



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 648**

51 Int. Cl.:
G02C 7/10 (2006.01)
G02C 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03790601 .3**
96 Fecha de presentación : **28.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1546792**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Uso de un filtro óptico para la prevención de la supresión de melatonina por la luz en la noche.**

30 Prioridad: **28.08.2002 US 406306 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2010

73 Titular/es: **Melcort Inc.**
341 Deloraine Avenue
Toronto, ON M5M 2B7, CA

72 Inventor/es: **Casper, Robert;**
Wardrop, Jennifer;
Spilkin, Jonathan y
Solo, Peter

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 346 648 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de un filtro óptico para la prevención de la supresión de melatonina por la luz en la noche.

Sector de la invención

La presente invención se refiere al uso de un dispositivo para inhibir la luz supresora de la melatonina y en particular a un dispositivo para evitar la supresión de los niveles de melatonina que existen normalmente tras la exposición a luz de longitud de onda de amplio espectro en la noche.

Antecedentes de la invención

Una forma de contaminación ambiental que ha atraído el interés recientemente es la contaminación lumínica, en forma de intromisión de luz, la iluminación hacia arriba que oscurece el cielo nocturno y el resplandor o luz lateral que ciega de noche. Además, existen evidencias recientes de que la exposición a la luz en la noche puede tener efectos perjudiciales sobre la salud tanto de animales como de humanos. La secreción de melatonina a partir de la glándula pineal se ha implicado en la etiología de estos efectos adversos sobre la salud por la exposición a la luz en la noche.

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es la hormona principal de la glándula pineal y media en muchas funciones biológicas, particularmente aquellas que están controladas por la duración de la luz y la oscuridad. La melatonina se sintetiza a partir de triptófano a través de la serotonina, que es N-acetilada por la enzima N-acetil transferasa o NAT y, a continuación, es metilada por la hydroxi-indol-O-metil transferasa. La enzima NAT es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de melatonina y se incrementa por la norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas en la glándula pineal. La norepinefrina se libera de noche o en la fase de oscuridad a partir de estas terminaciones nerviosas. De esta forma, la secreción de melatonina está controlada principalmente por las fases de luz y oscuridad.

La secreción de melatonina en humanos es circadiana, con altos niveles en la noche y bajos niveles en la mañana. El ciclo de luz/oscuridad es un sincronizador de tiempo penetrante y prominente de la regulación del sistema de sincronización circadiano: en presencia de luz, la salida del Tracto Retinohipotalámico inhibe la síntesis de melatonina, mientras que la oscuridad la estimula.

Igual que las miríadas de ritmos circadianos en mamíferos (bebida y comida, ciclo de vigilia-sueño, temperatura, cortisol, corticosterona, etc.), el ritmo de la melatonina se genera por un marcapasos endógeno ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior (SCN). En humanos, el ritmo circadiano para la liberación de melatonina está estrechamente sincronizado con los horarios habituales de sueño. Usualmente, la secreción de melatonina comienza a las 21:00 horas (9 pm) y aumenta hasta un pico a las 02:00 horas (2 am) y a continuación cae hasta su punto más bajo a las 06:00 horas (6 am). Sin embargo, una característica curiosa del ritmo de melatonina es que se puede interrumpir de forma aguda por exposición a la luz. Se ha demostrado que la exposición a la luz en la noche subjetiva temprana retrasa la sincronización del reloj circadiano mientras que la exposición a la luz en la noche subjetiva tardía adelanta la sincronización del reloj. La exposición a la luz a cualquier hora suprime la secreción de melatonina.

El ritmo de secreción de melatonina cambia para los trabajadores por turnos, que eventualmente tienen una subida y bajada diferentes, en dependencia de su tiempo "normal" de descanso. Los viajeros entre diferentes zonas horarias sufren del denominado "jet lag", que en gran parte está relacionado con que su ciclo circadiano de melatonina está fuera de sincronización con la hora local. La supresión de la melatonina por la luz puede ocurrir de forma muy rápida en la fase oscura, con el retorno de la secreción rápidamente después de la suspensión de la luz. La exposición a la luz en medio del período de oscuridad da como resultado la supresión de los niveles de melatonina de hasta un 85%.

Todas las funciones de la melatonina aún no se han definido, pero esta hormona al parecer: 1) Sincroniza los ritmos circadianos del cuerpo, 2) Estimula la función inmune, 3) Inhibe el crecimiento de las células cancerígenas *in vitro*, y 4) Reduce la progresión y promoción del cáncer *in vivo*.

Algunas formas de cáncer, por ejemplo, algunos cánceres de mama y cánceres de próstata, son dependientes de hormonas. En el tubo de ensayo, la melatonina inhibe el crecimiento de tumores de células de cáncer de mama y en animales bloquea el crecimiento de cáncer de mama. Se ha demostrado recientemente que la melatonina es un potente antioxidante que secuestra radicales hidroxilo altamente reactivos y protege al ADN *in vitro* del daño por radicales libres. Este efecto es dependiente de la concentración. La actividad antioxidante puede ser una de las vías por la que la melatonina ayuda a prevenir los cánceres. La eliminación de la glándula pineal en animales puede incrementar el crecimiento de algunos cánceres. Por el contrario, mujeres con una profunda ceguera bilateral poseen niveles de melatonina elevados y una incidencia significativamente menor de cáncer de mama, tal como se describe en Hahn RA, *Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer* ("Ceguera bilateral profunda y la incidencia de cáncer de mama"), *Epidemiology* 1991; 2: 208-10.

