

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 355 275**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2003 E 07018343 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **27.04.2022 EP 1894563**

54 Título: **Emplasto que contiene fenantilo**

30 Prioridad:

28.05.2002 DE 10223835

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

21.09.2022

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

CORDES, GÜNTER y

VOLLMER, ULRIKE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 355 275 T5

DESCRIPCIÓN

Emplasto que contiene fentanilo

La invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que tiene una capa exterior, una matriz adhesiva que contiene fentanilo como principio activo, y una capa de protección desprendible.

5 El fentanilo (Fentanyl, Fentanylum) fue patentado ya en 1984 para su uso a través de un parche transdérmico (documento US 45 88 580). Desde entonces, se ha acreditado su eficacia principalmente en la terapia de estados dolorosos intensos y/o crónicos, en especial postoperatorios, así como en el paciente oncológico. En esta clase de sustancias opioides y, por consiguiente, también en el caso de fentanilo, los efectos secundarios que se observan incluyen náuseas, problemas circulatorios, estreñimiento o prurito, así como depresión respiratoria que puede poner en peligro la vida, lo que requiere un aporte lento y continuado al organismo. Debido a la mala biodisponibilidad oral de <10%, no se pueden utilizar las formas orales de liberación retardada (comprimidos de liberación retardada). Administrado por vía transdérmica, se evita el efecto del primer paso en el hígado, la absorción de la sustancia a través de la piel es buena y de este modo, se pueden alcanzar niveles en sangre prolongados y regulares si se logra desarrollar una formulación transdérmica apropiada. Por estas razones, la administración de fentanilo a partir de un parche transdérmico muestra una cuota de mercado en constante crecimiento entre las terapias del dolor intenso.

15 En el caso de un sistema transdérmico como Durogesic®, el fentanilo liberado por la formulación penetra en la barrera cutánea para alcanzar, a través de la irrigación sanguínea de la hipodermis, la circulación sistémica y desarrollar desde allí su efecto analgésico a nivel central por medio de la reacción con los receptores de opiáceos en el cerebro. Sin embargo, por motivos que incluyen la naturaleza altamente lipofílica de este análogo opioide, se produce una acumulación en el tejido lipídico, desde el cual, por su parte, se puede producir su liberación al torrente circulatorio en periodos posteriores; este efecto se designa depósito dérmico.

20 La penetración de productos farmacéuticos a través de la piel está determinada en gran medida por las propiedades físico-químicas de la sustancia. En este sentido, el coeficiente de distribución en octanol/agua y el tamaño de la molécula juegan un papel importante (Potts RO, Guy RH en: Gurny R, Teubner A: Dermal and transdermal drug delivery, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1993)). Puesto que el paciente prefiere utilizar un parche eficaz del menor tamaño posible y que pase inadvertido, en este caso existe también la aspiración de elevar la velocidad de penetración, para lo que hay solamente dos posibilidades si no se desea agravar el estado de la piel a través de "micro-inyecciones", micro-lesiones o la aplicación de fuentes de energía exteriores (por ejemplo, iontoforesis u similares):

- 30 1. Facilitar la difusión mediante la adición de aceleradores de la penetración o aplicación de voltaje eléctrico (iontoforesis)
2. Elevar la concentración del producto farmacéutico en la base más allá de los límites de solubilidad (sobresaturación).

35 Los aceleradores de la penetración usados incluyen alcoholes, ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes simples y polihídricos, laurocaprama y tensioactivos. Sin embargo, muchas de estas sustancias actúan interfiriendo con la función de barrera de la piel, por lo que deben clasificarse en mayor o menor medida como irritantes para la piel. No obstante, se describen numerosos sistemas en memorias de patentes (véanse los documentos WO 89 10 108, WO 9956782, WO 9932153, etc.).

