

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 299**

51 Int. Cl.:

A61K 35/32 (2015.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 35/33 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2010 PCT/FR2010/052670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11070305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10807463 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2523671**

54 Título: **Composición farmacéutica destinada al tratamiento de las patologías ortopédicas**

30 Prioridad:

11.12.2009 FR 0958887

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2018

73 Titular/es:

**SCARCELL THERAPEUTICS (100.0%)
24 rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GOGLY, BRUNO;
LAFONT, ANTOINE y
COULOMB, BERNARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 682 299 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica destinada al tratamiento de las patologías ortopédicas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la prevención y el tratamiento de las patologías ortopédicas.

5 Antecedentes técnicos

Se considera que la prevalencia de las patologías osteoarticulares es del orden de 25% de la población de los países industriales. Las patologías ortopédicas, y principalmente las patologías osteoarticulares, se enfocan a los tejidos musculoesqueléticos, tales como los huesos, el cartílago y las membranas sinoviales, los ligamentos, los tendones y los músculos, que se degradan en estas patologías. Las causas de degradación son múltiples y pueden implicar traumatismos, envejecimiento, desgaste mecánico, o también una inflamación. A modo de ejemplos de patologías ortopédicas, se pueden citar principalmente la osteoartritis y la poliartritis reumatoide.

Entre las diferentes estrategias contempladas para el tratamiento de las patologías ortopédicas, la terapia celular se muestra como un campo de futuro.

Así, las células madre mesenquimatosas (CMM), de las células progenitoras no hematopoyéticas que se pueden encontrar en diferentes tejidos adultos, tales como la médula ósea, el tejido adiposo o la dermis, y que pueden dar lugar a ciertos tejidos conjuntivos del esqueleto, tales como los huesos y el cartílago, se han utilizado en el marco del tratamiento de patologías ortopédicas. En particular, se han efectuado tentativas de tratamiento de enfermedades artríticas mediante CMM (Chen & Tuan (2008) *Arthritis Research & Therapy* 10: 223-234).

Sin embargo, parece que las CMM se injertan de forma relativamente ineficaz en el cartílago articular en el marco del tratamiento de la osteoartritis (Chen & Tuan (2008) *Arthritis Research & Therapy* 10: 223-234). Por otra parte, se han encontrado resultados contradictorios para el tratamiento de la poliartritis reumatoide, indicando algunos autores que las CMM no permitirían mejorar el estado de los pacientes (Djouad *et al.* (2005) *Arthritis and Rheumatism* 52: 1595-1603). Se ha sugerido que estos resultados contradictorios podrían deberse a la ausencia de una definición clara de las CMM así como a su heterogeneidad.

Como consecuencia, existe la necesidad de una alternativa a las CMM que permita un tratamiento eficaz de las patologías ortopédicas.

Los fibroblastos gingivales son células adultas de origen mesenquimatoso, que son capaces de migrar, de adherirse y de proliferar en los tejidos conjuntivos blandos de la encía. De esta forma, mantienen la integridad del tejido gingival que está expuesto a numerosas agresiones, tales como los estreses mecánicos, las infecciones bacterianas o las variaciones de pH y de temperatura. Los fibroblastos gingivales se describen principalmente en Gogly *et al.* (1997) *Clin. Oral Invest.* 1: 147-152; Gogly *et al.* (1998) *Biochem. Pharmacol.* 56: 1447-1454; y Ejeil *et al.* (2003) *J. Periodontol.* 74:188-195.

Según las condiciones medioambientales, los fibroblastos gingivales son capaces de modular su fenotipo, y responder proliferando, migrando y sintetizando o degradando componentes de la matriz extracelular o enzimas en conexión con la matriz extracelular.

Los fibroblastos gingivales sintetizan colágeno (por ejemplo de tipo I, III, V, VI, VII y XII), fibras elásticas (oxitalano, elauina y elastina), proteoglicanos y glicosaminoglicanos (por ejemplo decorina y biglicano), y glicoproteínas (por ejemplo la fibronectina y la tenascina). Paralelamente, según el contexto, los fibroblastos gingivales sintetizan enzimas que son capaces de degradar los compuestos macromoleculares de la matriz (metaloproteinasas matriciales; MMP), y también enzimas que inhiben las formas activas de las MMP (inhibidores de metaloproteinasas; TIMP). Por lo tanto, los fibroblastos gingivales son actores importantes del remodelado de la matriz extracelular.

Resumen de la invención

La presente invención resulta de la demostración inesperada, por los inventores, de que fibroblastos gingivales cultivados con condrocitos, miocitos, u osteoblastos humanos, estimulados por una citocina proinflamatoria, podían inhibir la actividad MMP secretadas por estas células, lo que demuestra que los fibroblastos gingivales son capaces de inhibir la actividad MMP en un entorno parecido al de una patología ortopédica, principalmente inflamatoria.

Así, la presente divulgación se refiere a un método de prevención o de tratamiento de patologías ortopédicas de un individuo, en el que se administra al individuo una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un producto derivado de fibroblasto gingival.

La presente invención se refiere a un producto derivado de fibroblasto gingival seleccionado en el grupo formado por células enteras de fibroblastos gingivales, un medio condicionado por fibroblastos gingivales, un cultivo de fibroblastos gingivales, y un extracto de fibroblasto gingival, obtenido a partir de fibroblastos gingivales que no hayan sufrido diferenciación a células que tengan fenotipo osteogénico, para su utilización en la prevención o el tratamiento de una

patología ortopédica de un individuo. La presente divulgación se refiere también a la utilización de un producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización en la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de patologías ortopédicas de un individuo.

Descripción detallada de la invención

5 Tal como se entiende aquí, una patología ortopédica según la invención es una patología dirigida a los tejidos músculo-esqueléticos, es decir, principalmente, los huesos, el cartílago, las membranas sinoviales, los ligamentos, los tendones, y los músculos, que pueden principalmente ser degradados. Así, la patología ortopédica según la invención se selecciona preferentemente en el grupo formado por una patología ortopédica osteoarticular, una patología ortopédica muscular, una patología ortopédica ligamentosa y una patología ortopédica tendinosa.

10 La patología ortopédica según la invención puede proceder principalmente de traumatismos, envejecimiento, desgaste mecánico, o una inflamación de un tejido músculo-esquelético tal como se ha definido anteriormente.

En particular, la patología ortopédica según la invención es una patología osteoarticular, más particularmente articular, principalmente inflamatoria. De forma particularmente preferida, la patología ortopédica según la invención es la poliartritis reumatoide o la osteoartritis.

