

Sintesis Dan Karakterisasi Biokompatibilitas $\text{Si:Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Dengan Metode Hidrotermal Untuk Aplikasi *Bone Filler*

Gilang Daril Umami¹, Aminatun², Dwi Winarni³

¹ Program Studi Teknobiomedik Fakultas Sains dan Teknologi Universitas
Airlangga

² Program Studi Fisika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga

³ Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga

Email : malik_gilang@yahoo.com

Abstract

Accident and natural disaster become one cause of bone fracture. Bone filler become one solution for this bone fractures. In this study, hydroxyapatite and silicon-hidroksapatit for bone filler candidate has been done by hydrothermal method. Procedure of the research done by mixing calcium nitrate tetrahydrate was dissolved in distilled water and added NH_3 . Then, ammonium triphosphate was also dissolved in distilled water and added NH_3 . The two solutions are mixed for later stirrer for 30 minutes. For Si-HA samples, added TEOS before in stirrer. The addition of TEOS to the weight variation of 0; 0.2; 0.4; 0.6; 0.8. The next stage is the process of hydrothermal 200°C , washed, dried 100°C and 800°C sintering. Based on microscopic assay (XRD) indicated the formation of hydroxyapatite and tricalcium phosphate in all samples, no new peaks formed after the addition of silicon. FTIR results of hydroxyapatite detected phosphate (PO_4^{3-}), group carbonate (CO_3^{2-}) and hydroxyl groups (OH). FTIR results of silicon-hydroxyapatite on sample IV, which has a variety of samples of 0.6 wt% Si, detected functional groups at 812.849 cm^{-1} is indicated as Si-O vibrations. The results of MTT assay showed live cells in all samples. Samples of silicon-hydroxyapatite on a variation of 0.2% by weight Si has the maximum amount of live cells showed samples II 95.85473% more bioactive than other samples.

Keywords: bone fracture, silicon-hidroxyapatite, hydrothermal method, sintering, bone filler, bioactive.

Abstrak

Kecelakaan dan bencana alam menjadi salah satu penyebab dari patah tulang. *Bone filler* menjadi salah satu solusi untuk mengatasi patah tulang ini. Telah dilakukan sintesis hidroksiapatit dan silikon-hidroksiapatit kandidat *bone filler* dengan metode hidrotermal. Prosedur penelitian dilakukan dengan mencampurkan kalsium nitrat tetrahidrat yang dilarutkan dalam aquades dan ditambah NH_3 . Kemudian, ammonium trifosfat juga dilarutkan dalam aquades dan ditambah NH_3 . Kedua larutan ini dicampur untuk kemudian di *stirrer* selama 30 menit. Untuk sampel Si-HA, ditambahkan TEOS terlebih dahulu sebelum di *stirrer*. Penambahan TEOS dengan variasi berat sebesar 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8. Tahap selanjutnya adalah proses hidrotermal 200°C , dicuci, dikeringkan 100°C dan sintering 800°C . Berdasarkan uji mikroskopik (XRD) ditunjukkan terbentuknya hidroksiapatit dan trikalsium fosfat pada semua sampel, tidak terbentuk puncak baru setelah penambahan silikon. Hasil FTIR hidroksiapatit terdeteksi adanya gugus fosfat (PO_4^{3-}), gugus karbonat (CO_3^{2-}) dan gugus hidroksil (OH^-). Hasil FTIR silikon-hidroksiapatit pada sampel IV, sampel yang memiliki variasi Si sebesar 0,6 %berat, terdeteksi gugus fungsi pada $812,849\text{ cm}^{-1}$ diindikasikan sebagai vibrasi Si-O. Hasil uji MTT menunjukkan sel hidup pada semua sampel. Sampel silikon-hidroksiapatit pada variasi 0,2% berat Si memiliki sel hidup paling banyak sebesar 95,85473% menunjukkan sampel II lebih bioaktif dari sampel yang lain.

Kata kunci: patah tulang, silikon-hidroksiapatit, metode hidrotermal, sintering, *bone filler*, bioaktif.

