MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i3.9743

STUDI *IN SILICO* SENYAWA TURUNAN KUMARIN SEBAGAI INHIBITOR JANUS KINASE 1 (JAK1) PADA PENYAKIT *RHEUMATOID ARTHRITIS*

In Silico Study of Coumarin Derivative Compounds as Janus Kinase 1 (JAK1) Inhibitors in Rheumatoid Arthritis

Nur Aini Tsuraya & Okta Suryani
Universitas Negeri Padang
okta.suryani.os@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Mar 11, 2026	Apr 8, 2026	Apr 20, 2026	Apr 25, 2026

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease involving activation of the Janus kinase 1 (JAK1) pathway, making JAK1 a potential target in drug development. This study aims to evaluate the potential of coumarin derivative compounds as JAK1 inhibitors *in silico*. This study used a computational approach through the molecular docking method to predict ligand–protein interactions, evaluation of physicochemical properties based on Lipinski's Rule of Five, and ADMET analysis to assess pharmacokinetic and toxicity profiles. The results show that all compounds had negative binding affinity values, ranging from -6.5379 to -6.9271 kcal/mol, indicating stable ligand–protein interactions, although these values were still lower than the positive control Tofacitinib, with a value of -7.3968 kcal/mol. All compounds met the criteria of Lipinski's Rule of Five, but ADMET analysis showed variations in pharmacokinetic and toxicity profiles. Compound 3 showed the best balance between activity, stability, and safety, whereas compounds 1 and 2 showed potential mutagenicity. The conclusion of this study emphasizes that compound 3 has the

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

potential to be further developed as a JAK1 inhibitor candidate. The implications of this study indicate the importance of structural optimization and further experimental validation to improve the effectiveness and safety of coumarin derivative compounds as therapeutic candidates for rheumatoid arthritis.

Keywords: Coumarin; JAK1; Molecular Docking; ADMET; Rheumatoid Arthritis.

Abstrak: *Rheumatoid arthritis* merupakan penyakit autoimun kronis yang melibatkan aktivasi jalur *Janus kinase 1* (JAK1), sehingga JAK1 menjadi target potensial dalam pengembangan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa turunan kumarin sebagai inhibitor JAK1 secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasional melalui metode *molecular docking* untuk memprediksi interaksi ligan–protein, evaluasi sifat fisikokimia berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, serta analisis ADMET untuk menilai profil farmakokinetik dan toksisitas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai *binding affinity* negatif, yaitu -6,5379 hingga -6,9271 kcal/mol, yang mengindikasikan interaksi ligan–protein yang stabil, meskipun masih lebih rendah dibandingkan kontrol positif Tofacitinib dengan nilai -7,3968 kcal/mol. Seluruh senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, tetapi analisis ADMET menunjukkan adanya variasi profil farmakokinetik dan toksisitas. Senyawa 3 menunjukkan keseimbangan terbaik antara aktivitas, stabilitas, dan keamanan, sedangkan senyawa 1 dan 2 menunjukkan potensi mutagenisitas. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa senyawa 3 berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor JAK1. Implikasi penelitian ini menunjukkan pentingnya optimasi struktur dan validasi eksperimental lanjutan untuk meningkatkan efektivitas serta keamanan senyawa turunan kumarin sebagai kandidat terapi *rheumatoid arthritis*.

Kata Kunci: Kumarin; JAK1; *Molecular Docking*; ADMET; *Rheumatoid Arthritis*.

PENDAHULUAN

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan pertumbuhan berlebihan sinovium yang menyerupai tumor, yang menyebabkan kerusakan sendi. Kondisi ini dapat menimbulkan nyeri, pembengkakan, dan kekakuan sendi yang berujung pada penurunan fungsi serta kualitas hidup pasien (Brown et al., 2024). Penyakit ini terjadi akibat gangguan sistem imun yang menyebabkan tubuh menyerang jaringannya sendiri. Respon imun tersebut memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor*-α (TNF-α) dan *interleukin*-6 (IL-6), yang berperan dalam mempertahankan proses peradangan (Kaneshiro et al., 2019).

Salah satu sitokin yang memiliki peran penting dalam proses inflamasi RA adalah interleukin-6 (IL-6). Sitokin ini bekerja melalui jalur JAK–STAT dengan mengaktivasi protein JAK1, sehingga memperkuat sinyal inflamasi secara terus-menerus. Aktivasi berlebihan jalur ini menyebabkan peradangan yang berkelanjutan dan berkontribusi terhadap

kerusakan sendi pada penderita RA (Cacciapaglia et al., 2025). Oleh karena itu, JAK1 menjadi target potensial dalam pengembangan obat RA.

