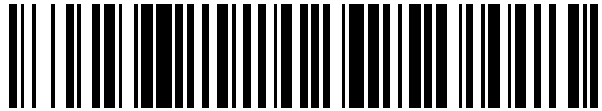


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 304**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 07855478 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2175930**

54 Título: **Dispositivo para prevenir alteraciones del ritmo circadiano**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 833072

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

20.08.2013

73 Titular/es:

**MELCORT INC. (100.0%)
341 Deloraine Avenue
Toronto, ON M5M 2B7 , CA**

72 Inventor/es:

**CASPER, ROBERT F.;
WARDROP JENNIFER;
SPILKIN JONATHON;
SOLO PETER y
RAHMAN SHADAB**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 419 304 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).

DESCRIPCION

Dispositivo para prevenir alteraciones del ritmo circadiano

Área del invento

5 El presente invento se refiere a dispositivos para el mantenimiento del ritmo circadiano en un sujeto. El presente invento se refiere además a la normalización de los niveles de expresión génica de los genes que exhiben un patrón de expresión con un ritmo circadiano en un sujeto expuesto a la luz en la noche. El presente invento se refiere además a la normalización de los niveles de melatonina y glucocorticoides en un sujeto expuesto a la luz en la noche.

Antecedentes del invento

10 Aproximadamente el 25% de la fuerza laboral en América del Norte está involucrada en trabajo fuera del horario habitual durante las horas diurnas ¹. Trabajos anteriores han demostrado que el trabajo nocturno, sobre todo el trabajo por turnos rotativos, puede tener efectos perjudiciales, tanto a corto como a largo plazo en comparación con el trabajo en turno de día. A corto plazo hay una mayor incidencia de accidentes y rendimiento laboral deficiente debido a la reducción del estado de alerta, ²⁻⁶, mientras que en a largo plazo existe un mayor riesgo de varias formas de cáncer, como el de mama, próstata y carcinoma colorrectal ⁷⁻¹⁰. En estos trabajadores por turnos rotativos crónicos también se ha observado un aumento de la incidencia de obesidad, enfermedad cardíaca y trastornos psicosomáticos relacionados con el estrés ¹¹⁻¹³. Estos efectos adversos para la salud están fuertemente conectados a la interrupción del ritmo circadiano, debido a la exposición a la luz brillante durante la noche. Los ritmos circadianos exhiben un patrón de más o menos 24 horas y se observan en varias funciones fisiológicas incluyendo, pero no limitado a, ciclo vigilia/sueño, tiempos de alimentación, el estado de ánimo, el estado de alerta, la proliferación celular e incluso la expresión génica en diversos tipos de tejidos ¹⁴⁻¹⁶. Estos ritmos están regulados por el reloj circadiano principal que se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Un regulador clave utilizado por el NSQ es la neurohormona melatonina, que con frecuencia es llamada hormona de la oscuridad ¹⁷.

25 La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es la hormona principal de la glándula pineal y actúa como mediador en muchas funciones biológicas, en particular la sincronización de funciones fisiológicas que están controladas por la duración de la luz y de la oscuridad. La melatonina se sintetiza a partir del triptófano a través de la serotonina, que es N-acetilada por la enzima N-acetil transferasa o NAT y, a continuación metilado por la hidroxindol-0-metil transferasa. La enzima NAT es la enzima limitante de la velocidad de 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. Por lo tanto, la secreción de melatonina está controlada principalmente por las fases de luz y oscuridad.

35 La melatonina es segregada por la glándula pineal con un ritmo diurno, con un pico en la noche y su secreción es muy sensible a la luz. La exposición a la luz nocturna suprime significativamente la secreción de melatonina ¹⁸⁻²⁰. Curiosamente, el efecto supresor de la luz sobre la melatonina varía con diferentes longitudes de onda, y la luz de longitudes de onda relativamente cortas (entre 420 a 520 nm) tiene el efecto supresor más pronunciado ²¹⁻²⁷. Se ha mostrado que la melatonina tiene varias funciones, como regulación cronobiótica, inmunomodulación, efectos antioxidantes, la regulación de la época de reproducción estacional y efectos oncostáticos ²⁸⁻³⁰. Los efectos oncostáticos de la melatonina se han demostrado in vitro y en estudios en animales mostrando que la exposición constante a la luz promueve significativamente la carcinogénesis, debido a la supresión de la melatonina ^{29, 30}. Por lo tanto, la supresión de la melatonina por la luz brillante nocturna se ha propuesto como un mediador clave de los efectos adversos del trabajo por turnos rotativos.

45 Además, la luz durante la noche interrumpe muchas otras redes endocrinas, especialmente glucocorticoides ³¹. Los glucocorticoides son una clase de hormonas esteroideas producidos en la corteza de las glándulas suprarrenales. El cortisol es el glucocorticoide humano más importante y se asocia con una variedad de funciones cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas, y homeostáticas. Los niveles elevados de cortisol están asociados con una respuesta de estrés. La luz induce la expresión de genes en la glándula suprarrenal a través del NSQ- sistema nervioso simpático y esta expresión génica se asocia con niveles de glucocorticoides plasmáticos y cerebrales elevados. La cantidad de cortisol en el suero generalmente muestra una variación diurna, con los niveles más altos durante la madrugada, y los niveles más bajos durante la noche. La magnitud de la liberación de glucocorticoides por la luz es también dependiente de la dosis y correlacionada con la intensidad de la luz. La secreción de glucocorticoides inducida por la luz y dependiente del reloj puede servir como una función adaptativa para ajustar el metabolismo celular a la luz en el ambiente nocturno, pero también ilustra la presencia de estrés en respuesta a la iluminación nocturna. Glucocorticoides elevados plantean numerosos riesgos para la salud incluyendo la hipertensión ³², los trastornos psiquiátricos ³³, los niveles elevados de azúcar en la sangre, y la supresión del sistema inmunitario. El aumento de los niveles de glucocorticoides también se han relacionado con las tasas de proliferación más rápida de varios carcinomas, especialmente el cáncer de mama ^{34,35}. Los niveles elevados de cortisol durante el embarazo se asocian además con el síndrome metabólico en la descendencia. Los estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones han demostrado una asociación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo posterior de hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular ³⁶. Esta asociación parece ser

