

Sintesis Komposit Fe₃O₄/Hidroksiapatit Menggunakan Metode Presipitasi dengan Variasi Rasio Ca/P dan Kecepatan Pengadukan

Adha Widoni¹, Ahmad Fadli², Komalasari²

¹Mahasiswa Jurusan Teknik Kimia, ²Dosen Jurusan Teknik Kimia

Laboratorium Material dan Korosi

Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Riau

Kampus Bina Widya Jl. HR. Soebrantas KM 12,5 Simpang Baru, Panam, Pekanbaru, 28293

E-mail: adho.doni20@gmail.com

ABSTRACT

Fe₃O₄/Hydroxyapatite composite can be applied in the biomedical field especially for drug delivery systems. The purpose of this research was to determine the effect of Ca/P ratio and stirring rate for the composite magnetite/hydroxyapatite characteristic. Synthesis of Fe₃O₄/Hydroxyapatite composites using the precipitation method. Variation of Ca/P ratio 0.67; 1.67; 2.67 and stirring rate of 400 rpm, 600 rpm, 800 rpm. 20.35 mmol (NH₄)₂HPO₄ solution with 150 ml was added to mixed the magnetite suspension and 34 mmol Ca(NO₃)₂·4H₂O solution. NH₄OH was added to the solution until pH 11 and then, the suspension was aged for one day. The magnetic suspension was washed with distillate water until pH neutral. The precipitate was dried and sintered at temperature 400 °C until composite powder obtained. Composite powder was characterized by X-ray diffraction (XRD), and vibrating sample magnetometer (VSM). Increasing of Ca/P ratio from 0.67 to 1.67 increased the crystal size and crystallinity of the composite, then decreased the size of the crystal and crystallinity at the Ca/P ratio 2.67. Crystallinity is obtained at 75.47% - 81.77%. While the effect of stirring rate from 400 rpm to 600 rpm increased the crystal size from 20.75 nm to 25.23 nm, Then, decreased at stirring rate of 800 rpm by 21.68 nm. Fe₃O₄/Hydroxyapatite composite were superparamagnetic with saturation magnetization (Ms) 11.97 emu/gr.

Keywords: Drug Delivery, Hydroxyapatite, Magnetite, Magnetic Properties

1. Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyakit yang sangat mematikan. Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Cancer Incidence, Mortality and prevalence*), *International Agency for Research on Cancer* (IARC), diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker diseluruh dunia [*International Agency for Research on Cancer*, 2012]. Di Indonesia sendiri, menurut data Balitbang Kementerian Kesehatan [2013], terdapat 347.792 orang atau sekitar 1,4% dari jumlah penduduk Indonesia yang menderita kanker.

Teknologi nanopartikel yang saat ini dikembangkan dalam bidang biomedis

yaitu *drug delivery systems* (sistem pengantar obat). *Drug delivery* merupakan teknologi yang dirancang untuk pengantaran obat menuju target pengobatan dan pelepasan obat secara terkontrol pada waktu dan lokasi tubuh yang diinginkan, sehingga dapat mengurangi efek samping berupa matinya sel-sel sehat [Arruebo dkk, 2007].

Menurut Govindan dkk [2017], material yang telah banyak mendapatkan perhatian ilmiah untuk sistem *drug delivery* yaitu *magnetite* (Fe₃O₄). Nanopartikel magnetik berupa oksida besi Fe₃O₄ banyak memiliki manfaat dibidang biomedis karena memiliki sifat saturasi magnet superparamagnetis yang tinggi,

koersivitasnya yang rendah, serta memiliki sifat *low toxicity* pada tubuh. Dalam bidang biomedis, *magnetite* tidak hanya dimanfaatkan sebagai *drug delivery* tetapi juga dapat dimanfaatkan sebagai agen pencerah pada MRI (*magnetic resonance imaging*) dan *hyperthermia cancer treatment* [Arruebo dkk, 2007]. Hal ini dikarenakan sifat *magnetite* memiliki solubilitas tinggi dalam air dan superparamagnetis yang membuat *magnetite* dapat dikendalikan dengan medan magnet eksternal menuju sel target dan mampu dipisahkan dari lingkungan sel kanker dengan menggunakan medan magnet luar. Oleh karena itu, Fe_3O_4 dianggap sebagai material yang paling menguntungkan untuk aplikasi biomedis.

