

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 172**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2012 PCT/US2012/046874**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13012783**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2012 E 12745940 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2731607**

54 Título: **Procedimiento para preparación temporal de una colonoscopia en la que se administra una composición de picosulfato**

30 Prioridad:

15.07.2011 US 201161508189 P

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

JOSEPH, RAYMOND, E.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 655 172 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

Procedimiento para preparación temporal de una colonoscopia en la que se administra una composición de picosulfato

5 El cáncer colorrectal (CRC) ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo a tercero en el caso de muerte por
cáncer para hombres y mujeres en los Estados Unidos (EE. UU.). Jackson-Thompson J, Ahmed F, RR alemán,
et al. Cancer, epidemiología descriptiva del cáncer colorrectal en los Estados Unidos, 1998-2001. 1 de Sep.
2006;107(5 Suppl):1103-11. El riesgo de por vida de ser diagnosticado con CCR es del 5% al 6% con una tasa
10 de supervivencia a 5 años del 60% al 70%. La detección regular, que comienza a los 50 años para los individuos
de riesgo promedio, es una de las claves para prevenir el cáncer colorrectal. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et
al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive
Services Task Force. Ann Int Med 2002; 137:132-141.

15 Varias organizaciones científicas, incluida la US Preventive Services Task Force (USPSTF) y otras agencias
federales, recomiendan evaluaciones regulares para todos los adultos de 50 años o más y con <45 años de edad
para los afroamericanos. Según USPSTF, las pruebas de detección rutinarias pueden reducir el número de
personas que mueren de cáncer colorrectal hasta en un 60%. U.S. Preventive Services Task Force. Screening
for Colorectal Cancer. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research Quality; 2002.

Uno de los procedimientos iniciales de detección de cáncer colorrectal es una prueba de sangre oculta en
materia fecal. Se espera que aproximadamente 2 de 100 resultados de sangre oculta en heces sean anormales,
requiriendo más investigación, con mayor frecuencia una colonoscopia.

20 Una colonoscopia es un examen endoscópico mínimamente invasivo del colon. Las colonoscopias pueden
proporcionar un diagnóstico visual (por ejemplo, ulceración, pólipos) y permitir la oportunidad de realizar una
biopsia y la eliminación de lesiones sospechosas. Las colonoscopias se utilizan no solo para los procedimientos
de detección del cáncer colorrectal, sino también para investigar las posibles causas de dolor abdominal,
hemorragia rectal, estreñimiento crónico, diarrea crónica y otros problemas intestinales.

25 Las colonoscopias o cirugía colorrectal requieren que el intestino esté lo más limpio posible con una buena
preparación del intestino antes de dichos procedimientos. La seguridad y eficacia del procedimiento pueden estar
relacionadas con la calidad de la preparación intestinal previa a la investigación: la contaminación del colon con
material fecal puede conducir a un examen incompleto de la mucosa colónica o dificultar los procedimientos
quirúrgicos. Por lo tanto, una limpieza intestinal inadecuada puede conducir a resultados imprecisos, así como a
30 aumentar el tiempo que puede llevar llevar a cabo los procedimientos y aumentar el riesgo de complicaciones.
De manera similar, para la colonografía por tomografía computarizada, cualquier fluido o residuo retenido en el
colon reduce la sensibilidad y la especificidad. Por lo tanto, el éxito de una colonoscopia depende, en parte, de
un intestino vacío, lo que permite una visualización clara de la mucosa colónica (incluido alcanzar el ciego) y la
finalización de la colonoscopia. Si no se logra un intestino limpio, puede ser necesario repetir el examen; esto
35 crea un tiempo disruptivo y un proceso de reprogramación para todos: el paciente, el médico y el personal de
endoscopia.

Idealmente, la limpieza del intestino debería limpiar el colon de la mayor parte, sino de todo, el material sólido y
no causar daño a la mucosa colónica. También debería ser fácil de administrar, ser bien tolerado por el paciente
con pocos eventos adversos y causar un pequeño cambio en el equilibrio de líquidos y electrolitos del paciente.
40 La limpieza intestinal no es un procedimiento agradable para el paciente, sin embargo, el cumplimiento de
cualquier régimen de pretratamiento es primordial. Por lo tanto, el pretratamiento con una preparación de
limpieza del intestino debe ser adecuado para que el paciente se autoadministre con un mínimo de
inconvenientes y de una duración relativamente corta, es decir, una sensación segura, simple, eficaz y
agradable.

45 Estudios prospectivos han informado que se requieren repetidas colonoscopias debido a la mala calidad de la
preparación intestinal en hasta 6% de los procedimientos de colonoscopia. Una auditoría retrospectiva más
reciente reveló una tasa de fracaso del 4,5%. Wexner SD, Garbus JE, Singh JJ, et al. A prospective analysis of
13,580 colonoscopias: reevaluation of credentialing guidelines. Surg Endosc 2001; 15:251-61; Bowles CJA,
Leicester R, Romaya C, et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately
50 prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? Gut 2004; 53:277-82; Thomas-Gibson S, Tharpar C,
Shah SG, et al. Colonoscopy at a combined district general hospital and specialist endoscopy unit: lessons from
505 consecutive examinations. J R Soc Med 2002; 95:194-97; Thomson J, Phull P. Audit of bowel preparation
with Pico-Salax (sodium picosulfate plus magnesium citrate) for colonoscopy. Int J Clin Pract 2006;60(5):602-3. A
retrospective review also showed that the scheduling of colonoscopias in the afternoon compared to morning may
55 be a predictor of an incomplete colonoscopy and inadequate bowel preparation. Sanaka M et al., Afternoon
colonoscopias have higher failure rates than morning colonoscopias, 101 Am. J. Gastroenterol. 2726-30, (2006).

