

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE QUITOSANA, FIBROÍNA E GOMA XANTANA COMO BIOMATERIAIS APLICÁVEIS EM SCAFFOLDS-3D

TECHNOLOGICAL FORECASTING OF CHITOSAN, SILK FIBROIN AND XANTHAN GUM AS BIOMATERIALS FOR SCAFFOLDS-3D

Gabriela Santos Andrade¹; Danielly de Brito Andrade²; Gabriel Gois de Lima³
Francine Ferreira Padilha⁴; Paulo Autran Leite Lima⁵

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil

Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju – SE, Brasil, CEP: 49032-490

gab_sandrade@hotmail.com

²Graduação em Fisioterapia- Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil

daniellybritofisio@gmail.com

³Graduação em Fisioterapia- Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil

gabrielgoislima@hotmail.com

⁴Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil

fpadilha@yahoo.com

⁵Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil

pauloautranlima@gmail.com

Resumo

Biomateriais são bastante estudados para tratamento de lesões teciduais, como a quitosana, fibroína e goma xantana. Estudos potencialmente inovadores precisam passar por busca de anterioridade por meio de prospecção tecnológica, de forma a direcionar a pesquisa e possível desenvolvimento de patentes a ela relacionado. Desta forma, este estudo objetivou a prospecção tecnológica de quitosana, fibroína e goma xantana como biomateriais aplicáveis em scaffolds-3D. A busca realizou-se entre os meses de janeiro a julho de 2017, tendo como base os pedidos de patentes no United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), no banco de patentes latino-americanas e espanholas (LATIPAT), e banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), do Brasil. As patentes depositadas para cada biomaterial evidenciam a vasta aplicabilidade deles, com numerosos depósitos em variadas áreas. Delimitando a busca para os biomateriais separados em scaffolds, percebeu-se que o número de patentes diminuiu significativamente. Além disso, quando os três foram combinados durante a pesquisa, percebeu-se que não há patente depositada que proponha a união destes biomateriais em scaffolds. Quando pesquisado scaffold associado à enxertia, foi identificado que os países Japão e

Estados Unidos detêm a maioria dos depósitos no EPO, tendo o Brasil apenas um depósito publicado. Conclui-se que, ainda que o cenário da pesquisa e desenvolvimento do Brasil venha mudando gradativamente, o volume de patentes depositadas é baixo. Além disso, foi evidenciado que scaffolds baseados em quitosana, fibroína e goma xantana possuem caráter inovador, demonstrando potencial para submissão de patente.

Palavras-chave: prospecção tecnológica, biomateriais, 3D-scaffolds.

Abstract

Biomaterials are widely studied for the treatment of injured tissue, as chitosan, silk fibroin and xanthan gum. Studies with innovative potentiality demand anteriority searches for patents through technological forecasting. It helps orientating the research and the potential submission of patents. It is necessary to perform a technological forecasting to determine if a study is innovative. Then, the aim of this study was to carry out the technological forecasting of chitosan, silk fibroin and xanthan gum as biomaterials for 3D-scaffolds. The technological forecasting was conducted in databases as United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), Latin American and Spanish patents (LATIPAT), and National Institute of Industrial Property, from Brazil (INPI). It was performed in the period between January to July at 2017. The deposits from each biomaterial evidenced the large applicability that they possess, presenting several patents in different areas. Although, the number of the patents decreased when the research was delimited for these biomaterials applied as scaffolds. Furthermore, when the three materials were combined there was no patent deposited for their union forming scaffolds. Japan and United States were identified as the largest holders of deposits in EPO, for scaffolds and tissue regeneration. It was found only one deposit from Brazil related to these search. It was concluded that Brazil is developing in the technological field, but its number of patents is still low. Moreover, it was evidenced that scaffolds based on chitosan, silk fibroin and xanthan gum have innovative character, with possibility for patent submission.

Key-words: technological forecasting, biomaterials, 3D-scaffolds.