Berbagai inhibitor Janus kinase (JAK) telah dikembangkan untuk mengatasi RA. Salah satu obat yang telah digunakan adalah tofacitinib yang menargetkan JAK1, JAK2, dan JAK3 serta telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan RA. Namun, penggunaan obat ini masih memiliki keterbatasan terkait keamanan, seperti peningkatan risiko efek samping serius termasuk kanker tertentu, perforasi saluran cerna, kerusakan hati, serta peningkatan kadar lipid dalam tubuh (Seketoulie et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa pengembangan inhibitor JAK yang lebih selektif dan memiliki profil keamanan yang lebih baik masih diperlukan

Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan untuk menemukan kandidat inhibitor baru adalah melalui pemanfaatan senyawa alami, seperti kumarin. Senyawa kumarin telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan melalui kemampuannya dalam menghambat produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 (PGE2), *nitric oxide* (NO), serta sitokin proinflamasi termasuk *tumor necrosis factor*-α (TNF-α), *interleukin*-6 (IL-6), dan *interleukin*-1β (IL-1β). Penghambatan terhadap sitokin proinflamasi tersebut menunjukkan bahwa kumarin berpotensi mempengaruhi jalur inflamasi melalui JAK–STAT (Sandhiutami et al., 2016). Untuk meningkatkan aktivitas biologisnya, berbagai turunan kumarin telah dikembangkan melalui modifikasi struktur kimia. Beberapa turunan kumarin, seperti 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen-2-one dan 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen-2-one, diketahui memiliki aktivitas sebagai inhibitor JAK3 (Lauro et al., 2023). Selain itu, dalam penelitian ini digunakan satu turunan kumarin lainnya, yaitu asam 2-(4-okso-5-((2-okso-2H-kromen-6-il)metilen)-2-tioksotiazolidin-3-il)asetat, senyawa ini merupakan hasil melalui kondensasi antara 6-formaldehid kumarin dan asam rodanin-3-asetat yang belum pernah dilaporkan aktivitasnya sebagai inhibitor JAK maupun dikaji melalui metode *molecular docking*.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi senyawa turunan kumarin terhadap protein JAK1 menggunakan metode *molecular docking*, serta mengevaluasi *drug-likeness* dan prediksi ADMET sebagai strategi penyaringan kandidat sejak tahap awal, guna mengidentifikasi potensi senyawa sebagai inhibitor JAK1 pada RA.

METODE

Penelitian ini menggunakan tiga senyawa turunan kumarin sebagai ligan uji, yaitu 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen-2-one dan 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen-2-one yang diperoleh dari PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Selain itu, digunakan satu senyawa turunan kumarin hasil sintesis, yaitu asam 2-(4-okso-5-((2-okso-2H-kromen-6-il)metilen)-2-tioksotiazolidin-3-il)asetat yang digambar menggunakan ChemDraw, kemudian dikonversi ke dalam format SMILES dan diimpor ke Molecular Operating Environment 2022 (MOE 2022). Struktur protein target yang digunakan adalah JAK1 (PDB ID: 5KHX) yang diperoleh dari Protein Data Bank (https://www.rcsb.org/). Sebagai pembanding, digunakan ligan standar Tofacitinib.

Sebelum melakukan Docking, validasi metode docking diperlukan melalui proses redocking nativ ligan dalam active site protein. Keakuratan metode dievaluasi berdasarkan nilai RMSD ≤ 2 Å menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan valid dan mampu mereproduksi binding pose secara akurat (Ramírez & Caballero, 2018).

Proses Molecular Docking diawali dengan preparasi struktur protein dengan menghilangkan *crystallographic water molecules* dan native ligand, dilanjutkan dengan penambahan *hydrogen atoms*, proses protonation 3D pada kondisi fisiologis. Preparasi ligan dilakukan dengan mengimpor struktur senyawa ke dalam perangkat lunak *Molecular Operating Environment* (MOE) 2022, Selanjutnya dilakukan penentuan *partial charges*, serta *energy minimize* untuk mendapatkan konformasi yang stabil.