independiente de factores clásicos de riesgo de estilo de vida en el adulto ³⁷. Como explicación, se ha propuesto que un estímulo o insulto actuando durante los períodos críticos del crecimiento y desarrollo altera permanentemente la estructura del tejido y de la función, un fenómeno denominado "programación fetal". Curiosamente, hay pruebas de que este fenómeno no se limita a la progenie de primera generación y los efectos de la programación pueden persistir en las generaciones posteriores. Los estudios epidemiológicos en humanos sugieren efectos intergeneracionales en el peso al nacer, los factores de riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2. Del mismo modo, se han reportado efectos transgeneracionales en el peso al nacer, la tolerancia a la glucosa, la tensión arterial, y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal en modelos animales. Una de las hipótesis principales para explicar la programación fetal invoca la sobreexposición del feto a glucocorticoides ³⁸. Los glucocorticoides ejercen efectos organizacionales a largo plazo y regulan el desarrollo y la maduración de órganos ^{39,40}. De hecho, los glucocorticoides son utilizados terapéuticamente en el período perinatal para alterar la tasa de maduración de órganos como el pulmón ⁴¹. El tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo reduce el peso al nacer en animales y humanos ^{42,43}. Además, los niveles de cortisol están aumentados en fetos humanos con retraso del crecimiento intrauterino o en embarazos complicados por preeclampsia, lo que puede reflejar una respuesta de estrés en el feto ⁴⁴. Se ha demostrado que las ratas expuestas a dexametasona (glucocorticoide sintético) durante el último tercio del embarazo tienen bajo peso al nacer y desarrollan hipertensión e intolerancia a la glucosa en la edad adulta ⁴⁵⁻⁴⁸.

Las propiedades cronobióticas de la melatonina pueden sincronizar los ritmos circadianos en general. En la ausencia de melatonina puede haber desincronización del reloj biológico debido a que la fase o el momento de procesos fisiológicos no están alineados con las señales temporales externas. Un ejemplo es el tiempo marcadamente retrasado de inicio y final del sueño en pacientes con síndrome de retraso de fase del sueño (SRFS), que no corresponde a las horas habituales de sueño y actividad. Estos individuos presentan pobre estado de alerta y rendimiento psicomotor cuando se les hace ajustarse a los tiempos convencionales de actividad. Además, la falta de alineación subyacente del ritmo circadiano a menudo puede manifestarse como trastornos psicológicos manifiestos que van desde la depresión subsíndrome a la depresión mayor.

La presencia de depresión en poblaciones con SRFS ha sido reportada previamente ⁴⁹. El SRFS se caracteriza por insomnio del inicio del sueño, donde el paciente puede pasar largas horas antes de poder conciliar el sueño. Es un trastorno del ritmo circadiano, causado por un reloj biológico central desincronizado. Se ha informado que los pacientes con SRFS mostraron características emocionales como baja autoestima, nerviosismo y falta de control de la expresión emocional. Estas características pueden empeorar el aislamiento social, causando una pérdida de las señales sociales en la sincronización del ritmo circadiano. Por lo tanto, el desplazamiento de fase se hace más profundo y continúa el círculo vicioso.

Además de los trastornos psicológicos en personas con mala alineación del ritmo circadiano, la presencia de la depresión también se ha señalado en secretores bajos de melatonina. Wetterberg ⁵⁰ postuló que baja secreción de melatonina puede ser un marcador biológico para la susceptibilidad a la depresión endógena. Los síntomas clínicos de depresión vistos en sus pacientes incluían insomnio, retraso psicomotor, mala memoria y concentración y pensamientos suicidas. Varios estudios realizados en los últimos años también han demostrado que tanto la amplitud como el ritmo de secreción de melatonina están alterados en pacientes que sufren de depresión unipolar, así como en pacientes que sufren de trastorno afectivo bipolar ^{51,52}.

Tales alteraciones del ritmo y patologías asociadas son una gran preocupación no sólo en los adultos, sino también en los adolescentes ⁵³. Dado su sistema hormonal post-pubescente en constante cambio, junto con las demandas multifacéticas sociales y la mala higiene del sueño, los trastornos del ritmo circadiano pueden presentar una amenaza significativa al bienestar general ⁵⁴. Aunque limitada en número, la investigación epidemiológica y clínica del sueño en los adolescentes muestra tendencias alarmantes. Un importante estudio demostró que los adolescentes necesitan 8,5 a 9,25 horas de sueño por noche ⁵⁵. Los mismos investigadores, en una encuesta de 3.120 estudiantes de secundaria, encontraron que aquellos que reportaron calificaciones de suficiente e insuficiente dormían 25 minutos menos en las noches de la semana que los que reportaron calificaciones de matrícula de honor, sobresaliente y notable ⁵⁶. Una encuesta de 3.400 estudiantes de secundaria en Ontario, Canadá mostró que 47,3% de los estudiantes dormían menos de 8 horas en las noches de la semana y 60 - 70% informaron que a menudo estaban rendidos de sueño entre las 8 y las 10 de la mañana, creando preocupación sobre la hora de inicio de las clases y los horarios académicos ⁵⁷. El mismo estudio encontró una relación lineal positiva entre el aumento de la "somnolencia" durante el día y la disminución del rendimiento académico y extracurricular. Estos resultados indican un problema de salud y de impacto en el rendimiento escolar potencialmente significativo. Los resultados del estudio sugieren que de los aproximadamente 2 millones de canadienses de 14 a 18 años de edad, podría haber hasta 115.000 adolescentes con trastornos del sueño no reconocidos y al menos 975.000 con una privación de sueño significativa; una parte importante de estos trastornos del sueño puede ser atribuida a la perturbación del ritmo circadiano ⁵⁷. Estos hallazgos subrayan la necesidad de rectificar la alineación errónea del ritmo circadiano en los adolescentes para ayudar a estos individuos jóvenes a conseguir todo su potencial.

La exposición a la luz brillante durante la noche puede desincronizar el NSQ, el reloj circadiano principal conduciendo a la falta de alineación temporal de varias funciones fisiológicas, resultando en mal estado de salud.

Uno de los principales enfoques adoptados para mejorar las condiciones asociadas con la interrupción del ciclo normal de luz-oscuridad incluye el arrastre de los ritmos circadianos a una fase tardía utilizando la terapia de luz

