فصلنامه‌ی علمی پژوهشی

علم و مهندسی سرامیک

دوره‌ی ۸، شماره‌ی ۳، پاییز ۱۳۹۸

بررسی اثر عامل کی‌لیت ساز بر مورفولوژی هیدروکسی‌آپاتیت در فرآیند هیدروترمال

نوع مقاله: علمی پژوهشی

سحر هاشمی داریان[۱*]، جعفر جوادپور[۲]، علیرضا خاوندی[۲]

[۱] رشته مهندسی مواد، دانشکده مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت

[۲] رشته مهندسی مواد، دانشگاه علم و صنعت

* S_daryan@iust.ac.ir

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳۰ آذر ۱۳۹۷

پذیرش: ۲۲ آبان ۱۳۹۸

کلید واژه:

هیدروترمال، مورفولوژی، سیترات، هیدروکسی‌آپاتیت

چکیده:

با توجه به شباهت بسیار زیاد هیدروکسی آپاتیت با فاز معدنی بافت سخت بدن، این ترکیب به عنوان مهمترین سرامیک زیستی شناخته شده است. از این رو ساخت این ماده با قابلیت کنترل خواص نهایی پودر به دست آمده، مورد توجه محققین است. بدین منظور در این پژوهش از روش هیدروترمال و افزودن عامل کی‌لیت ساز سیترات سدیم به محلول نیترات کلسیم و دی‌آمونیوم هیدروژن فسفات، برای سنتز ذرات هیدروکسی‌آپاتیت با مورفولوژی‌های مختلف استفاده شد. نتایج XRD نشان می‌دهد با افزودن سیترات در فرآیند هیدروترمال، هیدروکسی‌آپاتیت بدست آمده دارای درجه بلورینگی و خلوص بالا است. نتایج FTIR نیز نشان می‌دهد این ماده در پیوندها و ساختار هیدروکسی آپاتیت تغییری ایجاد نکرده و گروه‌های عاملی شناسایی شده مربوط به هیدروکسی‌آپاتیت خالص است. در بررسی مورفولوژی ذرات توسط SEM، مشاهده شد که بدون افزودن سیترات، قبل از فرآیند هیدروترمال ورقه‌های هیدروکسی آپاتیت و بعد از فرآیند هیدروترمال نانومیله‌های پراکنده بدست می‌آید. در حالی که در غلظت مناسب سیترات، میکروکره‌های هیدروکسی‌آپاتیت با نانوساختار سطحی (نانوصفحه یا نانومیله) مشاهده می‌شود. میکروکره‌های بدست آمده دارای توزیع اندازه یکنواخت در محدوده ۴-۶ میکرومتر است که ذرات به صورت مجزا از هم و غیر انباشته رشد می‌کنند. متوسط سطح ویژه بدست آمده توسط BET، ۱۰۰m^2/g است. متوسط اندازه تخلخل‌ها توسط BJH، ۸-۲۰nm است که می‌تواند نشان دهنده ساختار مزوتخلخل باشد.

۱- مقدمه

در بین انواع ترکیبات کلسیم فسفاتی، هیدروکسی آپاتیت ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) با بیشترین پایداری ترمودینامیکی فاز کریستالی، بیشترین شباهت را به قسمت معدنی استخوان دارد[۱]. سنتز هیدروکسی آپاتیت به دلیل خواص ویژه آن مانند زیست سازگاری، پایداری شیمیایی، تمایل به پلیمرهای زیستی، قابلیت هدایت استخوان[۱]، همواره مورد

[1] Osteoconductive

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

توجه بوده است [۲]. همچنین در زمینه روش‌های نوین دارورسانی از هیدروکسی آپاتیت با ساختارهای مختلف، به عنوان سیستم رهایش دارو استفاده شده است[۳]. در سال‌های اخیر ساخت مواد با ویژگی‌های ابعادی و ساختاری خاص در ابعاد نانو و میکرو با واحدهای سازنده نانو ذرات، نانو میله‌ها و نوارهای نانو، مورد توجه قرار گرفته است[۴]. مورفولوژی های مختلف، مانند کروی[۵]، میله‌ای[۶]، سوزنی[۷]، دمبلی و ... با کنترل شرایط سنتز به دست می‌آید. میزان pH و درجه حرارت واکنش، غلظت و نوع افزودنی نقش مهمی در مورفولوژی و درجه تبلور هیدروکسی آپاتیت دارند[۸]. از آنجا که خواص پودر هیدروکسی آپاتیت به اندازه ذرات، توزیع اندازه ذرات، شکل و سطح آن وابسته است، پژوهش‌های قابل توجهی برای توسعه روش آماده سازی و کنترل مورفولوژی صورت گرفته است[۹].

