

Nama : Sapto Adi Wibowo
NIM : J2C008062
Judul : Studi Interaksi Segmen Dimer Kitosan...Nikotinamida secara Komputasi *Ab Initio* dan Eksperimen
Title : Study of Interaction Segment Dimer Chitosan...Nicotinamide by Ab Initio Computational and Experimental

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang studi interaksi segmen dimer kitosan...nikotinamida secara komputasi *ab initio* dan eksperimen. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan energi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida pada konfigurasi tertentu dengan metode komputasi *ab initio* dan menentukan efisiensi enkapsulasi nikotinamida dalam kitosan dengan variasi konsentrasi nikotinamida terhadap perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) 20mg/20mL dengan metode sentrifugasi. Metode yang digunakan adalah metode komputasi *ab initio* pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G(d,p) dan eksperimen menggunakan metode sentrifugasi. Hasil perhitungan menunjukkan energi interaksi antara segmen dimer kitosan..nikotinamida pada konfigurasi 1 dan konfigurasi 2 mempunyai energi interaksi masing-masing sebesar -65,254 kJ/mol atau -15,596 kkal/mol, dan -57,061 kJ/mol atau -13,63791 kkal/mol. Efisiensi enkapsulasi (EE) nikotinamida pada rentang variasi konsentrasi nikotinamida 500 ppm – 2.500 ppm dengan perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) 20mg/20mL rata-rata besarnya 46,83%. Perbedaan energi interaksi yang terjadi antara kitosan dengan nikotinamida pada konfigurasi 1 dan konfigurasi 2 dapat menjelaskan proses pelepasan berkala nikotinamida dari matriks kitosan. Interaksi pada konfigurasi 2 akan lebih dahulu lepas daripada konfigurasi 1 saat proses pelepasan berkala.

Kata kunci : kitosan, nikotinamida, *ab initio*, efisiensi enkapsulasi

ABSTRACT

The research has been done on theoretical study interaction between segment chitosan dimer and nicotinamide by *ab initio* computational and experimental. The aims of this research is to determine interaction energy between segment chitosan dimer and nicotinamide in specific configuration by *ab initio* computational method and determine encapsulation efficiency nicotinamide with variation nicotinamide concentration to ratio (b/v) chitosan with acetic acid (1%) 20mg/20mL. The method that used is *ab initio* quantum mechanical calculations at theoretical level and basis sets RHF/6-31G (d, p) and experiment with centrifugation method. The result of calculation showed interaction energy between dimer chitosan segment...nicotinamide on first configuration has interaction energy -65,254 kJ/mol or -15,596 kkal/mol and second configuration has interaction energy -57,061 kJ/mol or -13,63791 kkal/mol.

Encapsulation efficiency (EE) nicotinamide in range nicotinamide concentration variation 500 ppm – 2.500 ppm to ratio (b/v) chitosan with acetic acid (1%) 20mg/20mL average 46,83%. The difference of interaction energy between nicotinamide with the chitosan in configuration 1 and configuration 2 can explain the slow-release process of nicotinamide from the chitosan matrix. Interaction in configuration 2 easier released than configuration 1 at time release process.

Keywords : chitosan, nicotinamide, *ab initio*, encapsulation efficiency

Pendahuluan Latar Belakang

Perkembangan dalam dunia farmasi terutama obat-obatan semakin berkembang pesat saat ini. Para peneliti mencoba untuk mengembangkan obat yang selektif hanya menghancurkan sel penyakit tanpa merusak sel yang sehat atau disebut juga sistem *drug delivery* tepat sasaran. Gagasan tersebut telah dikemukakan oleh Paul Ehrlich hampir seabad yang lalu, ia menyebutkan obat tersebut sebagai “*magic bullet*” (Strebhardt dan Ullrich, 2008). Penemuan tentang pengobatan berbasis teknologi nano dan pengetahuan tentang sel dan molekul biologi mendorong konsep Ehrlich menjadi kenyataan (Vasir dkk, 2005). Sistem *drug delivery* tepat sasaran terdiri dari agen pengobatan, gugus fungsi molekul target, dan sistem pembawa (*carier system*). Obat dapat bergabung dengan sistem pembawanya secara absorpsi

pasif, atau konjugasi kimia. Sistem pembawa berperan penting untuk menentukan efek farmakokinetik, dan farmakodinamik suatu obat (Park dkk, 2010).