Proses molecular docking dilakukan dengan menentukan *binding site* berdasarkan posisi native ligan. Metode placement yang digunakan adalah *Triangle Matcher* dengan fungsi penilaian awal London dG. Untuk setiap ligan, dihasilkan sebanyak 100 pose. Proses refinement dilakukan menggunakan metode *induced fit* dengan fungsi penilaian akhir menggunakan GBVI/WSA dG. Dari seluruh pose yang dihasilkan, satu pose terbaik dipilih berdasarkan *docking score* (S) paling rendah, nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), serta hasil *ligan interaction* (Alghamdi et al., 2023).

Senyawa ligan di evaluasi sifat fisikokimianya menggunakan aturan Lipinski bersama dengan parameter absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) dalam farmakokinetik. Aturan Lipinski dari senyawa diprediksi menggunakan SwissADME

(http://www.swissadme.ch/index.php) Selanjutnya, prediksi ADMET dilakukan dengan menggunakan ADMETlab 3.0 (https://admetlab3.scbdd.com/server/screening).

HASIL

1. Validasi Docking

Pada penelitian ini digunakan protein JAK 1 (PDB ID : 5KHX) yang diperoleh dari Protein Data Bank. Struktur protein tersebut memiliki *native ligand* (ligan ko-kristal) yang terikat pada active site dapat dilihat pada Gambar 1. Sehingga memungkinkan dilakukannya proses validasi metode docking melalui pendekatan *redocking*. Nilai RMSD yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebesar 0,9251 Å, sehingga telah memenuhi kriteria validitas metode docking, di mana nilai RMSD ≤ 2 Å. Dengan demikian, protokol docking yang digunakan dapat dinyatakan valid dan mampu mereproduksi posisi serta orientasi native ligand dengan baik pada binding site protein.



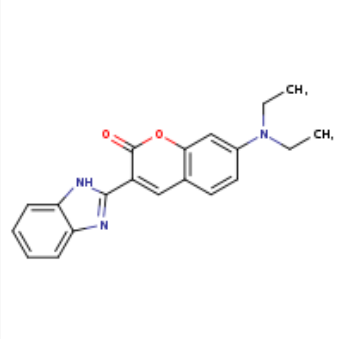
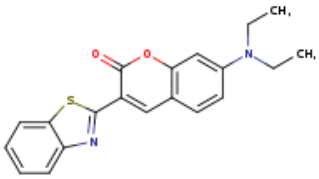
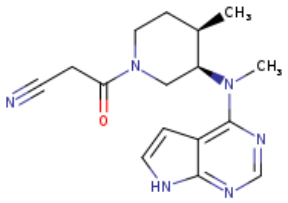
Gambar 1. Protein JAK1 (PDB ID: 5KHX)