- brillante con la esperanza de aumentar el estado de alerta durante la noche y de inducir el sueño durante la mañana⁵⁸⁻⁶¹. Sin embargo, al final del turno de noche la exposición a la luz brillante sirve como un potente Zeitgeber, anulando los efectos potencialmente beneficiosos de la intervención con luz brillante y negando el arrastre del ritmo circadiano⁶². Además, la luz brillante administrada por la noche perturba el perfil circadiano natural de melatonina del cuerpo impidiendo la secreción de melatonina durante la noche. Está emergiendo una cantidad sustancial de evidencia basada en investigaciones para implicar posibles consecuencias a largo plazo de factores de riesgo asociados con el trabajo por turnos incluyendo el aumento del riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos gastrointestinales y los trastornos del estado de ánimo y su morbilidad y mortalidad asociadas. Estudios recientes implican la interrupción de la secreción de melatonina con estos factores de riesgo.
- 5
- 10 Como ejemplo de uno de estos enfoques conocidos, la patente de Estados Unidos 5.304.212 de Czeisler y colaboradores enseña un método para modificar el marcapasos circadiano endógeno utilizando exposición a la luz en el momento adecuado.
- La patente estadounidense 6.638.963 de Lewy y colaboradores enseña un método para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano incluyendo desincronizaciones relacionadas con el trabajo por turnos que implica la administración de melatonina, agonistas de melatonina o compuestos que estimulan la producción de melatonina endógena. Este tipo de intervención basada en la farmacología se asocia inevitablemente con problemas de cumplimiento (incluidos los problemas relacionados con las dificultades financieras) y los riesgos de efectos secundarios.
- 15
- La mayoría de las hormonas de tipo esteroide tienen una vida media corta, por lo que una dosis alta o múltiples dosis serían necesarias para imitar el aumento nocturno normal en un sujeto. La dosis apropiada para este tipo de intervención farmacéutica no se conoce y existe la posibilidad de efectos secundarios o toxicidad desconocida en función de la pureza del producto de melatonina utilizada.
- 20
- La patente de Estados Unidos 6.156.743 de Whitcomb enseña un método para disminuir la fatiga en los seres humanos que cambian sus horas de vigilia (por ejemplo, trabajadores del turno de noche) mediante la administración de una cantidad efectiva de hidrocortisona (es decir, cortisol farmacéutico). Aunque la administración de hidrocortisona puede estar asociada con el alivio a corto plazo de la fatiga, como se ha discutido anteriormente, niveles elevados de cortisol se asocian con un número de efectos adversos para la salud.
- 25
- La solicitud de patente estadounidense número de publicación 2006/0119954 de Casper y colaboradores, que tiene inventores en común con la presente solicitud, proporciona un dispositivo para inhibir la supresión de la melatonina bloqueando selectivamente la luz de longitud de onda inferior a 530 nm. Esta invención está dirigida a la inhibición de la supresión de la melatonina, pero no moderando la expresión de otros genes que exhiben un patrón de expresión con un ritmo circadiano. Además, si bien por lo general se obtiene un nivel útil de reconocimiento del color con estos filtros, pueden dar a las imágenes transmitidas un "tono amarillo" y hacer que ciertos colores sean difíciles de distinguir, en particular: blanco / gris / amarillo y azul / verde / negro.
- 30
- Una publicación de Phelps [J Phelps. Tratamiento oscuro del trastorno bipolar con lentes de color ámbar para el bloqueo de luz azul, Med Hipótesis (2007)] estudia el uso de gafas protectoras de color ámbar durante la noche como posible tratamiento para los enfermos de trastorno bipolar. Estas gafas protectoras transmiten una cantidad limitada de luz: muy probablemente, menos del 50% de todas las longitudes de onda de la luz, y en general bloquean todas las longitudes de onda de menos de aproximadamente 530 nm. Por consiguiente, tales gafas protectoras limitan la capacidad de distinguir los colores, como se describe con respecto a Casper y colaboradores, y no son adecuadas para muchas aplicaciones industriales. Además, mientras Phelps sugiere que los síntomas de los pacientes bipolares pueden ser mejorados como resultado de los efectos del ritmo circadiano, esto es especulativo y se basa en la información conocida en el área y la observación de los síntomas de los sujetos implicados en el estudio.
- 35
- 40
- 45 La patente estadounidense 4.878.748 de Johansen y colaboradores enseña gafas de sol para el bloqueo de la luz polarizada horizontalmente y la luz azul, bloqueando la luz entre 300 y 549 nm, pero también bloqueando sustancialmente todas las longitudes de onda de la luz : se transmite menos del 50% de la luz con longitudes de onda por encima del rango "bloqueado ". Johansen y colaboradores no se ocupan de los problemas asociados con la disrupción del ritmo circadiano sufrida por las personas expuestas a la luz en la noche. Los inventores de Johansen y colaboradores están preocupados con proteger la retina del daño causado por la exposición a luz diurna de alta intensidad.
- 50
- La patente de EE.UU. n ° 6.235.046 81 describe un dispositivo para el control del reloj circadiano que comprende un filtro de hendidura en el rango de longitud de onda de aproximadamente 435 nm o un filtro de paso bloqueador de azul.
- 55
- Se necesita un método simple, eficaz y de bajo costo para prevenir los variados efectos adversos sobre la salud de la exposición a la luz por la noche, sin aumentar excesivamente la fatiga o reducir el estado de alerta.

Resumen de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto que comprende bloquear sustancialmente de modo selectivo la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 490 nm durante la noche.
- En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto que comprende bloquear sustancialmente de modo selectivo la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 480 nm durante la noche.
- 10 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto que comprende bloquear sustancialmente de modo selectivo la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 470 nm durante la noche.
- En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto que comprende bloquear sustancialmente de modo selectivo la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 460 nm durante la noche.
- 15 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método de normalización de los niveles de melatonina y, al menos, un glucocorticoide en un sujeto que comprende bloquear sustancialmente de modo selectivo la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda seleccionadas del grupo que consiste entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm y aproximadamente 460 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm, durante la noche.
- 20 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 490 nm.
- En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 480 nm.
- 30 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda inferior a aproximadamente 470 nm.
- En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 460 nm.
- 35 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda seleccionadas del grupo que consiste entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm ; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm.
- 40 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda seleccionadas del grupo que consiste entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm ; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm.
- 45 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda seleccionadas del grupo que consiste entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm ; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm.

Breve descripción de las figuras

- La figura 1 muestra la curva de transmisión de las lentes de un par de gafas de una forma de realización de la presente invención.
- 50 La figura 2 muestra la curva de transmisión de las lentes de un par de gafas de otra forma de realización de la presente invención.
- La Figura 3 muestra el perfil de la melatonina en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en un ambiente oscuro, en un ambiente con luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención

- La Figura 4 muestra los niveles de melatonina a las 8 de la tarde y a las 12 de la noche, en un modelo animal en condiciones de iluminación sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 y con ambos filtros.
- 5 La Figura 5 muestra el perfil de melatonina en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en condiciones de iluminación sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 nm y en un ambiente oscuro.
- La figura 6 muestra el perfil de corticosterona en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en un ambiente oscuro, en un ambiente con luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención.
- 10 La figura 7 muestra los niveles de corticosterona a las 8 de la tarde y a las 12 de la noche, en un modelo animal en condiciones de iluminación sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 y con ambos filtros.
- La figura 8 muestra el perfil de corticosterona en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana, en condiciones de iluminación sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 nm y en un ambiente oscuro.
- 15 La Figura 9 muestra la expresión del gen reloj *Per2* en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana, en un ambiente oscuro, en un ambiente con luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención.
- 20 La figura 10 muestra la expresión del gen reloj *Bmal1* en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en un ambiente oscuro, en un ambiente con luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención.
- La Figura 11 muestra la expresión del gen reloj *Per2* en el hipotálamo de un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en condiciones de luz sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 nm y en un ambiente oscuro.
- 25 La Figura 12 muestra la expresión del gen reloj *Per2* en la glándula suprarrenal en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en condiciones de luz sin filtro, con un filtro de hendidura de 457,9 nm, con un filtro de hendidura de 476,5 y en un ambiente oscuro.
- La Figura 13 muestra la expresión del gen reloj *Per2* en el hipotálamo en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en un ambiente oscuro, en un ambiente de luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención.
- 30 La Figura 14 muestra la expresión del gen reloj *Bmal1* en la glándula suprarrenal en un modelo animal durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana en un ambiente oscuro, en un ambiente con luz y en un ambiente iluminado con un filtro de la presente invención.
- La figura 15 muestra los niveles de corticosterona a las 12 de la noche en un modelo animal en condiciones de luz sin filtro, con un filtro que bloquea sustancialmente longitudes de onda por debajo de 460 nm, con un filtro que bloquea sustancialmente longitudes de onda por debajo de 490 nm y en condición sin luz.
- 35 La figura 16 muestra los niveles de melatonina a las 12 de la noche, en un modelo animal en condiciones de luz sin filtro, con un filtro que bloquea sustancialmente las longitudes de onda por debajo de 460 nm, con un filtro que bloquea sustancialmente las longitudes de onda por debajo de 490 nm y en condición sin luz.
- 40 La figura 17 muestra el perfil de la melatonina en un modelo animal de durante 12 horas de 8 de la tarde a 8 de la mañana con un filtro de hendidura de 457,9 nm y un filtro de hendidura de 476,5.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede llevar a cabo por diversos medios. A continuación se proporciona una definición para algunos de los términos utilizados en la especificación:

- 45 "Ritmo circadiano" se refiere al ciclo de aproximadamente 24 horas en los procesos fisiológicos de organismos vivos. Como se discutió anteriormente, el reloj circadiano principal en los mamíferos se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ), un grupo de células situadas en el hipotálamo. El NSQ recibe información acerca de la iluminación a través de los ojos. La retina de cada ojo contiene células ganglionares retinales fotosensibles especiales (CGR) así como bastones y conos fotosensibles tradicionales. Estos CGR contienen un fopigmento llamado melanopsina, y siguen una vía llamada tracto retinohipotalámico, que conduce al NSQ. Recientemente, ha surgido evidencia de que se encuentran ritmos circadianos en células del cuerpo fuera del reloj maestro NSQ, en otras palabras, la expresión de genes en varios tejidos en el cuerpo también sigue un patrón de ritmo circadiano. En el contexto de la presente invención, un "gen reloj" se refiere a cualquier gen que sigue tal patrón de expresión y es
- 50

responsable de mantener oscilaciones circadianas en una fisiología celular específica. Se estima que alrededor del 25% del genoma humano muestra tal periodicidad en la expresión. En el contexto de la presente invención, "mantener el ritmo circadiano" de un sujeto se refiere a mantener la amplitud y la periodicidad de las oscilaciones circadianas observadas en los procesos fisiológicos incluyendo, pero no limitado a, la secreción de melatonina y cortisol y la expresión de genes reloj que estaría presente en el sujeto expuesto al ciclo geofísico luz/oscuridad.

La "normalización de los niveles" del producto de expresión de un gen reloj se refiere ya sea a aumentar o disminuir los niveles de expresión con el fin de corresponder más estrechamente a los niveles del producto que se encontrarían en el mismo sujeto expuesto a un ciclo de luz / oscuridad geofísico regular. Más particularmente, con respecto a la melatonina, se refiere a mantener al menos el 50% del nivel en el mismo individuo mantenido en la oscuridad.

En la presente invención, la normalización de los niveles de melatonina consiste en aumentar el nivel de melatonina en comparación con el nivel que de otro modo estaría presente en un sujeto expuesto a la luz en la noche. En el contexto de cortisol, implica disminuir el nivel de cortisol en comparación con el nivel que de otro modo estaría presentes en un sujeto expuesto a la luz en la noche.

En el contexto de la presente invención, el "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano. Es posible que haya determinadas ventajas cuando el sujeto es un sujeto humano femenino y muchas más ventajas cuando el sujeto está embarazada.

"Sustancialmente bloquea" o "bloquear sustancialmente", cuando se utiliza en términos de longitud de onda de la luz, se define como la transmisión de menos del 40 por ciento de las longitudes de onda incidentes; menos del 30 por ciento de las longitudes de onda incidentes; menos del 20 por ciento de las longitudes de onda incidentes, y menos del 10 por ciento de las longitudes de onda incidentes. "Selectivamente bloquear" se refiere a bloquear sustancialmente sólo aquellas longitudes de onda de la luz especificadas, mientras permite la transmisión sustancial (es decir, la transmisión de más del 40 por ciento, de más del 50 por ciento, de más del 60 por ciento, de más del 70 por ciento, de más del 80 por ciento, de más del 90 por ciento, o 100 por ciento) de las otras longitudes de onda de luz en el medio ambiente del sujeto. "Aproximadamente" en el contexto de las longitudes de onda se refiere a + / - 5 nm. En el contexto de la presente invención, un "filtro óptico" es un dispositivo que bloquea sustancialmente (tal como este término se ha definido anteriormente) una gama de longitudes de onda de luz no transmitidas. Como se entenderá por una persona de experiencia en la técnica, en este contexto, el término filtro óptico no debe entenderse como equivalente a un filtro de color, que, aunque transmitiendo luz que tiene un cierto color visual puede no "bloquear sustancialmente" longitudes de onda de luz fuera de las del color visual transmitidas.

"Exposición retinal" se refiere a la luz incidiendo sobre la retina de un sujeto. "Noche" se refiere a las horas naturales de oscuridad y, más concretamente, a la fase oscura del ciclo geofísico luz / oscuridad. En verano, en latitudes periecuatoriales, esto es más o menos equivalente a cerca de las 21 horas (9 de la noche) hasta aproximadamente las 06 horas (6 de la mañana), que son las horas pico de la producción de melatonina. "Durante la noche" se refiere a cualquier momento durante este período; preferiblemente, el método de la presente invención se practica durante la noche.