روش‌های بسیاری برای ساخت ذرات هیدروکسی‌آپاتیت مورد مطالعه قرار گرفته است، از جمله روش‌های رسوب شیمیایی[۱۰]، سل-ژل[۱۱]، روش‌های مکانیکی، هیدروترمال و سولووترمال[۱۲]. با استفاده از روش هیدروترمال سنتز ذرات با مورفولوژی‌های مختلف و خلوص فازی بالا امکان پذیر است و به دلیل شرایط دمایی و فشاری بالا، هیدروکسی‌آپاتیتی که از این روش به دست می‌آید، دارای درجه بلورینگی بالایی است[۱۳]. برخی از ترکیبات آلی توانایی ایجاد باند کوئوردیناسیون با فلزات را دارند، با اتصال مولکول آلی (لیگاند) به یون معدنی در دو موضع و یا بیشتر، یک ساختار حلقه‌ای ایجاد می‌شود. این ترکیبات، عوامل کی‌لیت‌ساز نامیده می‌شوند که به صورت ساخته شده و یا طبیعی موجود است. یکی از ویژگی‌های مهم عوامل کی‌لیت‌ساز، پایداری آن و به ویژه پایداری حرارتی در دمای هیدروترمال است[۱۴]. روش استفاده از مولکول‌های آلی برای رسیدن به مواد غیر آلی با شکل و اندازه کنترل شده الهام گرفته از طبیعت است[۶]. مولکول‌های کوچک مانند تارتارات[1] و سیترات[2] قابلیت کنترل رشد کریستال‌های معدنی را با جذب بر صفحات کریستالی انتخابی نشان داده‌اند[۱۵]. هاو و همکارانش [۱۶] نشان دادند یون سیترات به عنوان عامل کی‌لیت ساز برای Ca^{2+} عمل کرده و با ایجاد کمپلکس سیترات کلسیم باعث کاهش نرخ آزاد سازی Ca^{2+} در واکنش رسوب هیدروترمال می‌شود. در پژوهش حاضر از عامل کی‌لیت‌ساز سیترات سدیم در فرآیند هیدروترمال به منظور کنترل مورفولوژی استفاده گردید. برای اولین بار میکره‌کره‌های هیدروکسی‌آپاتیت با مورفولوژی‌های مختلف سطحی مورد بررسی قرار گرفت.

۲- فعالیت‌های تجربی

نیترات کلسیم ($Ca(NO_3)_2 4H_2O$)، دی آمونیوم هیدروژن فسفات ($(NH_4)_2HPO_4$) و سیترات سدیم ($C_6H_5Na_3O_7$) مورد نیاز جهت سنتز هیدروکسی‌آپاتیت از شرکت مرک تهیه شدند. جهت تنظیم pH از اسید کلریدریک استفاده شد. ابتدا نمونه شاهد (بدون افزودنی و بدون قرارگیری در شرایط هیدروترمال) به روش رسوب شیمیایی آماده شد. محلول‌های اولیه حاوی یون‌های کلسیم و فسفات با نسبت ۱/۶۷ هر کدام در ۴۰ml آب دو بار تقطیر به مدت ۱ ساعت روی

[1] Tartrate
[2] Citrate

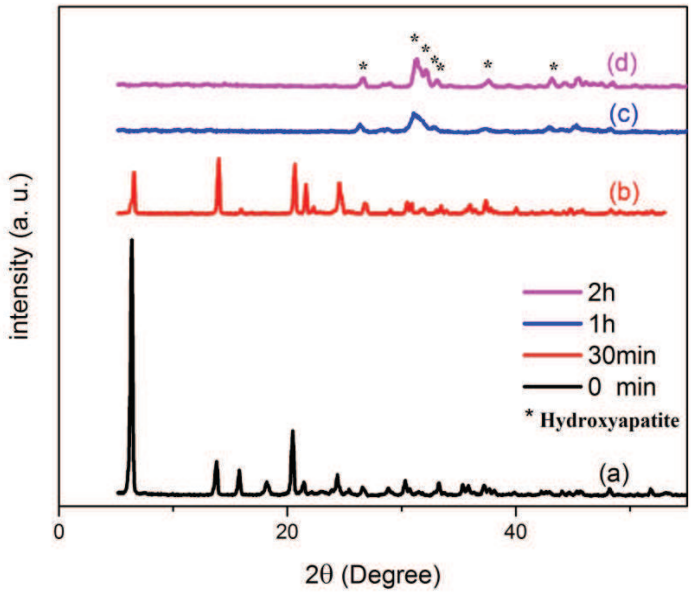
[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]
[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

