

(11) Número de Publicação: **PT 1545516 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/4164** (2007.10) **A61K 47/06**  
(2007.10)

**A61P 17/02** (2007.10) **A61P 31/04** (2007.10)

**A61P 1/04** (2007.10) **A61K 9/06** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.08.22**

(30) Prioridade(s): **2002.08.26 US 406351 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.09.03**  
**235/2008**

(73) Titular(es):

**S.L.A. PHARMA AG**

**REBGASSE 2 4410 LIESTAL**

**CH**

(72) Inventor(es):

**DAVID NIGEL ARMSTRONG**

**US**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**

**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO PELO MENOS 10% DE  
METRONIDAZOLE EM VASELINA BRANCA E SUA UTILIZAÇÃO NA REGIÃO ANAL E RECTAL**

(57) Resumo:

**RESUMO****"FORMULAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO PELO MENOS 10% DE  
METRONIDAZOLE EM VASELINA BRANCA E SUA UTILIZAÇÃO NA REGIÃO  
ANAL E RECTAL"**

Uma composição tópica que compreende pelo menos 5% em peso de metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável num veículo não-aquoso. A composição pode ser utilizada no tratamento de patologias do cólon, recto, anorrectais e da região perianal, em particular na doença inflamatória do intestino e doença de Crohn perianal. A composição alivia também a dor e inflamação e promove a cicatrização do cólon, recto, e região anorrectal após operações cirúrgicas. Uma vantagem da composição é que a administração tópica de metronidazole resulta num efeito primariamente local e assim os efeitos secundários observados na administração sistémica são evitados.

**DESCRIÇÃO****"FORMULAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO PELO MENOS 10% DE  
METRONIDAZOLE EM VASELINA BRANCA E SUA UTILIZAÇÃO NA REGIÃO  
ANAL E RECTAL"**

A presente invenção está relacionada com uma composição farmacêutica, em particular com uma composição tópica que compreende metronidazole ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável. Daqui em diante, o termo "metronidazole", tal como aqui utilizado, inclui os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis a menos que se deduza contrariamente a partir do contexto.

Metronidazole (ou "Flagyl") é um antibiótico sintético anti-bacteriano e anti-protozoário com a fórmula 2-metil-5-nitroimidazole-1-etanol. O antibiótico foi utilizado durante muitos anos na sua forma oral ou intravenosa, para tratar patologias inflamatórias do cólon, recto, do canal anal e da região perianal. O metronidazole oral foi tradicionalmente utilizado para tratar a doença inflamatória do intestino (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa), proctocolite idiopática ou proctite por radiação. Além disso, a forma oral é utilizada para tratar patologias inflamatórias da região perianal ou do canal anal como fissuras anais, fístulas, abscessos, úlceras ou feridas pós-cirúrgicas. O metronidazole é também utilizado

numa forma intravenosa para tratar sépsis sistêmica resultante de várias patologias inflamatórias do cólon e recto.

O metronidazole possui não só propriedades antibacterianas, como também propriedades anti-inflamatórias, que são menos bem compreendidas. A medicação é utilizada pelas suas propriedades anti-inflamatórias no tratamento de várias doenças da pele.

O metronidazole está frequentemente associado a vários efeitos secundários, tanto na forma oral como na forma intravenosa. Estes incluem manifestações do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, sabor metálico na boca, ou inflamação da cavidade oral. Sérios efeitos secundários neurológicos podem ocorrer e geralmente manifesta-se como dormência ou sensação de formiguelo nas extremidades. Estes efeitos secundários neurológicos podem ser debilitantes, são frequentemente irreversíveis, e exigem a paragem da administração de Metronidazole. Sérias complicações hematológicas, cardiovasculares ou renais são também comuns e podem colocar a vida em risco. Além disso, pode resultar um excesso de crescimento de organismos oportunistas como *Candida* de um tratamento oral ou intravenoso com metronidazole. Além disso, o metronidazole oral pode interagir de forma adversa com outras medicações, como anti-coagulantes orais (e.g., cumarina), que pode potencialmente causar uma hemorragia fatal.

