

Clarke, Mod

COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-010701-00008-0000

Fecha: 2010-04-26 09:23:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

P-755

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Exp. 06-30701

Re: Expediente No. 06.010.701

Solicitud de patente a nombre de GRÜNENTHAL GMBH.

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 875 notificado por fijación en lista el 29 de enero de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0281, me permito manifestar lo siguiente.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 36 reivindicaciones y el resumen en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la reivindicación 1 se cambió el término utilizado "de al menos 500 N" por el término "de 500 N o más". Con el fin de que sea claro que la cantidad mínima de fuerza que se debe hacer es de 500 N.

1.2 En el resumen se corrigió la reemplazó la expresión errada "termoformada sin extrusión" por el término correcto "termoformada mediante extrusión".

1.3 Se anexa la figura No. 1 del documento original en la solicitud nacional.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se dan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 0281

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

1346
1348 1399

2. Claridad

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que con el cambio realizado en la reivindicación 1, queda cabalmente atendida y superada la objeción del señor examinador.

De otra parte, en relación con la expresión "*sin alteración de la coloración*", respetuosamente nos permitimos decir que dicha frase no es un resultado a alcanzar dentro de la cláusula 1. De hecho, la misma se encuentra en la parte del preámbulo de la reivindicación por lo cual se entiende que no es una característica principal de la solicitud. Por consiguiente, solicitamos que sea retirada esta objeción.

3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 0281 que "*El Estado de la Técnica más cercano es D1, que da a conocer formulaciones farmacéuticas a prueba de abuso (Ver página 1, líneas 5-18) (Ver página 3) (Ver página 4, líneas 1-5) (Ver página 6, líneas 13-21). Entre las formas de dosificación, pueden ser entre otras de liberación controlada en tabletas, tabletas cubiertas o una formulación multiparticulada (Ver página 11, líneas 8-12); perlas cubiertas (Ver página 12, líneas 3); de matriz (Ver página 15), y formas de dosificación osmótica (Ver páginas 30-34).*

Las formas de dosificación controlada pueden contener opcionalmente partículas, donde el agente aversivo puede ser incorporado en las partículas o puede ser incorporado en una tableta o en una cápsula. (Ver página 11, líneas 13-17);

La cubierta empelada en las formulaciones de liberación controlada son capaces de producir un film continuo y fuerte que es capaz de soportar pigmentos y otros aditivos (ver página 11, último párrafo)

Entre las formulaciones de matriz se encuentran las de liberación sostenida con una capa de liberación controlada, donde se incluyen los principios activos (Ver página 15, líneas 16-17), auxiliares de formulación (Ver página 18, líneas 13-15), polímeros de liberación sostenida (Ver página 15, líneas 18-22, ver página 16, líneas 1-6) y opcionalmente puede incluir un aglutinante el cual puede ser seleccionado de ceras naturales o sintéticas (Ver página 16, 6-11) y las cuales pueden ser preparadas por granulación perfusión (Ver página 19, líneas 11-12).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que especifica la dureza de al menos 500N para el componente (C) y (D).

El hecho de incluir el parámetro de la dureza en las composiciones que se daban a conocer en D1, causa que se dificulte o impida la pulverización de las formas de administración con principios activos susceptibles de abuso.

El Problema Técnico Objetivo era cómo obtener una forma de administración termoformada sin extrusión donde se dificulte o impida la pulverización de las formas de administración con principios activos susceptibles de abuso.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, pues enseña tabletas de matriz hidrofílica que contienen entre otros como polímero óxido de polietileno, los cuales se emplean en liberación controlada y que presentan una dureza entre 10 y 30kN para las formulaciones enseñadas (Ver columna 2, página 1114).

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "obtener una forma de administración termoformada sin extrusión a prueba de abuso con una dureza de al menos de 500N para el componente (C) y/o (D)", variaría "las proporciones del polímero con el fin de obtener

una dureza de al menos 500N (0.5KN) como se revela en **D2**, en las composiciones que se enseñan en **D1**, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud, con una dureza de al menos de 500N. Por tanto, el hecho que sea la tableta más dura, no hace que sea inventiva. La reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2-30, no mencionan alguna característica que haga inventiva a la forma de administración de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo."(El resaltado es nuestro)

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos manifestar que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado evidente la combinación de los documentos **D1** y **D2** toda vez que **D2** no se encuentra dirigido a un problema similar como el de la solicitud en estudio, es decir, el proporcionar formas de dosificación de las cuales no se pueda pulverizar el ingrediente activo susceptible de abuso. De hecho, **D2** ni siquiera trata de resolver un problema parecido.

Más aún, dirigimos la atención del señor examinador al hecho que las formas de dosificación de la presente invención no habían sido conocidas en la técnica anterior, es decir, no se conocían formas de dosificación que pudieran prevenir de manera amplia el abuso mediante vía parenteral, nasal y oral de un ingrediente activo susceptible de abuso, gracias a que con la novedosa composición de las formas de dosificación reclamadas se alcanza durezas de 500N o más.

