

Curiosidades e implicaciones tecnológicas de la hidroxiapatita sintética Curiosities and technological implications of synthetic hydroxyapatite

D. Sánchez-Campos ^a, D. Salado-Leza ^{b,c,*}, J. E. Pérez-López ^a, V. Rodríguez-Lugo ^e y D. Mendoza-Anaya ^f

^a Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava #6, Zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, S.L.P. México.

^b Investigadoras e Investigadores por México, CONACyT, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava #6, Zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, S.L.P. México.

^c Instituto de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava #6, Zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, S.L.P. México.

^e Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, 42184. México.

^f Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carretera México-Toluca S/N La Marquesa, Ocoyoacac, 52750, México.

Resumen

La hidroxiapatita sintética es el principal componente inorgánico del hueso. Su composición química, biocompatibilidad y capacidad de dopaje la hacen uno de los materiales más investigados por la comunidad científica. Por tal razón, sus aplicaciones comienzan como material de relleno óseo hasta su uso sinérgico en terapias contra el cáncer. La presente revisión va dirigida a un público no especializado, así como a expertos en el área de materiales con un propósito divulgativo sobre sus generalidades, síntesis, aplicaciones y novedades.

Palabras clave: hueso, hidroxiapatita, andamios, compuesto, cáncer.

Abstract

Synthetic hydroxyapatite is the main inorganic component of bone. Due to its chemical composition, biocompatibility and doping capacity, it is one of the most investigated materials by the scientific community. For this reason, its applications begin as bone filler material until its synergistic use in cancer therapy. This review is addressed to general public, as well as, to experts in the field of materials with a scientific disclosure purpose on its generalities, synthesis, applications and novelties.

Keywords: bone, hydroxyapatite, scaffold, compound, cancer.

1. Introducción

Seguramente has observado que la mayor parte de los moluscos y crustáceos; como almejas, mejillones y estrellas de mar, tienen una concha que protege su cuerpo blando. Ésta, funciona como armadura y contiene los mismos minerales que componen los huesos de los vertebrados, es decir, los de todas y todos nosotros.

Cotidianamente utilizamos nuestro cuerpo para realizar una gran cantidad de actividades. Al caminar, correr, saltar, nadar, o simplemente al mantenernos de pie o recostarnos, estamos usando nuestro esqueleto, aquella estructura rígida que da

forma a nuestro cuerpo, y que brinda soporte y protección a los órganos vitales.

Los huesos tienen propiedades sorprendentes que no siempre el sentido común hace evidentes. Es por esto que la comunidad científica investiga la composición de los huesos. ¿Qué son?, ¿cómo se forman?, ¿qué contienen?, ¿podemos fabricarlos en el laboratorio?, ¿cuáles son sus implicaciones tecnológicas? A continuación te lo explicamos...

2. Generalidades de los huesos

Los huesos vienen en formas y tamaños diferentes; los hay planos, largos, cortos, irregulares, y hasta en forma de caracol

*Autor para la correspondencia: daniela.salado@conacyt.mx

Correo electrónico: audio.daniel@hotmail.com (Daniel Sánchez-Campos), daniela.salado@conacyt.mx (Daniela Salado-Leza), jelias.perezl@gmail.com (José Elías Pérez-López), ventura.rl65@gmail.com (Ventura Rodríguez-Lugo), demetrio.mendoza@inin.gob.mx (Demetrio Mendoza-Anaya)

o herradura. Estas son características que dependen de la parte del cuerpo donde están localizados y de nuestra edad o etapa de desarrollo. En la infancia, la mayor parte de los huesos es cartílago, el cual es blando y flexible como una liga. Conforme crecemos ocurre un proceso conocido como calcificación (Sasano et al., 2019). En esta etapa, el calcio presente en nuestro organismo, que obtenemos de alimentos como los lácteos, se acumula en ciertos tejidos promoviendo su endurecimiento. Por tal motivo, el cartílago se convierte en hueso, ese órgano rígido y resistente que nos sostiene (Xu et al., 2019).