40 Resulta más compatible el uso de sistemas en los que el principio activo está presente en forma sobresaturada. Habitualmente, el flujo máximo de una sustancia a través de la piel está limitado por su solubilidad en el estrato córneo (*stratum corneum*) de la piel, que constituye la barrera más importante contra la penetración. Esta concentración de saturación se alcanzará, entonces, cuando el principio activo en el vehículo, por ejemplo, en la matriz del sistema transdérmico, se encuentre también en una concentración que se corresponda con la solubilidad en el vehículo. Una posibilidad de aumentar adicionalmente esta llamada actividad termodinámica máxima consiste en agregar la sustancia medicamentosa en una concentración que supere la solubilidad en el vehículo. Esto es posible, por ejemplo, mediante la incorporación del fentanilo en copolímeros de acrilato (documento WO 20024386). Sin embargo, el ajuste de la sobresaturación se debe llevar a cabo de manera tan sensible que las sobresaturaciones sean lo más altas posible, pero también tan estables como sea necesario, porque es sabido que los sistemas sobresaturados son meta-estables y tras el almacenamiento experimentan una transición al estado de saturación por recristalización. Esto tiene, entonces, el inconveniente de que estos sistemas dan lugar, a causa de la cristalización, a reclamaciones sobre el producto debidas a un aspecto deficiente así como a una fuerza de adhesión insuficiente. Del mismo modo, es necesario un contacto íntimo entre el sistema transdérmico y la piel para que una proporción eficaz de fentanilo alcance la región diana de la circulación sanguínea.

55 No obstante, tal como se ha mencionado anteriormente, fentanilo está incluido entre las escasas sustancias farmacéuticas que, a causa de sus propiedades físico-químicas, atraviesan muy bien la barrera cutánea y migran adecuadamente con los polímeros en los que se acumulan. Dado que el índice terapéutico de fentanilo es bajo y que, además, existe como en todos los opioides el potencial de adicción, en el desarrollo de un parche transdérmico de fentanilo se aspira, además, a incorporar la menor cantidad posible de sustancia, pero tanta como sea necesaria, con el fin de mantener un nivel terapéutico en sangre durante un periodo de varios días.

El documento US-A 5.474.783 describe una matriz polímera con una mezcla de dos polímeros diferentes. Como polímeros se utilizan en este caso un poliacrilato y un polietileno-acetato de vinilo.

El documento DE-C 101 41 650 o WO-A-03/018075 describe un sistema transdérmico que tiene una capa exterior y una matriz adhesiva que contiene fentanilo, así como una capa de protección desprendible.

- 5 El documento WO-A-02/074286 describe igualmente un sistema transdérmico terapéutico que posee una capa exterior, una matriz adhesiva y una capa de protección.

Objeto de la presente invención es diseñar un sistema terapéutico transdérmico mejorado del tipo mencionado en la introducción.

- 10 De acuerdo con la invención, este objetivo se resuelve utilizando una matriz adhesiva de copolímero de acrilato, que está exenta de aceleradores de la penetración, en la que la matriz adhesiva es un copolímero de acrilato básico, constituido por unidades que proceden exclusivamente de acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de metilo y 2-hidroxielacrilato y con un compuesto orgánico de titanio como reticulante.

- 15 Se encontró que la incorporación de fentanilo como base en un copolímero de acrilato reticulado de manera altamente específica no sólo produce una solución tan estable que se obtiene un producto eficaz sin la necesidad de agregar aceleradores de la penetración, sino que produce también una adhesión óptima a la piel que permite establecer un contacto íntimo entre el sistema dérmico y la barrera cutánea exterior durante varios días y hasta un periodo máximo de media semana, aunque conservando en todo momento su facilidad de separación, sin que se generen sensación de dolor ni irritaciones de la piel.

