

new 11. Studi In Silico Interaksi Molekuler Senyawa Aktif Pala review 1.docx

anonymous marking enabled

Submission date: 16-Feb-2025 11:20PM (UTC-0800)

Submission ID: 2560543522

File name: new_11._Studi_In_Silico_Interaksi_Molekuler_Senyawa_Aktif_Pala_review_1.docx (433.7K)

Word count: 2458

Character count: 17367

Studi *In Silico* Interaksi Molekuler Senyawa Aktif Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dengan Caspase-1 sebagai Target Anti-Inflamasi pada Jerawat

.....Name and affiliation are hidden by crystal.....

¹Program Studi Rekayasa Kosmetik, Institut Teknologi Sumatera, Jalan Terusan Ryacudu, Way Hui, Kecamatan Jati Agung, Lampung Selatan, Lampung 35365, Indonesia

*E-mail: angga.yasir@km.itera.ac.id

4

Riwayat Article

Received: XX XXXXXXX XXX; Received in Revision: XX XXXXXXX XXX; Accepted: XX XXXXXXX XXX

Abstract

Acne is a dermatological condition that requires effective treatment as it can affect the quality of life of sufferers. This study aimed to evaluate the molecular interactions of active compounds from nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) with caspase-1 as an anti-inflammatory target in acne using an *in silico* approach. The study was conducted using molecular docking methods on the main metabolites of nutmeg including myristicin, lignan, α -pinene, β -pinene, and sabinene with the target protein caspase-1 (PDB: 1BMQ). The analysis results showed that lignan had the highest binding affinity (-6.00 kcal/mol) compared to the native ligand (-5.00 kcal/mol). Molecular interaction analysis revealed that lignan forms more complex bonds including conventional hydrogen bonds with HIS B:342 and ARG B:383, n-anion interactions with ASP B:381, n-cation with ARG B:352, and n-sigma and n-alkyl interactions with VAL B:348 and PHE B:377. The lignan interaction pattern differs from the native ligand which is dominated by hydrogen bonds and electrostatic interactions. The results of this study provide a scientific basis for the potential of nutmeg compounds, particularly lignan, as caspase-1 inhibitors that can be developed as anti-inflammatory agents in acne treatment.

Keywords: *Myristica fragrans* Houtt., molecular docking, caspase-1, acne, anti-inflammatory agent

Abstrak

Jerawat merupakan kondisi dermatologis yang memerlukan penanganan efektif karena dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi molekuler senyawa aktif pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dengan caspase-1 sebagai target anti-inflamasi pada jerawat menggunakan pendekatan *in silico*. Studi dilakukan menggunakan metode molecular docking terhadap metabolit utama pala meliputi miristicin, lignan, α -pinene, β -pinene, dan sabinene dengan protein target caspase-1 (PDB: 1BMQ). Hasil analisis menunjukkan bahwa lignan memiliki afinitas pengikatan tertinggi (-6.00 kcal/mol) dibandingkan dengan ligan alami (-5.00 kcal/mol). Analisis interaksi molekuler mengungkapkan bahwa lignan membentuk ikatan yang lebih kompleks meliputi ikatan hidrogen konvensional dengan HIS B:342 dan ARG B:383, interaksi n-anion dengan ASP B:381, n-cation dengan ARG B:352, serta interaksi n-sigma dan n-alkyl dengan VAL B:348 dan PHE B:377. Pola interaksi lignan berbeda dengan ligan alami yang didominasi oleh ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatis. Hasil penelitian ini memberikan landasan ilmiah potensi senyawa pala, khususnya lignan, sebagai inhibitor caspase-1 yang dapat dikembangkan sebagai agen anti-inflamasi dalam pengobatan jerawat.

Keywords: *Myristica fragrans* Houtt., molecular docking, caspase-1, acne, anti-inflammatory agent

1. Introduction

Jerawat merupakan kondisi dermatologis yang memerlukan penanganan efektif karena signifikansi dampaknya terhadap kualitas hidup penderita. Bakteri *Propionibacterium acnes* memiliki peran krusial dalam patogenesis jerawat melalui aktivasi kaskade inflamasi. Aktivasi tersebut menginduksi peningkatan ekspresi mediator inflamasi khususnya sitokin seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), dan interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam proses inflamasi dan pembentukan lesi jerawat (Sandoval et al., 2023).