"Gafas" se usa como un término amplio que abarca elementos tales como gafas, gafas protectoras, lentes de contacto y similares, que se utilizan en el marco de los ojos de un usuario como protector / para proteger los ojos de sustancias nocivas, por ejemplo productos químicos en el contexto de gafas protectoras o para mejorar la visión del usuario, por ejemplo, lentes de contacto. Se entenderá que el término "gafas" no se limita a los ejemplos anteriores, y describe cualquier dispositivo que se utiliza en relación con los ojos que contiene algún tipo de ventana de visualización. Adecuadamente, las gafas de la presente invención están diseñadas para evitar sustancialmente la incidencia de luz sin filtrar en la retina del usuario.

En una forma de realización, la invención se puede utilizar en un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto bloqueando selectivamente y sustancialmente la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 490 nm durante la noche. En otro aspecto, la invención se puede utilizar en un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto bloqueando selectivamente y sustancialmente la exposición de la retina del sujeto a la luz de menos de aproximadamente 480 nm, menos de aproximadamente 470 nm, y menos de aproximadamente 460 nm durante la noche. De manera óptima, el método se practica a lo largo de la noche.

Hay cierta evidencia de que las longitudes de onda más bajas de la luz en la "región azul" pueden estar asociadas con un aumento de la alerta^{63, 64}. Aunque los inventores no han encontrado una reducción significativa en el estado de alerta asociado con el bloqueo sustancial de todas las longitudes de onda por debajo de 530 nm, la presente invención también se puede utilizar en métodos que implican rangos más restringidas de bloqueo de la luz y, más específicamente, los rangos que permiten la transmisión de ciertas longitudes de onda más bajas de luz, fuera de la gama clave para el mantenimiento del ritmo circadiano identificada por los inventores.

Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se puede utilizar en un método para mantener el ritmo circadiano de un sujeto bloqueando selectivamente y sustancialmente la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de

- onda entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, y entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm, durante la noche. De manera óptima, el método se practica durante toda la noche. En otra forma de realización, estos rangos específicos se pueden combinar con un filtro UV para excluir aún más longitudes de onda ultravioleta de la luz.
- 5
- 10 En una forma de realización, el ciclo vigilia- sueño de un sujeto con síndrome de retraso de fase de sueño (SRFS) puede ser corregido y mantenido. Específicamente, una persona con SRFS sufre de insomnio del inicio del sueño y pasará regularmente toda o una parte importante de la noche despierto y en un entorno iluminado artificialmente. La exposición temprano durante la noche a luz artificial sin filtrar expondrá el sujeto a longitudes de onda bajas que causan el retardo de fase, desplazando el inicio del sueño todavía más tarde. Mediante el bloqueo de la exposición
- 15 de la retina del sujeto a las longitudes de onda indicadas anteriormente, los retrasos de fase pueden ser atenuados, y el ritmo circadiano del sujeto se puede mantener, mitigando así los efectos negativos para la salud de estar despierto y en un entorno iluminado artificialmente por la noche y potencialmente mejorando los patrones de sueño. En otro aspecto, la invención se puede utilizar en un método de normalización de los niveles de melatonina y al menos un glucocorticoide, incluido el cortisol, en un sujeto mediante el bloqueo de forma selectiva y sustancial de la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda de menos de aproximadamente 490 nm, menos de aproximadamente 480 nm, menos de aproximadamente 470 nm, y menos de aproximadamente 460 nm durante la noche. De manera óptima, el método se emplea durante toda la noche.
- 20
- 25 En otro aspecto, la invención se puede utilizar en un método de normalización de los niveles de melatonina y, al menos, un glucocorticoide, incluido el cortisol, en un sujeto mediante el bloqueo de forma selectiva y sustancial de la exposición de la retina del sujeto a la luz de longitudes de onda entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 490 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 490 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm, entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 420 nm y aproximadamente 460 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, y entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm, durante la noche. De manera óptima, se emplea el método durante toda la noche.
- 30
- 35 La invención es un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto que incluye un filtro óptico para bloquear selectivamente la luz de longitudes de onda entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 460 nm, y entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm; durante la noche. Estos filtros ópticos permiten un buen reconocimiento del color y no transmite un amarillo significativo. También permiten a un usuario medio distinguir entre la mayoría de los tonos de blanco / gris / amarillo y azul / verde / negro.
- 40
- 45 En otra forma de realización de la invención, un filtro óptico, tal como los descritos anteriormente se puede aplicar a la superficie de una fuente de luz, incluyendo una bombilla de luz incandescente o fluorescente. En una forma de realización, el filtro óptico es en forma de recubrimiento. En otra forma de realización, una cubierta transparente o semi-transparente que incluye un filtro óptico como se ha descrito anteriormente se puede unir de forma removible a una fuente de luz para canalizar la luz emitida desde la fuente de luz a través de la cubierta. Una fuente de luz puede incluir dispositivos que emiten luz, aunque ésta no sea su función principal, por ejemplo una pantalla de televisión o un monitor de ordenador. Se entenderá por una persona experta en la técnica que la cubierta puede ser de cualquier forma, siempre que sea operativa para cubrir la fuente de luz con la que se va a utilizar. En una realización alternativa, la cubierta de la luz puede estar unida permanentemente a una fuente de luz.
- 50
- 55 En otra forma de realización, la invención consiste en gafas que incluyen un filtro óptico para el bloqueo de la luz de longitudes de onda entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 490 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 480 nm; entre aproximadamente 430 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 470 nm, entre aproximadamente 440 nm y aproximadamente 460 nm. En una forma de realización, el filtro óptico es en forma de recubrimiento.
- 60 En la Tabla 1 a continuación, se muestran los valores de transmisión de un par de gafas que incorporan lentes de policarbonato revestidas al vacío con un filtro óptico hecho de acuerdo con la presente invención. Las longitudes de onda de luz de o por debajo de aproximadamente 460 nm se bloquean sustancialmente. Estos valores de transmisión se muestran como una curva de transmisión en la Figura 1. En la Tabla 2 a continuación, se muestran los valores de transmisión de otro par de gafas que incorporan lentes de policarbonato revestido al vacío con un filtro óptico hecho de acuerdo con la presente invención. Aquí, las longitudes de onda de luz de o por debajo de

5 aproximadamente 490 nm se bloquean sustancialmente. Los dos tipos de gafas permiten un buen reconocimiento del color, al tiempo que proporcionan los beneficios para la salud de la presente invención a las personas expuestas a la luz por la noche. Estas lentes también se pueden hacer de acuerdo con una prescripción optométrica para permitir la corrección de la visión. La Tabla 3 muestra los valores de transmisión del par de gafas que bloquea sustancialmente la luz de longitudes de onda iguales o inferiores a 490 nm con un revestimiento antirreflectante aplicado al mismo.