A general procedure is to take a picosulfate solution the day before and at least four hours before the
colonoscopy, véase Jennifer A Flemming: "Split-Dose Picosalax is Superior to Traditional Dosing for Colonoscopy

Preparation - A Randomized Control Trial", Gastroenterology, 1 Mayo de 2011, página S-529, y JOE J TJANDRA ET AL: "Oral Sodium Phosphate (Fleet(R)) is a Superior Colonoscopy Preparation to Picoprep(R) (Sodium Picosulfate-Based Preparation)", DISEASES OF THE COLON & RECTUM, vol. 49, n° 5, 9 de Marzo de 2006, páginas 616-620.

- 5 Con el fin de obtener exámenes de colonoscopia consistentemente de alta calidad, se necesita una limpieza de colon adecuada. Mejorar la experiencia de la colonoscopia también debería alentar a más personas a realizar exámenes; consistentemente con los objetivos de salud pública de la detección temprana de pólipos y la eliminación y exactitud del diagnóstico de la mucosa. Las formulaciones actualmente disponibles se pueden mejorar, particularmente con respecto a los requerimientos de tiempo con instrucciones para el paciente complicadas que conducen a la disconformidad y con menos incidencias de detección de lesión y por tanto, repetición de colonoscopias.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para intestino de picosulfato para uso en un procedimiento de cronometraje de un procedimiento de colonoscopia, comprendiendo el procedimiento:

administrar al paciente una primera composición intestinal de picosulfato el día antes del procedimiento;

- 15 administrar al paciente el día del procedimiento, una segunda composición intestinal de picosulfato; y
realizar el procedimiento de 3 horas a 1 hora después de la administración de la segunda composición intestinal;
en donde la primera y la segunda composiciones intestinales comprenden picosulfato de sodio, óxido de magnesio y ácido cítrico.

DESCRIPCIÓN

- 20 Estos y otros aspectos de la descripción se describen con más detalles a continuación. Los términos y definiciones tal como se usan en la presente solicitud y como se aclara en este documento pretenden representar el significado dentro de la presente descripción.

Términos y definiciones

- 25 Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

- Los términos "aproximadamente" y "en torno a" significan casi el mismo número o valor al que se hace referencia. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" y "en torno a" deben entenderse generalmente que abarcan $\pm 10\%$ de una cantidad, frecuencia o valor especificados. Con respecto a valores específicos, debería entenderse que los valores específicos descritos en este documento para poblaciones de sujetos (por ejemplo, el sujeto del ensayo clínico descrito) representan valores de mediana, a menos que se indique de otro modo como, por ejemplo, valores medios. De acuerdo con lo anterior los aspectos de la presente descripción que requieren un valor particular en un sujeto se apoyan sustancialmente en el presente documento por los datos de población en los que se evalúa que el valor relevante es una delimitación significativa de la población sujeto.

Ejemplo 2: estudio clínico

I. Estudio de dosis dividida: Comparación de PicoPrep™ y HalfLyteLy®

- 40 **Estudio clínico y diseño general** : Un estudio clínico que comprende un estudio aleatorizado, cegado para el evaluador y multicéntrico que investiga la eficacia, seguridad y tolerabilidad del picosulfato de sodio "dosis dividida", óxido de magnesio y ácido cítrico, por ejemplo PicoPrep™, para administración oral frente a bisacodilo, polietilenglicol 3350, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y cloruro de potasio, por ejemplo HalfLyteLy® para administración oral, para la limpieza de colon en preparación para la colonoscopia. Además de la administración de "dosis dividida" de PicoPrep™ durante la Visita 1 y la Visita 2, la administración de PicoPrep™ también incluyó la administración tanto de la primera como de la segunda bolsita de PicoPrep™ el día anterior a la colonoscopia. Los datos presentados en la Tabla 4 incluyen los datos obtenidos de ambos procedimientos de administración de "dosis dividida".

Se planeó que fuera un estudio de 7 meses, fase III, aleatorizado, multicéntrico, cegado para el evaluador, de grupo paralelo, control activo, de no inferioridad que investigara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la PicoPrep™ en dosis dividida frente a HalfLyteLy® para administración oral en sujetos adultos para la limpieza de colon en preparación para la colonoscopia. El estudio se completó en 6 meses.

- 50 El estudio se realizó en 10 lugares de investigación en los Estados Unidos. Se planificó que se examinaría un número suficiente de sujetos para garantizar hasta 600 sujetos asignados al azar (300 sujetos para cada grupo de tratamiento). Hubo 608 sujetos inscritos, 307 para el brazo de PicoPrep™ y 301 para el brazo HalfLyteLy®; 599 sujetos completaron el estudio.