Commented [RA1]: Salah ketik (typo)

Manajemen terapi jerawat konvensional saat ini masih bertumpu pada penggunaan antibiotik sintetik sebagai pengobatan utama. Akan tetapi, penggunaan antibiotik sintetik secara berkelanjutan dapat menyebabkan terjadinya resistensi mikroorganisme patogen. Oleh karena itu, eksplorasi bahan alam sebagai alternatif terapeutik menjadi urgensi untuk dikembangkan (Pratiwi et al., 2019). Salah satu spesies tanaman yang memiliki potensi farmakologis sebagai anti-jerawat adalah pala.

Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) yang merupakan spesies endemik Kepulauan Maluku telah teridentifikasi memiliki beragam aktivitas farmakologis (Yunita et al., 2022). Evaluasi fitokimia menunjukkan bahwa minyak atsiri pala mengandung berbagai senyawa bioaktif meliputi asam miristinat, trimiristin, dan derivat gliserida dari asam laurat, stearat, dan palmitat. Senyawa-senyawa tersebut telah terkonfirmasi memiliki aktivitas sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antibakteri (Vandana and Ramadoss, 2022). Kompleksitas komposisi fitokimia pala tersebut mendorong dilakukannya analisis komprehensif terhadap kandungan senyawanya.

Hasil analisis instrumentasi menggunakan GC-MS dan LC-HRMS/MS telah mengidentifikasi spektrum senyawa dalam pala. Analisis tersebut mengidentifikasi bahwa terdapat 43 senyawa volatil dengan komponen mayor meliputi sabinene (21.71%), α -pinene (15.81%), myristicin (13.39%), dan β -pinene (12.70%). Selain itu, teridentifikasi 15 metabolit sekunder lainnya meliputi asam organik, flavonoid, asam fenolik, lignan, dan diarilnonanoid yang berpotensi memiliki aktivitas biologis (Trifan et al., 2023). Diversitas senyawa tersebut membuat buah pala perlu diteliti lebih lanjut, khususnya terkait potensinya dalam modulasi TNF- α .

Investigasi terdahulu telah membuktikan bahwa myristicin sebagai salah satu konstituen mayor pala memiliki kemampuan dalam menekan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi pada model hepatoprotektor (Morita et al., 2003). Temuan tersebut memberikan landasan ilmiah untuk eksplorasi senyawa pala lainnya sebagai agen anti-inflamasi. Namun demikian, potensi senyawa-senyawa seperti sabinene, α -pinene, β -pinene, asam fenolik, lignan dan diarilnonanoid dalam modulasi sitokin pro-inflamasi belum terinvestigasi secara komprehensif.

Berdasarkan rasionalisasi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi molekuler berbagai senyawa aktif pala dengan reseptor yang bertanggung jawab terhadap respon inflamasi melalui pendekatan *in silico*. Investigasi akan dilakukan menggunakan metode molecular docking untuk menganalisis afinitas pengikatan dan profil interaksi molekuler antara senyawa-senyawa pala dengan reseptor sitokin pro-inflamasi tersebut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah dalam pengembangan bahan aktif kosmetik anti-jerawat berbasis bahan alam sekaligus berkontribusi dalam peningkatan nilai ekonomi tanaman endemik Indonesia.

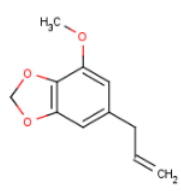
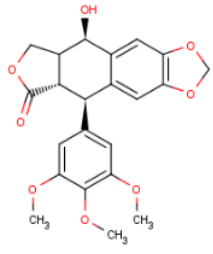
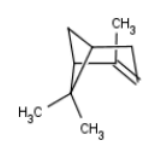
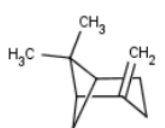
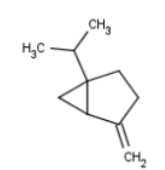
2. Methodology