Penggunaan *magnetite* (Fe_3O_4) secara langsung sangat tidak disarankan karena akan terbentuk *biofouling* partikel didalam plasma darah yang menyebabkan aglomerasi [Ansar dkk, 2012]. Apabila magnetit terkontak langsung dengan tubuh dapat menyebabkan *oxidative stress* dengan melepaskan oksigen reaktif [Govindan dkk, 2017]. Gu dkk [2014] mengatakan bahwa penggunaan langsung Fe_3O_4 dapat menyebabkan efek ledakan pada pembawa obat sebelum obat sampai pada target penyakit, sehingga jumlah obat yang mencapai target sangat kecil.

Pada saat ini upaya yang dikembangkan untuk menutupi kelemahan dari nanopartikel Fe_3O_4 yakni dengan cara membuat formulasi baru komposit. Penggunaan polimer untuk pelapisan nanopartikel Fe_3O_4 telah banyak dilakukan. Namun, lapisan polimer dapat dengan mudah larut karena perubahan pH, dan suhu dalam tubuh. Hidroksiapatit telah diakui sebagai material yang biokompatibel, bioaktif dan *biodegradable* yang paling cocok digunakan sebagai material pelapis Fe_3O_4 [Mondal dkk, 2017]. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh rasio Ca/P dan kecepatan pengadukan terhadap sifat kristalinitas, sifat magnet dan morfologi untuk bisa diaplikasikan dalam sistem *drug delivery*.

2. Metode Penelitian

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (besi (II) klorida tetrahidrat), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (besi (III) klorida heksahidrat), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (kalsium nitrat tetrahidrat), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (diammonium fosfat) yang diperoleh dari Merck (Germany). Kemudian NH_4OH (amonias) 25% dan *aquadest*.

2.2 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu buret, cawan penguap, *furnace*, gelas kimia 500 ml, gelas ukur 100 ml, gelas ukur 10 ml, *hot plate*, labu ukur 250 ml, *mechanical stirrer* Heidolph, magnet, oven, pH meter, statif dan klem.

2.3 Prosedur Penelitian

2.3.1 Sintesis Partikel Fe_3O_4

Langkah awal dalam sintesis partikel Fe_3O_4 yaitu sebanyak 9,25 mmol $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dilarutkan dengan 150 ml *aquadest* dan dimasukkan kedalam gelas piala. Kemudian sebanyak 18,5 mmol $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ yang telah dilarutkan dengan 150 ml *aquadest* dimasukkan secara perlahan kedalam gelas piala. Campuran diaduk menggunakan *impeller* tipe turbin selama 30 menit dan dipanaskan pada suhu 80°C dengan penambahan NH_4OH 25% untuk pengontrolan pH pada pH 10. Setelah mencapai pH 10, campuran kemudian diaduk selama 90 menit sambil dipanaskan pada suhu 90°C . Larutan kemudian didiamkan dan dilakukan pemisahan *magnetite* dengan cara dekantasi dari larutan dengan menggunakan magnet. Suspensi *magnetite* yang dihasilkan kemudian dicuci dengan *aquadest*. Presipitat di keringkan menggunakan oven pada suhu 120°C selama 2 jam

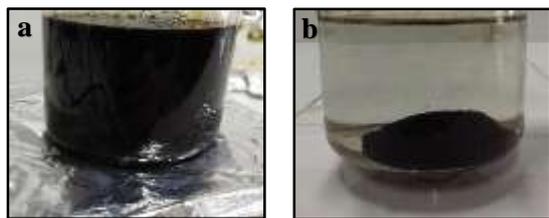
2.3.2 Sintesis Komposit $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HA}$