Los estudios clínicos han demostrado que los trabajadores por turnos, que trabajan una parte de la noche o durante toda la noche en un ambiente iluminado, pueden tener tasas incrementadas de enfermedades cardíacas y de cáncer, tal como se describe en Kawachi I, y otros, *Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women* ("Estudio prospectivo del trabajo por turnos y el riesgo de enfermedades coronarias en mujeres"), *Circulation* 1995; 92: 3178-82 y Hansen J, *Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night* ("Riesgo de cáncer de mama entre mujeres que trabajan predominantemente de noche"), *Epidemiology* 2001; 12: 74-7.

Dos estudios epidemiológicos han determinado una relación entre la exposición a la luz en la noche y el riesgo incrementado de cáncer de mama. En un estudio descrito en Davis S, y otros, *Night shift work, light at night, and risk of breast cancer* ("Trabajo en el turno de noche, luz en la noche y riesgo de cáncer de mama"), *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1557-62, se compararon los casos de pacientes con cáncer de mama (n = 813), con edades entre 20-74 años, con individuos de control (n = 793) identificados por discado de números aleatorios y de similar edad. Se realizó una entrevista en persona para reunir información sobre hábitos de sueño y el ambiente de iluminación del

dormitorio en los 10 años anteriores al diagnóstico y la historia ocupacional de toda la vida. Los autores encontraron que el riesgo de cáncer de mama se incrementó entre los individuos que frecuentemente no dormían durante el período de la noche cuando los niveles de melatonina se encuentran usualmente en su valor máximo (OR = 1,14 por cada noche por semana; 95% CI = 1,01 a 1,28). El riesgo no se incrementó con el sueño interrumpido, acompañado por encender una luz. Hubo un indicio de riesgo incrementado entre los individuos con los dormitorios más luminosos. El trabajo por turnos en cementerios se asoció con un riesgo incrementado de cáncer de mama (OR = 1,6; 95% CI = 1,0 a 2,5), con una tendencia de riesgo incrementado con el aumento de los años y con más horas de trabajo por turnos en el cementerio por semana (P = 0,02). Los resultados de este estudio proporcionaron evidencias de que la exposición a la luz en la noche puede estar asociada con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los autores especularon que la exposición a la luz en la noche puede incrementar el riesgo de cáncer de mama al suprimir la producción en la noche de melatonina por la glándula pineal, que, a su vez, puede incrementar la liberación de estrógeno por los ovarios.

Se analizaron también los datos del Estudio de Salud de Enfermeras para buscar una conexión entre la luz en la noche y el riesgo de cáncer de mama. Los autores investigaron la relación entre el cáncer de mama y trabajar en turnos rotativos durante un seguimiento de 10 años en 78562 mujeres del Estudio de Salud de Enfermeras, descrito en Schernhammer E S, y otros, Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study ("Turnos rotativos nocturnos y riesgo de cáncer de mama en mujeres que participan en el estudio de salud de enfermeras"), J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1563-8. En 1988 se comprobó la información sobre el número total de años durante los cuales las enfermeras habían trabajado en turnos rotativos de noche de tres o más días por mes. Desde junio de 1988 hasta mayo de 1999, se documentaron 2441 episodios de cáncer de mama. Los autores observaron un incremento moderado en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que habían trabajado 1-14 años ó 15-29 años en turnos rotativos nocturnos. (RR multivariable ajustada = 1,08, [95% CI = 0,99 a 1,18] y RR = 1,08 [95% CI = 0,90 a 1,30], respectivamente). El riesgo aumentó aún más entre las mujeres que trabajaron 30 años o más en el turno de la noche (RR = 1,36; 95% CI = 1,04 a 1,78). La prueba de la tendencia fue estadísticamente significativa (P = 0,02). Ellos concluyeron que las mujeres que trabajaron en turnos rotativos de noche, como mínimo, de tres noches por mes, además de días y noches en ese mes, al parecer tenían un riesgo moderadamente incrementado de cáncer de mama después de períodos extendidos de trabajo en turnos rotativos de noche.

En todos los estudios clínicos, se pensaba que el efecto adverso de la exposición a la luz en la noche sobre el riesgo de cáncer actuaba a través de la supresión de los niveles de melatonina. Un estudio reciente examinó los efectos de diferentes longitudes de onda de la luz sobre la supresión de melatonina y los cambios de fase de los ritmos de melatonina salivar en humanos, descrito en Wright HR, y Lack LC, Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm ("Efecto de la longitud de onda de la

