

بررسی اثر عامل کی‌لیت ساز بر مورفولوژی هیدروکسی آپاتیت 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

چکیده:

با توجه به شباهت بسیار زیاد هیدروکسی آپاتیت با فاز معدنی یافت 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 دی‌آمونیم هیدروژن فسفات، برای سنتز ذرات هیدروکسی آپاتیت با مورفولوژی‌های مختلف استفاده شد. نتایج XRD نشان می‌دهد با افزودن سیترات در فرآیند هیدروترمال، هیدروکسی آپاتیت 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 هیدروکسی آپاتیت 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 هیدروکسی آپاتیت با نانو ساختار 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، $100 \text{ m}^2/\text{g}$ است. متوسط اندازه تخلخل‌ها توسط BJH، $20\text{--}8 \text{ nm}$ است که می‌تواند نشان دهنده ساختار مزو تخلخل باشد.

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳۰ آذر ۱۳۹۷

پذیرش: ۲۲ آبان ۱۳۹۸

کلید واژه:

هیدروترمال، مورفولوژی، سیترات، هیدروکسی آپاتیت

۱- مقدمه

در بین انواع ترکیبات کلسیم فسفاتی، هیدروکسی آپاتیت $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ 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

^۱ Osteoconductive



توجه بوده است [۲]. همچنین در زمینه روش‌های نوین دارورسانی از هیدروکسی‌آپاتیت 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]. مورفولوژی‌های 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 هیدروکسی‌آپاتیت دارند [۸]. از آنجا که خواص پودر هیدروکسی‌آپاتیت 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 [۱۵]. مولکول‌های کوچک مانند تارتارات^۱ و سیترات^۲ 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

نیتрат کلسیم ($(Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O)$)، 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 ۴۰ ml آب دو بار تقطیر به مدت ۱ ساعت روی

¹ Tartrate

² Citrate

پودر بدست آمده جهت بررسی ساختار بلوری مورد بررسی پراش پرتو اشعه ایکس قرار گرفت، (DRON-8, (XRD Bourevestink, Russia, $\text{CuK}\alpha$, 40kV $\lambda = 1.5418$ Å). آنالیز تبدیل فوریه پرتو مادون قرمز جهت بررسی پیوندها و گروه‌های عاملی هیدروکسی آپاتیت انجام شد (FTIR, Shimadzu 8400S, Japan). مورفولوژی ذرات سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترون، روشی مورد مطالعه

نتایج پراش پرتو ایکس (شکل ۱) نشان می‌دهد فاز ایجاد شده در نمونه شاهد (بدون افزودن سیترات) فسفات کلسیم بروشیت- مونیتیت 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- مونیتیت 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.