همزن مغناطیسی قرارگرفت. بعد از انجام تیتراسیون و افزودن محلول فسفات به نیترات کلسیم، محلولی شیری رنگ با pH حدود ۵/۵ حاوی رسوب اولیه بدست آمد. رسوب حاصل بعد از سه بار سانتریفیوژ در اتانول و آب مقطر، در خشک کن در دمای ۶۰°C به مدت ۱۲ ساعت قرار گرفت. به منظور بررسی اثر سیترات، مقدار مناسب از این ماده به محلول نهایی افزوده شد و پس از یک ساعت در محفظه اتوکلاو در خشک کن (دمای ۱۸۰°C) قرار گرفت.

پودر بدست آمده جهت بررسی ساختار بلوری مورد بررسی پراش پرتو اشعه ایکس قرار گرفت، (XRD) (DRON-8, Bourevestink, Russia, CuKα, 40kV λ= 1.5418 Å). آنالیز تبدیل فوریه پرتو مادون قرمز جهت بررسی پیوندها و گروه‌های عاملی هیدروکسی‌آپاتیت انجام شد (FTIR, Shimadzu 8400S, Japan). مورفولوژی ذرات سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد مطالعه قرار گرفت (SEM, MiraII Tescan Czech). سطح ویژه ذرات توسط جذب و واجذب نیتروژن و روش (Bellsorp mini-II, Japan) BET تعیین شد.

۳- نتایج و بحث

نتایج پراش پرتو ایکس (شکل ۱) نشان می‌دهد فاز ایجاد شده در نمونه شاهد (بدون افزودن سیترات) فسفات کلسیم بروشیت- مونتیت است. با افزودن سیترات با نسبت کلسیم به سیترات معادل ۳ به محلول اولیه و قرار گرفتن تحت فرآیند هیدروترمال به مدت ۳۰ دقیقه فاز اولیه بروشیت- مونتیت با بلورینگی کمتر، باقی مانده است. در حالی که پس از یک ساعت فرآیند هیدروترمال و در حضور سیترات تغییر فاز صورت گرفته و به هیدروکسی‌آپاتیت خالص با بلورینگی بیشتر تبدیل می‌شود.



شکل ۱- طیف پراش پرتو ایکس

(a) نمونه شاهد، (b) در حضور سیترات و زمان ۳۰ دقیقه، (c) زمان ۱ ساعت و (d) زمان ۲ ساعت.

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

برای مطالعه اثر سیترات به عنوان عامل کی‌لیت‌ساز بر مورفولوژی هیدروکسی‌آپاتیت، نسبت‌های مختلف کلسیم به سیترات (نسبت C) در زمان ثابت مورد بررسی قرار گرفت. در تصاویر میکروسکوپ الکترونی (شکل ۲) مشاهده می‌شود که بدون استفاده از سیترات در فرآیند رسوب شیمیایی، فاز بروشیت- مونتیت دارای مورفولوژی ورقه‌ای شکل (ساختار دوبعدی) است. با قرار گرفتن همین پودر، تحت فرآیند هیدروترمال در دما و فشار بالا ذارت نانومتری میله‌ای شکل مشاهده می‌شود که نشان دهنده رشد یک بعدی ذرات در شرایط هیدروترمال بدون افزودن عامل کی‌لیت‌ساز است. با افزودن سیترات به سیستم مورد بررسی، در زمان ثابت و نسبت کلسیم به سیترات ۳، مورفولوژی یک بعدی و میله‌ای شکل به میکروکره‌های سه بعدی با نانوساختار سطحی صفحه‌ای تبدیل می‌شود. این ساختار یک ساختار سلسله مراتبی[1] نامیده می‌شود. با کاهش نسبت C به ۱ (افزایش غلظت سیترات) مورفولوژی سطحی میکروکره‌های هیدروکسی‌آپاتیت از نانوصفحه تبدیل به نانومیله می‌شود. این امر قابلیت سیترات در تغییر مورفولوژی کلی (بالک) و مورفولوژی سطحی در محدوده مشخص را نشان می‌دهد. کاهش نسبت C (افزایش بیشتر غلظت سیترات) با تغییر مورفولوژی از میکروکره به ساختار دسته‌ای شکل همراه است.