En ese orden de ideas, es claro que la presente invención se encuentra dirigida a la provisión de una forma de dosificación para ingredientes activos susceptibles de abuso, mediante las cuales se pueda asegurar el efecto terapéutico deseado cuando se administran de manera correcta, pero que de dicha forma farmacéutica no pueda ser posible convertir el ingrediente activo, en una forma adecuada para su abuso, mediante la pulverización de la forma de dosificación que lo contiene.

Dicho objetivo ha sido alcanzado por la materia objeto de la presente reivindicación 1, es decir, a través de la forma de dosificación que muestra una fuerza mínima de rompimiento de 500N ó más.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se distinguen las formas de dosificación convencionales en que debido a su fuerza de rompimiento, las primeras no pueden ser pulverizadas, por ejemplo mediante su molienda en un mortero. Esto virtualmente impide el abuso parenteral u oral y más en particular, el abuso intravenoso que puedan hacer los pacientes con el ingrediente activo.

Típicamente las tabletas convencionales tienen una fuerza de rompimiento por debajo de 200 N. Los procesos para la fabricación de las forma de dosificación no proporcionan formas de dosificación que muestren una fuerza de rompimiento de por lo menos 500N, es decir, que se requieran fuerzas de más de 500N para su pulverización.

En ese orden de ideas, es importante tener presente que es un adelanto muy especial lograr tabletas con una fuerza de rompimiento de al menos 500N, teniendo en cuenta que las formas tradicionales se pueden pulverizar con la simple presión de la tableta mediante un golpe seco. A fin de ilustrar esto de una manera simple y práctica, es interesante notar que la fuerza fisiológica promedio de masticado es de aproximadamente 220 N, es decir, que las formas convencionales pueden ser masticadas espontáneamente y por tanto pulverizadas por los dientes de un sujeto.

En clara contraposición, las formas de dosificación de la solicitud en estudio no pueden ser masticadas y por lo tanto tampoco pueden ser pulverizadas mediante la acción de masticado, lo cual hace que le quede muy difícil a una persona tratar de volver polvo una forma de dosificación de la solicitud para luego disponer de ella para abuso de tipo parenteral, nasal o intravenoso. En el anexo 1, atentamente nos permitimos adjuntar una copia del artículo "Task-dependence of Activity /Bite-Force Relations and its impact on Estimation of Chewing Force From EMG" de Proeschel y colaboradores publicado en J. Dent Res 81(7).464-468, 2002 que sustenta lo anteriormente expuesto en el sentido de que la fuerza de masticado para el ser humano es de alrededor de 220 N.

Adicionalmente, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente 9.81 m/s^2 , 500 N corresponde a la fuerza gravitacional de más de 50 kilogramos, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención resisten el peso de más de 50 kg. En este caso, es como si a una tableta de la invención se le aplicara la fuerza de dos bultos de cemento y aún no se lograra romper la tableta.

En ese orden de ideas, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que las propiedades mecánicas de la forma de dosificación, particularmente de la fuerza de rompimiento, no puede ser automáticamente alcanzada simplemente por el procesamiento de una mezcla de todos los componentes por medio de métodos convencionales para la preparación de forma de dosificación farmacéuticas tal como la compresión directa de una mezcla en polvo. La importancia de este

Ex.	Composición		Molde de extrusión		Velocidad de revolución [rpm]	Caudal [g/min]	Fuerza de rompimiento [N]
	ingrediente	[peso-%]	T [°C]	Ø [mm]			
2	Tramadol HCl	25.88	120	9	100	16.66	219
	Elhocoel Standard 10 Premium	70.05					
	Elhocoel Standard 17 Premium	15.12					
	Asido esteárico	2.50					
3	Tramadol HCl	45.00	120	9	100	25	> 500
	Óxido de polietileno (Mw 1 x 10 ⁵)	35.00					
	Hipromelosa (Mw 1 x 10 ⁵)	10.00					
	PEG 6000	10.00					
4.1	Tramadol HCl	35.00	120	9	100	33.33	238
	Óxido de polietileno (Mw 2 x 10 ⁵)	20.00					
	Hipromelosa (Mw 1 x 10 ⁵)	35.00					
	PEG 6000	10.00					
4.2	Tramadol HCl	25.00	120	9	100	16.66	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2 x 10 ⁵)	40.00					
	Hipromelosa (Mw 1 x 10 ⁵)	25.00					
	PEG 6000	10.00					
4.3	Tramadol HCl	25.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2 x 10 ⁵)	55.00					
	Hipromelosa (Mw 1 x 10 ⁵)	10.00					
	Marcogol 6000	10.00					
4.4	Tramadol HCl	20.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2 x 10 ⁵)	60.00					

1352
1354/405

Los ejemplos 1, 2, 4.1 y 5.1 (resaltados con gris) no proporcionaron formas de dosificación que tengan fuerza de rompimiento de por lo menos 500N.

Como de demuestra de la tabla anteriormente presentada, las forma de dosificación que tienen una fuerza de rompimiento de por lo menos 500N, únicamente són aquella que se pueden obtener de:

- ✓ unos componentes adecuados,
- ✓ unas cantidades adecuadas y
- ✓ condiciones adecuadas

En concordancia con lo anterior, no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia, que se lograran formas de dosificación más duras a partir del empleo de la sustancia polímero (C) dentro de la composición. Por consiguiente, la reivindicación 1 tiene todas las características técnicas que hacen que la forma de dosificación sea inventiva y por consiguiente las reivindicaciones dependientes de ella también cumplen a cabalidad con este requisito.