luz sobre la supresión y retraso de fase del ritmo de la melatonina"), Chronobiol Int 2001; 18: 801-8. Las longitudes de onda comparadas fueron 660 nm (rojo), 595 nm (ámbar), 525 nm (verde), 497 nm (azul/verde) y 470 nm (azul) y se administró luz de cada longitud de onda usando diodos emisores de luz equiparados para una irradiancia de 130 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Quince voluntarios participaron en cada una de las condiciones de longitud de onda y una condición de control sin luz, en la que cada condición se llevó a cabo durante dos noches consecutivas. Se colectaron muestras de saliva cada media hora desde las 19:00 hasta las 02:00 horas durante la noche 1 y hasta las 01:00 horas en la noche 2. Durante la primera noche se administró luz para las condiciones experimentales sólo desde la medianoche hasta las 02:00 horas. Se calcularon el porcentaje de supresión de melatonina en la noche 1 y el inicio de melatonina de luz tenue (*dim light melatonin onset* - DLMO) para cada noche. Las longitudes de onda más cortas de 470, 497 y 525 nm mostraron las mayores supresiones de melatonina, de 65% a 81%. Las longitudes de onda más cortas mostraron también los mayores retrasos de DLMO en la noche 2, en el intervalo de 27 a 36 min. Hubo una supresión mucho menor de melatonina por longitudes de onda mayores, tales como la luz roja o ámbar.

En un modelo de rata, la exposición a luz de diferentes longitudes de onda resultó también en hallazgos similares con relación a la supresión de melatonina, tal como se describe en Honma S, y otros, Light suppression of nocturnal pineal and plasma melatonin in rats depends on wavelength and time of day ("Supresión de luz de melatonina de la glándula pineal y plasmática nocturna en ratas depende de la longitud de onda y la hora del día"), Neurosci Lett 1992;147:201-4. Los efectos de la luz sobre la glándula pineal y la melatonina plasmática se examinaron en ratas Wistar y Long-Evans a la hora 4 en la fase oscura (luz apagada desde las 18:00 a las 06.00 horas) usando luces de dos longitudes de onda monocromáticas diferentes pero con la misma irradiancia. El pulso de luz verde (520 nm) emitido a las 24:00 h suprimió la melatonina pineal y plasmática hasta el nivel de día durante, como mínimo, 2 h, mientras que el pulso de luz roja (660 nm) suprimió la melatonina pineal sólo de forma transitoria y no suprimió en absoluto la melatonina plasmática.

Los estudios en animales, en Benishvili y otros, Effect of light/dark regimen on N-nitrosoethylurea-induced transplacental carcinogenesis in rats ("Efecto del régimen de luz/oscuridad sobre la carcinogénesis transplacentaria inducida por N-nitrosoetilurea en ratas"), Cancer Lett., 2001; Feb. 10; 163(1): 51-7, han demostrado que la exposición constante a la luz promueve significativamente la carcinogénesis transplacentaria. Los estudios de observación han asociado el trabajo de turno de noche con un riesgo incrementado de cáncer de mama y colorrectal, tal como se demuestra en, por ejemplo, Tynes y otros, Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators ("Incidencia de cáncer de mama en operadoras de radio y telégrafos femeninas noruegas") Cancer Causes Control. 1996 Mar; 7(2): 197-204; Hansen, J., Light at night, shiftwork, and breast cancer risk ("Luz de noche, trabajo por turnos y riesgo de cáncer de mama"), J. Natl Cancer Inst. 2001 Oct 17; 93(20): 1513-5; y Schernhammer y otros, Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study ("Tra-

bajo en el turno de noche y riesgo de cancer colorectal en el estudio de salud de enfermeras”). J Natl. Cancer Inst. 2003 Jun 4; 95(11): 825-8. Además, se ha demostrado que la melatonina es un secuestrador de radicales libres y antioxidante y las condiciones que incluyen daños a radicales libres se pueden agravar por la supresión de niveles de melatonina por la luz (Reiter, Potential biological consequences of excessive light exposure: melatonin suppression, DNA damage, cancer and neurodegenerative diseases (“Consecuencias biológicas potenciales de exposición excesiva a la luz: supresión de melatonina, daño de ADN, cáncer y enfermedades neurodegenerativas”) Neuroendocrinol Lett. 2002 Jul; 23 Suppl 2: 9-13). Estos resultados sugieren que los trabajadores por turnos pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar varias formas de cáncer debido a la exposición repetida a la luz en la noche.

Por lo tanto, los estudios en humanos y en ratas han demostrado que diferentes longitudes de onda de la luz durante la fase de oscuridad suprimen los niveles de melatonina de forma diferencial. La luz blanca y la luz de longitud de onda corta (verde y azul) suprimen la melatonina en el mayor grado, mientras que longitudes de onda de luz mayores (por ejemplo rojo) tienen poca o ninguna supresión de melatonina. Es deseable, por lo tanto, proporcionar un filtro óptico que bloquee selectivamente la luz de una longitud de onda capaz de suprimir los niveles de melatonina en un humano, que pueda ser usado por humanos que están expuestas a luz supresora de melatonina en los tiempos de producción de picos de melatonina.

La Patente estadounidense US 6.019.476 da a conocer el uso de un filtro de luz en un dispositivo de iluminación para obtener un espectro completo de luz natural y el efecto del mismo en la regulación de los niveles de melatonina.

