

RESEARCH ARTICLE

Prediksi Komputasi *Toxicity Nuclear Receptor Signalling Pathways* dan *Toxicity Targets* Obat Ibuprofen Piconol Menggunakan Pendekatan *In Silico*

Fendy Prasetyawan^{1*}, Yuneka Saristiana², M. Wahyu Ariawan³, Chandra Arifin⁴, Abd Rofiq⁵, Herman⁶, Anis Akhwan Dhafin⁷

^{1,2}Prodi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri

³Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

^{4,5}Prodi D3 Farmasi, Akademi Kesehatan Arga Husada

^{6,7}Prodi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri

Received: 09 Juli 2026

Revised: 21 Juli 2026

Accepted: 24 Juli 2026

Available Online: 28 Juli 2026

*Correspondence: fendy.pra@kediri-unik.ac.id

Abstrak

Evaluasi toksisitas merupakan tahapan penting dalam pengembangan obat untuk mengidentifikasi potensi efek samping sejak tahap awal. Pendekatan *in silico* menawarkan metode yang cepat dan efisien dalam memprediksi profil keamanan suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya. Penelitian ini bertujuan memprediksi *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets* dari ibuprofen piconol menggunakan platform ProTox. Penelitian ini merupakan studi deskriptif dengan pendekatan *in silico*. Struktur molekul ibuprofen piconol diperoleh dari PubChem dalam format SMILES dan dianalisis menggunakan ProTox. Parameter yang dievaluasi meliputi aktivitas terhadap reseptor nuklir Tox21 serta protein target yang berpotensi berkaitan dengan toksisitas. Seluruh parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways* diprediksi *inactive*, meliputi AhR, AR, AR-LBD, Aromatase, ER, ER-LBD, dan PPAR- γ , dengan probabilitas 0,79–0,99. Analisis *toxicity targets* mengidentifikasi *amine oxidase A* (*average pharmacophore fit* 44,54%) dan *prostaglandin G/H synthase 1* (68,76%) dengan nilai *average similarity known ligands* sebesar 0%. Ibuprofen piconol menunjukkan potensi toksisitas yang relatif rendah terhadap jalur pensinyalan reseptor nuklir. Target toksisitas yang teridentifikasi lebih mencerminkan mekanisme farmakologis dibandingkan mekanisme toksik, sehingga mendukung profil keamanan awal senyawa. Namun, validasi melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan.

Kata Kunci: Ibuprofen piconol; *In silico*; *Toxicity nuclear receptor signalling pathways*; *Toxicity targets*; ProTox

Computational Prediction of Toxicity Nuclear Receptor Signalling Pathways and Toxicity Targets of Ibuprofen Piconol Using an *In Silico* Approach

Abstract

Toxicity assessment is a crucial step in drug development to identify potential adverse effects at an early stage. An *in silico* approach provides a rapid and cost-effective strategy for predicting the safety profile of chemical compounds. This study aimed to predict the toxicity nuclear receptor signalling pathways and toxicity targets of ibuprofen piconol using the ProTox platform. This descriptive study employed an *in silico* approach. The molecular structure of Ibuprofen Piconol was retrieved from PubChem in SMILES format and analyzed using ProTox. The evaluated parameters included Tox21 nuclear receptor signalling pathway activities and toxicity-related protein targets. All toxicity nuclear receptor signalling pathways were predicted as inactive, including AhR, AR, AR-LBD, Aromatase, ER, ER-LBD, and PPAR- γ , with probability values ranging from 0.79 to 0.99. The toxicity targets analysis identified amine oxidase A (*average pharmacophore fit* 44.54%) and Prostaglandin G/H Synthase 1 (68.76%), while both targets showed 0% average similarity known ligands. Ibuprofen piconol demonstrated a relatively low toxicity potential toward nuclear receptor signalling pathways. The predicted toxicity targets mainly reflected its pharmacological mechanism rather than toxicological effects, supporting a favorable preliminary safety profile. Nevertheless, further *in vitro* and *in vivo* studies are required to validate these computational findings.

Keywords: Ibuprofen piconol; *In silico*; *Toxicity nuclear receptor signalling pathways*; *Toxicity targets*; ProTox

PENDAHULUAN

Perkembangan teknologi komputasi telah membawa perubahan yang signifikan dalam bidang penemuan dan pengembangan obat [1]. Pendekatan konvensional yang mengandalkan penelitian laboratorium dan uji praklinik membutuhkan waktu yang panjang, biaya yang tinggi, serta penggunaan sumber daya yang besar [2]. Proses tersebut sering kali menghadapi kendala berupa tingginya angka kegagalan kandidat obat akibat ditemukannya efek toksik pada tahap lanjutan pengembangan [3]. Pendekatan *in silico* menjadi salah satu strategi yang semakin banyak digunakan untuk mempercepat proses evaluasi keamanan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo* [4]. Metode ini memanfaatkan berbagai perangkat lunak dan basis data bioinformatika untuk memprediksi karakteristik farmakologi, farmakokinetika, serta potensi toksisitas suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya [5].

Salah satu aspek yang menjadi perhatian utama dalam pengembangan obat adalah keamanan atau *drug safety*. Keamanan obat tidak hanya ditentukan oleh efektivitas terapeutiknya, tetapi juga oleh kemungkinan munculnya efek toksik yang dapat memengaruhi berbagai organ maupun sistem biologis [6]. Banyak senyawa yang menunjukkan aktivitas farmakologis yang baik, namun gagal dikembangkan menjadi produk farmasi karena memiliki profil toksisitas yang tidak memenuhi persyaratan [7]. Identifikasi dini terhadap potensi toksisitas merupakan tahapan yang sangat penting dalam proses pengembangan obat [8]. Prediksi toksisitas menggunakan pendekatan komputasi memungkinkan peneliti memperoleh gambaran awal mengenai risiko keamanan suatu senyawa sehingga dapat menjadi dasar dalam pengambilan keputusan penelitian selanjutnya [9].

Salah satu pendekatan yang berkembang dalam kajian toksikologi komputasi adalah analisis *toxicity nuclear receptor signalling pathways* [10]. Jalur pensinyalan reseptor nuklir merupakan mekanisme biologis yang berperan penting dalam pengaturan ekspresi gen, metabolisme obat, homeostasis hormon, proliferasi sel, diferensiasi jaringan, serta berbagai proses fisiologis lainnya [11]. Aktivasi atau inhibisi reseptor nuklir oleh suatu senyawa kimia dapat memicu perubahan biologis yang berujung pada munculnya efek toksik [12]. Prediksi interaksi senyawa terhadap jalur pensinyalan reseptor nuklir menjadi indikator penting dalam mengevaluasi kemungkinan terjadinya gangguan endokrin, hepatotoksitas, gangguan metabolik, hingga risiko karsinogenesis [13]. Analisis terhadap *toxicity nuclear receptor signalling pathways* juga memberikan informasi mengenai kemungkinan suatu senyawa memengaruhi reseptor seperti *androgen receptor* (AR), *estrogen receptor* (ER), *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *aromatase*, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), maupun reseptor nuklir lainnya yang berperan dalam regulasi biologis [14].

