

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 930644 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **930644**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61L 15/44
A61M 37/00
B29C 65/08**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.08.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

14.02.1992 US 837456

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Rudella, Michael D., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä transdermaalisten lääkkeenantojärjestelmien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av transdermala läkemedelsavgivningssystem

Menetelmä ultraäänellä saumattujen transdermaalisten lääkkeenantosysteemien valmistamiseksi

- Tämä keksintö koskee menetelmää transdermaalisten lääkkeenantosysteemien valmistamiseksi. Tarkemmin sanoen, se koskee menetelmää saumata tai liittää yhteen transdermaalisten lääkkeenantosysteemien eri laminaarisia komponentteja.
- 10 Tunnetaan eri tyyppisiä transdermaalisia lääkkeenantosysteemejä (TTS). Yksinkertaisimmissa muodoissaan nämä ovat matriisimonoliittityyppisiä systeemejä ja "membraanisäkkityyppisiä" systeemejä. Monoliittityyppisessä on aktiivinen aine mukana kiinteässä tai puolikiinteässä aineessa
- 15 (joka kykenee säilyttämään muotonsa pienessä tai kohtalaisessa paineessa), joka on valettu tai liimattu taustakerrokseen, joka ei päästä läpi aktiivista ainetta. Liima-aine voi olla aktiivista ainetta sisältävän kerroksen koko paljaan pinnan (taustakerroksen vieressä olevan
- 20 pinnan vastakkaisella puolella) päällä tai vain sen reunan alueen päällä tai ympärillä. "Säkkityyppisessä" systeemissä on aktiivista ainetta läpäisemätön kerros ja toinen kerros (aktiivista ainetta läpäisevä) liitettynä siihen siten, että nämä kaksi kerrosta rajoittavat aktiivisen aineen massalle säiliön, joka sisältää aktiivisen aineen koostumusta.

- "Säkkityyppisissä" transdermaalissa lääkkeenantosysteemeissä on ainakin kaksi komponenttia, jotka pitää saumata
- 30 yhteen, yleensä siten, että aktiivinen aine tai aktiivisen aineen koostumus on paikallaan liittämisvaiheen aikana. Monoliittisysteemeissä ei monoliittisella materiaalilla ole liimaominaisuuksia lainkaan tai sen liimaominaisuudet ovat riittämättömät kaupallisten tuotteiden
- 35 laatustandardeihin nähden. Sen vuoksi aktiivista ainetta sisältävä materiaali täytyy kiinnittää taustakerrokseen vaihtoehtoisin keinoin, kuten saumaamalla tai liimaamalla

liima-aineen avulla, tai päällystämällä toisella kerroksella, joka sitten kiinnitetään taustakerrokseen.

Edellä mainittujen transdermaalisten lääkkeenantosysteemien tuotannossa on käytetty kuuma- ja painesaumaustekniikoita, joko yksinään tai erilaisina yhdistelminä. Nämä tekniikat on havaittu hyväksyttäviksi sellaisten tuotteiden valmistamisessa, jotka ovat säädösten mukaan hyväksyttäviä ja täyttävät laadunvarmistusvaatimukset, mutta tekniikoissa on merkittäviä haittoja, joiden voittaminen parantaa tällaisten systeemien tuotantoa ja tekee systeemeistä itsessään luotettavampia.

On olemassa rajoitettu valikoima liima-aineita, jotka varmistavat sauma-alueiden sopivan eheyden ja jotka eivät vaikuta aktiivisen aineen koostumuksen komponentteihin tai niiden annosteluun säiliöstä. Saumaustarkoituksiin käytettävät liima-aineet eivät saa läpäistä aktiivisen aineen koostumusta, jotta ne pitävät aktiivisen aineen koostumuksen systeemin sisällä eivätkä muodosta säiliötä, johon aktiivinen aine ensisijaisesti migroituu varastoinnin aikana. Tällainen migraatio johtaa annosteluominaisuuksiin, jotka poikkeavat niistä ominaisuuksista, joita varten tuote oli suunniteltu, ja se johtaa epätoivottuun eräkohtaiseen vaihteluun.