Material yang umum digunakan sebagai pembawa obat antara lain polimer alami atau sintetis (Duncan, 2003), lemak (Duncan, 2006), surfaktan (Torchilin, 2008), dan dendrimer (Sampathkumar, dan Yarema, 2005). Namun, kitosan mendapatkan perhatian yang lebih diantara semua material tersebut. Kitosan merupakan aminopolisakarida linier yang tersusun oleh ikatan (1-4) D-glukosamin dan N-asetil-D-glukosamin yang terdistribusi secara acak. Kitosan terbentuk dari proses deasetilasi kitin, polisakarida alami yang tersebar luas dan dapat ditemukan pada cangkang krustasea seperti kepiting dan kerang (Kumar dkk., 2004).

Kitosan mempunyai banyak kelebihan yaitu berlimpah di alam, sifat mukoadesif yang unik, sifat farmakologi yang melekat, dan kelebihan biologis lain seperti biokompatibel, biodegradabel, tidak beracun, dan imunogenitas yang rendah (Kumar dkk., 2004; Illum, 1998; dan Felt dkk., 1998). Selain itu kitosan juga mempunyai kemampuan untuk membuka *tight junction* (TJ), sehingga dapat membawa obat masuk ke dalam sel (Amidi dkk., 2010).

Manfaat kitosan dalam bidang *drug delivery* telah banyak dilakukan dalam penelitian lain, seperti sebagai pengiriman obat anti-kanker (Quiñones dkk., 2011), dan obat Azeimer (Wilson dkk., 2010), terapi gen (Amidi dkk., 2010), dan enkapsulasi vitamin C (Alishahi dkk., 2011). Interaksi kitosan pada tingkat molekular dapat dipelajari dengan menggunakan metode pemodelan, misalnya komputasi *ab initio*.

Penelitian kali ini memodelkan segmentasi kitosan dengan nikotinamida. Nikotinamida merupakan bentuk umum vitamin B3 yang mempunyai kemampuan anti-*pellagra*. Nikotinamida ditemukan dalam tubuh sebagai bagian *nicotinamide adenin dinucleotide* (NAD) yang secara umum berperan dalam proses produksi energi. Nikotinamida mempunyai fungsi untuk menghambat gangguan sistem kekebalan tubuh oleh radiasi UVA dan UVB. Beberapa fungsi lain dari nikotinamida yang penting untuk kesehatan, seperti metabolisme energi, pertumbuhan dan perkembangan, sintesis hormon dan kesehatan kulit, genetik, sistem pencernaan, sel darah, otak, dan sistem saraf (Kumar dkk., 2010).

Kestabilan nikotinamida dalam tubuh dapat ditingkatkan melalui proses enkapsulasi (Alishahi dkk., 2011). Enkapsulasi adalah proses atau teknik untuk menyalut inti yang berupa suatu senyawa aktif padat, cair, gas, ataupun sel dengan suatu bahan pelindung tertentu yang dapat mengurangi kerusakan senyawa aktif tersebut, salah satu perlakuannya adalah dengan penambahan kitosan. Ketika waktu simpan nikotinamida dalam tubuh semakin meningkat diharapkan penggunaan nikotinamida menjadi lebih efisien, sehingga tidak banyak nikotinamida yang terbuang percuma dalam tubuh.

Penelitian kali ini digunakan pemodelan interaksi segmen kitosan dengan nikotinamida secara komputasi *ab initio*. Studi interaksi antara kitosan dengan nikotinamida bertujuan untuk memahami sifat-sifat kitosan, seperti pengaruh berat molekul dan derajat deasetilasi. Energi interaksi dan konformasi kitosan dengan nikotinamida sangat menentukan sifat interaksi kedua molekul tersebut dalam proses enkapsulasi. Pemahaman sifat interaksi antara kitosan dengan nikotinamida dapat digunakan untuk memprediksikan sifat kitosan dalam proses enkapsulasi.

Tujuan penelitian adalah mengetahui energi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan molekul nikotinamida pada konfigurasi tertentu dengan metode komputasi *ab initio* dan menentukan efisiensi enkapsulasi nikotinamida dalam kitosan dengan variasi konsentrasi nikotinamida terhadap perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) 20mg/20mL dengan metode sentrifugasi.

Metode Penelitian **Komputasi**

Langkah pertama melakukan perhitungan optimasi molekul nikotinamida. Kedua melakukan optimasi model interaksi segmen dimer kitosan dengan nikotinamida konfigurasi 1 dan 2, segmen dimer kitosan telah dilakukan pada penelitian sebelumnya. Perhitungan *ab initio* pada teori dan basis set RHF/6-31G(d,p) dengan software Gaussian-03W berbasis Linux. Energi interaksi, E_{int} dihitung sebagai fungsi jarak R dengan rumus:

$$E_{int} = E_{AB} - (E_A + E_B)$$

Eksperimen

Eksperimen dilakukan menggunakan metode sentrifugasi pada suhu ruang. Konsentrasi nikotinamida bebas dianalisis menggunakan spektrofotometer uv-vis kemudian hasil pengukuran absorbansi digunakan untuk menentukan nilai efisiensi enkapsulasi (EE) nikotinamida.