Selain jalur pensinyalan reseptor nuklir, identifikasi *toxicity targets* juga menjadi parameter penting dalam evaluasi keamanan obat [15]. *Toxicity targets* merupakan protein atau molekul biologis yang berpotensi berinteraksi dengan suatu senyawa sehingga dapat memunculkan efek toksik pada tingkat sel maupun organ [16]. Prediksi terhadap target-target toksisitas memungkinkan peneliti memahami mekanisme molekuler yang mendasari munculnya efek samping suatu obat [17]. Informasi tersebut sangat berguna untuk mengidentifikasi organ target yang rentan mengalami kerusakan, memperkirakan mekanisme toksisitas, serta mendukung upaya optimalisasi struktur kimia agar memiliki tingkat keamanan yang lebih baik [18]. Dengan demikian, analisis *toxicity targets* tidak hanya berfungsi sebagai alat prediksi risiko, tetapi juga menjadi dasar dalam pengembangan kandidat obat yang lebih aman [19].

Salah satu senyawa yang menarik untuk dikaji adalah ibuprofen piconol [20]. Ibuprofen piconol merupakan turunan ester dari ibuprofen yang dikembangkan untuk meningkatkan penetrasi ke jaringan, khususnya pada penggunaan topical [21]. Senyawa ini banyak dimanfaatkan dalam sediaan dermatologis untuk mengatasi inflamasi, nyeri, eritema, serta berbagai kondisi kulit yang berkaitan dengan proses peradangan [22]. Modifikasi struktur kimia dari ibuprofen menjadi ibuprofen piconol bertujuan meningkatkan karakteristik fisikokimia tanpa menghilangkan aktivitas antiinflamasi yang dimiliki oleh senyawa induknya [23]. Meskipun telah digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, informasi mengenai profil toksisitas molekuler ibuprofen piconol, khususnya yang berkaitan dengan jalur pensinyalan reseptor nuklir dan *toxicity targets*, masih relatif terbatas dibandingkan dengan ibuprofen sebagai senyawa induk [24].

Sebagai turunan dari golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), Ibuprofen Piconol tetap memiliki potensi interaksi biologis yang perlu dievaluasi secara komprehensif [25]. Penggunaan NSAID diketahui dapat berhubungan dengan berbagai efek samping, seperti gangguan saluran cerna, nefrotoksitas, hepatotoksitas, reaksi hipersensitivitas, serta gangguan kardiovaskular pada kondisi tertentu [26]. Walaupun Ibuprofen Piconol lebih banyak digunakan secara topikal sehingga paparan sistemiknya relatif lebih rendah, kemungkinan adanya interaksi terhadap protein target maupun reseptor biologis tetap perlu dikaji sebagai bagian dari evaluasi keamanan [27]. Pengetahuan mengenai mekanisme molekuler tersebut akan memberikan dasar ilmiah dalam memahami profil keamanan senyawa serta mendukung pengembangan formulasi yang lebih aman [28].

Perkembangan berbagai platform prediksi toksisitas berbasis *artificial intelligence*, *machine learning*, dan *quantitative structure–activity relationship* (QSAR) memungkinkan dilakukannya evaluasi keamanan secara lebih cepat dan efisien [29]. Berbagai perangkat lunak *in silico* mampu memprediksi interaksi molekul dengan reseptor nuklir, target protein toksisitas, serta kemungkinan munculnya berbagai efek toksik berdasarkan struktur molekul [30]. Pendekatan ini memiliki beberapa keunggulan, antara lain mengurangi biaya penelitian, mempercepat proses skrining kandidat obat, mengurangi penggunaan hewan percobaan sesuai prinsip 3R (*replacement, reduction, refinement*), serta meningkatkan efisiensi dalam tahap awal penelitian farmasi [31].

Hasil prediksi *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets* juga dapat digunakan sebagai dasar dalam menentukan prioritas penelitian lanjutan [32]. Apabila suatu senyawa menunjukkan potensi interaksi terhadap reseptor atau target tertentu yang berkaitan dengan toksisitas, maka penelitian eksperimental dapat difokuskan pada aspek tersebut sehingga menjadi lebih efisien [33]. Hasil prediksi menunjukkan tingkat risiko yang rendah, maka senyawa tersebut memiliki peluang yang lebih besar untuk dikembangkan pada tahap penelitian berikutnya [34]. Dengan demikian, pendekatan komputasi berperan sebagai sistem penyaringan awal (*early safety screening*) yang mampu meningkatkan efektivitas proses pengembangan obat [35].

Hingga saat ini, penelitian mengenai ibuprofen piconol masih lebih banyak berfokus pada efektivitas farmakologis dan formulasi sediaan, sedangkan kajian mengenai profil toksisitas molekuler melalui pendekatan komputasi masih sangat terbatas [36]. Padahal, informasi mengenai *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets* sangat penting untuk memberikan gambaran awal mengenai keamanan senyawa sebelum dilakukan penelitian laboratorium yang lebih kompleks [37]. Keterbatasan data tersebut menunjukkan adanya kesenjangan penelitian (*research gap*) yang perlu diisi melalui studi prediksi komputasi [38].

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk memprediksi *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets* pada obat ibuprofen piconol menggunakan pendekatan *in silico* [39]. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi interaksi ibuprofen piconol terhadap berbagai jalur pensinyalan reseptor nuklir dan target-target toksisitas yang relevan, sehingga dapat menjadi dasar dalam evaluasi awal keamanan senyawa [40]. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya literatur mengenai toksikologi komputasi, mendukung pengembangan obat yang lebih aman dan efektif, serta menjadi referensi bagi penelitian eksperimental selanjutnya dalam bidang farmasi, toksikologi, dan pengembangan obat [41].

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *in silico* yang bertujuan untuk memprediksi profil toksisitas ibuprofen piconol, khususnya pada parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets*. Pendekatan *in silico* dipilih karena mampu memberikan gambaran awal mengenai potensi toksisitas suatu senyawa secara cepat, efisien, dan ekonomis sebelum dilakukan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian dilakukan melalui pemodelan komputasi menggunakan platform ProTox3.0 (*ProTox predictive toxicology*) yang mengintegrasikan metode *quantitative structure–activity relationship* (QSAR), *machine learning*, serta basis data toksikologi untuk memprediksi berbagai parameter keamanan berdasarkan struktur kimia suatu senyawa.

