

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 827**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A01N 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2008 PCT/FR2008/052015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2009 WO09068798**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 08855581 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2207556**

54 Título: **Composiciones a base de ciclodextrinas cargadas positivamente para conservar unas células unos tejidos o unos órganos y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

08.11.2007 FR 0758881
12.12.2007 US 954323

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

BIOCYDEX (25.0%)
1 rue Georges Bonnet
86000 Poitiers, FR;
UNIVERSITE DE POITIERS (25.0%);
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
POITIERS (25.0%) y
INSTITUT NATIONAL SANTE RECHERCHE
MEDICALE (25.0%)

72 Inventor/es:

CENATIEMPO, YVES;
BELGSIR, EL MUSTAPHA;
RAMNATH, MANILDUTH;
FAVREAU, FRÉDÉRIC;
CARRETIER, MICHEL;
MAUCO, GÉRARD y
HAUET, THIERRY

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 620 827 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

- 5 Composiciones a base de ciclodextrinas cargadas positivamente para conservar unas células, unos tejidos o unos órganos, y sus utilidades.
- 10 La presente invención se refiere a una composición para la protección y la preservación de órganos, de tejidos o de células.
- 15 La invención se refiere asimismo a las utilidades de esta composición.
- 20 En numerosos campos, en particular en terapia celular, tisular o para el trasplante de órganos, es primordial poder conservar correctamente y guardar viables unas células, unos tejidos o unos órganos, en el exterior de un organismo.
- 25 En efecto, las condiciones de conservación de las células, tejidos u órganos durante y después de su extracción hasta su injerto, tienen un papel clave para su funcionamiento y su viabilidad a largo plazo.
- 30 Se sabe en particular que, en el caso del trasplante de órganos, unas lesiones tisulares más o menos reversibles aparecen durante los periodos de isquemia fría y caliente y se agravan en el momento de la reperfusión, pudiendo conllevar a continuación una disfunción crónica de los injertos.
- 35 Por lo tanto, es necesario utilizar unas soluciones de preservación capaces de mantener en buen estado las células vivas, protegerlas de los efectos deletéreos de una extracción y de un injerto, y disminuir la incidencia de las complicaciones post-operatorios.
- 40 Además, el conjunto del proceso de trasplante está frecuentemente sometido a una presión de tiempo, por lo tanto es deseable que las soluciones de preservación permitan una conservación eficaz lo más larga posible.
- 45 Existe actualmente un gran número de soluciones de conservación. Se conoce en particular la solución de la Universidad de Wisconsin o UW o ViaSpan[®], considerada como la solución de referencia. Otras soluciones se han realizado desde hace una quincena de años como IGL-1[®], SCOT[®], Celsior[®] o también Custodiol[®].
- 50 Cada una de estas soluciones presenta unas formulaciones diferentes y unas propiedades que les son propias, pero ninguna responde a las exigencias antes citadas y procura una calidad realmente satisfactoria.
- 55 Además, subsiste una penuria de donantes, y se encuentran cada vez confrontados a donantes marginales cuyos órganos deben ser conservados de manera óptima.
- 60 Por lo tanto, existe una necesidad para mejorar las soluciones existentes, en particular para permitir conservar mejor una célula, un tejido o un órgano, durante más tiempo, y restaurar más y más rápidamente su función después del trasplante.
- 65 Es a esto a lo que responde la presente invención, que propone una composición para proteger y preservar unas células, unos tejidos o unos órganos, que comprende por lo menos una ciclodextrina modificada cargada positivamente.
- En efecto, de manera sorprendente, la presencia de una ciclodextrina modificada cargada positivamente presenta una eficacia muy grande para proteger y preservar unas células, unos tejidos o unos órganos.
- Preferentemente, en la composición según la invención, la ciclodextrina modificada cargada positivamente está íntimamente asociada a un antioxidante.
- Por íntimamente asociada, se entiende que interactúa mediante cualquier tipo de unión no covalente.
- El antioxidante se puede seleccionar de entre la vitamina A, B, C o E, un flavonoide o un carotenoide, tal como el beta-caroteno o el licopeno, o también un polifenol tal como la curcumina.
- De manera preferida, el antioxidante es el resveratrol.
- El resveratrol es una fitoalexina producida por algunas plantas en respuesta a una agresión por microorganismos. La planta productora más conocida es la vid (*Vitis vinífera*), pero existen otras fuentes entre las cuales se encuentra la centinodia de Japón (*Polygonum cuspidatum*), planta utilizada en la farmacoepa tradicional asiática.
- El resveratrol se conoce como antioxidante, pero también como anti-cancerígeno, anti-metastático, anti-inflamatorio y anti-envejecimiento. La utilización del resveratrol para proteger los órganos de los efectos deletéreos de la isquemia-reperfusión se ha considerado en diferentes publicaciones, pero no se ha propuesto ninguna solución

eficaz.

5 Ventajosamente, una composición que comprende al mismo tiempo una ciclodextrina modificada, cargada positivamente y un antioxidante, en particular el resveratrol, íntimamente asociados, presenta unas propiedades
remarcables que permiten proteger, preservar y/o conservar eficazmente unos órganos, unas células o unos tejidos
ex vivo, es decir fuera de un organismo vivo.