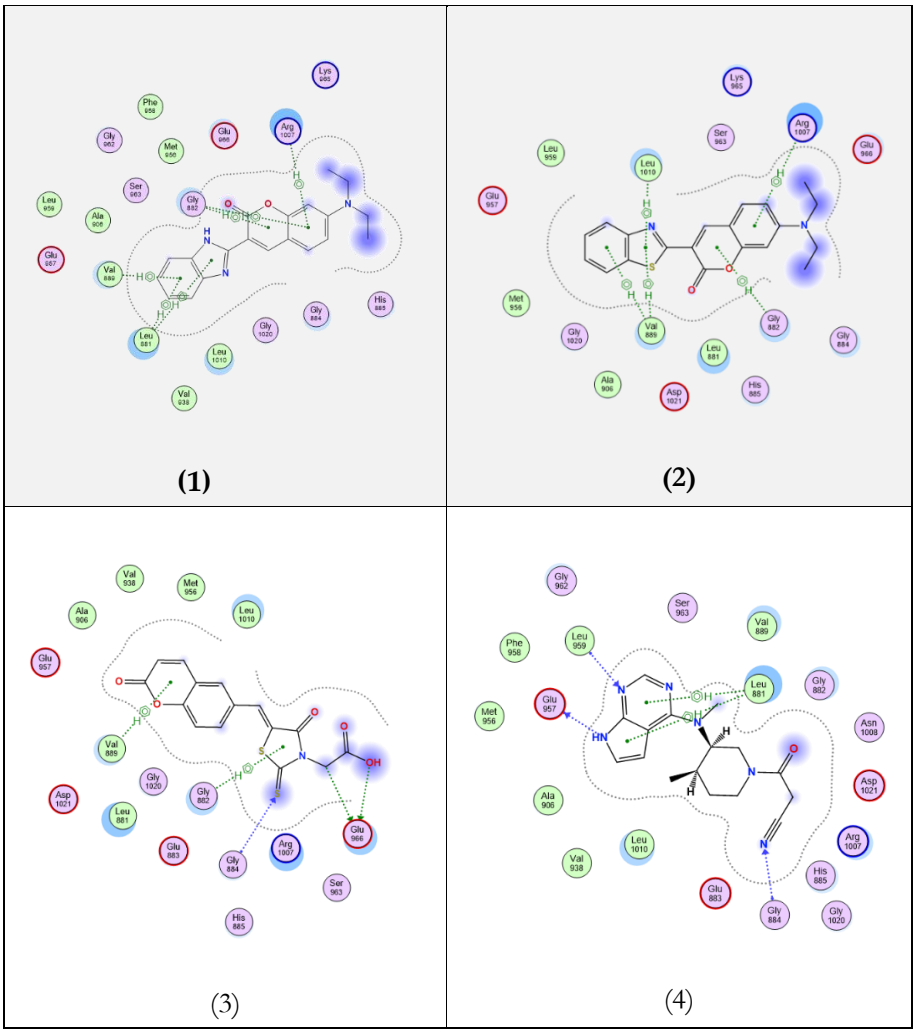
2. Molecular Docking

Hasil *molecular docking* terhadap protein Janus kinase 1 (JAK1) menunjukkan bahwa seluruh senyawa turunan kumarin memiliki nilai *docking score* (S) yang negatif, dengan rentang -6,5379 hingga -6,9271 kcal/mol. Senyawa kontrol positif, Tofacitinib, menunjukkan nilai *binding affinity* yang lebih rendah yaitu -7,3968 kcal/mol. Nilai RMSD yang diperoleh untuk seluruh senyawa berada pada rentang 1,0995–1,6680 Å. Hasil ditunjukkan pada Tabel 1. Selain itu, hasil analisis interaksi menunjukkan bahwa ligan berinteraksi dengan beberapa

residu asam amino pada *binding site*. Interaksi ligan dengan residu asam amino dapat dilihat pada Gambar 2

Tabel 1. Hasil *Molecular Docking*

Nama Senyawa	Docking Score (S) (kcal.mol^{-1})	RMSD	Residu Asam amino
3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen- 2-one 	-6,9271	1,0995	LEU881, LEU881, GLY882, GLY882, VAL889, ARG1007
3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen- 2-one 	-6,7250	1,6680	GLY882, VAL889, VAL889, ARG1007, LEU1010
asam 2-(4-okso-5-((2-okso-2H-kromen-6-il)metilen)-2-tioksotiazolidin-3-il)asetat /	-6,5379	1,2909	GLU966, GLU966, GLY884, GLY882, VAL889
Tofacitinib (kontrol) 	-7,3968	1,5676	GLU957, LEU959, GLY884, LEU881, LEU881



Gambar 2. Ligan interaksi senyawa **(1)** 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen-2-one, **(2)** 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-7-(diethylamino)chromen- 2-one, **(3)** asam 2-(4-okso-5-((2-okso-2H-kromen-6-il)metilen)-2-tioksotiazolidin-3-il)asetat, **(4)** Tofacitinib

3. Aturan Lipinski dan ADMET

Hasil evaluasi sifat fisikokimia senyawa turunan kumarin berdasarkan Lipinski's Rule of Five disajikan pada Tabel 1. Parameter yang diamati meliputi berat molekul, nilai log P, jumlah donor ikatan hidrogen, dan akseptor ikatan hidrogen. Data tersebut digunakan untuk menggambarkan karakteristik dasar senyawa dalam kaitannya dengan kriteria *drug-likeness*

secara teoritis. Berdasarkan data tersebut, seluruh senyawa menunjukkan nilai parameter yang masih berada dalam rentang kriteria Lipinski.

