

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 525**

51 Int. Cl.:

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 35/60 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2007 E 07828391 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.06.2009 EP 2067482**

54 Título: **Calcitoninas para la prevención de la aparición de la distrofia simpática refleja tras un accidente cerebrovascular**

30 Prioridad:

27.09.2006 JP 2006261686

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

01.02.2013

73 Titular/es:

**ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (100.0%)
1-105 KANDA JINBOCHO CHIYODA-KU
TOKYO 101-8101, JP**

72 Inventor/es:

MATAYOSHI, SATORU

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 394 525 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

Calcitoninas para la prevención de la aparición de la distrofia simpática refleja tras un accidente cerebrovascular

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a un agente farmacéutico que comprende, como ingrediente activo, calcitonina natural o un derivado de calcitonina, y que tiene un efecto preventivo sobre la aparición de la distrofia simpática refleja desarrollada tras un accidente cerebrovascular.

10

Descripción de la técnica relacionada

La distrofia simpática refleja (en lo sucesivo, también abreviada DSR) es una enfermedad caracterizada por síntomas clínicos como dolor, hiperalgesia, disfunción motora y distonía neurovegetativa, y se desencadena y desarrolla principalmente a consecuencia de un traumatismo en una extremidad o de una intervención quirúrgica. Con frecuencia, dicha enfermedad se desencadena y desarrolla también debido a una enfermedad vascular en el tronco del cuerpo, tal como un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio. A menudo, la DSR posterior a un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio se desarrolla como síndrome hombro-mano (Ishibashi T., "Reflex sympathetic dystrophy", *Orthopedics - Approach to pain- 5, Shoulder pain* (supervisado por Terayama K. y Kataoka O.), 183-197, 1998, Nankodo Co., Ltd).

El síndrome hombro-mano, que es un tipo de DSR, da lugar a síntomas de DSR en una región comprendida entre la articulación del hombro y la mano. Concretamente, en muchos casos de DSR, primero aparece dolor de hombro acompañado o seguido por dolor y rigidez en los dedos a la flexión, inflamación del reverso de la mano e hidrosis en la palma (Ishibashi T., "Reflex sympathetic dystrophy", *Orthopedics -Approach to pain- 5, Shoulder pain* (supervisado por Terayama K. y Kataoka O.), 183-197, 1998, Nankodo Co., Ltd). Las limitaciones al movimiento de la extremidad superior de la persona provocadas por el dolor intenso no sólo constituyen un importante obstáculo a la rehabilitación para superar la parálisis asociada a un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio, sino que también tienen graves consecuencias sobre la calidad de vida (QOL por sus siglas en inglés) y las actividades cotidianas (ADL por sus siglas en inglés) de los pacientes (Yamaga M. y otros, "Shoulder-hand syndrome", *Journal of pain and clinical medicine*, 4 (2), 115-122, 2004). Según un estudio epidemiológico, entre el 10 y el 20% de los pacientes de infarto de miocardio (Ishibashi T., "Reflex sympathetic dystrophy", *Orthopedics -Approach to pain- 5, Shoulder pain* (supervisado por Terayama K. y Kataoka O.), 183-197, 1998, Nankodo Co., Ltd. y Casale R. y otros: *Increased sympathetic tone in the left arm of patients affected by symptomatic myocardial ischemia.*, *Funct. Neurol.*, 4, 161-163, 1989) y entre el 23 y el 70% de los pacientes de accidente cerebrovascular (Daviet J. C. y otros: *Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study.*, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 81, 34-39, 2002) desarrollan dicho síndrome hombro-mano. Esta enfermedad es resistente a la terapia y en muchos casos provoca graves discapacidades residuales. Además, tiende a reaparecer incluso una vez ha remitido (Ishibashi T., "Reflex sympathetic dystrophy", *Orthopedics -Approach to pain- 5, Shoulder pain* (supervisado por Terayama K. y Kataoka O.), 183-197, 1998, Nankodo Co., Ltd).

Hasta el presente se han documentado diversos métodos terapéuticos para la DSR o el síndrome hombro-mano. Sin embargo, sigue sin establecerse un método terapéutico sistemático (Yamaga M. y otros, "Shoulder-hand syndrome", *Journal of pain and clinical medicine*, 4 (2), 115-122, 2004 y Yamaga M. y otros, "Treatment of reflex sympathetic dystrophy", *Neurological Medicine*, 54, 306-314, 2001). Por ejemplo, se han utilizado pequeñas dosis de esteroides en centros clínicos, pero su utilización debe ser limitada en el tiempo con el fin de evitar diversos efectos secundarios (aumento de la susceptibilidad a infecciones, pérdida de densidad ósea, metabolismo anormal de la glucosa, úlcera de estómago, etc.) atribuidos a la administración prolongada de esteroides. Por consiguiente, se asume que el control a largo plazo de la enfermedad presenta dificultades. Otro método terapéutico que se aplica preferentemente es un bloqueo nervioso en el que se lleva a cabo repetidamente una anestesia local sobre los nervios simpáticos. Sin embargo, este método ha presentado muchos problemas, como que los tejidos presentes en el sitio de inyección se adhieren entre sí y dificultan una futura intervención quirúrgica si dicho sitio la requiere; y dicho método presenta el riesgo de formación de hematomas atribuida al bloqueo durante el tratamiento con fármacos que presentan un efecto anticoagulante, tales como mejoradores de la circulación cerebral o agentes trombolíticos.

Por consiguiente, la DSR es extremadamente difícil de tratar una vez desarrollada. Por ello, en las presentes circunstancias, es importante prevenir su aparición.