Finalmente, es deseo del solicitante señalar que aunque es conciente del principio de independendia entre oficinas de Propiedad Intelectual en el mundo, el indicio de que otras solicitudes extranjeras correspondientes hayan sido ya concedidas es un indicativo de que la solicitud en estudio es merecedora de tal privilegio. A continuación se permite informar los países donde ha sido concedida esta solicitud.

País	Solicitud No.	Patente No..
CN	2004 80028967.5	ZL20048002896 7.5
EP	04 763 834.1	1 658 055
HK	06112947.3	1095082
MX	PA/a/2006/001 453	261148
PE	755-2004	4866
RU	2006 106 726	2 354 357
ZA	2006/01087	2006/01087

Adicionalmente, desea el solicitante señalar que en Europa, se mantienen las reivindicaciones como fueron originalmente presentadas a pesar de las oposiciones que se presentaron luego de que la invención fue concedida.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

MRA

ANEXO 1

Artículo: "Task-dependence of Activity /Bite-Force Relations and its impact on Estimation of Chewing Force From EMG" de Proeschel y colaboradores publicado en J. Dent Res 81(7).464-468, 2002 que sustenta que la fuerza de masticado para el ser humano es de alrededor de 220 N.

RESEARCH REPORTS

Clinical

P.A. Proeschel* and T. Morneburg

Department of Prosthodontics, University Dental Clinic,
University of Erlangen-Nürnberg, Glueckstrasse 11, D
91054 Erlangen, Germany; *corresponding author,
peter.proeschel@rzmail.uni-erlangen.de

J Dent Res 81(7):464-468, 2002

Task-dependence of Activity/ Bite-force Relations and its Impact on Estimation of Chewing Force from EMG

ABSTRACT

Estimation of chewing force from electromyograms (EMGs) calibrated in isometric biting yielded strikingly high force values. We tested the hypothesis that EMG-based force predictions are excessive because of differing activity/bite-force relations in mastication and isometric biting. In nine patients, unilateral bite forces and EMGs of 4 elevator muscles were recorded during chewing and isometric clenching on a bite-fork. We estimated chewing force by substituting chewing EMGs of each muscle into isometric activity/bite-force regressions. The estimates were compared with actual chewing forces recorded by intra-oral transducers. In all muscles except the balancing-side masseter, the activity/bite-force ratio was significantly higher in chewing than in isometric biting. The actual mean chewing force amounted to 220 N, while EMG-based estimates ranged from 273 to 475 N, depending on the muscle used for estimation. The results indicate that different activity/force characteristics in dynamic and isometric biting can cause overestimation when chewing force is predicted from masticatory EMGs.

KEY WORDS: activity/bite-force relation, mastication, clenching, estimated chewing force.

INTRODUCTION

Craniomandibular tissues are exposed to considerable forces during mastication. Since excessive loading could be involved in oral disease and material damage, simple means for the assessment of masticatory forces were sought. So that extensive incorporation of intra-oral sensors could be avoided, it was proposed that the chewing force be calculated from muscle activities calibrated in force units (Hagberg, 1987). In this method, EMGs and bite forces recorded during isometric clenching on a bite-fork were correlated by linear regression. The activity of a particular muscle obtained during mastication was then substituted for the EMG variable in the activity/bite-force regression. This procedure yielded surprisingly high force estimates of up to 600 N (Slagter *et al.*, 1993; Proeschel *et al.*, 1994; Tate *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001) that strongly exceeded chewing forces recorded by intra-oral transducers (Anderson and Picton, 1958; De Boever *et al.*, 1978; Lundgren and Laurell, 1986; Jäger *et al.*, 1989; Mericske-Stern *et al.*, 1992; Schindler *et al.*, 1998). Because of this discrepancy, the validity of the EMG-estimation method has been questioned, and possible limitations have been discussed in the studies cited above. However, until now, EMG-based force estimates have not been verified in comparison with actual occlusal loads on an intra-individual level. Validity of the EMG method requires as-yet-unestablished equal activity/bite-force relations in mastication and in isometric biting. Different working/balancing activity ratios in the two biting tasks (Proeschel and Raum, 2001) indicated a possible violation of this pre-condition. The present study therefore aimed to examine activity/bite-force relations in unilateral chewing and in isometric biting and to compare EMG-based force estimates with actually recorded masticatory loads.

MATERIALS & METHODS

Subjects

Nine patients (eight female, one male, mean age 52 ± 8 yrs) who had been treated with three-unit bridges supported by two ITI implants (Straumann, Waldenburg, Switzerland) volunteered for the study. All subjects gave informed consent to submit to the experimental protocol as approved by the ethics committee of our medical faculty.

The bridges covered the chewing center of one quadrant, starting from the first or second premolar. The restorations had been worn for 6 mos without complaints. None of the patients showed signs or symptoms of craniomandibular disorders.