15 Preferentemente, el individuo según la invención es un mamífero, más preferiblemente se trata de un humano.

En un modo de realización específico, los fibroblastos gingivales según la divulgación comprenden al menos 75, 80, 90, 95 ó 100% de fibroblastos gingivales como tales, es decir fibroblastos gingivales que no hayan sufrido ninguna diferenciación, principalmente a células que tengan un fenotipo osteogénico.

20 Los fibroblastos gingivales pueden comprender además células progenitoras, preferentemente menos de 25, 20, 15 ó 5%.

En otro modo de realización específico, los fibroblastos gingivales pueden ser por ejemplo los descritos en Fournier BP *et al.* (2010) Tissue Eng Part A. 16(9): 2891-9.

25 Los procedimientos para extraer, cultivar y conservar los fibroblastos gingivales son bien conocidos por el experto en la técnica y se describen principalmente en Naveau *et al.* (2006) J. Periodontol. 77: 238-47 y en Gogly *et al.* (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27: 1984-90.

Ventajosamente, los fibroblastos gingivales son fácilmente extraíbles y cultivables. Además, los fibroblastos gingivales presentan una velocidad de crecimiento elevada.

30 Preferentemente, los fibroblastos gingivales utilizados son autólogos, es decir que se extraen en el individuo al que se debe administrar el producto derivado de fibroblasto. Ventajosamente, los fibroblastos gingivales son una fuente casi ilimitada de células autólogas para administrar. Sin embargo, los fibroblastos gingivales también pueden ser alogénicos, es decir obtenidos a partir de otro individuo de la misma especie, o incluso heterólogos, es decir obtenidos a partir de un individuo de otra especie.

35 Tal como se entiende aquí, la expresión "producto derivado de fibroblasto gingival" se refiere a cualquier producto susceptible de ser obtenido a partir de fibroblastos gingivales en sí mismos o que contienen secreciones de fibroblastos gingivales.

El producto derivado de fibroblasto gingival según la invención se selecciona en el grupo formado por células enteras de fibroblastos gingivales, principalmente vivas, un cultivo de fibroblastos gingivales, un extracto de fibroblasto gingival, y un medio condicionado por fibroblastos gingivales.

40 El extracto de fibroblasto gingival según la invención se puede obtener por cualquier método de fragmentación celular conocido por el experto en la técnica. En particular, el extracto de fibroblasto gingival según la invención puede ser un extracto de membrana, un extracto citoplásmico o un extracto nuclear.

45 El medio condicionado por fibroblastos gingivales según la invención se refiere a cualquier medio, tal como un medio líquido de cultivo celular (por ejemplo el medio "Dulbecco's Modified Eagle Medium", o un medio de cultivo sin suero), que se ha puesto en contacto con fibroblastos gingivales, principalmente durante un tiempo suficiente para que los fibroblastos gingivales hayan podido secretar compuestos en el medio.

50 La administración a un individuo tal como se ha definido anteriormente de un producto derivado de fibroblasto gingival según la invención, preferentemente en la proximidad o a nivel de un sitio corporal que se va a tratar, se puede efectuar por cualquier método conocido por el experto en la técnica. Sin embargo, se preferirá que el producto derivado de fibroblasto sea administrado por inyección en un sitio de defecto ortopédico. Tal como se entiende aquí, un sitio de defecto ortopédico se refiere a cualquier zona patológica de un tejido músculo-esquelético tal como se ha definido anteriormente.

Preferentemente, el método de prevención o de tratamiento de un individuo según la divulgación comprende o consiste en las siguientes etapas:

- extraer fibroblastos gingivales de un individuo;
 - cultivar los fibroblastos gingivales;
- 5 - obtener un producto derivado de fibroblasto gingival tal como se ha definido anteriormente a partir de los fibroblastos gingivales cultivados;
- administrar el producto derivado de fibroblasto gingival al individuo.

Cuando el producto derivado de fibroblasto gingival está constituido o comprende células enteras, estas células se pueden administrar en el marco de una terapia celular.

10 *Descripción de las figuras*

Figura 1: Cuantificación por ELISA de MMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 2: Cuantificación por ELISA de MMP3 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 3: Cuantificación por ELISA de MMP7 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 4: Cuantificación por ELISA de MMP9 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 5: Cuantificación por ELISA de TIMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 6: Cuantificación por ELISA del complejo MMP1/TIMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 7: Cuantificación por ELISA del complejo MMP3/TIMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

Figura 8: Cuantificación por ELISA del complejo MMP7/TIMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /IL1 β)+hGF), los

osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF (CMs(IL1 β)+hGF).

5 **Figura 9:** Cuantificación por ELISA del complejo MMP9/TIMP1 (en ng/ml) en los fibroblastos gingivales (hGF), los condroblastos (Ch), los osteoblastos (Os), las células musculares estriadas (CMs), los condroblastos estimulados por el TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) solos (Ch(TNF α /IL1 β)) o en un cocultivo con los hGF (Ch(TNF α /ILip)+hGF), los osteoblastos estimulados por el TNF α (10 ng/mg) solos (Os(TNF α)) o en cocultivo con los hGF (Os(TNF α)+hGF) y las células musculares estriadas estimuladas por la IL1 β (5 ng/ml) solas (CMs(IL1 β)) o en cocultivo con los hGF(CMs(IL1 β)+hGF).

10 **Ejemplo**

Este ejemplo tiene como objetivo determinar si el fibroblasto gingival humano inhibe la actividad de 4 MMP (MMP1, MMP3, MMP7, MMP9) sobreexpresadas por tres células clave del remodelado osteoarticular y de las patologías ortopédicas, principalmente osteoarticulares y musculares, es decir: las células cartilaginosas (condroblastos), los osteoblastos, y las células musculares (células musculares estriadas).

15 **Material y métodos**

Se han utilizado células clave del remodelado osteoarticular y se han cultivado en condiciones inflamatorias *in vitro*:

- condrocitos humanos (c-12710 Promocell)
- osteoblasto humano (c-12760 Promocell)
- células musculares estriadas humanas (c-12580 Promocell)

20 Estas células se han cultivado en medios específicos (Promocell) para condroblastos, osteoblastos y células musculares estriadas. Las células se han cultivado en la parte inferior de *transwell* (Greiner bio-one, ref.: 657 641). Al alcanzar la confluencia las células se han estimulado mediante una citocina pro-inflamatoria: TNF α (10 ng/ml) para los osteoblastos, IL1 β (5 ng/ml) para las células musculares estriadas o la asociación de TNF α (10 ng/ml) + IL1 β (5 ng/ml) para los condroblastos durante 24 horas (Pretzel *et al.* (2009) Arthritis, Res. Ther. 11: R25; Moran *et al.* (2009) Arthritis Res. Ther. 11: R113), para simular un entorno inflamatorio y permitir la expresión de las MMP 1, 3, 7 y 9 como en los tejidos patológicos.

