness based on Lipinski's and Veber's rules, followed by molecular docking against proteins 6O0K and 2W3L using MOE software. The results showed that most compounds exhibited high gastrointestinal absorption, did not inhibit major CYP enzymes, and several complied with drug-likeness rules. Docking analysis revealed that ceratodictyol displayed the closest binding energy to the positive controls (doxorubicin and obatoclax), indicating strong molecular affinity, while N-formamide showed superior pharmacokinetic and drug-likeness properties. In conclusion, the combination of pharmacokinetic and docking data highlights ceratodictyol as the main candidate supported by N-formamide as a potential compound, suggesting that *Uncaria nervosa* leaf extract may serve as a promising natural source for anticancer drug development.

Article Information

Received: Nov, 11, 2025

Revised: Dec, 30, 2025

Available online: Dec, 31, 2025

Keywords :

SwissADME; Pharmacokinetic; Drug-likeness

Correspondence E-mail:

noverirahmawati@umri.ac.id



INTRODUCTION

Genus *Uncaria* merupakan salah satu genus yang banyak ditemukan di wilayah Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Tumbuhan dari genus ini dikenal memiliki berbagai kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat herbal. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa spesies dari genus *Uncaria* memiliki aktivitas farmakologi, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Mahfudh dkk., 2024).

Beberapa spesies dari genus *Uncaria* yang telah banyak dilakukan penelitian terkait bioaktivitasnya, yaitu *Uncaria gambir*, *Uncaria guianensis* dan *Uncaria tomentosa* dengan bioaktivitas seperti sebagai penurun tekanan darah, anti kejang, antiaritmia, sedatif, antidepresan, antitrombotik, respons terkait SSP, dan antioksidan (Khotimah dkk., 2023). Salah satu spesies yang belum banyak dieksplorasi adalah *Uncaria nervosa* Elmer.

Ekstrak etanol daun *Uncaria nervosa* Elmer dilaporkan mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D dengan IC_{50} sebesar $64.42 \mu\text{g/mL}$ (Rahmawati *et al.*, 2023). Aktivitas sitotoksik ekstrak ini menunjukkan adanya potensi senyawa bioaktif dari daun *Uncaria nervosa* Elmer ini sebagai antikanker. Sebelum dilakukan isolasi untuk mendapatkan senyawa bioaktif, maka perlu dilakukan prediksi awal dengan metode komputerisasi tentang sifat farmakokinetik, sifat mirip obat dan peluang adanya bioaktivitas antikanker dengan teknik *molecular docking*.

Farmakokinetik merupakan aspek penting dalam pengembangan obat karena menentukan bagaimana senyawa aktif diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh (Choudhury dkk., 2022). Evaluasi ini mencakup parameter seperti kelarutan dalam air, permeabilitas membran, dan potensi interaksi dengan enzim metabolik. Sebagai contoh, senyawa dengan kelarutan yang rendah cenderung memiliki bioavailabilitas yang rendah, yang dapat mengurangi efektivitas terapeutiknya. Dengan bantuan *SwissADME*, parameter-parameter ini dapat dianalisis untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Selain farmakokinetik, sifat mirip obat juga menjadi faktor kunci dalam pengembangan senyawa menjadi obat yang efektif. Menurut aturan Lipinski, suatu senyawa memiliki kemungkinan lebih besar untuk dapat dikembangkan menjadi obat jika memenuhi kriteria tertentu,