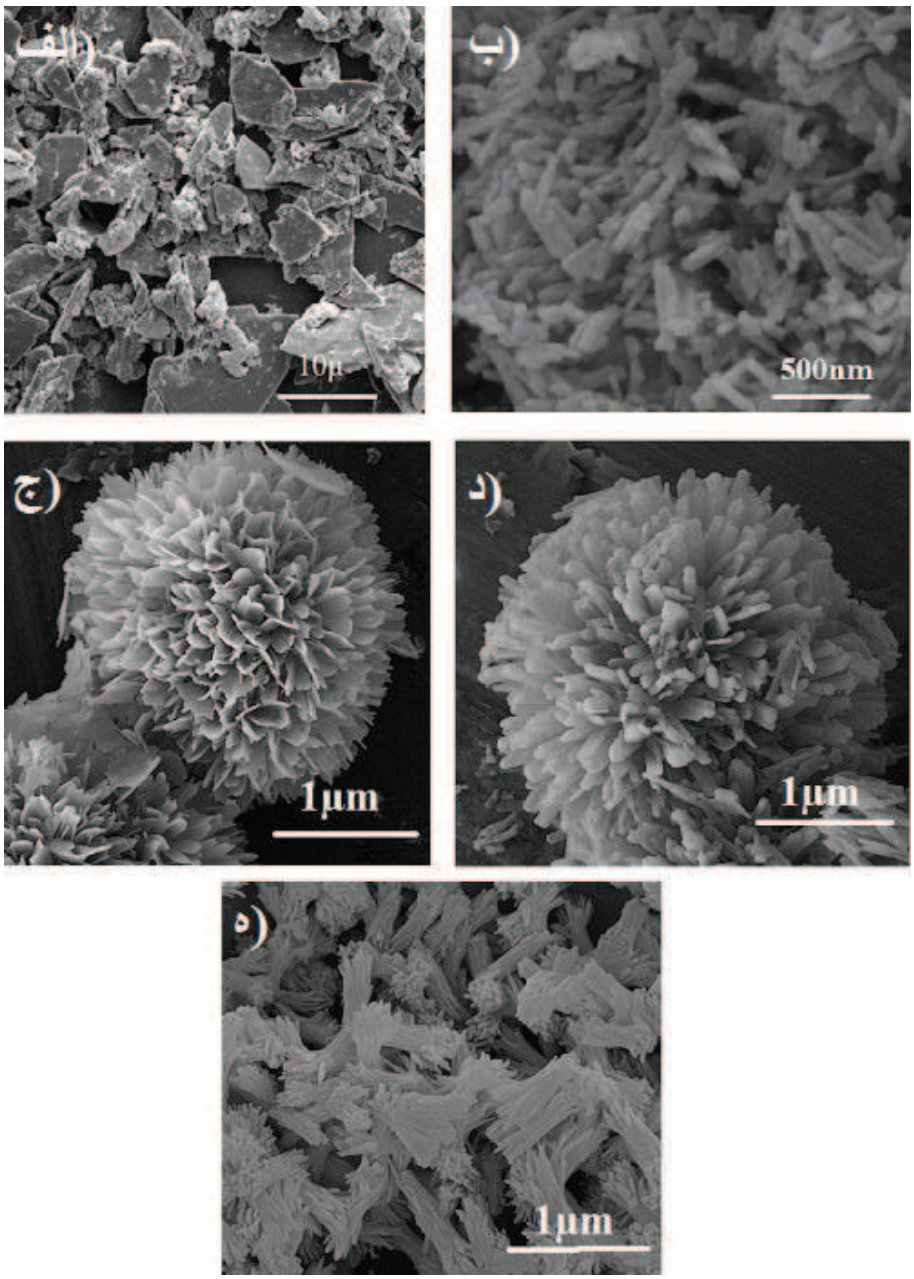
نتایج طیف پراش پرتو ایکس در نسبت‌های مختلف کلسیم به سیترات در شکل ۳ نشان می‌دهد تحت فرآیند هیدروترمال، هیدروکسی‌آپاتیت خالص ایجاد می‌شود. با افزایش سیترات نسبت به نمونه شاهد مقدار بلورینگی افزایش یافته است.