El hueso es un material compuesto, pero ¿a qué nos referimos cuando hablamos de un material compuesto? Es la unión física y/o química de dos o más materiales. Entre las finalidades de un material compuesto está mejorar las propiedades de sus componentes individuales a través de la formación de un solo material enriquecido (Ngo, 2020). La mayor parte se comporta como matriz, es decir, como un medio de contención que da firmeza estructural, y la otra parte es un refuerzo que aporta resistencia. En este sentido, el hueso se compone de una matriz inorgánica basada en hidroxiapatita (HAp) y un componente orgánico llamado colágeno (Lee et al., 2014). Ahora, ¿qué son la hidroxiapatita y el colágeno?

La HAp es el componente principal del hueso y contiene fosfato de calcio, un mineral de composición química definida ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que se encuentra en estado sólido cristalino (Eliaz & Metoki, 2017). La HAp participa en procesos tales como la generación de dureza en el esmalte dental y en la estimulación de la producción de colágeno en el organismo (Mohd Pu'ad et al., 2019). Adicionalmente se considera un material cerámico porque es duro y a su vez frágil (Sossa et al., 2018). Por ejemplo, un vaso de vidrio es duro al tacto, sin embargo, si cae al suelo, se rompe. En este sentido, ya conocemos qué es la HAp, pero podríamos preguntarnos ¿qué forma tiene la HAp?

Actualmente es común escuchar la palabra nanopartículas, éstas son partículas aparentemente invisibles, nos referimos a que son mil millones de veces más pequeñas que el metro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$), por lo que el ojo humano por sí mismo no alcanza a percibirlos. Podemos encontrar HAp nanométrica en forma de esferas, varillas y hojuelas. En la parte inferior de la Figura 1 se muestran (lado izquierdo) placas de HAp en forma de flor, así como varillas de HAp (lado derecho).

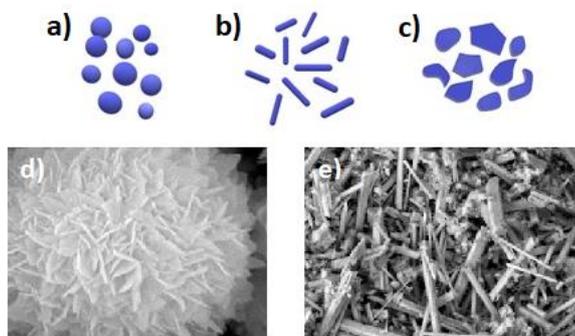


Figura 1. Representación gráfica de nanopartículas de HAp, esferas (a), varillas (b), y hojuelas (c). Micrografías SEM de HAp en forma de flor (d) y varillas (e)

Por otra parte, el colágeno es una proteína de origen animal en forma de fibra que contribuye estabilizando la estructura de

tejidos como huesos, tendones, cartílagos, venas, piel y dientes. Por esa razón, la combinación de la HAp y el colágeno da lugar a las propiedades del hueso (Eliaz & Metoki, 2017).

El hueso no es completamente sólido, tiene textura y cuenta con regiones compactas y esponjosas. El hueso compacto constituye un 80% del sistema óseo, y el 20% restante es tejido esponjoso (ver Figura 2). La matriz esponjosa posee una estructura porosa con diámetros de poro de al menos $100 \mu\text{m}$, permitiendo que los vasos sanguíneos, nervios, colágeno y algunas células especializadas, pasen a su interior promoviendo la formación y regeneración ósea (Indrani et al., 2017).

Cuando realizamos alguna actividad como correr o brincar, nuestros huesos reciben un gran esfuerzo. Sin embargo, debido a sus características estructurales y propiedades mecánicas como son su módulo de Young ($3\text{-}20 \text{ MPa}$), tenacidad a la fractura ($3\text{-}6 \text{ MPa m}^{1/2}$) y elongación en rotura ($1\text{-}7\%$), los huesos tienen la capacidad de soportar estos movimientos (Anvari, 2018). No obstante, su resistencia a la tensión ($80\text{-}150 \text{ MPa}$) y compresión ($130\text{-}180 \text{ MPa}$) tiene un límite, y si superamos ese valor al realizar alguna actividad, los huesos fallarán originando una lesión, denominada fractura (Fyhrie, 2010).