1. Introdução

Articulações estão suscetíveis a lesões, tanto de origem traumática, como por processo degenerativo. A osteoartrite (OA) é uma doença ortopédica de grande incidência que atinge tecido cartilaginoso e osteocondral, caracterizando-se principalmente por dor articular e déficit funcional. A OA é prevalente em pacientes com idade superior a 50 anos, mas adultos jovens e crianças também podem ser acometidos por patologia similar, a osteocondrite dissecante. Nesta condição patológica o osso subcondral perde sua vascularização, o que pode levar ao desprendimento de fragmento ósseo, frequentemente lesionando tecido cartilaginoso (MESTRINER, 2012; DI MARTINO et al., 2015; UPPSTROM et al., 2016).

Várias abordagens são propostas como tratamento de defeitos osteocondrais, podendo ser cirúrgicas ou conservadoras, com fisioterapia e medicamentos. A falha dos procedimentos tradicionais para o tratamento pode levar à necessidade de substituição da articulação, com artoplastias totais. Em resposta a estas limitações, tem sido proposta a aplicação de biomateriais em *scaffolds*, também conhecidos como arcabouços 3D. Eles devem substituir o defeito osteocondral,

estimulando o crescimento de células locais. No entanto, os materiais aplicados tem apresentado pouco sucesso, com produção de *scaffolds* direcionados a tratamentos separados para tecido ósseo e cartilaginoso. Com o foco na região condral, o tecido osteocondral tem sido negligenciado, ainda que sabidamente desempenhe papel importante em doenças degenerativas. Desta forma, faz-se necessário o desenvolvimento de um *scaffold* que una propriedades físico-químicas para a estimulação tanto de células ósteocondrais (DI MARTINO et al., 2015; LEVINGSTONE et al., 2016).

Diversos biomateriais e técnicas de produção são estudados para utilização na engenharia de materiais, objetivando a regeneração tecidual. Algumas características são fundamentais para sua aplicabilidade *in vivo*, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, *scaffolds* com arquitetura similar à área tratada, propriedades mecânicas favoráveis, com baixo custo de produção, para serem comercialmente viáveis (LEE et al., 2014; COX et al., 2015; SHARMA et al., 2016).

A quitosana (CHI) é um polímero natural composto por glucosamina e N-acetilglucosamina obtida pela desacetilação alcalina da quitina, sendo encontrada na carapaça de crustáceos e exoesqueleto de artrópodes. No corpo humano, a CHI é degradada por enzimas dando origem a produtos secundários não tóxicos, apresentando biocompatibilidade. A escolha de vários autores em utilizar a quitosana como base de arcabouço 3D é que esse material possui propriedades biológicas, físicas e químicas que podem ser controladas, sendo facilmente moldável (MIRANDA et al., 2011; LEE et al., 2014; SHARMA et al., 2016).

A fibroína (SF) é um polímero natural semicristalino insolúvel em água, extraído da fibra de seda, encontrada no casulo do bicho-da-seda (*Bombyx mori*). A SF apresenta componente de estabilidade e propriedades mecânicas devido à sua estrutura cristalina β , com bons módulos de elasticidade e de compressão. Ela possui propriedades bioativas promissoras, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, e mínima resposta inflamatória, além de baixo custo de processamento. Estas características conferem potencial competitivo para sua aplicação (KUNDU et al., 2013; WANG et al., 2014; JAIPA EW et al., 2016; XIE et al., 2016).

A goma xantana (XG) é um heteropolissacarídeo natural microbiano extracelular de alto peso molecular, produzido por espécies de bactérias do gênero *Xanthomonas campestris*. XG contém unidades repetidas de cinco monossacarídeos formadas por duas D-glicoses, dois D-manoses e um ácido D-glucorônico. Polissacarídeos são abundantes na natureza, possuem característica biocompatível, com potencial para aplicação em arcabouços para engenharia tecidual. Dentre as propriedades da XG estão a não toxicidade, ser biodegradável, com elevada viscosidade em baixas concentrações, estabilidade de temperatura e reologia pseudoplástica, que lhe conferem numerosas aplicações médicas e farmacêuticas (HAN et al., 2012; POOJA et al., 2014; BUENO et al., 2015).

