



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **333670**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20051542	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.08.22 PCT/GB2003/03692
(22)	Inng.dag	2005.03.23	(85)	Videreføringsdag	2005.03.23
(24)	Løpedag	2003.08.22	(30)	Prioritet	2002.08.26, GB, 406351
(41)	Alm.tilgj	2005.05.19			
(45)	Meddelt	2013.08.05			
(73)	Innehaver	SLA Pharma AG, Rebgasse 2, CH-4410 LIESTAL, Sveits			
(72)	Oppfinner	David Nigel Armstrong, 1777 Brandon Hall Drive, US-GA30350 ATLANTA, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Topisk preparat og anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4957918 A EP 0386960 A			
(57)	Sammendrag				

Et topisk preparat omfatter minst 5 vekt-% metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav i en ikke-vandig bærer. Preparatet kan anvendes ved behandling av lidelser i colon, rectum, anorectum og perianalområdet, spesielt inflammatorisk tarmsykdom og perianal Crohns sykdom. Preparatet letter også smerter og inflammasjon og fremmer heling av colon, rectum, anorectum eller perianalområdet etter kirurgiske operasjoner. En fordel ved preparatet er at topisk administrasjon av metronidazol resulterer i en primært lokal effekt og følgelig unngås bivirkninger observert ved systemisk administrasjon.

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat, spesielt et topisk preparat omfattende metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav. Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav. I det følgende skal betegnelsen "metronidazol" forstås som omfattende
5 farmasøytisk akseptable derivater derav, med mindre annet fremgår fra sammenhengen.

Metronidazol (eller "flagyl") er et syntetisk antibakterielt og antiprotozoisk antibiotikum som har formelen 2-metyl-5-nitroimidazol-1-etanol. Antibiotikumet har vært anvendt i mange år i den orale eller intravenøse formen, for å behandle
10 inflammatoriske lidelser i colon, rectum, analkanen og perianalområdet. Oralt metronidazol har tradisjonelt vært anvendt for å behandle inflammatorisk tarmsykdom (innbefattende Crohns sykdom og ulcerativ kolitt), idiopatisk proktokolitt eller strålings-proctitis. I tillegg anvendes den orale formen for å behandle inflammatoriske tilstander i perianalområdet eller analkanen, så som analfissurer, fistler, abscesser,
15 ulcere eller sår etter kirurgi. Metronidazol anvendes også i en intravenøs form for å behandle systemisk sepsis som skyldes alvorlige inflammatoriske lidelser i colon og rectum.

Metronidazol har ikke bare antibakterielle egenskaper, men også antiinflammatoriske
20 egenskaper, som er mindre godt forstått. Medisineringen anvendes på grunn av dens antiinflammatoriske egenskaper ved behandling av alvorlige hudlidelser.

Metronidazol er ofte forbundet med et antall alvorlige bivirkninger, både i oral og intravenøs form. Disse omfatter GI manifestasjoner, så som kvalme, oppkast, en
25 metallisk smak i munnen, eller inflammasjon i munnhulen. Alvorlige nevrologiske bivirkninger kan finne sted som vanligvis manifesterer seg som nummenhet eller prikking i ekstremitetene. Disse nevrologiske bivirkningene kan være invalidiserende, er ofte irreversible og nødvendiggjør at man stopper med metronidazol. Alvorlige hematologiske, kardiovaskulære eller renale komplikasjoner er også vanlige og kan
30 være livstruende. I tillegg kan overvekt av opportunistiske organismer, så som candida, resultere ved oral eller intravenøs metronidazolbehandling. I tillegg kan oralt metronidazol interagere på en negativ måte med andre medisiner, så som orale antikoaguleringsmidler (f. eks. kumadin), som kan forårsake potensielt fatal blødning.

35 Topisk metronidazol har tidligere vært anvendt for et antall hudlidelser (f. eks. rosacea) eller som et topisk vaginalt preparat for behandling av vaginale infeksjoner (f. eks. trichomonas). Disse preparatene inneholdes i et medium inneholdende alkohol, som vil

resultere i stikking og brenning når det anvendes i perianalområdet eller i analkanalen. Nygaard et al. (Scand. J Gastroentrol. 1994 (29), 462-467) beskriver en formulering omfattende 0,8% metronidazol i vann anvendt for lokal behandling av pouchitis.