Tratamiento administrado

5 Los sujetos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y sin exclusión se asignaron al azar a una de las 2 preparaciones (PicoPrep™ o HalfLyteLy®) en la visita 2. El día anterior al procedimiento (24 horas antes), todos los sujetos se limitaron a una dieta líquida únicamente; recibieron una lista de líquidos transparentes que se les permitió consumir durante el tratamiento. Todas las evaluaciones se realizaron en la Visita 3. Los sujetos regresaron al lugar de investigación para 3 visitas de seguimiento: dentro de las 24 a 48 horas (visita 4), en 7 días (visita 5) y en 4 semanas (visita 6) después del procedimiento de colonoscopia.

10 Solo el sujeto y el coordinador no cegado designado de los lugares conocían el grupo de tratamiento al que se asignó al azar cada sujeto; el coordinador no cegado designado instruyó al sujeto en el uso de la preparación intestinal en la Visita 2. Es importante señalar que el tratamiento también fue cegado para el gastroenterólogo que evaluó la eficacia de las 2 preparaciones probadas.

PicoPrep™

15 El polvo PicoPrep™ para solución oral consistió en 2 bolsitas administradas en dosis divididas (es decir, un kit de composición intestinal de picosulfato). PicoPrep™ se reconstituyó mezclando el contenido de una bolsita en una taza con 5 onzas de agua fría. Los sujetos asignados al azar al grupo de tratamiento de PicoPrep™ comenzaron a recibir tratamiento (primera bolsita reconstituida) entre las 5:00 p.m. y las 9:00 p.m. 1 día antes de la colonoscopia (Visita 2). Después de la primera administración de PicoPrep™, los sujetos consumieron cinco vasos de 8 onzas de líquidos transparentes y después de la segunda administración, los sujetos consumieron tres vasos de 8 onzas de líquidos transparentes. Los sujetos completaron el tratamiento recibido (segunda bolsita reconstituida) al día siguiente (Visita 3) al menos 5 horas antes, pero no más tarde de 9 horas antes de la colonoscopia.

HalfLyteLy®

25 La forma de polvo HalfLyteLy® para solución oral consistió en polvo para solución oral (dos comprimidos de 5 mg de bisacodilo + 2 litros de polietilenglicol PEG-EL). Se reconstituyó HalfLyteLy® en forma de polvo para solución oral mediante la adición de agua en el recipiente provisto, produciendo 2 litros de líquido. Los sujetos asignados al azar al grupo de tratamiento de HalfLyteLy®, una composición de bisacodilo, comenzaron su tratamiento tomando dos comprimidos de bisacodilo de 5 mg (según las instrucciones etiquetadas aprobadas) en la tarde del día anterior a la colonoscopia (Visita 2). Después de la primera evacuación intestinal o después de 6 horas, lo que ocurriera primero, los sujetos comenzaron a tomar HalfLyteLy® a razón de un vaso de 8 onzas cada 10 minutos. El grupo de tratamiento de HalfLyteLy® completó el tratamiento 1 día antes de la colonoscopia (Visita 2).

30 El cumplimiento con el tratamiento se documentó en el formulario de informe de caso (CRF). Los sujetos se consideraron cumplidores si la dosificación se produjo dentro de los 30 minutos de los tiempos especificados. Los siguientes requerimientos de dieta y restricciones fueron seguidos para los sujetos inscritos en el estudio, independientemente del grupo de tratamiento: El día anterior al procedimiento, los sujetos se limitaron a una dieta líquida únicamente. Los sujetos recibieron una tarjeta diaria del sujeto. Para los sujetos con diabetes, se proporcionaron instrucciones dietéticas especiales.

Identidad del(los) producto(s) de investigación

PicoPrep™

40 PicoPrep™ polvo para solución oral que consiste en 2 bolsitas reconstituidas y administradas en dosis divididas. PicoPrep™ es un polvo cristalino blanco para solución oral. Cada bolsita de PicoPrep™ contiene: Picosulfato de sodio 10,0 mg, óxido de magnesio, ligero 3,5 gm, y ácido cítrico, anhidro 12,0 gm. El óxido de magnesio y el ácido cítrico reaccionan en solución para formar citrato de magnesio. PicoPrep™ se suministró en cajas con 2 bolsitas cada una.

Características físicas

45 PicoPrep™ se presenta como un polvo cristalino blanco para solución oral. Cada bolsita consta de 4 capas: papel-polietileno-aluminio-surllyn. Cada paquete contiene un par de bolsitas que se pueden separar rasgando la tira perforada. El peso de cada contenido de bolsita es 16,1 g.

Características químicas

50 El picosulfato de sodio (un ingrediente de PicoPrep™) es un derivado de bisfenol, con el nombre químico sal disódica de 4,4'-(2-piridinilmetenol)-bisfenol-bis (hidrogenosulfato)(éster). La fórmula química es $C_{18}H_{13}NNa_2O_8S_2$ y el peso molecular es 481,409 g/mol. El nombre de la Unión Internacional Sistemática de Química Pura y Aplicada del picosulfato de sodio es: 2-[bis(4-sulfonatooxifenil)metil]piridina disódica.