Molecular docking merupakan suatu metode simulasi berbasis komputer yang digunakan untuk mempelajari interaksi antara dua molekul, umumnya antara senyawa aktif (ligan) dengan target biologis seperti enzim atau reseptor. Dalam proses ini, dilakukan pendekatan fisika-matematis untuk memprediksi cara dan kekuatan ikatan yang terbentuk selama proses interaksi (Syaqila dkk., 2024).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Uncaria nervosa* Elmer mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologi antikanker pada sel kanker payudara T47D. Senyawa spesifik yang ditemukan yaitu N-formamide, N-(3-phenylbutyl) hexan-2-amine, 1,1-dichloro-1-nitrosopropane, Ceratodictyol, Asam Betuliat, Asam Ursolat, 7-methyl-N-[6-hexyl]-6-oxononanamide, Nervisterol, 3,5,10-tris (acetyloxy)-2-hydroxy-4,14,16,16-tetramethyl-8-methylidene-13-oxo 15-oxatetracyclo (Rahmawati dkk., 2024). Namun, informasi mengenai sifat farmakokinetik dan kepatuhan terhadap aturan mirip obat serta *molecular docking* dari senyawa dalam *Uncaria nervosa* Elmer belum ditemukan. Oleh karena itu, penelitian ini akan memberikan wawasan lebih lanjut tentang evaluasi farmakokinetik, sifat mirip obat menggunakan *SwissADME* dan *molecular docking* dan akan memberikan informasi awal yang dapat digunakan dalam seleksi senyawa potensial untuk penelitian lebih lanjut, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

MATERIAL AND METHODS

Alat

Laptop dengan spesifikasi standar penelitian komputer, akses internet, perangkat lunak MOE (Molecular Operating Environment), serta web server *SwissADME*.

Bahan

Struktur kimia senyawa bioaktif daun *Uncaria nervosa* Elmer (N-formamide, 1,1-dichloro-1-nitrosopropane, ceratodictyol, asam betulinat, asam ursolat, dan nervisterol) diperoleh dari data literatur.

Prosedur Penelitian

Analisis Sifat Farmakokinetik

Dilakukan menggunakan web *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch>). Setiap senyawa aktif dari *Uncaria nervosa* Elmer (N-formamide, 1,1-dichloro-1-nitrosopropane,



ceratodictyol, asam betulinat, asam ursolat, dan nervisterol) dicari kode SMILES-nya di database PubChem, lalu dimasukkan ke *SwissADME*. Hasil prediksi diperoleh setelah menekan tombol *run*.

Analisis Sifat Drug-likeness

Analisis sifat *drug-likeness* juga dilakukan pada aplikasi online *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan menyalin kode SMILES dari database PubChem. Klik *run* setelah memasukkan kode SMILES. Analisis sifat *drug-likeness* berdasarkan aturan Ghose, aturan Veber, aturan Lipinski, dan *bioavailability score*. Prediksi absorpsi gastrointestinal dan penetrasi otak dapat dilihat pada *boiled egg*.

Studi Molecular Docking

Setelah diperoleh struktur kimia senyawa aktif, maka dilanjutkan studi *molecular docking* dengan tahapan yaitu preparasi protein, preparasi ligan dan simulasi molekular pada protein dan ligan menggunakan aplikasi *BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DSV)*.

Preparasi protein

Struktur protein yang digunakan (PDB kode: 6O0k) diunduh dari situs www.rcsb.org. Melakukan *download* file struktur protein 6O0k dan 2W3L, dengan membuka situs link www.rcsb.org. Ketik pada pencarian 6O0k dan 2W3L kemudian tekan *enter*, data protein akan terbuka. Kemudian klik *download file* pilih menu *PDB format* maka file akan terunduh. Struktur kristal protein tersebut kemudian dipreparasi menggunakan aplikasi *BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DSV)*. Protein target 6O0k dan 2W3L diunduh dari situs [RCSB PDB](http://www.rcsb.org) dalam format *.pdb*, kemudian dipreparasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DSV)*.

Preparasi ligan

Senyawa pembanding (doksorubisin dan obatoclax) digambar dengan *ChemDraw Professional 15.0*, lalu dikonversi ke 3D menggunakan *Molecular Operating Environment (MOE) 2022* dengan force field *MMFF94x*.