10 En una forma de realización de la invención, las lentes de policarbonato son recubiertas al vacío con una pluralidad de capas de filtro óptico, que en conjunto proporcionan el bloqueo selectivo de las longitudes de onda de la presente invención. En una forma de realización, 10 o más capas de revestimientos de filtro ópticos se aplican adecuadamente para formar las lentes de la presente invención.

Tabla 1

Valor de transmisión					
Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental
780	89,37%	570	86,36%	370	0,00%
770	87,37%	560	93,43%	365	0,00%
760	88,60%	550	93,60%	360	0,00%
750	91,81%	540	91,40%	355	0,00%
740	94,27%	530	86,33%	350	0,00%
730	94,64%	520	87,47%	345	0,00%
720	94,30%	510	93,03%	340	0,00%
710	94,54%	500	91,06%	335	0,00%
700	94,82%	490	82,85%	330	0,00%
690	93,54%	480	87,61%	325	0,00%
680	92,32%	470	51,54%	320	0,00%
670	93,16%	460	8,47%	315	0,00%
660	94,58%	450	1,96%	310	0,00%
650	92,04%	440	0,63%	309	0,00%
640	89,00%	430	0,23%	300	0,00%
630	90,48%	420	0,12%	295	0,00%
620	93,35%	410	0,00%	290	0,00%
610	93,88%	400	0,00%	285	0,00%
600	92,65%	390	0,00%	280	0,00%
590	89,05%	380	0,00%		
580	84,17%	370	0,00%		

Tabla 2

Valor de transmisión					
Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental
780	92,76%	570	88,59%	370	0,00%
770	95,85%	560	84,05%	365	0,00%
760	96,80%	550	86,53%	360	0,00%
750	95,84%	540	90,94%	355	0,00%

ES 2 419 304 T3

Valor de transmisión					
Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental
740	94,13%	530	88,74%	350	0,02%
730	93,26%	520	77,04%	345	0,00%
720	92,01%	510	75,63%	340	0,00%

(continuación)

Valor de transmisión					
Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental	Longitud de onda nm	Valor experimental
710	90,26%	500	47,67%	335	0,00%
700	89,87%	490	9,15%	330	0,00%
690	91,91%	480	1,94%	325	0,00%
680	95,18%	470	0,66%	320	0,00%
670	96,38%	460	0,29%	315	0,00%
660	94,83%	450	0,14%	310	0,00%
650	93,57%	440	0,12%	305	0,00%
640	92,44%	430	0,13%	300	0,00%
630	89,61%	420	0,16%	295	0,00%
620	88,03%	410	0,46%	290	0,00%
610	89,83%	400	2,27%	285	0,00%
600	91,84%	390	0,67%	280	0,00%
590	92,45%	380	0,00%		
580	92,73%	370	0,00%		

Tabla 3

Valor de transmisión					
780	93,43%	570	97,52%	370	0,00%
770	93,27%	560	91,62%	365	0,00%
760	95,09%	550	90,05%	360	0,00%
750	98,11%	540	96,31%	355	0,02%
740	99,85%	530	96,64%	350	0,00%
730	100,06%	520	90,23%	345	0,01%
720	100,09%	510	88,14%	340	0,00%
710	100,30%	500	91,77%	335	0,00%
700	98,05%	490	30,73%	330	0,00%
690	94,41%	480	4,88%	325	0,00%
680	93,10%	470	1,28%	320	0,00%
670	96,14%	460	0,49%	315	0,00%
660	100,16%	450	0,20%	310	0,00%

Valor de transmisión					
650	101,20%	440	0,13%	305	0,00%
640	100,36%	430	0,10%	300	0,00%
630	98,36%	420	0,08%	295	0,00%
620	93,24%	410	0,03%	290	0,00%
610	89,22%	400	0,00%	285	0,00%
600	91,78%	390	0,00%	280	0,00%

(continuación)

Valor de Transmisión

590	96,39%	380	0,00%
580	97,85%	370	0,00%

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Los animales utilizados para los experimentos fueron ratas adultas macho no reproductoras Sprague Dawley (Charles River, Montreal, Canadá) de 10 semanas de edad (350 gramos). Estos animales han demostrado que presentan perfiles de melatonina robustos y puesto que la secreción de melatonina es modulada por los estrógenos, las hembras fueron excluidas para reducir factores de confusión. Antes de los experimentos, los animales se mantuvieron en un ciclo luz/ oscuridad (LO) 12:12 (19:00 luces apagadas, 07:00 luces encendidas, 475 Lux, iluminación incandescente en la habitación de los animales durante la fase de luz) con alimentación ad libitum de comida de rata estándar y agua durante dos semanas para aclimatarse y para garantizar el arrastre circadiano. Los experimentos se llevaron entonces a cabo en tres fases

15 Fase 1

En la primera fase, se determinó la línea de base de la melatonina y el perfil de corticosterona en condiciones normales con un ciclo LO 12:12. En ratas, la corticosterona, en lugar del cortisol, es el glucocorticoide predominante producido por la glándula suprarrenal. Se realizaron mediciones de corticosterona así como concentraciones de melatonina para determinar el grado de estrés al que los animales estaban expuestos durante las diferentes condiciones de luz y para asegurar que excesivo estrés no afectaba los resultados. Para este fin, a partir de las 20:00 hasta las 08:00 cuatro animales fueron utilizados cada cuatro horas para la toma de sangre y muestras de tejido en la oscuridad, utilizando una lámpara de luz roja segura (<5 lux luminosidad) y con la ayuda de gafas de visión nocturna. Los animales fueron anestesiados con gas Isoflurane (5% Inducción; 3% Mantenimiento). Se extrajeron 5 ml de sangre por punción cardíaca con jeringas de tuberculina (calibre 20, agujas de 2,54 cm) y se almacenaron en tubos recubiertos de heparina pre-refrigerados (BO, Canadá). Inmediatamente después de la toma de sangre, se sacrificaron los animales mediante decapitación. El cerebro fue extraído para la disección para obtener el hipotálamo. El cerebro se seccionó utilizando una matriz de cerebro de rata adulta (Ted Pella, EE.UU.) en secciones de 2 mm y posteriormente se diseccionó la región hipotalámica. Además, también se extrajeron el hígado y las glándulas suprarrenales. Todo el tejido fue congelado rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C para la extracción posterior de ARN. Después de completar todas las tomas de sangre, la sangre se centrifugó a 1000 g durante 15 minutos para extraer el plasma que fue almacenado a continuación a -80 ° C para análisis de melatonina y de hormona corticosterona más adelante.