Usualmente, a injeção de ácido hialurônico (AH) é empregada no tratamento da OA, tendo em vista suas propriedades de lubrificação e amortecimento. Um ponto negativo encontrado é a sua instabilidade, que leva a rápida degradação *in vivo* ocasionada por reações enzimáticas. Um estudo recente uniu SF e AH em arcabouços porosos 3D para engenharia de tecido condral, apresentando resultados iniciais interessantes com indução a condrogênese. A XG pode representar um composto mais eficaz, por apresentar estrutura e função similar ao AH, contando ainda com uma estrutura mais estável (HAN et al., 2012; JAIPA EW et al., 2016). Assim, acredita-se que a união de XG e SF numa matriz de CHI como *scaffold* poroso 3D poderia criar um ambiente favorável, unindo biocompatibilidade, biodegradabilidade, osteocondutividade e não toxicidade, apresentando potencial para regeneração tecidual.

Para todo trabalho que vise o uso inovador de biomateriais, é importante que se realize um estudo inicial de verificação destes biomateriais em determinadas aplicações. Faz-se necessário então o estudo de anterioridade por meio de prospecção tecnológica, de forma a auxiliar e direcionar a pesquisa e o possível desenvolvimento de patentes a ela relacionado. Assim, o objetivo deste estudo foi de realizar a prospecção tecnológica de quitosana, fibroína e goma xantana como biomateriais aplicáveis em *scaffolds-3D*.

2. Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada entre os meses de janeiro a julho de 2017, tendo como base os pedidos de patentes depositados no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *European Patent Office* (EPO), *Latipat*, para patentes da América Latina e Espanha, e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), do Brasil. A pesquisa focou nos biomateriais, quitosana, fibroína e goma xantana, além de suas aplicações como *scaffolds-3D*.

As buscas foram realizadas no título e resumo, com os seguintes descritores: “*chitosan*”, “*silk fibroin*”, “*xanthan gum*” e “*scaffold**” para *Latipat* e EPO. O uso do operador de truncagem “*” incluiu patentes com terminações diferentes para a palavra, como *scaffolds* ou *scaffolding*. Para o INPI utilizou-se “quitosana”, “fibroína”, “goma xantana” e “*scaffol**”. Nesta base também foram somados os resultados para “arcabouço”, como também é conhecido. Além disso, foram feitas combinações entre os descritores. Houve ainda a análise das patentes depositadas para *scaffolds*, associando-se ao código A61L27/00 da classificação internacional de patentes (ICP) = “*Materials for {grafts or}; prostheses or for coating {grafts or}*”. Com esta busca foram disponibilizadas informações dos anos e países de depósito no EPO. A tabulação dos dados foi realizada observando-se as informações de ano e país de origem, onde cada patente foi primeiramente registrada.

3. Resultados e discussão

Inicialmente, foi feita a pesquisa na base de dados do INPI, onde foram detectadas 169 patentes depositadas contendo o descritor quitosana em seu título ou resumo. Já nas bases Latipat, EPO e USPTO, foram encontradas 300, 10000 e 25986 patentes, respectivamente, demonstrando a larga aplicabilidade tecnológica deste biomaterial. Da mesma forma, foi avaliado que a goma xantana apresentou maior número de depósitos nas bases internacionais, comparando-se ao INPI. Apenas a fibroína apresentou mais depósitos na base nacional em comparação ao Latipat, com elevado número de depósitos nas demais plataformas. A XG apresentou 29427 patentes no USPTO, número elevado de depósitos, em comparação à CHI e SF. Sabe-se que a XG possui diversas aplicações industriais, que vai desde a área alimentícia à biomédica (KIM et al., 2016). Isso justificaria o grande número de depósitos na base internacional.