La fórmula química del citrato de magnesio (un ingrediente de PicoPrep™ logrado durante la reconstitución de óxido de magnesio y ácido cítrico) es $C_{12}H_{10}Mg_3O_{14}$ y el peso molecular es 451,1 g/mol. El óxido de magnesio tiene una solubilidad de 1 en 50 en agua y no es soluble en alcohol.

Características Farmacéuticas

5 Las bolsitas del producto PicoPrep™ contienen 10 mg de picosulfato de sodio, 3,5 g de óxido de magnesio ligero y 12 g de ácido cítrico anhidro. Los segundos dos ingredientes activos son ampliamente utilizados en productos farmacéuticos y alimenticios, y ambos son ingredientes de calidad USP. El citrato de magnesio se incluye como laxante salino en la Food and Drug Administration (FDA) tentative over-the-counter (OTC) Monograph for laxatives (última actualización, Agosto de 2006). Otros excipientes en la bolsita son ampliamente utilizados en productos farmacéuticos y alimenticios, y la mayoría también figuran en la base de datos de la FDA de
10 Ingredientes inactivos para productos farmacéuticos aprobados.

El contenido de cada bolsita se disuelve en aproximadamente 150 ml de agua antes de tomarlo. Cuando se agrega al agua, el óxido de magnesio y el ácido cítrico se combinan para formar citrato de magnesio; esta es una reacción exotérmica y si el líquido se calienta se le indica al paciente que espere hasta que se enfríe lo suficiente
15 para beber.

Las sustancias medicamentosas se disuelven en solución antes de la administración al paciente. Actúan localmente dentro del tracto intestinal y la absorción sistémica es mínima.

Sumario

PicoPrep™ es un agente catártico utilizado para limpiar el intestino antes del examen con rayos X, endoscopia o cirugía. Está disponible como polvo cristalino blanco con un ligero olor a naranja para la solución oral. Los
20 ingredientes activos en PicoPrep™ son picosulfato de sodio, un derivado de bisfenol con el nombre químico 4,4'-2-piridinilmetileno)-bisfenol-bis (hidrogenosulfato) (éster) sal disódica, y también óxido de magnesio ligero y ácido cítrico anhidro. Cuando el producto se dispersa en agua, el óxido de magnesio y el ácido cítrico interactúan para formar citrato de magnesio, que es un laxante osmótico con un poderoso efecto catártico. El ácido cítrico se
25 incluye en exceso para garantizar una reacción de efervescencia completa con bicarbonato de potasio cuando se dispersa en agua. PicoPrep™ se proporciona en bolsitas que contienen 10 mg de picosulfato de sodio, 3,5 g de óxido de magnesio ligero y 12 g de ácido cítrico anhidro. El tratamiento con PicoPrep™ se administra como dos dosis tomadas de 6 a 8 horas de diferencia en las 24 horas previas al procedimiento hospitalario.

El picosulfato, la composición intestinal comprende picosulfato de sodio, óxido de magnesio y ácido cítrico. En algunas realizaciones, la composición intestinal de picosulfato comprende además al menos un aditivo. El al
30 menos un aditivo se seleccionan entre excipientes, otros ingredientes activos, aromatizantes, edulcorantes, colorantes y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

HalfLytely®

HalfLytely® en forma de polvo para solución oral que consiste en polvo reconstituido para solución oral administrada con dos comprimidos de bisacodilo de 5 mg (de acuerdo con las instrucciones etiquetadas
35 aprobadas). HalfLytely® está compuesto por 2 comprimidos de liberación retardada de 5 mg de bisacodilo recubiertas de color rosa, redondas y entéricas, selladas con "BRA" y una botella HalfLytely® de 2 litros con polvo para reconstitución (dos comprimidos de 5 mg de bisacodilo + 2 litros de polietilenglicol PEG-EL). HalfLytely® contiene los ingredientes activos PEG-3350 (polietilenglicol 3350) 210 gm, cloruro de sodio 5,6 g,
40 bicarbonato de sodio 2,86 g y cloruro de potasio 0,74 g. Después de agregar 2 litros de agua, la solución reconstituida de HalfLytely® (transparente e incolora) contiene 31,3 mmol/l de PEG-3350, 65 mmol/l de sodio, 53 mmol/l de cloruro, 17 mmol/l de bicarbonato y 5 mmol/l de potasio.

El kit de preparación intestinal de comprimidos de HalfLytely® lima-limón y de bisacodilo contiene 1 gm de ingrediente aromatizante de lima-limón. HalfLytely® es fabricado y suministrado por Braintree Laboratories, Inc.
45 Braintree, MA. Es un producto aprobado de lavado GI indicado para la limpieza del colon como una preparación para la colonoscopia en adultos.

Actualmente, HalfLytely® se suministra a los mercados de los EE.UU. en una botella de 2 litros con polvo para reconstitución y 2 comprimidos de bisacodilo (dos comprimidos de 5 mg de bisacodilo + 2 litros de polietilenglicol PEG-EL). El brazo de HalfLytely® de este ensayo utilizó el producto disponible comercialmente en los Estados
50 Unidos.

Cumplimiento del tratamiento

Las preparaciones se administraron bajo la dirección del coordinador no cegado. La hora exacta de administración variaba de acuerdo con el momento del procedimiento; por lo tanto, el coordinador que dispuso el medicamento instruyó al sujeto acerca de la hora exacta de administración durante la Visita 2.