- 20 Se analizó una serie de copolímeros de acrilato de la Compañía National Starch & Chemical, BV, Zutphen, Países Bajos (nombre comercial Durotak). Se comprobó de esta forma que un copolímero que contiene cantidades reducidas de ácido acrílico (Durotak 387-4350), así como un polímero de injerto (Durotak 87-9301 elite), que no contiene grupos ácidos ni básicos, pero que sí contiene un injerto de octilamida acrílica, son demasiado reactivos y dan lugar a una degradación importante de fentanilo en un muy corto plazo de tiempo. Los adhesivos libres de grupos funcionales (Durotak 87-4098) demostraron ser suficientemente estables, si bien los adhesivos con una proporción reducida de acrilato de hidroxietilo (Durotak 387-2510) son claramente superiores en lo que respecta a la actividad termodinámica para una concentración determinada, lo que se ha puesto de manifiesto por mejores índices de permeación *in vitro* sobre la piel humana escindida en celdas de Franz.

- 30 Sin embargo, el uso de un adhesivo con acrilato de hidroxietilo (Durotak 387-2510), en presencia de fentanilo, da lugar a un reblandecimiento del polímero lo que, a su vez, conduce a una intensa fuerza de adhesión y a un "flujo frío" de la matriz adhesiva. Estos dos fenómenos son desventajosos y hacen que el parche no sea apropiado.

Se analizó una serie de ajustes de la fuerza de adhesión de este copolímero de acrilato altamente específico y basado en disolventes, comercializado por la Compañía National Starch & Chemical, BV, Zutphen, Países Bajos, bajo el nombre comercial Durotak. La tabla siguiente muestra las fórmulas de las composiciones:

Parámetro	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo según la invención 1
Durotak 387-2510	X	X	X	X
Reticulante	-	Acetilacetato de aluminio al 0,5%	Titanato de polibutilo al 5%	Titanato de polibutilo al 0,5%
Fuerza de adhesión <i>in vitro</i> [N/25 mm]	9,1	6,8	0,6	3,0
Propiedades adhesivas <i>in vivo</i>	Separación dolorosa, incl. abrasión del estrato córneo	Residuos sobre la piel tras la separación	Adhesión demasiado débil	Buenas propiedades adhesivas

- 35 Como se puede apreciar, la reticulación permite incrementar las propiedades de aplicación del Durotak básico. Existen otras muchas posibilidades de influir sobre la cohesión y las propiedades de adhesión de estos adhesivos de la Compañía National Starch & Chemical (Durotak 387-2510, 387-2516), por ejemplo a través de reticulantes de titanio, o por la adición de sólidos tales como Aerosil o talco que, en otros sistemas, han dado un resultado eficaz en otros sistemas (documento JP 2000 04447), o por la adición de otros polímeros tales como silicona, resinas, poliisobutilenos (documentos WO 9902141, WO 9300058); no obstante, cuando se utiliza solamente el adhesivo Durotak 387-2510 citado anteriormente, el uso de titanato de polibutilo ofrece los mejores resultados, lo que fue sorprendente. Aparentemente, se consigue una clase especial y desconocida de incorporación del principio activo en las cavidades provocadas por la reticulación del copolímero de acrilato, sin que produzca ningún tipo de fijación o inclusión irreversible. Esto se pone también de manifiesto por el hecho de que cuando se agrega titanato de polibutilo a una formulación con fentanilo se obtiene, tal como se muestra en la tabla, una fuerza de adhesión *in vitro* de aproximadamente 3 N/25 mm, mientras que en el caso de placebo, es decir, la formulación sin fentanilo, éste

posee una fuerza de adhesión que es superior en un factor de 2 (6 N/25 mm).

La incorporación del reticulante de titanio requiere una cierta habilidad por parte del experto. Dependiendo de la fuente de origen del titanato de polibutilo, puede ser necesario incorporarlo de formas diferentes. Por ejemplo, el reticulante de Aldrich (Alemania) se puede agregar simplemente, después de disolverlo en una cantidad determinada de etanol, a la masa adhesiva que contiene el principio activo en un solo paso. Ahora bien, si se procede de la misma forma con el reticulante de Syntex (Vertec®, Reino Unido), en el laminado aparecen partículas de color marrón al cabo de varias semanas. Por esta razón, este reticulante se debe disolver previamente en heptano, agregar a continuación etanol (en una proporción de mezcla de 60:40), para dar una solución reticulante al 3%. Esta solución se añade lentamente, y agitando vigorosamente, a la composición fuertemente tamizada que contiene el principio activo. Sólo de este modo se obtiene tras el almacenamiento una matriz impecable.