PENDAHULUAN

Tingkat kecelakaan transportasi dan frekuensi bencana alam di Indonesia, dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir terbilang cukup tinggi. Kecelakaan transportasi dan kecelakaan tersebut dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya patah tulang. Jumlah kasus operasi patah tulang di RS Sanglah di Denpasar, pada bulan Januari, mencapai 24 orang. Jumlah tersebut hanya pasien yang masuk di IRD. Tiap satu kamar operasi di Instalasi Bedah Sentral (IBS), rata-rata pasien patah tulang tiap hari mencapai 2-3 pasien (Bali post, 2011).

Melihat cukup banyaknya kasus operasi patah tulang, diperlukan penanganan yang tepat pada kasus patah tulang atau kerusakan tulang. Hal ini merupakan pekerjaan yang serius sehingga membutuhkan material yang tepat untuk implan tulang, mengingat tulang memiliki fungsi yang penting sebagai penyokong tubuh. Material yang digunakan haruslah biokompatibel, tidak beracun dan berintegrasi dengan cepat. Dengan kata lain, material ini haruslah menyerupai sifat dari tulang asli.

Salah satu cara penanganan patah tulang atau kerusakan tulang itu adalah dengan menggunakan *bone graft*. *Bone graft* mempunyai fungsi mekanik dan biologi dikarenakan dapat membantu atau mengisi lubang (*void filler*) dan meningkatkan regenerasi tulang di tempat implantasi. *Bone graft* yang bagus harus memiliki beberapa karakteristik, antara lain: memiliki kemampuan untuk membentuk tulang, permukaannya harus dapat menstimulasi sel tulang untuk berdiferensiasi, mempunyai permukaan yang bioaktif sehingga jaringan tulang dapat beregenerasi. Dengan kata lain, material tersebut harus *osteogenic*, *osteoinductive* dan *osteoconductive*. *Bonegraft* dapat dibedakan menurut asalnya yaitu *autograft* jika jaringan tersebut diperoleh dari pasien itu sendiri, *allograft* jika jaringan tersebut diperoleh dari donor lain tetapi masih satu spesies, *xenograft* jika jaringan tersebut diperoleh dari donor lain dan berbeda spesies atau *bone graft* sintesis (*alloplastic*) (Botelho, 2005). Salah satu contoh dari *bone graft* sintesis (*alloplastic*) adalah *bone filler*, yaitu material implan osteokonduktif yang digunakan untuk mengisi rongga dan celah, contoh rongga di tulang kaki, tulang

belakang atau panggul, yang mengganggu stabilitas struktur tulang. Biasanya, rongga ini didapat dari cacat saat pembedahan atau cedera traumatis ke tulang.

Biokeramik menjadi salah satu jenis dari *bone graft* sintetis yang diminati. Hal ini dikarenakan biokeramik dapat digunakan untuk mengisi ruang, sebagai *coating* atau sebagai komposit. Biokeramik dapat dibagi berdasarkan reaksi biologis yang dimiliki, yaitu inert, bioaktif dan *resorbable*. Hidroksiapatit termasuk biokeramik yang bersifat bioaktif (Botelho, 2005).

Hidroksiapatit (HA) memiliki rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, adalah biokeramik yang sering digunakan dalam kedokteran gigi dan bedah ortopedi. Lebih dari dua dekade, banyak usaha yang telah dilakukan untuk membuat hidroksiapatit untuk aplikasi jaringan tulang karena biokompatibilitas dan bioaktivitasnya yang bagus (Kothapalli dalam Bang, 2009).

Silikon (Si) berperan dalam perkembangan tulang dan kerangka. Peran dari silikon dalam sistem kerangka pertama kali ditulis oleh Carlisle yang menemukan bahwa osteosit tulang tibia dari tikus dan mencit mengandung silikon sebanyak 0.5% berat (Coe, 2008). Silikon dalam tulang manusia terdapat sekitar $\leq 1\%$ berat dan termasuk elemen *trace level*. Meskipun jumlah silikon ini kecil, tapi silikon berperan dalam pertumbuhan atau kalsifikasi tulang (Pietak *et al.* dalam Aminian *et al.*, 2011), sehingga Si ditambahkan pada HA dan membentuk Si-HA untuk meningkatkan bioaktivitasnya.