25 Después de esta estimulación, las células se han puesto a continuación en cocultivo en un medio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) con fibroblastos gingivales a confluencia (parte superior del *transwell*, o se han cultivado solas (testigo) durante 24 horas. Los sobrenadantes de cultivo se han analizado al cabo de 24 horas por ELISA para cuantificar el efecto anti-inflamatorio inducido por los fibroblastos gingivales humanos (hGF) sobre los condroblastos (Ch), osteoblastos (Os) y células musculares estriadas (CMs). Las cantidades de MMPs, de TIMP1 (inhibidor tisular de todas estas MMPs) así como de los complejos MMP/TIMP1 han sido cuantificadas mediante ELISA (R&D).

30 **Resultados**

35 La estimulación de los osteoblastos, de las células musculares estriadas y de los condroblastos con las citocinas ha provocado un aumento de la secreción de todas las MMPs (Figuras 1 a 4). La estimulación de estos tres tipos celulares con las citocinas ha permitido por lo tanto simular un entorno inflamatorio como en los tejidos patológicos.

En cocultivo con los hGF, se ha observado que las concentraciones de MMP1, 3, 7 y 9 eran inferiores a las de las células cultivadas solas después de estimulación, y ello para los tres tipos celulares (osteoblastos, condroblastos y células musculares estriadas) (Figuras 1 a 4).

40 La cuantificación de TIMP1 en los hGF también ha permitido mostrar que TIMP1 está muy sobreexpresado en los hGF (Figura 5).

Se ha observado que las concentraciones de los complejos TIMP1/MMP1, TIMP1/MMP3, TIMP1/MMP7 y TIMP1/MMP9 eran más elevadas en los cocultivos con los hGF que en los sobrenadantes de cultivo de células testigo. Por lo tanto, estos resultados han permitido mostrar que el fibroblasto gingival, sobreexpresando el TIMP1, inhibe la actividad de las MMP 1, 3, 7 y 9 secretadas por los condroblastos, osteoblastos y las células musculares estriadas estimuladas por citocinas proinflamatorias.

Por lo tanto, estos resultados demuestran que los fibroblastos gingivales son capaces de inhibir la actividad de las MMPs en un entorno semejante al de una patología ortopédica y que por lo tanto convienen al tratamiento de dicha patología.

50

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización en la prevención o el tratamiento de una patología ortopédica de un individuo, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival se selecciona en el grupo constituido por células enteras de fibroblastos gingivales un medio condicionado por fibroblastos gingivales, un cultivo de fibroblastos gingivales, y un extracto de fibroblasto gingival, y en el que el producto derivado de fibroblasto gingival se obtiene a partir de fibroblastos gingivales que no hayan sufrido diferenciación a células que tengan un fenotipo osteogénico.
- 10 **2.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según la reivindicación 1, en el que la patología ortopédica se selecciona en el grupo constituido por una patología ortopédica osteoarticular, una patología ortopédica muscular, una patología ortopédica ligamentosa y una patología ortopédica tendinosa.
- 3.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según la reivindicación 1 ó 2, en el que la patología ortopédica es una patología osteoarticular.
- 4.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la patología ortopédica es una patología osteoarticular inflamatoria.
- 15 **5.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la patología ortopédica es la poliartritis reumatoide o la osteoartritis.
- 6.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival es inyectado al individuo en un sitio de defecto ortopédico.
- 20 **7.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival comprende células enteras de fibroblastos.
- 8.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival es un medio condicionado por fibroblastos gingivales.
- 9.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival es un cultivo de fibroblastos gingivales.
- 25 **10.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival es un extracto de fibroblasto gingival seleccionado en el grupo constituido por un extracto de membrana, un extracto citoplásmico y un extracto nuclear.
- 11.** Producto derivado de fibroblasto gingival para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el producto derivado de fibroblasto gingival se obtiene a partir de fibroblastos gingivales extraídos del individuo.