Aktiivista ainetta läpäisemättömät liima-aineet ovat usein saumausmenetelmiin sopimattomia. Siinä tapauksessa, että liima-aine on kosketuksissa sen systeemin osan kanssa, jonka kautta aktiivisen aineen on tarkoitettu diffundoituvan, systeemin annosteluominaisuudet poikkeavat aiotuista toimintaominaisuuksista.

Painesauhaus eliminoi ne ongelmat, jotka liittyvät luonnostaan kemialliseen saumaukseen, koska painesauhausessa ei tarvitse välittää kemiallisesta vuorovaikutuksesta saumasaineiden ja aktiivisen aineen välillä eikä

- ole huolta aktiivisen aineen asiaankuulumattomasta migraatiosta saumausaineisiin. Painesaumolla on kuitenkin omat niihin liittyvät ongelmansa. Käytettäessä painesauhasta aktiivisen aineen koostumus saattaa helposti
- 5 muuttaa paikkaansa ja saumattavat materiaalit voivat murtua. Lisäksi, kun yritetään välttää aktiivisen aineen koostumuksen siirtymistä vahingossa, sauma voi asettua kohtaan joka on hieman kauempana keskikohdasta, mikä johtaa sellaisen tilan syntymiseen, johon aktiivisen
- 10 aineen koostumus saattaa migroitua säiliöalueen sisällä. Tämä saattaa johtaa eravuuksiin systeemin toiminnassa riippuen systeemin asennosta varastoinnin ja käytön aikana.
- 15 Vaihtoehtoinen saumaustekniikka, kuumasaumaus, voittaa myös ne ongelmat, jotka liittyvät liimasaumaukseen, mutta tuo mukanaan muita ongelma-alueita. Kuumasaumausmenetelmässä (tai kuumamuottimenetelmässä) teräksinen saumaustuotti, jolla on määrätty geometria, kuumennetaan lämpötila-alueelle, joka on merkittävästi korkeampi kuin saumattavien termoplastisten materiaalien sulamispiste.
- 20 Korkeat muottilämpötilat ovat välttämättömiä, jotta voidaan varmistaa lämmön tunkeutuminen termoplastisten materiaalien läpi ja saadaan aikaa sulaminen sauma-alueella.
- 25 Menetelmään liittyvät ongelmat ovat ne, että liiallinen lämpö aiheuttaa laminaattimateriaalien kutistumista ja vääristymistä. Koneen nopeus ja muotin lämpötila ovat suhteessa toisiinsa siten, että toimittaessa suurella nopeudella tarvitaan korkeita muottilämpötiloja, jolloin
- 30 laminaattimateriaali, jolla on matalin sulamispiste saattaa valua ulos saumausalueelta ennen kuin sauma voi muodostua ja näin terminen sidos heikkenee. Sulanut termoplastinen materiaali pysyy hydraulisessa tilassa lyhyen ajan sen jälkeen, kun muotti on vedetty pois, minä aikana
- 35 jännitysvoimat saattavat aiheuttaa laminaattimateriaalin erkaantumista siten heikentäen saumaa. Lopuksi, kuumasaumaussysteemit ovat rajoitetut niihin komponentteihin

(mukaan lukien aktiivisen aineen koostumus), jotka kestävät käytettyjä lämpötiloja ilman merkittävää degradaatiota.