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

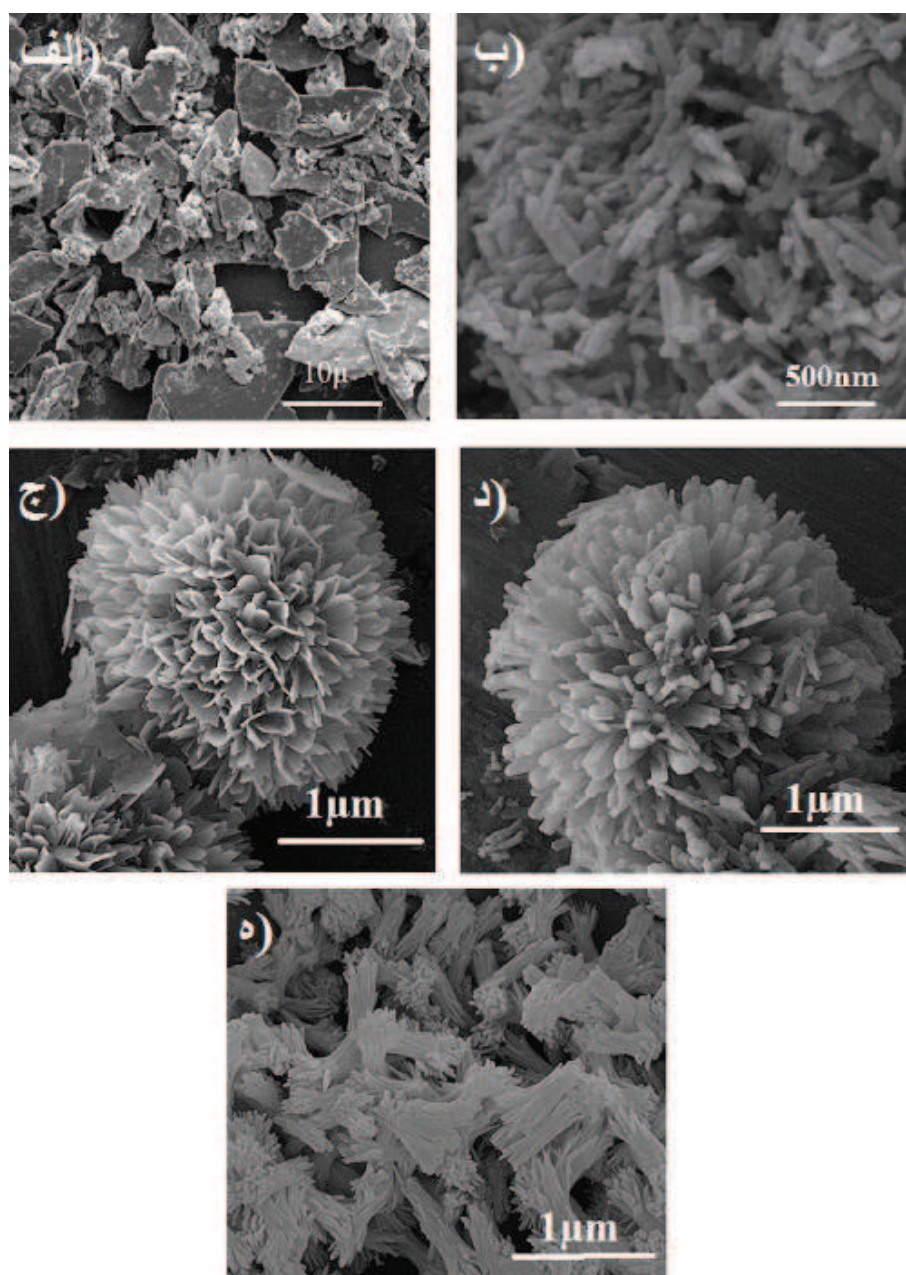


برای مطالعه اثر سیترات به عنوان عامل کی لیت ساز بر مورفولوژی هیدروکسی آپاتیت، نسبت های مختلف کلسیم به سیترات (نسبت C) در زمان ثابت مورد بررسی قرار گرفت. در تصاویر میکروسکوپ الکترونی (شکل ۲) مشاهده می شود که بدون استفاده از سیترات در فرآیند رسوب شیمیایی، فاز بروشیت- مونیت دارای مورفولوژی ورقه ای شکل (ساختار دوبعدی) است. با قرار گرفتن همین پودر، تحت فرآیند هیدروترمال در دما و فشار بالا ذرات نانومتری میله ای شکل مشاهده می شود که نشان دهنده رشد یک بعدی ذرات در شرایط هیدروترمال بدون افزودن عامل کی لیت ساز است. با افزودن سیترات به سیستم مورد بررسی، در زمان ثابت و نسبت کلسیم به سیترات ۳، مورفولوژی یک بعدی و میله ای شکل به میکروکره های سه بعدی با نانو ساختار سطحی صفحه ای تبدیل می شود. این ساختار یک ساختار سلسله مراتبی^۱ نامیده می شود. با کاهش نسبت C به ۱ (افزایش غلظت سیترات) مورفولوژی سطحی میکروکره های هیدروکسی آپاتیت از نانوصفحه تبدیل به نانومیله می شود. این امر قابلیت سیترات در تغییر مورفولوژی کلی (بالک) و مورفولوژی سطحی در محدوده مشخص را نشان می دهد. کاهش نسبت C (افزایش بیشتر غلظت سیترات) با تغییر مورفولوژی از میکروکره به ساختار دسته ای شکل همراه است. نتایج طیف پراش پرتو ایکس در نسبت های مختلف کلسیم