Tabel 2. Evaluasi Lipinski's Rule of Five Senyawa Turunan Kumarin

Senyawa	Lipinski Ro5			
	H-Donor (<5)	H-Acceptor (<10)	Log P (<5)	Molecular Mass (g/mol) (<500)
1	1	3	3,61	333,38
2	0	3	4,48	350,43
3	1	5	2,06	347,37
4	1	4	1,22	312,37

Tabel 3. Profil ADMET Senyawa Turunan Kumarin

SENYAWA	ABSORPSI				DISTRIBUSI		METABOLISME		EKSKRESI	TOKSISITAS		
	Caco2 permeability	HIA	Pgp Substrate	Pgp Inhibitor	VDss	PPB	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearance	Oral Rat Acute Toxicity	Hepatotoxicity	AMES toxicity
1	-5.485	0.0	No	No.	0.02	97.182	No	Yes	4.379	0.477	Low	Yes
2	-5.201	0.0	Yes	No.	0.065	98.537	No	Yes	4.903	0.309	Low	Yes
3	-5.696	0.0	No	No.	-0.499	93.986	No	Yes	1.482	0.784	Low	Low
4	-5.389	0.0	No	Yes	0.083	31.126	No	Low	8.008	0.815	Low	Low

Hasil prediksi profil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) senyawa turunan kumarin disajikan pada Tabel 2. Parameter yang dianalisis mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat variasi nilai pada setiap parameter antar senyawa, termasuk perbedaan pada nilai permeabilitas, *plasma protein binding*, aktivitas terhadap enzim metabolisme, nilai *clearance*, serta parameter toksisitas. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa variasi gugus fungsi dan struktur kimia pada masing-masing senyawa turut mempengaruhi profil farmakokinetik dan toksisitas yang dihasilkan.

PEMBAHASAN

Molecular docking digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target melalui evaluasi berbagai konformasi ligan dalam *binding site* serta penilaian *binding affinity*. Nilai *binding affinity* yang semakin negatif menunjukkan interaksi yang semakin stabil (Rahmani et al., 2025). Berdasarkan hasil docking pada protein Janus kinase 1 (JAK1), seluruh senyawa turunan kumarin menunjukkan nilai *docking score* negatif, yaitu berkisar antara -6,5379 hingga -6,9271 kcal/mol. Senyawa 1 memiliki afinitas terbaik di antara senyawa uji (-6,9271 kcal/mol), namun masih lebih rendah dibandingkan kontrol positif Tofacitinib (-7,3968 kcal/mol), sehingga seluruh senyawa tetap menunjukkan potensi interaksi yang cukup baik terhadap target. Selain itu, akurasi posisi ligan dievaluasi menggunakan RMSD yang mengukur deviasi posisi atom terhadap struktur referensi. Nilai RMSD yang rendah menunjukkan kesesuaian orientasi ligan yang baik (Panigrahi & Sahu, 2025). Nilai RMSD seluruh senyawa berada pada kisaran 1,0995–1,6680 Å, Hal ini menunjukkan bahwa orientasi ligan yang dihasilkan memiliki kesesuaian yang baik dengan *binding site*.

Selain parameter interaksi molekuler, sifat fisikokimia senyawa juga dievaluasi menggunakan *Lipinski's Rule of Five* untuk memprediksi *drug-likeness* dan bioavailabilitas oral. Aturan ini menyatakan bahwa senyawa cenderung memiliki bioavailabilitas yang baik apabila memenuhi kriteria berat molekul <500 Da, log P <5, jumlah donor hidrogen <5, dan akseptor hidrogen <10 (Lipinski et al., 2012). Hasil menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak melanggar aturan tersebut, sehingga dapat dikategorikan sebagai senyawa *drug-like*. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) merupakan tahap penting dalam penemuan obat karena menentukan keberhasilan senyawa dalam sistem biologis, tidak hanya berdasarkan aktivitas terhadap target protein tetapi juga perilaku farmakokinetiknya (Ferreira & Andricopulo, 2019).

Pada aspek absorpsi, parameter *Caco-2 permeability* dan *Human Intestinal Absorption* (HIA) digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa dalam menembus epitel usus melalui mekanisme difusi pasif. Nilai permeabilitas yang rendah menunjukkan keterbatasan penetrasi membran, yang dapat menyebabkan rendahnya bioavailabilitas oral (Daina et al., 2017). Senyawa 1, 2, dan 3 menunjukkan nilai permeabilitas yang rendah, sehingga berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang terbatas. Ketiga senyawa tersebut merupakan non-substrat P-gp, sehingga tidak mengalami efluks, sedangkan senyawa kontrol bertindak sebagai

inhibitor P-gp. P-glikoprotein (P-gp) adalah protein yang berfungsi sebagai pompa efluks, yang secara aktif mengeluarkan berbagai jenis senyawa dari dalam sel dengan memanfaatkan energi dari pemecahan ATP (Lagares et al., 2019).