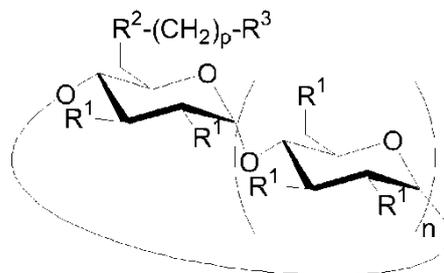
10 Finalmente, la invención tiene como objeto las utilizaciones con vistas a proteger, conservar y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos, de una composición que comprende por lo menos una ciclodextrina modificada cargada positivamente.

La invención se describirá ahora en detalle en relación con ejemplos no limitativos y figuras adjuntas, en las que:

- 15 - la figura 1A es una representación gráfica de resultados relativos a la recogida de diuresis, en ml·día⁻¹, medida durante 30 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- la figura 1B es una presentación gráfica de resultados relativos a la creatinina, en μmol·l⁻¹, medida durante 30
20 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- la figura 1C es una presentación gráfica de resultados relativos a la proteinuria en g·día⁻¹, medida durante 30
25 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- la figura 2A es una presentación gráfica de resultados relativos a la recogida de diuresis en ml·día⁻¹, medida durante 30 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- 30 - la figura 2B es una presentación gráfica de resultados relativos a la creatinina en μmol·l⁻¹, medida durante 30 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- 35 - la figura 2C es una representación gráfica de resultados relativos a la proteinuria en g·día⁻¹, medida durante 30 días después del trasplante de un riñón en el cerdo, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante,
- la figura 3 es una presentación gráfica de resultados del análisis anatomopatológico de las superficies con fibrosis de riñones injertados en el cerdo, 30 días después del trasplante, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante, y
- 40 - la figura 4 es una representación gráfica de resultados del análisis anatomopatológico de la atrofia tubular de riñones injertados en el cerdo, 30 días después del trasplante, para diferentes soluciones de conservación del riñón antes del trasplante.

45 Las ciclodextrinas utilizadas según la invención son unas ciclodextrinas modificadas cargadas positivamente.

Estas ciclodextrinas pueden responder a la fórmula:



50 en la que R¹ representa OH o R²-(CH₂)_p-R³; R² representa -O- o -S- o -NH- o -NR⁴- o -N⁺R⁴-; R³ representa -OH o -NH₂ o -NHR⁴ o -NR⁴ o -N⁺R⁴; R⁴ representa un grupo alquilo; n es igual a 5, 6 o 7, y p es un número entero que va de 2 a 10; pudiendo ser los p, R², R³ y R⁴ diferentes cuando uno o varios R¹ representan R²-(CH₂)_p-R³. Cuando
55 R² y R³ representan respectivamente -NR⁴-, -N⁺R⁴- y NHR⁴-, -NR⁴-, -N⁺R⁴-, siendo R⁴ un grupo alquilo, éste es preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

De manera preferida, se trata de ciclodextrinas mono-modificadas.

Aún más preferentemente, se seleccionan las ciclodextrinas modificadas en el hidroxilo primario y en particular una 6A-(n-Aminoalquilamino)-6A-desoxi-ciclotomatoheptaosa tal como la 6A-(3-Aminopropilamino)-6A-desoxi-ciclotomatoheptaosa (propano diamina-β-CD) o la 6A-(2-Aminoetilamino)-6A-desoxi-ciclotomatoheptaosa (etano diamina-β-CD) descritas en la patente FR 2 714 067.

Según un modo de realización particularmente adaptado de la invención, las ciclodextrinas modificadas cargadas positivamente están íntimamente asociadas a un antioxidante.

Las ciclodextrinas están preferentemente presentes en exceso con respecto al antioxidante. De manera preferida, la composición tiene una relación molar antioxidante/ciclodextrina comprendida entre 1/1,5 y 1/150. Aún más preferentemente tiene una relación molar resveratrol/ciclodextrina comprendida entre 1/80 y 1/120.

La composición según la invención puede presentarse en forma sólida, en particular polvo o comprimido, o líquida como una solución concentrada a diluir antes o en el momento de su utilización o una solución lista para el uso.

El pH de la composición está comprendido entre 7,0 y 8,0, más particularmente entre 7,0 y 7,5.

Preferentemente, se trata de una solución que comprende en particular unas sales tales como unas sales de magnesio y/o de selenio y/o de zinc.

Según un modo de realización particular, la composición según la invención es una composición conocida, utilizada para la conservación de células, de tejidos y/o de órganos, a la que se añade por lo menos una ciclodextrina modificada cargada positivamente y resveratrol y/u otro antioxidante adaptado a la presente invención.

La composición según la invención se puede obtener según un procedimiento que comprende por lo menos:

- una etapa de asociación íntima (interacción mediante cualquier tipo de unión no covalente) de una ciclodextrina modificada cargada positivamente con un antioxidante, y
- una etapa de adición del complejo formado al resto de la composición.

Según un modo de realización, la etapa de asociación íntima entre la ciclodextrina y el antioxidante se puede realizar a partir de su estado natural, por ejemplo una mezcla sólido polvo-polvo.

Preferentemente, la etapa de asociación íntima de la ciclodextrina con el antioxidante, comprende las etapas siguientes:

- puesta en solución en agua de la ciclodextrina modificada cargada positivamente,
- adición del antioxidante en esta solución,
- ajuste del pH entre 7 y 8,
- agitación, y
- eventualmente filtración de la solución seguida eventualmente de una etapa de secado, preferentemente por liofilización.