Para la DSR que se desencadena y desarrolla a partir de un traumatismo o una intervención quirúrgica, se ha demostrado clínicamente el efecto preventivo de la vitamina C en la aparición inicial de la misma (Zollinger PE. y otros: *Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomized trial.*, *Lancet*, 354, 2025-2028, 1999) y el efecto preventivo de la calcitonina natural en la reaparición de la misma (Kissling RO. y otros: *Prevention of recurrence of Sudeck's disease with calcitonin.*, *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, 77, 562-567, 1991, y Marx C. y otros: *Preventing recurrence of reflex sympathetic dystrophy in patients requiring an operative intervention at the site of dystrophy after surgery.*, *Clin. Rheumatol.*, 20, 114-118, 2001). Sin embargo, para

la DSR que se desencadena y se desarrolla a partir de un accidente cerebrovascular, no se ha documentado ningún agente farmacéutico con un efecto preventivo demostradamente seguro y suficiente, a excepción de los esteroides, cuya administración continuada durante periodos prolongados presenta dificultades. Según un único estudio, la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular se redujo entre un 8% y un 18,5% mediante cargas restringidas en el hombro o las extremidades paralizadas (Kondo I. y otros: Protocol to prevent shoulder-hand syndrome after stroke., Arch. Phys. Med. Rehabil., 82, 1619-1623, 2001, y Braus DF. y otros: The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial., Ann. Neurol., 36, 728-733, 1994). Sin embargo, este efecto sigue siendo insuficiente a la vista de la gravedad de esta enfermedad.

La calcitonina natural es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por las células tiroideas en los mamíferos. La calcitonina natural o un derivado de calcitonina impiden la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos y reducen la concentración sérica de calcio. Por consiguiente, estos compuestos se han utilizado clínicamente como fármaco terapéutico y/o fármaco profiláctico para la hipercalcemia o la osteoporosis. Además, es bien conocido que la calcitonina natural o los derivados de calcitonina tienen efecto analgésico en determinados dolores, tales como dolor lumbar asociado a la osteoporosis, dolor por cáncer o dolor inflamatorio, y también se ha documentado su efecto terapéutico en la DSR ya desarrollada (Wade S. y otros: A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes., PAIN, EE. UU., 73, 123-139, 1997, y Antonio Quatraro: Calcitonin in painful diabetic neuropathy., Lancet, 339, 746-747, 1992).

Por otro lado, en cuanto al efecto preventivo de la calcitonina natural en la aparición de la DSR, se ha documentado un efecto preventivo en la reaparición de la misma en pacientes que presentan una anamnesis de DSR desencadenada y desarrollada a partir de un traumatismo o intervención quirúrgica, tal como se ha descrito anteriormente (Kissling RO. y otros: Prevention of recurrence of Sudeck's disease with calcitonin., Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot., 77, 562-567, 1991, y Marx C. y otros: Preventing recurrence of reflex sympathetic dystrophy in patients requiring an operative intervention at the site of dystrophy after surgery., Clin. Rheumatol., 20, 114-118, 2001). Por otro lado, se ha documentado que la calcitonina natural no presenta ningún efecto preventivo sobre la aparición inicial de la DSR en individuos que no presentan anamnesis de DSR tras un traumatismo o intervención quirúrgica (Riou C. y otros: Can algodystrophy be prevented by thyrocalcitonin?, Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot., 77, 208-210, 1991).

En estas circunstancias, ha surgido una fuerte exigencia para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico o un nuevo método terapéutico con un efecto preventivo seguro y suficiente sobre la DSR desarrollada tras un accidente cerebrovascular.

Características de la invención

Problema que pretende resolver la invención

De este modo, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo agente farmacéutico con un excelente efecto preventivo sobre la DSR posterior a accidente cerebrovascular.

Medios para resolver el problema

Para alcanzar dicho objetivo, el presente inventor ha aventurado la hipótesis de que el grado de respuesta a los fármacos difiere entre la prevención de la DSR desencadenada y desarrollada a partir de un traumatismo o una intervención quirúrgica y la prevención de la DSR posterior a un accidente cerebrovascular, y ha llevado a cabo detallados estudios de las calcitoninas, de las que se ha documentado que no tienen ningún efecto preventivo sobre la aparición inicial de DSR en individuos que no presentan anamnesis de DSR tras un traumatismo o una intervención quirúrgica. En consecuencia, inesperadamente, el presente inventor ha obtenido resultados clínicos que indican que las calcitoninas previenen significativamente la aparición inicial de la DSR.

Se ha documentado que las preparaciones de calcitonina son eficaces para la prevención de la reaparición de la DSR después de una intervención quirúrgica o un traumatismo, pero son ineficaces para prevenir la aparición inicial de la DSR. Por lo tanto, la prevención de la reaparición de la DSR debe diferenciarse claramente de la prevención de la aparición de la misma.

La causa de la aparición de la DSR todavía no ha sido establecida. Por consiguiente, no se puede predecir que el grado de respuesta al fármaco difiera entre la DSR tras una intervención quirúrgica o un traumatismo y la DSR posterior a un accidente cerebrovascular. De hecho, ningún estudio señala que el grado de respuesta a las preparaciones de calcitonina, así como a otros fármacos, difiera entre la DSR posterior a un accidente cerebrovascular y la DSR posterior a una intervención quirúrgica o un traumatismo. La prevención de la aparición de la DSR posterior a un accidente cerebrovascular es impredecible. Esto se debe a que todavía no se ha comprendido la patogénesis de la aparición de la DSR posterior a un accidente cerebrovascular, tal como se ha descrito anteriormente.

Además, se desconoce la causa de la reaparición de la DSR después de una intervención quirúrgica o un traumatismo y las características de los pacientes propensos a dicha reaparición. Muchos casos de DSR son resistentes a la terapia en tratamientos posteriores a la aparición de la misma. No se conocen con precisión las características de los pacientes para los que el tratamiento con preparaciones de calcitonina resulta eficaz.

Por lo tanto, a partir de la técnica anterior no se puede esperar que las preparaciones de calcitonina sean eficaces para prevenir la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular.

De hecho, se conoce que las calcitoninas tienen un efecto terapéutico sobre la DSR ya desarrollada o un efecto preventivo de la reaparición de la misma en individuos que presentan anamnesis de DSR después de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Por otro lado, existía un estudio que afirmaba que las calcitoninas no tienen ningún efecto preventivo sobre la aparición inicial de la DSR. Por consiguiente, la técnica anterior ha tendido a negar que la utilización de calcitoninas en individuos que no presentan anamnesis de DSR, particularmente individuos que presentan una historia diferente de un traumatismo o una intervención quirúrgica, tal como un accidente cerebrovascular, pueda dar lugar a un efecto significativo.