Pada aspek distribusi, dievaluasi melalui parameter *volume of distribution* (VDss) dan *plasma protein binding* (PPB), yang menggambarkan penyebaran senyawa dalam tubuh dan fraksi obat bebas yang aktif (Holt et al., 2021). Senyawa 1–3 menunjukkan nilai PPB yang tinggi (>97%), sedangkan senyawa kontrol memiliki PPB lebih rendah (~31%), sehingga fraksi bebasnya lebih besar. Metabolisme obat terutama dimediasi oleh enzim sitokrom P450, khususnya subfamili CYP3A yang berperan penting dalam biotransformasi berbagai senyawa xenobiotik. Enzim CYP3A4 diketahui bertanggung jawab terhadap metabolisme lebih dari 30% obat yang digunakan secara klinis serta memiliki spesifisitas substrat yang luas terhadap berbagai struktur kimia (Zhao et al., 2021). Seluruh senyawa teridentifikasi sebagai inhibitor CYP3A4, yang menunjukkan potensi terjadinya interaksi obat

Pada aspek ekskresi, *total clearance* digunakan untuk menggambarkan laju eliminasi senyawa dari tubuh (Korzekwa & Nagar, 2023). Senyawa 3 memiliki nilai clearance paling rendah, sehingga berpotensi memiliki waktu tinggal lebih lama dalam tubuh dibandingkan senyawa lainnya. Sebaliknya, senyawa kontrol menunjukkan nilai clearance yang lebih tinggi, sehingga dieliminasi lebih cepat. Toksisitas dievaluasi melalui parameter *Ames test*, *oral rat acute toxicity*, dan hepatotoksisitas. Uji AMES digunakan untuk memprediksi potensi mutagenisitas (Furuhama et al., 2025). Sementara itu, *oral rat acute toxicity* digunakan untuk memperkirakan tingkat toksisitas akut berdasarkan dosis yang dapat ditoleransi (Gadaleta et al., 2019), dan parameter hepatotoksisitas digunakan untuk menilai potensi kerusakan hati akibat paparan senyawa, Toksisitas hati menjadi salah satu penyebab utama kegagalan kandidat obat dalam tahap klinis (Hosack et al., 2023). Hasil menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki risiko hepatotoksisitas rendah. Namun, senyawa 1 dan 2 bersifat mutagenik, sedangkan senyawa 3 dan kontrol tidak. Selain itu, senyawa 3 dan kontrol menunjukkan toksisitas akut yang lebih rendah.

Secara keseluruhan, seluruh senyawa menunjukkan potensi interaksi yang baik terhadap target protein, namun senyawa 3 memiliki profil paling optimal berdasarkan keseimbangan antara aktivitas, farmakokinetik, dan keamanan. Oleh karena itu, meskipun memiliki aktivitas biologis yang baik, optimasi struktur masih diperlukan untuk meningkatkan keseimbangan antara aktivitas, farmakokinetik, dan keamanan senyawa.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa turunan kumarin memiliki potensi sebagai inhibitor Janus kinase 1 (JAK1) berdasarkan hasil *molecular docking* dengan nilai afinitas negatif dan pose yang valid, meskipun masih di bawah kontrol positif Tofacitinib. Seluruh senyawa juga memenuhi kriteria Lipinski, namun analisis ADMET menunjukkan adanya perbedaan profil farmakokinetik dan toksisitas. Senyawa 3 memiliki profil paling optimal karena menunjukkan keseimbangan antara aktivitas, stabilitas, dan keamanan, sementara senyawa 1 dan 2 terbatas oleh potensi mutagenisitas.Secara keseluruhan, senyawa 3 berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat, dengan kebutuhan validasi eksperimental dan optimasi struktur untuk meningkatkan profil farmakokinetiknya.