Silikon-hidroksiapatit atau Si-HA dapat disintesis dengan berbagai cara, setiap cara memiliki keunggulan dan kelemahan. Ruys (Coe, 2008) melakukan sintesis Si-HA dengan metode sol-gel. Namun metode ini menimbulkan fase sekunder seiring dengan pemberian silikon. Boyer *et al.*, 1997 menggunakan metode *solid state reaction*, namun ion sekunder, seperti lantanum atau sulfat, ikut tercampur. Gibson *et al.*, 1999 dan Kim *et al.*, 2003 menggunakan metode *wet-chemical*, namun bila di sintering dalam suhu tinggi akan mengakibatkan ukuran kristal yang lebih besar. Tian *et al.*, 2008 menggunakan metode *mechanochemical*, namun temperatur panas dari metode ini tidak dapat diatur (Aminian *et al.* 2011).

Metode selain yang disebutkan di atas adalah metode hidrotermal. Metode hidrotermal biasanya dapat menghasilkan derajat kristalinitas yang tinggi dan rasio Ca/P yang dekat dengan nilai stokiometri. Ukuran kristal yang dihasilkan melalui metode ini memiliki rentang dari nanometer sampai mikrometer. (C. M. Botelho *et al.* dalam Aminian *et al.*, 2011). Kenyataannya, hanya metode hidrotermal dan presipitasi yang menyebabkan pembentukan bahan monofase (M. Palard, 2008).

Berdasarkan kajian terhadap berbagai metode sintesis Si-HA seperti yang disebutkan di atas maka pada penelitian kali ini, akan dilakukan sintesis Si-HA dengan metode hidrotermal menggunakan hidroksiapatit sintetis dan variasi % berat Si sebesar $\leq 1\%$ berat, sehingga diharapkan diperoleh jumlah Si yang tepat dan dapat meningkatkan bioaktivitas untuk dikembangkan sebagai biomaterial implan tulang.

BAHAN DAN METODE

1. Bahan

Bahan yang digunakan untuk pembuatan sampel dalam penelitian ini yaitu kalsium nitrat tetrahidrat $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, ammonium trifosfat $[(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4]$, aquades, larutan NH_3 , dan *Tetra ethyl ortho silicate* $[\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4]$. Untuk MTT assay dibutuhkan sel BHK 21, larutan MTT (3-(4, 5 dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), medium kultur *Dulbecco's Modification of Eagle's Medium* (DMEM), *Phosphate Buffered Saline* (PBS), *Bovine Serum* 5%, EMS 5%, *versence trypsin* 0,25% DMSO (*dimetil sulfoxida*).

2. Metode

Metode sintesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode hidrotermal sebagaimana yang dilakukan oleh Aminian *et al.* (2011). Pembuatan sampel dimulai dengan menyiapkan kalsium nitrat tetrahidrat yang dilarutkan dalam aquades dan di tambah NH_3 sampai pH lebih dari 10. Kemudian, ammonium trifosfat juga dilarutkan dalam akuades dan ditambah

NH₃ sampai pH lebih dari 11. Kedua larutan ini dicampur untuk kemudian di *stirrer* selama 30 menit. Untuk sampel Si-HA, ditambahkan TEOS terlebih dahulu sebelum di *stirrer*. Variasi komposisi dari TEOS dan HA untuk mensintesis Si-HA ditunjukkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Variasi komposisi Si-HA

Nama Sampel	% berat TEOS	Ca(NO ₃) ₂		(NH ₄) ₃ PO ₄		TEOS	
		mol	g	mol	g	mol	g
I	0	0,025	5,9	0,0150	2,235	0	0
II	0,2	0,025	5,9	0,0148	2,2052	0,000175	0,0364
III	0,4	0,025	5,9	0,0146	2,1754	0,00035	0,0728
IV	0,6	0,025	5,9	0,0144	2,1456	0,000525	0,1092
V	0,8	0,025	5,9	0,0142	2,1158	0,000725	0,1508

Larutan awal dari HA dan Si-HA disintesis dengan metode hidrotermal menggunakan *autoclave* dan oven. Larutan tersebut dimasukkan dalam *autoclave* dan ditutup rapat. Kemudian *autoclave* dimasukkan dalam oven dalam suhu 200°C selama 8 jam. Presipitat hasil kemudian dicuci tiga kali, dan kemudian dikeringkan dalam suhu 100°C selama 12 jam. Tiap sampel kemudian disintering dalam suhu 800°C selama satu jam (Aminian *et al.*, 2011).