Experimental Procedures

In each person, the original implant abutments were replaced by 2 abutments equipped with strain-gauges (Type FAE-02W-35-S6; BLH, Heilbronn, Germany). Experimental details are described in a previous paper (Morneburg and Proeschel, 2002). Briefly, 4 vertical rectangular walls were cut into each abutment at right angles. Each wall carried a strain gauge with the sensitive direction aligned along the abutment axis. The 2 strain gauges on opposing buccal and oral walls of each abutment were wired in line and constituted the resistance of a Wheatstone

Received November 13, 2001; Last revision May 1, 2002;
Accepted May 15, 2002

quarter-bridge connected to a carrier frequency amplifier (TF19, Hellige, Freiburg, Germany). With this wiring, forces acting along the abutment axis were amplified, while horizontal force components could be widely suppressed. The mesiodistal pairs of strain gauges were not used for the present study. Duplicates of the patients' bridges were set onto the instrumented abutments. Electromyograms of right and left masseter and anterior temporalis muscles were recorded with the use of bipolar Ag/AgCl surface electrodes (Hellige) with 2-cm distance between electrodes. Prior to electrode attachment, the skin was cleaned with alcohol and rubbed with grinding paper for the reduction of impedance. The raw EMGs were filtered (from 10 to 5 KHz), full-wave-rectified, and root-mean-square-integrated with a 40-msec time constant (Digital EMG system 1500[®], Disa, Denmark).

Measurement of Bite Force and EMG

In the mastication tasks, the patients chewed winegum unilaterally (Goldbären, Haribo, Bonn, Germany) on the side of the bridge. The EMG and force channels were scanned for 20 sec at a rate of 100 Hz by means of an A/D converter (6944A Multiprogrammer, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) controlled by a desktop computer (HP9826, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA). The force signals arising from the 2 abutments were summed to give the total vertical chewing force acting on the bridge. This allowed us to measure the chewing force without leakage regardless of the site of force impact on the surface of the bridge (Morneburg and Proeschel, 2002).

For isometric biting, an electronic bite-fork (Proeschel and Raum, 2001) was inserted in place of the test food between the bridge and the antagonistic teeth. The patients clenched intermittently in a chewing-like rhythm, with peak loads alternating from low levels up to maximum bite force. For isometric contractions to be ensured, the teeth had to maintain steady contact with the bite-fork, which induced a jaw separation of about 6 mm. The electromyograms and the force signals of the bite-fork and the instrumented abutments were sampled and processed in the same way as in the chewing tasks. The force readings from the bite-fork and the instrumented bridges differed by less than $\pm 4\%$. For evaluation, only the bridge recordings were used. The bite-fork mainly served to simulate the experimental conditions of the previous studies in which muscle activities had been calibrated by subjects' clenching on the bite-fork only (Proeschel *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001).

Evaluation of Data and Statistics

The peaks of the unilateral bite force recorded in each chewing or clenching task were related to the peak activities of each muscle by linear regression. The strengths of the relationships were characterized by Pearson correlation coefficients (*r*-values). As an alternative measure for the relationship, we determined an activity/bite-force ratio by dividing the mean peak activity of each muscle by the mean peak force obtained in each chewing or clenching task. To test the validity of EMG-based force estimation, we substituted the mean peak chewing activity for *A* in the regression equation $F = mA + b$, determined from isometric bite-fork clenching. Since this was done for each muscle, 4 muscle-related estimates of the chewing force *F* were obtained in each subject. The estimates were compared with the mean peak chewing force measured by the instrumented bridges. Results are given as mean $\pm$ standard deviation in the text and as mean $\pm$ standard error in the graphs. Student's *t* test for paired data was applied for the examination of mean value differences for significance on the 1% level.

RESULTS

Relationships between Bite Force and Muscle Activities

In isometric clenching, the mean *r*-values of the 4 muscles ranged between 0.71 ± 0.24 and 0.85 ± 0.1 . The mean *r*-values in mastication were significantly lower in each muscle and amounted to between 0.4 ± 0.2 and 0.49 ± 0.23 . There were no significant differences between the *r*-values of different muscles in either of the 2 biting tasks. Some typical examples of the correlations are displayed in Fig. 1. The mean activity/bite-force ratios of the working-side masseter, the working-side temporalis, and the balancing-side temporalis were between 1.5 and 2 times higher in chewing than in clenching ($p < 0.01$) (Fig. 2). In contrast, the activity/bite-force ratio of the balancing-side masseter was not significantly different in the 2 biting tasks. The chewing activities exceeded the clenching activities in all muscles (Fig. 2). The working-side masseter activity in chewing was 2 times higher ($p < 0.01$) than in clenching, while the balancing-side activity was insignificantly enhanced by a factor of 1.2. The temporalis activities were enhanced by factors of 1.4 or 1.9, respectively ($p < 0.01$).