Persamaan :

$$EE = \frac{(A - B)}{A} \times 100\%$$

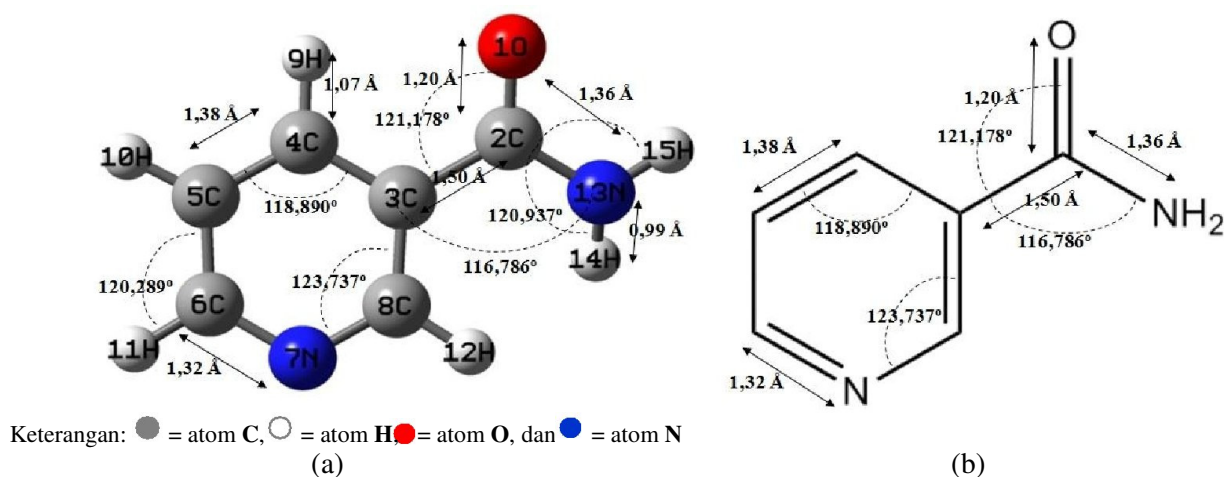
A = konsentrasi total nikotinamida (ppm)

B = konsentrasi nikotinamida bebas (ppm)

Hasil dan Pembahasan

Sifat-sifat molekul tunggal

Basis set dan tingkat teori perhitungan yang digunakan akan menentukan besarnya parameter sifat-sifat molekul seperti energi, momen dipol, dan muatan atom. Hasil perhitungan pada basis set RHF/6-31G(d,p), harga energi dan momen dipol segmen dimer kitosan adalah sebesar -1251,0469827 Hartree atau 3.284.626,106 kJ/mol dan 2,9401 Debye. Nikotinamida mempunyai energi dan momen dipol sebesar -414,4964973 Hartree dan 2,1336 Debye. Kedua molekul tunggal tersebut telah stabil karena mempunyai energi yang telah negatif, dan dapat saling berinteraksi karena kedua molekul mempunyai momen dipol yang besar. Energi dan momen dipol molekul tergantung pada geometri molekul. Struktur molekul sebelum optimasi memberikan energi yang lebih besar (lebih positif), akibat tolakan dari atom-atom penyusunnya. Setelah mengalami optimasi, energi molekul akan turun sampai ke tingkat energi yang terendah (negatif), sehingga molekul tersebut dikatakan stabil. Jika ditinjau dari distribusi muatan (Skala Mulliken) atom-atom penyusunnya seperti pada Tabel 1, atom N13 pada struktur nikotinamida mempunyai distribusi muatan atom yang paling negatif yaitu sebesar -0,762667. Sedangkan atom C2 mempunyai distribusi muatan atom paling positif yaitu sebesar 0,770471. Hal tersebut mengindikasikan jika molekul nikotinamida merupakan molekul polar. Hal ini diperkuat dengan momen dipol molekul yaitu sebesar 2,1385 Debye.