Se recomienda al experto que lleve a cabo ensayos previos para garantizar que la adición del reticulante se efectúe de forma cuidadosa, de manera que no se produzca una degradación aumentada de fentanilo y, sobre todo, que no aparezca la impureza D (Farmacopea Europea). Este producto aparece incluso bajo condiciones de almacenamiento acelerado al cabo de tan sólo 1 mes a 40°C/75% de humedad relativa, en una cantidad de aproximadamente 1% referida a fentanilo. Si se homogeneiza primero el reticulante en la composición adhesiva exenta de principio activo y sólo entonces se agrega el principio activo disuelto, se debería obtener un laminado libre de impurezas D.

Adicionalmente, el soporte de la matriz juega un papel importante sobre las propiedades de aplicación. Dado que en el caso de la máxima dosificación con un índice de liberación de 100 µg de fentanilo por hora, el sistema transdérmico alcanza un tamaño de al menos 40 cm², que es considerable, resulta conveniente una cierta flexibilidad que facilite su utilización.

Se analizaron diversos materiales de película transparentes que, a partir de la química de los materiales, se extendieron hasta el PET (poliéster), BOPP (polipropileno de orientación biaxial), PE (polietileno, poliolefinas), PU (poliuretano) y PS (copolímero de poliestireno). Igualmente importante, en este sentido, fue determinar el grado de migración que muestra fentanilo con respecto a estos materiales. Se demostró que PU no alcanzó ninguna cohesión con la matriz adhesiva, siendo por lo tanto inadecuado. El PE mostró propiedades de uso muy apropiadas, pero en un plazo menor que 1 mes a 40°C/75% de humedad relativa se produjo una migración de aproximadamente 8 a 10% del principio activo en esta película de soporte, que dejó de estar disponible para la absorción transcutánea. Puesto que, como materia prima, el fentanilo tiene un costo muy elevado, no se quiso tener que recurrir a un aumento de la producción para compensar esta pérdida. Otro motivo por el que dicho incremento resultaría inapropiado es que la cantidad de fentanilo que migra en la película se modifica con el tiempo. No se detectó migración en PET, seguido de BOPP, que también es preferible gracias a una flexibilidad algo mayor.

Como película de protección se utiliza una película de poliéster siliconado ya conocida por el experto, por ejemplo, Hostaphan RN 100, de Mitsubishi, Alemania, con siliconización de tipo easy/easy. La película de protección no debe ser excesivamente delgada (al menos 36 µm de espesor, preferentemente 100 µm de espesor), de forma que el paciente pueda manipular con facilidad incluso los sistemas de 30 cm² o mayores.

Los sistemas terapéuticos dérmicos según la invención están formados, preferentemente, por una capa exterior impermeable para el principio activo, una capa adhesiva que contiene el principio activo, que está fijada a la capa exterior, y una capa de protección desprendible.

Esta forma más simple de sistema terapéutico dérmico se puede fabricar de manera conocida para el experto, mezclando una solución del adhesivo o de una combinación de adhesivos con el principio activo en un disolvente de bajo punto de ebullición, aplicando esta mezcla de forma uniforme sobre una capa de protección desprendible, eliminando cuantitativamente el disolvente por calentamiento, y recubriendo el producto obtenido con un soporte. La capa adhesiva aplicada, que contiene el principio activo, tiene un espesor de 20 hasta 500 µm.