Partikel *magnetite* yang telah disintesis disuspensi dengan 50 ml *aquadest* dan dimasukkan kedalam gelas piala 500 ml. Kemudian kedalam gelas piala akan ditambahkan dengan

Ca(NO₃)₂·4H₂O sesuai variabel, yang dilarutkan dengan 100 ml *aquadest*. Larutan kemudian diaduk menggunakan *mechanical stirrer* dengan kecepatan yang divariasikan selama 30 menit sambil ditambahkan (NH₄)₂HPO₄ yang telah dilarutkan dengan 100 ml *aquadest* secara perlahan. Larutan dijaga pada pH 11 dengan menambahkan larutan amonia 25%. Larutan kemudian diaduk selama 2 jam dan dipanaskan pada suhu 90°C. Campuran kemudian didinginkan hingga mencapai suhu ruang dan di *aging* selama 1 hari. Presipitat yang dihasilkan kemudian dipisahkan menggunakan magnet dengan cara dekantasi. Presipitat dicuci menggunakan *aquadest* hingga mencapai pH netral. Setelah itu, presipitat kemudian dikeringkan pada suhu 120°C selama 12 jam. Bubuk komposit Fe₃O₄/hidroksiapatit dikalsinasi pada suhu 400°C selama 3 jam.

3. Hasil dan Pembahasan

Metode yang digunakan dalam sintesis komposit Fe₃O₄/Hidroksiapatit ini adalah metode presipitasi. Gambar 3.1 menunjukkan hasil sintesis Fe₃O₄ ditandai dengan larutan yang berwarna hitam. Warna hitam terbentuk ketika larutan FeCl₃ dan FeCl₂ diberikan senyawa ammonia, yang dimana partikel *magnetite* mulai tersuspensi pada suasana basa.



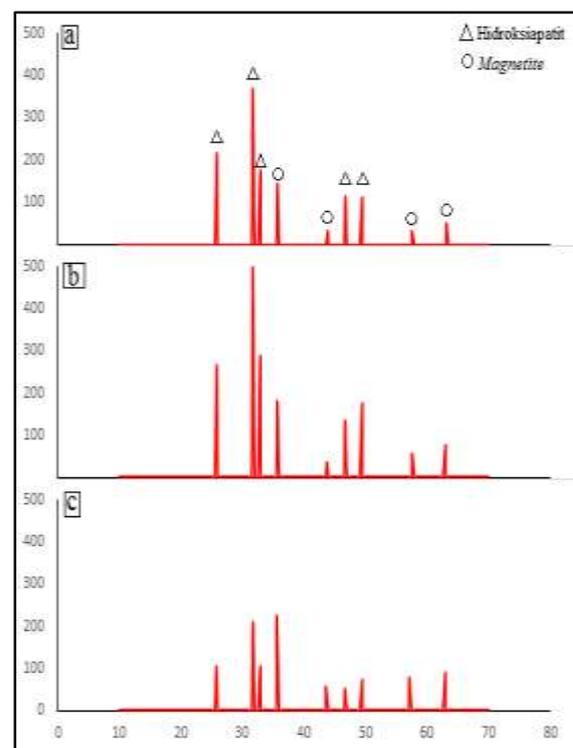
Gambar 3.1 Hasil Sintesis Fe₃O₄ (a) Tanpa Adanya Magnet Eksternal, (b) Ketika Didekatkan dengan Magnet Eksternal.

Adanya sifat magnet pada material *magnetite* dapat dideteksi dari sifat magnet yang muncul pada saat mendekati magnet eksternal dengan larutan (Gambar 3.1 b). Hal ini membuktikan bahwa sampel *magnetite* yang dihasilkan telah memiliki sifat paramagnetis, yaitu material yang

mengandung momen magnet dan dapat ditarik kuat oleh suatu magnet.