- 5 US 4,957,918 beskriver et topisk preparat inneholdende 1-2% metronidazol og en bærer som er egnet for topisk påføring på okkularvev, hvor bæreren innbefatter en kunstig tåresammensetning. Preparatet anvendes for behandling av øyensykdommer som blefaritt (betennelse i øyenlokket).
- 10 EP 0386960 beskriver farmasøytiske sammensetninger som er nyttige enten som avleveringssystemer for legemidler eller diagnostisk aktive forbindelser eller som sårdekningssammensetninger for overflatiske og dype sår. Blant en lang rekke aktive forbindelser for innbefatning i sammensetningen nevnes metronidazol som eksempel på et mulig antisoppmiddel.

15

Det er derfor et formål med de foretrukne utførelsesformene av foreliggende oppfinnelse å administrere metronidazol for å behandle visse lidelser i den distale GI-kanalen idet disse uønskede bivirkningene unngås.

- 20 Ifølge det første trekket ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et topisk preparat omfattende metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, ved en konsentrasjon på minst ca. 10 vekt-% i en farmakologisk akseptabel ikke-vandig bærer, hvor bæreren omfatter minst en hydrokarbonforbindelse. Konsentrasjonen er basert på den samlede vekten av preparatet.

25

Fortrinnsvis omfatter bæreren en blanding av minst to halvfast, mettede hydrokarbonforbindelser. Et eksempel på en egnet bærer er hvit petrolatum (USP), også kjent som hvit myk parafin (BP). Andre egnede bærere omfatter sinkoksid, Vaseline™, Aquaphor (en kombinasjon av mineralolje, petrolatum ceresin og lanolin), lanolin eller

30 en petroleumsbasert bærer.

Sammensetningen kan bestå i det vesentlige av metronidazol og bæreren. Imidlertid kan en terapeutisk mengde av minst et annet middel tilsettes til sammensetningen for å øke dens effektivitet. Ytterligere midler som kan tilsettes omfatter steroider, f. eks.

- 35 hydrokortison eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, analgetiske midler, fortrinnsvis fra amid- eller esterklassen så som pramoksin eller benzokain, antimikrobielle midler (antibakterielle eller antivirale), f. eks. ciprofloksacin,

- amoksisicillin-clavulonsyre, erytromycin, tetracyklin, clindamycin eller doksycyklin, stoffer som enten fremmer hudintegriteten eller inhiberer nedbrytning av huden, f. eks. vitamin E, aloe, sinkoksid eller annen barrierekrem, antiinflammatoriske midler, f. eks. et ikke-steroidalt antiinflammatorisk middel valgt fra aminosalicylsyre, ibuprofen, sulindac, piroksikam eller diflunisal og antidiaréforbindelser, så som et bismuthsalt. Tilsetningen eller ytterligere antibiotisk eller antiviral medisinerings kan utvide det antibakterielle spekteret av aktiviteten (gram positiv, gram negativ aerob eller anaerob, antiviral) av metronidazol.
- 10 Det topiske preparatet er fordelaktig i en form som er egnet for direkte påføring på colon, rectum, anorectum, perianalområdet eller analkanalen. Egnede former omfatter et klyster, suppositorium, salve, lotion, gel, skum eller krem. Foretrukne former omfatter salve eller klyster. Salve-, lotion-, gel- eller kremformene kan anvendes for å behandle lidelser som påvirker perianalområdet og anorectum innbefattende perianal Crohns
- 15 sykdom og lidelser som skyldes en hemoroidektomi. Suppositorium-, skum- eller klysterformene kan anvendes for å behandle lidelser som påvirker colon eller rectum, innbefattende inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerativ kolitt), strålings-proctitis, idiopatisk proktokolitt eller post-kirurgisk pouchitis i en kirurgisk konstruert ileal J-lomme. Eksempler på egnede bærere for klysterformuleringer omfatter
- 20 natriumklorid og 1% metylcellulose; propylenglykol og 2% metylcellulosegel; glycerin, 2% metylcellulosegel (retensjonsklyster); base C, glycerin, grønnsåpe; silikagel (mikronisert), 2% metylcellulosegel; 2% metylcellulosegel og renset vann; natriumklorid, renset vann, natriumhydroksid; xantangummi, renset vann, 2% metylcellulosegel; karbopol, xantangummi; metocel 1%, polysorbat.
- 25 Ifølge et andre trekk ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et topisk preparat omfattende metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav som omtalt ovenfor for anvendelse ved behandling av det humane eller animalske legemet.
- 30 Oppfinneren har oppdaget at ikke bare er preparatet nyttig ved behandling av lidelser i colon, rectum, anorectum og perianalområdet, men at preparatet også understøtter pasientens helbredelse etter operasjoner på den distale GI-kanalen ved at det letter smerte, reduserer inflammasjon og ødem, fremmer sårheling og reverserer vevsindurasjon og -granulasjon.
- 35 Ifølge et annet trekk ved foreliggende oppfinnelse omfattes anvendelse av metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament

for å behandle Crohn's sykdom i anorectum eller perianalområdet, hvor konsentrasjonen av metronidazol er omkring 10%.