Sin embargo, sorprendentemente, el presente inventor administró repetidamente un derivado de calcitonina de anguila (elcatonina) específicamente a pacientes con hemiplejía atribuida a un accidente cerebrovascular que no habían desarrollado DSR en el momento de su inclusión en el estudio. Como resultado, el presente inventor puso de manifiesto que la incidencia de DSR se eliminaba de forma significativa y notable hasta el alta hospitalaria en este grupo, en comparación con un grupo de pacientes a los que no se administró el fármaco, y, en consecuencia, completó la presente invención. Además, no se observó ningún efecto secundario significativo o grave en el grupo de pacientes a los que se administró elcatonina de forma continuada durante el período de ensayo. Por consiguiente, la presente invención ha demostrado ser clínicamente útil y sumamente revolucionaria como agente con una seguridad excelente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, particularmente la aparición inicial de la DSR posterior a accidente cerebrovascular.

Específicamente, la presente invención se refiere a la siguiente invención, tal como se especifica en las reivindicaciones.

Efectos de la invención

Según la presente invención, la DSR desarrollada después de un accidente cerebrovascular se puede prevenir de forma segura y eficaz. Según la presente invención, la rehabilitación para superar la parálisis asociada a un accidente cerebrovascular se puede realizar sin problemas. Además, la presente invención puede contribuir al aumento o mejora de la calidad de vida y las actividades cotidianas de los pacientes.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describe con detalle la presente invención.

Entre los ejemplos de calcitoninas útiles como ingredientes activos en un agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención se incluyen diversas calcitoninas naturales y derivados de calcitonina.

Entre los ejemplos de calcitoninas naturales se incluyen calcitonina de pollo, calcitonina de anguila, calcitonina humana, calcitonina de salmón y calcitonina porcina, preferentemente calcitonina de anguila y calcitonina de salmón (Helv. Chim. Acta (1969), 52 (7), 1789-95), de forma particularmente preferente la calcitonina de anguila. En otros casos, resulta preferente la calcitonina de salmón.

Entre los ejemplos de derivados de calcitonina se incluyen análogos peptídicos de la calcitonina natural. Son ejemplos específicos de los mismos los compuestos que presentan enlaces disulfuro modificados químicamente en las posiciones 1 y 7 en la estructura de la calcitonina natural. Más específicamente, son ejemplos preferentes de los mismos la calcitonina de pollo [ASU1-7], calcitonina de anguila [ASU1-7] (nombre químico descrito en la publicación de patente japonesa (KOKOKU) 53-41677: 1-ácido butírico-7-(L-2-ácido aminobutírico)-26-L-ácido aspártico-27-L-valina-29-L-alanina-calcitonina; en adelante, también denominada "elcatonina"), siendo particularmente preferente la calcitonina de anguila [ASU1-7] (elcatonina). La calcitonina útil como ingrediente activo en el agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención es, de forma particularmente preferente, la elcatonina o la calcitonina de salmón, y de la forma más preferente la elcatonina. En otros casos, resulta más preferente la calcitonina de salmón.

Estas calcitoninas o derivados de calcitonina tienen una toxicidad extremadamente baja. Por ejemplo, se ha observado que la elcatonina no presenta toxicidad letal ni siquiera administrada a razón de 13.500 ó 7.400 unidades/kg (de peso corporal) a ratones o ratas por vía intravenosa, intramuscular, hipodérmica u oral.

En la presente memoria, “accidente cerebrovascular” se define como una enfermedad en la que los tejidos cerebrales resultan dañados o sufren necrosis debido a la obstrucción o la rotura de vasos sanguíneos presentes en el cerebro. Esta enfermedad también se conoce de forma general como “enfermedad cerebrovascular”. Por lo tanto, en la presente memoria ambos términos se utilizan indistintamente.

Más específicamente, los accidentes cerebrovasculares se clasifican básicamente en dos tipos de enfermedades: las enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas y las enfermedades cerebrovasculares isquémicas. Las enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas comprenden las hemorragias cerebrales y las hemorragias subaracnoideas.

Por otro lado, entre los ejemplos de enfermedad cerebrovascular isquémica se encuentra el infarto cerebral. El infarto cerebral se clasifica a su vez en dos trastornos, la trombosis cerebral y la embolia cerebral. La trombosis cerebral se refiere a una afección en la que los vasos sanguíneos del cerebro están estenosados debido a la progresión de arteriosclerosis cerebral y en el que la sangre no llega a los tejidos del cerebro que se encuentran más allá del punto de estenosis. La trombosis cerebral se clasifica asimismo en infarto lacunar, infarto aterotrombótico, etc. Por otro lado, la embolia cerebral se refiere a una afección en la que llegan coágulos de sangre o gránulos de grasa al cerebro que obstruyen sus vasos sanguíneos. Con frecuencia, la embolia cerebral está causada por enfermedades cardíacas como la valvulopatía y el infarto de miocardio.

Los accidentes cerebrovasculares comprenden también el accidente isquémico transitorio (AIT), la encefalopatía hipertensiva y la arteriosclerosis cerebral. Las enfermedades que se corresponden con el accidente cerebrovascular o se clasifican como tales se han descrito con detalle, por ejemplo, en *Domestic and foreign classification history and current classification of cerebrovascular disease* (Hirai S., *Japanese Journal of Clinical Medicine*, supl. de 1993, *Strokology in the age of CT and MRI*, 7-19, (publicado por Nippon Rinsho-sha Co., Ltd.)). En la presente invención, la enfermedad a la que se dirige la administración del fármaco puede ser cualquier enfermedad que muestra los trastornos propios del accidente cerebrovascular que se han definido anteriormente en la presente memoria, y no se limita a ninguna enfermedad en particular.