Para produzir *scaffolds* para engenharia tecidual, é preciso unir biomateriais com propriedades de interesse que se complementem (ESPINOSA; WHITE, 2017). Durante a pesquisa nas bases de dados, foram encontrados depósitos que uniam quitosana com ácido hialurônico, sulfato de condroitina, dentre outros. Para investigar o aspecto inovador da pesquisa proposta, foram pesquisados os biomateriais juntamente com o descritor *scaffold* (indicando a aplicação desejada para tais biomateriais). Após esse passo, eles foram combinados entre si. De forma geral, não foram detectados depósitos que unissem os materiais propostos aplicáveis em *scaffolds* nas bases acessadas. As sete patentes encontradas na USPTO descrevem de forma generalizada a produção de *scaffolds* e a existência deste biomateriais, não a interação entre os três (tabela 1):

Tabela 1. Pesquisa por descritor

Descritor	INPI	LATIPAT	EPO	USPTO
Quitosana	169	300	10000	25986
Fibroína	15	8	2603	1157
Goma <i>and</i> xantana	85	148	8671	29427
Quitosana <i>and scaffold</i>	2	2	336	3043
Fibroína <i>and scaffold</i>	0	2	178	282
Goma <i>and</i> xantana <i>and scaffold</i>	0	0	1	737
Quitosana <i>and</i> fibroína <i>and</i> goma <i>and</i> xantana <i>and scaffold</i>	0	0	0	7

Legenda: Patentes depositadas para: “quitosana/*chitosan*”, “fibroína/*silk fibroin*”, “goma xantana/*xanthan gum*” e “arcabouço/*scaffold**”, nas bases INPI, Latipat, EPO e USPTO.

Fonte: Autoria própria (2017).

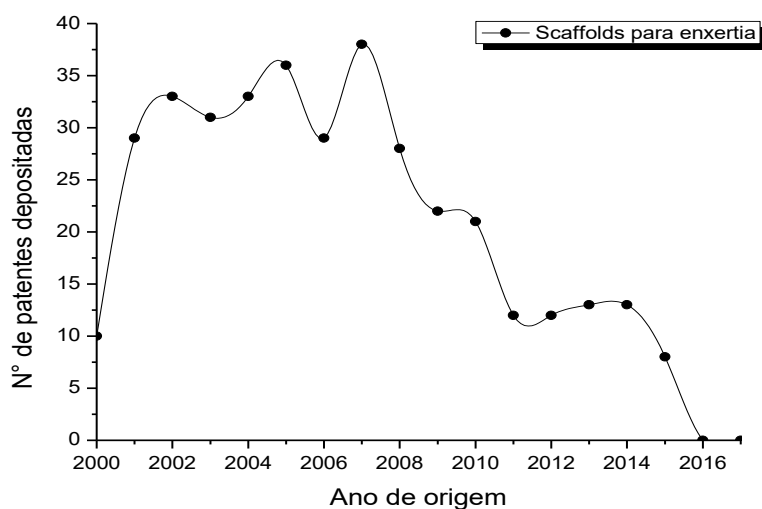
O número de patentes depositadas por um país pode dar indícios do seu nível de inovação e desenvolvimento econômico. A visualização do baixo número de patentes depositados no INPI para o tema estudado é alarmante, sugerindo que as inovações geradas no país para esta área não

possuem propriedade intelectual protegida. Um exemplo para nortear tal discussão é o uso da CHI aplicável a *scaffolds*. A CHI é um polissacarídeo abundantemente encontrado, que apresenta propriedades notáveis para a saúde, com biocompatibilidade, biodegradabilidade, atividade antimicrobiana e antifúngica. Sua utilização em *scaffolds*-3D é bastante conhecida e utilizada (CROISIER; JÉRÔME, 2013; KIM et al., 2017). No entanto, foram encontradas apenas duas patentes relacionadas a esta aplicação no Brasil.

A busca por “quitosana” apresentou 169 patentes no INPI, enquanto no Latipat este número quase dobrou. Nas bases europeias e estadunidenses, por sua vez, encontrou-se cerca de 10000 e 25986 depósitos, respectivamente. Tal informação pode indicar pouca interação entre a área da pesquisa tecnológica e a indústria no Brasil. O mercado de biomateriais tem elevado valor agregado e grande potencial socioeconômico. Além disso, o desenvolvimento científico e tecnológico brasileiro para biomateriais é necessário para atender a demanda da saúde. Dessa forma, o uso de produtos nacionais e com propriedade intelectual protegida tem potencial para movimentar a economia e gerar retorno à sociedade, com possível redução de custos dos materiais produzidos (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Foi realizada uma busca delimitada a partir do ano 2000 até a atualidade no EPO, utilizando-se o descritor *scaffold* (“*scaffol**”) para incluir possíveis variações na terminação da palavra. Além disso, para delimitar os resultados da pesquisa, preencheu-se o campo “classificação internacional de patentes” (ICP) com o código A61L27/00, relacionado a materiais utilizados para enxertia, como se propõe para o uso dos *scaffolds* (Figura 1).