Los siguientes ejemplos de realización sirven para explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo según la invención 1:

A 23,44 g de una solución al 42% (m/m) de un adhesivo de acrilato (Durotak 387-2510, National Starch & Chemical B.V., Zutphen, Países Bajos) se agregan lentamente, bajo agitación vigorosa, 0,056 g de titanato de polibutilo en forma de una solución al 3% que comprende heptano y alcohol etílico en proporción de 60:40, y se homogeneizan los componentes. A esto se agregan 1,1 g de fentanilo, disuelto en 11,4 g de etanol. Después de agitar durante una hora, se homogeneiza la composición adhesiva y, seguidamente, se extiende con un rascador sobre una película de poliéster siliconado, de 100 µm de espesor (FL 2000 100 µ, 1-S, Loparex B.V., Apeldoorn, Países Bajos), con un espesor de capa húmeda de 310 µm. Después de secar (10 min a 70°C y 5 min a 100°C), se recubre el laminado transparente y homogéneo con una película de poliéster (Hostaphan RN15, Mitsubishi, Frankfurt, Alemania). Un parche de un tamaño de 10 cm², con un peso de matriz de 55,0 g/m², contiene 5,5 mg de fentanilo.

Ejemplo 2:

A una mezcla de 6,29 g de una solución al 42% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 387-2510 y 0,86 g de una

solución al 38,3% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 87-4089, se agrega una solución de 0,33 g de fentanilo en 3,7 g de etanol. Después de agitar durante una hora, se homogeneiza la solución y, a continuación, se aplica con un rascador sobre una película de poliéster siliconado de 100 µm de espesor (FL 2000 100 µ, 1-S, Loparex B.V., Apeldoorn, Países Bajos), con un espesor de capa húmeda de 400 µm. Después de secar (15 min a 70°C), el laminado ligeramente turbio se recubre con una película de BOPP (Trespaphan NAA 40 µm, Frankfurt, Alemania). Un parche de un tamaño de 10 cm², con un peso de matriz de 55,0 g/m², contiene 5,5 mg de fentanilo.

Ejemplo 3:

A una mezcla de 4,71 g de una solución al 42% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 387-2510 y 2,58 g de una solución al 38,3% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 87-4089, se agrega una solución de 0,33 g de fentanilo en 3,7 g de etanol. La solución se homogeneiza mediante agitación durante una hora y, a continuación, se extiende con un rascador sobre una película de poliéster siliconado de 100 µm de espesor (FL 2000 100 µ, 1-S, Loparex B.V., Apeldoorn, Países Bajos), con un espesor de capa húmeda de 400 µm. Después de secar (15 min a 70°C), el laminado ligeramente turbio se recubre con una película de BOPP (Trespaphan NAA 40 µm, Frankfurt, Alemania). Un parche de un tamaño de 10 cm², con un peso de matriz de 55,0 g/m², contiene 5,5 mg de fentanilo.

Ejemplo 4:

A una mezcla de 3,54 g de una solución al 42% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 387-2510 y 3,87 g de una solución al 38,3% (m/m) del adhesivo de acrilato Durotak 87-4089, se agrega una solución de 0,33 g de fentanilo en 3,7 g de etanol. La solución se homogeneiza mediante agitación durante una hora y, a continuación, se extiende con un rascador sobre una película de poliéster siliconado de 100 µm de espesor (FL 2000 100 µ, 1-S, Loparex B.V., Apeldoorn, Países Bajos), con un espesor de capa húmeda de 400 µm. Después de secar (15 min a 70°C), el laminado ligeramente turbio se recubre con una película de BOPP (Trespaphan NAA 20 µm, Frankfurt, Alemania). Un parche de un tamaño de 10 cm², con un peso de matriz de 55,0 g/m², contiene 5,5 mg de fentanilo.