شکل ۴ نتایج آنالیز تبدیل فوریه پرتو مادون قرمز پودرهای ساخته شده در نسبت‌های مختلف کلسیم به سیترات را نشان می‌دهد. نتایج این آنالیز نشان می‌دهد که سیترات به عنوان عامل کمپلکس کننده و کنترل کننده مورفولوژی عمل کرده، سپس تحت دمای هیدروترمال این کمپلکس تجزیه می‌شود و با شستشو توسط سانتریفیوژ از ساختار خارج می‌شود. پیک جذب نامتقارن در ۵۶۵، ۶۰۴ (خمشی)، $1035cm^{-1}$ (کششی)، مربوط به گروه‌های فسفات است[۱۷]. این پیک‌ها تأیید کننده تشکیل ترکیب معدنی (ترکیب با کلسیم) است. باندهای خمشی ۱۴۱۷، ۱۴۵۶ و $1640cm^{-1}$ به کربنات نسبت داده می‌شود. از آنجا که باندهای بیکربنات قوی و شارپ نیستند، می‌توان پیک‌های مشاهده شده را به گاز ناپایدار محبوس شده در حفرات هیدروکسی‌آپاتیت سنتز شده نسبت داد. باند پهن مشاهده شده در $3205\ cm^{-1}$ مربوط به آب جذب شده در ساختار است[۱۸]. همچنین باندهای مشاهده شده در ۶۴۰ و $3570cm^{-1}$ نیز مربوط به یون هیدروکسیل در ساختار هیدروکسی‌آپاتیت است[۱۵]. مشاهده می‌شود که با افزایش غلظت عامل کی‌لیت‌ساز سیترات، پیوندها و گروه‌های عاملی مربوط به ساختار هیدروکسی‌آپاتیت خالص است.

[1] Hierarchical

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

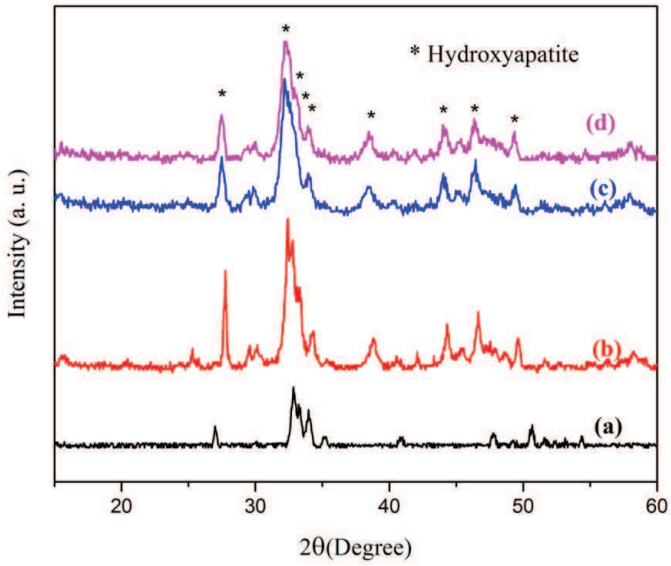
[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]



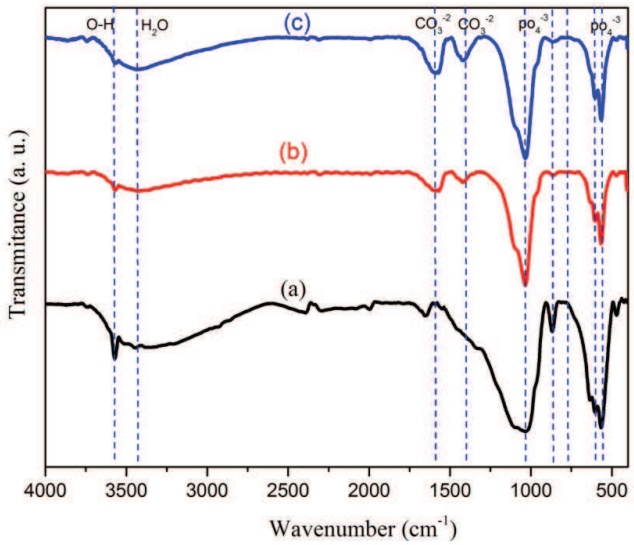
شکل ۲- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (الف) نمونه شاهد (بدون افزودنی و قبل از فرآیند هیدروترمال)، (ب) بدون افزودنی بعد از فرآیند هیدروترمال، (ج) میکروکره‌ها در نسبت C=۳، (د) میکروکره با نانومیله سطحی در نسبت C=۱ و (ه) ساختار دسته‌ای در نسبت C=۰/۳.