O metronidazole tópico foi já utilizado para diversas patologias da pele (e.g., rosacea) ou como uma preparação vaginal tópica no tratamento de infecções vaginais (e.g. tricomonas). Estas preparações são contidas num meio que contém álcool, o que resultaria em sensação de picadas e ardor quando utilizado na região perianal ou no canal anal. Nygaard et al. (scand. J. Gastroenterol, 1994 (29) 462-467) descreve uma formulação que compreende 0,8% de metronidazole em água utilizada para o tratamento local de bolsite.

Assim, é objecto das formas de realização preferidas da presente invenção a administração de metronidazole para tratar determinadas patologias do trato GI distal evitando estes efeitos secundários indesejados.

De acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, proporciona-se uma composição tópica que compreende metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável numa concentração de certa de 10% em peso num veículo não aquoso farmacologicamente aceitável em que o veículo compreende pelo menos um componente hidrocarboneto. As concentrações são baseadas no peso total da composição.

O veículo é preferencialmente um veículo orgânico. Preferencialmente, o veículo compreende uma mistura de pelo menos dois compostos hidrocarbonetos saturados semi-sólidos. Um exemplo de um veículo adequado é vaselina branca (USP) também conhecida como parafina branca (BP).

Outros veículos adequados incluem óxido de zinco, vaselina™, Aquaphor (uma combinação de óleo mineral, petrolatum, ceresina e lanolina), lanolina ou um veículo baseado em vaselina.

A composição pode consistir essencialmente em metronidazole e o veículo. No entanto, pode adicionar-se uma quantidade terapêutica de pelo menos um outro agente à composição para aumentar a sua eficácia. Os agentes adicionais que podem ser adicionados incluem esteróides, e.g. hidrocortizona ou um seu derivado farmacologicamente aceitável, agentes analgésicos, preferencialmente da classe amina ou éster como pramoxina ou benzocaína, agentes antimicrobianos (antibacterianos ou antivirais), por exemplo, ciprofloxacina, amoxicilina-ácido clavulânico, eritromicina, tetraciclina, clindamicina ou doxiciclina, substâncias que promovem a integridade da pele ou inibem a degradação da pele, por exemplo, vitamina E, aloe, óxido de zinco ou outros cremes de barreira, agentes anti-inflamatórios, por exemplo, um agente anti-inflamatório não esteróide seleccionado de ácido aminosalicílico, ibuprofeno, sulindac, piroxicamo ou compostos diflunisal e anti-diarreicos como um sal de bismuto. As medicações antibióticas ou antivirais adicionais ou suplementares podem aumentar o espectro de actividade anti-bacteriano (gram-positivo, gram-negativo aeróbico ou anaeróbico, antiviral) de metronidazole.

A composição tópica está preferencialmente numa

forma adequada para aplicação directa ao cólon, recto, anorecto, região perianal ou canal anal. As formas adequadas incluem um enema, supositório, unguento, loção, gel, espuma ou creme. As formas preferidas incluem unguento ou enema. As formas de unguento, loção, gel ou creme podem ser utilizadas para tratar patologias que afectam a região perianal e a região do anorecto incluindo doença de Crohn perianal e patologias que surgem após uma hemorroidectomia. As formas de supositório, espuma ou enema podem ser utilizadas para tratar patologias que afectam o cólon ou recto incluindo doença inflamatória do intestino (doença de Crohn ou colite ulcerosa), proctite por radiação, proctocolite idiopática ou bolsite pós cirúrgica numa bolsa ileal em J construída cirurgicamente. Exemplos de veículos adequados para formulações de enema incluem mas não se limitam a cloreto de sódio e metilcelulose a 1%; propileno glicol e gel de metilcelulose a 2%; glicerina, gel de metilcelulose a 2% (enema de retenção); base C, glicerina, sabão verde; gel de sílica (micronizado), gel de metilcelulose a 2%; gel de metilcelulose a 2% e água purificada; cloreto de sódio, água purificada, hidróxido de sódio; goma xantano, água purificada, gel de metilcelulose a 2%; carbopol, goma xantano; metocel a 1%, polisorbato.

A composição tópica pode ser utilizada no tratamento de um ser humano ou de um animal.

O inventor verificou que esta composição é não só útil no tratamento de patologias do cólon, recto, anorecto

e região perianal mas que a composição também ajuda a recuperação de doentes após operações do trato GI distal através do alívio da dor, redução de inflamação e edema, promoção da cicatrização de feridas e reversão do endurecimento e granulação dos tecidos.