Tahapan penelitian diawali dengan identifikasi senyawa Ibuprofen Piconol melalui basis data kimia publik. Struktur molekul diperoleh dari basis data PubChem dalam bentuk *simplified molecular input line entry system* (SMILES). Format SMILES dipilih karena merupakan representasi struktur kimia yang kompatibel dengan berbagai perangkat lunak prediksi toksisitas berbasis komputasi. Setelah struktur molekul diverifikasi, data tersebut disiapkan sebagai data masukan (*input*) untuk proses prediksi pada platform ProTox3.0.

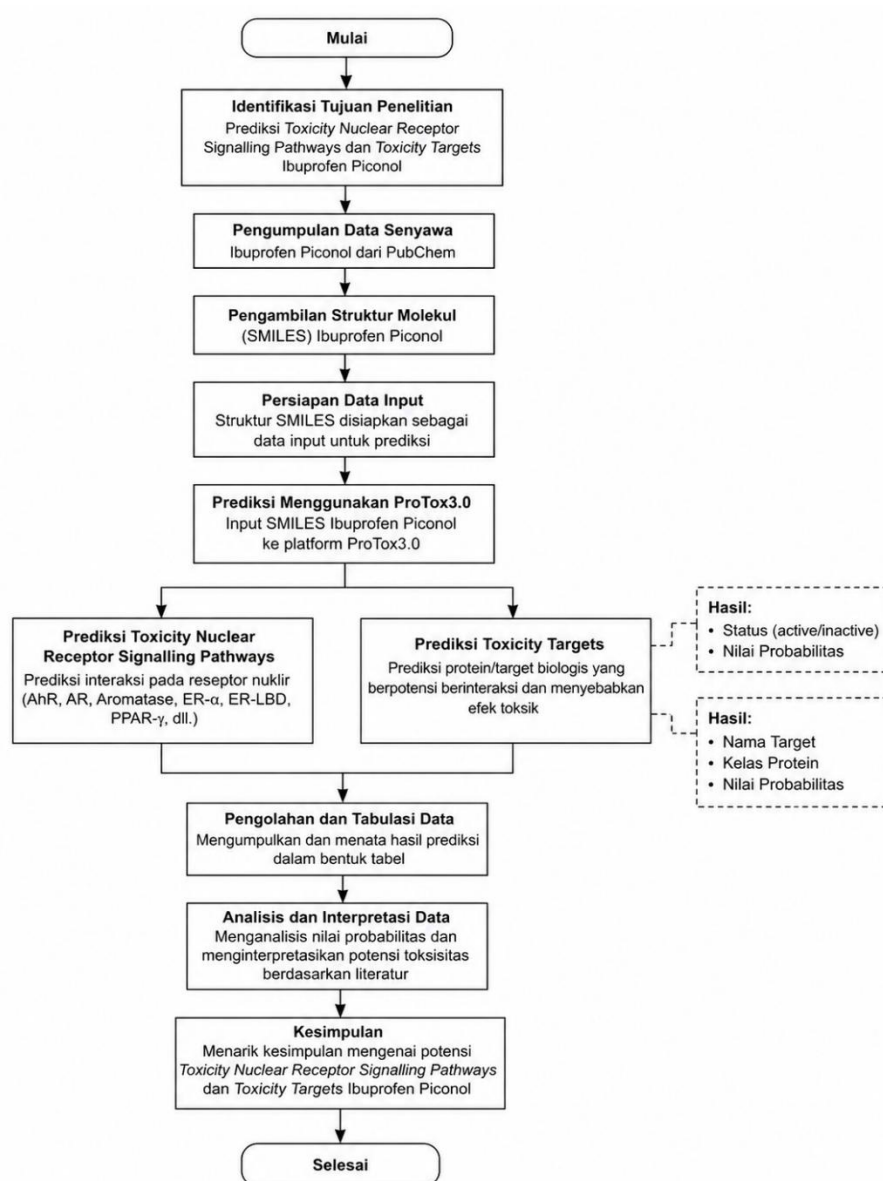
Proses prediksi dilakukan menggunakan platform ProTox3.0 dengan memasukkan struktur SMILES Ibuprofen Piconol ke dalam sistem prediksi. Platform ini bekerja melalui pendekatan pembelajaran mesin (*machine learning*) yang telah dilatih menggunakan ribuan senyawa dengan data toksisitas eksperimental sehingga mampu memperkirakan hubungan antara struktur molekul dan efek biologis yang mungkin ditimbulkan. Seluruh proses analisis dilakukan secara daring menggunakan parameter bawaan (*default setting*) yang disediakan oleh sistem untuk memperoleh hasil prediksi yang terstandarisasi dan dapat direproduksi.

Parameter utama yang dianalisis pada penelitian ini adalah *toxicity nuclear receptor signalling pathways*. Parameter tersebut digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan interaksi ibuprofen piconol terhadap berbagai reseptor nuklir yang berperan dalam regulasi ekspresi gen, metabolisme, homeostasis hormonal, serta berbagai mekanisme fisiologis lainnya. Analisis dilakukan terhadap seluruh reseptor nuklir yang tersedia pada platform ProTox3.0, meliputi *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *androgen receptor* (AR), *aromatase*, *estrogen receptor alpha* (ER- α), *estrogen receptor ligand binding domain* (ER-LBD), *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), serta reseptor

lain yang termasuk dalam modul prediksi. Hasil prediksi dinyatakan dalam bentuk status aktif (*active*) atau tidak aktif (*inactive*) yang disertai dengan nilai probabilitas sebagai indikator tingkat kepercayaan model prediksi.

Penelitian ini juga menganalisis parameter *toxicity targets*. Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi protein atau target biologis yang diperkirakan memiliki hubungan dengan efek toksik akibat interaksi Ibuprofen Piconol. Platform ProTox3.0 memprediksi berbagai target toksisitas berdasarkan kemiripan struktur molekul dengan senyawa yang telah memiliki data toksikologi eksperimental. Hasil analisis meliputi nama target, kelas protein, serta nilai probabilitas yang menggambarkan tingkat kemungkinan terjadinya interaksi antara senyawa dengan target toksisitas tersebut. Informasi ini digunakan untuk memberikan gambaran mengenai mekanisme molekuler yang berpotensi mendasari munculnya efek toksik pada berbagai organ atau sistem biologis.

Data hasil prediksi yang diperoleh dari ProTox3.0 selanjutnya dikumpulkan, ditabulasi, dan dianalisis secara deskriptif. Setiap parameter disajikan dalam bentuk tabel yang memuat nama reseptor nuklir atau target toksisitas beserta nilai probabilitas hasil prediksi. Data kemudian diinterpretasikan dengan membandingkan tingkat probabilitas antarparameter untuk mengidentifikasi reseptor maupun target biologis yang memiliki kecenderungan interaksi paling tinggi. Nilai probabilitas yang lebih besar menunjukkan tingkat keyakinan model yang lebih tinggi terhadap kemungkinan terjadinya interaksi biologis antara ibuprofen piconol dengan reseptor atau protein target yang dianalisis.