- 5 Siten keksinnön tarkoituksena on tarjota transdermaalisten lääkkeenantosysteemien saumausmenetelmä, jolla voidaan välttää edellä mainitut tunnettujen saumausmenetelmien ongelmat.
- 10 Keksinnön toinen tarkoitus on tarjota transdermaalisen lääkkeenantosysteemin saumauskeinot, jotka vähentävät kaupallisessa tuotannossa hylättyjen systeemien prosentuaalista osuutta verrattuna edellä esitettyjen aiempien tekniikoiden mukaan valmistettujen systeemien tuotantoon.
- 15 Vielä keksinnön tarkoituksena on tarjota transdermaalisen lääkkeenantosysteemin saumauskeinot, jotka sallivat tällaisten systeemien saumaukseen käytettävien koneiden suuren nopeuden ilman liiallista lämmitystä.
- 20 Nämä ja muita tavoitteita on yllättäen saavutettu menetelmällä, jossa transdermaalisen lääkkeenantosysteemin komponentit saumataan yhteen käyttäen ultraäänihitsausta.
- 25 Keksintö koskee menetelmää valmistaa transdermaalisen lääkkeenantosysteemi, jossa on taustakerros ja toinen kerros, mainitun toisen kerroksen ollessa kosketuksessa mainittuun taustakerrokseen ja liimattuina siihen saumamalla, mainitun systeemin edelleen sisältäessä aktiivista ainetta, joka sijaitsee mainitussa toisessa kerroksessa tai säiliöalueella, jota rajoittavat mainittu taustakerros ja mainittu toinen kerros, mainitun taustakerroksen ollessa läpäisemätön mainitulle aktiiviselle aineelle ja mainitun toisen kerroksen ollessa mainittua aktiivista
- 30 ainetta tai mainitun aktiivisen aineen aktivoitua muotoa läpäisevä. Jokainen kerroksista voi olla yksittäinen
- 35 kerros tai multilaminaatti. Toinen kerros voi olla muo-

dostettu membraaniksi ja ellei toisella kerroksella jole liimaominaisuuksia, tarvitaan liimaava lisäkerros, joko reuna-alueelle tai osalle toisen kerroksen sitä pintaa, joka on etäisimpänä taustakerroksesta, tai liima-

5 aine molemmille tällaisille alueille. Irrotettava suoja peittää toisen kerroksen paljasta osaa kunnes suoja poistetaan, kun transdermaalista laitetta käytetään potilaalle. Siten keksintö koskee transdermaalisen saumausta tarvitsevan lääkkeenantosysteemin valmistamista, kun

10 sauma muodostetaan ultraääntä käyttäen.

Käytännöllisesti katsoen keksintöä voidaan käyttää valmistettaessa mitä tahansa transdermaalista lääkkeenantolaitetta, jossa tarvitaan sauma ultraäänellä saumautuvien komponenttien välille.

15

Ultraäänellä saumautuvat materiaalit, jotka ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisella menetelmällä saumattaviksi erilaisiksi komponenteiksi, sisältävät termoplastiset kalvot. Edullisesti nämä termoplastiset aineet ovat

20 joko amorfisia tai kiteisiä. Keksinnön mukaisesti käytettävät erittäin edulliset kiteiset kalvot sisältävät rajoituksetta eteenivinyyliasetatiin, fluoripolymeerit, polyamidit, polybuteenin, polyesterin, polypropeenin,

25 polyeteenin, polyvinyyliasetatiin ja näiden monomeerien seosten kopolymeerit. Sopivat kopolymeerit sisältävät polymeerit, joissa on kaksi tai useampia eri monomeerejä, jotka on valittu edellisen lauseen polymeerien monomeereistä. Erittäin edulliset amorfiset materiaalit sisältävät

30 akryyliselluloosan, polystyreenin, polyvinyylidikloridin, polyvinyylidikloridin ja kopolymeerit, jotka sisältävät ainakin kaksi eri monomeeriä, jotka on valittu yllä mainittujen amorfisten polymeerien monomeereistä. Kaikkein edullisimmat materiaalit sisältävät eteenivinyyliasetatiin, polyesterin ja polyeteenin.

35

Kun joko taustakerros tai toinen kerros itsessään on

multilaminaatti, vain niiden sellaisten pintojen, jotka ovat kosketuksissa toisiinsa, on koostuttava ultraäänellä saumautuvasta materiaalista, joka on tämän keksinnön mukaisesti käyttökelpoinen. Jos kuitenkin niin halutaan, voi mikä tahansa muista multilaminaattien komponenteista olla ultraäänellä saumautuva.