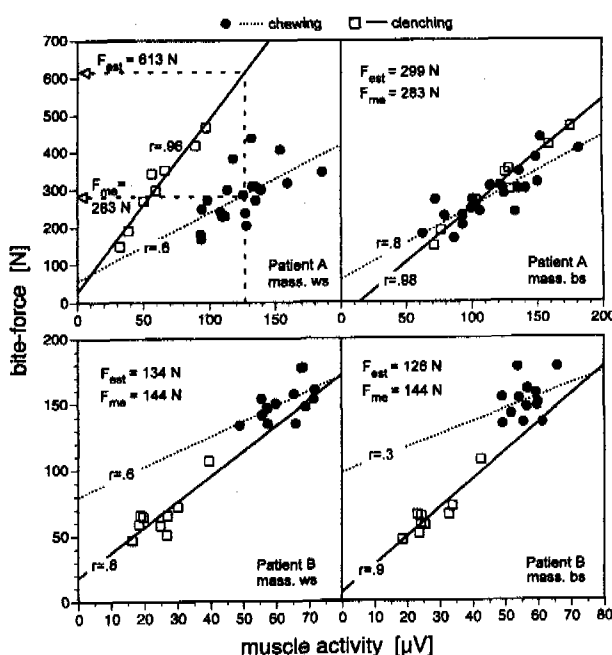


Figure 1. Examples of activity/bite-force relations in two selected patients with the activity used as the independent variable. F_{est} and F_{me} denote estimated and measured chewing forces. **Patient A:** Working-side masseter (mass. ws) showing a strong correlation in clenching on the bite-fork ($r = 0.96$) but a weak one in chewing ($r = 0.6$). The mean activity/bite-force ratio was higher in chewing ($0.45\text{ }\mu\text{V/N}$) than in clenching ($0.23\text{ }\mu\text{V/N}$), resulting in overestimation of chewing force (613 N) when the mean chewing activity ($128\text{ }\mu\text{V}$) was substituted into the activity/bite-force regression of clenching. Dashed arrows elucidate the estimation procedure. Balancing-side masseter (mass. bs) showed good correlations and almost equal activity/bite-force ratios ($0.41\text{ }\mu\text{V/N}$, $0.39\text{ }\mu\text{V/N}$) in both biting tasks. Hence, the estimated chewing force deviated by only about 5% from the measured force. **Patient B:** Weak correlations in chewing because of missing small forces. However, in both muscles, activities per unit bite-force in the 2 biting tasks were similar, resulting in fairly correct force estimations.

1356
1358-409

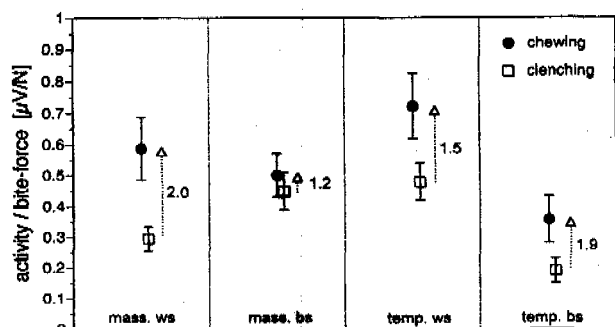


Figure 2. Group means and standard errors ($N = 9$) of activity/bite-force ratios for each muscle. Data next to the arrows indicate the factor by which the activity/bite-force ratio in chewing exceeded the activity/bite-force ratio in clenching. Since the bite-force cancels out, these factors also indicate the chewing/clenching ratios of the absolute activities. Abbreviations: mass = masseter, temp = temporalis, ws = working side, bs = balancing side.

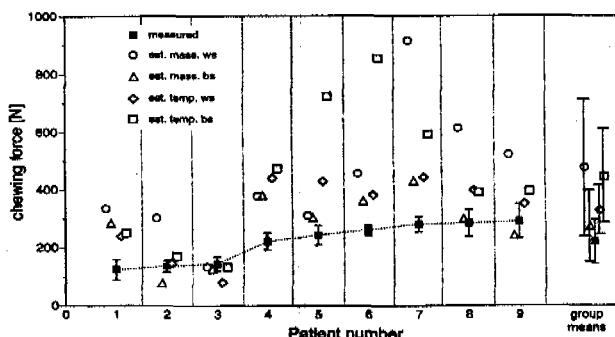


Figure 3. Actually measured masticatory forces with standard errors and forces estimated from the chewing activities of the 4 muscles in all subjects. Patients are arranged according to ascending values of measured forces (connected for the sake of clarity). The right-most compartment shows group means and standard errors ($N = 9$) of measured and estimated chewing forces. Patients #8 and #3 correspond to patient A and patient B of Fig. 1. Standard errors of measured forces are based on the number of chewing cycles performed during the recording period. The number of cycles varied interindividually between $N = 12$ and $N = 32$. Estimated forces have no error bars, because only one value could be obtained per patient and muscle. Abbreviations: est = estimated chewing force, mass = masseter, temp = temporalis, ws = working side, bs = balancing side.

EMG-based Force Estimates vs. Measured Forces

The actual loads acting on the bridges during chewing varied interindividually between 125 N and 290 N, with a group mean of $220 \text{ N} \pm 67 \text{ N}$ (Fig. 3). The group mean of the clenching force amounted to $236 \text{ N} \pm 92 \text{ N}$. In eight patients, the clenching force was bigger than or equal to the chewing force. Only one rather cautious subject (Fig. 1, patient B; and Fig. 3, number 3) exerted a smaller force in clenching than in mastication. The EMG-based force estimates (Fig. 3) were, in most cases, considerably higher than the measured forces and depended on the muscle. A deviation of less than 15% between estimated and measured chewing forces was obtained from the activity of 5 muscles in three persons (numbers 2, 3, and 8). In one subject (Fig. 1, patient B; Fig. 3, number 3), the force estimates from 3 muscles coincided approximately with the measured chewing force.

