(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 444 398**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012** **E 12162459 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013** **EP 2505195**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas de ketoprofeno y metilsulfonilmetano**

(30) Prioridad:

01.04.2011 TR 201103183

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2014

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
ÖNDER, RAMAZAN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 444 398 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

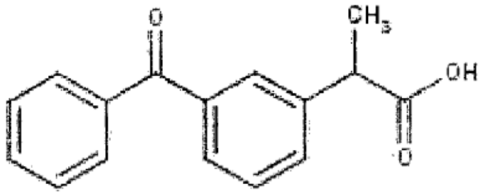
Composiciones farmacéuticas tópicas de ketoprofeno y metilsulfonilmetano

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica de ketoprofeno y metilsulfonilmetano que comprende al menos un potenciador de penetración y uno o más agentes gelificantes. Además, la invención se refiere al proceso para preparar dicha composición farmacéutica tópica y a su uso para el tratamiento del dolor y síntomas inflamatorios asociados con el aparato locomotor, artrosis y artritis reumatoide.

Antecedentes de la invención

El ketoprofeno es un derivado de ácido propiónico bien conocido, también conocido como AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroide), con las actividades analgésica y antiinflamatoria que posee. Se usa en artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante, trastornos articulares y periarticulares agudos, espondilitis cervical, lumbago, trastornos osteomusculares dolorosos, gota aguda, dismenorrea y control del dolor y la inflamación después de cirugía ortopédica. Su estructura química se muestra con la fórmula I dada a continuación.



Fórmula I

El ketoprofeno se administra principalmente por vía oral. Una desventaja de la administración oral de composiciones que comprenden ketoprofeno es que probablemente el paciente experimente efectos secundarios desagradables, incluyendo irritación gastrointestinal. Mientras que tal irritación también puede producir malestar estomacal crónico, en algunos casos esto se puede manifestar rápidamente en hemorragia gástrica espontánea que puede ser potencialmente mortal.

Por tanto, el uso de ketoprofeno en el tratamiento de dolores e inflamaciones locales puede producir un problema especialmente para los que tienen trastornos en el aparato digestivo. Es posible desarrollar varias formas tópicas localmente administrables de ketoprofeno para evitar los efectos secundarios sistémicos del mismo. La velocidad de absorción en la piel del producto relevante que se va a usar en aplicaciones tópicas, sin embargo, es bastante significativa. Potenciar la velocidad de absorción proporciona facilidad de aplicación y aumenta la eficacia de la molécula.

El metilsulfonilmetano (MSM) es un compuesto organosulfurado y también se conoce como dimetilsulfona (DMSO2). Se produce de forma natural en los alimentos en una variedad de frutas, verduras y granos. El MSM se usa comúnmente para artrosis, rinitis alérgica estacional, cistitis intersticial y ronquidos. El MSM es el producto metabolito oxidativo principal del dimetilsulfóxido (DMSO).

Un problema adicional asociado con las composiciones farmacéuticas orales es que los niveles de concentración que se deben alcanzar en el torrente sanguíneo deben ser significativos para tratar áreas distantes de dolor e inflamación. Estos niveles con frecuencia son mucho mayores de lo que sería necesario si fuera posible dirigirse de forma más precisa al sitio particular de dolor y lesión. Por tanto existe una necesidad para una formulación analgésica transdérmica que sea capaz de aplicación distal y que tenga la capacidad de aliviar el dolor y la inflamación de una manera local.

También en los trastornos agudos surge la necesidad de potenciar la velocidad de absorción en el sitio de administración. Por ejemplo, durante los cuales los dolores locales asociados con lesiones en hechos deportivos se tienen que aliviar urgentemente, se hace necesario aplicar anestesia local al sitio relevante.

La patente en EE UU No. 6.444.234 divulga un composición soporte líquida eficaz para la administración transdérmica de un medicamento que tiene una polaridad determinada, dicha formulación comprende (a) al menos un solvente no acuoso no tóxico; (b) limoneno, aceite de limón o mezcla de limoneno y aceite de limón; (c) metilsulfonilmetano; (d) un estabilizador de la piel (e) un modificador de soluto; y (f) adenosina trifosfato (ATP) o un

compuesto que induce la generación de adenosina 3'5'monofosfato cíclico AMPc in situ o guanosina monofosfato cíclico (GMPc) in situ.