Fase 2

En la segunda fase del experimento, se determinó el perfil de secreción de la melatonina y corticosterona en ratas expuestas a ciclos LL 12:12 o iluminación continua. Para este fin cuatro animales fueron alojados en una caja especialmente diseñada. La caja era de 61 cm x 61 cm x 36 cm y contenía dos jaulas de ratas de tamaño reglamentario. Las jaulas de ratas se modificaron de tal manera que más del 80% de cada lado de plástico se sustituyó con malla de alambre de acero galvanizado. Las dimensiones y los materiales de las yacijas utilizados fueron exactamente los mismos que en las jaulas originales en las que se alojaron los animales durante el arrastre. La modificación fue para asegurar que la luz podía entrar libremente y no ser refractada o filtrada por los laterales de plástico originales y al mismo tiempo asegurar que los animales se mantenían en condiciones de alojamiento reglamentarias. Cada jaula modificada alojaba dos animales machos no reproductores. Los animales se alojaron en pares desde el principio del período de arrastre y los mismos pares se transfirieron a las jaulas de retención

modificadas para eliminar el estrés causado por la exposición a un nuevo animal. La jaula no permitía que entrara iluminación exterior o que saliera luz interior para prevenir cualquier posible alteración en la intensidad de la luz dentro de las condiciones de alojamiento. Los animales fueron expuestos a la luz de las 19:00 a las 08:00. La luz se proporcionó de manera uniforme a lo largo de la caja utilizando cables de fibra óptica desde una fuente de luz de fibra óptica provista de una bombilla halógena de tungsteno de 183 vatios generando una intensidad de 500 lux de luz a nivel del ojo del animal. Los animales se sacrificaron como en la primera fase para la toma de muestras de sangre y tejido. Puesto que la caja fue diseñada para contener sólo cuatro animales, se hizo una prueba en un punto en el tiempo por noche y los experimentos se llevaron a cabo en cuatro noches consecutivas.

Fase 3

En la tercera fase del experimento, se determinó el perfil de secreción de melatonina y corticosterona en ratas expuestas a ciclos LL 12:12 como en la Fase 2, pero con la iluminación filtrada ópticamente. Los animales se mantuvieron en las mismas condiciones que en la segunda fase del estudio, pero en este caso la luz se filtró mediante filtros de hendidura holográficos (Kaiser Sistemas Ópticos, Ann Arbor, MI) especialmente diseñados para cortar aproximadamente 10-15 nm de longitud del ancho de banda de las longitudes de onda. Se compraron cuatro filtros de hendidura, cada uno diseñado para cortar 10 a 15 nm de ancho de banda cubriendo el rango de aproximadamente 440 - 530 nm. El filtro de hendidura se adjuntó a la fuente de luz de la caja para que la luz se filtrara antes de entrar los cables de fibra óptica para garantizar que todos los haces de fibra óptica proporcionan la misma intensidad y longitud de onda de la luz. La intensidad de la luz filtrada ópticamente se ajustó mediante un reóstato para mantener 500 lux a nivel del ojo del animal. Puesto que la caja fue diseñada para contener sólo cuatro animales, se probó un punto en el tiempo por filtro o combinación de filtros por noche y los experimentos se llevaron a cabo en cuatro noches consecutivas para cada filtro como en la fase dos. Todas las tomas de sangre y tejido se llevaron a cabo como se describió anteriormente. Además, para asegurarse de que los animales fueron expuestos a las mismas condiciones durante cada una de las tres fases, los animales en la primera fase también se mantuvieron en la caja diseñada especialmente, pero sin exposición a la luz. Los filtros holográficos de 457,9 nm y 476,5 nm fueron probados inicialmente, tanto solos como combinados. Después de completar la toma de muestras de cada fase del experimento, se utilizó la sangre para analizar la melatonina y corticosterona a partir del plasma. El análisis hormonal se realizó con kits de ELISA disponibles comercialmente, que han sido validados previamente. El tejido cerebral se utilizó para estudios de expresión de los genes reloj *Per2* y *Bmal1* mediante la prueba RT-PCR en tiempo real. Los resultados obtenidos indicaron que la supresión de la melatonina podría ser evitada y los niveles de corticosterona se podrían mantener bajos con la combinación de filtros de hendidura que bloqueaban el ancho de banda de aproximadamente 452-462nm y 470-480nm.

Los datos preliminares de los análisis hormonales demostraron que el filtro de hendidura de 457,9 no fue capaz de prevenir la supresión de melatonina por la luz, mientras que el filtro de 476,5 nm evita la supresión de la melatonina. La combinación de los filtros de 457,9 y 476,5 también fue excelente en la prevención de la supresión de la melatonina por la luz a la medianoche. En contraste, el filtro de 457,9 nm se ha demostrado eficaz en la prevención de un aumento de la secreción de corticosterona por exposición a la luz a la medianoche, pero el filtro de 476,5 nm fue menos eficaz. La combinación de los filtros de 457,9 y 476,5 nm fue también excelente en la prevención del aumento de la secreción de corticosterona por la luz a la medianoche. La combinación de los filtros 457,9 y 476,5 nm sobre la secreción de la melatonina y corticosterona fue pues probada en ratas sacrificadas a las 8 de la tarde, 12 de la noche, 4 de la mañana y las 8 de la mañana (cuatro animales en cada una de estas horas). La combinación de los dos filtros que cubren una gama de longitud de onda de aproximadamente 452-462 nm y 470-480 nm mantuvo los perfiles de secreción de corticosterona y la melatonina bajo exposición a la luz constante idéntica a los perfiles observados cuando las ratas se mantuvieron en la oscuridad.

Los datos de los estudios de expresión de genes demostraron que la combinación de los dos filtros mantiene el perfil de expresión de los genes reloj *Per2* y *Bmal1* en el hipotálamo con exposición a la luz constante idéntico a los perfiles observados cuando las ratas se mantuvieron en la oscuridad. La expresión de *Per2* y *Bmal1* muestra un ritmo circadiano consistente en diferentes especies. La expresión de *Per2* alcanza el máximo durante el día y disminuye gradualmente en el transcurso de la noche en la oscuridad, mientras que la expresión de *Bmal1* está en oposición de fase con la expresión de *Per2*. *Bmal1* comienza a aumentar con el inicio de la oscuridad y alcanza un máximo alrededor de las 04:00. y disminuye a los niveles basales al final de la noche. Sin embargo, la expresión de *Per2* es altamente sensible a la luz e incluso una breve exposición a la luz en la noche puede inducir una fuerte expresión *Per2* en el hipotálamo. Dado que los filtros utilizados fueron capaces de bloquear este aumento en la expresión de *Per2* inducido por la luz, esto sugiere que los filtros fueron capaces de evitar la activación por la luz de centros clave del hipotálamo que participan en el arrastre circadiano. Esta respuesta no podría haber sido predicha por el uso de cada uno de los filtros de hendidura por sí solos.

