

KARAKTERISASI $^{198}\text{AuNP}$ TERBUNGKUS PAMAM G4 UNTUK PENGHANTAR OBAT DIAGNOSA, DAN TERAPI KANKER

Anung Pujiyanto¹, Eni Lestari¹, Mujinah¹, Hotman L, Umi Nur sholikhah¹, Maskur¹, Dede K¹, Witarti¹, Herlan S¹, Rien Ritawidya¹, Adang Hardi Gunawan¹, Abdul Mutalib²

¹Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN

²Fakultas MIPA UNPAD

antoapu@gmail.com

ABSTRAK

KARAKTERISASI $^{198}\text{AuNP}$ TERBUNGKUS PAMAM G4 UNTUK PENGHANTAR OBAT DIAGNOSA DAN TERAPI KANKER. Di Indonesia, tiap tahun diperkirakan terdapat 100 penderita baru per 100.000 penduduk. Ini berarti dari jumlah 237 juta penduduk, ada sekitar 237.000 penderita kanker baru setiap tahunnya. Penanganan yang tepat untuk penyakit kanker adalah solusi untuk memecahkan masalah tersebut. Pemanfaatan nanopartikel emas yang radioaktif ($^{198}\text{AuNP}$) ataupun yang non radioaktif ($^{197}\text{AuNP}$) terbungkus PAMAM G4 yang dikembangkan oleh Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) merupakan terobosan dalam pengobatan dan diagnosa kanker. Pembuatan $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 dapat dilakukan dengan metoda bottom up yaitu mereaksikan $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ dengan PAMAM G4, kemudian direduksi dengan sodium borohidrida (NaBH_4). Hasil karakterisasi $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 menunjukkan serapan terjadinya proses terbungkusnya $^{198}\text{AuNP}$ yaitu pada panjang gelombang 280 nm sedangkan terjadinya nanopartikel adanya peningkatan serapan pada 550 nm, adapun hasil pemurnian menggunakan vivaspin 10 KD menunjukkan efisiensi pemurnian 92,34%. Dari hasil karakterisasi diatas dapat disimpulkan pembuatan nanopartikel $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 menggunakan metoda bottom up telah berhasil dilakukan

Kata Kunci : nanopartikel emas-198 ($^{198}\text{AuNP}$), PAMAM G4, karakterisasi

ABSTRACT

CHARACTERIZATION of $^{198}\text{AuNP}$ ENCAPSULATED PAMAM G4 FOR DRUG DELIVERY DIAGNOSIS AND CANCER THERAPY. In Indonesia, each year there are an estimated 100 new cases per 100,000 population. It means that of the amount of 237 million people, there are approximately 237,000 new cancer patients each year. Proper treatment for cancer is a solution to solve the problem. Gold nanoparticles radioactive utilization ($^{198}\text{AuNP}$) or a non-radioactive ($^{197}\text{AuNP}$) wrapped PAMAM G4 developed by the National Nuclear Energy Agency (BATAN), is a breakthrough in the treatment and cancer diagnosis. Synthesis of $^{198}\text{AuNP}$ PAMAM G4 can be done with the bottom-up method that is reacting $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ with PAMAM G4, then reduced by sodium borohydride (NaBH_4). Characterization results of $^{198}\text{AuNP}$ was PAMAM G4 showed the absorption of $^{198}\text{AuNP}$ PAMAM G4 found the absorbance at 280 nm wavelength, the nanoparticles formation found the increasing of absorption at 550 nm, while the purification results using vivaspin 10000 KD showed 92.34% of the purification efficiency. From the characterization results above, it can be concluded manufacture of nanoparticles $^{198}\text{AuNP}$ PAMAM G4 uses bottom-up methods have been successfully