Ahora que sabes que los huesos son duros, pero no completamente sólidos, debemos considerar que fabricar un hueso únicamente de HAp no resulta conveniente, esto debido a su fragilidad, por lo que igualar sus características resulta complejo. Sin embargo, actualmente nosotros podemos fabricar HAp ¿quieres saber cómo? continuemos...

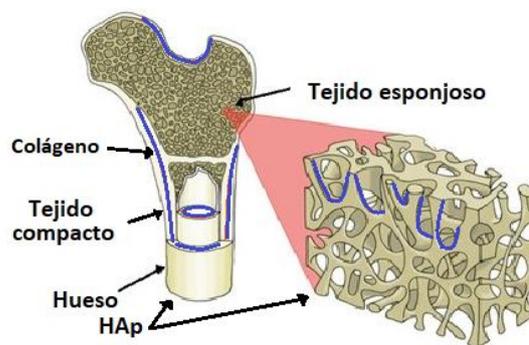


Figura 2. Representación gráfica de la composición del hueso.

3. Hidroxiapatita sintética

En un principio se pensaba que la HAp era un material no reproducible a nivel laboratorio y que sólo se encontraba de manera natural. Sin embargo, con el paso de los años, se pudo obtener de manera sintética, a través de métodos de obtención controlados. Estos métodos se clasifican principalmente en: i) métodos de alta temperatura, ii) secos y iii) húmedos (Le et al., 2012), los cuales utilizan químicos ricos en fósforo y calcio.

El método húmedo es el más utilizado, permitiendo obtener rápidamente productos de alta cristalinidad y pureza, incluso de tamaño nanométrico. Dentro de esta categoría encontramos el método hidrotermal, el cual utiliza un equipo llamado autoclave. Éste es básicamente una olla express dónde, a través de una resistencia, se induce un aumento de

temperatura por encima del punto de ebullición del agua, que en un recipiente cerrado provoca un incremento en la presión de vapor, favoreciendo la probabilidad de colisión entre las moléculas, catalizando así las reacciones químicas (Yang & Park, 2019). Asimismo, podemos encontrar el método hidrotermal asistido por microondas. Éste, como su nombre lo indica, usa microondas como fuente de calentamiento, radiación que provoca que este proceso sea más rápido y uniforme, lo que permite un mejor control del tamaño y la forma del producto (Sánchez-Campos et al., 2020). En principio se utiliza un equipo muy similar al horno de microondas casero, donde se ajusta el tiempo, la presión y temperatura variando la potencia eléctrica (100-600 W).

Las investigaciones actuales no sólo se han enfocado en la obtención de HAp pura, sino también al dopaje de su estructura. Este proceso permite introducir diferentes elementos químicos dentro de la HAp. Por ejemplo, las infecciones dentro de un organismo, son unos de los principales problemas de salud al momento de realizar un implante. Por lo tanto, (Iconaru et al., 2020) desarrollaron suspensiones y recubrimientos sobre silicio con materiales antimicrobianos basados en el uso de HAp dopada con samario, los resultados mostraron que los recubrimientos después de 48 h de incubación inhibieron el crecimiento de las cepas microbianas (*Escherichia coli* ATCC 25922, *staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Candida albicans* ATCC 10,23) probadas por debajo del valor de 0,6 Log UFC/mL.

Asimismo, dentro de la estructura de la HAp, se han utilizado otros elementos dopantes como: hierro, cobre, plata, oro, paladio, etc., incluso, algunas tierras raras, entre ellas: gadolinio, disprosio y praseodimio. Por otra parte, en la estructura de la HAp, estos elementos, modifican las posiciones atómicas, promoviendo una mejor respuesta en sus propiedades ópticas, eléctricas y mecánicas (Ciobanu et al., 2015; Mendoza-Anaya et al., 2018; Morais et al., 2014; Predoi et al., 2017).