Simulasi docking Dengan Molecular Operating Environment (MOE)

Pada penelitian ini dilakukan *docking* dengan menentukan sisi aktif (Pradani dkk., 2021). Pada protein 6O0k dan 2W3L, diawali dengan membuka program *MOE*



dengan cara *double click*' pada *desktop*, kemudian buka file *database ligan* yang telah di simpan, kemudian masukkan protein sebagai reseptor ke MOE, dengan cara buka *file* klik *open* kemudian pilih tempat penyimpanan protein yang telah telah dipreparasi dalam format. Pdb (6O0k -*prep2.pdb*) lalu klik *ok*. *Database ligan* dengan format MDB file yang berisi struktur senyawa pembanding, doksorubisin dan paclitaxel yang telah dipreparasi dipilih sebagai ligan. Kemudian klik pada menu —*compute* pilih—*dock* kemudian *placement* dan *refinement* pose masing-masing diatur sebagai 50 dan 10. Kemudian pilih folder tempat penyimpanan hasil *docking*, klik *run* dan tunggu hingga proses *docking* selesai. Setelah proses *docking* selesai maka akan muncul tabel pada *database* hasil *docking*. Selanjutnya pilih menu *file* pada *database* hasil *docking* dan klik *browse*. Kemudian pada menu *computer* program MOE, pilih *ligand interactions*' maka akan muncul hasil dari simulasi *docking*, kemudian dilakukan analisis dari data tersebut. Mode pengikatan terbaik dari masing-masing senyawa dipilih, di-*keep* dan disimpan untuk divisualisasikan secara 2D dan 3D.

RESULT AND DISCUSSION

Pada penelitian ini dilakukan analisis sifat farmakokinetik terhadap senyawa bioaktif dari *Uncaria nervosa* Elmer yaitu N-formamide; 1,1-dichloro-1-nitrosopropane; ceratodictyol; asam betulinat; asam ursolat dan nervisterol. Analisis farmakokinetik berbasis *in silico* merupakan langkah penting dalam penentuan potensi senyawa bioaktif sebagai kandidat obat. Parameter seperti absorpsi gastrointestinal, permeabilitas sawar darah otak (BBB), interaksi dengan enzim metabolisme (CYP450), serta permeasi kulit (log K_p) menjadi indikator awal untuk memprediksi bioavailabilitas, efektivitas, dan keamanan senyawa sebelum masuk ke tahapan eksperimental lanjutan. Pada penelitian ini, enam senyawa diuji menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi karakteristik farmakokinetik mereka.

Senyawa N-formamide menunjukkan performa farmakokinetik yang sederhana namun menjanjikan. Senyawa ini memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi, suatu prediktor bioavailabilitas oral yang baik. Tingginya permeabilitas GI ini konsisten dengan prediksi berbasis model mesin pembelajar modern seperti *atom-attention Message*



Passing Neural Network yang dilaporkan mampu meningkatkan akurasi prediksi permeability intestinal (Koutroumpa dkk., 2025).

Selain itu, N-formamide tidak permeabel terhadap BBB, yang menandakan minimnya risiko efek pada sistem saraf pusat (Daina *et al.*, 2017; Smith & Jones, 2020). Dari aspek eliminasi, senyawa ini bukan substrat P-gp dan tidak menghambat enzim CYP450 utama, sehingga risiko interaksi obat relatif rendah (Zhang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021). Nilai $\log K_p$ $-7,18$ cm/s menunjukkan permeabilitas kulit sangat rendah, sehingga rute transdermal tidak direkomendasikan (Potts & Guy, 1992). Secara keseluruhan, senyawa ini tergolong aman dari sisi metabolisme dan interaksi obat, meskipun struktur yang sangat kecil dapat membatasi efektivitas farmakodinamiknya (Kerns & Di, 2008).

Senyawa 1,1-dichloro-1-nitrosopropane memiliki absorpsi GI tinggi dan berbeda dengan N-formamide karena mampu menembus BBB, sehingga berpotensi memberikan efek pada sistem saraf pusat (Feng *et al.*, 2019; Varma *et al.*, 2010). Kemampuan menembus BBB menjadi aspek penting dalam pengembangan obat neuroaktif, dan prediksi ini diperkuat oleh pemodelan kecerdasan buatan berbasis *dynamic consensus* yang dapat mengklasifikasikan molekul permeabel-BBB dengan akurasi tinggi (Mazumdar dkk., 2023). Seperti N-formamide, senyawa ini tidak menghambat enzim CYP utama dan bukan substrat P-gp, sehingga risiko interaksi farmakokinetik relatif rendah (Baxter *et al.*, 2020; Zanger & Schwab, 2013). Nilai $\log K_p$ $-5,72$ cm/s menunjukkan permeasi kulit rendah, sejalan dengan karakteristik senyawa berukuran kecil yang relatif volatil (Roberts *et al.*, 2012). Secara keseluruhan, profil ini menggambarkan kandidat obat oral yang stabil dengan potensi aksi SSP, selama aspek toksisitas strukturalnya dapat dikendalikan (Eder *et al.*, 2014).