Figura 1. Patentes depositadas no Espacenet de *scaffolds* para enxertia, contendo o descritor “*scaffol**” e ICP A61L27/00 de acordo com os anos de depósito.

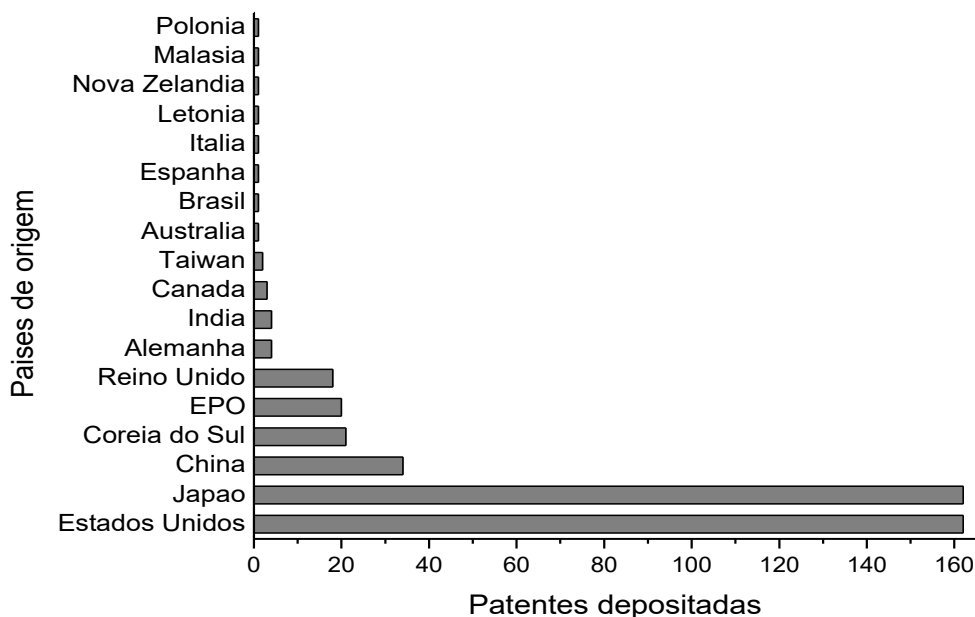


Fonte: Autoria própria (2017).

O número de depósitos de patentes com *scaffolds* como substituto tecidual apresentou aumento com o passar dos anos, quando comparado aos enviados em 2000. Em 2007 houve o maior número de depósitos por ano, com 38 envios para o EPO. Após esse ano, no entanto, observou-se diminuição progressiva dos envios, com apenas uma patente submetida em 2015, e nenhuma em 2016 e 2017. Percebe-se, com o decrescente número de patentes, que os produtos tecnológicos desta área provavelmente não se adequam ao quesito inovador, podendo ser apenas variações já delimitadas nas patentes previamente depositadas.

Dentro da análise dos depósitos de patentes de *scaffolds* para enxertia (ICP A61L27/00), foram observados os países de origem de cada depósito. Os dois países com maior número de patentes foram Japão e Estados Unidos, com 165 depósitos em cada país. Foram encontrados mais 15 países com envios, além das patentes depositadas diretamente no EPO (*European Patent Office*). Esta busca foi realizada englobando todos os anos de dados disponíveis no EPO, sendo encontradas patentes em intervalos de 1986 até 2015. O número de depósitos referente a cada país pode ser observado no gráfico abaixo (Figura 2):

Figura 2. Patentes depositadas no Espacenet de *scaffolds* para enxertia, contendo o descritor *scaffol** e ICP A61L27/00 de acordo com os países de origem dos depósitos e da European Patent Office (EPO).