Tämän keksinnön mukaisesti mikä tahansa yleisesti kuvattu kerros tai materiaali voi olla yksittäinen materiaali tai komposiittilaminaatti, jossa ainakin yksi laminaatin komponenteista on edellä kuvattua materiaalia ja pysyy paikallaan aiottujen lopputulosten saavuttamiseksi. Esimerkiksi aina kun mainitaan ultraäänellä saumautuva materiaali, tuo materiaali voi olla yksittäinen materiaali tai sen laminaatti muiden materiaalien kanssa, edellyttäen että osa sellaista ultraäänellä saumautuvaa materiaalia, joka on tarkoitettu ultraäänellä saumata, on käytettävissä tällaista saumausta varten. Kun laminaatti sisältää useampia kuin yhden ultraäänellä saumautuvan materiaalin, vain yhden tällaisista ultraäänellä saumautuvista materiaaleista tarvitsee olla käytettävissä, jotta voidaan muodostaa keksinnön mukainen saumaus.

Aktiiviseksi aineeksi tai aktiivisen aineen esiasteiksi voidaan valita mikä tahansa transdermaalisesti annettavissa oleva yhdiste, joka itsessään on systeemisesti aktiivinen tai joka voi metaboloitua in vivo aktiiviseksi aineeksi. Aktiivinen aine tai aktiivisen aineen esiasteet voidaan valita myös ihoaktiivisista aineista ja niiden esiasteista. Nämä aineet on rajoituksetta edullista valita seuraavista: tuberkuloosilääkeaineet kuten isoniatsidi ja rifampiini; analgeetit, kuten fentanyyli ja sufentanili; lihasrelaksantit kuten baklofeeni; β -adrenergisiin reseptoreihin vaikuttavat aineet ja astmalääkkeet kuten teofylliini, formoteroli ja terbutaliini; steroidit kuten estradioli, progesteroni, noretisteroniasetaatti, metyyli-testosteroni ja deoksikortikosteroni; antikolinergit

kuten skopolamiini ja metyylliskopolamiini; verisuonia laajentavat aineet kuten nitroglyseriini; verenpainetta alentavat aineet kuten metoprololi; antihistamiinit kuten triprolidiini, tripelennamiini ja difenhydramiini; ko-
 5 linergiset aineet kuten arekoliini; keskushermostostimulantit kuten metyyllifenidaatti ja niketamidi; angiotensiinikonvertaasin estäjät kuten benatsepriili ja benatseprilaatti; nikotiini, fysostigmiini ja naloksoni.

- 10 Edullinen lääkeryhmä käytettäväksi tämän keksinnön menetelmän mukaisista valmistetuissa systeemeissä on fentanyyli, sufentaniili, terbutaliini, formoteroli, teofylliini, estradioli, noretisteroniasetaatti, progesteroni, skopolamiini, nitroglyseriini, triprolidiini,
 15 tripelennamiini, difenhydramiini, arekoliini, nikotiini, benatsepriili ja benatseprilaatti.

Tämän keksinnön mukaisten transdermaalisten systeemien valmistusmenetelmässä ultraäänellä saumattavat komponentit tuodaan kosketukseen toistensa kanssa ja ultraäänisäteilyä käytetään siten, että saadaan aikaan saumaus kontaktialueella. Käytetty taajuus on alueella n. 18
 20 kHz - n. 22 kHz, edullisesti n. 19 kHz - n. 21 kHz, vielä edullisemmin n. 20 kHz. Ultraäänisäteilyä voidaan käyttää vaihtelevia aikoja ja rajoituksetta edullisesti käytetään aikaa välillä n. 350 msek - n. 950 msek, edullisemmin n. 450 msek - n. 750 msek. Tämän keksinnön mukaisessa erittäin edullisessa suoritusmuodossa käytetään myös painetta saumausalueella oleellisen osan siitä ajasta, jolloin
 25 käytetään ultraäänisäteilyä. Tämä voima on rajoituksetta edullisesti välillä n. 90 kg - n. 300 kg, edullisemmin n. 150 kg - n. 250 kg ja edullisimmin n. 175 kg - 225 kg. Pienemmätkin paineet ovat hyväksyttäviä, jos niitä halutaan käyttää. Ultraäänisäteily tuotetaan nk. ultraäänihitsauslaitteilla kuten sellaisilla, joita markkinoi
 30 Branson Corp., erityisesti millä tahansa 900-sarjan laitteella.