From working-side masseter activities, a group mean force of $475 \text{ N} \pm 248 \text{ N}$ was estimated. A likewise high value of $442 \text{ N} \pm 245 \text{ N}$ was obtained from the balancing-side temporalis activity. A more moderate prediction of $329 \text{ N} \pm 125 \text{ N}$ resulted from the working-side temporalis. The balancing-side masseter provided $273 \text{ N} \pm 123 \text{ N}$, which came closest to the group mean of the actual chewing force of 220 N. Except for the balancing-side masseter, all differences between EMG-based force estimates and measured chewing forces were significant.

DISCUSSION

Because of the complicated experimental procedures, our study was confined to a relatively small number of cases. However, in view of the limited data on activity/bite-force relationships in human mastication (Ahlgren and Öwall, 1970), the results may provide some new information. The activity/bite-force relations in isometric clenching were weaker than those observed in dentate non-patient groups (Bakke *et al.*, 1989; Slagter *et al.*, 1993; Tate *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001). This may be due to stressful experimental conditions, such as artificial teeth and cables, that might have influenced neuromuscular control in the patients. The activity/bite-force relations in mastication were significantly weaker than in clenching. The correlation coefficients were similar to those reported by Ahlgren and Öwall but were smaller than r -values found in symmetric jaw closing against a simulated food resistance (Ottenhoff *et al.*, 1996). Weak correlations in mastication have been explained by activation of deeper muscle sections that are possibly not strongly correlated with the EMGs of the superficial portions (Hylander and Johnson, 1989). The tumbling bolus and various jaw-closing directions in mastication could perhaps trigger a random activation of such muscle portions. This may not apply to isometric biting, where the jaw and the bite-fork are at rest. A rather trivial cause for weak correlations was the lack of low chewing force peaks in some patients, which could lead to more or less horizontal regressions (Fig. 1, patient B). The weak activity/bite-force relations in chewing do not allow conclusions to be drawn concerning the quality of relations between activity and muscle forces (Hylander and Johnson, 1989). In contrast to the subjects of Ahlgren and Öwall, a few of our patients revealed quite good correlations, with r -values up to 0.85 (Fig. 1). Such stronger relationships were not common to all muscles but could appear together with weak correlations in the same person (Fig. 1, patient A).

With respect to the validity of EMG-based force estimates, the activity/bite-force ratios (Fig. 2) were more useful than the regression analysis. These ratios clearly showed that muscle activity associated with a certain bite force was considerably higher in chewing than in isometric biting. A similar observation was reported for sums of elevator muscle activities (Schindler *et al.*, 1998). Our study, in addition, revealed that the enhancement of activity per unit bite-force in chewing depended on the muscle and on its function as a working- or balancing-side elevator. The obvious task-dependence of activity/bite-force ratios violates the validity of masticatory-force-estimation from EMG, in particular when only 1 muscle is used in this procedure (Hagberg, 1987; Slagter *et al.*, 1993; Proeschel *et al.*, 1994; Tate *et al.*, 1994). If the respective muscle generates higher activity per unit bite-force in mastication than in isometric biting, the masticatory force will be overestimated when the chewing EMG is used in the isometric activity/bite-force regression. Just as illustrated in

1359-1410

- Ottenhoff FA, van der Bilt A, van der Glas HW, Bosman F (1992). Peripherally induced and anticipating elevator muscle activity during simulated chewing in humans. *J Neurophysiol* 67:75-83.
- Ottenhoff FA, Van der Bilt A, Van der Glas HW, Bosman F, Abbink JH (1996). The relationship between jaw elevator muscle surface electromyogram and simulated food resistance during dynamic condition in humans. *J Oral Rehabil* 23:270-279.
- Proeschel P, Raum J (2001). Preconditions for estimation of masticatory forces from dynamic electromyograms and isometric bite-force/activity relations of elevator muscles. *Int J Prosthodont* 14:563-569.
- Proeschel P, Ohkawa S, Hardtmann G, Ott RW (1994). Zur Möglichkeit der Kaukraftabschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatoren. *Dtsch Zahnärztl Z* 49:37-40.
- Pruim GJ, Ten Bosch JJ, De Jongh HJ (1978). Jaw muscle EMG-activity and static loading of the mandible. *J Biomechan* 11:389-395.
- Schindler HJ, Stengel E, Spieß WEL (1998). Elektromyographische Aktivität, Kraftentwicklung und Kinematik beim Kauen fester Nahrungstexturen. *Dtsch Zahnärztl Z* 53:551-556.
- Slagter AP, Bosman F, van der Glas HW, van der Bilt A (1993). Human jaw-elevator muscle activity and food comminution in the dentate and edentulous state. *Arch Oral Biol* 38:195-205.
- Tate GS, Throckmorton GS, Ellis E 3rd, Sinn DP, Blackwood DJ (1994). Estimated masticatory forces in patients before orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 52:130-136.
- Trainor PG, McLachlan KR, McCall WD (1995). Modelling of forces in the human masticatory system with optimization of the angulations of the joint loads. *J Biomechan* 28:829-843.
- Van Eijden TM, Brugman P, Weijs WA, Oosting J (1990). Coactivation of jaw muscles: recruitment order and level as a function of bite force direction and magnitude. *J Biomechan* 23:475-485.