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]



شکل ۳- طیف پراش پرتو ایکس تحت شرایط هیدروترمال (a) بدون افزودن سیترات، (b) نسبت کلسیم به سیترات ۳ (c) نسبت کلسیم به سیترات=۱ و (d) نسبت کلسیم به سیترات = ۰/۳.



شکل ۴- نتایج آنالیز تبدیل فوریه پرتو مادون قرمز در (a) بدون سیترات، (b) نسبته کلسیم به سیترات معادل ۳ و (c) نسبت کلسیم به سیترات معادل ۱.

نتایج جذب و واجذب نیتروژن برای بررسی سطح ویژه و حجم حفرات ایجاد شده بعد از عملیات خروج گاز نشان می‌دهد نمونه شاهد دارای سطح ویژه ۳۰ m^2/g و حجم حفرات ۰/۱ cm^3/g است. با افزایش سیترات و ایجاد میکروکره‌های کروی با نانوساختار سطحی این اعداد به ترتیب به ۱۰۸ m^2/g و ۰/۷ cm^3/g می‌رسد. همچنین

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

متوسط اندازه تخلخل‌ها ۸-۲۰nm اندازه‌گیری شد. افزایش سطح ویژه توسط سیترات با نسبت مشخص برای کنترل مورفولوژی، می‌تواند یک ویژگی متمایز در ساخت هیدروکسی‌آپاتیت به روش هیدروترمال و در حضور عامل کی‌لیت‌ساز باشد. به همین دلیل هیدروکسی‌آپاتیت با ساختار سلسله مراتبی برای بسیاری از کاربردها ازجمله دارورسانی[۱۹] و تصفیه آب [۲۰] مورد مطالعه قرار گرفته است.

در شکل گیری مورفولوژی‌های مختلف در حضور سیترات، درجه فوق اشباع و فازهای اولیه در رسوب شیمیایی، نقش مؤثری دارند. اثر پارامترهای سنتز ذرات در فرآیند هیدروترمال از جمله pH، دما و غلظت اجزای سازنده بر انرژی آزاد تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت، توسط روابط زیر ارائه می‌شود [۲۱]:

$$\Delta G = \frac{-RT}{n}\ln(S) = \frac{-RT}{n}\ln\left(\frac{A_p}{K_{sp}}\right) \quad (۱$$

$$\ln A_p = 5\ln(a_{Ca^{2+}}) + 3\ln(a_{PO_4^{3-}}) + \ln(a_{OH^-}) \quad (۲$$

G انرژی گیبس، R ثابت گازها، T دما، n تعداد یون‌ها در فرمول هیدروکسی‌آپاتیت (n=۹)، S درجه فوق اشباع شدن، A_p اکتویته یون‌ها و K_{sp} حلالیت محصولات است[۲۲] . مشاهده می‌شود در دما و فشار ثابت، غلظت واکنشگرها و pH محیط نقش مؤثری در انرژی آزاد گیبس و فوق اشباع دارند. در این پژوهش دما و pH ثابت در نظر گرفته شد تا اثر نسبت کلسیم به سیترات بررسی شود. با افزودن سیترات به سیستم و تشکیل کمپلکس‌های سیترات- کلسیم توسط لیگاندهای سیترات، تعداد یون‌های آزاد کلسیم کاهش می‌یابد. با کاهش یون‌های کلسیم بر اساس رابطه‌های ۱ و ۲، درجه فوق اشباع کاهش یافته و قبل از فرآیند هیدروترمال در pH بالای ۵ میکروصفحه‌های هیدروکسی‌آپاتیت با ساختار فازی مونتیت- بروشیت شکل می‌گیرد. تحت اثر فرآیند هیدروترمال، در دما و فشار بالا با شکسته شدن کمپلکس‌های کلسیم- سیترات، تعداد یون‌های کلسیم آزاد در محلول افزایش یافته که موجب افزایش درجه فوق اشباع و افزایش ناگهانی تشکیل جوانه‌های هیدروکسی‌آپاتیت بر سطح رسوبات اولیه می‌شود. با افزایش زمان و رشد جوانه‌ها روی سطح ذرات اولیه، بر اساس تئوری استوالد [۲۳] فاز ناپایدار اولیه نیز تبدیل به فاز پایدار هیدروکسی‌آپاتیت می‌شود. بنابراین برای کاهش انرژی سیستم و به صورت خودچینشی مورفولوژی کروی ایجاد شده و با توجه به جوانه زنی بر سطح، میکروکره با نانوصفحه‌های سطحی مشاهده می‌شود. با افزایش مقدار سیترات در سیستم، کمپلکس‌های کلیسم- سیترات افزایش یافته و در فرآیند هیدروترمال با شکسته شدن این کمپلکس‌ها تعداد جوانه‌ها بر روی سطح بیشتر می‌شود. زیاد شدن تعداد جوانه‌ها با ریز شدن آن همراه است، در نتیجه ساختار میکروکروی با نانومیله‌های سطحی مشاهده می‌شود. نتایج نشان می‌دهد غلظت یون‌های سیترات و نحوه اتصال آن‌ها به سطح ذرات هیدروکسی‌آپاتیت با توجه به ساختار هگزاگونال و غیر همسانگرد[1] هیدروکسی‌آپاتیت، در شکل گیری مورفولوژی‌های مختلف مؤثر است[۲۴]. ثابت شده است که یون‌های سیترات با سطح ذرات فسفات کلسیم اتصال قوی برقرار می‌کند ولی نحوه اتصال آن چالشی است که باید مورد بررسی قرار گیرد. با افزایش بیشتر یون‌های