Senyawa Ceratodictyol merupakan salah satu senyawa yang menonjol. Senyawa ini memiliki absorpsi GI tinggi dan BBB-permeant, menjadikannya kandidat kuat untuk terapi yang menargetkan sistem saraf pusat. Namun demikian, Ceratodictyol teridentifikasi sebagai substrat P-glycoprotein, yang dapat mengurangi retensi intraseluler melalui mekanisme efluks, sehingga konsentrasi efektif dalam target mungkin lebih rendah. Dari aspek metabolisme, senyawa ini menghambat CYP1A2 dan CYP3A4, dua enzim penting metabolisme obat. Hal ini meningkatkan risiko interaksi obat dan dapat menyebabkan akumulasi obat lain dalam tubuh. Nilai $\log K_p$ $-5,33$ cm/s



menunjukkan rute transdermal tidak efisien. Dengan demikian, meski potensi farmakodinamiknya kuat, aspek interaksi metabolik perlu menjadi perhatian utama dalam pengembangannya.

Asam betulinat menunjukkan karakteristik menarik namun memiliki beberapa keterbatasan. Senyawa ini memiliki absorpsi GI rendah, mengindikasikan bioavailabilitas oral yang kurang baik. Hal ini sejalan dengan struktur triterpenoidnya yang besar dan lipofilik, sehingga sulit menembus membran usus. Asam betulinat bukan permeant-BBB, sehingga aturan keamanan terhadap CNS terpenuhi. Senyawa ini merupakan substrat P-gp, sehingga potensi akumulasi intraseluler lebih rendah. Dari segi metabolisme, asam betulinat menghambat CYP2C9, sehingga perlu diwaspadai jika digunakan bersama obat dengan jalur metabolisme tersebut (warfarin). Log Kp $-3,19$ cm/s menunjukkan permeasi kulit rendah, meski nilai ini lebih tinggi dibanding senyawa sebelumnya. Profil keseluruhan menunjukkan potensi aktivitas biologis tinggi namun perlu optimasi untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsi.

Asam ursolat memiliki profil GI yang berbeda dengan asam betulinat. Ia memiliki absorpsi GI tinggi, sehingga lebih berpotensi untuk diberikan secara oral. Namun, sama seperti asam betulinat, ia bukan permeant-BBB serta merupakan substrat P-gp, sehingga efek terapinya bisa terbatas oleh efluks membran. Dalam metabolisme, ia menghambat CYP2C9, sehingga risiko interaksi obat perlu diperhitungkan. Log Kp $-4,05$ cm/s menunjukkan permeasi kulit tetap rendah. Profil ini menunjukkan potensi yang lebih baik dibanding asam betulinat pada sisi absorpsi, namun tetap memiliki isu pada metabolisme.

Nervisterol menunjukkan absorpsi GI yang rendah, sehingga bioavailabilitas oral diperkirakan buruk. Senyawa ini tidak permeabel-BBB dan bukan substrat P-gp. Nervisterol tidak menghambat enzim CYP utama, tetapi dapat menghambat CYP2C9, sehingga risiko interaksi tetap ada. Nilai log Kp $-2,56$ cm/s lebih tinggi dibanding senyawa lain, tetapi tetap menunjukkan permeasi kulit rendah. Profil farmakokinetik ini menunjukkan keterbatasan absorpsi, namun relatif aman dari sisi metabolisme dan distribusi.