La Patente estadounidense US 5.400.175 da a conocer filtros ópticos a ser usados durante el día (por ejemplo, gafas de sol), cuyo efecto es bloquear de forma selectiva la luz que suprimiría la producción de melatonina en el usuario. Este documento da a conocer filtros que bloquean por debajo de 450, 500, 510, 530 ó 550 nm.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención puede entenderse mejor mediante la descripción adjunta y puede ser más ilustrada mediante las figuras, en las que:

la figura 1 muestra las características técnicas de los lentes amarillos descritos en el ejemplo 1;

las figuras 2A-C muestran los efectos característicos de la luz brillante y filtrada sobre la secreción de melatonina endógena en tres pacientes masculinos, tal como se describe en el ejemplo 1;

las figuras 2D-E muestran los efectos característicos de la luz brillante y filtrada sobre la secreción de melatonina endógena en tres pacientes femeninos, tal como se describe en el ejemplo 1; y

la figura 3 muestra los valores relativos de la secreción de melatonina durante la luz tenue, la exposición a la luz brillante y la exposición a la luz protegida por lentes amarillos, tal como se describe en el ejemplo 1.

Características de la invención

La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

A continuación se proporciona una definición para algunos de los términos utilizados en el presente

documento:

Luz supresora de melatonina es luz que tiene una longitud de onda que suprime la producción o secreción de melatonina en un humano. Luz supresora de melatonina preferentemente, sin constituir limitación, es luz que tiene una longitud de onda en el espectro verde.

Transmitir sustancialmente, cuando se utiliza en términos de longitud de onda de luz, se define como transmitir más de un 1% de la radiación incidente en todas y cada una de las longitudes de onda.

Bloquear sustancialmente, cuando se utiliza en términos de longitud de onda de luz, se define como bloquear más del 50% de la longitud de onda incidente en todas y cada una de las longitudes de onda.

La presente invención da a conocer el uso de un filtro óptico en un dispositivo luminoso para inhibir la luz supresora de melatonina. El dispositivo tiene medios para bloquear de forma selectiva la luz que tiene una longitud de onda capaz de suprimir los niveles de melatonina en un humano. Los medios para bloquear de forma selectiva la luz preferentemente bloquean una cantidad suficiente de la luz, que tiene una longitud de onda capaz de suprimir el nivel de melatonina, para dar como resultado la prevención de, como mínimo, un 50% de la supresión de melatonina. En uso, el dispositivo impide que la luz de longitudes de onda que suprimen los niveles de melatonina alcance la retina de un humano, evitando de esta forma la supresión de los niveles de melatonina en el humano.

En otra realización de la presente invención, se puede aplicar un filtro óptico a la superficie de una bombilla de luz incandescente o fluorescente para bloquear la emisión de luz de longitudes de onda cortas específicas. El filtro óptico que se utiliza bloquea de forma selectiva luz de una longitud de onda capaz de suprimir la producción de melatonina en un humano.

Otra realización, fuera del alcance de la presente invención, es la aplicación de un filtro óptico, para bloquear luz de longitudes de onda cortas específicas, en lentes semiopacos de luz en la noche. Siendo capaz el filtro óptico de bloquear de forma selectiva la luz de longitudes de onda capaces de suprimir la producción de melatonina en un humano.

Los estudios hasta la fecha han demostrado que la incidencia de cáncer de mama se ha incrementado en trabajadoras del turno de noche, un efecto atribuido a la supresión del pico de secreción de melatonina de la noche por exposición a la luz. La presente invención da a conocer un lente que puede incorporarse en gafas que pueden usar los trabajadores del turno de noche a efectos de evitar que las longitudes de onda que suprimen la melatonina alcancen sus retinas. Evitando que la luz que suprime la melatonina alcance la retina, la melatonina se seguirá produciendo, reduciendo así los riesgos para el trabajador que están asociados con la ausencia de producción de melatonina, por ejemplo reduciendo el posible riesgo de cáncer de mama.

Un ejemplo alternativo es una cubierta de luz para utilizar en conjunto con una fuente de luz. La cubierta de luz puede incluir un filtro óptico que funciona para bloquear de forma selectiva luz de la fuente de luz que tiene una longitud de onda capaz de suprimir la producción de melatonina en un humano. Funcionando la cubierta para unirse de forma liberable a la fuente de luz para canalizar la luz emitida de la fuente de luz a través de la cubierta. Se entenderá por un experto en la materia que la cubierta puede ser de cualquier tipo

o forma siempre que funcione para cubrir la fuente de luz que se utilizará, por ejemplo, si la fuente de luz de alumbrado oblonga, entonces la cubierta es preferentemente oblonga y de un tamaño que se ajuste alrededor de la fuente de luz para que contenga la fuente de luz en la misma. Conteniendo la fuente de luz dentro de la cubierta, la luz emitida de la fuente de luz tiene que ser canalizada a través de la cubierta, y por tanto toda luz que tiene una longitud de onda capaz de suprimir la producción de melatonina en un humano será bloqueada.

La cubierta de luz puede estar también permanentemente unida a la fuente de luz, por ejemplo la cubierta de luz puede ser un recubrimiento sobre la fuente de luz como en la presente invención, o la fuente de luz puede ser fabricada de un material que bloquea de forma selectiva la luz que tiene una longitud de onda capaz de suprimir la producción de melatonina en un humano.