patient A (Fig. 1), this caused the high number of excessive force estimates (Fig. 3). The different activity/bite-force ratios in the 2 motor tasks could reflect different activity/muscle-force relations as well as different combinations of muscle and reaction forces facilitated by the redundancy of the craniomandibular force system (Van Eijden *et al.*, 1990). In the latter case, a valid estimation of chewing force from EMG would require a three-dimensional force-model in which all involved muscle and reaction forces could be considered together (Hatcher *et al.*, 1986; Trainor *et al.*, 1995). Data provided by one of these models (Hatcher *et al.*, 1986) allow for a rough estimate of occlusal and temporomandibular joint loads based on the activities found in our patients: If muscle forces in chewing would be enhanced (with respect to clenching) by the same factors (chewing/clenching activity ratios in Fig. 2) as muscle activities, the chewing force derived from the cited model would exceed the clenching force by 30 to 40%. This would contradict our experimental finding of equal mean forces in both biting tasks. A hypothetical depressor counteraction could, in principle, reduce the masticatory force. However, compensation of bite-force by antagonistic co-activation was found only in isometric biting (Pruim *et al.*, 1978; Miles and Madigan, 1983) but not in chewing. These considerations indicate that increased muscle activities in chewing could hardly be associated with proportionately increased muscle forces. Rather, they imply task-dependent relations between muscle activities and muscle forces and thus between muscle activities and bite-forces. Higher muscle activities *per unit* bite-force were observed in biting with smaller jaw gaps than with bigger ones (Manns and Spreng, 1977; Lindauer *et al.*, 1993). Likewise, isotonic contractions of limb muscles are known to produce more activity than isometric contractions (Komi, 1973). Additional muscle activity was also evoked when the neuromuscular system could anticipate a counteracting force during jaw closing (Ottenhoff *et al.*, 1992). Such effects could be relevant, since opposing teeth approach a distance of about 0.5 mm in chewing (Proeschel and Raum, 2001) but remain separated by 6 mm in clenching on the bite-fork. Further, the contraction in chewing is partly non-isometric, and the neuromuscular system may anticipate the resistance of food during the closing movement. These features could possibly explain a general increase of muscle activity *per unit* bite-force in chewing. However, since no specific side preference could be assigned to the quoted effects, the asymmetric enhancement of the masseter EMGs remains puzzling. Side-related differences in activity/bite-force relations could be provoked by oblique bite-force directions (Van Eijden *et al.*, 1990; Mao and Osborn, 1994). The asymmetric increase of activity/bite-force ratios in our patients would roughly comply with activity/bite-force relations obtained for a medially directed bite-force in a previous study (Van Eijden *et al.*, 1990). Analysis of the present data, however, provides no information concerning the direction of peak force during chewing.

In summary, the prediction of chewing force from dynamic EMGs and isometric activity/bite-force relations usually resulted in considerable overestimation. The reason for this was that a certain bite-force in chewing was associated with higher muscle activity than the same bite-force in clenching. The surplus masticatory activity differed between muscles and was smallest for the balancing-side masseter. Biomechanical considerations suggest that the higher muscle activity in chewing was not associated with likewise higher muscle forces. This should be considered in all attempts to model occlusal or temporomandibular joint loads using EMG data obtained from chewing.

ACKNOWLEDGMENTS

This investigation was supported by the Wilhelm-Sander-Foundation, Germany, Grant No. 86.027.1. The authors thank Mrs. Jean Rickwood for English-language editing of the manuscript. A preliminary report of this study was given as an oral presentation at the 21st Conference of the Society of Oral Physiology ("Store Kro Club"), May 13-16, 1999, Gothenburg, Sweden.