La etapa de adición de la mezcla íntima ciclodextrina/antioxidante al resto de la composición puede consistir en:

- añadirla a otros compuestos, en particular sales minerales tales como sales de magnesio y/o de selenio y/o de zinc, un impermeante, unos nucleótidos, etc. para formar una solución de conservación de células, tejidos u órganos, o
- introducirla en una solución conocida de conservación de células, tejidos u órganos, tal como por ejemplo ViaSpan[®], SCOT[®], Custodiol[®] o IGL-1[®].

El complejo ciclodextrina/antioxidante se puede añadir en su forma sólida después del secado o en su forma líquida antes del secado.

Según una variante, la etapa de adición del complejo al resto de la composición puede consistir en introducir la asociación íntima ciclodextrina/antioxidante en una mezcla para fabricar una solución destinada a ser administrada por vía intravenosa.

La composición según la invención que comprende por lo menos una ciclodextrina modificada cargada positivamente, preferentemente asociada a un antioxidante, se puede utilizar en el caso de un injerto como producto terapéutico anexo para conservar unas células, tejidos u órganos entre la extracción en un donante y el injerto sobre un receptor.

5 En particular, se puede utilizar para el trasplante de órganos en isquemia fría antes de reperfusión.
Puede también ser utilizada en terapia celular, para la conservación de células, por ejemplo de células cepas, o en terapia tisular para la conservación de tejidos.

10 Según otro aspecto, la composición según la invención es útil para tratar un donante o un receptor de órganos, de tejidos o de células.

15 La invención tiene también como objetivo su utilización para la fabricación de un medicamento destinado a pre-tratar un donante o un receptor de órgano, de tejido o de células. Por otro lado, la composición según la invención es también útil para la fabricación de un medicamento, para el post-tratamiento de un receptor, destinado a ser administrado a una persona injertada para prolongar la duración de vida del o de los injertos.

20 I. Ejemplos de composición según la invención

Los ejemplos de composición según la invención son unas soluciones constituidas por un líquido de conservación de órganos ViaSpan® o Celsior®, al que se añade:

- 25 - o bien unas ciclodextrinas modificadas cargadas positivamente únicamente, a saber la propano diamina-β-CD,
- o bien una mezcla íntima propano diamina-β-CD/resveratrol.

30 Los resultados obtenidos con estas soluciones son comparados después con los resultados obtenidos con una solución ViaSpan® sola (solución 1) o Celsior® solo (solución 5).

I.1 Propano diamina-β-CD sola/Viaspan®

35 Un procedimiento de obtención consiste en recoger 15,77 mg de propano diamina-β-CD en polvo en 10 ml de medio de conservación ViaSpan® para obtener una solución concentrada 100 veces. Esta solución está referenciada como solución 4 en las figuras.

Otro ejemplo de solución según la invención se puede obtener recogiendo 1577 mg de propano diamina-β-CD en polvo en 10 ml de medio de conservación ViaSpan®.

40 Ventajosamente, el polvo se disuelve instantáneamente debido al carácter tan soluble de la ciclodextrina.

I.2 Mezcla íntima propano diamina-β-CD/resveratrol/Viaspan®

45 El procedimiento de obtención consiste en un primer tiempo en mezclar íntimamente unas moléculas de resveratrol (proporcionadas por ONCOPHYT o SHAANXI SCIPHAR Biotechnologies, Ltd o ABATRA Technology Co., Ltd) con unas moléculas de propano diamina-β-CD (producida por BIOCYDEX), y después en introducir la mezcla íntima obtenida en un líquido de conservación de órganos ViaSpan®.

50 La preparación de la mezcla íntima se efectúa según el modo de realización siguiente:

- se añaden 4,57 mg de resveratrol a 9 ml de una solución que contiene 2495,3 mg de propano diamina-β-CD en agua,
- 55 - se ajusta el pH a 7,4,
- el conjunto se agita durante 5 a 24 horas a 24°C y protegido de la luz,
- se filtra después la solución sobre un filtro PVDF hydrophile Millipore después se liofiliza para dar un polvo que contiene una mezcla íntima cuya relación molar resveratrol/ propano diamina-β-CD es de 1/109,
- 60 - se conserva la mezcla íntima en unos frascos ámbar a 4°C,
- se recogen a continuación 15,8 mg de mezcla íntima en 10 ml de medio de conservación ViaSpan® para obtener una solución concentrada 100 veces, referenciada como solución 2 en las figuras; y en paralelo se
- 65

recogen también 1580 mg de la mezcla íntima en 10 ml del medio de conservación ViaSpan[®] para obtener una solución referenciada como solución 3 en las figuras.

5 Ventajosamente, el polvo se disuelve instantáneamente debido al enmascaramiento del carácter hidrófobo del resveratrol por la ciclodextrina y al carácter tan soluble de la ciclodextrina.

I.3 Mezcla íntima propano diamina- β -CD/resveratrol/Celsior[®]

10 El procedimiento de obtención consiste en un primer tiempo en mezclar íntimamente unas moléculas de resveratrol (proporcionadas por ONCOPHYT o SHAANXI SCIPHAR Biotechnologies, Ltd o ABATRA Technology co., Ltd) con unas moléculas de propano diamina- β -CD (producida por BIOCYDEX), después en introducir la mezcla íntima obtenida en un líquido de conservación de órganos Celsior[®].