El cumplimiento con el medicamento del estudio se documentó en el formulario de informe del caso. Los sujetos se consideraron cumplidores si la dosificación se producía dentro de los 30 minutos de los siguientes tiempos especificados:

Día antes del procedimiento de colonoscopia:

- 5 primera bolsita reconstituida: entre las 5:00 p.m. y las 9:00 p.m.

Día del procedimiento de colonoscopia:

segunda bolsita reconstituida: 5 horas antes, pero no más tarde de 9 horas antes del procedimiento

Evaluaciones, puntos finales y adecuación de las mediciones

Valoración

- 10 La variable principal fue: La escala Aronchick para la demostración de la no inferioridad de PicoPrep™ respecto a HalfLyteLy® en la eficacia de la limpieza general de colon en preparación para la colonoscopia.

Las variables secundarias fueron: (1) La Escala de Ottawa para la demostración de no inferioridad de PicoPrep™ respecto a HalfLyteLy® en la eficacia de la limpieza del colon ascendente. (2) Evaluación de fluidos. (3) Un cuestionario para sujeto estandarizado para determinación de tolerabilidad y satisfacción de la preparación. (4)

- 15 Monitoreo de EA, recolección de medicamentos concomitantes, examen físico que incluye peso y signos vitales ortostáticos (presión arterial y frecuencia del pulso), hallazgos del ECG y pruebas de laboratorio clínico, incluido el cambio desde el basal, para la determinación de la seguridad.

Evaluaciones de eficacia

Escala de Aronchick

- 20 Con el uso de la Escala de Aronchick para la evaluación de la eficacia primaria de la preparación, el gastroenterólogo que lleva a cabo la evaluación de la limpieza total del colon estaba cegado respecto al tratamiento. La Tabla 1 proporciona los grados de limpieza total del colon y sus definiciones. Un sujeto fue considerado como un "respondedor" si la limpieza general del colon era excelente o buena en esta escala de 4 puntos.

25 Tabla 1 Escala de Aronchick

Grado	Descripción
Excelente	> 90% de la mucosa observada, principalmente heces fecales líquidas, mínima aspiración necesaria para una visualización adecuada
Buena	> 90% de la mucosa observada, principalmente heces fecales líquidas, succión significativa necesaria para una visualización adecuada
Normal	> 90% de la mucosa observada, mezcla de heces fecales líquidas y semisólidas, podría ser succionada y/o lavada
Inadecuado	<90% de la mucosa observada, mezcla de heces fecales semisólidas y sólidas que no pudieron ser succionadas o lavadas

Escala de Ottawa

- 30 Con el uso de la Escala de Ottawa para la evaluación de la eficacia secundaria de la preparación, el gastroenterólogo que realiza la evaluación de la limpieza del colon ascendente estaba cegado respecto al tratamiento. Además del colon ascendente, los datos para el colon medio (transversal, descendente) y el colon descendente (recto-sigmoide) se clasificaron en 0, 1, 2, 3 o 4 de acuerdo con las definiciones en la Tabla 2.

Tabla 2 Escala de Ottawa (Limpieza)

Grado	Descripción
0	Excelente Detalle de la mucosa claramente visible. Si hay fluido presente, es transparente. Casi no hay residuo de heces fecales
1	Bueno: Algo de líquido turbio o residuo de heces fecales pero con detalles de la mucosa aún visibles. No es necesario lavar ni aspirar.
2	Normal Fluidos turbios o residuos de heces fecales que oscurecen los detalles de la mucosa. Sin embargo, los detalles de la mucosa se vuelven visibles con la succión. El lavado no es necesario
3	Mala Presencia de heces fecales que oscurecen los detalles de la mucosa y el contorno. Sin embargo, con la aspiración y el lavado, se obtiene una vista razonable.
4	Inadecuado: Heces fecales sólidas que oscurecen los detalles y el contorno de la mucosa a pesar del

lavado y la succión agresivos.

La puntuación de todos los segmentos de colon se evaluó como

Éxito clínico: Puntuación 0, 1 o 2 en el colon ascendente

No es un éxito clínico: Presencia de 3 o 4 puntos en el colon ascendente

Cuestionario de Satisfacción y Tolerabilidad del sujeto

5 Se utilizó un cuestionario estándar para evaluar la tolerabilidad y satisfacción de los sujetos y se compararon los grupos de tratamiento. Este cuestionario fue administrado a los sujetos por el coordinador del lugar del estudio en la Visita 3 antes de la sedación para la colonoscopia.