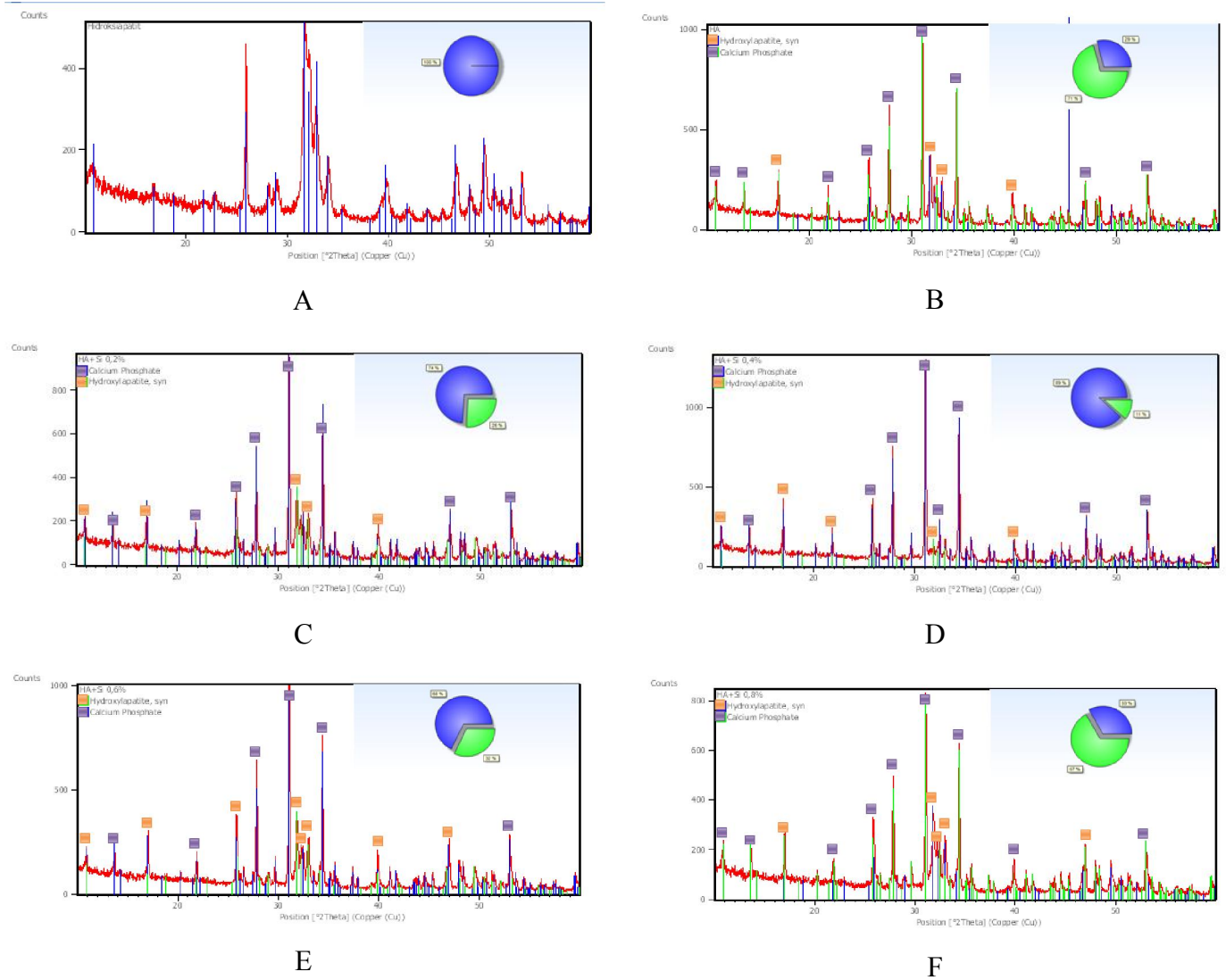
1. Karakterisasi

Sampel dilakukan beberapa uji, antara lain uji mikro menggunakan XRD dan FTIR, dan uji sitotoksik MTT *Assay* menggunakan sel fibroblas. Hasil dari masing-masing uji diamati dan dianalisa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

a. Uji XRD



Gambar 1. Grafik *search match* XRD sampel HA sebelum sinterring (A); sampel I (B); sampel II (C); sampel III (D); sampel IV (E); sampel V (F)