El término “paciente” o “pacientes” utilizado en la presente memoria se refiere a vertebrados vivos, preferentemente seres humanos, que presentan un diagnóstico de accidente cerebrovascular basado en los criterios diagnósticos creados, por ejemplo, por la Asociación Japonesa de Control de Enfermedades Cerebrocardiovasculares o los criterios diagnósticos establecidos por cada centro médico o de investigación. El agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención se puede administrar a estos pacientes.

El término “distrofia simpática refleja (DSR)” utilizado en la presente memoria se refiere a una enfermedad definida como DSR de acuerdo con los criterios diagnósticos de Veldman y otros en 1993 (Veldman y otros, “Signs and Symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients”, *Lancet*, 342, 1012-1016, 1993) o como síndrome de dolor regional complejo de tipo I (SDRC de tipo 1) por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor en 1994 o como SDRC (no clasificado en tipo I y tipo II), propuesto por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor en el año 2005.

Originalmente, la DSR se definió como un síndrome que se desarrolla tras la lesión de un nervio periférico o que, independientemente de la lesión nerviosa, da lugar a un dolor insoportablemente anormal en las extremidades o a un estado de sensibilidad a estímulos como síntoma destacado, y que implica síntomas autónomos relativamente localizados (Jani W.: *Is the reflex sympathetic dystrophy a neurological disease?*, en *Reflex sympathetic dystrophy*, VCH, Nueva York, 1992, págs. 9-26). En 1994, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor propuso el concepto SDRC para esta enfermedad y clasificó la DSR que comprendía causalgia insoportable tras una lesión del nervio periférico como SDRC de tipo 2, y las otras DSR convencionales como SDRC de tipo 1. Los criterios de diagnóstico para el SDRC de tipo 1 proporcionados por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor incluyen: 1) el SDRC de tipo 1 es un síndrome que se desarrolla tras un acontecimiento desencadenante nocivo; 2) se produce dolor espontáneo, o alodinia/hiperalgesia, que no se limita al territorio de un único nervio periférico y es desproporcionado con respecto al acontecimiento desencadenante; 3) existe o ha existido signo evidente de edema, flujo de sangre anormal en la piel o actividad sudomotora anormal en la región del dolor producido desde el acontecimiento desencadenante; y 4) este diagnóstico se excluye en caso de existencia de trastornos que de otro modo explicarían el grado de dolor y las alteraciones. El diagnóstico clínico se lleva a cabo de forma adecuada según estos criterios (Takahashi A., “Conditions and diagnosis of reflex sympathetic dystrophy”, *Neurological Medicine*, 54, 292-296, 2001).

Entre los ejemplos de enfermedades clasificadas como SDRC de tipo 1 o SDRC se incluyen el síndrome hombro-mano, la distrofia traumática leve y la distrofia traumática grave. El síndrome hombro-mano es una enfermedad que se caracteriza por las restricciones al movimiento de la persona, en una región comprendida entre la articulación del hombro y la mano, provocadas por dolor intenso, inflamación específica de la mano, alteraciones del color de la piel, sensación de escozor, etc. A medida que la enfermedad avanza, aumentan las dolencias, tales como dolor en el hombro y la mano ipsilateral, limitaciones al movimiento de la persona, inflamación de una región comprendida entre la articulación metacarpofalángica y el reverso de la mano, atrofia ósea, alodinia, hiperalgesia, atrofia dérmica,

reducción de la temperatura de la piel, esclerema, atrofia de tejidos subcutáneos, contractura articular y atrofia muscular. En casos graves, estas dolencias provocan la gangrena de las extremidades (Yamaga M. y otros, "Shoulder-hand syndrome", Journal of pain and clinical medicine, 4, 115-122, 2004). El síndrome de hombro-mano, la distrofia traumática leve y la distrofia traumática grave también se seleccionan como enfermedades que se pueden prevenir mediante la utilización del agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención.

Para producir el agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención, resulta preferente la adición de ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables, si es necesario, a la calcitonina natural o el derivado de calcitonina como ingrediente activo, a fin de preparar una composición farmacéutica. En este caso, la selección de los ingredientes auxiliares y la mezcla de los mismos con el ingrediente activo se deben optimizar con el fin de evitar interacciones (entre ellos) que podrían reducir considerablemente la eficacia farmacológica de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina de uso general. Naturalmente, los ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza elevada y una toxicidad reducida en grado suficiente para permitir su administración a los pacientes sin ningún problema de seguridad. Entre los ejemplos de ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables se incluyen: sacáridos, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y derivados de la misma, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; polvo de tragacanto; gelatina; talco; ácido esteárico; estearato de magnesio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácido alginico; agentes de tonicidad; tampones, tales como soluciones tampón de fosfato; agentes humectantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico; y agentes colorantes, aromatizantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, antisépticos y agentes antimicrobianos.

Entre los ejemplos de formas de dosificación de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se incluyen inyecciones (o formas inyectables), agentes de absorción rectal, agentes de absorción vaginal, agentes de absorción transnasal, agentes de absorción transdérmica, agentes de absorción pulmonar y agentes de absorción oral, y agentes de administración oral, preferentemente inyecciones, agentes de absorción transnasal, agentes de absorción pulmonar y agentes de administración oral, de forma particularmente preferente inyecciones. En otros casos, resultan preferentes los agentes de absorción transdérmica. En otros casos, resultan preferentes los agentes de absorción transnasal. En otros casos, resultan preferentes los agentes de absorción pulmonar. En otros casos, resultan preferentes los agentes de administración oral. Estas formas de dosificación no están limitadas en ningún sentido.

La calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se aplican preferentemente en forma de administración intramuscular, hipodérmica, intradérmica o intravenosa cuando se administran como inyección. El compuesto se utiliza generalmente en forma de supositorio cuando se administra como agente de absorción rectal o vaginal. El compuesto se utiliza en forma de formulación complementada con un promotor de la absorción apropiado cuando se administra como agente de absorción transnasal o transdérmica. Cuando se administra como agente de absorción transdérmica, el compuesto se utiliza en forma de preparación adhesiva o preparación de cinta adhesiva que contiene el fármaco mediante la utilización de un promotor de la absorción, o energía eléctrica, o mediante la mejora de la permeabilidad del fármaco por medios físicos, mediante un rasguño en la piel, o se utiliza en forma de preparación adhesiva provista de agujas finas en la cara que se pone en contacto con la piel, a través de las cuales fluye el fármaco, o provista de agujas finas recubiertas de fármaco. Además, el compuesto se utiliza en forma de composición aerosólica que contiene un dispersante apropiado o agua y un propulsor, cuando se administra como agente de absorción pulmonar. El compuesto se utiliza, por ejemplo, en forma de comprimido sublingual complementado con un promotor apropiado de la absorción, cuando se utiliza como agente de absorción oral. Alternativamente, el compuesto se utiliza en una forma oral de formulación de liposomas o microcápsulas, cuando se administra como agente de administración oral.

A fin de formular la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención como forma inyectable, por ejemplo, se puede disolver elcatonina en una solución de inyección (preparada a partir de agua destilada) que contiene un tampón, un agente de tonicidad y un ajustador del pH en cantidades suficientes, y a continuación la mezcla se puede esterilizar a través de un filtro de esterilización y dispensarse en ampollas para preparar la inyección. A fin de obtener el agente de absorción rectal o vaginal, por ejemplo, se puede disolver o dispersar elcatonina en agua destilada o un disolvente oleoso y prepararse en forma de supositorio de inyección rectal o vaginal o de supositorio mediante la utilización de un promotor de absorción apropiadamente seleccionado con capacidad quelante, tal como pectato de sodio o alginato de sodio, y un agente de hipertonia adecuadamente seleccionado, tal como cloruro de sodio o glucosa (véase las patentes del Reino Unido 2092002 y 2095994).

A fin de administrar la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención como agente de absorción transnasal, se puede preparar, por ejemplo, elcatonina como una preparación líquida o en polvo complementada con un promotor de la absorción tal como un ácido orgánico soluble en agua (por ejemplo, ácido glucurónico, ácido succínico o ácido tartárico) (solicitudes de patente japonesa abiertas a inspección pública (KOKAI) 63-243033, 63-316737, 1-230530, 2-000111 y 2-104531). Alternativamente, el agente de absorción transnasal se puede obtener mediante la adición de una emulsión adecuada, por ejemplo, a la elcatonina (solicitud

de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) 4-99729). Además, la preparación transnasal se puede obtener mediante la utilización de nanoesferas recubiertas de quitosano con el fin de cargar asépticamente en ellas una solución acuosa que contiene la calcitonina natural o el derivado de calcitonina y formularlas en viales aplicables a un aparato mecánico de pulverización para la administración intranasal ilustrada en la publicación de patente japonesa (KOKOKU) 7-8806.

A fin de administrar la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención como agente de absorción transdérmica, dicho agente de absorción transdérmica de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina se puede obtener mediante la adición de un promotor de la absorción tal como la azona, por ejemplo, a la calcitonina de salmón, a fin de promover la absorción a través de la piel, tal como se muestra en un estudio (Proceedings of the second annual meeting of the Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, pág. 57-58), o se puede obtener por un método iontoforético (Ann. N.Y. Acad. Sci., 507, 32, 1988). Además, como agente de absorción transdérmica, se incluye la formulación adhesiva provista de agujas finas en la cara que se pone en contacto con la piel, a través de las cuales fluye el fármaco, que se ilustra mediante una formulación adhesiva que comprende la calcitonina natural o el derivado de calcitonina formulados en la misma, que se describe, por ejemplo, en la publicación nacional de la solicitud de patente internacional 2004-528900. El agente de absorción transdérmica también se ilustra mediante una formulación que contiene un promotor de la absorción, tal como el n-octil-β-D-glucopiranosido, y un inhibidor de la proteasa tal como la bestatina, y que comprende la calcitonina natural o el derivado de calcitonina formulados en la misma, tal como da a conocer la patente japonesa 3054175.

A fin de formular la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención como agente de absorción pulmonar, se puede utilizar un procedimiento que comprende la pulverización y levigación de calcitonina natural o derivado de calcitonina junto con, por ejemplo, un dispersante tal como Arlacel o Span 80, a fin de preparar una pasta uniforme, la dispersión posterior de esta pasta en un propulsor enfriado, tal como freón 11 ó 12, y a continuación la carga de esta dispersión en recipientes equipados con válvulas (solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) 60-161924). Otros ejemplos de agente de absorción pulmonar incluyen una formulación que comprende la calcitonina natural o el derivado de calcitonina formulados en la misma mediante la utilización de nanoesferas que presentan un núcleo biodegradable de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico recubierto con un polímero mucoadhesivo de quitosano, tal como se da a conocer en la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) 2000-143533.

A fin de formular la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención como agente de absorción oral, por ejemplo, se puede añadir ácido ascórbico, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácidos grasos insaturados y ácidos salicílicos, solos o en combinaciones de dos o más, a la calcitonina natural o el derivado de calcitonina, y a ello se puede añadir además un excipiente, tal como glucosa, un agente aromatizante, tal como mentol, etc. a fin de obtener una pastilla, un comprimido sublingual o un polvo (solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) 56-140924). Además, el agente de administración oral se puede preparar a partir de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina, por ejemplo, por un procedimiento que utiliza una emulsión agua-aceite-agua (Endocrinol. Jpn., 23, 493, 1976) o un procedimiento que utiliza una formulación de liposomas (Hormone Res., 16, 249, 1982). Otro ejemplo de agente de administración oral incluye una formulación que comprende la calcitonina natural o el derivado de calcitonina formulados en la misma mediante la utilización de un derivado del ácido caprílico como promotor de absorción, tal como se describe en la patente de Estados Unidos 5990166, o mediante la utilización de nanoesferas recubiertas de quitosano, tal como se da a conocer en la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) 11-116499. Otros ejemplos de agente de administración oral incluyen una formulación que comprende la calcitonina natural o el derivado de calcitonina formulados en la misma mediante la utilización de un liposoma recubierto de quitosano dodecilado, en la que la preparación se puede adherir fácilmente al tubo gastrointestinal y presenta una capacidad de absorción y una sostenibilidad mejoradas, tal como se da a conocer en "Pharmazie 61 (2), 106-111, 2006". Sin embargo, el agente de administración oral no se limita a estas preparaciones.

La calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se puede formular como agente de administración continua. El término administración continua se refiere a un método de administración en el que se libera un fármaco de forma continuada al cuerpo durante un determinado período o un período mayor. La administración continua no está limitada por una vía de administración, siempre que sea una administración sistémica o una administración local a tejidos periféricos. Son ejemplos de la misma: la administración con utilización de un instrumento, tal como una bomba de infusión; la administración manual; la administración hipodérmica o intramuscular de una formulación de liberación controlada que comprende un polímero biodegradable como portador; y la administración de un agente de absorción transnasal, un agente de absorción pulmonar o un agente de administración oral. En este caso, el período de administración continua preferente es de 8 horas o más, más preferentemente de 12 horas o más, de forma particularmente preferente de 16 horas o más.

La dosis de calcitonina natural o derivado de calcitonina contenida como ingrediente activo en el agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular según la presente invención varía en función de la edad, el físico y el sexo del paciente, del grado de efectos secundarios, incluidos la hemiplejía y otros síntomas, de la actividad específica del derivado de calcitonina que se administra, de la forma de dosificación, etc. Por ejemplo, la dosis eficaz de elcatonina utilizada en la inyección intramuscular está comprendida entre 0,5 y 5.000

unidades/persona/día (semana), preferentemente entre 0,7 y 1.000 unidades/persona/día (semana), más preferentemente entre 1 y 400 unidades/persona/día (semana). Por consiguiente, la dosis se puede ajustar de manera apropiada en función del estado del paciente y de la forma del agente de prevención según la presente invención tomando este intervalo como referencia. El número de dosis de calcitonina natural o derivado de calcitonina puede ser de una o dos veces al día. La calcitonina natural o el derivado de calcitonina se pueden administrar diariamente o entre una y tres veces por semana. La cantidad de calcitonina natural o derivado de calcitonina presente en el agente se determina apropiadamente. En general, se considera que una cantidad suficiente es equivalente a entre 0,5 y 5.000 unidades de una inyección de elcatonina en términos de actividad de calcitonina por dosis. Cuando se administran a un ser humano 200 unidades de un agente de absorción transnasal de calcitonina de salmón, tal como se describe, por ejemplo, en "Calcif. Tissue Int., 46, 5-8, 1990", la concentración sérica del mismo tras la administración es de 37 pg/ml, que es prácticamente la concentración sérica máxima tras la administración por vía intramuscular de 20 unidades de elcatonina (Biol. Pharm. Bull., 18 (6), 900, 1995). La actividad específica de la calcitonina de salmón (J Bone Miner Res 17, 1478-1485, 2002) y la actividad específica de la elcatonina (Current medial care, 20 (12), 2217, 1978) son prácticamente idénticas. Por consiguiente, se estima que la dosis de agente de absorción transnasal es aproximadamente 10 veces la dosis de inyección. Además, la dosis de agente de administración oral de calcitonina de salmón es aproximadamente 60 veces la dosis de infusión por goteo intravenoso, que se estima a partir de la relación entre la concentración sérica para la administración oral y la infusión por goteo intravenoso, tal como se describe, por ejemplo, en "J Bone Miner Res 17, 1478-1485, 2002". La administración intramuscular de elcatonina requiere una dosis de aproximadamente 1,5 veces la de infusión por goteo intravenoso para la obtención de una concentración sérica máxima idéntica a la de la infusión por goteo intravenoso (datos de la compañía). Desde este punto de vista, se puede estimar que la dosis de agente de administración oral es de aproximadamente 90 veces la dosis de inyección. Por consiguiente, la dosis de calcitonina natural o derivado de calcitonina en diversas formas de dosificación se puede determinar a partir de la concentración sérica. Además, se puede disolver una cantidad suficiente de calcitonina natural o derivado de calcitonina en una solución de infusión adecuada, tal como Solita T-3, y dicha solución se puede someter a infusión por goteo intravenoso, por ejemplo, durante un período comprendido entre 1 y diversas horas o más. En este caso, resulta deseable que la dosis de calcitonina natural o derivado de calcitonina sea una dosis que no altere la concentración sérica de calcio. Por ejemplo, en las ratas, dicha dosis está comprendida preferentemente entre 0,75 miliunidades/kg/semana y 75 unidades/kg/semana. En otros aspectos, resulta preferente una dosis comprendida entre 75 unidades/kg/semana y 400 unidades/kg/semana. Se puede determinar la dosis para otras especies animales, incluido el ser humano, tomando este valor como referencia.

Además, la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se pueden utilizar para su administración junto con uno o varios fármacos seleccionados entre otros agentes utilizados como agentes terapéuticos para la DSR en la práctica clínica, o mezclados con los mismos, por ejemplo, analgésicos antiinflamatorios, esteroides, esteroides en dosis bajas, analgésicos narcóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, ketamina, neurotrofinas, preparaciones de bisfosfonatos, clorhidrato de sarpogrelato y clorhidrato de mexiletina. Alternativamente, la calcitonina natural o el derivado de calcitonina se pueden administrar en combinación con diversas terapias de bloqueo nervioso (por ejemplo, bloqueo de los nervios simpáticos o periféricos), fisioterapia y ejercicio terapéutico, psicoterapia, etc.