Keyword: Gold-198 nanoparticle ($^{198}\text{AuNP}$), PAMAM G4, Characterization

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes) di tahun 2012 menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi kanker dari 1 banding 1000 menjadi 4,3 banding 1000. WHO pada tahun 2030 memprediksikan akan terjadi lonjakan penderita kanker di Indonesia sampai tujuh kali lipat [1]. Adanya lonjakan jumlah penyakit kanker perlu terobosan dan inovasi teknologi dalam pengobatan dan diagnosa kanker untuk mencegah kanker tidak berkembang ke stadium yang lebih tinggi. Teknologi nanopartikel adalah inovasi teknologi dan terobosan pada penanggulangan penyakit kanker yang dapat meningkatkan kualitas pengobatan dan deteksi dini kanker yang sudah ada. Dimana penanggulangan kanker saat ini masih menggunakan kemoterapi dan contrast agent yang mempunyai keterbatasan pada masalah kerusakan sel yang sehat oleh kemoterapi, selain itu pengobatan dan diagnosa hanya pada tingkat anatomi tidak sampai ditingkat molekular atau selular. Keunggulan Teknologi nanopartikel yang kecil sebanding dengan molekul biologis seperti enzim, reseptor dan anti bodi. Dengan ukuran sekitar 100-10000 kali lebih kecil dari sel manusia, nanopartikel menawarkan interaksi belum terjadi sebelumnya dengan biomolekul baik pada permukaan dan di dalam sel yang dapat merevolusi diagnosa dan pengobatan kanker [2,3].

Dalam beberapa tahun belakangan ini nanopartikel emas (AuNP) mulai banyak diteliti untuk pengobatan dan diagnosa kanker hal ini disebabkan Karakter utama nanopartikel emas dari sudut sifat kimia dan fisika sangat unik, terutama sifat elektronik, optik, magnetic, structural dan thermal yang sebagian besar sangat ditentukan oleh ukuran, bentuk, permukaan kimia atau keadaan agregasi nanopartikel emas itu sendiri [4,5]. Sifat-sifat ini memiliki prospek yang baik dan sangat menjanjikan untuk pelayanan kesehatan terkait dengan nanomedicine yang berhubungan dengan

diagnosa dan terapi penyakit, seperti pencitraan di tingkat sel (cellular imaging), diagnosa penyakit di skala proses biokimia atau molekul (molecular diagnosis) dan terapi yang terarah serta spesifik (targeted therapy). Karakter nanopartikel emas lainnya yang menjadi pertimbangan utama untuk dikembangkan adalah kecenderungannya cukup tinggi untuk masuk ke pembuluh darah tumor (tumor vasculature). Sesuai dengan kompetensi PTRR-BATAN dalam pendayagunaan radioisotop dan radiofarmaka, maka nanopartikel emas (Au NP) untuk pelayanan kesehatan diarahkan terhadap pemanfaatan nanopartikel radioisotop emas. Hal ini disebabkan radioisotop emas-198 (^{198}Au) mempunyai sifat-sifat seperti dibawah ini yaitu ^{198}Au mempunyai $t_{1/2} = 2.695$ hari; $E_{\beta_{\text{max}}} = 960$ (98.99%) keV, $E_{\gamma} 411.8$ (95.58%) keV [6], metoda produksi ^{198}Au dapat dilakukan dengan mengiradiasi emas alam yang mempunyai kelimpahan ^{197}Au dialam 100% dengan reaksi $^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$, $\sigma = 98.65 \pm 0.09$ barn,

Untuk meningkatkan kemampuan nanopartikel emas-198 ($^{198}\text{AuNP}$) mencapai jaringan yang terkena kanker diperlukan suatu zat penghantar obat (*drug delivery*). Poli(amidoamine) (PAMAM) dendrimer adalah salah satu penghantar obat yang bisa digunakan untuk meningkatkan kemampuan nanopartikel emas-198 ($^{198}\text{AuNP}$), hal ini disebabkan PAMAM dendrimer merupakan suatu dendrons yang memiliki rongga yang dapat ditempati oleh nanopartikel logam [7,8], selain itu permukaan PAMAM dendrimer mempunyai gugus fungsional yang dapat digunakan untuk menyisipkan zat terapi atau molekul biologis lainnya sehingga mampu membawa obat pada organ yang terserang kanker dan meminimalkan kerusakan pada sel-sel yang sehat pada organ tersebut [9]. Keunggulan lain dari PAMAM dendrimer adalah dapat berperan stabilisator dalam menjaga ukuran dan bentuk nanopartikel agar tidak teragregasi sehingga penggunaan PAMAM dendrimer untuk membungkus $^{198}\text{AuNP}$ akan efektif

untuk keperluan diagnose dan terapi kanker [10].