Las preguntas fueron:

1. ¿Cómo de fácil o difícil fue consumir el medicamento del estudio?
2. ¿Pudiste consumir toda la preparación según las instrucciones?
3. Por favor describa su experiencia general de la preparación del estudio :
- 10 4. El sabor de esta preparación de estudio fue:
 5. ¿Le pediría nuevamente a su médico esta preparación si necesita otra colonoscopia en el futuro?
 6. ¿Rechazaría la misma preparación nuevamente si le fuera prescrita en el futuro?
 7. ¿Se ha hecho una colonoscopia antes (en los últimos 3 años)?
 - 7a. En caso afirmativo, ¿qué tipo de medicamentos para la limpieza de colon recibió?
 - 15 7b. En caso afirmativo, proporcione el nombre de la medicación de limpieza del colon utilizada en la colonoscopia más reciente:
 - 7c. En caso afirmativo, ¿recuerda si pudo completar las instrucciones de la totalidad del medicamento para la limpieza del colon que utilizó en la última colonoscopia?
 - 20 7d. En caso afirmativo, ¿describiría los medicamentos para la limpieza del colon que recibió para esta colonoscopia como? (1: Mucho mejor --- 5: Mucho peor)

Evaluaciones de seguridad

Variables de seguridad incluidas:

- Historial médico y datos demográficos
- Examen físico
- 25 • Peso y signos vitales ortostáticos (incluida la presión arterial y la frecuencia del pulso)
- ECG de 12 derivaciones
- Pruebas de laboratorio clínico incluyendo análisis de orina
- Incidencia, severidad y causalidad de EA / eventos adversos graves (EAG)
- Informes de medicamentos concomitantes

30 Resultados de eficacia y tabulaciones de datos de sujeto individuales

Variable de Eficacia Primaria: Escala de Aronchick

La principal variable de eficacia fue el porcentaje de sujetos clasificados como respondedores (éxitos), donde el respondedor es un sujeto que tuvo una calificación de Excelente o Bueno en la escala de Aronchick en la Visita 3 durante la colonoscopia.

35 El porcentaje de pacientes que respondieron fue similar en los grupos de análisis por intención de tratar y por protocolo y consistentemente mayor en PicoPrep™ que en el grupo de tratamiento de HalfLyteLy® en ambos grupos de análisis.

En ambos grupos de análisis, la diferencia entre PicoPrep™ y HalfLyteLy® satisfizo los criterios de no inferioridad de PicoPrep™ frente a HalfLyteLy® en las tasas de respuesta; posteriormente, se determinó el límite inferior del IC y se declaró la superioridad de PicoPrep™.

Criterios de valoración de eficacia secundarios:

- 5 Las variables secundarias de eficacia fueron el porcentaje de sujetos clasificados como respondedores (éxitos), donde el respondedor es un sujeto que obtuvo una calificación de Excelente, Bueno o Normal en la escala de Ottawa en la Visita 3 durante la colonoscopia por sección de colon (colon ascendente, colon medio y colon recto-sigmoide) y en general, así como la evaluación de fluidos (pequeña, moderada o gran cantidad), y un cuestionario de sujeto estandarizado para la determinación de la tolerabilidad y la satisfacción de la preparación.
- 10 Los análisis secundarios que utilizaron la escala de Ottawa para la limpieza del colon ascendente fueron consistentes con los resultados del análisis primario; se encontró que PicoPrep™ no era inferior a HalfLyteLy®. Además, en todas las secciones del colon, se descubrió que PicoPrep™ era superior a HalfLyteLy®. Además, en la evaluación de fluidos y en el cuestionario del sujeto para la determinación de la tolerabilidad y la satisfacción de la preparación, PicoPrep™ mostró resultados estadísticamente "mejores" en comparación con HalfLyteLy®.
- 15 Tiempo de colonoscopia
- Los objetivos primarios y secundarios del estudio buscaban demostrar la no inferioridad y evaluar la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad. Adicionalmente, se descubrió que con la composición de picosulfato (es decir, PicoPrep™), se podía lograr un intervalo de tiempo mínimo entre la última ingestión de la composición de picosulfato y la realización de la colonoscopia.
- 20 Aunque el protocolo del estudio para PicoPrep™ proscribió la administración de la segunda bolsita reconstituida al menos 5 horas antes, pero no más tarde de 9 horas antes de la colonoscopia, se produjeron desviaciones en la administración del tiempo. Esas desviaciones incluyeron la administración de PicoPrep™ menos de 5 horas antes del procedimiento de colonoscopia.
- 25 En algunos casos, la administración tuvo lugar menos de o igual a 4 horas antes del procedimiento de colonoscopia, por ejemplo, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 3 horas, menos de aproximadamente 2 horas y además, por ejemplo, un intervalo de tiempo que oscila entre aproximadamente 4 horas a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 2 horas, antes de la colonoscopia o cualquier intervalo de media hora entremedio. A pesar de las desviaciones en el tiempo desde la administración, los pacientes aún respondieron con PicoPrep™ según la escala de Aronchick.
- 30 La Tabla 3 a continuación proporciona los datos para los pacientes a los que se les administró PicoPrep™ durante menos de 4 horas antes del procedimiento de colonoscopia. La Tabla 4 a continuación resume los datos de los pacientes a los que se les administró PicoPrep™ a intervalos de tiempo de acuerdo con el protocolo.