El siguiente ejemplo muestra el efecto de un filtro según la presente invención. Se entenderá que la presente invención no está limitada al ejemplo proporcionado.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un estudio para medir el impacto sobre la producción de melatonina de un tipo de lente amarilla. Se proporcionó una lente de filtro amarilla que permite la exclusión selectiva de todas las longitudes de onda por debajo de 530 nm, mientras mantiene un reconocimiento del color relativamente bueno y una transmitancia de luz visible a la luz del día de aproximadamente un 63% y una transmitancia de luz visible a la luz de la noche de aproximadamente un 73%. La figura 1 muestra las características técnicas de los lentes que tienen un borde en ± 530 nm y por encima de 530 nm filtra aproximadamente un 8% de longitudes de onda mayores.

En el estudio participaron un total de 6 hombres jóvenes saludables y 2 mujeres jóvenes saludables (edad promedio $22,5 \pm 1,5$). Los criterios de inclusión y exclusión para este estudio se implementaron para impedir datos sesgados resultantes de factores externos. Todos los individuos se sometieron a una evaluación psiquiátrica y de sueño para excluir psicopatologías significativas e interrupción del sueño. Todos los individuos puntuaron menos de 7 en la Escala de Somnolencia de Epworth, tal como se describe en Johns, A new method for measuring daytime sleepiness ("Un nuevo método para medir la somnolencia durante el día"). Sep 1991 Dec; 14(6): 540-5, y puntuaron en el intervalo normal en el cuestionario Matutinidad/Vespertinidad, tal como se describe en Home y Ostberg, A self-assessment questionnaire to determine morningness - eveningness in human circadian rhythms. ("Un cuestionario de autoevaluación para determinar matutinidad - vespertinidad en ritmos circadianos humanos"). Int. J. Chronobiol. 1976; 4 (2): 97-110, una medición subjetiva de sus ritmos circadianos. Los individuos fueron rechazados si experimentaban trastornos del sueño y del ritmo circadiano, excesiva somnolencia durante el día, enfermedad de los ojos, depresión, enfermedad psicopática, historia de cáncer o trabajo de turno de noche el año anterior.

Durante el estudio, se pidió a los individuos que estuvieran despiertos durante toda la noche en una Clínica para la Investigación del Sueño durante tres noches no consecutivas durante un periodo de dos semanas. Antes de cada noche del estudio, se pidió a

los individuos que completaran un inventario del sueño de la noche anterior (ANSI) para asegurar que su calidad de sueño no era deficiente.

La primera noche, la producción de melatonina medida (en saliva) en condiciones de luz tenue (< 50 lx) estableció el perfil circadiano de cada individuo de secreción de melatonina, sin estar afectado por la exposición a la luz. Las muestras de saliva proporcionaron un método no invasivo y práctico para la medición de melatonina con una alta fiabilidad, tal como se describe en Gooneratne y otros, The validity and feasibility of saliva melatonin assessment in the elderly ("Validez y fiabilidad de la medición de melatonina en ancianos") J. Pineal res. 2003 Mar; 34 (2): 88-94.

Se utilizó como marcador de la fase circadiana el ensayo de inicio de melatonina en luz tenue (DLMO), tal como se describe en Lewy y otros, The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position ("El perfil de melatonina endógena como marcador de la posición de la fase circadiana") J. Biol. Rhythms. 1999 Jun; 14(3): 227-36; Kayumov y otros, Exogenous melatonin shifts dim light melatonin onset in post-traumatic delayed sleep phase syndrome ("Melatonina exógena cambia el inicio de melatonina en luz tenue en el síndrome de fase retardada del sueño post-traumático") Sep 2002; 25: 18, y fue el tiempo en que el nivel de melatonina de la primera saliva cruzó el umbral de DLMO. Se definió el umbral como el 20% del valor bruto máximo de melatonina endógena.

Los individuos pasaron 12 horas despiertos desde las 20:00 h hasta las 08:00 h en el laboratorio del sueño mientras se recogían los datos cada hora. Los resultados del ensayo DLMO proporcionaron una línea base para la comparación de los niveles de melatonina durante las otras intervenciones.

Los individuos se asignaron de forma aleatoria para utilizar lentes de filtro amarillos incorporados en gafas de protección tanto la segunda como la tercera noche. En la noche alterna, los individuos se expusieron a luz brillante sin utilizar las gafas de protección. En todas las noches, se colectaron 13 muestras de saliva en intervalos regulares de una hora comenzando a las 20:00 h (8:00 pm). Los individuos se colocaron en una habitación bien iluminada (800 lx) diseñada para imitar un ambiente de trabajo nocturno. Se determinó la luminiscencia exacta de las habitaciones utilizando un luxómetro.

Debido a la variabilidad individual de la DLMO y a los efectos del cambio en la fase aguda de la luz sobre los perfiles de secreción de melatonina, la hora del reloj se convirtió en tiempo circadiano (CT). Para esto, se hace referencia al comienzo de la producción de melatonina designando la línea base de DLMO como CT 14, tal como se describe en Ahmed y otros, Phase response curve of low intensity green light in winter depressives ("Curva de respuesta de fase de luz verde de baja intensidad en depresivos de invierno") Sleep Research 1995; 24: 508. Esta técnica proporciona la capacidad para comparar el estado hormonal de cada individuo en el mismo tiempo circadiano en tres condiciones diferentes.