I henhold til en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse anvendes
5 medikamentet etterfølgende en anorektal operasjon.

I henhold til en annen foretrukket utførelsesform anvendes metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å redusere ødem etter en kirurgisk operasjon i anorectum eller perianalområdet.

10

Eksempler på operasjoner hvori det topiske preparatet letter helbredelse omfatter hemoroideektomi, fistulotomi, fissurektomi, sphincterotomi, sphincteroplasti eller insisjon og drenering av en abscess. Oppfinnelsen har spesiell virkningsfullhet etter en hemoroideektomi.

15

Metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav kan også anvendes ved fremstilling av et topisk medikament for å behandle lidelser i colon, rectum, anorectum eller perianalområdet. Eksempler på lidelser som kan behandles omfatter inflammatorisk tarmsykdom, ulcerativ kolitt, perianal Crohns sykdom, strålings-
20 proctitis, idiopatisk proctocolitis eller pouchitis.

Videre kan metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav anvendes ved fremstilling av et topisk medikament for å behandle anorektale eller perianale ulcere eller huddefekter. Ulcerne kan være infektive eller inflammatoriske ulcere og kan være
25 indusert ved HIV eller stråling. Ulcerne kan være erosive ulcere som resulterer fra kronisk diaré eller anorektal inkontinens. Ulcerne kan være assosiert med inflammatorisk tarmsykdom.

Medikamentet kan ha et hvilket som helst eller alle av trekkene av det topiske preparatet
30 i henhold til det første trekket i en hvilken som helst egnet kombinasjon.

Oppfinnelsen kan anvendes i forbindelse med fremgangsmåter for behandling av de ovenfor nevnte lidelsene og indikasjonene ved anvendelse av det topiske preparatet i henhold til det første trekket ved foreliggende oppfinnelse. Dosen av metronidazol for
35 hver anvendelse er fortrinnsvis mellom fra ca. 125 mg til ca. 1250 mg, mer foretrukket mellom fra ca. 125 mg til ca. 375 mg og mest foretrukket ca. 250 mg. Den mest foretrukne dosen er basert på en enkel påføring av 2,5 cm³ av en 10 vekt-%

metronidazolsalve. Sammensetningen påføres vanligvis fra mellom 2 til 4 ganger daglig, og fortrinnsvis 3 ganger daglig.

Uten ønske om å være bundet av noen spesiell teori, antar oppfinneren at anvendelsen av metronidazol i en topisk form ved direkte påføring på det syke, eller på annen måte påvirkede området, resulterer i en primært lokal effekt. Minimal systemisk absorpsjon observeres, og derfor er systemiske bivirkninger effektivt eliminert. I tillegg kan en større dose metronidazol påføres direkte på det syke, eller på annen måte påvirkede, området, for derved å øke virkningsfullheten av medisineren.

10

Preparatene omfattende metronidazol i form av en gel, krem, salve, lotion, skum eller suppositorium kan anvendes for å behandle lidelser i den nedre delen anorectum, så som perianal Crohns sykdom, postoperative insisjoner, ulcere, abscesser, fissurer eller fistuler. I tillegg kan metronidazol anvendes i en klysterform for å behandle lidelser av det proksimale rectum og colon, så som inflammatorisk tarmsykdom, strålings-proctitis, idiopatisk proctocolitis eller post-kirurgisk "pouchitis" i en kirurgisk konstruert ileal "J pouch".

15

Det følgende er en beskrivelse av foreliggende oppfinnelse uttrykt ved eksempler.

20

Eksempel 1 – Fremgangsmåte for fremstilling av preparatet

100 g metronidazolpulver (USP) ble blandet med 900 g hvit petrolatum (USP) og ført gjennom en blander kjent som en "salvemølle" for å fremstille en 10 vekt-% metronidazolsammensetning som har en "fluffy" tekstur.