Gambar 1. Alur Penelitian

Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan karakteristik biologis masing-masing reseptor nuklir dan target toksisitas yang diprediksi. Potensi aktivasi maupun inhibisi terhadap jalur *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dievaluasi sebagai indikator awal kemungkinan terjadinya gangguan regulasi hormonal, metabolisme, maupun ekspresi gen. Sementara itu, hasil prediksi *toxicity targets* digunakan untuk mengidentifikasi kemungkinan organ sasaran serta mekanisme toksisitas yang berkaitan dengan protein target tertentu. Seluruh hasil dianalisis secara komprehensif dengan mengacu pada konsep toksikologi molekuler dan farmakologi modern sehingga diperoleh gambaran awal mengenai profil keamanan Ibuprofen Piconol.

Untuk meningkatkan validitas ilmiah, hasil prediksi selanjutnya diinterpretasikan berdasarkan literatur yang relevan mengenai farmakologi Ibuprofen Piconol, mekanisme kerja obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), fungsi biologis reseptor nuklir, serta protein-protein yang berperan dalam proses toksisitas. Pendekatan ini dilakukan untuk menghubungkan hasil prediksi komputasi dengan mekanisme biologis yang telah dilaporkan sebelumnya, sehingga interpretasi yang dihasilkan memiliki dasar ilmiah yang lebih kuat.

Karena penelitian ini sepenuhnya menggunakan data sekunder berupa struktur kimia yang tersedia secara terbuka serta analisis dilakukan melalui platform komputasi tanpa melibatkan manusia maupun hewan percobaan, penelitian tidak memerlukan persetujuan etik penelitian. Pendekatan ini sejalan dengan prinsip *replacement, reduction, and refinement* (3R) dalam penelitian biomedis, yaitu mengurangi penggunaan hewan percobaan melalui pemanfaatan metode komputasi sebagai tahapan skrining awal dalam evaluasi keamanan senyawa obat.

Melalui tahapan tersebut, penelitian ini diharapkan mampu menghasilkan informasi ilmiah mengenai profil *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets* Ibuprofen Piconol secara komprehensif sebagai dasar evaluasi keamanan awal sebelum dilakukan penelitian eksperimental lebih lanjut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Toxicity Nuclear Receptor Signalling Pathways Ibuprofen Piconol

Analisis toksisitas komputasi terhadap Ibuprofen Piconol dilakukan menggunakan platform ProTox untuk mengevaluasi parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways*. Analisis ini bertujuan mengidentifikasi potensi interaksi senyawa terhadap berbagai reseptor nuklir yang berperan dalam regulasi ekspresi gen, metabolisme xenobiotik, homeostasis hormonal, diferensiasi sel, proliferasi jaringan, serta berbagai proses fisiologis lainnya. Aktivasi reseptor nuklir tertentu diketahui berhubungan dengan berbagai efek toksik, seperti gangguan endokrin (*endocrine disruption*), hepatotoksitas, gangguan reproduksi, hingga peningkatan risiko karsinogenesis. Oleh karena itu, evaluasi terhadap jalur pensinyalan reseptor nuklir merupakan salah satu indikator penting dalam penilaian keamanan awal suatu kandidat obat.

Tabel 1. Hasil prediksi *toxicity nuclear receptor signalling pathways* ibuprofen piconol menggunakan ProTox

Classification	Target	Prediction	Probability
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)	Inactive	0,87
	Androgen receptor (AR)	Inactive	0,98
	Androgen receptor ligand binding domain (AR-LBD)	Inactive	0,99
	Aromatase	Inactive	0,79
	Estrogen receptor alpha (ER)	Inactive	0,86
	Estrogen receptor ligand binding domain (ER-LBD)	Inactive	0,95
	Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-Gamma)	Inactive	0,94

Berdasarkan **Tabel 1**, seluruh parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways* menunjukkan status *inactive* dengan nilai probabilitas berkisar antara 0,79 hingga 0,99. Tidak ditemukannya prediksi aktif pada seluruh reseptor nuklir mengindikasikan bahwa Ibuprofen Piconol memiliki kemungkinan yang sangat rendah untuk mengaktifkan jalur pensinyalan reseptor nuklir yang menjadi indikator toksisitas pada panel Tox21. Temuan ini menunjukkan bahwa secara komputasi, senyawa tersebut diperkirakan tidak memiliki kecenderungan sebagai *endocrine disruptor* maupun pengganggu regulasi transkripsi gen yang dimediasi oleh reseptor nuklir. Nilai probabilitas yang tinggi memperlihatkan tingkat keyakinan model ProTox terhadap hasil prediksi, sehingga memberikan indikasi bahwa profil keamanan Ibuprofen Piconol terhadap jalur reseptor nuklir relatif baik.

Pada reseptor *aryl hydrocarbon receptor* (AhR) diperoleh status *inactive* dengan probabilitas sebesar 0,87. AhR merupakan faktor transkripsi yang berperan penting dalam metabolisme xenobiotik melalui regulasi enzim sitokrom P450, terutama CYP1A1, CYP1A2, dan CYP1B1. Aktivasi AhR oleh berbagai senyawa lingkungan maupun bahan kimia sintetis sering dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronis, hepatotoksitas, gangguan sistem

imun, hingga proses karsinogenesis. Prediksi tidak aktif pada reseptor ini menunjukkan bahwa Ibuprofen Piconol diperkirakan tidak mampu mengaktifkan jalur AhR secara signifikan, sehingga risiko terjadinya perubahan metabolisme xenobiotik yang dimediasi oleh reseptor tersebut relatif rendah. Kondisi ini menjadi indikator positif karena interaksi terhadap AhR sering digunakan sebagai penanda awal adanya potensi toksisitas jangka panjang.

Hasil prediksi pada *androgen receptor* (AR) menunjukkan status *Inactive* dengan probabilitas 0,98, sedangkan pada *androgen receptor ligand binding domain* (AR-LBD) diperoleh probabilitas lebih tinggi yaitu 0,99. Kedua nilai tersebut merupakan probabilitas tertinggi di antara seluruh parameter yang dianalisis. Androgen reseptor berfungsi mengatur perkembangan sistem reproduksi pria, sintesis protein, diferensiasi jaringan, serta berbagai mekanisme fisiologis yang dipengaruhi hormon androgen. Senyawa yang berinteraksi sebagai agonis maupun antagonis reseptor androgen berpotensi menyebabkan gangguan reproduksi, infertilitas, perubahan perkembangan seksual, hingga gangguan endokrin. Prediksi tidak aktif pada domain reseptor maupun ligand binding domain menunjukkan bahwa struktur kimia Ibuprofen Piconol tidak memiliki karakteristik molekuler yang diperkirakan mampu berikatan secara signifikan dengan reseptor androgen. Dengan demikian, risiko toksisitas reproduksi akibat mekanisme antiandrogenik atau androgenik diperkirakan sangat rendah.