4. Aplicaciones tecnológicas

Los materiales biomiméticos, es decir, aquellos creados por la humanidad para simular procesos naturales, son diseñados para que, al interactuar con sistemas biológicos, cumplan de manera segura un propósito en específico.

Por ejemplo, en el área médica no deben provocar reacciones alérgicas o inmunitarias al entrar en contacto con el tejido, es decir, deben ser biocompatibles. Al entrar en contacto con fluidos fisiológicos, deben promover su aceptación tisular y metabolización, es decir, deben ser bioactivos (Park et al., 2018). No deberán producir efectos perjudiciales en el organismo (nula toxicidad) y, en el caso de la HAp sintética, deben tener la capacidad de actuar como sustrato para la adhesión y crecimiento de células óseas (osteoconductividad) (Sossa et al., 2018) (ver Figura 3).

Cumpliendo con las características antes mencionadas, la HAp sintética puede ser aplicada para regenerar tejido óseo a través del desarrollo de andamios. Un andamio es una red tridimensional que sirve de soporte y pretende funcionar como sustituto biomimético para reparar o mejorar la función de un tejido u órgano (Biomaterials & Scaffolds for Tissue Engineering, 2011). Imaginemos ahora una célula en el interior

de un andamio tridimensional. Primeramente, buscaría anclarse a alguna de las paredes de la estructura. Posteriormente, con el nacimiento y llegada de otras células, ocuparían más espacio y repoblarían la zona. Sin embargo, no debemos olvidar que dentro del hueso debe existir un flujo de nutrientes, vasos sanguíneos y de otro tipo de células para mimetizar completamente el ambiente. Ese flujo se logra a través de la porosidad presente en el andamio. Por lo tanto, esta característica es crucial para su aplicabilidad (Kowalyszyn et al., 2013), es decir, la arquitectura de los poros afecta la viabilidad, migración, morfología, proliferación, diferenciación celular, angiogénesis, resistencia mecánica de los andamios y, finalmente, la formación ósea. Actualmente, existen investigaciones enfocadas en mejorar la porosidad en los andamios, utilizando diferentes polímeros, tanto sintéticos biocompatibles como naturales, con el fin de mejorar la textura del andamio e incrementar su bioactividad (Sari et al., 2021).

La HAp también es utilizada en medicina estética, estrictamente como material de relleno de arrugas y surcos faciales, mejorando la firmeza de la piel y estilizando las partes del rostro como mejillas y mentón (Li et al., 2018). Se ha utilizado como sensor de dióxido de carbono, amoníaco y metano, y como filtro para la retención de metales pesados, ayudando al tratamiento de aguas residuales (Brazdis et al., 2021). Como te darás cuenta, dependiendo de sus características, la HAp tiene un sinnúmero de aplicaciones (Figura 3).

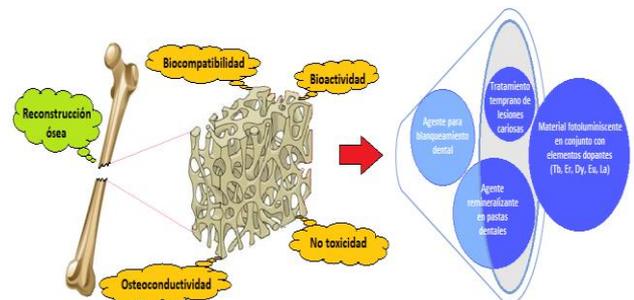


Figura 3. La reconstrucción ósea como principal aplicación de la HAp, propiedades y otros usos.