15 La preparación de la mezcla íntima se efectúa según el modo de realización siguiente:

- 15 - se añaden 4,57 mg de resveratrol a 9 ml de una solución que contiene 2495,3 mg de propano diamina- β -CD en agua,
- 20 - se ajusta el pH a 7,4,
- el conjunto se agita durante 5 a 24 horas a 24°C y protegido de la luz,
- la solución se filtra después sobre un filtro PVDF hidrófilo Millipore y después se liofiliza para dar un polvo que contiene una mezcla íntima cuya relación molar resveratrol/ propano diamina- β -CD es de 1/109,
- 25 - la mezcla íntima liofilizada se conserva en frascos ámbar a 4°C,
- se recogen a continuación 15,8 mg de la mezcla íntima en 10 ml del medio de conservación Celsior[®] para obtener una solución concentrada 100 veces, referenciada como solución 6 en las figuras.

30 Ventajosamente, el polvo se disuelve instantáneamente debido al enmascarado del carácter hidrófobo del resveratrol por la ciclodextrina y al carácter tan soluble de la ciclodextrina.

II. Efectos de la composición según la invención

35 La composición según la invención se ha ensayado en la conservación de riñones destinados al trasplante.

40 El modelo mejor adaptado al estudio *in vivo* de las soluciones de conservación, en lo que se refiere al injerto de riñón, es el autotrasplante renal en el cerdo.

Este modelo consiste en trasplantar en el mismo animal el riñón izquierdo, con el fin de estudiar los efectos de la conservación y de la reperfusión sin tener los problemas de compatibilidad relacionados con el alo-trasplante.

45 El riñón izquierdo se extrae, se conserva y después se reimplanta. Durante la implantación del riñón izquierdo, el riñón se retira, lo cual produce la situación clínica humana, en la que sólo el injerto es susceptible de asegurar la función renal.

El protocolo de realización se describe a continuación.

50 El riñón izquierdo se extrae del cerdo: se aclara y después se conserva a 4°C con una solución de conservación ViaSan[®] sola (solución 1), solución de conservación Celsior[®] sola (solución 5), o una de las soluciones tales como las obtenidas en los puntos I.1, I.2 o I.3.

55 La duración de conservación es de 24 horas, tiempo de conservación necesario para poder medir una actividad discriminante.

Al cabo de 24 horas, el riñón se reinjerta y el animal se observa durante un periodo de 3 meses.

60 Los parámetros estudiados son:

- la función renal: urea y creatinina sérica y urinaria, ionograma sanguíneo y urinario y protidemia y proteinuria, y
- 65 - la evolución tisular por un análisis histológico: extracción de muestras por biopsia renal realizada 24 horas, 7 días y 1 mes después del trasplante, estudio morfológico de estas muestras con observación del aspecto de

necrosis tubular, de la inflamación y de la aparición de atrofia tubular,

- el desarrollo de la fibrosis, la inflamación y la atrofia tubular después de sacrificar el animal (3 meses después del trasplante).

5 Los resultados que se refieren a la recogida de la diuresis obtenida para tres ensayos con unas soluciones de Viaspan® sola o de las soluciones presentadas en I.1 e I.2, se presentan en ml/24h en la tabla siguiente:

Diuresis en ml·día ⁻¹	D=0	D=1	D=3	D=5	D=7	D=14	D=30	D=90
ViaSpan® (solución 1)	2100	200	2300	5767	7600	7600	7067	6500
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 15,8 mg/l (solución 2)	2033	2100	6767	5633	6133	4267	5733	3650
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 1580 mg/l (solución 3)	2733	1367	1900	2767	2033	2867	2900	/
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 15,77 mg/l (solución 4)	2300	567	2967	925	1767	1567	2367	/
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 1577 mg/l	2433	950	2300	550	2017	2733	5000	/

10 Estos resultados están representados en parte en la figura 1A.

Se constata que la utilización de las composiciones según la invención permite mejorar considerablemente la recogida de diuresis con respecto a la solución de referencia ViaSpan®.

15 Se observa también que el perfil de la poliuria consecutiva a la conservación y al trasplante está mejor controlado durante la utilización de las composiciones según la invención. La reconstitución de la uremia es también más rápida.

20 Los resultados que se refieren a la recogida de la diuresis obtenidos para tres ensayos con unas soluciones de Celsior® solo (solución 5) o de la solución de I-3 (solución 6), están presentados en la figura 2A. Se constata también que la utilización de una composición según la invención permite mejorar considerablemente la recogida de diuresis con respecto a la solución Celsior®.

25 En lo referente a la creatinina plasmática, los resultados obtenidos con las soluciones Viaspan® suplementadas o no con composiciones según la invención están agrupados en la tabla siguiente.

Creatinina en μmol·l ⁻¹	D=0	D=1	D=3	D=5	D=7	D=14	D=30	D=90
ViaSpan® (solución 1)	85	637	1416	823	605	312	235	207
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 15,8 mg/l (solución 2)	85	280	220	174	150	122	85	87
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 1580 mg/l (solución 3)	77	535	308	153	102	82	76	/
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 15,77 mg/l (solución 4)	62	309	627	503	160	133	149	120
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 1577 mg/l	73	575	836	906	754	294	163	/

Estos resultados son en parte representados en la figura 1B.