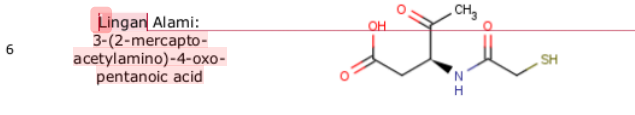
2.1. Preparasi Ligan

Molekul ligan yang diuji terdiri dari miristin, sabinen, α -pinen, β -pinen, dan lignan yang telah teridentifikasi dari daging buah pala. Smiles ligan diambil dari laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> kemudian dibuat strukturnya menggunakan MarvinSketch dan disimpan dalam format .mol2 seperti yang terlihat pada **Tabel 1**. Tahap preparasi ligan sebelum pemrosesan *in silico* dilakukan menggunakan AutoDockTools, meliputi konversi struktur ligan 2D menjadi struktur 3D teroptimasi menggunakan perangkat lunak Open Babel, penghilangan molekul air, penambahan atom hidrogen, penambahan muatan gasteiger, penggabungan hidrogen non-polar, serta pengaturan ikatan rotasi untuk fleksibilitas. Berkas ligan selanjutnya disimpan dalam format pdbqt.

Commented [RA2]: Cetak miring

Tabel 1. Struktur Ligan

No	Ligan	Struktur
1	Miristisin	
2	Lignan	
3	α -pinene	
4	β -pinen	
5	Sabinen	



Commented [RA3]: Salah ketik

2.2. Preparasi Reseptor

Protein target yang digunakan adalah Caspase-1 (PDB: 1BMQ) yang diperoleh dari laman <https://www.rcsb.org/>. Caspase-1 merupakan endopeptidase kunci yang bertanggung jawab dalam pemrosesan post-translasi sitokin IL-1 β dan IL-18 (Setyawati et al., 2022). Preparasi struktur protein dilaksanakan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools. Tahapan preparasi mencakup pemisahan ligan alami dari protein target, penghilangan molekul air, penambahan atom hidrogen, penambahan muatan gasteiger, dan penggabungan hidrogen non-polar. Protein target kemudian disimpan dalam format pdbqt. Protein target kemudian disimpan dalam format pdbqt.

2.3. Molecular Docking

Proses penambatan molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Pada metode ini, protein target dimodelkan sebagai struktur rigid sementara ligan diatur fleksibel untuk mencapai konformasi optimal pada situs pengikatan protein target (Alolqi, 2024). Grid atau lokasi docking ditentukan berdasarkan posisi ligan alami menggunakan Discovery Studio. Posisi ligan berdasarkan koordinat x, y, dan z adalah 33.162154, 60.434308, 4.631846.

2.4. Analisis Data

Evaluasi hasil penambatan molekuler dilakukan berdasarkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) terendah pada konformasi yang menempatkan ligan pada situs aktif protein. Kompleks dengan stabilitas tertinggi selanjutnya dipetakan interaksi asam aminonya dengan ligan menggunakan perangkat lunak LigPlus.

3. Results and Discussion

3.1. Analisis Afinitas Pengikatan Metabolit Pala dengan Protein Target Caspase-1

Analisis afinitas pengikatan memperlihatkan senyawa Lignan memiliki potensi penghambatan yang lebih baik terhadap caspase-1 dibandingkan dengan ligan alaminya, dibuktikan dengan nilai afinitas pengikatan -6.00 kcal/mol yang terlihat pada **Tabel 2**. Hasil ini berkorelasi dengan analisis interaksi molekuler yang mengindikasikan Lignan membentuk interaksi kompleks dan beragam dengan situs aktif protein, terutama adanya interaksi n yang berkontribusi pada stabilitas pengikatan.

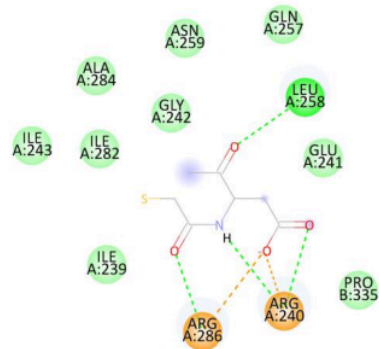
Seluruh metabolit pala yang diuji menunjukkan nilai afinitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan dengan ligan alami caspase-1 (-5.00 kcal/mol). Miristisin dengan nilai afinitas -5.50 kcal/mol dan β -pinen (-5.20 kcal/mol) mengindikasikan potensi penghambatan yang signifikan. Data ini mendukung potensi senyawa-senyawa dari pala, khususnya Lignan dan miristisin, sebagai inhibitor alami caspase-1 yang dapat dikembangkan sebagai agen anti-inflamasi untuk pengobatan jerawat (Zhou et al., 2009). Validasi eksperimental diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas penghambatan yang diprediksi melalui studi komputasional ini.