En el estado de la técnica, también hay varias patentes que divulgan AINE con metilsulfonilmetano principalmente en formas farmacéuticas orales pero ninguna de ellas seleccionó particularmente ketoprofeno en una formulación tópica para combinar con metilsulfonilmetano debido a sus malas propiedades de absorción transdérmica.

La patente en EE UU No. 6.416.772 divulga una composición líquida aplicada por vía transdérmica para alivio del dolor que comprende alcohol, glicerina y un agente analgésico; el agente analgésico comprende un derivado de ácido salicílico, metilsulfonilmetano y aceite de emú. Pero mantiene silencio respecto a los problemas de penetración y el uso de dimetilsulfóxido y agentes gelificantes en combinación con metilsulfonilmetano y ketoprofeno.

La patente en EE UU No. 6.399.093 divulga un método y una composición para el tratamiento de trastornos osteomusculares en mamíferos mediante la aplicación de una composición tópica que comprende una cantidad potenciadora de penetración de uno o más potenciadores de penetración, y uno o más agentes bioafectantes para proporcionar alivio antiinflamatorio y analgesia a la parte del cuerpo aplicada. Dichos potenciadores de penetración son un grupo que consiste en alcoholes, polioles, sulfóxidos, ésteres, cetonas, amidas, oleatos, tensioactivos, ácidos alcanoicos, compuestos lactamas, alcaloles, acetatos de dialquilamino. Sin embargo, mantiene silencio sobre el uso de dimetilsulfóxido y agentes gelificantes en combinación con metilsulfonilmetano y ketoprofeno.

La patente en EE UU No. 2010/0063152 A1 se refiere al tratamiento de edema, más particularmente métodos y formulaciones proporcionados para el tratamiento de edema localizado. Un secuestrante de iones metálicos se administra por vía tópica a un sujeto afectado con un edema localizado en combinación con un potenciador de permeación seleccionado de metilsulfonilmetano y una combinación de metilsulfonilmetano y dimetilsulfóxido. Sin embargo, la invención no selecciona ketoprofeno y los agentes gelificantes en combinación con MSM y DMSO y mantiene silencio sobre los problemas relacionados.

Las composiciones descritas anteriormente tienen al menos una desventaja en que la cantidad de fármaco administrado por vía transdérmica no se maximiza. Según esto, existe una necesidad para un sistema de administración percutánea para el fármaco ketoprofeno y metilsulfonilmetano que optimice la administración de ellos a través de la piel.

Por tanto es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica tópica de ketoprofeno y metilsulfonilmetano que sea más eficaz para fines de administración percutánea de ellos a través de la piel.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica de ketoprofeno y metilsulfonilmetano fácilmente aplicable como se define en la reivindicación 1, que supera los problemas descritos anteriormente en el estado de la técnica y tienen ventajas aditivas sobre ellas.

Según esto, el principal objeto de la presente invención es aumentar la velocidad de penetración percutánea, acortando por tanto el periodo de tiempo en el que los principios activos ejercen su efecto.

La velocidad de penetración percutánea de dicha combinación aumenta con el dimetilsulfóxido y los agentes gelificantes que contiene. También los agentes tensioactivos tienen un efecto sinérgico sobre esta actividad de aumentar la penetración de ellos.

Otro objeto de la presente invención es obtener una composición farmacéutica tópica estable de ketoprofeno y metilsulfonilmetano durante el periodo de validez y mostrar alta seguridad cuando se aplica a la piel.

Un objeto adicional de la presente invención es obtener una formulación con efecto anestésico local, con el mentol usado en dicha combinación estimulando los receptores por los que se percibe la sensación de frío.

Según esto, se ha desarrollado una composición farmacéutica tópica, más específicamente una composición en gel para alcanzar todos los objetos a los que se hace referencia anteriormente.