Los individuos a los que se administra la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención son en todos los casos pacientes de accidente cerebrovascular. Se ha documentado que la incidencia de la DSR es mayor en los pacientes con hemiplejía más grave asociada a accidente cerebrovascular, de modo que resulta particularmente deseable que la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se administren a pacientes con hemiplejía grave. Un método para el diagnóstico del grado de hemiplejía puede ser, por ejemplo, el diagnóstico del grado de hemiplejía en la extremidad superior o un dedo utilizando las etapas de Brunnstrom. Con frecuencia, la DSR se desarrolla en casos graves en la etapa III o inferior (por ejemplo, en los dedos: no se puede llevar a cabo la extensión voluntaria de los dedos; en la extremidad superior: aparece sincinesia en músculos flexores-extensores) según la determinación diagnóstica. Por consiguiente, resulta particularmente deseable que la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se administren a pacientes con hemiplejía grave en la etapa III o inferior según la determinación diagnóstica. Alternativamente, el grado de parálisis se puede diagnosticar, por ejemplo, por SIAS (*stroke impairment assessment set*, o escala de evaluación de deficiencia por accidente cerebrovascular). En algunos casos, resulta deseable que la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se administren a pacientes con hemiplejía grave diagnosticada con un grado SIAS comprendido entre 0 y 2 en una región proximal o distal a la extremidad superior.

La administración de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención, tal como se muestra en el ejemplo de ensayo, se puede iniciar al cabo de 59 días de sufrir un accidente cerebrovascular. Resulta deseable que la administración se lleve a cabo, preferentemente, menos de 59 días después del accidente, más preferentemente dentro de los 57 días después del accidente, aún más preferentemente dentro de los 55 días después del accidente, de forma particularmente preferente dentro de los 50 días después del accidente y de forma más particularmente preferente dentro de los 48 días después del accidente. En otros casos, la administración se inicia, preferentemente, menos de 30 días después del accidente, más preferentemente, menos de 10 días después del accidente.

5 El 95% de los casos en los que se desarrolla DSR posterior a accidente cerebrovascular, la misma se inicia dentro de los 5 meses posteriores al accidente cerebrovascular. Por consiguiente, la administración de la calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención se prosigue, en principio, hasta 5 meses después del accidente cerebrovascular. La administración se puede proseguir durante un período superior a 5 meses después del accidente o se puede proseguir durante un período más corto, según determine el médico en función del estado del paciente.

10 Además, el agente de prevención según la presente invención previene la aparición de la distrofia simpática refleja posterior a un accidente cerebrovascular y, por consiguiente, también puede prevenir diversas enfermedades provocadas por alteraciones en las que se produce la inactividad del hombro o de la mano, por ejemplo, una atrofia ósea.

Ejemplos

15 A continuación, la presente invención se describe en detalle haciendo referencia al ejemplo y al ejemplo de referencia. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a dichos ejemplos.

[Ejemplo 1] Ensayo de prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular

20 Los individuos de ensayo fueron 33 pacientes con hemiplejía atribuida a enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular) en la etapa III de Brunnstrom o inferior en una extremidad superior o en un dedo en el momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes que ya estaban desarrollando DSR (síndrome hombro-mano) en el momento de su inclusión y los que presentaban dolor en la articulación del hombro o extremidades paralizadas e inflamadas fueron excluidos del ensayo. A 12 de estos 33 individuos se les administraron por vía intramuscular 25 unidades de elcatonina (Elcitonin Injection 20S; Asahi-Kasei Pharma; en lo sucesivo abreviada EL) una vez a la semana inmediatamente después de la inclusión en el estudio (grupo de administración de EL). Por otro lado, 21 individuos fueron asignados a un grupo de sólo rehabilitación (grupo de control) que se comparó con el grupo de administración de EL. En todos los casos, se llevaron a cabo de forma completa fisioterapia y ejercicios terapéuticos, terapia ocupacional y movimiento de las extremidades paralizadas. Las características de la rehabilitación no variaron entre los dos grupos. La administración de EL se inició entre 11 y 59 días después del accidente cerebrovascular (25,8 días de promedio) y se prosiguió hasta 5 meses después del accidente. Se aplicó el mismo período de observación al grupo de control. A los individuos del estudio se les diagnosticó DSR en desarrollo (síndrome hombro-mano) si presentaban dolor difuso, no localizado en la articulación del hombro, edema con cambios de color de la piel, alteraciones de la temperatura de la piel y una serie de limitaciones del movimiento, y se les restringió la pauta de rehabilitación. Estos criterios coincidían con los criterios de diagnóstico de Veldman o los criterios de diagnóstico para el SDRC de tipo 1 indicados por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

40 Se evaluaron las actividades cotidianas (ADL) según el índice de Barthel (IB por sus siglas en inglés) y el arco de movimiento (ROM por sus siglas en inglés) de la articulación del hombro. El arco de movimiento de la articulación del hombro (también denominado "ROM del hombro") se consideró limitado (se daban limitaciones del ROM del hombro) si la medición de la aducción o de la flexión era limitada. También se evaluaron en los individuos la deficiencia sensorial, la presencia de afasia y la presencia de inatención espacial unilateral en el momento de su inclusión en el estudio.

45 Se llevó a cabo un análisis estadístico con la prueba de la t para datos independientes, la prueba exacta de Fisher o la prueba de Wilcoxon, y se consideró significativo un nivel de significación del 5% o menor.

50 Tal como se muestra en la tabla 1, no se observó ninguna diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de administración de EL en ninguno de los elementos de edad, proporción de varones y mujeres, tipo de enfermedad primaria, etapa de parálisis, presencia o ausencia de afasia, presencia o ausencia de inatención espacial unilateral, grado de deficiencia sensorial, presencia o ausencia de limitaciones de las articulaciones del hombro y presencia o ausencia de dolor en el hombro. Además, no se observó ninguna diferencia significativa entre dichos grupos en su BI en el momento de la inclusión en el estudio.