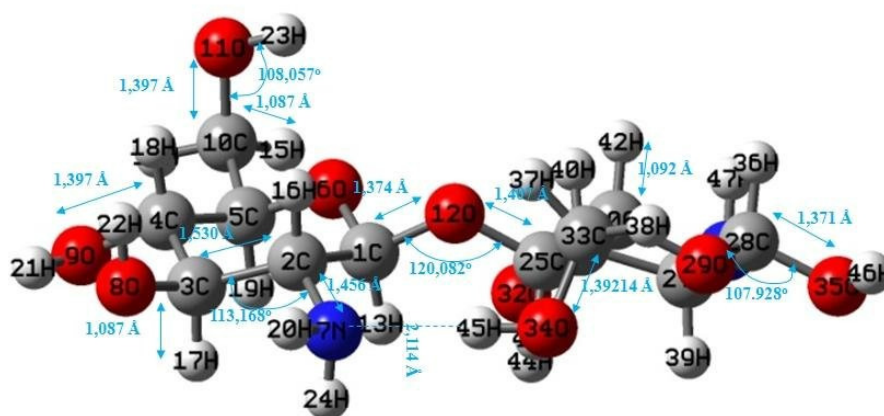
Gambar 1. Struktur Geometri Nikotinamida (a) hasil optimasi perhitungan ab initio RHF/6-31 G(d,p), E = -414,496497 Hartree (b) Struktur Lewis nikotinamida

Panjang ikatan C-O pada C2-O1 sebesar 1,19951 Å, mengindikasikan termasuk ikatan C rangkap. Panjang ikatan C-N pada C6-N7 sebesar 1,32002 Å, sedangkan pada C2-N13 sebesar 1,35852 Å. Bentuk geometri molekul adalah linier. Hal ini dibuktikan oleh sudut torsi atau dihedral yang dibentuk oleh atom C4-C3-C8-N7 sebesar 1,223° dan sudut C2-C3-C8-N7 sebesar 179,582°. Namun, pada dihedral yang dibentuk atom O1-C2-C3-C4 sebesar 18,820° dan N13-C2-C3-C4 sebesar -161,912° menunjukkan bentuk molekul yang kurang linier pada antara atom O1 dan N13. Hal ini terjadi karena adanya gaya tolak menolak antara atom O dan N dengan cincin piridin sehingga atom O1 dan N13 akan mencari posisi yang saling berjauhan.

Tabel IV.1 : Distribusi muatan (skala Mulliken) atom-atom Nikotinamida

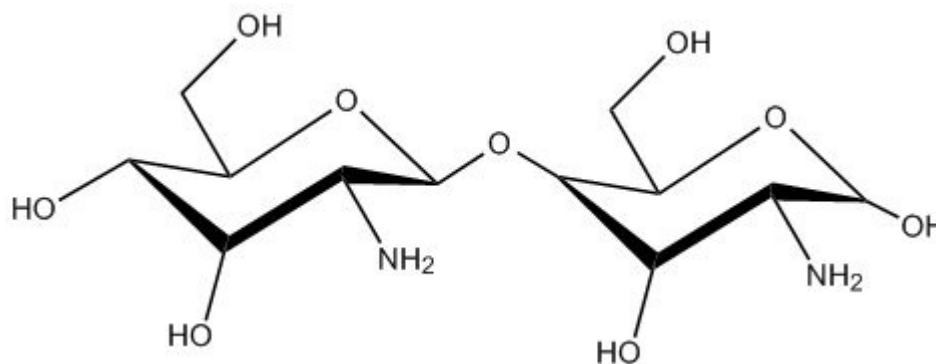
Atom	Muatan	Atom	Muatan
O1	-0,598	H9	0,208
C2	0,770	H10	0,167
C3	-0,210	H11	0,161
C4	-0,048	H12	0,158
C5	-0,216	N13	-0,763
C6	0,142	H14	0,308
N7	-0,548	H15	0,321
C8	0,148		

Molekul kitosan yang digunakan merupakan segmen dimer dari polimer kitosan yang mempunyai rantai panjang. Pemodelan polimer kitosan tidak mungkin dilakukan, sehingga diperlukan pendekatan melalui segmentasi molekul kitosan. Penelitian ini perhitungan dilakukan untuk segmen dimer kitosan dengan interaksi antarmolekul 1:1. Artinya 1 molekul segmen dimer kitosan dan 1 molekul nikotinamida. Ikatan hidrogen dalam dimer kitosan terjadi antara N7 dan H45 pada jarak 2,113 Å. Dihedral antara atom O6-C1-O12-C25 sebesar $-113,807^\circ$, hal ini terjadi karena adanya gaya tolakan antara monomer penyusun segmen dimer kitosan. Gaya-gaya tolakan antara atom penyusun segmen dimer kitosan menyebabkan struktur molekulnya berbentuk struktur kursi.