Tabel 2. Persen fraksi volume HA dan TKF dalam tiap sampel

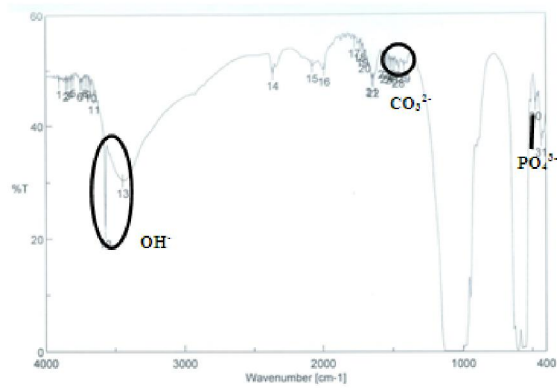
Sampel	Persen fraksi volume (%)	
	HA	TKF
I	29	71
II	26	74
III	11	89
IV	32	68
V	33	67

Tabel 3. Parameter kisi dari HA dan Si-HA

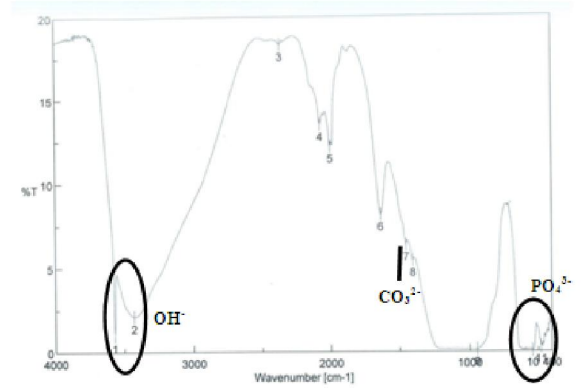
Parameter	ICSD	Sampel I	Sampel II	Sampel III	Sampel IV	Sampel V
Konstanta kisi						
a = b	9,419	9,419	9,406	9,349	9,406	9,405
c	6,880	6,897	6,872	6,809	6,870	6,872

Gambar 1 menunjukkan bahwa sampel I sampai V memunculkan hidroksiapatit (HA) $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ dengan tanda (■) di puncaknya dan trikalsium fosfat (TKF) $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ dengan tanda (■) di puncaknya. Persen fraksi volume HA dan TKF setelah *search match* dalam tiap sampel ditunjukkan dalam Tabel 2. Salah satu hasil *refinement* dari program PCW adalah parameter-parameter kisi kristal, seperti yang terlihat di Tabel 3. Dapat dilihat bahwa terjadi sedikit penurunan pada parameter kisi a dan c. Sampel I memiliki nilai parameter kisi yang hampir mendekati nilai parameter kisi HA ($a = 9,419 \text{ \AA}$ dan $c = 6,880 \text{ \AA}$) (Dewi, 2009). Sampel II sampai V menunjukkan penurunan pada nilai parameter kisi a dan c dibandingkan dengan sampel I.