Tabla 3 - Tiempo desde la última dosis de tratamiento hasta el inicio de la colonoscopia y respuesta

Identificación del paciente	Tratamiento	Tiempo desde la última dosis de tratamiento hasta el inicio de la colonoscopia (horas)	Respuesta
150 (No de esta invención)	PicoPrep™	3,67	Respondedor
461 (Ejemplo de invención)	PicoPrep™	1,78	Respondedor

- 35 Respondedor = Si la designación "Bueno" o "Excelente" de limpieza de colon en general se basa en la Escala de Aronchick

Tabla 4 - Resumen de respondedores y no respondedores para varios intervalos de tiempo con PicoPrep™

Respuesta (respondedor o no respondedores)	Intervalo de tiempo	Número de pacientes
Respondedores	<=4 horas	2
Respondedores	>4 horas	490
Respondedores	<=6 horas	74
Respondedores	>6 horas	418
No respondedores	<=4 horas	0
No respondedores	> 4 horas	96

No respondedores	<=6 horas	10
No respondedores	> 6 horas	86

Respondedor = Si la designación "Bueno" o "Excelente" de limpieza de colon en general se basa en la Escala de Aronchick

II. PicoPrep™ dosis dividida frente a PicoPrep™ Día antes del estudio de dosis

5 Estudio clínico y diseño general: Un estudio aleatorizado, cegado para el evaluador y multicéntrico investigó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del picosulfato de sodio "dosis dividida", óxido de magnesio y ácido cítrico para administración oral, por ejemplo PicoPrep™ o Pico-Salax®, frente a «día anterior» del mismo producto para la limpieza del colon en preparación para la colonoscopia.

10 El estudio se realizó en un lugar de investigación en Canadá. Se planificó que se examinaría un número suficiente de sujetos para garantizar hasta 16 sujetos asignados al azar (8 sujetos para cada grupo de tratamiento).

Los sujetos que tenían colonoscopia electiva que cumplieran con todos los criterios de inclusión y sin exclusión se asignaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento ((1) grupo de dosis dividida o (2) grupo del día anterior) en la Visita 2. El día anterior al procedimiento (24 horas antes), todos los sujetos se limitaron a una dieta líquida únicamente. Todas las evaluaciones se realizaron en la Visita 3 que tuvo lugar menos de 5 días desde la Visita 2.

15 (1) Grupo de dosis dividida: Los sujetos asignados al azar al grupo de dosis dividida comenzaron el tratamiento (1ª bolsita reconstituida) el día anterior a la colonoscopia entre las 5:00 y las 9:00 PM y completaron el tratamiento (2ª bolsita reconstituida) al día siguiente, al menos 2 horas, pero no más tarde de 4 horas, antes de la colonoscopia.

20 (2) Grupo del día anterior: Los sujetos asignados al azar al día anterior al grupo comenzaron el tratamiento (1ª bolsita reconstituida) un día antes de la colonoscopia entre las 4:00 y las 6:00 PM, y completaron el tratamiento (2ª bolsita reconstituida) al menos 6 horas después, entre las 10:00 PM y 12:00 A.M.

25 Las bolsitas se reconstituyeron mezclando el contenido de la bolsita en una taza con aproximadamente 5 onzas de agua fría. Después de cada administración, los sujetos consumieron cinco vasos de 8 onzas de líquidos transparentes después de la primera administración y tres vasos de 8 onzas de líquidos transparentes después de la segunda administración.

Cumplimiento del tratamiento

30 Como en el estudio discutido anteriormente, las preparaciones se administraron bajo la dirección del coordinador no cegado. La hora exacta de administración variaba de acuerdo con el momento del procedimiento; por lo tanto, el coordinador que dispensó el medicamento instruyó al sujeto acerca de la hora exacta de administración durante la Visita 2.

El cumplimiento con el medicamento del estudio se documentó en el formulario de informe del caso. Los sujetos se consideraron cumplidores si la dosificación se producía dentro de los 30 minutos de los tiempos especificados.

Evaluaciones, puntos finales y adecuación de las mediciones

35 Las evaluaciones, los puntos finales y la adecuación de las mediciones fueron los mismos que los discutidos anteriormente.

Tiempo de colonoscopia

40 Los objetivos primarios y secundarios del estudio buscaban demostrar la no inferioridad y evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad con respecto al intervalo de tiempo mínimo alcanzado entre la última ingestión de la composición de picosulfato y la realización de la colonoscopia discutida anteriormente.

Conclusiones de eficacia

45 Este estudio examinó la eficacia, la tolerancia del paciente y la seguridad del picosulfato de sodio, óxido de magnesio y ácido cítrico para la administración oral, por ejemplo, PicoPrep™ o Pico-Salax®, cuando se administran en dos dosis el "día anterior" en comparación con un régimen de "dosis dividida" donde la segunda dosis se administró menos de 4 horas hasta el momento programado de la colonoscopia. El estudio demostró que ambos regímenes de dosificación fueron factibles y efectivos.

El estudio inscribió a 16 sujetos entre las edades de 47 y 74 que comprenden 11 hombres y 5 mujeres, todos ellos completaron el estudio. No hubo grandes desviaciones del protocolo. Un paciente tomó su segunda dosis en un intervalo de 4 horas en lugar de 6 horas. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis.

- 5 La principal variable de eficacia fue el porcentaje de sujetos clasificados como respondedores (éxitos), donde el respondedor es un sujeto que tuvo una calificación de Excelente o Bueno en la escala de Aronchick en la Visita 3 durante la colonoscopia. Véase la Tabla 5.