En una forma de realización preferida según la presente invención, dicha novedad se realiza con ketoprofeno y metilsulfonilmetano que comprende al menos un potenciador de penetración y uno o más agentes gelificantes,

Según la forma de realización preferida, el potenciador de penetración es dimetilsulfóxido.

En otra forma de realización preferida según la presente invención, los agentes gelificantes se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómero, copolímeros de carbómero, monoestearato de aluminio, dextrina, pectina, carragenano o mezclas de los mismos. Preferiblemente los agentes gelificantes son hidroxipropilcelulosa o carbómero.

Según la forma de realización preferida, la relación en peso de hidroxipropilcelulosa y carbómero es desde 20:1 hasta 1:10 en peso, preferiblemente es desde 5:1 hasta 1:5 en peso de la composición total.

Según la forma de realización preferida de la presente invención la cantidad de dimetilsulfóxido es desde el 0,5 hasta el 30,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 5,0% al 25,0% en peso de la composición total.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica tópica, comprende además agentes tensioactivos que se seleccionan del grupo que comprende polisorbato, monoestearato de glicerilo, succinato de polietilenglicol, ácido oleico, dietanolamina, lauril sulfato de sodio, propilenglicol o mezclas de los mismos; preferiblemente el agente tensioactivo es polisorbato.

Según la forma de realización preferida de la presente invención la cantidad de polisorbato es del 0,05 al 5,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 0,10 al 3,0% en peso de la composición total.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica tópica, comprende además mentol, en donde la cantidad de mentol está entre el 0,10 y el 15,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 1,0 al 10,0% en peso de la composición total.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica tópica, comprende además potenciadores de viscosidad, solventes disolventes, conservantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica tópica está en forma de gel, pomada, crema, aerosol o loción, preferiblemente está en forma de gel.

En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, dicha composición farmacéutica tópica comprende lo siguiente:

a.	ketoprofeno	del 0,50 al 15,0% en peso
b.	metilsulfonilmetano	del 1,0 al 20,0% en peso
c.	hidroxipropilcelulosa	del 0,05 al 10,0% en peso
d.	carbómero	del 0,01 al 5,0% en peso
e.	dimetilsulfóxido	del 0,5 al 30,0% en peso
f.	polietilenglicol	del 1,0 al 50,0% en peso
g.	mentol	del 0,10 al 15,0% en peso
h.	polisorbato	del 0,05 al 5,0% en peso
i.	propilparabeno	del 0,001 al 2,0% en peso
j.	metilparabeno	del 0,01 al 2,0% en peso
k.	hidroxitolueno butilado	del 0,001 al 0,10% en peso
l.	glicerina	del 1,0 al 50,0% en peso
m.	agua purificada	del 1,0 al 50,0% en peso
n.	alcohol etílico	del 1,0 al 75,0% en peso
o.	NaOH/HCl	pH (5,5±1,0)

Otra forma de realización de la presente invención proporciona un método para preparar la composición farmacéutica tópica según la presente invención y este método comprende los pasos de:

a. añadir carbómero, glicerina, polietilenglicol, dimetilsulfóxido en agua purificada e hinchar esta mezcla con agitación durante 60 minutos y homogenizar de modo que se produzca la primera mezcla,
b. añadir NaOH o HCl a la primera mezcla para ajustar el pH y agitar,
c. añadir alcohol etílico a otro recipiente y añadir ketoprofeno, metilsulfonilmetano, mentol, polisorbato, metilparabeno, propilparabeno, hidroxitolueno butilado y después añadir hidroxipropilcelulosa a esta mezcla y agitar hasta que se disuelvan durante aproximadamente 90 minutos, homogenizar durante aproximadamente 5 minutos de modo que se produzca una segunda mezcla,
d. añadir la segunda mezcla en la primera mezcla con agitación y después llenar el volumen con alcohol etílico y agitar durante 10 minutos más,
e. llevar a un estado gelificado y continuar con el paso de llenado.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica tópica se usa en el tratamiento de dolor y síntomas inflamatorios asociados con el aparato locomotor, artrosis y artritis reumatoide.