Tabla 1: Antecedentes de los pacientes

		Grupo de control	Grupo de administración preventiva de EL	Valor p
BrST	I	8	2	0,2627
	II	7	5	
	III	6	5	
Proporción de varones y mujeres	Varones	15	9	1
	Mujeres	6	3	
Enfermedad primaria	Infarto cerebral	12	8	1
	Hemorragia cerebral	8	4	
	Hemorragia subaracnoidea	1	0	
Afasia	Presente	7	2	0,4293
	Ausente	14	10	
Inatención espacial	Presente	8	5	1
	Ausente	13	7	
Deficiencia sensorial	Ausente	1	0	0,47
	Leve	3	5	
	Moderada	9	3	
	Grave	8	4	
Limitaciones del ROM del hombro	Presentes	0	2	0,125
	Ausentes	21	10	
BI	Mediana	15	25	0,7340
	(Media \pm SE)	(22,6 \pm 4,5)	(28,8 \pm 8,1)	
Edad	Media \pm SE	68,0 \pm 2,6	70,5 \pm 2,4	0,2288

BrST: etapa de Brunnstrom

BI: índice de Barthel

(Unidad: número de personas, excepto para BI y edad)

5 A continuación, en la tabla 2 se indica el número de individuos de ensayo que desarrollaron DSR (síndrome hombro-mano) después del ensayo. En el grupo de control, 11 de los 21 casos (52,4%) desarrollaron DSR. Por otro lado, en el grupo de administración preventiva de EL, 1 de los 12 casos (8,3%) desarrollaron DSR. Por consiguiente, el número de individuos de ensayo (número de personas) que desarrollaron DSR fue significativamente bajo en el grupo de administración preventiva de EL en comparación con el grupo de control. Cuando estas dos incidencias se convirtieron en incidencias en todos los pacientes con hemiplejía atribuida a enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular) del centro, así como en diversos estudios, las incidencias fueron de aproximadamente el 8,7% en el grupo de control y de aproximadamente el 1,3% en el grupo de administración de EL. En un análisis posterior más detallado, la administración al único caso de desarrollo de DSR del grupo de administración preventiva de EL se inició 59 días después del accidente cerebrovascular. En los demás casos, es decir, cuando la administración de EL se inició 48 días después del accidente cerebrovascular, la incidencia de DSR fue del 0%, lo que puso de manifiesto un notable efecto preventivo de la DSR.

15 Durante el proceso de aparición de la DSR, aparecen casi simultáneamente dolor difuso, edema con alteraciones del color de la piel y alteraciones de la temperatura de la piel, y un poco más tarde aparecen limitaciones del movimiento. Sin embargo, ningún caso desarrolló cada síntoma solo.

20 Tabla 2: Número de individuos del ensayo que desarrollaron DSR posterior a accidente cerebrovascular

	Grupo de control	Grupo de administración preventiva de EL	Valor p
Desarrollo de DSR	11	1	0,022
No desarrollo de DSR	10	11	

[Ejemplo de referencia 1] Ensayo de tratamiento de DSR posterior a accidente cerebrovascular

25 Se administró EL tras la aparición de DSR (síndrome hombro-mano), con la misma utilización y dosis que en el ejemplo 1, a 11 pacientes con hemiplejía atribuida a enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular) en la etapa III de Brunnstrom o inferior en una extremidad superior o un dedo en el momento de su inclusión en el estudio, que desarrollaron DSR (síndrome hombro-mano). Estos pacientes se asignaron a un grupo de administración terapéutica. Por otro lado, el grupo de administración de EL del ejemplo 1 se comparó como control (grupo de administración preventiva) con el grupo de administración terapéutica. El período de observación no fue diferente entre ambos grupos. Como resultado, en el grupo de administración terapéutica, se eliminaron ligeramente el dolor difuso, el dolor de la articulación del hombro y el avance de las limitaciones de movimiento. Sin embargo, los síntomas de DSR no se pudieron eliminar completamente en ningún caso (tabla 3). Además, el índice de Barthel al

30

finalizar la administración de EL fue significativamente bajo en el grupo de administración terapéutica en comparación con el grupo de administración preventiva (tabla 3).

5 Tabla 3: Comparación entre la administración terapéutica y la administración preventiva de elcatonina (al finalizar la administración)

		Grupo de administración terapéutica	Grupo de administración preventiva	Valor p
Presencia de DSR	Número de personas	11	1	<0,0001
Ausencia de DSR		0	11	
Índice de Barthel	Mediana	25	72.5	0,0448
	Media ± SE	31,8 ± 7,8	60,8 ± 9,3	

10 De este modo, se puso de manifiesto que la administración de EL a pacientes de parálisis grave con hemiplejía tras enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular) en la etapa III de Brunnstrom o inferior en la extremidad superior o un dedo tiene un notable efecto preventivo proporcionado por la administración antes de la aparición de la DSR más que un efecto terapéutico (efecto de mejora) proporcionado por la administración tras la aparición de la DSR.

Aplicabilidad industrial

15 La calcitonina natural o el derivado de calcitonina según la presente invención es extremadamente eficaz en la prevención de la aparición de la distrofia simpática refleja (DSR), particularmente de la aparición inicial de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, y se puede utilizar en el sector de la industria farmacéutica con el fin de proporcionar un agente farmacéutico para estas aplicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la distrofia simpática refleja (DSR) posterior a accidente cerebrovascular, que comprende calcitonina natural o un derivado de calcitonina como ingrediente activo.
2. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es calcitonina de salmón.
- 10 3. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es elcatonina.
- 15 4. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la administración del agente se inicia menos de 59 días después de sufrir un accidente cerebrovascular y se prosigue hasta 5 meses después de dicho accidente.
- 20 5. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente se administra a un paciente que se encuentra en la etapa III o inferior del método de Brunnstrom en una extremidad superior o un dedo.
- 25 6. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente para la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular es un agente para la prevención de la aparición inicial de la DSR posterior a accidente cerebrovascular.
- 30 7. Agente para su utilización en la prevención de la aparición de la DSR posterior a accidente cerebrovascular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la DSR se diagnostica como síndrome de dolor regional complejo (SDRC).
8. Agente para su utilización, según la reivindicación 7, en el que el SDRC es el síndrome hombro-mano.
9. Agente para su utilización, según la reivindicación 6, en el que la DSR se diagnostica como síndrome de dolor regional complejo (SDRC).
10. Agente para su utilización, según la reivindicación 9, en el que el SDRC es el síndrome hombro-mano.