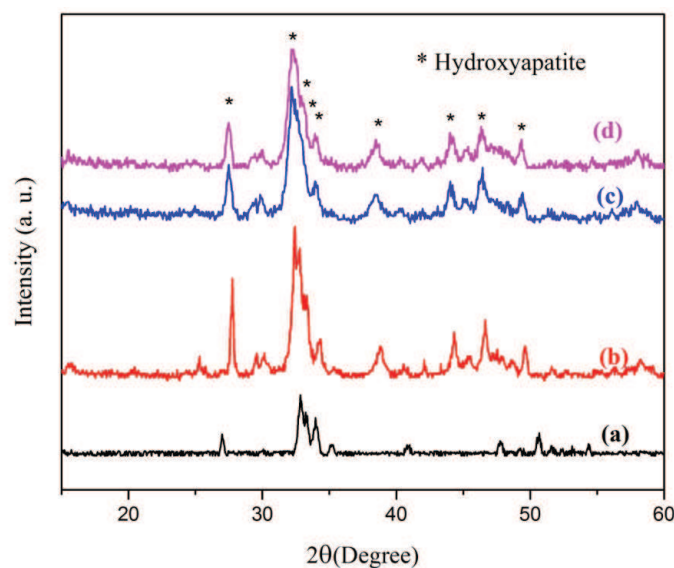
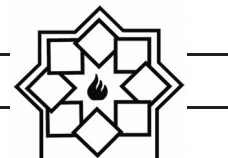
به سیترات در شکل ۳ نشان می دهد تحت فرآیند هیدروترمال، هیدروکسی آپاتیت خالص ایجاد می شود. با افزایش سیترات نسبت به نمونه شاهد مقدار بلورینگی افزایش یافته است.

شکل ۴ نتایج آنالیز تبدیل فوریه پرتو مادون قرمز پودرهای ساخته شده در نسبت های مختلف کلسیم به سیترات را نشان می دهد. نتایج این آنالیز نشان می دهد که سیترات به عنوان عامل کمپلکس کننده و کنترل کننده مورفولوژی عمل کرده، سپس تحت دمای هیدروترمال این کمپلکس تجزیه می شود و با شستشو توسط سانتریفیوژ از ساختار خارج می شود. پیک جذب نامتقارن در ۵۶۵، ۶۰۴ (خمشی)، 1035cm^{-1} (کششی)، مربوط به گروه های فسفات است [۱۷]. این پیک ها تأیید کننده تشکیل ترکیب معدنی (ترکیب با کلسیم) است. باندهای خمشی ۱۴۱۷، ۱۴۵۶ و 1640cm^{-1} به کربنات نسبت داده می شود. از آنجا که باندهای بیکربنات قوی و شارپ نیستند، می توان پیک های مشاهده شده را به گاز ناپایدار محبوس شده در حفرات هیدروکسی آپاتیت سنتز شده نسبت داد. باند پهن مشاهده شده در 3205cm^{-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 هیدروکسی آپاتیت است [۱۵]. مشاهده می شود که با افزایش غلظت عامل کی لیت ساز سیترات، پیوندها و گروه های عاملی مربوط به ساختار هیدروکسی آپاتیت خالص است.

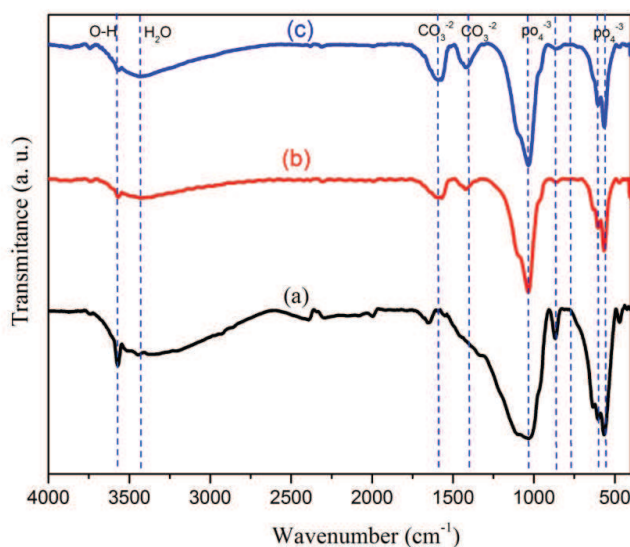
¹ Hierarchical



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 $C=3$ ، (د) میکروکره با نانومیله سطحی در نسبت $C=1$ و (ه) ساختار دسته‌ای در نسبت $C=0/3$.



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) نسبت کلسیم به سیترات معادل ۳ و (c) نسبت کلسیم به سیترات معادل ۱.

حفرات $1 \text{ cm}^3/\text{g}$ است. با افزایش سیترات و ایجاد میکروکره‌های کروی با نانو ساختار سطحی این اعداد به ترتیب به $108 \text{ m}^2/\text{g}$ و $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ می‌رسد. همچنین

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 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ و حجم



متوسط اندازه تخلخل ها ۲۰-۸ نانومتر اندازه گیری شد. افزایش سطح ویژه توسط سیترات با نسبت مشخص برای کنترل مورفولوژی، می تواند یک ویژگی متمایز در ساخت هیدروکسی آپاتیت به روش هیدروترمال و در حضور عامل کیلیت ساز باشد. به همین دلیل هیدروکسی آپاتیت با ساختار سلسله مراتبی برای بسیاری از کاربردها از جمله دارورسانی [۱۹] و تصفیه آب [۲۰] مورد مطالعه قرار گرفته است.