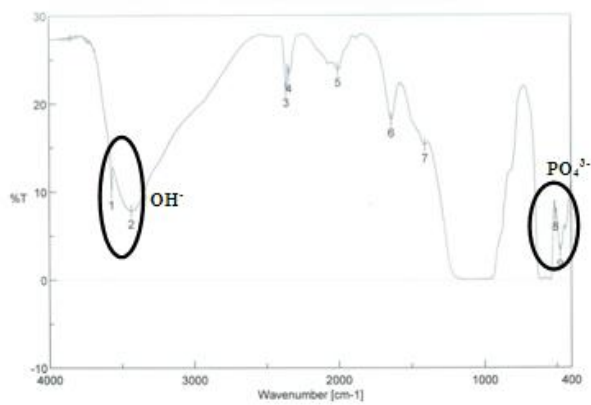
b. Uji FTIR



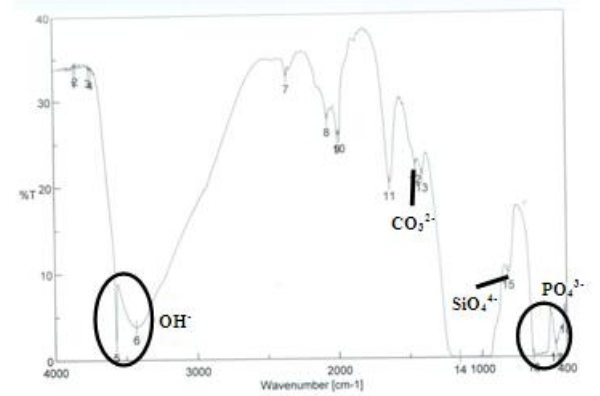
A



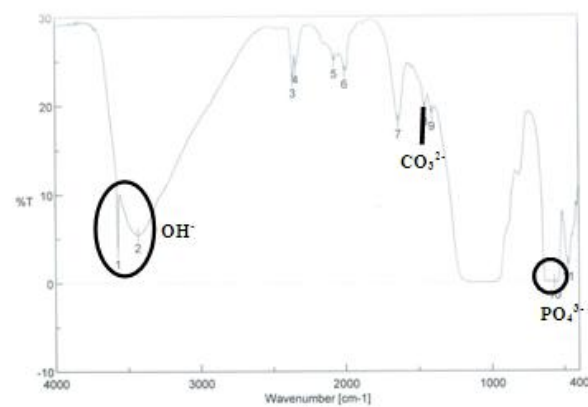
B



C



D



E

Gambar 2. . Grafik FTIR sampel I (A); sampel II (B); sampel III (C); sampel IV (D); sampel V (E)

Dari uji FTIR diketahui bahwa untuk sampel I yang merupakan HA dan sampel II sampai IV yang merupakan Si-HA (variasi 0,2% - 0,8%) masing-masing menunjukkan gugus serapan karakteristik. Spektrum FTIR karakteristik HA ditunjukkan oleh frekuensi serapan OH^- pada $3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, PO_4^{3-} pada $1100\text{-}960\text{ cm}^{-1}$ dan $660\text{-}450\text{ cm}^{-1}$, CO_3^{2-} pada $1550\text{-}1410\text{ cm}^{-1}$ yang berkaitan dengan HA (Aminian *et al*, 2011). Spektrum FTIR karakteristik dari sampel I sampai V ditunjukkan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Puncak spektra sampel I sampai V

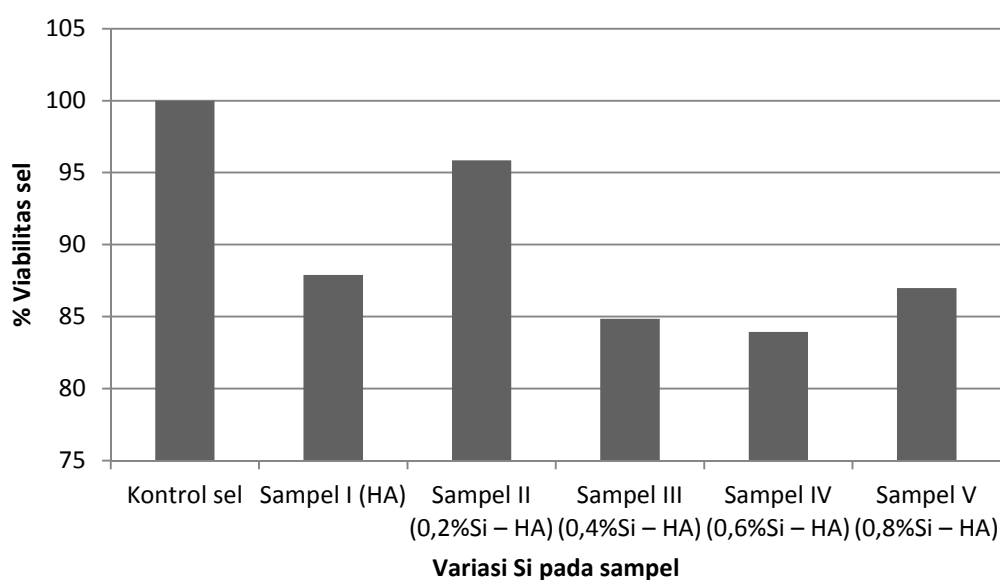
Gugus fungsi	Wavenumber (cm^{-1})				
	Sampel I	Sampel II	Sampel III	Sampel IV	Sampel V
OH^-	3571,52 ; 3446,17	3570,56 ; 3430,74	3570,56 ; 3434,6	3570,56 ; 3430,74	3570,56 ; 3433,64
PO_4^{3-}	473,439	543,828 ; 480,188	508,151 ; 477,296	638,323 ; 479,224	568,898
CO_3^{2-}	1540,85 ; 1521,56 ; 1507,1 ; 1488,78 ; 1456,96 ; 1418,39	1454,06	-	1455,99	1455,99
SiO_4^{4-}	-	-	-	812,849	-