Ventajas y formas de realización adicionales de la presente invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se obtiene una formulación novedosa con actividades antiinflamatorias y analgésicas, que sorprendentemente se absorbe rápidamente y da efecto anestésico local.

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden desde el 0,5 hasta el 15,0% de ketoprofeno, preferiblemente desde el 1,0 al 5,0% en peso de la composición total y comprenden desde el 1,0 al 20,0% de metilsulfonilmetano, preferiblemente desde el 5,0 al 15,0% en peso de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden desde el 0,5 hasta el 30,0% de dimetilsulfóxido, preferiblemente del 5,0 al 25,0%, más preferiblemente del 10,0 al 20,0% en peso de la composición total. El dimetilsulfóxido ayuda a la composición de la presente invención a mejorar y potenciar las propiedades penetrantes y de propagación a través de la piel. También ayuda a pasar otros componentes fácilmente y sin dañar las membranas en el sistema biológico. Estas propiedades, sorprendentemente se ha encontrado que tienen efecto sinérgico sobre la composición tópica de ketoprofeno y metilsulfonilmetano para tener mejor penetración percutánea. Según esto, el dimetilsulfóxido se usa como un analgésico tópico, un vehículo para la aplicación tópica de fármacos, como un antiinflamatorio y un antioxidante. Otros potenciadores de penetración adecuados que se pueden usar para la composición de la presente invención pueden comprender 1,3-didocilurea, 1,3-difenilurea, 3-careno, 7-oxabiciclo 2,2-heptano, ascaridol, dimetilisosorbido, dimetilformamida (DMF), d-limoneno, miristato de isopropilo, carveol, carvona, mentona, N-metil-2-pirolidon, NN-dimetiltoluamida, ácido oleico, óxido de pineno, pulegona, óxido de ciclohexano, óxido de ciclopenteno, lauril sulfato de sodio, terpinen-4-olurea, a-pineno, a-terpinol o mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden desde el 0,01 al 15,0% de agentes gelificantes, preferiblemente desde el 0,05 al 10,0% en peso. Los agentes gelificantes adecuados consisten en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómero, copolímeros de carbómero, monoestearato de aluminio, dextrina, pectina, carragenano o mezclas de los mismos. Preferiblemente los agentes gelificantes son hidroxipropilcelulosa y carbómero. Sorprendentemente se ha encontrado que cuando la relación en peso de hidroxipropilcelulosa respecto a carbómero es desde 20:1 a 1:10 en peso, preferiblemente de 5:1 a 1:5 en peso, aumenta las propiedades de penetración de la formulación en combinación con dimetilsulfóxido. Según esto, la hidroxipropilcelulosa y el carbómero ayudan a obtener la viscosidad deseada a un nivel estable para aumentar la penetración de la composición tópica y su propiedad estabilizante y emulsionante también los ayuda a mostrar este efecto fácilmente.

Los agentes tensioactivos adecuados pueden comprender, pero sin limitarse a, polisorbato, monoestearato de glicerilo, succinato de polietilenglicol, ácido oleico, dietanolamina, lauril sulfato de sodio, propilenglicol o mezclas de los mismos. Preferiblemente el agente tensioactivo es polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 o mezclas de los mismos. El más preferido es polisorbato 80. La cantidad de polisorbato 80 es desde el 0,05 al 5,0%, preferiblemente del 0,1 al 3,0% en peso de la composición total. El polisorbato también tiene un efecto estabilizador cuando se usa en estas cantidades y ayuda a la formulación a ser estable a lo largo del periodo de validez.

Además, las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden mentol desde el 0,10 hasta el 15,0%, preferiblemente desde el 1,0 al 10,0% en peso de la composición total. El mentol usado en la formulación da efecto anestésico en el sitio de administración como resultado de estimular los receptores por los que se percibe la sensación de frío.