3.1 Pengaruh Rasio Ca/P dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Ukuran Kristal dan Kristalinitas Komposit Fe₃O₄/HA

Pada Gambar 3.2 terlihat bahwa pada difratogram dengan variasi rasio Ca/P mempunyai bentuk pola yang sama. Terlihat bahwa pada rasio Ca/P 0,67 ; 1,67 ; dan 2,67, intensitas tertinggi untuk hidroksiapatit didapat pada sudut 2θ sebesar 31,7°, sedangkan intensitas tertinggi untuk *magnetite* didapat pada sudut 2θ sebesar 35,6°. Puncak yang tinggi menunjukkan bahwa sampel memiliki kristalinitas yang tinggi [Hariyanto dkk, 2018].



Gambar 3.2 Pola Difraksi Komposit Fe₃O₄/Hidroksiapatit Pada Kecepatan Pengadukan 400 rpm (a) Ca/P 0,67; (b) Ca/P 1,67; (c) Ca/P 2,67.

Berdasarkan Gambar 4.4 (a), (b), dan (c), memperlihatkan difraktogram yang diperoleh dari karakterisasi dengan XRD. Intensitas yang paling tinggi terdapat pada rasio Ca/P 1,67 dengan tinggi puncak

hidroksiapatit sebesar 498,33 cts dan tinggi puncak *magnetite* 180,28 cts, kemudian diikuti dengan rasio Ca/P 0,67 dan 2,67 sebesar 368,07 cts dan 209,95 cts untuk hidroksiapatit, sedangkan untuk *magnetite* didapat sebesar 144,24 cts dan 224,58 cts. Peningkatan intensitas puncak hidroksiapatit pada rasio Ca/P 1,67 terjadi karena persentase kandungan *magnetite* yang dihasilkan lebih sedikit dibandingkan rasio Ca/P 0,67 dan 2,67. Lin dkk [2013] mengatakan, Semakin banyak kandungan *magnetite* menyebabkan menurunnya intensitas puncak dari hidroksiapatit dan meningkatkan intensitas dari *magnetite*.

Penentuan ukuran diameter kristal Hidroksiapatit dan *Magnetite* dilakukan dengan menggunakan data hasil analisa XRD dan berikutnya dihitung dengan persamaan *scherrer*:

$$D = \frac{\lambda k}{\beta \cos \theta}$$

Tabel 3.1 Ukuran Kristal Hidroksiapatit dan *Magnetite*

Rasio Ca/P	Kecepatan Pengaduk (rpm)	Ukuran Kristal HA (nm)	Ukuran Kristal <i>Magnetite</i> (nm)
0,67	400	21,75	20,59
	600	26,60	28,11
	800	23,00	12,55
1,67	400	20,75	23,10
	600	25,23	27,20
	800	21,68	21,70
2,67	400	18,41	18,29
	600	21,83	20,15
	800	17,34	13,30

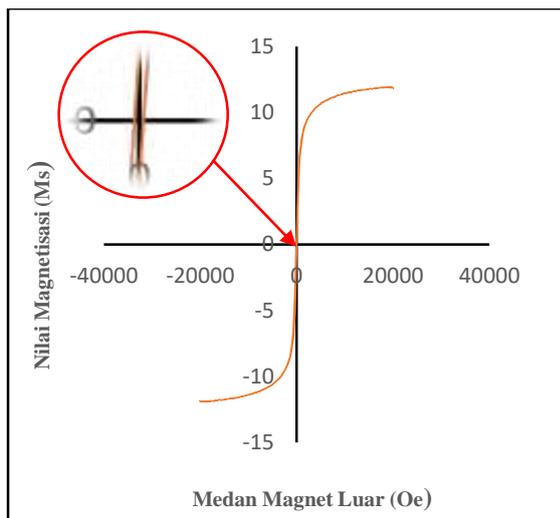
Pada Tabel 3.1 dapat dilihat bahwa semakin besar rasio Ca/P yang digunakan mengakibatkan penurunan ukuran diameter kristal. Menurut Pham dkk [2013], Semakin tinggi rasio Ca/P yang digunakan pada sintesis hidroksiapatit, ukuran partikel yang didapat akan semakin kecil. Perubahan ukuran kristal juga bergantung pada konsentrasi reaktan yang digunakan.