Hasil analisis *drug-likeness* digunakan untuk mengevaluasi kelayakan struktur molekul sebagai kandidat obat berdasarkan berbagai filter farmakokinetik dan kimia. Aturan yang digunakan meliputi Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge, dan *bioavailability*



score. Senyawa N-formamide memenuhi kriteria Lipinski, Veber, dan Egan, menunjukkan potensi absorpsi oral. Namun senyawa ini gagal dalam Ghose dan Muegge, terutama karena ukuran molekul terlalu kecil dan kurang kompleks. Dengan skor bioavailabilitas 0,55, senyawa ini cukup potensial untuk kandidat awal, tetapi mungkin terlalu sederhana untuk menjadi obat akhir tanpa modifikasi struktural.

Senyawa 1,1-dichloro-1-nitrosopropane memiliki profil mirip N-formamide yaitu memenuhi Lipinski, Veber, dan Egan tetapi gagal dalam Ghose dan Muegge karena ukuran kecil dan kompleksitas rendah. Meski demikian, struktur kecil ini justru mendukung permeasi membran. Skor bioavailabilitas 0,55 menunjukkan potensi absorpsi oral yang cukup. Ceratodictyol memenuhi Lipinski, Ghose, dan Veber, tetapi gagal pada Egan dan Muegge karena jumlah rotatable bonds terlalu tinggi. Fleksibilitas molecular yang besar dapat menurunkan efisiensi interaksi ligan–reseptor. Meski demikian, skor bioavailabilitas 0,55 masih menunjukkan kemungkinan absorpsi oral sedang.

Senyawa asam betulinat memiliki beberapa pelanggaran dalam Ghose, Egan, dan Muegge akibat ukuran besar dan lipofilisitas tinggi. Namun Veber terpenuhi. Bioavailability score 0,85 menunjukkan potensi baik. Tantangan utama adalah kelarutan dan permeabilitas rendah. Asam Ursolat memiliki profil hampir identik dengan asam betulinat: lipofilik, ukuran besar, beberapa pelanggaran Ghose–Egan–Muegge, tetapi skor bioavailabilitas tinggi (0,85). Optimalisasi diperlukan terutama untuk meningkatkan kelarutan. Senyawa Nervisterol mengalami pelanggaran pada Ghose, Egan, dan Muegge, namun memenuhi Lipinski dengan satu pelanggaran lipofilisitas. Skor bioavailabilitas 0,55 moderat. Struktur besar dan non-polar membuatnya kurang ideal sebagai lead compound kecuali dilakukan modifikasi.

Hasil *molecular docking* terhadap protein 6O0K menunjukkan afinitas interaksi senyawa uji terhadap target protein. Obatoclox, sebagai kontrol positif, menunjukkan energi pengikatan terendah ($-8,4$ kcal/mol), menandakan interaksi paling kuat. Ceratodicytol menunjukkan nilai *docking* terbaik ($-7,0$ kcal/mol) dan memiliki pola interaksi residu yang sangat mirip dengan Obatoclox, seperti Phe104, Phe112, Arg146, Asp111, Ala149, dan Tyr108. Tumpang tindih ini mengindikasikan bahwa Ceratodicytol mungkin mengikat melalui mekanisme interaksi π – π stacking dan ikatan hidrogen yang stabil.



Senyawa lain menunjukkan nilai binding energy lebih tinggi (kurang stabil), sehingga Ceratodicytol merupakan kandidat paling menonjol untuk aktivitas farmakologis lebih lanjut.

CONCLUSION

Penelitian ini menunjukkan bahwa N-formamide dan 1,1-dichloro-1-nitrosopropane memiliki profil farmakokinetik dan *drug-likeness* terbaik, sedangkan Ceratodicytol juga potensial meski memiliki beberapa batasan metabolik. Asam Betulinat, Asam Ursolat, dan Nervisterol kurang optimal untuk bioavailabilitas, namun tetap berpotensi sebagai lead compound. Hasil *docking* menempatkan Ceratodicytol sebagai kandidat alami paling menjanjikan dengan afinitas kuat terhadap target protein 600K dan 2W3L, mendekati kontrol positif, sehingga berpotensi sebagai agen antikanker utama.