Fonte: Autoria própria (2017).

Como citado anteriormente, o número de patentes depositadas por um país reflete seu desenvolvimento socioeconômico e influencia diretamente na qualidade de vida da população. De acordo com Coccia (2013), a análise das variáveis envolvidas na pesquisa e desenvolvimento de tecnologia dos países é complexa. Sabe-se que fatores como crescimento demográfico, políticas públicas e questões culturais são relevantes na determinação do nível de desenvolvimento em

inovação tecnológica de cada país. Após análise de tais variáveis, foi avaliado que os resultados tecnológicos mais elevados (maior número de patentes), tendem a ser associados a países com crescimento populacional estável. Além disso, deve-se existir capital para investimento, com suporte governamental e pesquisadores qualificados. Tais fatores nutrem o ambiente sócioeconômico, efetivamente refletindo nos padrões de inovação tecnológica (PEREIRA, 2011).

Embora a presente pesquisa seja relacionada especificamente ao depósito de patentes de *scaffolds* utilizados na regeneração tecidual, podendo implicar em outras variáveis, alguns pontos podem ser avaliados. Os dois países com maior número de depósitos na presente pesquisa são potências mundiais, com economia e políticas públicas consolidadas que investem no desenvolvimento tecnológico integrado à indústria. No Brasil, ainda que o cenário da pesquisa e desenvolvimento venha mudando gradativamente, há carência de políticas públicas que disponham fomento à pesquisa, que motivem a inovação, produção em larga escala e registro de patentes para proteção da propriedade intelectual. Além disso, o baixo desempenho do Brasil quanto aos pedidos de registro de patentes no mundo pode ser consequência da quantidade mínima de pesquisadores atuando em empresas. O investimento em pesquisa e tecnologia exerce papel fundamental no desenvolvimento econômico de um país, não devendo ser negligenciado (COCCIA, 2013; PEREIRA, 2011).

4. Conclusões

Após as diversas buscas e análises dos dados das bases USPTO, LATIPAT, EPO e INPI, pode-se verificar o número de patentes relacionadas aos biomateriais quitosana, fibroína e goma xantana. Quando estes foram pesquisados em união a *scaffolds*, onde sua aplicação é proposta, não foi encontrado registro de patentes com a união dos três para formação destes *scaffolds*. Esta informação evidencia o caráter inovador do tema proposto, o que permite a possível submissão de uma patente relacionada à produção destes *scaffolds*. Além disso, pode-se criar um parâmetro econômico entre alguns dos países que trabalham com esta linha de pesquisa, demonstrando a importância do investimento em fomento e desenvolvimento tecnológico, com proteção da propriedade intelectual do país.

Agradecimentos

Os autores agradecem à bolsa de pós-graduação (Prosup/Capes), ao grupo de pesquisa estudos interdisciplinares em neurociência e biotecnologia (EINB), ao Laboratório de biotecnologia e produtos naturais (LBPN), e ao Instituto de tecnologia e pesquisa (ITP).

Referências

BUENO, V.B.; TAKAHASHI, S.H.; CATALANI, L.H. et al. Biocompatible xanthan/polypyrrole scaffolds for tissue engineering. **Materials Science and Engineering C**, v. 52, n. 01, pp. 121-128, 2015.

COCCIA, M. Driving forces of technological change: The relation between population growth and technological innovation. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 82, n. 01, pp.52-65, 2013.

COX, S.C.; THORNBY, J.A.; GIBBONS, G.J. et al. 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications. **Materials Science and Engineering C**, v.47, n.04, pp.237-247, 2015.

CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v.49, pp.780–792, 2013.

DI MARTINO, A.; KONA, E.; PERDISA, F. et al. Surgical treatment of early knee osteoarthritis with a cell-free osteochondral scaffold: results at 24 months of follow-up. **Injury**, v.46, n. 08, pp. 33–38, 2015.

EPO. **Espacenet Patent Search**. Disponível em: <https://www.epo.org/index.html>. Acesso em: junho. 2017.