Metilsulfonilmetano y mentol proporcionan un alivio significativo del dolor asociado con distensión muscular de leve a moderada en pacientes adultos. El mentol también ayuda a enmascarar el mal olor de los principios activos y otros excipientes usados en la formulación para obtener un buen cumplimiento terapéutico del paciente cuando se aplica a la piel.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados comprenden, pero no están limitados a, potenciadores de viscosidad, agentes de disolución, conservantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

Los potenciadores de viscosidad adecuados pueden comprender, pero sin limitarse a, glicerina, pululano, dextrano, celulosa y derivados, quitosano, carbómero o mezclas de los mismos. Preferiblemente el potenciador de viscosidad es glicerina y la cantidad es desde el 1,0 al 50,0%, más preferiblemente desde el 5,0 al 30,0% en peso de la composición total. Estas cantidades de glicerina mejoran las propiedades de dispersión y minimizan cualquier apelotonamiento o secado de las composiciones de la presente invención cuando se frota sobre la piel.

Los solventes de disolución adecuados pueden comprender pero sin limitarse a alcohol etílico, polietilenglicol, glicerina, alcohol isopropílico y agua purificada. Preferiblemente se usan alcohol etílico, polietilenglicol y agua purificada. El alcohol etílico también se usa como un conservante microbiológico.

Los conservantes adecuados pueden comprender pero sin limitarse a metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y potasio, imidurea, monotioglicol, derivados fenilmercúricos, sulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sorbato de potasio o mezclas de los mismos. Preferiblemente los conservantes son metilparabeno y propilparabeno. La cantidad de conservantes es desde el 0,001 al 3,0%, más preferiblemente del 0,001 al 2,0% en peso de la composición total.

Los antioxidantes adecuados pueden comprender pero sin limitarse a hidroxiltolueno butilado, butilhidroxianisol, alfa tocoferol, monotioglicol, metabisulfato de sodio, metabisulfato de potasio o mezclas de los mismos. Preferiblemente el antioxidante es hidroxiltolueno butilado. La cantidad de los antioxidantes es desde el 0,001 al 1,0%, preferiblemente desde el 0,001 al 0,50% en peso de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención proporcionan composiciones en gel dispersables, semisólidas y similares a gelatina de ketoprofeno y metilsulfonilmetano. Sin embargo, las composiciones tópicas de la invención también pueden tomar la forma de pomada, crema, aerosol o loción.

Según esto, la presente invención se puede usar para el tratamiento del dolor y los síntomas inflamatorios asociados con el aparato locomotor, artrosis y artritis reumatoide.

Ejemplo

Contenido	**cantidad (%) (p/p)**
Ketoprofeno	del 0,5 al 15,0
Metilsulfonilmetano	del 1,0 al 20,0
Hidroxipropilcelulosa	del 0,05 al 10,0
Carbómero	del 0,01 al 5,0
Dimetilsulfóxido	del 0,5 al 30,0
Polietilenglicol	del 1,0 al 50,0
Mentol	del 0,10 al 15,0
Polisorbato 80	del 0,05 al 5,0
Propilparabeno	del 0,001 al 2,0
Metilparabeno	del 0,01 al 2,0
Hidroxitolueno butilado	del 0,01 al 0,10
Glicerina	del 1,0 al 50,0
Agua purificada	del 1,0 al 50,0
Alcohol etílico	del 1,0 al 75,0
NaOH/HCl	pH 5,5±1,0

Se añaden carbómero, glicerina, polietilenglicol, y dimetilsulfóxido en agua purificada con agitación y la mezcla se hincha manteniéndola agitada durante aproximadamente 60 minutos y se homogeniza. Por tanto, se obtiene la primera mezcla, y el pH se ajusta con NaOH o HCl. Se disuelven ketoprofeno, metilsulfonilmetano, mentol, polisorbato 80, metilparabeno, propilparabeno e hidroxitolueno butilado en un recipiente separado en alcohol etílico. Por tanto, se obtiene la segunda mezcla. A continuación, se añade hidroxipropilcelulosa a la segunda mezcla con agitación durante aproximadamente 90 minutos y después se homogeniza durante 5 minutos más. La segunda mezcla se añade a la primera mezcla con agitación durante aproximadamente 10 minutos y se llena con alcohol etílico. A continuación se lleva a un estado gelificado y el procedimiento se completa y se sigue con el paso de llenado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica de ketoprofeno y metilsulfonilmetano que comprende al menos un potenciador de penetración y agentes gelificantes, en donde el potenciador de penetración es dimetilsulfóxido y los agentes gelificantes son hidroxipropilcelulosa y carbómero, y en donde la relación en peso de hidroxipropilcelulosa respecto a carbómero es desde 20:1 a 1:10.