30

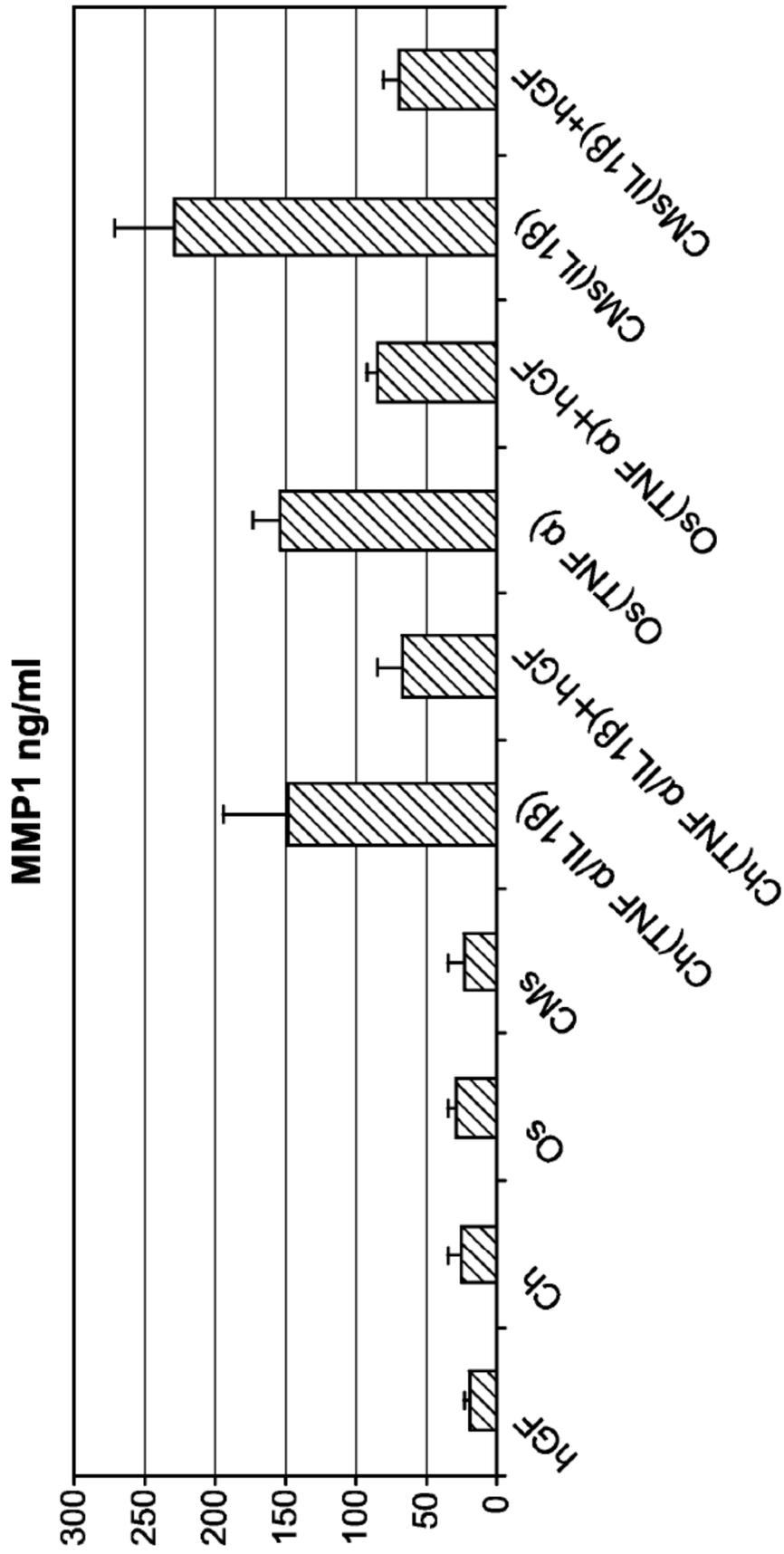


FIG.1

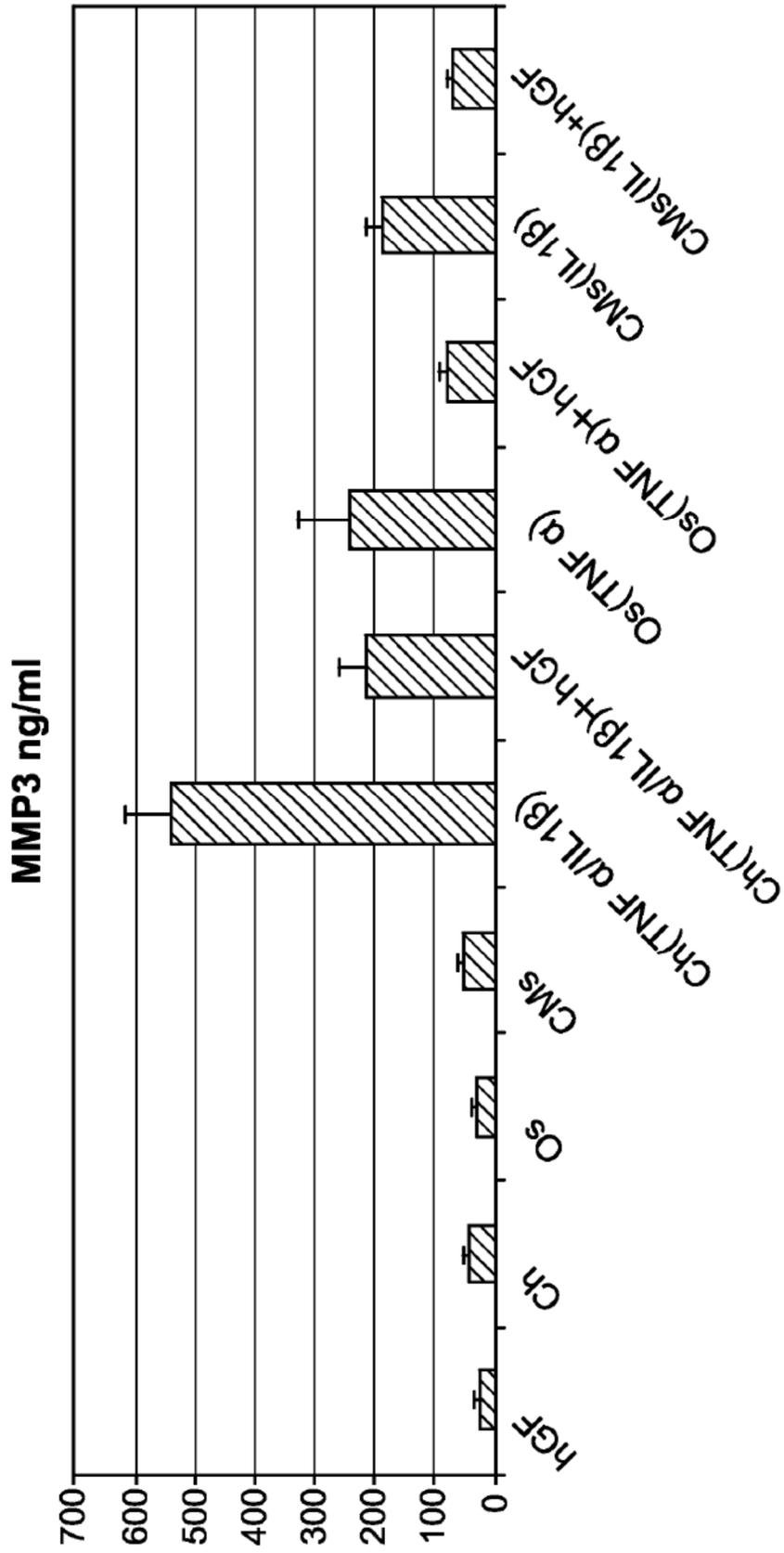