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM dendrimer menggunakan PAMAM generasi 4 (PAMAM G4), digunakannya PAMAM G4 dikarenakan ukurannya mendekati sitokrom (40 Å), karena memiliki ukuran yang sama perjalan PAMAM G4 didalam jaringan tubuh akan efisien (tomalia, Majoros). Diharapkan dari penelitian ini dapat diperoleh karakterisasi $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM yang bisa diaplikasikan untuk diagnosa dan terapi kanker.

METODOLOGI

Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan dendrimer P(olyamidoamine) atau PAMAM Ethylene Diamine (EDA) core gugus permukaan Amine generasi 3 (G3.0) generasi 4(G4.0), Gold Chloride ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), dan metanol dari Sigma-Aldrich, foil Au (*gold foil*) dari Aneka Tambang, foil ^{198}Au dari PRR-BATAN, asam klorida, asam nitrat, sodium borohidrida (NaBH_4), sodium phosphate dibasic ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), dan sodium phosphate monobasic ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) dari Merck, aquabides dan salin dari IPHA, kertas whatman No 1 (lokal), Vivaspin 10000 KD dari GE Health Care. Peralatan yang digunakan adalah peralan gelas seperti beaker glass, dan erlenmeyer diperoleh dari pyrex, pipet mikro adjustable, *glass chamber*, timbangan analitik, *hotplate magnetic stirrer* dari Cimarec, *refrigerated centrifuge* dari Beckman-Allegra, spektroskopi UV-Visibel dari Jasco V-550 Thermo Scientific EC 1000 XL, spetrometri gamma merk Canberra, *gamma ionisation* merk capintec, power supply untuk elektrofores merek Consort

Pembuatan nanopartikel emas (AuNP) terbungkus PAMAM dendrimer G4 cara "dingin"

Kedalam erlenmeyer 250 ml dimasukkan larutan PAMAM dendrimer G4 dan larutan HAuCl_4 dengan perbandingan 0.7 : 1 mol lalu diaduk dengan. Kemudian,

larutan diaduk selanjutnya ditambahkan NaBH_4 0,2 M dan dilakukan pengadukan selama beberapa jam, selama proses pengadukan erlenmeyer yang berisi campuran larutan dibungkus dengan almunium foil. Selanjutnya hasil sintesis dimunikan dengan menggunakan vivaspin selanjutnya dikarakterisasi menggunakan spektrometer UV, *Transmission Electron Microscopy (TEM)*.

Pembuatan Larutan H $^{198}\text{AuCl}_4$ dari logam Au foil

Persiapan bahan sasaran dan proses iradiasi bahan sasaran.

Sasaran yang digunakan adalah Logam Au alam yang dimasukkan ke dalam tabung quartz kualitas iradiasi dan kemudian ditutup dengan teknik pengelasan quartz. Selanjutnya tabung quartz dimasukkan ke dalam *inner capsule* dari bahan Al yang dapat diperoleh dari lingkungan domestik. Tabung *inner capsule* ini dimasukkan kedalam *outer capsule* yang terbuat dari bahan sejenis, dan kemudian dikirimkan ke fasilitas reaktor G.A. Siwabessy untuk diiradiasi pada fasilitas iradiasi CIP dan *rabbit system* selama selang waktu yang terkontrol (tercatat).

Perlakuan bahan sasaran pasca iradiasi.

Perlakuan bahan sasaran pasca iradiasi dimaksudkan untuk penyesuaian waktu proses sejak diturunkannya bahan sasaran dari fasilitas iradiasi dan untuk menghilangkan keradioaktifan umur paruh pendek yang berasal dari bahan tabung iradiasi maupun dari ketidakmurnian bahan sasaran. Di samping itu perlakuan pasca iradiasi meliputi proses pelarutan logam Au alam menggunakan aqua regia sehingga diperoleh $^{198}\text{AuCl}_4^-$. Dari tahap ini dilakukan pula pengukuran aktifitas dan pengukuran spektrometri gamma.

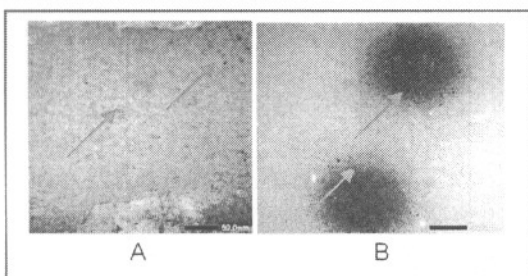
Pembuatan nanopartikel emas-198 ($^{198}\text{AuNP}$) terbungkus PAMAM dendrimer G4 "panas".