El ejemplo de realización siguiente demuestra que el parche fabricado según la invención es bioequivalente al producto original Durogesic en un estudio comparativo y cruzado de biodisponibilidad, llevado a cabo en 6 voluntarios sanos, después de aplicar ambos parches durante sendos periodos de 3 días:

La formulación correspondió a la del ejemplo según la invención 1, con la excepción de que en lugar de la película de poliéster (Hostaphan RN15, Mitsubishi, Frankfurt, Alemania), el recubrimiento se efectuó con una película de BOPP (Trespaphan NAA 40 µm, Trespaphan, Frankfurt, Alemania). Cada parche fabricado, con un tamaño de 10 cm² y un peso de matriz de 55,0 g/m², contuvo 5,5 mg de fentanilo. El preparado de comparación fue el parche de membrana de 25 µg Durogesic®.

Los resultados cinéticos se reproducen en la tabla siguiente:

Nombre	Ejemplo según la invención 1 STD Fentanilo 25	Parche de membrana Durogesic® 25 µg
AUC (0-72 h)	26,723 pg/ml*h	24,911 pg/ml*h
Cmax	496 pg/ml	499 pg/ml
Tmax	33 h (9 h)	42 h
Picos de C	24 – 42 h	30 – 71,8 h
Absorción	Algo más rápida	-
Velocidad de liberación	Igual	-
Biodisponibilidad (AUC)	107,2% (89-129,3%)	Algo menor
Biodisponibilidad (Cmax)	99,5% (80,1-123,5%)	Igual
Anova covarianza (AUC) n=6	15,2	-
Anova covarianza (Cmax) n=6	17,7%	-

La tolerancia cutánea y los efectos secundarios fueron comparables para los dos productos.

El gráfico de la Figura 1 muestra la evolución del nivel en sangre de ambos productos.

Las condiciones de secado indicadas en los ejemplos fueron las mismas que se utilizan a escala de laboratorio para la fabricación de los parches. En la producción a mayor escala, las condiciones pueden variar. Por ejemplo, a escala de la planta piloto, el producto se hizo pasar por un túnel de secado con 4 zonas de secado a una velocidad de 2 m/min, en el que las distintas zonas tienen temperaturas de 40°C, 60°C, 90°C y 120°C. Una vez más, en la fabricación a escala industrial pueden predominar otras condiciones que se deben determinar en el curso de ensayos de escalado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico, compuesto por una capa exterior impermeable para el principio activo, una capa adhesiva que comprende el principio activo, adherida a la capa exterior y que comprende fentanilo como principio activo, y una capa de protección desprendible, caracterizado por una capa adhesiva de copolímero de acrilato, que carece de aceleradores de la penetración, en donde la capa adhesiva es un copolímero de acrilato básico, compuesto por unidades derivadas exclusivamente de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo y acrilato de 2-hidroxietilo, con titanato de polibutilo en un nivel de 0,1% hasta 1% calculado en base molar, como reticulante, y caracterizado por un espesor de la capa adhesiva dentro del intervalo de 20 hasta 500 μm .
- 10 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado por un contenido en fentanilo en una concentración de 0,1 hasta 30% en peso, más especialmente 5 hasta 18% en peso, con respecto al peso de la matriz adhesiva con principio activo.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 y/o 2, caracterizado por un contenido residual en disolvente de fentanilo, más en particular alcohol etílico, menor que 0,25% en peso, con respecto al peso de la matriz adhesiva con principio activo.
- 20 4. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por una matriz adhesiva de copolímero de acrilato que se puede obtener por secado a una temperatura de aproximadamente 70°C o a una temperatura superior a 70°C.
5. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por un copolímero de acrilato como matriz adhesiva según la reivindicación 1, obtenible por reticulación de los grupos hidroxilo de los copolímeros de acrilato y la subsiguiente adición del principio activo.
6. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por un contenido en titanato de polibutilo del orden de 0,4% hasta 0,6%, calculado en base molar.
- 25 7. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por una capa exterior a base de polipropileno, más especialmente por una película de polipropileno de orientación biaxial en direcciones longitudinal y transversal.
8. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores, caracterizado por una capa exterior a base de poliéster, más en particular por un tejido de poliéster.
9. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la capa exterior está diseñada como soporte de la matriz.

Nivel en sangre de fentanilo (media; n=6 voluntarios)