در شکل گیری مورفولوژی های 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 هیدروکسی آپاتیت، توسط روابط زیر ارائه می شود [۲۱]:

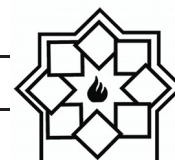
$$\Delta G = \frac{-RT}{n} \ln(S) = \frac{-RT}{n} \ln\left(\frac{A_p}{K_{sp}}\right) \quad (۱)$$

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

G انرژی گیبس، R ثابت گازها، T دما، n تعداد یونها در فرمول هیدروکسی آپاتیت ($n=9$)، S درجه فوق اشباع شدن، A_p اکتویته یونها و K_{sp} حلالیت محصولات است [۲۲]. مشاهده می شود 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 کمپلکس های سیترات-کلسیم توسط لیگاند های سیترات، تعداد یون های آزاد کلسیم کاهش می یابد. با کاهش یون های کلسیم بر اساس رابطه های ۱ و

۲، درجه فوق اشباع کاهش یافته و قبل از فرآیند هیدروترمال در pH بالای ۵ میکروصفحه های هیدروکسی آپاتیت با ساختار فازی مونیت-بروشیت شکل می گیرد. تحت اثر فرآیند هیدروترمال، در دما و فشار بالا با شکسته شدن کمپلکس های کلسیم-سیترات، تعداد یون های کلسیم آزاد در محلول افزایش یافته که موجب افزایش درجه فوق اشباع و افزایش ناگهانی تشکیل جوانه های هیدروکسی آپاتیت بر سطح رسوبات اولیه می شود. با افزایش زمان و رشد جوانه ها روی سطح ذرات اولیه، بر اساس تئوری استوالد [۲۳] فاز ناپایدار اولیه نیز تبدیل به فاز پایدار هیدروکسی آپاتیت می شود. بنابراین برای کاهش انرژی سیستم و به صورت خودچینشی مورفولوژی کروی ایجاد شده و با توجه به جوانه زنی بر سطح، میکروکره با نانوصفحه های سطحی مشاهده می شود. با افزایش مقدار سیترات در سیستم، کمپلکس های کلسیم-سیترات افزایش یافته و در فرآیند هیدروترمال با شکسته شدن این کمپلکس ها تعداد جوانه ها بر روی سطح بیشتر می شود. زیاد شدن تعداد جوانه ها با ریز شدن آن همراه است، در نتیجه ساختار میکروکروی با نانومیله های سطحی مشاهده می شود. نتایج نشان می دهد غلظت یون های سیترات و نحوه اتصال آن ها به سطح ذرات هیدروکسی آپاتیت با توجه به ساختار هگزagonal و غیر همسانگرد^۱ هیدروکسی آپاتیت، در شکل گیری مورفولوژی های مختلف مؤثر است [۲۴]. ثابت شده است که یون های سیترات با سطح ذرات فسفات کلسیم اتصال قوی برقرار می کند ولی نحوه اتصال آن چالشی است که باید مورد بررسی قرار گیرد. با افزایش بیشتر یون های

^۱ Anisotropy



- [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

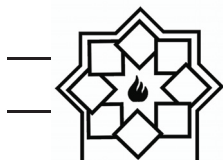
سیترات در محلول، رشد ذرات به دلیل افزایش تعداد یون سیترات در واحد سطح، به صورت طولی بوده و در اثر پیوند هیدروژنی بین مولکولی ایجاد شده، رشد میله‌ای به صورت قرینه در دو طرف صورت گرفته و ساختار دسته‌ای ایجاد می‌شود.

۴- نتیجه‌گیری

با افزودن عامل کی‌لیت‌ساز سیترات تحت فرآیند هیدروترمال، مورفولوژی‌های متفاوت مشاهده شد. این امر نشان دهنده اثر سیترات در تغییر و کنترل مورفولوژی هیدروکسی‌آپاتیت است. با افزودن نسبت‌های مختلف کلسیم به سیترات، فاز ایجاد شده تحت فرآیند هیدروترمال هیدروکسی‌آپاتیت خالص است. پیوندها و باندهای ایجاد شده نیز تأیید کننده عدم ماندن سیترات در ساختار هیدروکسی‌آپاتیت سنتز شده است. بررسی سطح ویژه و حجم تخلخل‌ها نشان می‌دهد با افزایش سیترات، سطح 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.



- (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.
- 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