FIG.2

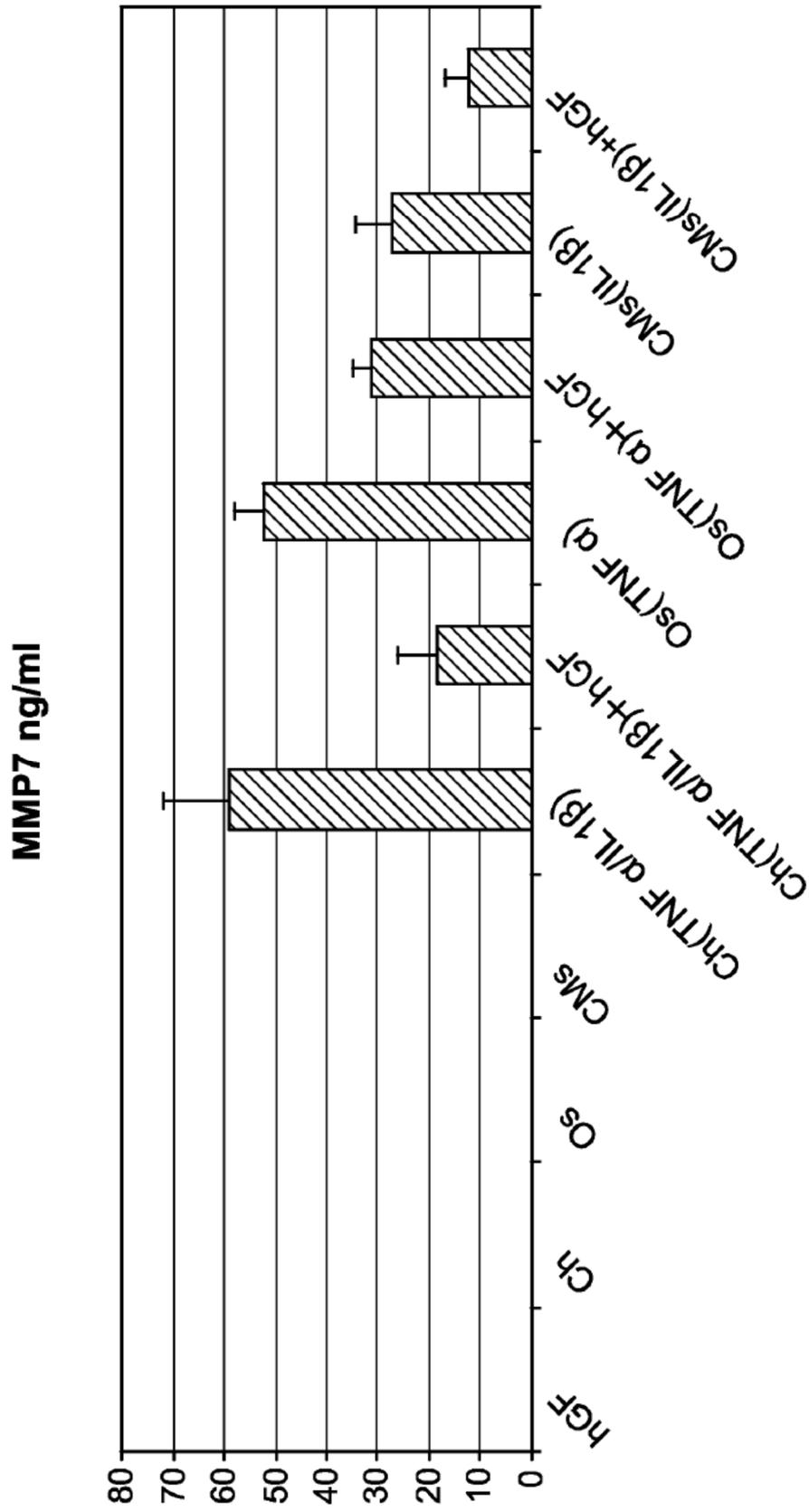


FIG.3

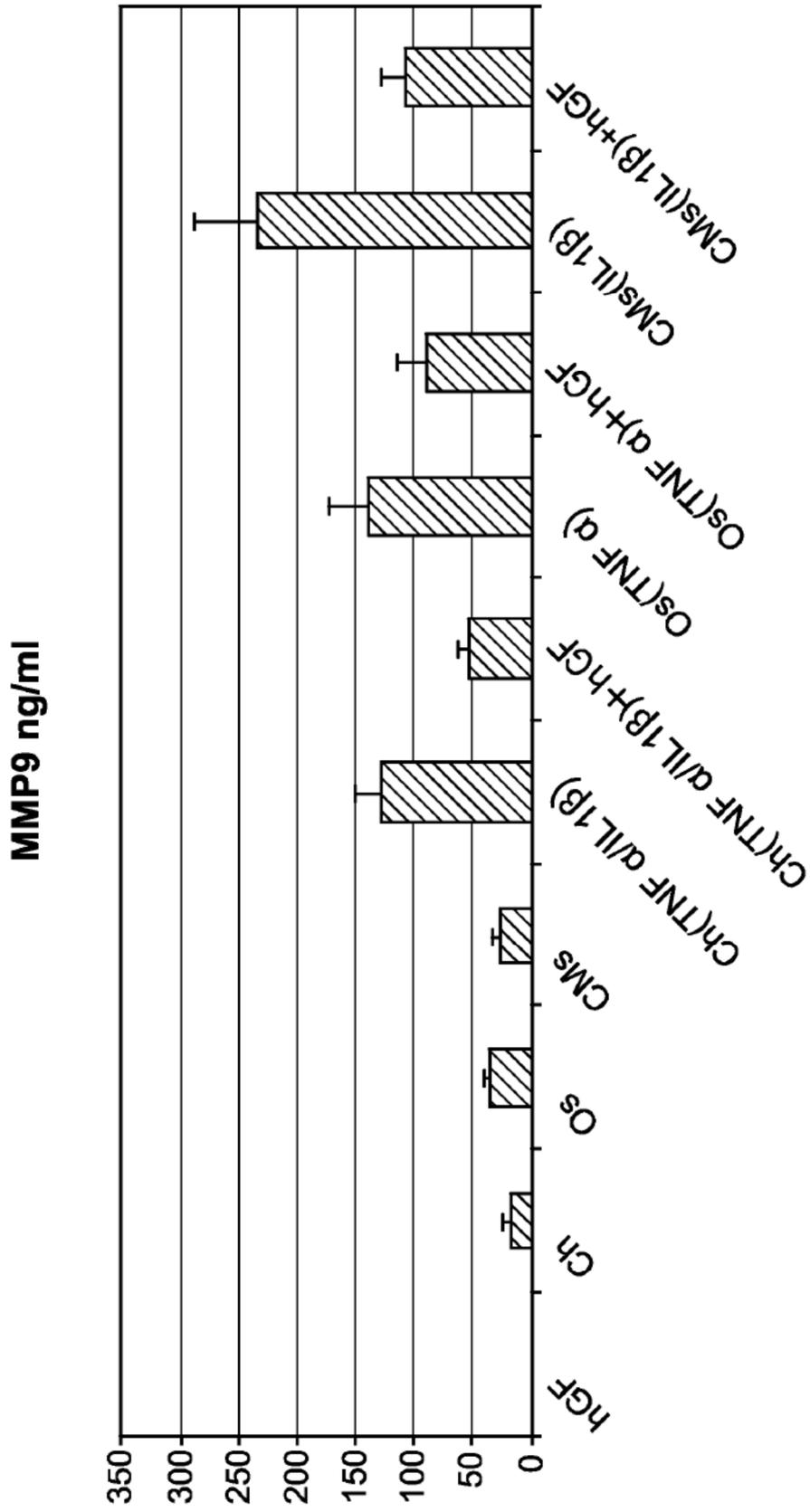