Keterangan: ● = atom C, ○ = atom H, ● = atom O, dan ● = atom N

(a)

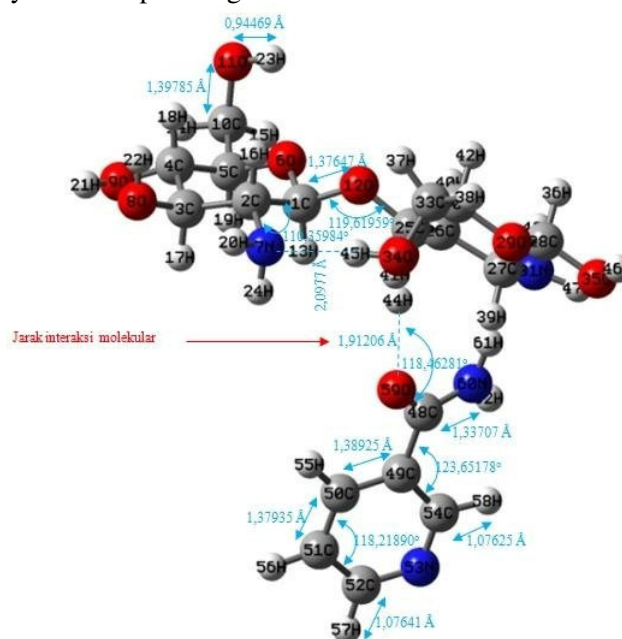


(b)

Gambar 2. (a) Struktur Segmen Dimer Kitosan hasil perhitungan dengan basis set RHF/6-31G(d,p), $E = -1.251,0469827$ Hartree (Dewi dkk., 2011) (b) struktur Lewis segmen dimer kitosan

Sifat-Sifat Interaksi Antarmolekul

Momen dipol kedua molekul segmen dimer kitosan dan nikotinamida menunjukkan bahwa kedua molekul lebih polar relatif dibandingkan air yang mempunyai momen dipol 2,148 Debye. Berdasarkan momen dipol tersebut diperkirakan segmen dimer kitosan dan nikotinamida dapat berinteraksi dengan kuat. Berdasarkan muatan relatif (skala Mulliken) dari kedua molekul diperkirakan dapat terjadi interaksi pada berbagai konfigurasi, tetapi pada penelitian ini dilakukan 2 konfigurasi yaitu, konfigurasi 1, dan 2. Model interaksi tiap konfigurasi diawali dengan optimasi segmen dimer kitosan dan nikotinamida. Pada konfigurasi 1, interaksi antara kedua molekul diwakili oleh atom H44 untuk molekul segmen dimer kitosan dan O59 untuk molekul nikotinamida. Energi interaksi konfigurasi 1 sebesar -0,0249 Hartree atau -65,254 kJ/mol atau -15,596 kkal/mol pada jarak terdekat yaitu 1,912 Å. Jika dilihat dari distribusi muatannya (skala Mulliken), atom H44 sebesar 0,390 dan O59 sebesar -0.680. Dihedral yang terbentuk antara atom O6-C1-O12-C25 pada molekul segmen dimer kitosan sebesar $-120,551^\circ$. Besarnya dihedral berubah $6,745^\circ$ dari dihedral awal. Hal ini dapat terjadi karena interaksi dengan nikotinamida yang memberikan tambahan gaya tolakan pada segmen dimer kitosan.



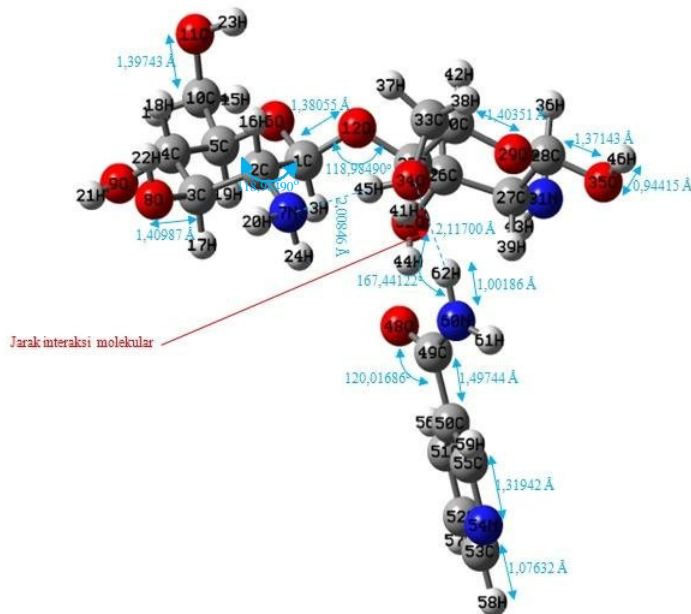
Keterangan: ● = atom C, ○ = atom H, ● = atom O, dan ● atom N

Gambar 3. Struktur Optimasi Interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 1 dengan basis set RHF/6-31G (d,p)

Pada konfigurasi 2, interaksi antara kedua molekul terjadi pada atom O34 untuk molekul segmen dimer kitosan dan H62 untuk molekul nikotinamida. Energi interaksi konfigurasi 2 sebesar -0,0217 Hartree atau -57,061 kJ/mol atau -13,63791 kkal/mol pada jarak terdekat yaitu 2,11700 Å. Jika dilihat dari distribusi muatannya (Skala Mulliken) pada atom O34 sebesar -0.704 dan H62 sebesar -0.384.