Kaikki muut keksinnön mukaisten transdermaalisten systeemien komponentit voidaan valita sopivalla tavalla transdermaalisia lääkkeenantosysteemejä koskevasta julkaistusta kirjallisuudesta. Koska ultraäänisaumaustekniikka sallii tarkan kontrollin, se sopii myös transdermaalisissa lääkkeenantosysteemeissä käytettävien ensisijaisesti puhkeavien saumojen muodostamiseen. Valikoidusti heikommät saumat, joiden on tarkoitus puhjeta, voidaan tehdä kontrolloimalla erikseen ultraäänitehoa, jota käytetään sauma-alueiden tietyillä kohdilla. Käyttämällä lyhyempiä ultraäänitaajuuden käyttöaikoja ja pienempiä paineita kuin ei-puhkeaville saumoille, saadaan lopputulokseksi haluttuja valikoidusti puhkeavia saumoja. Kun systeemin saumaukseen ei käytetä painetta, ultraäänisaumauksen taajuuden käyttöaika puhkeavia saumoja valmistettaessa ei saisi olla korkeampi kuin 90 % arvosta, jota on käytetty pääsaumoille, edullisesti ei enemmän kuin 75 % ja edullisimmin ei enempää kuin 60%. Kun pääsaumojen saumaukseen käytetään painetta yhtäaikaan ultraäänin kanssa, puhkeavia saumoja voidaan luoda käyttäen painetta ja ultraäänisaumauksen taajuuden käyttöaikoja siten että niiden tulo ei ole suurempi kuin 90 %, edullisesti ei suurempi kuin 75 % ja edullisimmin ei suurempi kuin 60 % siitä, mikä on pääsaumoille käytetyn paineen ja ultraäänitaajuuden käyttöajan tulo.

Ultraäänisäteilyllä tuotetut saumat ovat merkittävästi erilaisia kuin kuumamuotilla tuotetut saumat mitä tulee saumausprosessin aikana sauma-alueelta poistyyntyneen termoplastisen materiaalin sijaintiin ja siirtymisen jälkeiseen kiinteytymiseen. Ultraäänisaumauksen aikana värähtely sulattaa välittömästi termoplastisen materiaalin, joka on suorassa kontaktissa saumaustyökaluihin. Ultraäänivärähtely pakottaa osan sulanutta materiaalia poistumaan kontaktialueelta ja kiinteytymään kohdekalvojen rajapintaa pitkin, mikä tehokkaasti vahvistaa saumausta vuotoväyliä vastaan. Ultraäänisaumaussyklin aikana

kiteinen termoplastinen materiaali sulaa välittömästi ultraäänienergiaa käytettäessä ja kiinteytyy samalla hetkellä, kun ultraäänienergian käyttö lopetetaan. Jos läsnä on amorfisia materiaaleja, ultraääntä jaksotetaan ja se pannaan pois päältä, niin että paine ylläpidetään, jolloin sulanut materiaali voi kiinteytyä ennen kuin puristuspaine poistetaan. Molemmissa tapauksissa lopputuloksena on hermeettinen sauma, jota vahvistaa kohdemateriaalien rajapintaa pitkin kulkeva, jatkuva muovihelminauha.

Esimerkit

Seuraavat esimerkit on esitetty vain keksinnön havainnollistamiseksi, eivätkä ne rajoita vaaditun keksinnön suoja-alaa.

Esimerkki 1

Ultraäänellä saumautuva laminaatti (nitroglyseriiniä läpäisemätön), jota on saatavissa kauppanimellä Scotch-pack 3M Corp.:lta, ja joka vastaa ensimmäistä taustakerrosta ja joka käsittää pigmentoitua polyeteeniä, polyesteriä, höyrypäälystettyä alumiinioksidia, eteenivinyyliasettaattia, annostellaan alemmasta aukirullaimen kelasta ja syötetään transdemaalisten systeemien valmistuskoneeseen. Ultraäänellä saumautuva laminaatti, joka käsittää eteeni-vinyyliasettaatti -kopolymeerikalvon, joka vastaa toista kerrosta, silikoniliimaa ja irrotettavan polyesterisuojan, annostellaan ylemmästä aukirullaimen kelasta ja syötetään transdermaalisten lääkkeenantosysteemien valmistuskoneeseen.