$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ dibuat dengan melarutkan Logam Au foil hasil iradiasi menggunakan aqua regia, Kemudian, larutan dikisatkan selanjutnya ditambahkan HCl encer setelah

itu larutan dikarakterisasi menggunakan spektrometer UV, TLC, elektroforesa dan *single channel analyser* (SCA) sedangkan untuk aktifitas digunakan *ionisasi chamber*. Larutan $H^{198}AuCl_4$ ditambahkan kedalam larutan PAMAM G4. Kemudian, dilakukan pengadukan secara cepat, setelah 15 menit larutan ditambahkan pereduksi $NaBH_4$ selanjutnya larutan dibungkus dengan almunium foil selanjutnya larutan diaduk selama 24 jam semua pengerjaan diatas dilakukan di *hotcell*. Hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrometer UV, TLC, elektroforesa dan *single channel analyser* (SCA).

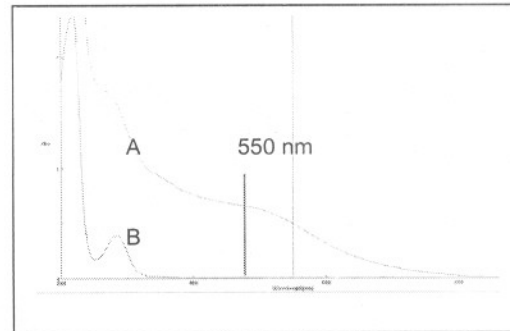
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisa *Transmission Electron Microscopy* (TEM) dari nanopartikel emas (AuNP) terbungkus PAMAM dendrimer G4 cara "dingin" setelah dan sebelum dimurnikan dengan vivaspin ditampilkan pada gambar 1. Dari Gambar 1 terlihat morfologi AuNP yang terbungkus PAMAM dendrimer G4 tidak mengalami perubahan setelah dimurnikan dengan vivaspin 10000 KD sedangkan dari pengukuran spectrometer UV/Vis yang ditunjukkan pada Gambar 2 terlihat pada filtrat tidak ditemukan serapan yang pada panjang gelombang sekitar 550 nm hal ini menunjukkan pada filtrat tidak ditemukannya AuNP. Ini menunjukkan semua AuNP telah terbungkus oleh PAMAM G4.



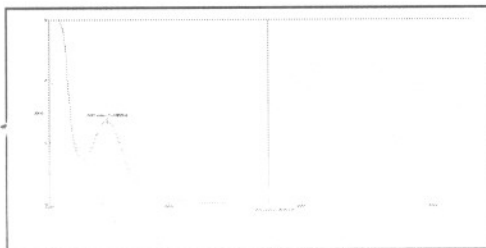
Gambar 1. Hasil pengukuran TEM AuNP-PAMAM G4

A) sebelum dimurnikan vivaspin dan
B) setelah dilewatkan vivaspin

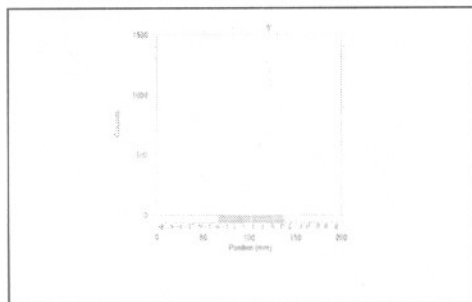


Gambar 2. Spektrum UV/Vis dari A) konsentrat AuNP-PAMAM G4 dimurnikan dengan vivaspin dan B) filtrat dari AuNP-PAMAM G4 yang dimurnikan dengan vivaspin