c. Uji MTT Assay

MTT assay digunakan sebagai uji toksisitas dari sampel yang disintesis. Hasil dari uji toksisitas dibaca menggunakan *ELISA Reader*. Hasil pembacaan *ELISA Reader* dari sampel HA dan Si-HA menunjukkan bahwa sampel tidak bersifat toksik pada sel fibroblas, hal ini ditunjukkan oleh presentase sel yang hidup masih diatas 60% ($\geq 60\%$) yaitu densitas optik dari perlakuan masih mendekati densitas optik dari kontrol sel. Presentase sel hidup ditunjukkan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Persentase sel fibroblas dengan MTT *assay*

SAMPEL	<i>Optical Density (OD)</i>	% sel hidup
I	0.21425	87.8944
II	0.241375	95.85473
III	0.203875	84.8496
IV	0.20075	83.9325
V	0.211125	86.97726



Gambar 3. Grafik variasi pesentase Si terhadap viabilitas sel

2. Pembahasan

Sintesis hidroksiapatit (HA) dan silikon-hidroksiapatit (Si-HA) menggunakan metode hidrotermal pada suhu 200°C selama 8 jam tanpa sintering menghasilkan hidroksiapatit 100%. Setelah dilakukan sintering 800°C selama 1 jam, terdeteksi trikalsium fosfat (TKF) pada sampel I sampai sampel V. TKF yang muncul disini diduga merupakan deformasi dari HA karena HA hasil sintesis masih termasuk stabil sampai pada suhu 750°C dan akan terdekomposisi menjadi TKF jika melampaui suhu tersebut (Jain, 2010). Data penelitian

menunjukkan bahwa terjadi penurunan pada nilai parameter kisi a dan c. Hal ini diduga disebabkan oleh terdeformasinya HA menjadi TKF, mengingat adanya perbedaan jumlah ion Ca dan P pada HA dan TKF. HA memiliki ion 10 Ca dan 6 P sedangkan TKF memiliki ion 3 Ca dan 3 P.

Tidak terdeteksinya puncak Si pada sampel yang lain, diduga dapat disebabkan campuran larutan yang kurang homogen sehingga Si tidak terikat secara sempurna dalam struktur HA. Hal lain yang dapat mempengaruhi tidak terdeteksinya SiO_4^{4-} dalam uji FTIR adalah temperatur sintering. Dalam sintering suhu tinggi, keramik oksida logam terkadang dapat terdekomposisi karena proses dehidrasi atau oksidasi melalui interaksi dengan gas lingkungan (Kokubo, 2008).

Hasil uji MTT menunjukkan tidak adanya sifat toksik pada semua sampel. Sampel I yang merupakan HA bersifat tidak toksik karena memang HA memiliki biokompatibilitas yang baik untuk kontak dengan jaringan tulang. Sampel II sampai V merupakan sampel variasi %berat Si. Keempat variasi sampel ini menunjukkan bahwa penambahan Si pada HA tidak bersifat toksik pada sel fibroblas. Nilai densitas optik sampel yang semakin dekat dengan nilai densitas optik kontrol sel menunjukkan semakin banyak sel yang hidup. Berdasarkan Gambar 4.13, viabilitas sel terbanyak terdapat pada sampel II (0,2%Si – HA). Hal ini menunjukkan bahwa sampel II juga bersifat lebih bioaktif daripada sampel yang lain. Nilai uji MTT dalam penelitian ini masih lebih tinggi dibandingkan dengan nilai uji MTT dari penelitian sebelumnya, Aminian *et al*, 2011. Nilai %sel hidup HA pada penelitian ini sebesar 87,8944% dibanding nilai %sel hidup HA pada penelitian Aminian, sebesar 54,98%. Sedangkan %sel hidup untuk variasi 0,8% berat Si bernilai 86,97726% dibanding nilai %sel hidup variasi 0,8% berat Si penelitian Aminian sebesar 79,54%.