30 Se constata que las composiciones según la invención permiten disminuir eficazmente la creatinina plasmática después del trasplante de riñón comparativamente con la solución de referencia ViaSpan®.

Los resultados que se refieren a la creatinina plasmática obtenidos para tres ensayos con unas soluciones de Celsior® solo (solución 5) o de la solución de I.3 (solución 6), están presentados en la figura 2B.

35 Se constata también que las composiciones según la invención permiten disminuir eficazmente la creatinina plasmática después del trasplante de riñón comparativamente con la solución Celsior®.

40 En lo referente a la proteinuria, los resultados obtenidos con las soluciones Viaspan® suplementadas o no con composiciones según la invención están agrupados en la tabla siguiente:

Proteinuria en g·día ⁻¹	D=0	D=1	D=3	D=5	D=7	D=14	D=30	D=90
ViaSpan® (solución 1)	0,12	3,37	2,70	2,17	1,97	1,60	2,20	2,53
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 15,8 mg/l (solución 2)	0,11	2,64	1,1	0,44	0,22	0,22	0,13	0,15
ViaSpan® + propano diamina-β-CD + resveratrol, 1580 mg/l (solución 3)	0,12	2,43	1,19	0,84	0,61	0,43	0,18	/

Proteinuria en g·día ⁻¹ mg/l (solución 3)	D=0	D=1	D=3	D=5	D=7	D=14	D=30	D=90
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 15,77 mg/l (solución 4)	0,18	0,80	0,31	0,12	0,15	0,12	0,39	0,29
ViaSpan® + propano diamina-β-CD, 1577 mg/l	0,12	0,89	0,27	0,68	0,36	0,35	0,31	/

Estos resultados están representados en parte en la figura 1C.

5 Otra vez, se constata que la utilización de las composiciones según la invención permite considerablemente controlar mejor los porcentajes de proteinuria.

10 Por otro lado, el estudio histológico muestra que la utilización de las composiciones según la invención reduce significativamente la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de tipo II y disminuye los marcadores de apoptosis y de fibrosis.

Los resultados que se refieren a la proteinuria obtenidos para tres ensayos con unas soluciones de Celsior® solo (solución 5) o de la solución de I.3 (solución 6) están presentados en la figura 2C.

15 Se constata también que la utilización de las composiciones según la invención permite considerablemente controlar mejor los porcentajes de proteinuria con respecto a la utilización de Celsior® solo.

20 Según otro aspecto, el análisis anatomopatológico de los órganos 30 días después del injerto muestra una clara disminución de las superficies con fibrosis en presencia de composiciones según la invención (figura 3) así como una disminución muy clara de la atrofia tubular (figura 4) con respecto a las soluciones de referencia Viaspan® y Celsior®.

Estos resultados se confirman después de sacrificar los animales 90 días después del injerto, con muy bajas superficies con fibrosis y ausencia de atrofia tubular.

25 Asimismo, la inflamación linfoide, presente en el caso de tratamiento con una solución comercial de referencia, aparece muy baja en presencia de una solución según la invención.

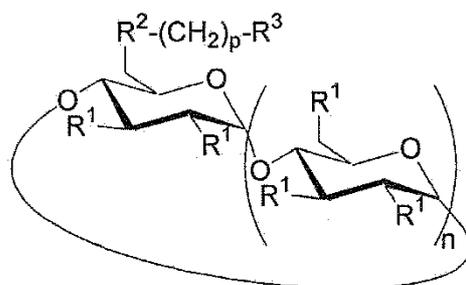
Por supuesto, la invención no está limitada evidentemente a los ejemplos representados y descritos anteriormente.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos, caracterizada por que presenta un pH comprendido entre 7 y 8, y por que comprende por lo menos una ciclodextrina modificada, cargada positivamente.

2. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha ciclodextrina responde a la fórmula:



en la que

- R¹ representa OH o R²-(CH₂)_p-R³;
- R² representa -O- o -S- o -NH- o -NR⁴;
- R³ representa -OH o -NH₂ o -NHR⁴;
- R⁴ representa un grupo alquilo;
- n es igual a 5, 6 o 7, y p es un número entero que va de 2 a 10;

pudiendo ser los p, R², R³ y R⁴ diferentes cuando uno o varios de los R¹ representan R²-(CH₂)_p-R³ y, cuando R² y R³ representan respectivamente -NR⁴- y NHR⁴, siendo R⁴ un grupo alquilo, éste es preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que comprende por lo menos una mezcla íntima ciclodextrina-antioxidante.

4. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según la reivindicación 3, caracterizada por que tiene una relación molar antioxidante/ciclodextrina comprendida entre 1/1,5 y 1/150.

5. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según una de las reivindicaciones 3 o 4, caracterizada por que el antioxidante es el resveratrol.

6. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según una de las reivindicaciones 3 o 4, caracterizada por que el antioxidante es la curcumina.

7. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la ciclodextrina se selecciona de entre las ciclodextrinas mono-modificadas.