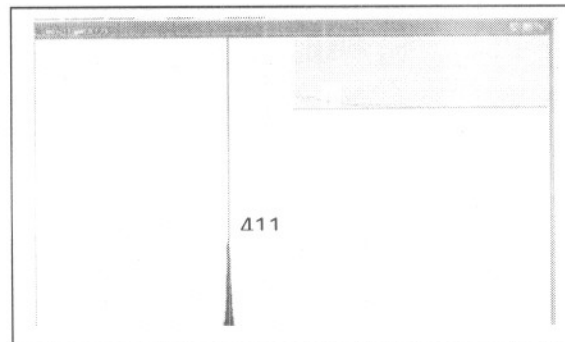
Pembuatan nanopartikel $^{198}AuNP$ terbungkus PAMAM G4 untuk metoda *bottom up* yaitu dengan mereaksikan larutan $H^{198}AuCl_4$ dengan PAMAM G4. Kemudian kedua campuran tersebut direduksi memakai sodium borohidrida ($NaBH_4$). Karakteristik $H^{198}AuCl_4$ dengan spektrometer UV/Vis ditampilkan Gambar 3. Pada Gambar 3 larutan $H^{198}AuCl_4$ memberikan serapan pada 307 yang sesuai dengan spektrum dari penelitian terdahulu [11,12]. Hal ini menunjukkan bahwa proses pelarutan logam Au foil hasil iradiasi di reaktor telah merubah dari bentuk logam Au foil menjadi larutan $H^{198}AuCl_4$. Adapun adanya serapan yang maksimum pada panjang sekitar 307 nm memperlihatkan terjadinya transisi transfer muatan ligan ke logam atau *ligand-to-metal-charge-transfer* (LMCT) [7] oleh ion klorida (Cl^-) terhadap ion $^{198}Au^{3+}$ yang membentuk ion $^{198}AuCl_4^-$ yang bermuatan negatif. Fenomena ini didukung hasil pemeriksaan elektroforesa yang ditampilkan pada Gambar 4, dimana pada Gambar 4 terlihat terjadi pergerakan ke kutub positif hal ini menunjukkan ion $^{198}AuCl_4^-$ yang bermuatan negatif telah terbentuk.



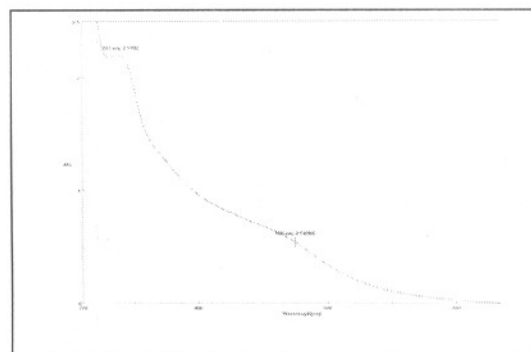
Gambar 3. Spektrum UV/Vis dari larutan $H^{198}AuCl_4$



Gambar 4. Pemeriksaan radioaktifitas kromatogram $H^{198}AuCl_4$ hasil elektroforesis menggunakan Single Channel Analyser (SCA)



Gambar 5. Spektrum gamma $H^{198}AuCl_4$ dari hasil pelarutan Au foil hasil iradiasi



Gambar 6. Spektrum UV/Vis dari $^{198}AuNP$ terbungkus PAMAM G4

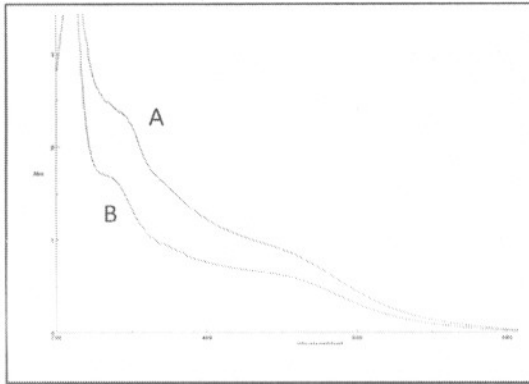
Tabel 1. Hasil pemeriksaan spektrometri gamma radioisotop dari larutan $H^{198}AuCl_4$

Isotop	E_γ (keV)	Jumlah cacahan	Data Acuan		
			E_γ (keV)	I (%)	$T_{1/2}$ (hari)
^{198}Au	411,90	8896	411,60	95,6	2,69

Hasil pemeriksaan menggunakan spektrometri gamma $H^{198}AuCl_4$ dari iradiasi Au foil ditampilkan Gambar 5 dan Tabel 1. Terlihat pada Tabel 1 dan Gambar 5 hasil iradiasi logam Au foil setiap proses iradiasi memberikan energi 411 Kev yang spesifik dengan energi dari radioisotop ^{198}Au . Hal ini menunjukkan kemurnian radionuklida yang dihasilkan dari iradiasi Au foil adalah 100 % radioisotop ^{198}Au dan tidak ditemukan radionuklida pengotor lainnya, adanya kemurnian ini disebabkan Au foil yang digunakan mengandung radioisotop alam ^{197}Au mendekati 100 % sehingga reaksi (n, γ) yang dihasilkan adalah $^{197}Au (n, \gamma) ^{198}Au$.