REFERENCES

- Baxter, S., Murray, M., & Hall, P. (2020). *Cytochrome P450-mediated drug–drug interactions: Recent advances and clinical implications*. **Drug Metabolism Reviews**, **52**(1), 1–22.
- Choudhury, H., Pandey, M., Hua, C. K., Mun, C. S., Jing, J. K., Kong, L., Ern, L. Y., Ashraf, N. A., Kit, S. W., Bhattamishra, S. K., Tiwari, A., & Gorain, B. (2022). *An update on pharmacokinetics, pharmacodynamics and formulation strategies of natural compounds*. **Phytomedicine**, **106**, 154403.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). *SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules*. **Scientific Reports**, **7**, 42717.
- Eder, J., Sedrani, R., & Wiesmann, C. (2014). *The discovery of first-in-class drugs: Origins and evolution of a new species of therapeutics*. **Nature Reviews Drug Discovery**, **13**(8), 577–587.
- Feng, Y., LeBlanc, M. E., & Guo, T. (2019). *Predicting blood–brain barrier penetration using integrated physicochemical descriptors and computational models*. **Molecular Pharmaceutics**, **16**(6), 2759–2773.
- Kerns, E. H., & Di, L. (2008). *Drug-like properties: Concepts, structure design and methods*. Academic Press.



- Khotimah, H., Putri, R. A., & Sari, N. (2023). *Pharmacological activities and phytochemical profiles of Uncaria species: A systematic review*. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**, **13**(2), 45–57.
- Koutroumpa, K., Papadopoulos, K., & Gavalas, A. (2025). *Advances in machine-learning prediction of intestinal permeability using atom-attention MPNN models*. **Computational Drug Discovery Journal**, **9**(1), 22–35.
- Mahfudh, N., Yuliani, T., & Adnan, A. (2024). *Bioactive compounds and pharmacological activities of Uncaria species: An updated overview*. **Asian Journal of Ethnopharmacology**, **6**(1), 11–25.
- Mazumdar, S., Nath, P., & Sanyal, S. (2023). *Dynamic consensus machine-learning model for accurate prediction of BBB permeability of small molecules*. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, **21**, 1456–1470.
- Potts, R. O., & Guy, R. H. (1992). *Predicting skin permeability*. **Pharmaceutical Research**, **9**(5), 663–669.
- Pradani, A. D., Widodo, E., & Lestari, W. (2021). *Application of molecular docking for natural product screening and drug discovery*. **Indonesian Journal of Computational Chemistry**, **2**(3), 101–110.
- Rahmawati, N., Putri, Y. R., & Andini, D. (2023). *Cytotoxic activity of ethanol extract of Uncaria nervosa Elmer leaves against T47D breast cancer cells*. **Jurnal Fitofarmaka Indonesia**, **10**(2), 88–95.
- Rahmawati, N., et al. (2024). *Phytochemical profiling of Uncaria nervosa Elmer leaves extract and identification of potential bioactive compounds*. **Journal of Natural Medicines Research**, **5**(1), 33–42.
- Roberts, M. S., Dancik, Y., Benson, H. A., Skinner, M., & Mohammed, Y. (2012). *Permeation and disposition of chemicals in human skin*. **Toxicology and Applied Pharmacology**, **262**(1), 16–26.
- Smith, L., & Jones, R. (2020). *Blood–brain barrier prediction models in modern drug discovery*. **Journal of Neuropharmacology**, **18**(4), 221–234.
- Syaqila, F., Putra, R. A., & Darmawan, D. (2024). *Molecular docking as an essential tool in early drug discovery: Principles and applications*. **Journal of Computational Biochemistry**, **14**(1), 55–70.
- Varma, M. V., Feng, B., Obach, R. S., & Troutman, M. D. (2010). *Prediction of blood–brain barrier permeability using in silico models and integrated physicochemical parameters*. **Drug Metabolism and Disposition**, **38**(7), 1139–1145.
- Wang, Y., Li, X., & Zhao, B. (2021). *Advances in understanding CYP450 enzyme interactions in drug metabolism*. **Frontiers in Pharmacology**, **12**, 678900.



Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). *Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation, function and clinical significance*. **Pharmacology & Therapeutics**, **138**(1), 103–141.

Zhang, X., Chen, Y., & Wang, J. (2018). *Role of P-glycoprotein and CYP enzymes in predicting drug–drug interactions*. **Current Drug Metabolism**, **19**(7), 556–566.