REFERENCES

- Ahlgren J, Öwall B (1970). Muscular activity and chewing force: a polygraphic study of human mandibular movements. *Arch Oral Biol* 15:271-280.
- Anderson DJ, Picton DCA (1958). Masticatory stresses in normal and modified occlusion. *J Dent Res* 37:312-317.
- Bakke M, Michler L, Han K, Möller E (1989). Clinical significance of isometric bite-force versus electrical activity in temporal and masseter muscles. *Scand J Dent Res* 97:539-551.
- De Boever JA, McCall WD Jr, Holden S, Ash MM Jr (1978). Functional occlusal forces: an investigation by telemetry. *J Prosthet Dent* 40:326-333.
- Hagberg C (1987). The amplitude distribution of electromyographic activity in painful masseter muscles during unilateral chewing. *J Oral Rehabil* 14:531-540.
- Hatcher DC, Faulkner MG, Hay A (1986). Development of mechanical and mathematical models to study temporomandibular joint loading. *J Prosthet Dent* 55:377-384.
- Hylander WL, Johnson KR (1989). The relationship between masseter force and masseter electromyogram during mastication in the monkey *Macaca fascicularis*. *Arch Oral Biol* 34:713-722.
- Jäger K, Graber G, Schrütt L (1989). Aufbau und Test einer Meßkette zur Kaukraftmessung [Construction and testing of a strain gauge for measuring masticatory force]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 99:670-675.
- Komi PV (1973). Relationship between muscle tension, EMG and velocity of contraction under concentric and eccentric work. In: New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Desmedt JE, editor. Basel: Karger, pp. 596-606.
- Lindauer SJ, Gay T, Rendell J (1993). Effect of jaw opening on masticatory muscle EMG-force characteristics. *J Dent Res* 72:51-55.
- Lundgren D, Laurell L (1986). Occlusal force pattern during chewing and biting in dentitions restored with fixed bridges of cross-arch extension. I. Bilateral end abutments. *J Oral Rehabil* 13:57-71.
- Manns A, Spreng M (1977). EMG amplitude and frequency at different muscular elongations under constant masticatory force or EMG activity. *Acta Physiol Lat Am* 27:259-271.
- Mao J, Osborn JW (1994). Direction of a bite force determines the pattern of activity in jaw-closing muscles. *J Dent Res* 73:1112-1120.
- Mericske-Stern R, Geering AH, Bürgin WB, Graf H (1992). Three-dimensional force measurements on mandibular implants supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:185-194.
- Miles TS, Madigan ML (1983). Programming of antagonist muscle stiffness during masticatory muscle unloading in man. *Arch Oral Biol* 28:947-951.
- Morneburg T, Proeschel P (2002). Measurement of masticatory forces and implant loads. A methodological and clinical study. *Int J Prosthodont* 15:20-27.

1261 1359 1412

15

1/1

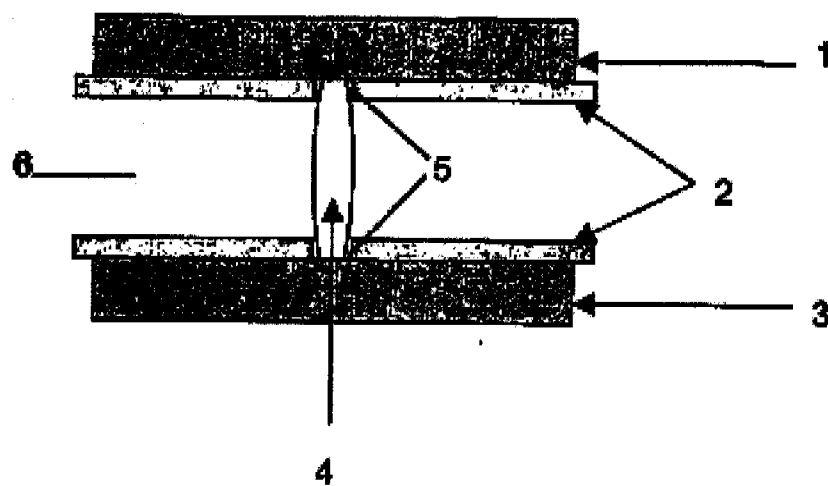


FIGURA 1

1363 ~~1366~~
1414

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración,
5 a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente una dureza de 500 N o más.
- 10 2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o peléis, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados
15 en cápsulas.
4. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los
20 mismos, preferiblemente óxido de polietileno.
5. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
6. Forma de administración según la reivindicación 5, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
- 25 7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
- 30 9. Forma de administración según la reivindicación 8, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnaúba o cera de abejas.

17

1364 1365
1415

liberación controlada.

28. Procedimiento para la preparación de una forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque

z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),

y) se calientan la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden mediante la aplicación de fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,

x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o

w) el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado se moldea en la forma de administración,

realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte.

29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque el mezclado de los componentes según z) tiene lugar ya en la extrusora a atmósfera de gas inerte.

30. Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque las mezclas según z) se extruden conjuntamente o por separado.

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una tobera con al menos un orificio.

32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque el extrudido se separa en unidades mediante golpeo.

33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido tiene forma de barra y, con ayuda de rodillos de calandria de movimiento inverso, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, y se moldea y se separa en unidades.

34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido que se puede separar en unidades se peletiza o se compacta en comprimidos.

35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 34, caracterizado porque se utiliza una atmósfera de gas inerte de nitrógeno.

18

10. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de 500 N o más.
- 5 11. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el principio (A) activo es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
12. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
- 10 (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- 15 (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- (f) al menos una sustancia amarga.
- 20 13. Forma de administración según la reivindicación 12, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
14. Forma de administración según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más constituyentes de al menos una droga con sustancias picantes.
- 25 15. Forma de administración según la reivindicación 14, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangas Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).
- 30

1366 +364
1412

16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes está presente como un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.
- 5 17. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, 10 esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo 15 que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Médium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), 20 alginato sódico (Frimulsion ALG (E401) ®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma 25 xantan (Xantural 180®).
19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfin, nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptable, especialmente una base, una sal o solvato.
- 30 20. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un neuroléptico como antagonista de estimulantes,

20

1369 ~~1267~~
1420

RESUMEN

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada mediante extrusión, a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios activos susceptibles de
5 abuso, así como opcionalmente sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero sintético o natural con una dureza de al menos 500 N y un procedimiento para la preparación de la misma.