Tabel 2. Hasil Analisis Afinitas Pengikatan Metabolit Pala dengan Protein Target Caspase-1

Metabolite	Affinity (kcal/mol)
Miristisin	-5.50
Lignan	-6.00
α -pinene	-4.90
β -pinene	-5.20
Sabinen	-5.00
3-(2-mercapto-acetylamino)-4-oxo-pentanoic acid	-5.00

3.2. Interaksi Molekular Ligan Alami dan Protein Caspase -1

Interaksi molekular antara Caspase -1 dan Ligan alaminya (3-(2-mercapto-acetylamino)-4-oxo-pentanoic acid) menunjukkan pola interaksi yang kompleks. Struktur kristal ini menunjukkan bahwa ligan berikatan dengan situs aktif caspase-1 melalui berbagai jenis interaksi molekuler yang saling melengkapi seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pola Interaksi Ligan Alami dan Protein Caspase -1

Interaksi utama yang teramati adalah ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan dengan beberapa residu utama. Ligan membentuk ikatan hidrogen dengan residu LEU A:258, serta dua residu arginin yaitu ARG A:240 dan ARG A:286. Ikatan hidrogen ini terutama melibatkan gugus karbonil (C=O) pada struktur ligan yang berinteraksi dengan residu-residu protein tersebut. Selain itu, terdapat interaksi elektrostatik berupa muatan atraktif antara residu arginin yang bermuatan positif dengan gugus karboksilat pada ligan.

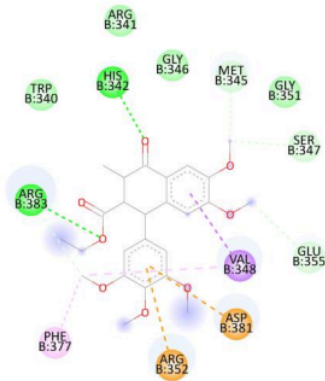
Stabilitas pengikatan ligan juga didukung oleh sejumlah interaksi van der Waals dengan residu-residu di sekitar situs pengikatan. Residu-residu yang berkontribusi dalam interaksi van der Waals ini meliputi GLN A:257, ASN A:259, ALA A:284, GLY A:242, ILE A:243, ILE A:282, ILE A:239, GLU A:241, dan PRO B:335. Keberadaan residu-residu hidrofobik seperti isoleusin (ILE) dan alanin (ALA) bersama dengan residu-residu polar seperti glutamin (GLN) dan asparagin (ASN) menciptakan lingkungan pengikatan yang sesuai untuk ligan.

Struktur ligan sendiri memiliki beberapa fitur penting yang berkontribusi pada aktivitas inhibisinya. Ligan mengandung gugus merkaptol (thiol, -SH) yang penting untuk aktivitas, gugus amida yang berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen, serta beberapa gugus karbonil yang berpartisipasi aktif dalam interaksi dengan protein. Posisi pengikatan ligan di situs aktif caspase-1 yang dikelilingi oleh kombinasi residu hidrofobik dan polar menunjukkan bahwa ligan dapat berinteraksi secara optimal dengan residu-residu yang penting untuk aktivitas katalitik enzim.

3.3. Interaksi Molekular Ligan dan Protein Caspase -1

Dari Gambar 2, Ligan menunjukkan kompleksitas interaksi dengan protein target caspase-1 yang berperan dalam proses inflamasi. Pada gambar terlihat bahwa ligan membentuk berbagai jenis ikatan dengan residu asam amino di situs aktif protein. Interaksi yang teridentifikasi meliputi ikatan hidrogen konvensional dengan residu HIS B:342 dan ARG B:383, interaksi n-anion dengan ASP B:381, interaksi n-cation dengan ARG B:352, serta interaksi n-sigma dan n-alkyl dengan residu VAL B:348 dan PHE B:377. Selain itu, terdapat pula interaksi van der Waals dengan beberapa residu seperti ARG B:341, TRP B:340, GLY B:346, MET B:345, GLY B:351, SER B:347, dan GLU B:355.