8. Composición para proteger y/o preservar unas células, unos tejidos o unos órganos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la ciclodextrina es la 6A-(3-Aminopropilamino)-6A-desoxi-ciclotomatoheptaosa o la 6A-(2-Aminoetilamino)-6A-desoxi-ciclotomatoheptaosa.

9. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para proteger, preservar y/o conservar unos órganos *ex vivo*, en particular en isquemia fría antes de reperfusión.

10. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para proteger, preservar y/o conservar unos tejidos o unas células *ex vivo*.

11. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento destinado al pretratamiento de un donante y/o de un receptor de órgano.

12. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento destinado a ser administrado a una persona injertada para prolongar la duración de vida del o de los injertos.

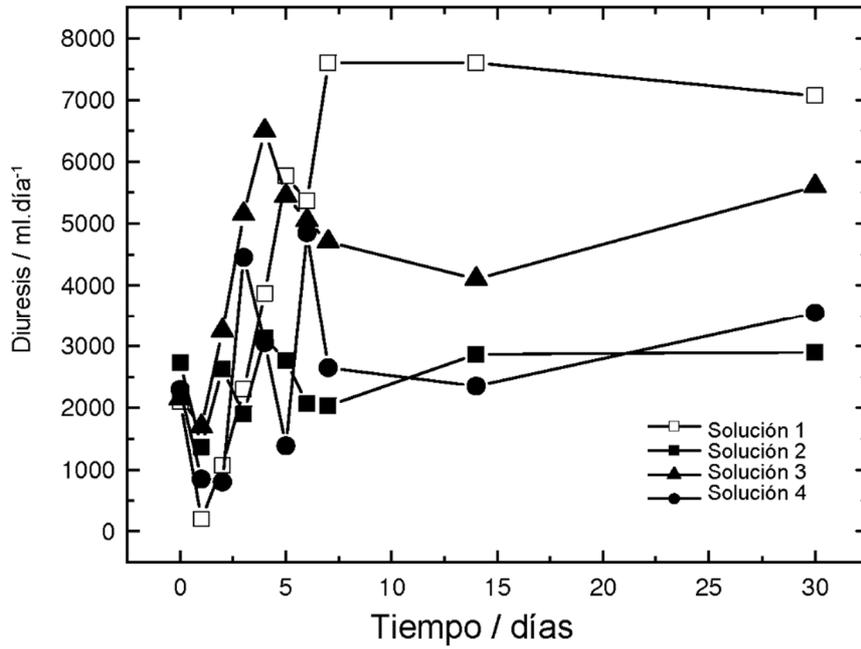


Fig. 1A

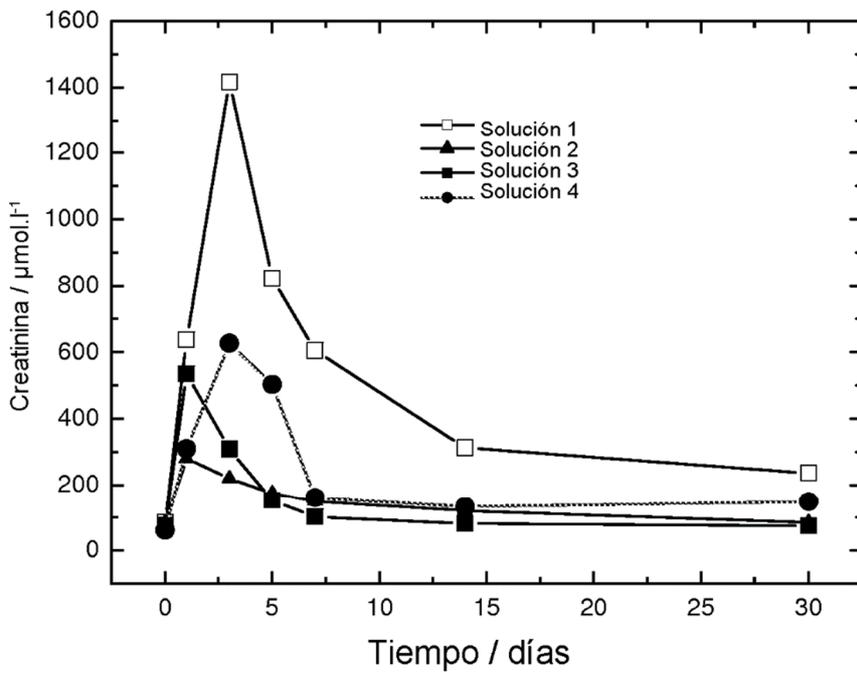


Fig. 1B

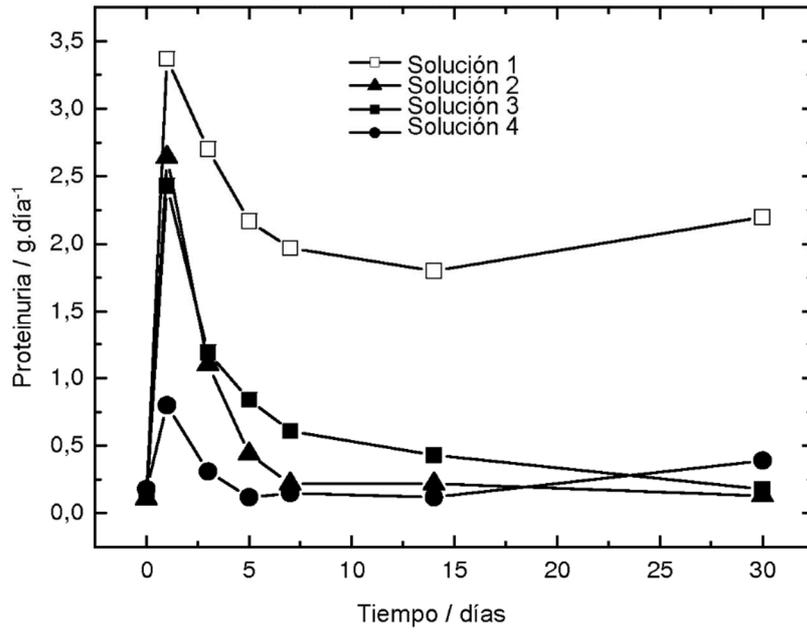


Fig.1C

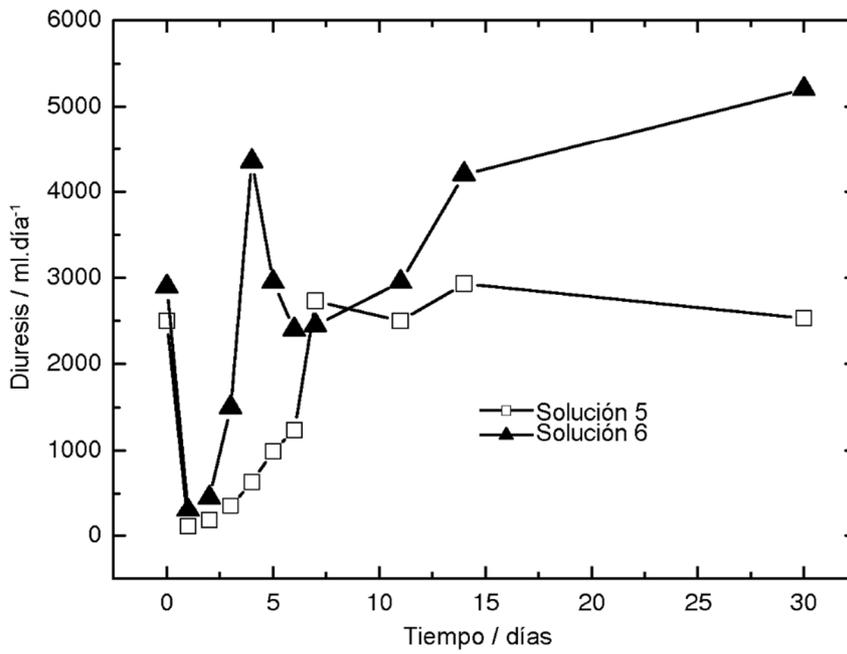


Fig.2A

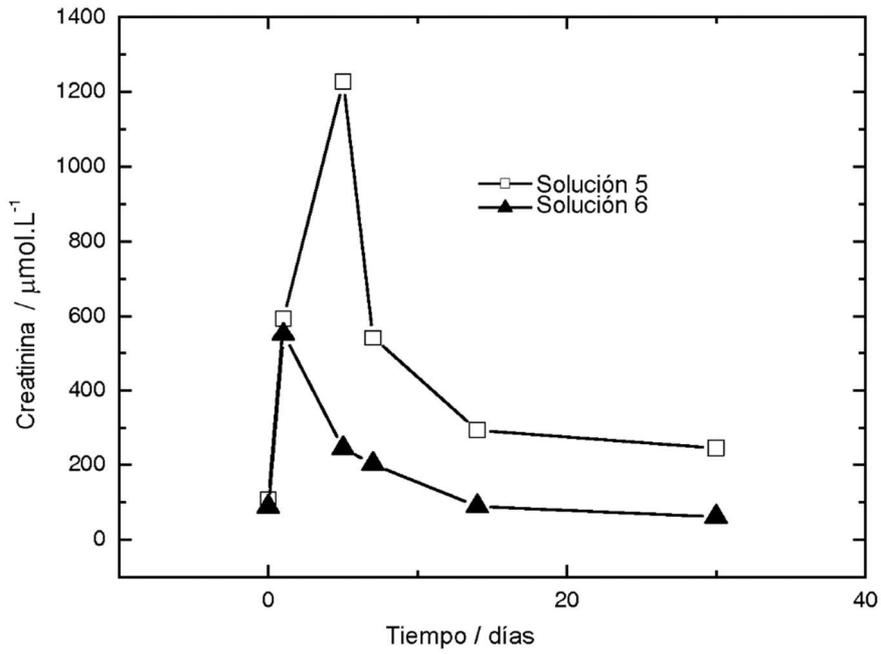


Fig. 2B

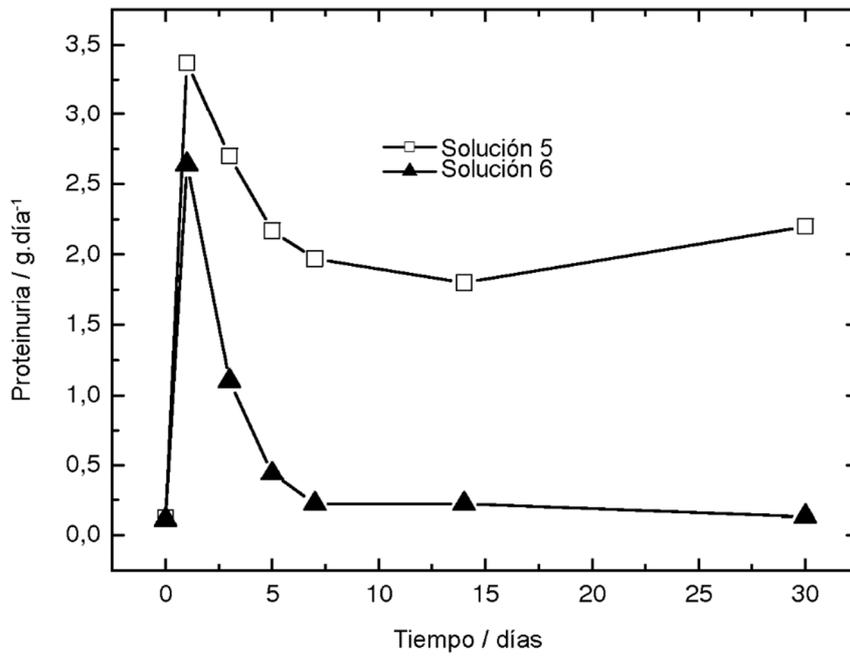


Fig. 2C

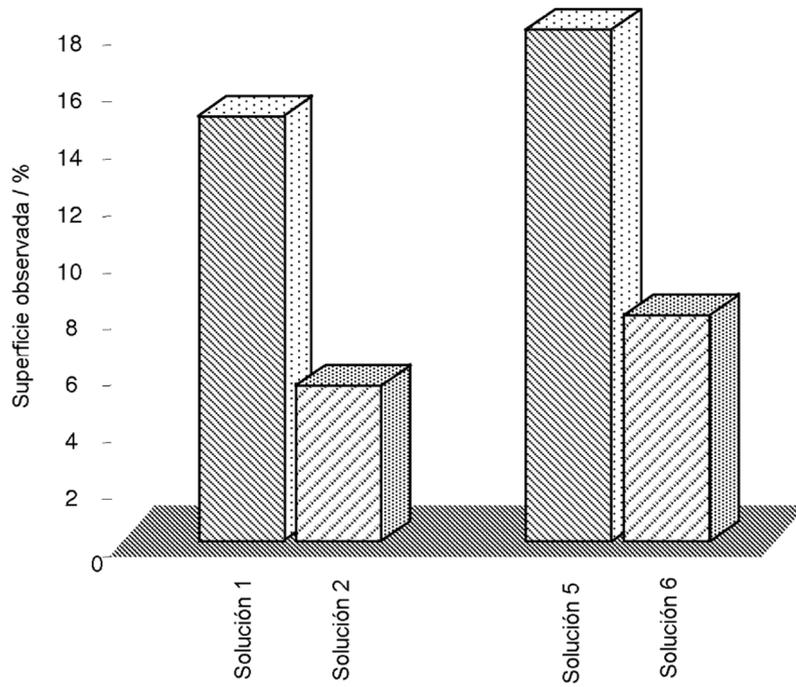


Fig.3

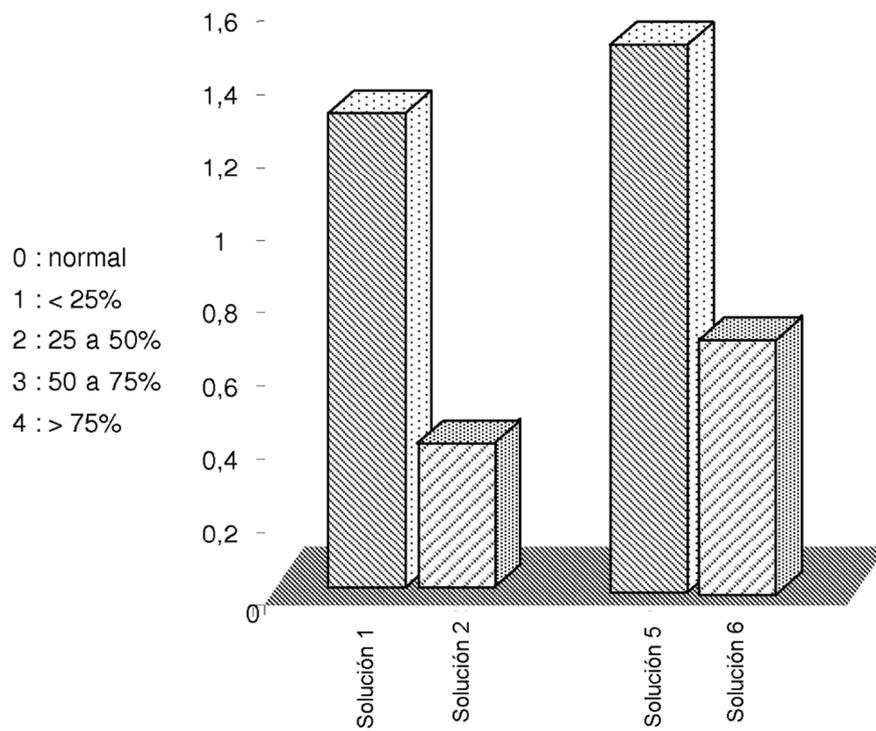


Fig.4