5. Hidroxiapatita como transportador de fármacos

Más allá de la regeneración tisular y las aplicaciones que ya hemos mencionado, un campo emergente para la HAp busca, a través de una mejora en su reactividad superficial, ser un vehículo para la administración de fármacos. ¿Qué es un transportador de fármacos? Estos tienen como objetivo la acumulación, y entrega eficaz y selectiva del principio activo de un medicamento (Lara-Ochoa et al., 2021). Por ejemplo, cuando nos duele la cabeza y tomamos algún medicamento, éste debería viajar por el torrente sanguíneo o a través de mucosas, superando importantes barreras fisiológicas hasta llegar a la zona donde se requiere, el blanco.

En este sentido, algunas investigaciones se dirigen al desarrollo de terapias dirigidas contra el cáncer basadas en el uso de la HAp (Rodríguez-Lugo et al., 2020). Sin embargo, en algunas ocasiones, la HAp ha trabajado en conjunto con otros materiales, por ejemplo, el óxido de grafeno (GO). (Sang et al., 2019) promovieron la interacción de ambos materiales debido

a su excelente biocompatibilidad y bioactividad. Su investigación se basó en la sinergia de la HAp y el GO como transportador de fármacos, utilizando doxorubicina (DOX), un fármaco quimioterapéutico ampliamente empleado en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos cáncer de mama, pulmón, gástrico, ovario, tiroides y pediátrico. Observaron que la DOX tiene una estrecha relación con el GO debido a la selectividad del pH. Utilizado un pH básico evitaban una liberación inicial del fármaco, sin embargo, se sabe que las zonas tumorales poseen un ambiente ácido. Por tal razón, los experimentos realizados variaron entre pH 5-9, comprobando el incremento en la tasa de liberación del fármaco debido a la alta hidrofiliidad y solubilidad del DOX en ambientes ácidos. Por otra parte, el GO tiene una fuerte absorción en la región de infrarrojo cercano, puede convertir la luz en calor y aumentar la temperatura en zonas específicas del cuerpo humano, lo que se conoce como hipertermia. Debido a esto, la sinergia entre la HAp y el GO resulta ser altamente prometedora contra de células cancerosas, liberando el fármaco con mejor eficacia en zonas donde el pH es ácido e incrementado su tasa de liberación con el incremento de la temperatura.

Otra investigación reciente se enfoca en la morfología de la HAp, la cual puede variar de acuerdo al método de obtención e incluso del pH. En este sentido, Seyfoori y colaboradores, sintetizó nanopartículas de HAp con diferentes morfologías: agujas (246 nm de largo y 43 nm de ancho), esféricas (54 nm) y mesoporosas (51 nm), con el propósito de comprobar la proliferación de células cancerosas (MCF-7) en la HAp (Seyfoori et al., 2020). La comparación de la actividad metabólica de las células de cáncer de mama se realizó mediante un ensayo MTT, evaluado a diferentes concentraciones de HAp (50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 y 600 mgL⁻¹). Los ensayos comprobaron que el mejor efecto inhibitorio se obtuvo para las nanopartículas de HAp en forma de aguja, mostrando que la proliferación de la línea celular de cáncer se redujo en más del 73%. Estos resultados proponen que la morfología de las nanopartículas de HAp es un factor esencial para inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerosas.

6. Conclusión

En términos generales, esta publicación, engloba las principales características de los huesos, definiéndolos como un material compuesto, que contiene en su interior un mineral llamado HAp. Ésta, posee propiedades de biocompatibilidad, bioactividad, nula toxicidad, osteoconductividad y porosidad.

Actualmente, una de las principales aplicaciones de la HAp se enfoca en el desarrollo de andamios celulares, permitiendo un anclaje y un soporte temporal para el desarrollo de las células del hueso. Incluso, pretenden funcionar como sustitutos biológicos para reparar o mejorar la función de un tejido u órgano. No obstante, sus cualidades han sido mejoradas debido al uso de elementos dopantes que benefician su uso principalmente en el área médica.

Asimismo, diversas investigaciones han fomentado su uso con otros materiales, potencializando mejoras en biocompatibilidad, incrementando sus propiedades mecánicas,

como transportador de fármacos, e incluso como un candidato para su uso en terapias contra el cáncer.