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, proporciona-se a utilização de metronidazole ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável no fabrico de um medicamento tópico não aquoso para tratar doença de Chron da região do anorecto e região perianal, em que a concentração de metronidazole é cerca de 10% em peso.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado no fabrico de um medicamento tópico para aliviar a dor causada por patologias do cólon, recto, anorecto ou região perianal.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado no fabrico de um medicamento para aliviar a dor após uma operação cirúrgica ao cólon, recto, anorecto ou região perianal.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para reduzir a inflamação após uma operação cirúrgica ao cólon, recto, anorecto ou região perianal.



O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para promover a cicatrização após uma operação cirúrgica ao cólon, recto, anorecto ou região perianal.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para reduzir edema após uma operação cirúrgica ao cólon, recto, anorecto ou região perianal.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para inverter o endurecimento ou granulação dos tecidos após uma operação cirúrgica ao cólon, recto, anorecto ou região perianal.

A composição tópica é aparentemente particularmente eficaz quando a operação cirúrgica é uma operação ao anorecto. Exemplos de operações em que a composição tópica pode ajudar à recuperação incluem hemorroidectomia, fistulotomia, fissuroctomia, esfinctotomia, espinoteroplastia ou incisão e drenagem de um abcesso. A invenção tem particular eficácia após uma hemorroidectomia.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para tratar patologias do cólon, recto, anorecto ou região perianal. Exemplos de patologias

tratáveis incluem doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn perianal, proctite por radiação, proctocolite idiopática ou bolsite.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para tratar úlceras anorectais ou perianais ou defeitos da pele. As úlceras podem ser infecciosas ou úlceras inflamatórias e podem ser induzidas por HIV ou radiação. As úlceras podem ser úlceras erosivas resultantes de diarreia crónica ou incontinência anorrectal. As úlceras podem estar associadas com a doença inflamatória do intestino.

O metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável pode ser utilizado na manufactura de um medicamento tópico para tratar processos infecciosos ou inflamatórios perianais. Exemplos destes processos incluem abcesso perianal, fissuras do ânus, hidradenite, abcesso pilonidal.

O medicamento pode ter qualquer ou todas as características da composição tópica do primeiro aspecto em qualquer combinação apropriada.

A invenção abrange também métodos de tratamento das patologias acima referidas e indicações utilizando a composição tópica do primeiro aspecto da presente invenção. A dose de metronidazole para cada aplicação é prefe-

rencialmente entre cerca de 125 mg até cerca de 1250 mg, mais preferencialmente entre cerca de 125 mg até cerca de 375 mg e mais preferencialmente cerca de 250 mg. A dose mais preferida é baseada numa aplicação única de 2,5 cm<sup>3</sup> de um unguento de metronidazole a 10%. A composição é geralmente aplicada entre 2 a 4 vezes por dia e preferencialmente 3 vezes por dia.

Sem desejar ficar limitado por qualquer teoria em particular, o inventor acredita que a utilização de metronidazole numa forma tópica por aplicação directa à área doente ou de outro modo afectada resulta num efeito primariamente local. Observa-se uma absorção sistémica mínima e assim os efeitos secundários sistémicos são eficazmente eliminados. Além disso, pode aplicar-se uma dose de metronidazole directamente à área doente ou de outra forma afectada, aumentando assim a eficácia da medicação.

As composições que compreendem metronidazole na forma de um gel, creme, unguento, loção, espuma ou supositório podem ser utilizadas para tratar patologias nas partes inferiores do anorrecto, como a doença de Crohn perineal, incisões pós-operatórias, úlceras, abscessos, fissuras ou fístulas. Além disso, pode utilizar-se metronidazole em forma de enema para tratar patologias do recto e cólon mais proximal, como doença inflamatória do intestino, proctite por radiação, proctocolite idiopática ou bolsite pós-cirúrgica numa bolsa ileal em forma de J cirurgicamente construída.

Segue-se uma descrição da presente invenção para fins apenas de exemplo que não pretende limitar o âmbito da invenção como definido nas reivindicações.