DAFTAR PUSTAKA

Alghamdi, A., Abouzied, A. S., Alamri, A., Anwar, S., Ansari, M., Khadra, I., Zaki, Y. H., & Gomha, S. M. (2023). Synthesis, molecular docking, and dynamic simulation targeting main protease (Mpro) of new, thiazole clubbed pyridine scaffolds as potential COVID-19 inhibitors. *Current Issues in Molecular Biology, 45*(2), 1422–1442. https://doi.org/10.3390/cimb45020093

Brown, P., Pratt, A. G., & Hyrich, K. L. (2024). Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ, 384*, e070856. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070856

Cacciapaglia, F., Perniola, S., Stano, S., Venerito, V., Natuzzi, D., Bizzoca, R., & Iannone, F. (2025). Modulation of IL-6 receptor/STAT3 downstream signaling in rheumatoid arthritis patients. *Experimental and Molecular Pathology, 141*, 104951. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2024.104951

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*, Article 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discovery Today, 24*(5), 1157–1165. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015

Figueroa-Valverde, L., López-Ramos, M., Alvarez-Ramirez, M., Rosas Nexticapa, M., Díaz-Cedillo, F., Mateu-Armad, M. V., & Lopez-Gutierrez, T. (2023). Evaluation of coumarin and their derivatives as Janus Kinase-3 inhibitors using a theoretical model. *Brazilian Journal of Science, 2*(12), 106–117. https://doi.org/10.14295/bjs.v2i12.423

Furuhama, A., Sugiyama, K., & Honma, M. (2025). Ames mutagenicity of 15 aryl, benzyl, and aliphatic ring N-nitrosamines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 156*, 105763. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105763

Gadaleta, D., Vuković, K., Toma, C., Lavado, G. J., Karmaus, A. L., Mansouri, K., Kleinstreuer, N. C., Benfenati, E., & Roncaglioni, A. (2019). SAR and QSAR modeling of a large collection of LD50 rat acute oral toxicity data. *Journal of Cheminformatics, 11*, Article 58. https://doi.org/10.1186/s13321-019-0383-2

Holt, K., Nagar, S., & Korzekwa, K. (2019). Methods to predict volume of distribution. *Current Pharmacology Reports, 5*(5), 391–399. https://doi.org/10.1007/s40495-019-00186-5

Hosack, T., Damry, D., & Biswas, S. (2023). Drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology, 16*, 17562848231163410. https://doi.org/10.1177/17562848231163410

Kaneshiro, K., Sakai, Y., Suzuki, K., Uchida, K., Tateishi, K., Terashima, Y., Kawasaki, Y., Shibanuma, N., Yoshida, K., & Hashiramoto, A. (2019). Interleukin-6 and tumour necrosis factor-α cooperatively promote cell cycle regulators and proliferate rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. *Scandinavian Journal of Rheumatology, 48*(5), 353–361. https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1602164

Keretsu, S., Bhujbal, S. P., & Cho, S. J. (2021). Molecular modeling studies of pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine derivatives as JAK1 inhibitors based on 3D-QSAR, molecular docking, molecular dynamics (MD) and MM-PBSA calculations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 39*(3), 753–765. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1714483

Korzekwa, K., & Nagar, S. (2023). Process and system clearances in pharmacokinetic models: Our basic clearance concepts are correct. *Drug Metabolism and Disposition, 51*(4), 532–542. https://doi.org/10.1124/dmd.122.001060

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews, 64*, 4–17. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019

Mora Lagares, L., Minovski, N., & Novič, M. (2019). Multiclass classifier for P-glycoprotein substrates, inhibitors, and non-active compounds. *Molecules, 24*(10), Article 2006. https://doi.org/10.3390/molecules24102006

Panigrahi, D., & Sahu, S. K. (2025). Computational approaches: Atom-based 3D-QSAR, molecular docking, ADME-Tox, MD simulation and DFT to find novel multi-targeted anti-tubercular agents. *BMC Chemistry, 19*, Article 39. https://doi.org/10.1186/s13065-024-01357-2

Rahmani, B., Akbari, H., Esmaeili, H., Solaimanian, S., Mobasheri, M., & Shiri-Shahsavar, M. R. (2025). Discovering bioactive pharmaceuticals from natural products for type 2 diabetes mellitus using network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics. *Scientific Reports, 15*, Article 43205. https://doi.org/10.1038/s41598-025-27173-9

Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules, 23*(5), Article 1038. https://doi.org/10.3390/molecules23051038

Sandhiutami, N. M. D., Moordiani, M., Laksmitawati, D. R., Fauziah, N., Maesaroh, M., & Widowati, W. (2017). In vitro assesment of anti-inflammatory activities of coumarin and Indonesian cassia extract in RAW264.7 murine macrophage cell line. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 20*(1), 99–106. https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.8102

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(23), Article 12808. https://doi.org/10.3390/ijms222312808