Konfigurasi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida di atas memperlihatkan perbedaan energi interaksi antara konfigurasi 1, dan 2. Konfigurasi 1 mempunyai energi interaksi yang lebih besar daripada konfigurasi 2, sehingga dapat dikatakan konfigurasi 1 lebih stabil daripada konfigurasi 2. Interaksi antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida termasuk dalam ikatan hidrogen kekuatan sedang. Ikatan hidrogen kekuatan sedang terjadi pada jarak 1,5 – 2,2 Å (Jeffrey, 1997). Semakin besar energi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida akan menyebabkan segmen dimer kitosan sulit melepaskan molekul nikotinamida, sedangkan semakin lemah energi interaksi akan menyebabkan semakin mudah segmen dimer kitosan melepaskan molekul nikotinamida. Fakta ini menjelaskan bagaimana mekanisme *drug release* untuk melepaskan obat (nikotinamida) secara perlahan-halasan sehingga nikotinamida dapat bertahan lama dalam tubuh. Berdasarkan hasil ini, diperoleh pemahaman bahwa proses *drug delivery* maupun *drug release*

nikotinamida dari sistem kitosan..nikotinamida tergantung dari jenis konfigurasi asosiasi kitosan..nikotinamida.

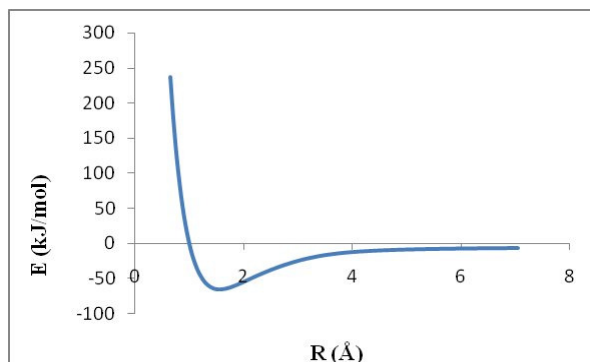


Keterangan: ● = atom C, ○ = atom H, ● = atom O, dan ● = atom N

Gambar 4. Struktur Optimasi Interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 2 dengan basis set RHF/6-31G

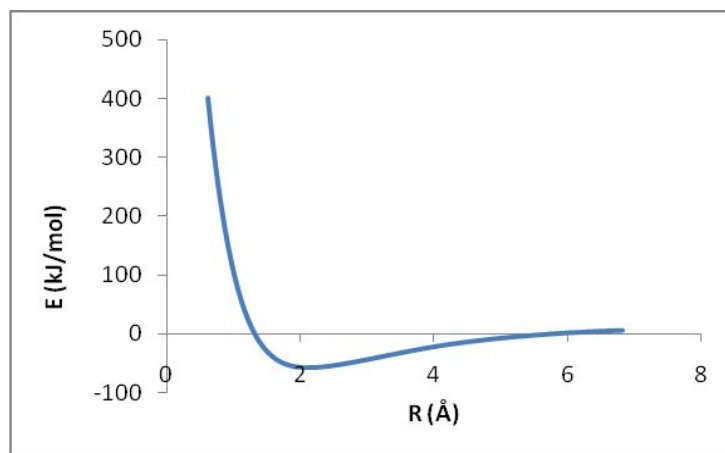
Perhitungan *Scan* energi interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 1 dan 2

Perhitungan scan energi interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 1 dan 2 menggunakan basis set RHF/6-31G (d,p). Grafik energi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida terhadap jarak sesuai dengan potensial Lennard-Jones (LJ). Menurut potensial LJ, kekuatan tolak menolak mempunyai pangkat duabelas (12) dan kekuatan tarik menarik mempunyai pangkat enam (6). Potensial LJ berbanding terbalik terhadap jarak, sehingga semakin dekat jarak maka interaksi tolak menolak lebih dominan, ditandai dengan energi interaksi yang positif (+) atau energi interaksi yang berada di atas sumbu x, sedangkan semakin jauh jarak interaksi tarik menarik akan lebih dominan ditandai dengan energi interaksi yang negatif (-) atau energi interaksi di bawah sumbu x. Namun, pada jarak tertentu energi interaksi akan mencapai energi paling minimum dimana terjadi interaksi tarik menarik yang lebih kuat dari interaksi pada jarak yang lain antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida, tetapi pada $r = \infty$ tidak terjadi interaksi yang ditunjukkan dengan besar energi interaksi sebesar nol (0).