Además, se asumió que la oscuridad es un ambiente ideal para la producción máxima de melatonina y, por lo tanto, se utilizaron los valores relativos de melatonina en condiciones de luz (con o sin gafas de protección) comparados con el 100% de producción en la oscuridad indicado. Otra razón para utilizar

valores relativos fue la gran variabilidad interpersonal en los niveles de melatonina absoluta, ya que es bien reconocido que existen altos y bajos secretores de melatonina.

Se utilizó el análisis de varianza de las mediciones repetidas (MANOVA) para determinar la significación estadística de los valores de melatonina en las tres condiciones diferentes. Los resultados estadísticamente significativos detectados por el análisis de varianza ($p < 0,05$) fueron analizados posteriormente utilizando comparaciones pareadas post-hoc de Tukey utilizando el Paquete Estadístico para el programa de Ciencias Sociales (SPSS, versión 11.5 para Windows).

Las muestras de saliva se colectaron utilizando el Sali-Saver® (ALPCO-American Laboratory Products Company, NH, EEUU). El Sali-Saver® consiste en un pequeño rollo de algodón que se coloca entre la mejilla y la encía durante 3-5 minutos a efectos de coleccionar la muestra de saliva (hasta 2 ml se pueden coleccionar de una vez). Las muestras de saliva se analizaron inmediatamente después de la colecta de la última muestra. La melatonina en la saliva se determinó mediante un kit ELISA Directo para Melatonina de Saliva de Buhjman Laboratories (Allschwil, Suiza). Se utilizaron para el análisis alícuotas de, como mínimo, 200 µl de saliva centrifugada para cada tiempo de colecta. Las muestras de saliva de un mismo individuo se ensayaron con el mismo kit de ensayo. Se evaluó el control de calidad utilizando un estándar alto y bajo de melatonina incluido en el kit. La sensibilidad funcional del ensayo fue de 1,3 pg/ml, los coeficientes de variabilidad intraensayo e interensayo fueron de 6,5% ($n = 12$) y 11,3% ($n = 12$), respectivamente (en el intervalo de concentraciones de melatonina entre 1 y 81 pg/ml).

Los resultados del estudio demuestran que todos los individuos que usaron lentes amarillos mostraron

un perfil de secreción de melatonina similar a sus patrones de luz tenue durante toda la noche. Por el contrario, la luz brillante suprimió la producción de melatonina de forma drástica. La exposición a la luz brillante y a la luz filtrada provocó un retraso de fase en la secreción de melatonina endógena, aunque la última condición indujo un cambio menos pronunciado. La figura 2A-E muestra los efectos característicos de la luz brillante y filtrada sobre la secreción de melatonina endógena en 3 individuos masculinos (figuras A-C) y dos individuos femeninos (figuras D y E). Los resultados bajo la condición de luz tenue (■) representan la producción de melatonina normal. Todos los individuos demostraron conservar secreción de melatonina en luz filtrada (△) similar al perfil obtenido con luz tenue, aunque hubo un retraso de fase notable en ambas condiciones de luz.

La conversión del tiempo del reloj a tiempo circadiano redujo las muestras disponibles para el análisis (de 13 a 8): líneas bases pre-DLMO y niveles de melatonina de CT14 a CT20. El análisis de varianza (MANOVA) demostró que la supresión de los niveles de melatonina en todos los puntos de colecta de datos (excepto en Pre-DLMO) no ocurrió cuando se utilizaron los lentes amarillos (Pre-DLMO $F = 4,6$, $p > 0,05$; CT14 $F = 16,4$, $p < 0,0001$; CT15 $F = 19,2$, $p < 0,0001$; CT16 $F = 37,2$, $p < 0,0001$; CT17 $F = 10,4$, $p = 0,001$; CT18 $F = 19,7$, $p < 0,0001$; CT20 $F = 26,3$, $p < 0,0001$). La figura 3 muestra los valores relativos de secreción de melatonina durante la luz tenue, exposición a luz brillante y exposición a luz protegida por lentes amarillos para todo el grupo.

Los datos muestran que utilizando gafas de protección con filtros de luz para bloquear longitudes de onda inferiores a 530 nm permite un inicio y pico de secreción de melatonina cercanos a la normalidad durante la exposición en la noche a luz brillante.

REIVINDICACIONES

1. Uso, en un dispositivo luminoso, de un filtro óptico para evitar la supresión de melatonina por la luz en la noche en un humano, en el que el filtro óptico es un recubrimiento sobre, como mínimo, una superficie del dispositivo,

en el que el filtro óptico funciona para bloquear de forma sustancial la luz que tiene una longitud de onda inferior o de aproximadamente 530 nm.