25

Eksempel 2 – Post-hemoroideektomi

Tyve pasienter med grad 3 eller 4 hemoroidesykdom med signifikante eksterne komponenter og med eller uten en fissur in ano ble undersøkt. Nærværet av nevrologisk mangel, kronisk smertesyndrom og pasienter som inntok narkotiske analgesiske midler ble utelatt. Alle pasienter ga informert samtykke før involvering i undersøkelsen. Pasienter undergikk en lukket tre-kvadrant "harmonisk skalpell" hemoroideektomi under generell anestesi, med pasienten i en liggende fremoverbøyd stilling. All kirurgi ble utført av den samme kirurgen (DNA). I pasienter som hadde behov for fissurektomi og sphincterotomi ble det flate bladet av den harmoniske skalpellen anvendt for å

30

35

kauterisere fissuren, og en venstre lateral intern sphincterotomi ble utført, med utstrekning til det proksimale omfanget av fissuren.

Pasienter ble en gang randomisert i en av to grupper, før kirurgi ble utført.

- 5 Randomisering ble utført på en enkelt blindmåte, og bestemt ved myntkast. Identiske rør av metronidazol 10 vekt-% i en inert bærer (petrolatum) i henhold til Eksempel 1 og rør inneholdende den inerte bæreren (petrolatum) alene ble oppnådd fra et apotek som sørget for sammensetning. Undersøkelsespasienter påførte ca. 2,5 cm³ av 10 vekt-% metronidazol sammensetning på det kirurgiske stedet tre ganger daglig, etter et sittebad
- 10 eller en varm gjennomfukting. Kontrollpasienter påførte den samme mengden av den inerte bæreren tre ganger daglig, etter et sittebad eller en varm gjennomfukting. Alle pasienter ble tilført et standard narkotisk analgesisk middel (hydrokodon, 10 mg p.o. q 4-6 timer prn; 25 tabletter utlevert), instruert til å ta et fibertilskudd (Konsyl) to ganger daglig, 30 cm³ mineralolje en gang daglig, og å opprettholde tilstrekkelig oral
- 15 hydrering.

- Postoperativ smerte ble vurdert ved å anvende en visuell analog scoring (VAS), som ble registrert av pasienten på dager 1, 2, 7, 14 og 28. Pasienter i begge grupper rangerte smertenivået fra 0 (ingen smerte) til 10 (meget alvorlig smerte). Antallet av analgesier
- 20 som var påkrevet (antall av hydrokodonpiller) per 24 timer ble også registrert av pasienten på dager 1, 2, 7, 14 og 28. Pasienter ble vurdert to og fire uker etter operasjon, og de fullstendige dataarkene ble samlet ved besøket den fjerde uken. De midlere smertescoringene for hver gruppe ble sammenlignet ved anvendelse av Wilcoxin's Rank summetesten. Antallet narkotiske analgesier som var påkrevet i hver gruppe ble
- 25 sammenlignet ved å anvende en toprøve t-test.

- Sårheling ble vurdert ved to uker, ved å ta et høykvalitets digitalt fargebilde av det kirurgiske stedet. Ved avslutningen av undersøkelsen, rangerte tre kirurger uavhengig de tyve kirurgiske innsnittene på en blindet måte. Innsnitt ble gradert i tre forskjellige
- 30 kategorier: A, postoperativt innsnittsødem; B, primær versus sekundær sårheling; og C, samlet sårheling. For hver kategori (A, B og C) rangerte hver av de tre kirurgene de tyve bildene og en midlere rangering for hvert bilde ble beregnet. Følgelig hadde alle tyve bilder tre midlere rangeringer for kategorier A, B og C. Midlere rangering i kategorier A, B og C ble deretter sammenlignet mellom metronidazol og kontrollgrupper, ved
- 35 anvendelse av Mann-Whitney U testen.

Tyve pasienter ble innledningsvis medtatt i undersøkelsen. Ti pasienter fikk 10% metronidazolpreparat og ti pasienter mottok den inerte bæreren. Ingen av pasientene gikk tapt under oppfølging. De to gruppene var sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn, hemoroidegrad og assosiert fissur in ano. Tre pasienter i metronidazolgruppen og
 5 fire pasienter i kontrollgruppen hadde en fissur in ano, og undergikk fissurektomi og sphincterotomi, i tillegg til hemoroideektomi.

Det var ingen signifikant forskjell i preoperative smertescoringer, eller smertescoringer på dager 1 og 2, mellom metronidazol og kontrollgruppene. Metronidazolpasientene
 10 opplevet signifikant mindre smerte på dager 7 og 14, sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen (henholdsvis $P < 0,01$ og $P < 0,05$). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene på dag 28. Det var ikke noen signifikant forskjell i narkotiske behov mellom metronidazol- og kontrollgruppene på postoperative dager 1 og 2. Metronidazolpasienter krevde signifikant mindre narkotisk analgesi på dag 7,
 15 sammenlignet med kontrollpasienter ($P < 0,05$). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene på dager 14 og 28.