Karakterisasi spektrum UV/Vis dari $^{198}AuNP$ terbungkus PAMAM G4 yang dihasilkan dari reaksi $H^{198}AuCl_4$ dengan PAMAM G4 yang direduksi dengan sodium borohidrida ($NaBH_4$) ditampilkan pada Gambar 6.

Pada Gambar 6 terlihat terjadinya serapan yang maksimum pada panjang gelombang sekitar 280 nm, adanya serapan pada panjang gelombang dimungkinkan ion $^{198}Au^{3+}$ yang berasal dari $H^{198}AuCl_4$ telah direduksi oleh $NaBH_4$. Kemudian, nanopartikel emas-198 ($^{198}AuNP$) yang masuk bagian cavity PAMAM G4 menyebabkan nanopartikel emas tersebut akan terbungkus oleh PAMAM dendrimer yang memberikan serapan spesifik pada panjang gelombang sekitar 280 [Zhang]. Sedangkan terjadinya serapan yang meningkat pada panjang gelombang sekitar 550 nm menunjukkan terjadinya surface plasmon resonance (SPR) dari $^{198}AuNP$. Adapun spektrum UV/Vis hasil pemurnian $^{198}AuNP$ terbungkus PAMAM G4 menggunakan vivaspin 10000KD ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Spektrum UV A) $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 sebelum dimurnikan, B) $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 setelah dimurnikan

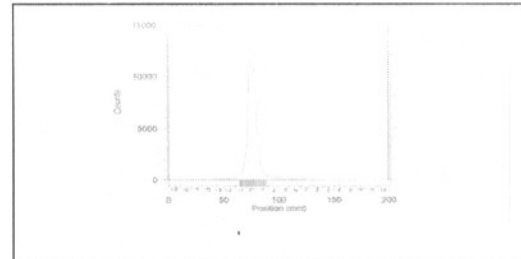
Tabel 2. Efisiensi pemurnian $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 menggunakan vivaspin 10000KD

Aktivitas Awal (μCi)	Aktivitas setelah dimurnikan (konsentrat) (μCi)	Aktivitas Filtrat (μCi)	Efisiensi (%)
222	205	0	92.34

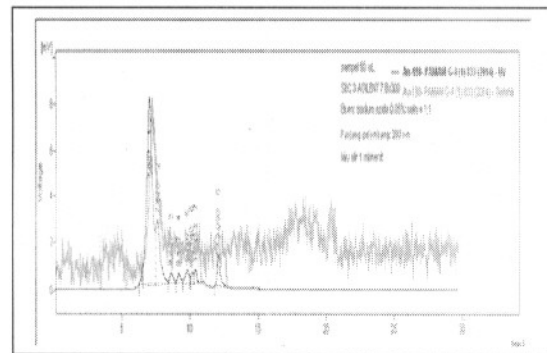
Berdasarkan Gambar 7 terlihat terjadinya penurunan serapan Spektrum UV/Vis setelah dimurnikan dengan vivaspin 10000 KD, terjadi fenomena dimungkinkan adanya penempelan $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 pada penyaringan vivaspin, hal ini didukung dari pengukuran aktivitas sebelum dan setelah pemurnian seperti yang ditampilkan Tabel 2.

Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada filtrat tidak terdapat aktivitas, ini menunjukkan bahwa semua $^{198}\text{AuNP}$ yang terbungkus tidak ada yang terlepas dari PAMAM G4, proses terbungkusnya $^{198}\text{AuNP}$ oleh PAMAM G4 didukung dari pemeriksaan radioaktivitas kromatogram $^{198}\text{AuNP}$ -PAMAM G4 hasil elektroforesis menggunakan Single Channel Analyser (SCA) dan pemeriksaan HPLC menggunakan kolom *size exclusion chromatography* (SEC) yang ditampilkan Gambar 8 dan Gambar 9. Dari Gambar 8 terlihat terdapat cacahan yang tinggi pada titik nol, fenomena ini menunjukkan bahwa telah terbentuk $^{198}\text{AuNP}$ yang bermuatan nol atau netral dengan demikian $^{198}\text{AuNP}$ telah terbungkus

oleh PAMAM G4. Sedangkan dari pengukuran *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) $^{198}\text{AuNP}$ telah terbungkus oleh PAMAM G4 mempunyai waktu *retention time* yang mendekati dengan hasil *retention time* cacahan nanopartikel $^{198}\text{AuNP}$ yaitu 7.0221