Referencias

- Anvari, A. (2018). Characterization of Implantation's Biomaterials Based on the Patient and Doctor Expectations. *Research in Medical & Engineering Sciences*, 4(2). <https://doi.org/10.31031/rmes.2018.04.000583>
- Biomaterials & scaffolds for tissue engineering*. (2011).
- Brazdis, R. I., Fierascu, I., Avramescu, S. M., & Fierascu, R. C. (2021). Recent progress in the application of hydroxyapatite for the adsorption of heavy metals from water matrices. In *Materials* (Vol. 14, Issue 22). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ma14226898>
- Ciobanu, C. S., Iconaru, S. L., Popa, C. L., Motelica-Heino, M., & Predoi, D. (2015). Evaluation of Samarium Doped Hydroxyapatite, Ceramics for Medical Application: Antimicrobial Activity. *Journal of Nanomaterials*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/849216>
- Eliasz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/ma10040334>
- Fyhrie, D. P. (2010). The Mechanical Properties of Bone. In *Osteoporosis in Men* (pp. 51–67). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374602-3.00005-5>
- Iconaru, S. L., Groza, A., Gaiaschi, S., Rokosz, K., Raaen, S., Ciobanu, S. C., Chapon, P., & Predoi, D. (2020). Antimicrobial properties of samarium doped hydroxyapatite suspensions and coatings. *Coatings*, 10(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/coatings10111124>
- Indrani, D. J., Soegijono, B., Adi, W. A., & Trout, N. (2017). Phase composition and crystallinity of hydroxyapatite with various heat treatment temperatures. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(Special Issue 2), 87–91. <https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s2.21>
- Kowalyszyn, K., Silva, A., & Torres, Q. (2013). La Hidroxiapatita Como Biomaterial Para La Reconstrucción De Rebordes Alveolares. *Revista de Venezuela Investigacion Odontológica IADR*, 1(1), 62–71. <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/view/4446/4242>
- Lara-Ochoa, S., Ortega-Lara, W., & Guerrero-Beltrán, C. E. (2021). Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: Physicochemistry and applications. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642>
- Le, H. R., Chen, K. Y., & Wang, C. A. (2012). Effect of pH and temperature on the morphology and phases of co-precipitated hydroxyapatite. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 61(3), 592–599. <https://doi.org/10.1007/s10971-011-2665-7>
- Lee, S. W., Hahn, B. D., Kang, T. Y., Lee, M. J., Choi, J. Y., Kim, M. K., & Kim, S. G. (2014). Hydroxyapatite and collagen combination-coated dental implants display better bone formation in the peri-implant area than the same combination plus bone morphogenetic protein-2-coated implants, hydroxyapatite only coated implants, and uncoated implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.08.031>
- Li, M., Xiong, P., Yan, F., Li, S., Ren, C., Yin, Z., Li, A., Li, H., Ji, X., Zheng, Y., & Cheng, Y. (2018). An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications. *Bioactive Materials*, 3(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.001>
- Mendoza-Anaya, D., Flores-Díaz, E., Mondragón-Galicia, G., Fernández-García, M. E., Salinas-Rodríguez, E., Karthik, T. V. K., & Rodríguez-Lugo, V. (2018). The role of Eu on the thermoluminescence induced by gamma radiation in nano hydroxyapatite. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 29(18), 15579–15586. <https://doi.org/10.1007/s10854-018-9147-4>
- Mohd Pu'ad, N. A. S., Koshy, P., Abdullah, H. Z., Idris, M. I., & Lee, T. C. (2019). Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Heliyon*, 5(5), e01588. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01588>
- Morais, D. S., Coelho, J., Ferraz, M. P., Gomes, P. S., Fernandes, M. H., Hussain, N. S., Santos, J. D., & Lopes, M. A. (2014). Samarium doped glass-reinforced hydroxyapatite with enhanced osteoblastic performance and antibacterial properties for bone tissue regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(35), 5872–5881. <https://doi.org/10.1039/c4tb00484a>
- Ngo, T.-D. (2020). *Introduction to Composite Materials* (1st ed., Vol. 1). Intech Open. www.intechopen.com
- Park, J. Y., Park, S. H., Kim, M. G., Park, S. H., Yoo, T. H., & Kim, M. S. (2018). Biomimetic scaffolds for bone tissue engineering. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1064, pp. 109–121).

- Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3_7
- Predoi, D., Iconaru, S. L., Deniaud, A., Chevallet, M., Michaud-Soret, I., Buton, N., & Prodan, A. M. (2017). Textural, structural and biological evaluation of hydroxyapatite doped with zinc at low concentrations. *Materials*, *10*(3). <https://doi.org/10.3390/ma10030229>
- Rodríguez-Lugo, V., Salado-Leza, D. E., López Ortiz, S., Mendoza-Anaya, D., Villaseñor-Cerón, L. S., & Reyes-Valderrama, M. I. (2020). Revisión de la Hidroxiapatita Nanoestructurada como Alternativa para Tratamiento de Cáncer. *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías Del ICBI*, *8*(Especial), 115–127. <https://doi.org/10.29057/icbi.v8iespecial.6466>
- Rodríguez-Lugo, V., Salinas-Rodríguez, E., Vázquez, R. A., Alemán, K., & Rivera, A. L. (2017). Hydroxyapatite synthesis from a starfish and β -tricalcium phosphate using a hydrothermal method. *RSC Advances*, *7*(13), 7631–7639. <https://doi.org/10.1039/c6ra26907a>
- Sánchez-Campos, D., Mendoza-Anaya, D., Reyes-Valderrama, M. I., Esteban-Gómez, S., & Rodríguez-Lugo, V. (2020). Cationic surfactant at high pH in microwave HAp synthesis. *Materials Letters*, *265*(3), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.127416>
- Sang, R., Chen, M., Yang, Y., Li, Y., Shi, J., Deng, Y., Chen, X., & Yang, W. (2019). HAp@GO drug delivery vehicle with dual-stimuli-triggered drug release property and efficient synergistic therapy function against cancer. *Journal of Biomedical Materials Research*, *107*(10), 2296–2309. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36738>
- Sari, M., Hening, P., Chotimah, Ana, I. D., & Yusuf, Y. (2021). Bioceramic hydroxyapatite-based scaffold with a porous structure using honeycomb as a natural polymeric Porogen for bone tissue engineering. *Biomaterials Research*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00203-z>
- Sasano, Y., Nakamura, M., Henmi, A., Okata, H., Suzuki, O., Kayaba, A., & Mayanagi, M. (2019). Degradation of extracellular matrices propagates calcification during development and healing in bones and teeth. In *Journal of Oral Biosciences* (Vol. 61, Issue 3, pp. 149–156). Japanese Association for Oral Biology. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.07.004>
- Seyfoori, A., Naghib, S. M., & Molaabasi, F. (2020). Inhibitory effect comparison of the needle, spherical, and mesoporous hydroxyapatite nanoparticles on MCF-7 breast cancer cell line proliferation: An in vitro assay. *Advances in Nanochemistry*, *11*, 11–14. <https://doi.org/10.22126/anc.2020.4865.1020>
- Sossa, P. A. F., Giraldo, B. S., Garcia, B. C. G., Parra, E. R., & Arango, P. J. A. (2018). Comparative study between natural and synthetic hydroxyapatite: Structural, morphological and bioactivity properties. *Revista Materia*, *23*(4). <https://doi.org/10.1590/s1517-707620180004.0551>
- Xu, S., Xu, H., Wang, W., Li, S., Li, H., Li, T., Zhang, W., Yu, X., & Liu, L. (2019). The role of collagen in cancer: From bench to bedside. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2058-1>
- Yang, G., & Park, S. J. (2019). Conventional and microwave hydrothermal synthesis and application of functional materials: A review. In *Materials* (Vol. 12, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ma12071177>