Sårhelingen i metronidazolgruppen var signifikant bedre enn for kontroller, når den ble rangert i henhold til kategori A, postoperativt ødem ($P < 0,01$) og kategori C, samlet
 20 heling ($P < 0,05$). Det var ingen forskjell mellom grupper når innsnitt ble rangert i henhold til kategori B, primær versus sekundær heling ($P > 0,05$).

Eksempel 3 – Motstandsdyktig anorektal Crohns sykdom

25 En pilotundersøkelse av topisk 10 vekt-% metronidazol i henhold til Eksempel 1 ved behandling av motstandsdyktig anorektal Crohns sykdom ble foretatt. Tre pasienter er beskrevet: en pasient ble mistenkt for å ha sykdommen ved innledende undersøkelse (Pasient 1), og to ikke mistenkte tilfeller ble diagnostisert etter gjennomgang av rutinemessig anorektal kirurgi. Granulomer ble identifisert histologisk i alle tre
 30 pasienter.

Pasient 1, en 36 år gammel mann, hadde anorektal blødning og slimutstøtning fra en fissur in ano i anterior midtlinjen. Det ble mistenkt at anorektal Crohns sykdom forelå. Undersøkelse under anestesi og intraoperativ kolonoskopi avslørte en normalt utseende
 35 colon og en granulomatøs fissur, hvor det ble foretatt biopsi. Ingen ytterligere prosedyrer ble foretatt. Histopatologi av biopsien bekreftet nærvær av ikke-

ostedannende (non-caseating) granulomer. Pasienten ble umiddelbart satt på topisk 10% metronidazol i henhold til Eksempel 1.

Pasient 2, en 78 år gammel kvinne, hadde rektal blødning fra prolapperende indre
 5 hemoroider, med eksterne komponenter. Pasienten hadde hatt et normalt bariumklyster ca. 3 år tidligere. Pasienten responderte ikke på fibertilskudd og øket væskeinntak, og derfor ble kirurgisk hemoroideektomi anbefalt. Preoperativ fleksibel sigmoidoskopi avslørte ingen tegn på Crohns sykdom i rectum eller distal sigmoid.

10 Pasienten undergikk en tre-kvadrant lukket hemoroideektomi for hemoroidesykdom som synes ufarlig. Histopatologi av hemoroideektomiprøver avslørte senere nærvær av ikke-ostedannende granulomer. Postoperativt opplevde pasienten sterk smerte fra innsnittet, som synes å være indurert, granulomatøs og helet ikke. Pasienten ble startet på topisk 10% metronidazol i henhold til Eksempel 1 tre ganger daglig i et forsøk på å
 15 kontrollere smerten og hele innsnittet.

Pasient 3, en 78 år gammel kvinne, hadde rektal blødning og symptomer av fissurtype. En posterior midtlinjefissur ble registrert i forbindelse med en "sentinel tag". Pasienten ble behandlet med fibertilskudd og rikelig væske, men responderte ikke etter to uker.
 20 Intraoperativ kolonoskopi og undersøkelse under anestesi ble utført, som viste en normalt utseende colon og en dyp posterior midtlinje fissur og en venstre postero-lateral trans-sphincterisk fistula. Fissuren ble kauterisert, den postero-laterale interne sphincteren ble delt og en snor plassert gjennom den gjenværende fistula.

25 Histopatologi av nedbrutt vev rapporterte nærvær av ikke-ostedannende granulomater, i samsvar med anorektal Crohns sykdom. Pasienten oppfattet omfattende postoperativ smerte assosiert med indurasjon, blødning og ikke-heling av det kirurgiske stedet. Topisk 10 vekt-% metronidazol i henhold til Eksempel 1 ble initiert i et forsøk på å fremme heling og kontrollere smerte.

30 Alle tre pasienter opplevde dramatisk lettelse fra deres anorektale smerte, og det postoperative indurasjons- og granulasjonsvevet oppløste seg signifikant i løpet av tre uker etter start med topisk metronidazol. To pasienter (Pasient 2 og 3) hadde startet med oral Flagyl i en kort periode, men hadde utviklet kvalme og ikke blitt bedre;
 35 medisineringsen ble avbrutt før start med topisk metronidazol. Ingen pasient mottok noen ytterligere antibiotisk, antiinflammatorisk eller immunosuppressiv medisinerings.