Kecepatan pengadukan yang semakin tinggi dari 400 rpm ke 600 rpm menyebabkan ukuran kristal hidroksiapatit

dan *magnetite* semakin besar. Ukuran kristal hidroksiapatit meningkat dari 20,75 nm menjadi 25,23 nm. Hasil yang didapat sama dengan penelitian yang dilakukan Rahayu dkk [2018]. Kenaikan ukuran kristal tersebut menurut Rahayu dkk [2018] terjadi karena kecepatan pengadukan yang semakin cepat dapat membuat pembentukan struktur kristal menjadi lebih sempurna. Akan tetapi, ukuran kristal hidroksiapatit dan *magnetite* mengalami penurunan dengan kecepatan pengadukan yang semakin tinggi dari kecepatan pengadukan 600 rpm ke pengadukan 800 rpm. Penurunan ukuran kristal tersebut terjadi dikarenakan kecepatan pengadukan yang terlalu tinggi. Rahayu dkk [2018] mengatakan, kecepatan yang terlalu tinggi juga dapat merusak struktur kristal yang terbentuk, sehingga ukuran kristal yang dihasilkan semakin kecil. Struktur kristal *magnetite* mengikuti pola spinel terbalik dengan parameter kisi $a = b = c = 8,2634 \text{ \AA}$, sedangkan struktur hidroksiapatit mengikuti pola heksagonal dengan parameter kisi $a = b = 9,432 \text{ \AA}$ dan $c = 6,881 \text{ \AA}$ [01-072-1243 dan 01-076-2950].

3.2 Analisa Kemagnetan Komposit $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HA}$

VSM (*Vibrating Sample Magnetometer*) merupakan salah satu metode yang digunakan untuk mengukur kekuatan magnet dari sampel. Dalam penelitian ini, sifat yang paling penting yang terdapat pada komposit *magnetite*/Hidroksiapatit ini adalah sifat dari magnetiknya. Hal ini dikarenakan Sifat magnetik tersebut akan berhubungan dengan kemampuan partikel komposit untuk menjadi agen *drug delivery*, yang mana dalam sistem pengantar obat membutuhkan suatu sifat magnet untuk dapat mengantarkan obat menuju sel target penyakit dengan menggunakan medan magnet eksternal [Arruebo dkk, 2007].



Gambar 3.3 Kurva *Hysteresis Loop* Komposit Fe_3O_4 /Hidroksiapatit dengan Rasio Ca/P 1,67 Pada Kecepatan Pengadukan 600 rpm.

Gambar 3.3 merupakan kurva magnetisasi dari komposit Fe_3O_4 /Hidroksiapatit yang diperoleh dari pengukuran menggunakan VSM pada temperatur ruang. Pada kurva magnetisasi tersebut dapat dilihat nilai magnetisasi saturasi (Ms) pada rasio Ca/P 1,67 dengan kecepatan 600 rpm sebesar 11,97 emu/gr. Hal ini menunjukkan bahwa komposit yang dihasilkan dapat diaplikasikan untuk *drug delivery*. Menurut beberapa penelitian yang ada, nilai magnetisasi saturasi standar yang dapat digunakan untuk aplikasi *drug delivery* maupun *Hyperthermia* yaitu sebesar 10 – 30 emu/gr [Aval dkk, 2016].