#### Exemplo 1 - Método de Produção da Composição

Misturou-se 100 g de pó de metronidazole (USP) com 900 g de vaselina branca (USP) e a mistura foi passada por um misturador conhecido como "moinho de unguento" para produzir uma composição de metronidazole a 10% em peso com uma textura "esponjosa".

#### Exemplo 2 - Pós-Hemorroidectomia

Vinte doentes com doença hemorroidal de grau 3 ou 4 com componentes externos significativos e com ou sem uma fissura no ânus foram estudados. A presença de défice neurológico, síndrome de dor crónica e doentes que estavam a tomar analgésicos narcóticos foram excluídos. Todos os doentes deram autorização informada antes de se envolverem no estudo. Os doentes foram submetidos a uma hemorroidectomia com bisturi Harmonic Scalpel fechado com três quadrantes sob anestesia geral. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (DNA). Em doentes que necessitavam de fissurectomia e esfínterectomia, a lâmina plana do bisturi Harmonic Scalpel foi utilizada para cauterizar a fissura e realizou-se uma esfínterectomia interna lateral esquerda, estendendo-se até ao limite próximo da fissura.

Os doentes foram divididos aleatoriamente em um de dois grupos antes da realização da cirurgia.

Tubos idênticos de metronidazole a 10% em peso num veículo inerte (vaselina) de acordo com o Exemplo 1 e tubos contendo apenas o veículo inerte (petrolatum), foram obtidos de uma farmácia. Os doentes do estudo aplicaram cerca de 2,5 cm<sup>3</sup> da composição ao local da cirurgia três vezes por dia, após um banho Sitz ou lavagem com água morna. Os doentes de controlo aplicaram a mesma quantidade do veículo inerte três vezes por dia, após um banho Sitz ou lavagem com água morna. Todos os doentes receberam um analgésico narcótico comum (hidrocodona, 10 mg po 4-6 horas pm; foram dados vinte e cinco comprimidos), receberam instruções para tomar um suplemento de fibras (Konsyl) duas vezes por dia, 30 cm<sup>3</sup> de óleo mineral uma vez por dia, e de manter hidratação oral adequada.

A dor do pós-operatório foi avaliada utilizando uma pontuação análoga visual (VAS), que foi registada pelo doente nos dias 1, 2, 7, 14 e 28. Os doentes dos dois grupos avaliaram o nível de dor de 0 (ausência de dor) a 10 (dor muito aguda). O número de analgésicos necessários (número de comprimidos de hidrocodona) por cada 24 horas, foi também registado pelos doentes nos dias 1, 2, 7, 14 e 18. Os doentes foram avaliados duas e quatro semanas após a operação, e as folhas de dados completas foram recolhidas na visita das quatro semanas. A média dos registos de dor

para cada grupo foi comparada utilizando o teste de avaliação de Wilcoxin. O número de analgésicos narcóticos necessários em cada grupo foi comparado utilizando um teste t de duas amostras.

A cicatrização das feridas foi avaliada às duas semanas, através da obtenção de uma fotografia digital a cores de alta qualidade do sítio cirúrgico. No final do estudo, três cirurgiões independentemente avaliaram as 20 incisões cirúrgicas de forma cega. As incisões foram divididas em três categorias diferentes: A, edema incisional pós-operativo; B, cicatrização da ferida primária versus secundária; e C, cicatrização global da ferida. Para cada categoria (A, B e C), cada um dos três cirurgiões classificou as vinte fotografias e o valor médio para cada fotografia foi calculado. Assim todas as vinte fotografias tinham três classificações médias para as categorias A, B e C. A classificação média nas categorias A, B e C foram então comparadas entre o grupo de metronidazole e o grupo de controlo, utilizando o teste U de Mann-Whitney.

Vinte doentes inscreveram-se no estudo. Dez doentes receberam a composição de metronidazole a 10% e dez doentes receberam o veículo inerte. Nenhum dos doentes deixou de ser seguido. Os dois grupos foram comparados em termos de idade, sexo, grau de doença hemorroidal e fissura associada no ânus. Três doentes no grupo de metronidazole e quatro doentes no grupo de controlo tinham uma fissura no ânus, e foram submetidos a fissurectomia e esfínterectomia, além de hemorroidectomia.