Analisis terhadap Aromatase juga menghasilkan prediksi *inactive* dengan probabilitas 0,79. Walaupun nilai probabilitas ini merupakan yang paling rendah dibandingkan parameter lainnya, status prediksi tetap menunjukkan bahwa Ibuprofen Piconol tidak diperkirakan menghambat maupun mengaktifkan enzim aromatase. Aromatase merupakan enzim utama yang mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen. Gangguan terhadap aktivitas aromatase dapat menyebabkan ketidakseimbangan hormonal yang berdampak pada fungsi reproduksi, metabolisme tulang, perkembangan seksual, serta berbagai proses fisiologis lainnya. Oleh karena itu, hasil prediksi ini menunjukkan bahwa Ibuprofen Piconol memiliki kemungkinan yang kecil untuk menyebabkan gangguan hormonal melalui mekanisme inhibisi atau aktivasi aromatase.

Prediksi pada *estrogen receptor alpha* (ER) memperlihatkan status *inactive* dengan probabilitas 0,86, sedangkan pada *estrogen receptor ligand binding domain* (ER-LBD) diperoleh probabilitas 0,95. Estrogen reseptor merupakan reseptor nuklir yang berperan penting dalam regulasi pertumbuhan jaringan reproduksi, metabolisme tulang, sistem kardiovaskular, serta diferensiasi berbagai jenis sel. Senyawa yang memiliki aktivitas estrogenik maupun antiestrogenik dapat memicu gangguan endokrin, perubahan perkembangan organ reproduksi, hingga peningkatan risiko beberapa jenis kanker yang bergantung pada hormon. Tidak ditemukannya aktivitas terhadap kedua parameter tersebut mengindikasikan bahwa Ibuprofen Piconol diperkirakan tidak berperan sebagai agonis maupun antagonis reseptor estrogen. Temuan ini mendukung asumsi bahwa modifikasi struktur ibuprofen menjadi bentuk ester piconol tidak meningkatkan potensi interaksi terhadap sistem estrogen.

Parameter terakhir yaitu *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-Gamma) juga menunjukkan hasil *inactive* dengan probabilitas 0,94. PPAR- γ merupakan reseptor nuklir yang mengatur metabolisme lipid, homeostasis glukosa, diferensiasi adiposit, serta proses inflamasi. Aktivasi berlebihan terhadap reseptor ini dapat menyebabkan perubahan metabolisme, peningkatan adipogenesis, retensi cairan, maupun perubahan ekspresi berbagai gen metabolik. Sebaliknya, inhibisi reseptor juga dapat mengganggu keseimbangan metabolisme energi. Prediksi tidak aktif menunjukkan bahwa Ibuprofen Piconol tidak diperkirakan memberikan efek biologis yang bermakna terhadap jalur PPAR- γ sehingga kemungkinan terjadinya toksisitas metabolik melalui mekanisme tersebut relatif rendah.

Secara keseluruhan, hasil penelitian memperlihatkan konsistensi bahwa seluruh jalur *toxicity nuclear receptor signalling pathways* berada pada kategori *inactive*. Konsistensi tersebut menunjukkan bahwa ibuprofen piconol memiliki profil keamanan yang cukup baik terhadap panel reseptor nuklir Tox21. Hal ini menjadi penting karena reseptor nuklir merupakan regulator utama ekspresi gen yang mengendalikan berbagai proses fisiologis. Aktivasi yang tidak diinginkan pada reseptor-reseptor tersebut sering menjadi mekanisme awal terjadinya toksisitas sistemik maupun gangguan endokrin. Oleh karena itu, tidak ditemukannya aktivitas pada seluruh reseptor memberikan indikasi bahwa senyawa ini memiliki kemungkinan yang kecil untuk menimbulkan efek toksik melalui mekanisme tersebut.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan karakteristik farmakologi Ibuprofen Piconol sebagai turunan ester dari ibuprofen yang dikembangkan terutama untuk penggunaan topikal. Efek farmakologinya tetap didominasi oleh penghambatan enzim siklooksigenase (COX) sehingga aktivitas biologis utamanya lebih berfokus pada penurunan sintesis prostaglandin dibandingkan modulasi reseptor nuklir. Modifikasi gugus kimia menjadi bentuk piconol tampaknya tidak menghasilkan karakteristik struktural yang meningkatkan afinitas terhadap reseptor-reseptor nuklir pada panel Tox21. Dengan demikian, profil keamanan yang diperoleh dari analisis komputasi mendukung penggunaan ibuprofen piconol sebagai agen antiinflamasi topikal dengan risiko rendah terhadap gangguan jalur pensinyalan reseptor nuklir.

Meskipun demikian, hasil penelitian ini merupakan prediksi berbasis model komputasi sehingga masih memerlukan validasi melalui penelitian eksperimental menggunakan kultur sel maupun model hewan. Pendekatan

in vitro dapat digunakan untuk mengevaluasi aktivasi reseptor nuklir secara langsung, sedangkan penelitian *in vivo* diperlukan untuk mengonfirmasi keamanan sistemik setelah paparan jangka panjang. Walaupun demikian, pendekatan *in silico* memiliki peran yang sangat penting sebagai tahap penyaringan awal (*early toxicity screening*) karena mampu mengidentifikasi potensi toksisitas secara cepat, efisien, serta mendukung prinsip *replacement, reduction, and refinement* (3R) dalam penelitian biomedis. Oleh karena itu, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan mengenai profil keamanan Ibuprofen Piconol sebelum memasuki tahapan pengujian praklinik yang lebih komprehensif.

Toxicity Targets Ibuprofen Piconol

Analisis *toxicity targets* dilakukan untuk mengidentifikasi protein biologis yang diperkirakan berinteraksi dengan struktur molekul ibuprofen piconol dan berpotensi berkontribusi terhadap munculnya efek toksik. Berbeda dengan analisis *toxicity nuclear receptor signalling pathways* yang berfokus pada aktivitas terhadap reseptor nuklir, analisis *toxicity targets* memberikan gambaran mengenai protein target yang memiliki kemungkinan berinteraksi dengan senyawa berdasarkan kesesuaian struktur farmakofor (*pharmacophore fit*) dan kemiripan terhadap ligan yang telah diketahui (*known ligands similarity*). Pendekatan ini penting karena berbagai efek samping obat umumnya diawali oleh interaksi molekul dengan protein tertentu yang kemudian memicu perubahan fungsi seluler maupun fisiologis.