Samalla kun molemmat laminaatit viedään läpi valmistuskoneesta, nitroglyseriiniä sisältävää koostumusta annostellaan annosteluyksiköstä taustakerroslaminaatin ultraäänellä saumautuvalle pinnalle. Nitroglyseriinikoostumuk-

sen annostelun jälkeen toisen laminaatin ultraäänellä saumautuva pinta tuodaan kosketukseen ensimmäisen laminaatin ultraäänellä saumautuvan pinnan kanssa, josta nitroglyseriinikoostumus täyttää osan. Höllästi aseteltu
5 systeemi tuodaan sitten ultraäänisaumauslaitteeseen, jossa nitroglyseriinikoostumuksen levitysalue kohdistetaan tarkasti urospuolisen pyörivän saumausmuotin ennaltamääritettyjen saumauskuvioiden mukaan muotin sijaitessa ensimmäisen laminaatin alla. Kärkikappale, joka sijaitsee
10 ensimmäisen laminaatin päällä ja joka on kohdistettu muotin kanssa, ja muotti lähestyvät toisiaan niin että saumauksen suorittamiseksi käytetään n. 180 kg voimaa, samalla kun kärkikappaleen välittämä ultraäänivoima on n. 20 kHz. Saumauksen jälkeen saumatut systeemit kulkevat
15 stanssauspaikalle, jossa valmiiksi tehdyt systeemit leikataan kalvoista pyörivillä stansseilla ja vastaanottokela poistaa jätteet.

Esimerkki 2

20

Ultraäänellä saumattu transdermaalinen lääkkeenantosysteemi tehdään analogisella tavalla esimerkin 1 kanssa. Aktiiviseksi aineeksi valitaan estradioli. Taustakerros on laminaatti, joka sisältää polyesteriä ja eteenivinyyliasetaatia.
25

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä transdermaalisen lääkkeenantosysteemin valmistamiseksi, mainitun systeemin sisältäessä taustakerroksen ja toisen kerroksen, mainitun toisen kerroksen ollessa kosketuksissa mainitun taustakerroksen kanssa ja tähän liimattuna saumauksella, mainitun laitteen edelleen käsittäessä aktiivisen aineen, joka sijaitsee mainituksa toisessa kerroksessa tai mainitun taustakerroksen ja mainitun toisen kerroksen rajoittamalla alueella, ja mainitun taustakerroksen ollessa läpäisemätön mainitulle aktiiviselle aineelle ja mainitun toisen kerroksen ollessa mainittua aktiivista ainetta tai mainitun aktiivisen aineen aktiivista muotoa läpäisevä, t u n n e t t u siitä, että saumat on muodostettu käyttäen ultraäänisäteilyä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty ultraäänisäteily on välillä n. 18 kHz - n. 22 kHz.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty ultraäänisäteily on välillä n. 19 kHz - n. 21 kHz.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty ultraäänisäteily on n. 20 kHz.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ultraäänisäteilyn käyttöaika on välillä n. 250 msek - n. 950 msek.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ultraäänisäteilyn käyttöaika on välillä n. 450 msek - n. 750 msek.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ultraäänisäteilyn käyttöaika on välillä n. 450 msek - n. 750 msek.

n e t t u siitä, että ultraäänisäteilyä käytetään oleellisesti yhtäaikaisesti voiman kanssa, joka on välillä n. 90 kg - n. 300 kg.

- 5 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että ultraäänisäteilyä käytetään oleellisesti yhtäaikaisesti voiman kanssa, joka on n. 150 kg -
n. 250 kg.
- 10 9. Transdermaalinen lääkkeenantosysteemi, t u n n e t -
t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 1
mukaisella menetelmällä.