FIG.4

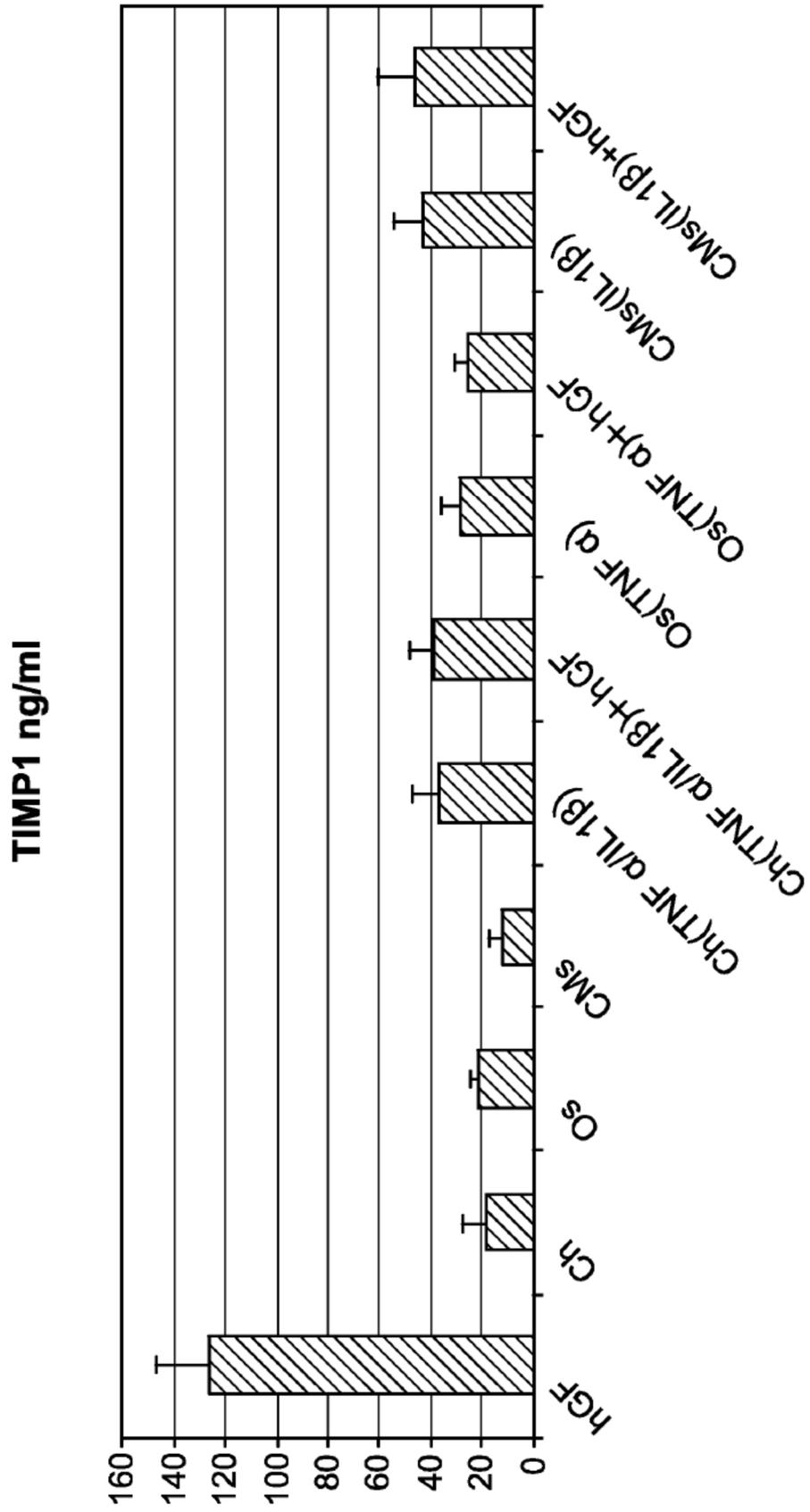


FIG.5