4. Kesimpulan

Peningkatan rasio Ca/P dalam komposit akan menurunkan ukuran kristal. Sedangkan semakin tinggi kecepatan pengadukan daari 400 rpm – 600 rpm meningkatkan ukuran kristal dan menurun pada kecepatan 800 rpm. Ukuran partikel yang dihasilkan sebesar 15 nm yang sudah memenuhi kriteria untuk aplikasi *drug delivery*.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kemenristekdikti atas pembiayaan penelitian ini pada tahun 2018 dan *biomaterial research group*.

6. Daftar Pustaka

- Ansar, E., B., Ajeesh, M., Yokogawa, Y., Wunderlich, W., dan Varma, H. 2012. Synthesis and Characterization of Iron Oxide Embedded Hydroxyapatite Bioceramics. *Journal American Ceramic Society*. 1-5.
- Arruebo, M., Pacheco, F. R., Ibarra, R. M., dan Santamaría, J. 2007. Magnetics nanoparticles for drug delivery. *Nanotoday*. 2 (3) : 22 - 32.
- Aval, N.A., Islamian, J.P., Hatamian, M., Arabfirouzjaei, M., Javadpour, J., dan Rashidi, M.R. 2016. Doxorubicin Loaded Large-Pore Mesoporous Hydroxyapatite Coated Superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticle for Cancer Treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 16 : 4 - 8.
- Data Riset Kesehatan Dasar. 2013. Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI dan Data Penduduk Sasaran, Pusdatin. Kementerian Kesehatan RI: Jakarta.
- Govindan, B., Latha, B.S., Nagamony, P., Ahmed, F., Saifi, M.A., Harrath, A.H., dan Alwasel, S. 2017. Design Synthesis of Nanostructured Magnetic Hydroxyapatite Based Drug Nanocarrier for Anti-Cancer Drug Delivery Toward the Treatment Human Epidermoid Carcinoma. *Nanomaterials*. 138 (7) : 1 - 16.
- Gu, L., He, X., dan Wu, Z. 2014. Mesoporous Fe_3O_4 /Hydroxyapatite Composite for Targeted Drug Delivery. *Material Research Bulletin*. (59) : 65 – 68.
- Hariyanto, Y.A., Taufiq, A., dan Sunaryono, S. 2018. Sintesis, Karakterisasi Struktur dan Sifat Optik Nanopartikel Hidroksiapatit/Magnetit. *Journal of Physical Science and Engineering*. (3): 16 – 24.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. (23 April 2018).

- Lin, K., Chen, L., Liu, P., Zou, Z., Zhang, M., Shen, Y., Qiao, Y., Liu, X., dan Chang, J. 2013. Hollow Magnetic Hydroxyapatite Microspheres with Hierarchically Mesoporous Microstructure for pH Responsive Drug Delivery. *Crystal Engineering Communication*. 15: 2999 – 3008.
- Mondal, S., Manivasagan, P., Bharathiraja, S., Moorthy, M.S., Nguyen, V.T., Kim, H.H., Nam, S.Y., Lee, D.K., dan Oh, J. 2017. Hydroxyapatite Coated Iron Oxide Nanoparticles A Promising Nanomaterial for Magnetic Hyperthermia Cancer Treatment. *Nanomaterial*. 426 (7) : 1 – 15.
- Pham, T. T., Nguyen, T. P., Pham, T. N., Vu, T. P., Tran, D. L., Thai, H., dan Dinh, T. M. 2013. Impact of Physical and Chemical Parameters on the Hydroxyapatite Nanopowder Synthesized by Chemical Precipitation Method. *Advance and Natural Sciences*. 4 : 035014.
- Rahayu, L. B., Wulandari, I. O., Santjojo, D. H., dan Sabarudin, A. 2018. Pengaruh Kecepatan Pengadukan Terhadap Karakteristik Nanopartikel Fe₃O₄ dengan Pelapisan Permukaan Berbasis Polivinil Alkohol dan Glutaraldehyd Sebagai Agen Crosslinker. *Natural B*. 4: 3.