Perbandingan interaksi antara ligan alami dan Lignan dari ekstrak pala pada caspase-1 menunjukkan beberapa persamaan dan perbedaan yang signifikan. Kedua ligan ini sama-sama mampu membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan residu-residu protein target. Ligan alami membentuk ikatan hidrogen dengan LEU A:258 dan dua residu arginin, sementara Lignan membentuk ikatan hidrogen dengan HIS B:342 dan ARG B:383. Keduanya juga memanfaatkan interaksi van der Waals untuk stabilitas pengikatan, meskipun dengan residu yang berbeda.



Gambar 2. Pola Interaksi Lignan dan Protein Caspase -1

Perbedaan utama terlihat pada kompleksitas dan keragaman interaksi yang terbentuk. Ligan alami mengandalkan interaksi yang lebih sederhana, terutama didominasi oleh ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik dengan residu arginin. Sebaliknya, Lignan menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks dengan adanya interaksi π -anion dengan ASP B:381, π -cation dengan ARG B:352, serta interaksi π -sigma dan π -alkyl dengan VAL B:348 dan PHE B:377. Keragaman interaksi ini dimungkinkan oleh struktur Lignan yang memiliki cincin aromatik (Brylinski, 2018).

Lokasi pengikatan kedua ligan juga menunjukkan perbedaan dalam hal residu yang terlibat. Ligan alami berinteraksi dengan residu-residu di rantai A seperti LEU A:258, ARG A:240, dan ARG A:286, sementara Lignan lebih banyak berinteraksi dengan residu-residu di rantai B seperti HIS B:342, ARG B:383, dan ASP B:381. Perbedaan ini mengindikasikan bahwa meskipun kedua ligan dapat menghambat aktivitas caspase-1, keduanya memiliki mekanisme yang berbeda atau dengan afinitas yang berbeda.

Perbedaan pola interaksi ini perlu dipelajari lebih dalam karena dapat mempengaruhi efektivitas penghambatan enzim (Bouchouireb et al., 2024). Interaksi yang lebih beragam pada Lignan, terutama dengan adanya interaksi π , berpotensi memberikan stabilitas pengikatan yang lebih baik dan selektivitas yang berbeda dibandingkan ligan alami. Hal ini dapat menjadi keunggulan dalam pengembangan agen anti-inflamasi berbasis ekstrak pala untuk pengobatan jerawat.

Lignan merupakan kelompok fitoestrogen yang ditemukan dalam berbagai sumber tanaman, termasuk pala, dan dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis seperti secoisolariciresinol, pinoresinol, matairesinol, medioresinol, sesamin, syringaresinol, dan lariciresinol. Kompleksitas interaksi molekuler yang ditunjukkan oleh Lignan dalam penelitian ini memperkuat bukti potensinya sebagai agen anti-inflamasi, khususnya melalui penghambatan caspase-1. Kemampuan ini berkorelasi dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa Lignan dapat menghambat jalur sinyal inflamasi, termasuk jalur nuclear factor (NF)- κ B (Jang et al., 2022).

4. Conclusion

Senyawa lignan dari pala (*Myristica fragrans* Houtt.) menunjukkan potensi sebagai inhibitor caspase-1 dengan afinitas pengikatan tertinggi (-6.00 kcal/mol) dibandingkan metabolit lainnya. Kompleksitas interaksi molekuler yang melibatkan ikatan hidrogen dan interaksi π mengindikasikan stabilitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan ligan alami. Metabolit pala lainnya seperti miristin (-5.50 kcal/mol) dan β -pinen (-5.20 kcal/mol) juga menunjukkan potensi penghambatan yang menjanjikan. Studi ini memberikan dasar pengembangan agen anti-inflamasi berbasis pala untuk pengobatan jerawat, meskipun diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut.