Não houve diferença significativa nos valores de dor no pré-operatório, ou valores da dor nos dias 1 e 2, entre os grupos de metronidazole e controlo. Os doentes com metronidazole tiveram significativamente menos dor nos dias 7 e 14, em relação aos doentes do grupo de controlo ( $P < 0,01$  e  $P < 0,05$  respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos no dia 28. Não houve diferença significativa nas necessidades de narcóticos entre o grupo metronidazole e grupo de controlo nos dias de pós operatório 1 e 2. Os doentes com metronidazole necessitaram de significativamente menos analgésicos narcóticos no dia 7, em relação aos doentes de controlo ( $P < 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos nos dias 14 e 28.

A cicatrização de feridas no grupo metronidazole foi significativamente melhor do que no grupo de controlo, quando classificada de acordo com a categoria A, edema pós-operatório ( $P < 0.01$ ) e categoria C, cicatrização global ( $P < 0,05$ ). Não houve diferença entre os grupos quando as incisões foram classificadas de acordo com a categoria B, cicatrização primária versus cicatrização secundária ( $P > 0,05$ ).

#### Exemplo 3 - Doença de Chohn anorrectal refractária

Realizou-se um estudo piloto prospectivo de 10% em peso de metronidazole tópico de acordo com o Exemplo 1

no tratamento de doença de Crohn anorrectal refratária. Três doentes são descritos: suspeitou-se que um doente tinha a doença após a primeira observação (Doente 1), e dois casos não suspeitados foram diagnosticados após cirurgia anorrectal de rotina. Identificou-se granulomata histologicamente nos três doentes.

O Doente 1, um homem de 36 anos, que apresentava hemorragia anorrectal e descarga mucosa, de uma fissura no ânus. Suspeitou-se que teria doença de Crohn anorrectal. Observação com anestesia e colonoscopia intra-operativa revelou um cólon de aparência normal e uma fissura granulomatosa, que foi submetida a biópsia. Não foi realizado qualquer outro procedimento adicional. A histopatologia da biópsia confirmou a presença de granulomata. O doente começou imediatamente a tomar metronidazole 10% em peso de acordo com o Exemplo 1.

O doente 2, uma mulher de 78 anos, apresentava hemorragia rectal de hemorroida interna prolapsada, com componentes exteriores. O doente tinha tido um enema de bario normal aproximadamente três anos antes. O doente não respondeu a suplementos de fibra e aumento de ingestão de fluidos, e, por isso, foi-lhe recomendado hemorroidectomia cirúrgica. Sigmoidoscopia flexível pré-operativa não revelou sinais de doença de Crohn no recto ou sigmóide distal.

O doente foi submetido a uma hemorroidectomia



fechada de três quadrantes para uma doença hemorroidal aparentemente inócua. A histopatologia do espécime submetido a hemorroidectomia subsequentemente revelou a presença de granulomata. No pós operatório, o doente sofreu dores graves das incisões, que pareciam endurecidas, granulomatosas e não cicatrizavam. O doente começou a aplicar metronidazole 10% tópico de acordo com o Exemplo 1 três vezes por dia numa tentativa de controlar a dor e cicatrizar as incisões.

O doente 2, uma mulher de 78 anos, apresentava hemorragia rectal e sintomas do tipo fissura. A doente foi tratada com suplementos de fibra e muitos líquidos mas não respondeu após duas semanas. Realizou-se colonoscopia intraoperativa e observação sob anestesia, que mostrou uma aparência normal do cólon e uma fissura posterior na linha intermédia profunda e uma fístula trans-esfinctérica postero-lateral. A fissura foi cauterizada, o esfíncter interno postero-lateral foi dividido e colocou-se um seton através da fístula restante.

A histopatologia do tecido relatou a presença de granulomata, consistente com a doença de Crohn anorrectal. O doente teve dores pós operatórias excessivas associadas com endurecimento, hemorragia e não cicatrização do sítio cirúrgico. Iniciou-se metronidazole 10% de acordo com o Exemplo 1 na tentativa de promover a cicatrização e controlar a dor.

Os três doentes sentira dramático alívio da sua dor anorrectal, uma vez que o endurecimento e granulação do tecido no pós operatório se resolveu significativamente três semanas após a aplicação de metronidazole tópico. Dois doentes (Doentes 2 e 3) tomaram Flagyl oral durante um breve período, mas desenvolveram náuseas e não melhoraram; a medicação foi interrompida antes do início de metronidazole tópico. Nenhum doente tomou antibióticos adicionais, nem medicação anti-inflamatória ou imunossupressora.