2. La composición farmacéutica tópica según la reivindicación 1, en donde la relación en peso de hidroxipropilcelulosa respecto a carbómero es desde 5:1 a 1:5 en peso de la composición total.

3. La composición farmacéutica tópica según la reivindicación 1, en donde la cantidad de dimetilsulfóxido es desde el 0,50 hasta el 30,0% en peso de la composición total, preferiblemente es desde el 5,0 al 25,0% en peso de la composición total.

4. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además agentes tensioactivos.

5. La composición farmacéutica tópica según la reivindicación 4, en donde el agente tensioactivo se selecciona del grupo que comprende polisorbato, monoestearato de glicerilo, succinato de polietilenglicol, ácido oleico, dietanolamina, lauril sulfato de sodio, propilenglicol o mezclas de los mismos; preferiblemente el agente tensioactivo es polisorbato.

6. La composición farmacéutica tópica según la reivindicación 5, en donde la cantidad de polisorbato es desde el 0,05 al 5,0% en peso de la composición total, preferiblemente es desde el 0,10 al 3,0% en peso de la composición total.

7. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además mentol.

8. La composición farmacéutica tópica según la reivindicación 7, en donde la cantidad de mentol es desde el 0,10 al 15,0% en peso de la composición total, preferiblemente es desde el 1,0 al 10,0% en peso de la composición total.

9. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además potenciadores de viscosidad, solventes de disolución, conservantes, antioxidantes o mezclas de los mismos.

10. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde está en forma de gel, pomada, crema, aerosol o loción, preferiblemente está en forma de gel.

11. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende

a.	ketoprofeno	del 0,50 al 15,0% en peso
b.	metilsulfonilmetano	del 1,0 al 20,0% en peso
c.	hidroxipropilcelulosa	del 0,05 al 10,0% en peso
d.	carbómero	del 0,01 al 5,0% en peso
e.	dimetilsulfóxido	del 0,5 al 30,0% en peso
f.	polietilenglicol	del 1,0 al 50,0% en peso
g.	mentol	del 0,10 al 15,0% en peso
h.	polisorbato	del 0,05 al 5,0% en peso
i.	propilparabeno	del 0,001 al 2,0% en peso
j.	metilparabeno	del 0,01 al 2,0% en peso
k.	hidroxitolueno butilado	del 0,001 al 0,10% en peso
l.	glicerina	del 1,0 al 50,0% en peso
m.	agua purificada	del 1,0 al 50,0% en peso
n.	alcohol etílico	del 1,0 al 75,0% en peso
o.	NaOH/HCl	pH (5,5±1,0)

12. Proceso para preparar la composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende los pasos de:

a. añadir carbómero, glicerina, polietilenglicol, dimetilsulfóxido en agua purificada e hinchar esta mezcla con agitación durante 60 minutos y homogenizar de modo que se produzca la primera mezcla,
b. añadir NaOH o HCl a la primera mezcla para ajustar el pH y agitar,
c. añadir alcohol etílico a otro recipiente y añadir ketoprofeno, metilsulfonilmetano, mentol, polisorbato, metilparabeno, propilparabeno, hidroxitolueno butilado y después añadir hidroxipropilcelulosa a esta

mezcla y agitar hasta que se disuelvan durante aproximadamente 90 minutos, homogenizar durante aproximadamente 5 minutos de modo que se produzca una segunda mezcla,

d. añadir la segunda mezcla en la primera mezcla con agitación y después llenar el volumen con alcohol etílico y agitar durante 10 minutos más,

e. llevar a un estado gelificado y continuar con el paso de llenado.

13. La composición farmacéutica tópica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento del dolor y los síntomas inflamatorios asociados con el aparato locomotor, artrosis y artritis reumatoide.