2. Uso, según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de iluminación se selecciona entre una fuente de luz incandescente, una fuente de luz fluorescente o cualquier otra fuente de luz artificial.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

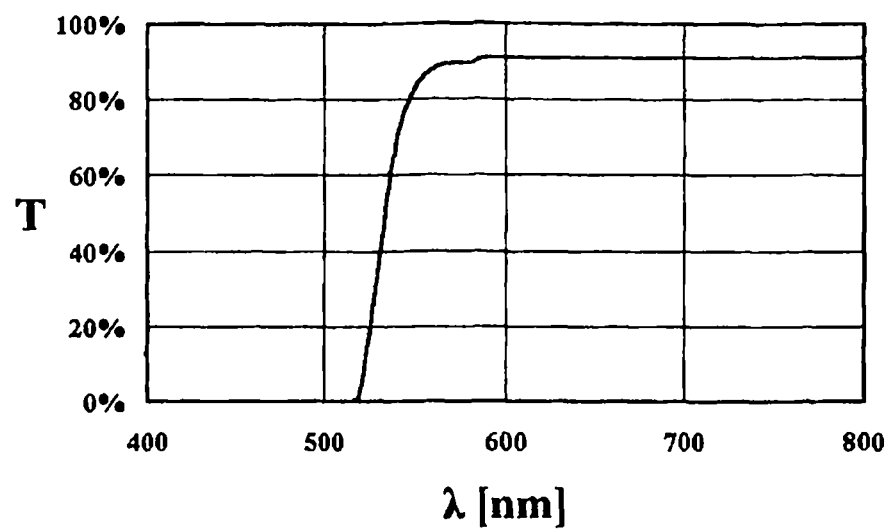