O doente 1 tinha uma fissura anal anterior. Após duas semanas de aplicação de metronidazole tópico, o doente relatou um melhoramento significativo da sua dor e descarga anorrectal. Nova observação com anestesia foi realizada passado três semanas e o edema do tecido e tecido granulomatoso tinha-se resolvido dramaticamente. Além disso, o granulomata notado na biópsia inicial tinha-se resolvido e não foi visto na amostra da segunda biópsia, realizada após três semana de metronidazole tópico.

O doente 2 relatou um dramático alívio da dor e a cicatrização das incisões tinham progredido significativamente após duas semanas de tratamento com metronidazole. Quatro semanas mais tarde, o doente não tinha sintomas da sua doença anorrectal.

Do mesmo modo, o Doente 3 sentiu um dramático alívio da dor após duas semanas de tratamento com metronidazole tópico e as incisões melhoraram bastante. Às 4

semanas, o tecido granulado e endurecido tinha-se resolvido e por isso retirou-se o seton. Às 6 semanas, as incisões estavam cicatrizadas, não havia vestígios de uma fístula persistente e o doente não tinha sintomas anorectais.

Nenhum doente sofreu efeitos secundários devido à aplicação de metronidazole tópico. Dois doentes (Doentes 2 e 3) desenvolveram uma aparência avermelhada, brilhante da pele perianal, que não resultou em sintomas adversos.

Deverá ser compreendido que a invenção não se restringe aos pormenores acima descritos com referência às formas de realização preferidas, mas que se podem fazer numerosas modificações e variações sem se afastar do espírito ou âmbito da invenção como definida nas reivindicações que se seguem.

Lisboa, 19 de Novembro de 2008

### **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição tópica que compreende metronidazole ou um seu derivado farmacologicamente aceitável numa concentração de pelo menos 5% em peso num veículo não-aquoso farmacologicamente aceitável em que o veículo compreende pelo menos um composto hidrocarboneto.

2. Composição tópica como reivindicado na Reivindicação 1, em que o veículo compreende uma mistura de pelo menos dois compostos hidrocarboneto sólidos saturados.

3. Composição tópica como reivindicado na Reivindicação 1 ou Reivindicação 2, em que o veículo compreende vaselina branca (USP).

4. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um esteroide.

5. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente analgésico.

6. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade eficaz de pelo menos um agente antimicrobiano.

7. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma substância que promove a integridade da pele ou inibe a degradação da pele.

8. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente anti-inflamatório.

9. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores que compreende ainda uma quantidade eficaz de pelo menos um agente anti-diarreico.

10. Composição tópica como reivindicado na Reivindicação 1 que consiste essencialmente em metronidazole a uma concentração de 10% em peso em vaselina branca (USP).

11. Composição tópica como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores para utilização no tratamento de um ser humano ou animal.

12. Utilização de metronidazole ou de um seu derivado farmacêuticamente aceitável na manufatura de um medicamento tópico não aquoso para tratar doença de Crohn do anorecto ou região perianal, em que a concentração de metronidazole é cerca de 10% em peso.

13. Utilização como reivindicada na Reivindicação 12 em que o medicamento é para aplicação após uma operação anorrectal.

14. Utilização como reivindicada na Reivindicação 13 para reduzir edema após operação cirúrgica do anorecto ou região perianal.

15. Utilização como reivindicada na Reivindicação 13 ou Reivindicação 14, em que a operação cirúrgica é seleccionada de uma hemorroidectomia, fistulotomia, fissu-rectomia, esfincterotomia, esfinteroplastia ou incisão e drenagem de um abcesso.

16. Utilização como reivindicada em qualquer das Reivindicações 13 a 15, em que a operação cirúrgica é uma hemorroidectomia.

17. Utilização como reivindicada em qualquer das reivindicações 12 a 16, em que o medicamento compreende uma composição como definida em qualquer das Reivindicações 1 a 11.

Lisboa, 19 de Novembro de 2008

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- NYGAARD et al. scand. J. Gastroenterol., 1994, vol. 29, 482-487