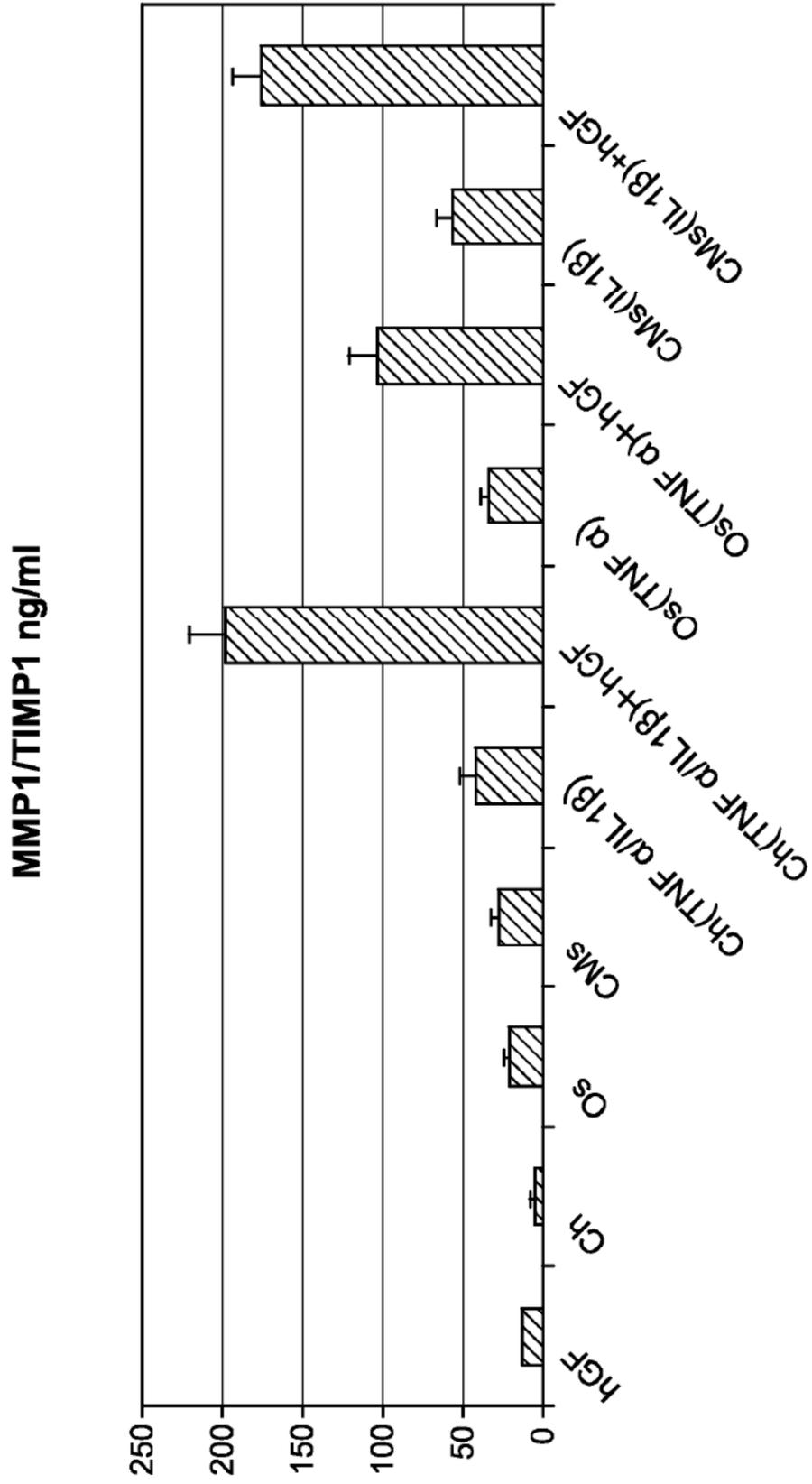


FIG.6

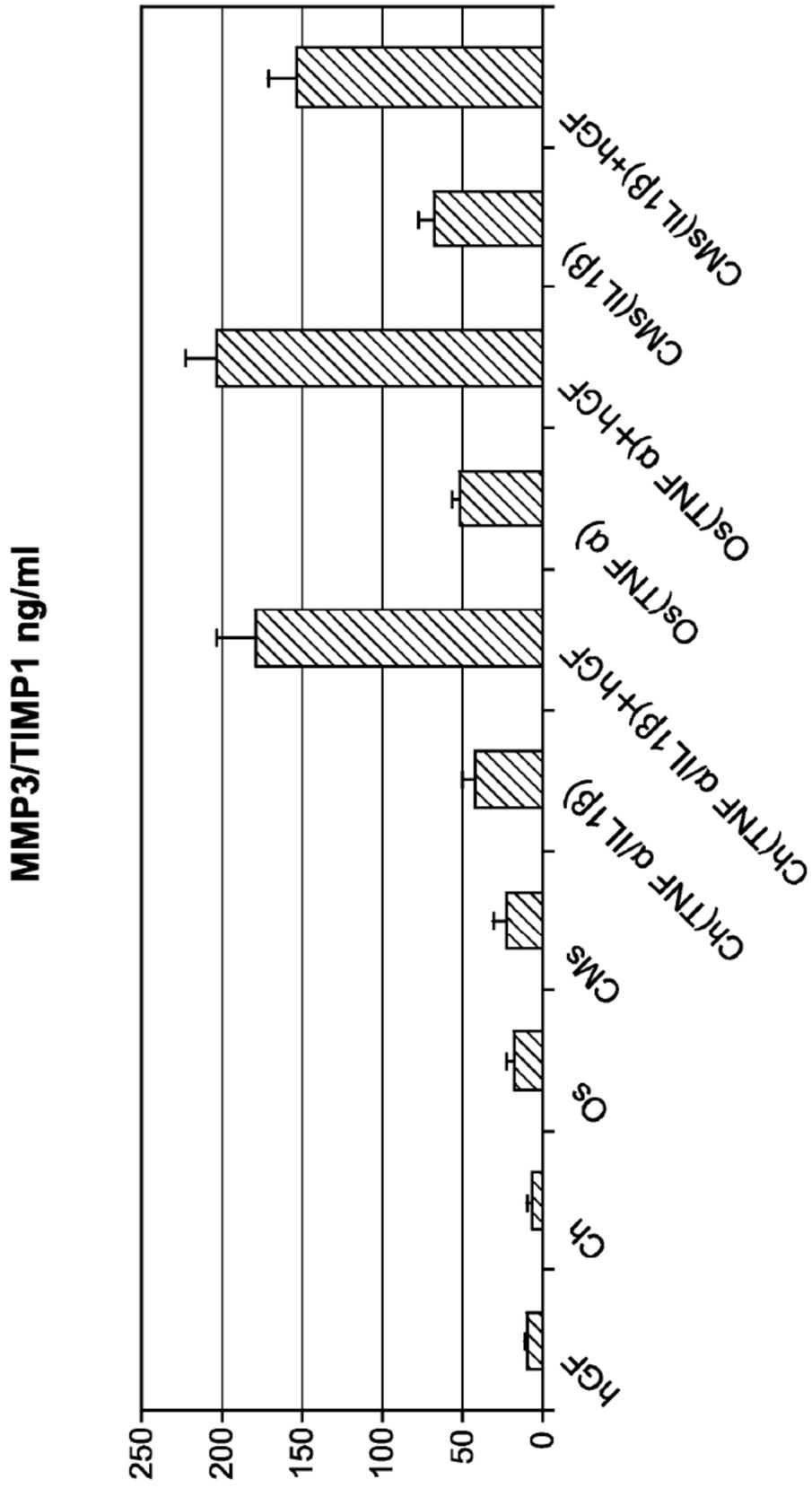


FIG.7