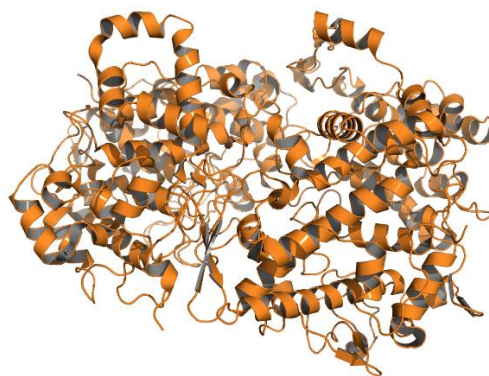
Tabel 2. Hasil prediksi *toxicity targets* ibuprofen piconol

<i>Toxicity Target</i>	<i>Avg Pharmacophore Fit</i>	<i>Avg Similarity Known Ligands</i>
<i>Amine oxidase A</i>	44,54%	0%
<i>Prostaglandin G/H synthase 1</i>	68,76%	0%

Berdasarkan **Tabel 2**, diperoleh dua protein yang diprediksi sebagai *toxicity targets*, yaitu *amine oxidase A* dan *prostaglandin G/H synthase 1*. Nilai *average pharmacophore fit* menunjukkan tingkat kecocokan karakteristik tiga dimensi molekul Ibuprofen Piconol terhadap model farmakofor protein target, sedangkan *average similarity known ligands* menggambarkan tingkat kemiripan struktur senyawa dengan ligan yang telah diketahui berinteraksi dengan protein tersebut. Menariknya, kedua target menunjukkan nilai *similarity known ligands* sebesar 0%, yang mengindikasikan bahwa struktur Ibuprofen Piconol tidak memiliki kemiripan langsung dengan ligan toksik yang telah terdokumentasi pada basis data. Meskipun demikian, adanya nilai *pharmacophore fit* menunjukkan kemungkinan interaksi berdasarkan kesesuaian orientasi gugus fungsi molekul.



Amine oxidase A



Prostaglandin G/H Synthase 1

Gambar 2. Struktur *amine oxidase A* dan *prostaglandin G/H synthase 1*

Target pertama yang diprediksi adalah *amine oxidase A* dengan nilai *average pharmacophore fit* sebesar 44,54%. Enzim ini, yang lebih dikenal sebagai *monoamine oxidase A* (MAO-A), merupakan enzim mitokondria yang berfungsi mengkatalisis degradasi neurotransmitter monoamin seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin. MAO-A berperan penting dalam menjaga keseimbangan neurotransmitter di sistem saraf pusat serta berbagai jaringan perifer. Gangguan terhadap aktivitas enzim ini dapat menyebabkan perubahan kadar neurotransmitter yang berhubungan dengan gangguan neurologis, perubahan suasana hati, hipertensi, maupun interaksi obat yang serius.

Nilai *pharmacophore fit* sebesar 44,54% menunjukkan tingkat kecocokan yang relatif sedang antara struktur ibuprofen piconol dengan model farmakofor MAO-A. Nilai tersebut belum cukup tinggi untuk menunjukkan adanya afinitas kuat terhadap protein target, sehingga kemungkinan interaksi biologis diperkirakan relatif rendah. Selain itu, nilai *similarity known ligands* sebesar 0% memperkuat dugaan bahwa struktur kimia ibuprofen piconol berbeda secara

signifikan dari inhibitor maupun ligan MAO-A yang telah diketahui. Dengan demikian, meskipun sistem prediksi mengenali adanya beberapa karakteristik farmakofor yang sesuai, secara keseluruhan ibuprofen piconol diperkirakan tidak memiliki potensi besar sebagai inhibitor atau modulator MAO-A. Hal ini merupakan temuan yang menguntungkan karena penghambatan MAO-A dapat menimbulkan berbagai efek samping serius, termasuk interaksi dengan obat antidepresan dan peningkatan risiko krisis hipertensi akibat akumulasi monoamin.

Target kedua yang memiliki nilai prediksi lebih tinggi adalah *prostaglandin G/H synthase 1* dengan nilai *average pharmacophore fit* sebesar 68,76%. Protein ini dikenal sebagai *cyclooxygenase-1* (COX-1), yaitu enzim utama yang berperan dalam biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat. COX-1 merupakan target farmakologis utama berbagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), termasuk ibuprofen. Enzim ini berfungsi mempertahankan integritas mukosa lambung, mengatur agregasi trombosit, menjaga perfusi ginjal, serta mendukung berbagai proses fisiologis normal.

Nilai *pharmacophore fit* sebesar 68,76% merupakan nilai tertinggi dibandingkan target lainnya, menunjukkan bahwa struktur ibuprofen piconol memiliki kesesuaian spasial yang cukup baik terhadap model farmakofor COX-1. Temuan ini sesuai dengan karakteristik farmakologi ibuprofen piconol sebagai turunan ester dari ibuprofen yang tetap mempertahankan aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan jalur siklooksigenase. Walaupun demikian, nilai *similarity known ligands* sebesar 0% mengindikasikan bahwa struktur ibuprofen piconol tidak identik dengan ligan-ligan yang digunakan sebagai referensi pada model prediksi. Hal ini dapat dijelaskan karena penambahan gugus piconol ester menghasilkan perubahan konfigurasi molekul dibandingkan ibuprofen bebas, sehingga kemiripan struktural terhadap ligan referensi menjadi rendah meskipun orientasi farmakofornya masih sesuai.

Dari perspektif toksikologi, identifikasi COX-1 sebagai target memiliki makna biologis yang penting. Penghambatan COX-1 diketahui berkaitan dengan beberapa efek samping khas NSAID, seperti iritasi mukosa lambung, ulkus peptikum, perdarahan saluran cerna, penurunan fungsi trombosit, dan gangguan perfusi ginjal. Akan tetapi, Ibuprofen Piconol umumnya digunakan dalam bentuk sediaan topikal sehingga absorpsi sistemiknya jauh lebih rendah dibandingkan pemberian oral. Oleh karena itu, walaupun terdapat kesesuaian farmakofor terhadap COX-1, risiko toksisitas sistemik diperkirakan lebih kecil selama penggunaan sesuai dosis terapi. Temuan ini mendukung berbagai laporan bahwa Ibuprofen Piconol memiliki tolerabilitas yang baik pada penggunaan topikal, dengan efek samping sistemik yang relatif minimal.