Pasient 1 hadde anterior anal fissur. Etter to uker med topisk metronidazol, rapporterte pasienten en signifikant forbedring i smerte og anorektal uttømming. Gjentatt undersøkelse under anestesi ble utført tre uker senere, og vevsødemet og granulomeringsvevet hadde blitt dramatisk forbedret. I tillegg hadde granulomene registrert ved den innledende biopsien oppløst seg, og ingen ble observert i den andre biopsiprøven, utført etter tre uker med topisk metronidazol.

Pasient 2 rapporterte dramatisk smertelindring, og heling av innsnittene hadde utviklet seg signifikant etter to uker med topisk metronidazolbehandling. Fire uker senere hadde pasienten ingen symptomer på anorektal sykdom.

Tilsvarende opplevde Pasient 3 dramatisk smertelettelse i løpet av to ukers behandling med topisk metronidazol og innsnittene syntes å være sterkt forbedret. Ved 4 uker hadde granulasjonsvevet og indurasjonen oppløst seg og tråden ble derfor fjernet. Ved 6 uker var innsnittene helet, det var ingen tegn på vedvarende fistul, og pasienten hadde ingen anorektale symptomer.

Ingen pasient opplevde bivirkninger ved topisk metronidazol. To pasienter (Pasient 2 og 3) utviklet et mildt rødt, skinnende utseende av perianalhuden, hvilket ikke resulterte i uheldige symptomer.

N y e p a t e n t k r a v

1.
Topisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter
5 metronidazol eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav ved en konsentrasjon på
minst ca. 5 vekt-% i en farmakologisk akseptabel, ikke-vandig bærer.
2.
Topisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
10 konsentrasjonen av metronidazol er mellom fra ca. 5 vekt-% til ca. 50 vekt-%.
3.
Topisk preparat ifølge krav 1 eller krav 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at konsentrasjonen av metronidazol er mellom fra ca. 5 vekt-% til ca. 15 vekt-
15 %.
4.
Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at konsentrasjonen av metronidazol er ca. 10 vekt-%.
20
5.
Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at bæreren er en organisk bærer.
- 25 6.
Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at bæreren omfatter minst en
hydrokarbonforbindelse.
- 30 7.
Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at bæreren omfatter en blanding av minst to
halvfaste, mettede hydrokarbonforbindelser.
- 35 8.
Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at bæreren omfatter hvit petrolatum (USP).

9.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
5 av minst et steroid.

10.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
10 av minst et analgesisk middel.

11.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
15 av minst et antimikrobielt middel.

12.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
20 av minst et stoff som enten fremmer hudhelhet eller inhiberer hudnedbrytning.

13.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
25 av minst et antiinflammatorisk middel.

14.

Topisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det videre omfatter en terapeutisk effektiv mengde
30 av minst en antidiaréforbindelse.

15.

Topisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
omfatter metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved en
35 konsentrasjon på ca. 10 vekt-% i hvit petrolatum (USP).

16.

Topisk preparat ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at det i det vesentlige består av metronidazol ved en konsentrasjon på ca. 10 vekt-% i hvit petrolatum (USP).

5

17.

Topisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved en konsentrasjon på minst 5 vekt-% i en farmakologisk akseptabel, ikke-vandig bærer for anvendelse ved
10 behandling av det menneskelige eller animalske legeme.

18.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å lette smerter forårsaket ved lidelser i colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.
15

19.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å lette smerter etter en kirurgisk operasjon på colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.
20

20.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å redusere inflammasjon etter en kirurgisk operasjon på colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.
25

21.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å fremme heling etter en kirurgisk operasjon på colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.
30

22.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å redusere ødem etter en kirurgisk operasjon på colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.
35

23.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å reversere vevsindurasjon og -granulering etter en kirurgisk operasjon på colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.

5

24.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å behandle lidelser i colon, rectum, anorectum eller perianalområdet.

10

25.

Anvendelse ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d at lidelsen er valgt fra inflammatorisk tarmsykdom, ulcerativ kolitt, perianal Crohns sykdom, strålings-proctitis og idiopatisk proctocolitis.

15

26.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et ikke-vandig topisk medikament for å behandle pouchitis.

20

27.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å behandle anorektale eller perianale ulcere eller huddefekter.

25

28.

Anvendelse av metronidazol eller et farmakologisk akseptabelt derivat derav ved fremstilling av et topisk medikament for å behandle perianale infektive eller inflammatoriske prosesser.