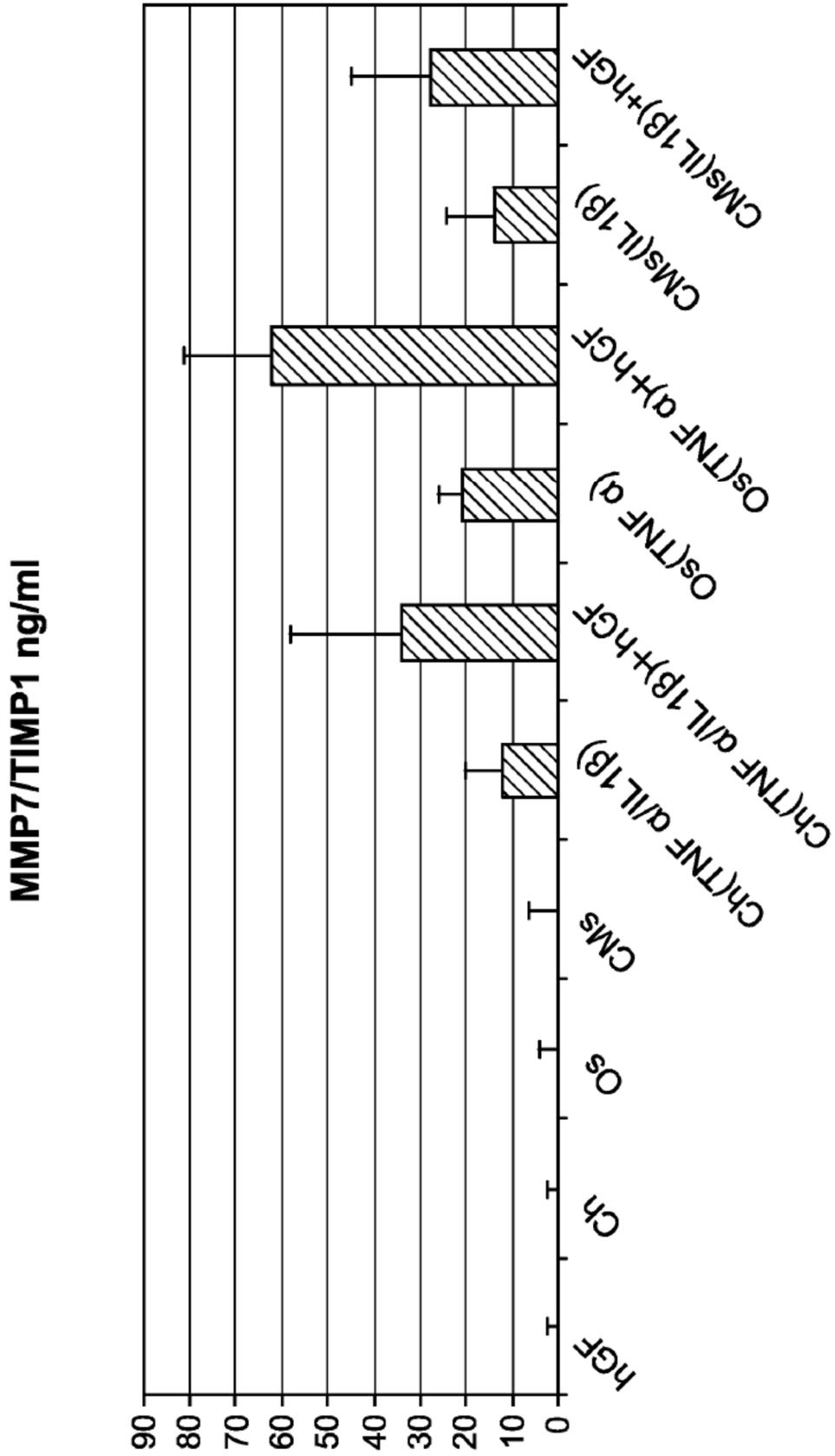


FIG.8

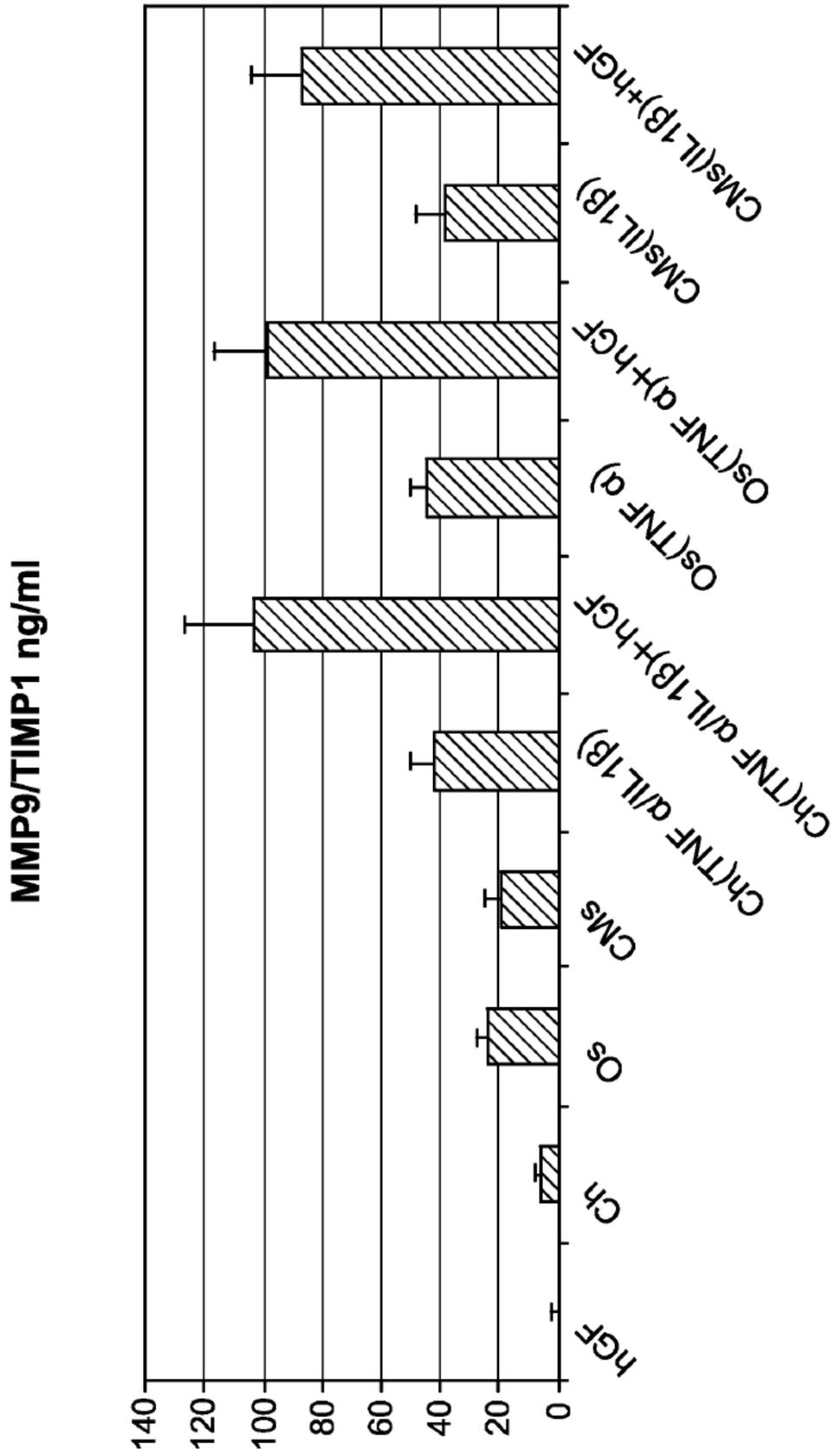


FIG.9