ESPINOSA, S.C.; WHITE, J.C. Tailoring Biomaterial Scaffolds for Osteochondral Repair. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 523, n. 02, pp. 476–489, 2017.

HAN, G.; WANG, G.; ZHU, X. et al. Preparation of xanthan gum injection and its protective effect on articular cartilage in the development of osteoarthritis. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 01, pp. 1837–1842, 2012.

INPI. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial**. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>. Acesso em: junho. 2017.

JAIPA EW, J.; WANGKULANGKUL, P; MEESANE, J. et al. Mimicked cartilage scaffolds of silk fibroin/hyaluronic acid with stem cells for osteoarthritis surgery: Morphological, mechanical, and physical clues. **Materials Science and Engineering C**, v. 64, n. 01, pp. 173-182, 2016.

KIM, J.; HWANG, J.; SEO, C. et al. Engineered chitosan-xanthan gum biopolymers effectively adhere to cells and readily release incorporated antiseptic molecules in a sustained manner. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 46, n. 01, pp. 68–79, 2017.

KUNDU, B.; RAJKHOWA, R.; KUNDU, S.C. et al. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.65, n.04, pp.457-470, 2013.

LATIPAT. **Patentes da América Latina y España**. Disponível em: <http://lp.espacenet.com/>. Acesso em junho. 2017.

LEE, K., AHN, S.; CHOI, C.H. et al. Functionalized alginate/chitosan biocomposites consisted of cylindrical struts and biologically designed for chitosan release. **Current Applied Physics**, v. 14, n. 01, pp. 1105-1115, 2014.

LEIVINGSTONE, T.J.; THOMPSON, E. MATSIKO, A. et al. Multi-layered collagen-based scaffolds for osteochondral defect repair in rabbits. **Acta Biomaterialia**, v. 32, n. 01, pp. 149–160, 2016.

MESTRINER, L.A. Osteocondrite dissecante do joelho: Diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v.47, n.05, pp.553-62, 2012.

MIRANDA, S.C.C.C.; SILVA, G.A.B.; HELL, R.C.R. et al. Three-dimensional culture of rat BMMSCs in a porous chitosan-gelatin scaffold: A promising association for bone tissue engineering in oral reconstruction. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 01, pp. 1-15, 2011.

PEREIRA, J.M. Política de ciência, tecnologia e inovação: uma avaliação da gestão do sistema de proteção à propriedade intelectual no Brasil. **Independent Journal of Management & Production (IJM&P)**, v. 02, n. 02, 2011.

PIRES, A.L.R.; BIERHALZ, A.C.K.; MORAES, A.M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, v.38, n.07, p.957-971, 2015.

POOJA, D.; PANYARAM, S.; KULHARI, H. et al. Xanthan gum stabilized gold nanoparticles: characterization, biocompatibility, stability and cytotoxicity. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, n. 01, pp.1-9, 2014.

SHARMA, C.; DINDA, A.K.; POTDAR, P.D. et al. Fabrication and characterization of novel nano-biocomposite scaffold of chitosan–gelatin–alginate–hydroxyapatite for bone tissue engineering. **Materials Science and Engineering C**, v. 64, n. 01, pp. 416–427, 2016.

UPPSTROM, T.K.; HASKEL, J.D.; GAUSDEN, E.B. et al. Reliability of predictive models for non-operative healing potential of stable juvenile osteochondritis dissecans knee lesions. **The Knee**, v.23, n.04, pp. 698-701, 2016.

USPTO. **United States Patent and Trademark Office**. Disponível: <https://www.uspto.gov/patent>. Acesso em: junho. 2017.

WANG, J.; WEI, Y.; YI, H. et al. Cytocompatibility of a silk fibroin tubular scaffold. **Materials Science and Engineering C**, v. 34, n. 01, pp.429–436, 2014.

XIE, H.; GU, Z.; LI, C. et al. A novel bioceramic scaffold integrating silk fibroin in calcium polyphosphate for bone tissue engineering. **Ceramics International**, v.42, n. 01, pp. 2386–2392, 2016.

Recebido: 12/07/2017

Aprovado: 14/10/2019