KESIMPULAN

1. Hidroksiapatit dan silikon-hidroksiapatit dapat disintesis dengan metode hidrotermal, namun memunculkan fase sekunder yaitu trikalsium fosfat (TKF).
2. Hasil XRD menunjukkan penambahan silikon tidak menunjukkan puncak difraksi baru dan terjadi penurunan pada parameter kisi a dan c. Hasil FTIR menunjukkan gugus karakteristik OH^- , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} yang termasuk dalam hidroksiapatit. Puncak dari gugus Si-O muncul pada sampel IV pada $812,849\text{ cm}^{-1}$.
3. Hasil MTT *assay* menunjukkan semua sampel tidak toksik pada sel fibroblas. %sel hidup paling besar ditunjukkan pada sampel II (0,2%Si – HA).

SARAN

1. Penggunaan variasi suhu dan lama waktu sintering sehingga kemunculan trikalsium fosfat dapat dihindari.
2. Pengujian FTIR sebelum dan sesudah sintering untuk membandingkan kemunculan puncak SiO_4^{4-} .
3. Variasi silikon lebih kecil dari 0,2% silikon-hidroksiapatit untuk mengetahui pengaruhnya pada viabilitas sel yang dihasilkan.
4. Penggunaan sel osteoblas atau uji histologi agar memiliki data pendukung yang lebih banyak untuk dijadikan kandidat bahan implan *bone filler*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Ibu Aminatun, Ibu Dwi Winarni, Ibu Retna Apsari dan semua pihak yang telah membantu terselesaikannya *fullpaper* ini.

DAFTAR PUSTAKA

Aminian, Alieh, Mehran Solati-Hashjin, Ali Samadikuchaksaraei, Farhad Bakhshi, Fazel Gorjipour, Arghavan Farzdi, Fattolah Moztarzadeh, Martin Schmiicker. 2011. *Synthesis of silicon-substituted hydroxyapatite by a*

- hydrothermal method with two different phosphorous sources*. Ceramic International 37 page 1219-1229.
- Anonim. 2011. *Pasien Bedah Ortopedi di RS Sanglah Antre Sampai 24 Orang, Kebanyakan Multitrauma*. <http://www.balipost.co.id/mediadetail.php?module=detailberitaminggu&kid=24&id=47658.html> [diakses pada tanggal 30 Desember 2011].
- Bang, Le Thi. 2009. *Synthesis And Characterization Of Hydroxyapatite (Ha) And Silicon Substituted Hydroxyapatite (Si-Ha) Produced By A Precipitation Method*. Thesis of AUN/SEED-Net, Penang.
- Botelho, Cláudia Manuela da Cunha Ferreira. 2005. *Silicon-Substituted Hydroxyapatite for Biomedical Applications*. Thesis of Faculdade de Engenharia Universidade do Porto. Thesis of Faculdade de Engenharia Universidade do Porto.
- Coe, Samuel Christopher, BSc (Hons). 2008. *The Deposition, Characterisation and Biocompatibility of Hydroxyapatite and Silicon Doped Hydroxyapatite Thin Film Coatings for Orthopaedic Applications*. Thesis of The University of Nottingham.
- Dewi, Setia Utami. 2009. *Pembuatan Komposit Kalsium Fosfat – Kitosan dengan Metode Sonikasi*. Tesis Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Jain, Sakshi. 2010. *Processing of Hydroxyapatite by Biomimetic Process*. Thesis of Department of Ceramic Engineering National Institute of Technology Rourkela.
- Kokubo, Tadashi. 2008. *Bioceramics and their clinical applications*. England. Woodhead Publishing Limited, Abington Hall, Abington.
- Palard, Mickael, Eric Champion, Sylvie Foucaud. 2008. *Synthesis of silicated hydroxyapatite $Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)_x(OH)_{2-x}$* . Journal of Solid State Chemistry vol 181 page 1950-1960.