Jika kedua target dibandingkan, terlihat bahwa *prostaglandin G/H synthase 1* memiliki nilai *pharmacophore fit* yang lebih tinggi daripada *amine oxidase A*, sehingga dapat dianggap sebagai target biologis yang lebih relevan terhadap aktivitas Ibuprofen Piconol. Hal ini sesuai dengan mekanisme kerja farmakologis NSAID yang secara utama memang menargetkan enzim siklooksigenase, bukan enzim metabolisme neurotransmitter. Dengan demikian, hasil prediksi menunjukkan konsistensi antara mekanisme farmakologi yang telah diketahui dengan hasil analisis komputasi, sehingga meningkatkan kepercayaan terhadap validitas model prediksi yang digunakan.

Hasil analisis *toxicity targets* menunjukkan bahwa ibuprofen piconol tidak memiliki kemiripan struktural dengan ligan toksik yang telah diketahui karena seluruh nilai *average similarity known ligands* adalah 0%. Kondisi ini mengindikasikan rendahnya kemungkinan senyawa mengikuti pola interaksi toksik yang telah terdokumentasi pada basis data. Sementara itu, nilai *average pharmacophore fit* menunjukkan adanya potensi interaksi biologis yang masih berada dalam batas yang dapat dijelaskan oleh mekanisme farmakologinya, terutama terhadap *cyclooxygenase-1* (COX-1) sebagai target utama golongan NSAID. Dengan demikian, hasil penelitian ini mendukung bahwa profil toksisitas ibuprofen piconol relatif baik dan interaksi biologis yang diprediksi lebih mencerminkan mekanisme aksi terapeutik dibandingkan mekanisme toksisitas yang bersifat nonspesifik.

Hasil prediksi ini tetap perlu dikonfirmasi melalui penelitian eksperimental, seperti uji aktivitas enzim COX-1 dan COX-2, uji sitotoksitas pada kultur sel, serta evaluasi toksisitas praklinik pada model hewan. Kombinasi pendekatan *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo* akan memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai profil keamanan Ibuprofen Piconol sehingga dapat mendukung pengembangan formulasi maupun evaluasi keamanan penggunaannya dalam praktik klinis.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil prediksi komputasi menggunakan pendekatan *in silico*, ibuprofen piconol menunjukkan profil keamanan yang baik terhadap parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways*. Seluruh reseptor nuklir yang dianalisis, yaitu *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *androgen receptor* (AR), *androgen receptor ligand binding domain* (AR-LBD), *aromatase*, *estrogen receptor alpha* (ER), *estrogen receptor ligand binding domain* (ER-LBD), dan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ) diprediksi berada pada status inactive, yang mengindikasikan rendahnya potensi

Ibuprofen Piconol dalam mengganggu jalur pensinyalan reseptor nuklir maupun memicu efek toksik yang berkaitan dengan gangguan endokrin dan regulasi ekspresi gen.

Analisis *toxicity targets* mengidentifikasi *amine oxidase A* dan *prostaglandin G/H synthase 1* (COX-1) sebagai target biologis yang berpotensi berinteraksi dengan ibuprofen piconol. Nilai *average pharmacophore fit* tertinggi ditemukan pada *prostaglandin G/H synthase 1* (68,76%), yang mencerminkan kesesuaian dengan mekanisme farmakologis ibuprofen piconol sebagai turunan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), sedangkan seluruh target menunjukkan nilai *average similarity known ligands* sebesar 0%, yang mengindikasikan tidak adanya kemiripan struktural dengan ligan toksik yang telah diketahui.

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa ibuprofen piconol memiliki potensi toksisitas yang relatif rendah berdasarkan parameter *toxicity nuclear receptor signalling pathways* dan *toxicity targets*, sehingga berpotensi memiliki profil keamanan yang baik sebagai agen antiinflamasi. Meskipun demikian, hasil prediksi komputasi ini masih memerlukan validasi melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi interaksi biologis serta profil keamanan senyawa secara lebih komprehensif sebelum diaplikasikan pada pengembangan dan evaluasi klinis.

Kontribusi Penulis: F.P., sebagai penulis utama berkontribusi dalam konseptualisasi penelitian, penyusunan metodologi, analisis data, interpretasi hasil, dan penulisan naskah. Y.S., M.W.A., C.A., A.R., H., dan A.A.D., berkontribusi pada pengumpulan data, telaah literatur, validasi hasil, revisi naskah, serta menyetujui versi akhir artikel untuk dipublikasikan.

Pendanaan: Penelitian ini didanai secara mandiri oleh seluruh penulis tanpa memperoleh dukungan finansial dari lembaga pemerintah, institusi swasta, maupun organisasi lainnya. Seluruh biaya yang berkaitan dengan pelaksanaan penelitian, analisis data, penyusunan naskah, hingga proses publikasi menjadi tanggung jawab para penulis secara independen.

Ucapan Terima Kasih: Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, masukan, dan motivasi selama pelaksanaan penelitian ini. Apresiasi juga diberikan kepada pengembang platform komputasi yang digunakan dalam penelitian serta seluruh rekan yang telah membantu proses diskusi ilmiah, penelaahan, dan penyempurnaan naskah.

Konflik kepentingan: Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian, analisis data, penyusunan naskah, maupun proses publikasi artikel ini. Penelitian dilakukan secara independen tanpa adanya pengaruh komersial, finansial, atau hubungan lain yang berpotensi memengaruhi objektivitas hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tutone M, Almerico AM. Computational strategies reshaping modern drug discovery. *Molecules*. 2026;31(2):200. <https://doi.org/10.3390/molecules31020200>
2. Ferreira FJN, Carneiro AS. AI-driven drug discovery: a comprehensive review. *ACS Omega*. 2025;10(23):23889–903. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c00549>
3. Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M, Kuss M, Zorzi P. Biopharma R&D faces productivity and attrition challenges: a quantitative analysis of pipeline trends. *Drug Discov Today*. 2025;30(3):104021. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104021>
4. Ripa JD, Ali S, Field M, Smithson J, Wangchuk P. From AI-assisted in silico computational design to preclinical in vivo models: a multi-platform approach to small molecule anti-IBD drug discovery. *Pharmaceuticals*. 2025;18(10):1536. <https://doi.org/10.3390/ph18101536>
5. Vasava P, Pérez-Santín E, Rodríguez Solana R, et al. Toxicity prediction based on artificial intelligence: a review. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103372. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103372>
6. Amorim AMB, Piochi LF, Gaspar AT, Preto AJ, Rosário-Ferreira N, Moreira IS. Advancing drug safety in drug development: bridging computational predictions for enhanced toxicity prediction. *Chem Res Toxicol*. 2024;37(6):827–49. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00352>
7. Kuo DJ, Lin YJ, Hsiao SH, et al. Consideration of the root causes in candidate attrition during oncology drug development. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024;13(9):952–60. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1464>

8. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, et al. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform.* 2025;26(5):bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>
9. Lee H, Kim J, Kim JW, Lee Y. Recent advances in AI-based toxicity prediction for drug discovery. *Front Chem.* 2025;13:1632046. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1632046>
10. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W513–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
11. Li Y, Yin L, Wang J, Chen H, Guo Y, Zhou Z, et al. Nuclear receptors in health and disease: signaling pathways, biological functions and pharmaceutical interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10:228. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02270-3>
12. Rehman MU, Akhtar T, Ahmad A, Al-Abbasi FA, Kazmi I, Anwar F, et al. Safety implications of modulating nuclear receptors: a comprehensive analysis from non-clinical and clinical perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7819. <https://doi.org/10.3390/ijms25147819>
13. Roman DL, Roman M, Isvoran A. Computational assessment of pharmacological profiles and toxicity of bioactive compounds: a comparative study using multiple in silico platforms. *Toxics.* 2024;12(9):621. <https://doi.org/10.3390/toxics12090621>
14. Jain S, Manganelli S, Gryshkova V, Rodrigues MA, Magarkar A. Methods in predictive toxicology 2023. *Front Pharmacol.* 2025;16:1556352. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1556352>
15. Ru J, Sun H, Pan L, Xue Y, Wang J. In silico methods for drug-target interaction prediction. *Cell Rep Methods.* 2025;5(9):101432. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2025.101432>
16. Bai H, Ma T, Ma R, Li J, Wang Y, Zhou P, et al. Machine learning-enabled drug-induced toxicity prediction. *Adv Sci.* 2025;12(22):e2413405. <https://doi.org/10.1002/advs.202413405>
17. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, et al. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform.* 2025;26(5):bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>
18. Masarone S, Beckwith KV, Wilkinson MR, Tuli S, Lane A, Windsor S, et al. Advancing predictive toxicology: overcoming hurdles and shaping the future. *Digit Discov.* 2025;4:303–15. <https://doi.org/10.1039/D4DD00257A>
19. Amorim AMB, Piochi LF, Gaspar AT, Preto AJ, Rosário-Ferreira N, Moreira IS. Advancing drug safety in drug development: bridging computational predictions for enhanced toxicity prediction. *Chem Res Toxicol.* 2024;37(6):827–49. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00352>
20. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W513–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
21. Hämäläinen M, Lehtonen P, Saario E, Weckman A, Vuolteenaho K, Moilanen E. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of ibuprofen in human dermal fibroblasts. *Molecules.* 2023;28(3):1175. <https://doi.org/10.3390/molecules28031175>
22. Roman DL, Roman M, Isvoran A. Computational assessment of pharmacological profiles and toxicity of bioactive compounds: a comparative study using multiple in silico platforms. *Toxics.* 2024;12(9):621. <https://doi.org/10.3390/toxics12090621>
23. Sadowski J, Sander T, Testa B. Physicochemical properties of drug candidates for topical skin treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2024;194:106696. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106696>
24. Idakwo G, Luo M, Chen M, Hong H, Zhang C. AI-based toxicity prediction in drug discovery: recent advances, challenges, and future perspectives. *J Chem Inf Model.* 2023;63(20):6198–211. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00200>
25. Shareef J, Belagodu Sridhar S, Mohamed Saeed Z, Alsereidi AMR. Balancing pain relief and safety: gastrointestinal and cardiovascular risk assessment in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Pharmaceuticals.* 2026;19(1):67. <https://doi.org/10.3390/ph19010067>
26. Tamura J, Terao T, Mori M, Nishimura K, Shinmen N, Arai H. Comprehensive analysis of gastrointestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs using data from FDA Adverse Event Reporting System database. *Pharmaceuticals.* 2025;18(8):1204. <https://doi.org/10.3390/ph18081204>
27. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J. Inhibition and induction of human CYP enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2023;97(7):1727–98. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03504-7>
28. Flynn NR, Miller GP, Swamidass SJ. Advancements in computational studies of drug toxicity. *Front Pharmacol.* 2023;14:1230409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230409>

29. Tsymbal A, Sotnikov A, Tkachenko V, Oliynyk Y, Kovalishyn V, Kopach M, et al. The role of machine learning in predictive toxicology: a review of current trends and future perspectives. *Life Sci.* 2025;374:123669. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123669>
30. Fu L, Shi S, Yi J, Wang N, He Y, Wu Z, et al. ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W422–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>
31. Madden JC, Pawar G, Cronin MTD, et al. Advancing human health risk assessment: the role of new approach methodologies. *Front Toxicol.* 2025;7:1632941. <https://doi.org/10.3389/ftox.2025.1632941>
32. Jain S, Manganelli S, Gryshkova V, Rodrigues MA, Magarkar A. Methods in predictive toxicology 2023. *Front Pharmacol.* 2025;16:1556352. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1556352>
33. Wu L, Yan B, Han J, Li R, Xiao J, He S, et al. TOXRIC: a comprehensive database of toxicological data and benchmarks. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D1432–45. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1074>
34. Lee H, Kim J, Kim JW, Lee Y. Recent advances in AI-based toxicity prediction for drug discovery. *Front Chem.* 2025;13:1632046. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1632046>
35. Vasava P, Pérez-Santín E, Rodríguez Solana R, et al. Toxicity prediction based on artificial intelligence: a review. *Drug Discov Today.* 2023;28(7):103372. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103372>
36. Rehman MU, Akhtar T, Ahmad A, Al-Abbasi FA, Kazmi I, Anwar F, et al. Safety implications of modulating nuclear receptors: a comprehensive analysis from non-clinical and clinical perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7819. <https://doi.org/10.3390/ijms25147819>
37. Li Y, Yin L, Wang J, Chen H, Guo Y, Zhou Z, et al. Nuclear receptors in health and disease: signaling pathways, biological functions and pharmaceutical interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10:228. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02270-3>
38. Gianquinto E, Aldeghi M, Cole DJ, Guedes RC, Wade RC, Cavalli A, et al. Toward integrative predictive toxicology: advanced methods for drug toxicity and safety prediction. *WIREs Comput Mol Sci.* 2026;16(1):e70065. <https://doi.org/10.1002/wcms.70065>
39. Bisht A, Avula SK, Sharma A, et al. QSAR-based virtual screening and machine learning for prediction of chemical toxicity: a comprehensive review. *RSC Adv.* 2024;14(12):8230–50. <https://doi.org/10.1039/D3RA08230I>
40. Marin DE, Taranu I. Using in silico approach for metabolomic and toxicity prediction of alternariol. *Toxins.* 2023;15(7):421. <https://doi.org/10.3390/toxins15070421>
41. Braga RC, Alves VM, Muratov EN, Andrade CH, Tropsha A. Machine learning in toxicological sciences: opportunities for assessing drug toxicity. *Front Drug Discov.* 2024;4:1336025. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1336025>