Gambar 8. Pemeriksaan radioaktivitas $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 kromatogram hasil elektroforesis menggunakan Single Channel Analyser (SCA)



Gambar 9. Pemeriksaan HPLC $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4

KESIMPULAN

Hasil karakterisasi $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus oleh PAMAM G4 menggunakan spektro UV/Vis memberikan serapan maksimum pada 280 nm dan adanya peningkatan serapan pada 550 nm dengan efisiensi pemurnian menggunakan vivaspin 10000KD 92,34 % sedangkan dari hasil uji elektroforesis dan HPLC memberikan nilai cacahan yang tertinggi pada titik 0 serta mempunyai *retention time* 7,0221 menggunakan HPLC, dari hasil karakterisasi diatas dapat disimpulkan pembuatan nanopartikel $^{198}\text{AuNP}$ terbungkus PAMAM G4 menggunakan metoda *bottom up* telah terbentuk proses *encapsuled* $^{198}\text{AuNP}$ oleh PAMAM G4

DAFTAR PUSTAKA

1. <http://kesehatan.kompasiana.com/medis/2013/05/02/obat-semprot-untuk-penderita-kanker-552390.html>.
2. Cai W, Hsu AR, Li ZB, et al. 2007b. *Are quantum dots ready for in vivo imaging in human subjects? Nanoscale Res Lett*, 2:265–81.
3. Cai W, Shin DW, Chen K, et al. 2006. *Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects. NanoLett*, 6:669–7
4. C. Burda, X. Chen, R. Narayanan, M.A. El-Sayed, *Chem. Rev.* 105 (2005) 1025.
5. M.C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 104 (2004) 293.
6. Khan, Mohamed. K, et al. (2008). *fabrication of [¹⁹⁸Au⁰] radioactive composite nanodevices and their use for nanobrachytherapy. science direct* 4: 57-69.
7. M. Zhao, L. Sun, R.M. Crooks, (1998) *Preparation of Cu nanoclusters within dendrimer templates, J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 4877.
8. Balogh, D.A. Tomalia, *Poly(amidoamine) dendrimer-templated (1998) nanocomposites. Synthesis of zero valent copper nanoclusters, J. Am. Chem. Soc.* 120 7355.
9. Fei Peng, Peng chao Gao, Xiangtao Wang. (2013) *Acid sensitive doxorubicin-PAMAM with tumor targeting profile Journal of Chinese Pharmaceutical science* .22(1): 81-88 .
10. H. Setiawan, A. Pujiyanto, H. Lubis, R. Ritawidya, Mujinah, D. Kurniasih, Witarti, Hambali, A. Mutalib, (2013) *Sintesis Nanopartikel Emas (Au⁰) Menggunakan PAMAM Dendrimer Generasi 3 dan Generasi 4 Sebagai Stabilisator, Seminar Nasional Kimia Terapan Indonesia, Solo* .
11. R. Ritawidya, A. Pujiyanto, Mujinah, Witari, H. Setiawan, M. Ramli D. Kurniasih, A. Yanuar, A. Mutalib, L.B. Kardono, (2012) *Synthesis and Characterization of Poly (Amidoamine) Dendrimers Encapsuled ¹⁹⁸Au Nanoparticles*, *atom Indonesia Vol38* No. 3118-126.
12. H. Setiawan, A. Pujiyanto, H. Lubis, R. Ritawidya, Mujinah, D. Kurniasih, Witarti, Hambali, A. Mutalib, *Pembuatan Larutan H¹⁹⁸AuCl₄ dari Logam Emas (foil), sebagai bahan Baku Utama Sintesis Nanopartikel Au-Pamam Dendrimer. Prosiding PPIPD IPTN, Yogyakarta, (2011), 1-7.*
13. M. Zhao, L. Sun, R.M. Crooks, *Journal American Chem Soc.* (1998) 120.
14. Anung Pujiyanto dkk, 2013, *Optimasi Preparasi nanopartikel emas (AuNp) Terbungkus Pamam dendrimer Generasi 4 . Pertemuan Ilmiah Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir* , 70-77.