Tabla 5 - Resumen de respondedores y no respondedores

Grupo de tratamiento	Pacientes totales	Número de Respondedores	Número de no respondedores
Dosis dividida	8	5	3
Día antes	8	4	4

Respondedor = Si la designación "Bueno" o "Excelente" de limpieza de colon en general se basa en la Escala de Aronchick

- 10 De los ocho pacientes asignados al azar al grupo "dosis dividida", cinco pacientes fueron clasificados como respondedores, cuatro de los cuales fueron calificados como excelentes y uno como bueno en la escala de Aronchick. De ocho pacientes asignados al azar al grupo "día anterior", cuatro fueron clasificados como respondedores, todos ellos fueron clasificados como buenos en la escala de Aronchick y ninguno como excelente.
- 15 La evaluación de la eficacia de la preparación utilizando la puntuación de Aronchick mostró que había una tendencia hacia una mejor limpieza con la "dosis dividida" (4 preparaciones consideradas excelentes frente a 0 en el grupo de dosificación "día antes") pero esto no alcanzaba significancia estadística. Véase la Tabla 6. Esto puede representar un error tipo II ya que el tamaño de la muestra es pequeño. También hubo una mejora significativa en la limpieza del colon derecho usando la puntuación de preparación intestinal de Ottawa que apoya esta afirmación. Véase la Tabla 6. Estudios previos mostraron que la dosificación dividida puede proporcionar una limpieza mejorada, particularmente si la colonoscopia se realiza por la tarde, es decir, el procedimiento es posterior a la última dosis del agente limpiador. No obstante, ninguno de los programas de dosificación empleados en el presente estudio se calificó como inadecuado, lo que sugiere que ambos regímenes presentan eficacia.
- 20
- 25 Tabla 6 - Resumen de puntuaciones de preparación intestinal de Ottawa y puntuaciones de Aronchick.

Estudio ID nº	Asignación al azar	Procedimiento completado	OBP colon derecho	OBP colo medio	OBP rectosigmoide	Puntuación de fluidos	Puntuación OBP total	Puntuación ABP
1	1	1	3	3	0	1	7	2
2	2	1	2	2	2	1	7	1
3	1	1	3	2	2	1	8	2
4	2	1	3	3	3	2	11	3
5	2	1	2	2	2	1	7	1
6	1	1	3	3	2	1	9	3
7	2	1	3	2	1	0	6	3
8	1	1	3	3	3	0	9	3
9	2	1	2	2	1	0	5	1
10	1	1	3	2	2	0	7	2
11	1	1	4	1	1	0	6	3
12	2	1	2	1	2	0	5	1
13	2	1	3	2	2	0	7	2
14	1	1	3	2	3	0	8	3
15	2	1	3	2	3	1	9	3
16	1	1	3	2	3	0	8	2

Designaciones de la tabla: OBP = escala de preparación intestinal de Ottawa; ABP = escala de preparación intestinal de Aronchick; asignación al azar (1 = día antes 2 = dosis dividida); procedimiento completado (1 = sí, 2 = no debido a una preparación deficiente, y 3 = no debido a otra razón); OBP colon derecho (0 = excelente, 1 = bueno, 2 = normal, 3 = malo, 4 = inadecuado); OBP colon medio (0 = excelente, 1 = bueno, 2 = normal, 3 = malo, 4 = inadecuado); OBP recto-sigmoide (0 = excelente; 1 = bueno; 2 = normal 3 = pobre: 4 = inadecuado); puntuación de fluido (0 = pequeño, 1 = moderado: 2 = grande); puntuación de ABP (1 = excelente, 2 = bueno, 3 = normal, 4 = inadecuado)

Puntos finales primarios

10 Hubo una tendencia hacia un mejor puntuación de Aronchick para la media del grupo de dosis dividida y la desviación estándar (media \pm desviación estándar = 1,88 \pm 0,991; 4/8 informaron como excelente); en comparación con el día anterior al grupo (media \pm desviación estándar = 2,5 \pm 0,535; 0/8 reportaron excelente), pero esto no fue significativo cuando se analizó mediante una prueba de Mann Whitney.

Puntos finales secundarios

15 No hubo diferencias en la puntuación general de preparación intestinal de Ottawa para el grupo "dosis dividida" en comparación con el grupo "día anterior". Las puntuaciones del colon derecho (colon ascendente) fueron significativamente mejores en el grupo de "dosis dividida" (p = 0,015).

Eventos adversos

20 No se reportaron eventos adversos graves a la enfermera o los facultativos. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros fisiológicos (signos vitales posturales) o bioquímicos, incluidos los cambios en la creatinina, sodio, potasio o magnesio. No hubo diferencia en el informe de los síntomas entre el grupo "día anterior" y el grupo "dosis dividida".

REIVINDICACIONES

1. Una composición intestinal de picosulfato para uso en un procedimiento de preparación temporal de una colonoscopia, comprendiendo el procedimiento:

administrar al paciente una primera composición intestinal de picosulfato el día antes del procedimiento;

5 administrar al paciente el día del procedimiento, una segunda composición intestinal de picosulfato; y

realizar el procedimiento de 3 horas a 1 hora después de la administración de la segunda composición intestinal;

en donde la primera y la segunda composiciones intestinales comprenden picosulfato de sodio, óxido de magnesio y ácido cítrico.