[1] Anisotropy

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

سیترات در محلول، رشد ذرات به دلیل افـزایش تعـداد یـون سیترات در واحد سطح، به صورت طولی بوده و در اثر پیونـد هیدروژنی بین مولکولی ایجاد شده، رشد میله‌ای به صـورت قرینه در دو طرف صورت گرفتـه و سـاختار دسـته‌ای ایجـاد می‌شود.

۴- نتیجه‌گیری

بـا افـزودن عامـل کـی‌لیـت‌سـاز سـیترات تحـت فرآینـد هیدروترمال، مورفولوژی‌های متفاوت مشاهده شد. ایـن امـر نشان دهنـده اثـر سـیترات در تغییـر و کنتـرل مورفولـوژی هیدروکسی‌آپاتیت اسـت. بـا افـزودن نـسبت‌هـای مختلـف کلسیم به سیترات، فاز ایجاد شده تحت فرآیند هیـدروترمال هیدروکسی‌آپاتت خالص است. پیوندها و باندهای ایجاد شده نیـز تأییـد کننـده عـدم بـاقی مانـدن سـیترات در سـاختار هیدروکسی‌آپاتیت سنتز شده اسـت. بررسـی سـطح ویـژه و حجم تخلخل‌ها نشان می‌دهد بـا افـزایش سـیترات، سـطح ویژه سه برابر و حجم تخلخل‌ها ۷ برابر شده است.

مراجع

[1] K. Lin, C. Wu, and J. Chang, "Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape," Acta Biomater., vol. 10, no. 10, pp. 4071–4102, 2014.

[2] D. Xiao et al., "Fabrication of hollow hydroxyapatite particles assisted by small organic molecule and effect of microstructure on protein adsorption," J. Eur. Ceram. Soc., vol. 35, no. 6, pp. 1971–1978, 2015.

[3] M. Vallet-Regí and D. Arcos, "Bioceramics for drug delivery," Acta Mater., vol. 61, no. 3, pp. 890–911, 2013.

[4] Q. Zhang, Advanced Hierarchical Nanostructured materials. Wiley VCH, 2014.

[5] Y. Jiao, Y. P. Lu, G. Y. Xiao, W. H. Xu, and R. F. Zhu, "Preparation and characterization of hollow hydroxyapatite microspheres by the centrifugal spray drying method," Powder Technol., vol. 217, pp. 581–584, 2012.

[6] W. Zhang, Y. Chai, X. Xu, Y. Wang, and N. Cao, "Rod-shaped hydroxyapatite with mesoporous structure as drug carriers for proteins," Appl. Surf. Sci., vol. 322, pp. 71–77, 2014.

[7] W. P. S. L. Wijesinghe et al., "Facile synthesis of both needle-like and spherical hydroxyapatite nanoparticles: Effect of synthetic temperature and calcination on morphology, crystallite size and crystallinity," Mater. Sci. Eng. C, vol. 42, pp. 83–90, 2014.

[8] Y. Qi, J. Shen, Q. Jiang, B. Jin, J. Chen, and X. Zhang, "The morphology control of hydroxyapatite microsphere at high pH values by hydrothermal method," Adv. Powder Technol., vol. 26, no. 4, pp. 1041–1046, 2015.