References

- Aloliqi, A.A., 2024. Towards identification of therapeutics against multi-infections and cancers causing *Propionibacterium acnes*: Molecular modeling and dynamics simulation investigation. *Journal of Molecular Liquids* 415, 126373. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.126373>
- Bouchouireb, Z., Olivier-Jimenez, D., Jaunet-Lahary, T., Thany, S.H., Le Questel, J.-Y., 2024. Navigating the complexities of docking tools with nicotinic receptors and acetylcholine binding proteins in the realm of neonicotinoids. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 281, 116582. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116582>
- Brylinski, M., 2018. Aromatic interactions at the ligand-protein interface: Implications for the development of docking scoring functions. *Chem Biol Drug Des* 91, 380–390. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13084>
- Jang, W.Y., Kim, M.-Y., Cho, J.Y., 2022. Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anti-Menopausal, and Anti-Cancer Effects of Lignans and Their Metabolites. *Int J Mol Sci* 23, 15482. <https://doi.org/10.3390/ijms232415482>
- Morita, T., Jinno, K., Kawagishi, H., Arimoto, Y., Suganuma, H., Inakuma, T., Sugiyama, K., 2003. Hepatoprotective effect of myristicin from nutmeg (*Myristica fragrans*) on lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury. *Journal of agricultural and food chemistry* 51, 1560–1565. <https://doi.org/10.1021/JF020946N>
- Pratiwi, A., Noorlaela, E., Mahyuni, S., 2019. UJI DAYA HAMBAT SEDIAAN SABUN CAIR EKSTRAK DAUN PALA (*Myristica fragrans* houtt) TERHADAP *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*. *EKOLOGIA* 19, 80–88. <https://doi.org/10.33751/EKOL.V19I2.1649>
- Sandoval, A.G.W., Vaughn, L.T., Huang, J.T., Barbieri, J.S., 2023. Role of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in the Treatment and Occurrence of Acne: A Systematic Review. *JAMA dermatology* 159. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2023.0269>
- Setyawati, N.K.A.A., Santika, I.W.M., Yustiantara, P.S., 2022. Molecular Docking Senyawa α -mangostin sebagai Antiinflamasi secara In Silico. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains* 4, 41–49. <https://doi.org/10.36873/jjms.2022.v4.i2.707>
- Trifan, A., Zengin, G., Korona-Glowniak, I., Skalicka-Woźniak, K., Luca, S.V., 2023. Essential Oils and Sustainability: In Vitro Bioactivity Screening of *Myristica fragrans* Houtt. Post-Distillation By-Products. *Plants* 12. <https://doi.org/10.3390/PLANTS12091741>
- Vandana, L.P., Ramadoss, R., 2022. Extraction of natural myristic acid from nutmeg with expanded vermiculite for thermal energy storage. *Journal of Energy Storage* 52. <https://doi.org/10.1016/J.EST.2022.104770>
- Yunita, M. (Melda), Manse, Y. (Yosephina), Wulandari, M.C. (Myllisa), Sukmawati, S. (Sukmawati), Ohiwal, M. (Morgan), 2022. Isolation of Endophytic Bacteria From Nutmeg Plant as Antibacterial Agents Against Pathogenic Bacteria. *Jurnal Pendidikan Biologi* 7, 115–122. <https://doi.org/10.31932/JPBIO.V7I1.1522>
- Zhou, Y., Liu, Y.E., Cao, J., Zeng, G., Shen, C., Li, Y., Zhou, M., Chen, Y., Pu, W., Potters, L., Shi, E.Y., 2009. Vitexins, nature-derived lignan compounds, induce apoptosis and suppress tumor growth. *Clin Cancer Res* 15, 5161–5169. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0661>

Commented [RA4]: Daftar Pustaka silahkan menggunakan aplikasi Mendeley

new 11. Studi In Silico Interaksi Molekuler Senyawa Aktif Pala review 1.docx

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	seq2fun.dcmdb.med.umich.edu Internet Source	1%
2	Nofita Nofita, Shefira Sofyan, Angga Saputra Yasir. "Irritation, Hedonic, and Antioxidant Activity Testing of Sunkist Orange Peel (Citrus sinensis (L.) Osbeck) Peel-Off Gel Mask Formulation", <i>Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia</i> , 2024 Publication	1%
3	fk.ui.ac.id Internet Source	1%
4	Submitted to Universitas Jambi Student Paper	1%
5	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	1%
6	teses.usp.br Internet Source	1%
7	html.rhhz.net Internet Source	1%

8	123dok.com Internet Source	<1 %
9	bm4kk.narensworld.com Internet Source	<1 %
10	journal.ipb.ac.id Internet Source	<1 %
11	repo.poltekkesdepkes-sby.ac.id Internet Source	<1 %
12	repository.upi.edu Internet Source	<1 %
13	wnoziz.up.poznan.pl Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On