Figura 2A

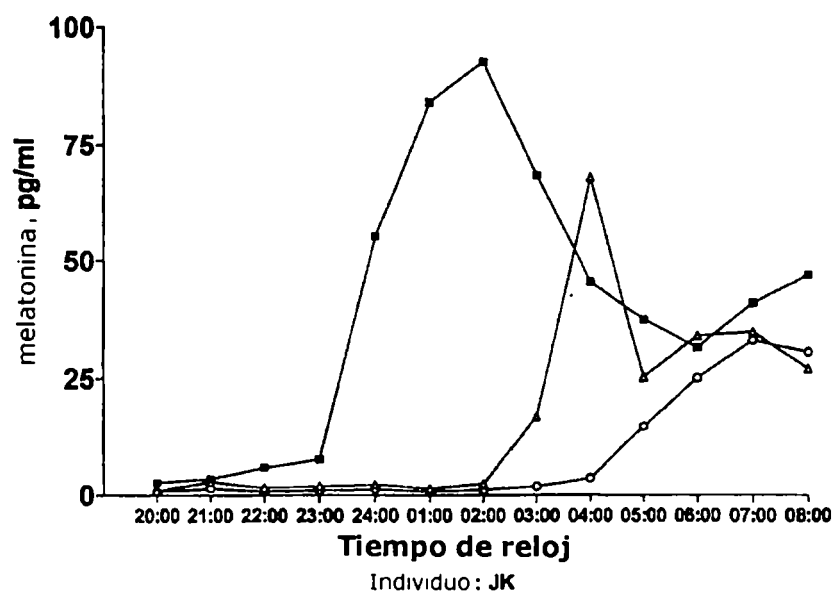


Figura 2B

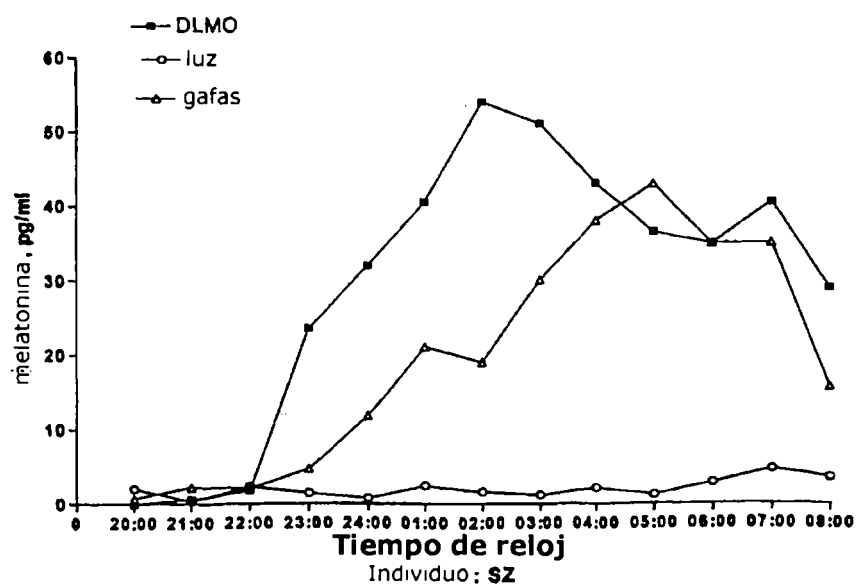


Figura 2C

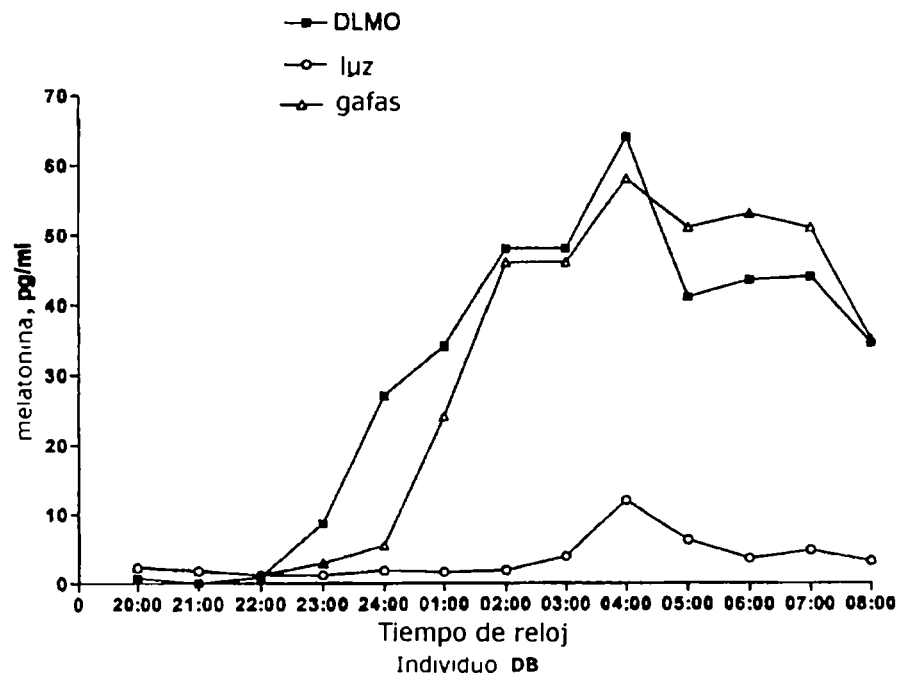


Figura 2D

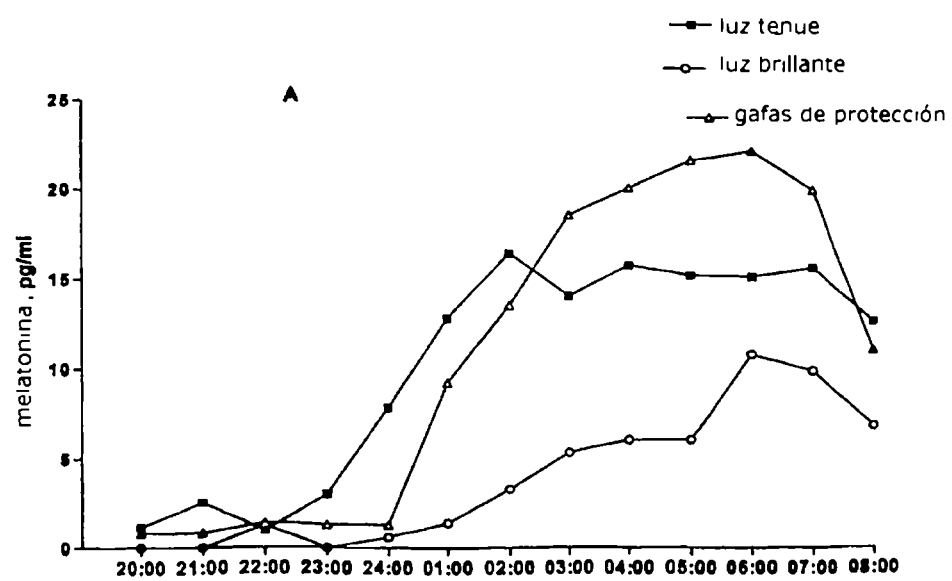


Figura 2E

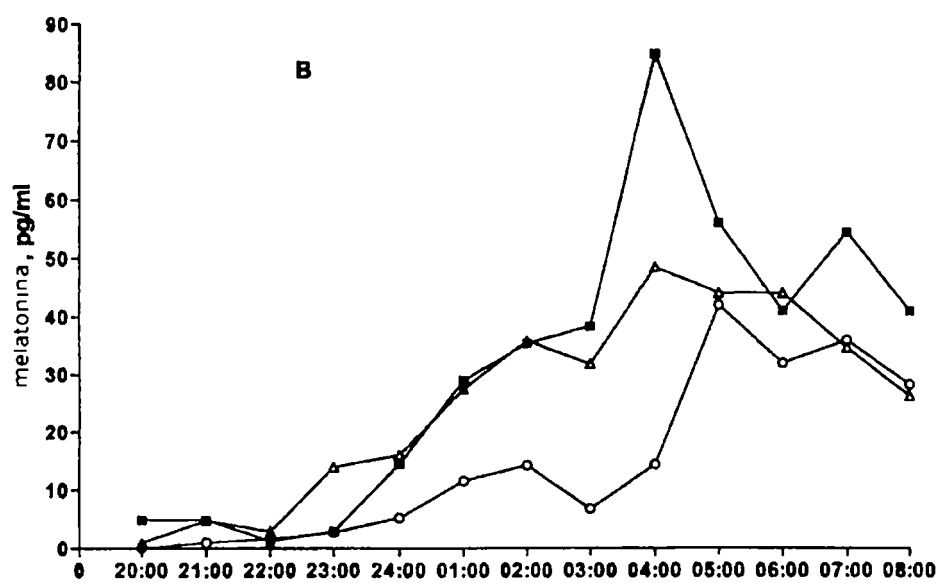


Figura 3