Gambar 5. Grafik energi interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 1 terhadap jarak interaksi

Grafik energi interaksi antara segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 1 terhadap jarak menunjukkan pada jarak terdekat ($0,655 \text{ \AA}$) terjadi tolak menolak yang sangat kuat ($E_{\text{int}} = 236,531 \text{ kJ/mol}$), kemudian turun sampai mencapai jarak energi terendah ($E_{\text{int}} = -65,254 \text{ kJ/mol}$) terjadi interaksi tarik menarik antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida yaitu pada jarak $1,912 \text{ \AA}$. Setelah mencapai energi paling minimum dengan semakin besarnya jarak interaksi, energi interaksi semakin mendekati nol (0), hal ini menunjukkan tidak ada interaksi antara kedua molekul tersebut pada jarak yang semakin jauh.

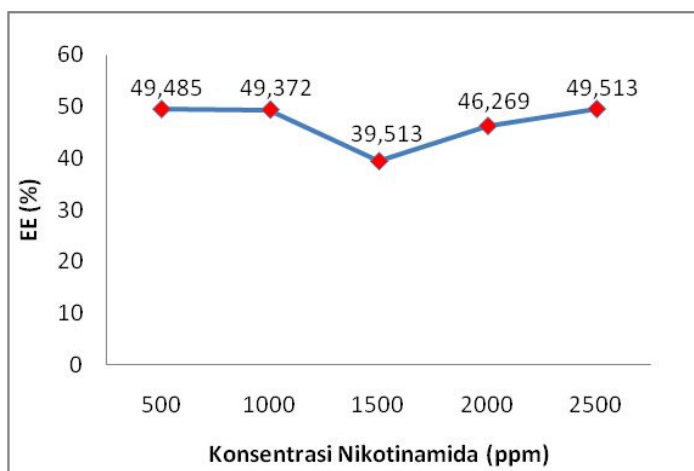


Gambar 6. Grafik energi interaksi segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 2 terhadap jarak interaksi

Grafik energi interaksi antara segmen dimer kitosan..nikotinamida konfigurasi 2 terhadap jarak menunjukkan pada jarak terdekat ($0,617 \text{ \AA}$) terjadi tolak menolak yang sangat kuat ($E_{\text{int}} = 400,226 \text{ kJ/mol}$), kemudian turun sampai mencapai jarak energi paling minimum ($E_{\text{int}} = -57,061 \text{ kJ/mol}$), pada titik ini terjadi interaksi tarik menarik antara segmen dimer kitosan dengan nikotinamida yaitu pada jarak $2,117 \text{ \AA}$.

Pengukuran Efisiensi Enkapsulasi Nikotinamida

Efisiensi enkapsulasi nikotinamida diukur dengan menggunakan perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) sebesar 20mg/20mL. Perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) sebesar 20mg/20mL menunjukkan efisiensi enkapsulasi yang optimum untuk vitamin C (Siahaan dkk., 2012).



Gambar 7. Grafik efisiensi enkapsulasi nikotinamida untuk variasi konsentrasi nikotinamida

Gambar 7. memperlihatkan EE nikotinamida dengan variasi konsentrasi nikotinamida, terjadi penurunan EE nikotinamida pada konsentrasi nikotinamida 500 ppm menuju 1.500 ppm,

tetapi kemudian naik pada konsentrasi 2.000 ppm ke 2.500 ppm. Namun, kenaikan dan penurunan efisiensi enkapsulasi tidak begitu signifikan. Hasil yang didapatkan memperlihatkan efisiensi enkapsulasi pada rentang konsentrasi nikotinamida 500 ppm sampai 2.500 ppm rata-rata sebesar 46,83%. Hal ini dapat memberikan gambaran ketika konsentrasi nikotinamida yang ditambahkan semakin besar hanya kurang dari 50 % yang terserap dalam matriks kitosan.

Hasil eksperimen untuk variasi konsentrasi nikotinamida memperlihatkan kemampuan kitosan mengenkapsulasi nikotinamida mendekati 50 % atau separuh dari jumlah total nikotinamida. Efisiensi enkapsulasi menunjukkan seberapa efisien kitosan yang digunakan untuk mengenkapsulasi nikotinamida. Semakin besar efisiensi enkapsulasi, maka semakin baik konsentrasi kitosan yang digunakan untuk mengenkapsulasi nikotinamida.