[9] E. Kramer, J. Podurgiel, and M. Wei, "Control of hydroxyapatite nanoparticle morphology using wet synthesis techniques: Reactant addition rate effects," Mater. Lett., vol. 131, pp. 145–147, 2014.

[10] N. E. Tari, M. M. K. Motlagh, and B. Sohrabi, "Synthesis of hydroxyapatite particles in catanionic mixed surfactants template," Mater. Chem. Phys., vol. 131, no. 1–2, pp. 132–135, 2011.

[11] M. Fuji, C. Takai, and R. V. Rivera Virtudazo, "Development of new templating approach for hollow nanoparticles and their applications," Adv. Powder Technol., vol. 25, no. 1, pp. 91–100, 2014.

[12] C. Qi, Y.-J. Zhu, G.-J. Ding, J. Wu, and

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]

F. Chen, "Solvothermal synthesis of hydroxyapatite nanostructures with various morphologies using adenosine 5′-monophosphate sodium salt as an organic phosphorus source," RSC Adv., vol. 5, no. 5, pp. 3792–3798, 2015.

[13] Y. P. Guo, Y. B. Yao, Y. J. Guo, and C. Q. Ning, "Hydrothermal fabrication of mesoporous carbonated hydroxyapatite microspheres for a drug delivery system," Microporous Mesoporous Mater., vol. 155, pp. 245–251, 2012.

[14] M. G. Ma and J. F. Zhu, "Solvothermal synthesis and characterization of hierarchically nanostructured hydroxyapatite hollow spheres," Eur. J. Inorg. Chem., no. 36, pp. 5522–5526, 2009.

[15] H. Yang, L. Hao, N. Zhao, C. Du, and Y. Wang, "Hierarchical porous hydroxyapatite microsphere as drug delivery carrier," CrystEngComm, vol. 15, no. 29, pp. 5760–5763, 2013.

[16] L. Hao, H. Yang, S. Du, N. Zhao, and Y. Wang, "The growth process of hierarchical porous hydroxyapatite microspheres precipitated by propionamide and citrate through hydrothermal synthesis," Mater. Lett., vol. 131, pp. 252–254, 2014.

[17] K. W. Wang, Y. J. Zhu, F. Chen, G. F. Cheng, and Y. H. Huang, "Microwave-assisted synthesis of hydroxyapatite hollow microspheres in aqueous solution," Mater. Lett., vol. 65, no. 15–16, pp. 2361–2363, 2011.

[18] X. Zhang, W. Zhang, Z. Yang, and Z. Zhang, "Nanostructured hollow spheres of hydroxyapatite: Preparation and potential application in drug delivery," Front. Chem. Sci. Eng., vol. 6, no. 3, pp. 246–252, 2012.

[19] Y.-H. Yang, C.-H. Liu, Y.-H. Liang, F.-H. Lin, and K. C.-W. Wu, "Hollow mesoporous hydroxyapatite nanoparticles (hmHANPs) with enhanced drug loading and pH-responsive release properties for intracellular drug delivery," J. Mater. Chem. B, vol. 1, no. 19, pp. 2447–2450, 2013.

[20] S. Jiang, Q. Yao, G. Zhou, and S. Fu, "Fabrication of Hydroxyapatite Hierarchical Hollow Microspheres and Potential Application in Water Treatment," Phys. Chem. C, vol. 116, pp. 4484–4492, 2012.

[21] G. Nicolis, Kinetics and thermodynamics of multistep nucleation and self-assembly in nanoscale materials, vol. 151. JohnWiley & Sons, 2011.

[22] Y. Yang, Q. Wu, M. Wang, J. Long, Z. Mao, and X. Chen, "Hydrothermal Synthesis of Hydroxyapatite with Different Morphologies: Influence of Supersaturation of the Reaction System," Cryst. Growth Des., vol. 14, pp. 4864–4871, 2014.

[23] W. L. Noorduin, E. Vlieg, R. M. Kellogg, and B. Kaptein, "Minireviews From Ostwald Ripening to Single Chirality," Angew. Chem. Int. Ed., vol. 48, pp. 9600–9606, 2009.

[24] M. A. Martins, C. Santos, M. M. Almeida, and M. E. V Costa, "Hydroxyapatite micro- and nanoparticles: Nucleation and growth mechanisms in the presence of citrate species," J. Colloid Interface Sci., vol. 318, no. 2, pp. 210–216, 2008.

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-09-15]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.3.1.6]