Kesimpulan

Energi interaksi segmen dimer kitosan dengan nikotinamida konfigurasi 1 sebesar -65,254 kJ/mol atau -15,596 kkal/mol dan konfigurasi 2 sebesar -57,061 kJ/mol atau -13,638 kkal/mol. Keduanya termasuk dalam ikatan hidrogen kekuatan sedang. Perbedaan energi interaksi kitosan dengan nikotinamida pada konfigurasi 1 dan 2 menjelaskan proses pelepasan berkala nikotinamida dari matriks kitosan. Interaksi pada konfigurasi 2 akan lebih dahulu lepas daripada konfigurasi 1 saat proses pelepasan berkala. Efisiensi enkapsulasi (EE) nikotinamida pada rentang variasi konsentrasi nikotinamida 500 ppm – 2.500 ppm dengan perbandingan (b/v) kitosan dengan asam asetat (1%) 20mg/20mL rata-rata besarnya 46,83%.

Daftar Pustaka

- Alishahi, A., Mirvaghefi, A., Farahmand, H., Shojaosadati, S.A., Dorkoosh, F.A., dan Elsabee, M.Z., 2011, Shelf Life and Delivery Enhancement of Vitamin C Using Chitosan Nanoparticles, *Food Chemistry*, 126, 935-940
- Amidi, M., Mastrobattista, E., Jiskoot, W., dan Hennink, W.E., 2010, Chitosan-based Delivery Systems for Protein Therapeutics and Antigens, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 62, 59-82
- Dewi, S.K., Windarti, T., dan Siahaan, P., 2011, Kitosan sebagai Bahan Dasar *Drug Delivery*: Studi Interaksi Molekul Kitosan dengan Vitamin C secara Komputasi *Ab Initio* dan Eksperimen, *Skripsi*, Jurusan Kimia UNDIP, Semarang
- Duncan, R., 2003, The Dawning Era of Polymer Therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2, 347-360
- Duncan, R., 2006, Polymer Conjugates for Drug Targeting : From Inspired to Inspiration!, *J. Drug Target*, 14, 333-335
- Felt, O., Buri, P., dan Gurny, R., 1998, Chitosan : A Unique Polysaccharide for Drug Delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24, 979-993
- Illum, L., 1998, Chitosan and Its Use as A Pharmaceutical Excipient, *Pharm. Res.*, 15, 1326-1331
- Jeffrey, G. A., 1997, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, New York
- Kumar, M.N., Muzzarelli, R.A., Muzzarelli, C., Sashiwa, H., dan Domb, A.J., 2004, Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspective, *Chem. Rev.*, 104, 6017-6084
- Kumar, M., Jaiswal, S., Singh, R., Srivastav, G., Singh, P., Yadav, T.N., dan Yadav, R.A., 2010, Ab initio studies of molecular structures, conformers and vibrational spectra of heterocyclic organics: I. Nicotinamide and its N-oxide, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75, 281-292
- Quiñones, J.P., Szopkob, R., Schmidt, C., dan Covas, C.P., 2011, Novel Drug Delivery Systems: Chitosan Conjugates Covalently Attached to Steroid with Potential Anticancer and Agrochemical Activity, *Carbohydrate Polymers*, 84, 858-864
- Sampathkumar, S.G., dan Yarema, K.J., 2005, Targeting cancer cells with dendrimers, *Chem. Biol.*, 12, 5-6

- Siahaan, P., Windarti, T., Anam, K., Wibowo, S.A., Suryanto, A., Hasanah, N., Laksitorini, M., dan Siahaan, T.J., 2012, Energy of Interaction of Complex Molecule Chitosan Segment Polycation (A) and TPP Polyanion in Encapsulation Process: Physical Properties Analysis and Calculations by Ab Initio Quantum Mechanics, *Proseding Seminar Internasional "The 2nd International Seminar on New Paradigm and Innovation on Natural Sciences and Its Applications"*, Semarang 4 Oktober 2012
- Strebhardt, K., dan Ullrich, A., 2008, Paul Ehrlich's Magic Bullet Concept : 100 Years of Progress, *Nat. Rev. Cancer*, 8, 473-480
- Torchilin, V., 2008, Antibody-Modified Liposomes for Cancer Chemotherapy, *Expert Opin. Drug Deliv*, 5, 1003-1025
- Vasir, J.K., Reddy, M.K., dan Labhasetwar, V.D., 2005, Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges, *Curr. Nanosci.*, 1, 47-48
- Wilson, B., Samanta, M.K., Santhi, K., Kumar, K.P.S., Ramasamy, M., dan Suresh, B., 2010, Chitosan Nanoparticles As A New Delivery System for The Anti-Alzheimer Drug Tacrine, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6, 144–152