Estos datos de estudios en animales muestran que el filtrado de este estrecho rango de baja longitud de onda de la luz (es decir, aproximadamente 450 nm a 480 nm) puede normalizar la secreción de melatonina (véanse las Figuras 3 y 4), reducir la secreción de glucocorticoides a los niveles fisiológicos (ver Figuras 6 y 7) y restaurar el ritmo circadiano en general tal como se refleja por la normalización de la expresión génica de *Per2* y *Bmal1* (véanse las Figuras 9 y 10) en el hipotálamo, incluso después de exposición a 12 horas de luz continua en la noche. Como se muestra en las figuras 5 y 8, la secreción de melatonina se normalizó utilizando el filtro de hendidura de 476,5 solo, pero no el filtro de 457,9 solo, mientras que la secreción de corticosterona se normalizó con ambos filtros. En los

estudios de expresión génica, como se muestra en las Figuras 11 y 12, la expresión génica de *Per2* se normalizó tanto en el hipotálamo como en la glándula suprarrenal usando sólo el filtro de 476,5 nm, mientras que el filtro de 457,9 nm fue eficaz en la normalización de la expresión de *Per2* sólo en la glándula suprarrenal. (En las figuras 5, 8, 11 y 12, ** indica una diferencia significativa en comparación con los niveles obtenidos con la exposición a la luz, ^t indica una diferencia significativa en los niveles de expresión génica de exposición a la luz filtrada entre 457,9 nm y 476,5 nm). Como se muestra en las figuras 13 y 14, filtrar las longitudes de onda de aproximadamente 450 nm a 480 nm, utilizando la combinación de los filtros de 457,9 nm y 476,5 nm normaliza la expresión génica de *Per2* y *Bmal1* en la glándula suprarrenal de la perturbación inducida por la exposición a la luz nocturna. (** Indica una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los niveles obtenidos con la exposición a la luz.)

Se ha demostrado que las gafas protectoras especiales que contienen filtros ópticos que bloqueaban todas las longitudes de onda de la luz por debajo de 530 nm, tenían un 73% de transmisión de luz, son eficaces para restaurar los perfiles de melatonina en los trabajadores por turnos expuestos a condiciones de luz intensa (800 Lux). Se realizaron varias pruebas de alerta y rendimiento utilizando medidas tanto objetivas como subjetivas durante el período nocturno de la exposición a la luz filtrada para mantener la secreción de melatonina ⁶⁵. Estas pruebas mostraron que los ritmos de melatonina normalizados no afectan el estado de alerta o la somnolencia en comparación con los sujetos con perfiles de melatonina suprimida debido a la luz brillante mientras trabajaban por la noche. Esta evidencia mitiga la preocupación de que la melatonina actúa como agente soporífero y provoca somnolencia.

Ejemplos 2 a 3

Con base a los resultados del Ejemplo 1, se han desarrollado filtros ópticos que bloquean una gama más reducida de luz de baja longitud de onda, concretamente entre 440 nm y 480 nm. Estos filtros han incrementado la transmisión de luz y mejorado el reconocimiento de color y mejorado la agudeza visual en general. Como se ha descrito en el Ejemplo 1, los datos de los estudios en animales han demostrado que filtrar esta estrecha gama de baja longitud de onda de la luz puede normalizar la secreción de melatonina (Figuras 3 y 4), reducir la secreción de glucocorticoides a los niveles fisiológicos (Figuras 5 y 6) y restaurar el ritmo circadiano en general tal como se refleja por la normalización de la expresión génica de *Per2* y *Bmal1* (Figuras 7 y 8) en el hipotálamo, incluso después de exposición a la luz continua durante 12 horas por la noche.

Los ejemplos 2-3 pondrán a prueba la viabilidad del uso de estos filtros en gafas protectoras en un ambiente de trabajo de turno de noche simulado y se formula la hipótesis de que el uso de estos filtros restablecerá la secreción de melatonina y los niveles de glucocorticoides. Se trata de un estudio cruzado aleatorio con sujetos que actúan como su propio control. Instrumentos de auto-informe de evaluación de la fatiga subjetiva, la somnolencia y la vigilancia complementan las medidas fisiológicas de melatonina y cortisol. Los sujetos son asignados de modo aleatorio a una de las siguientes condiciones del estudio cruzado: (1) no exposición a la luz por la noche, (2) 12 horas de exposición a luz brillante (500 lux) por la noche, (3) 12 horas de exposición a luz brillante filtrada (500 Lux) por la noche, (4) exposición a luz brillante "simulada" (lentes de color amarillo sin ninguna propiedades de filtrar la luz a la que la melatonina es sensible) (500 lux) por la noche.

Se reclutará un número igual de hombres y mujeres sanos como sujetos y se incluirán consecutivamente hasta un total de 30 sujetos. Se prevé que hasta 5 sujetos (tasa de abandono del 17%) pueden retirarse antes de la finalización. Son necesarios veinticinco sujetos para completar este estudio (ver cálculo de la potencia más adelante). Los sujetos mayores de 45 años de edad no están incluidos para evitar los cambios relacionados con la edad en la secreción de melatonina. Los sujetos que tienen diagnóstico previo de trastornos del sueño o de depresión mayor / menor no se incluyen ya que dicha patología se ha relacionado con ritmos de melatonina y en general ritmos circadianos alterados ^{66,67}. Trabajadores por turnos rotativos en activo o personas con las horas de sueño habituales marcadamente retrasadas no se incluyen en el estudio.

Ejemplo 2: Medición de los niveles nocturnos de melatonina y cortisol en condiciones de base sin luz y con luz brillante durante la noche

Los sujetos se asignan aleatoriamente a una de las condiciones del estudio cruzado. La adición al estudio de un grupo con un filtro "simulado" sirve para fortalecer el diseño de la investigación, haciendo el ensayo más riguroso, realmente placebo controlado. Los sujetos son evaluados de modo aleatorio en todas las condiciones y se llevan a cabo los mismos procedimientos para cada condición. Todas las condiciones del estudio están separadas por al menos 5 días de recuperación entre el último día de pruebas para una condición del estudio y la primera noche de la prueba en las siguientes condiciones. Cada condición del estudio incluye una noche de pruebas. Durante la noche de las pruebas se les pide a los sujetos que permanezcan despiertos durante 12 horas simulando un turno de noche de 12 horas de 19:00 a 07:00. A partir de las 19:00, se toman muestras de saliva de los sujetos a intervalos de una hora hasta las 07:00 lo que da un total de 13 muestras por sujeto por condición experimental. Durante el período de prueba los sujetos reciben dos breves pausas para el almuerzo 4 horas (23:00) y 8 horas (03:00) después del inicio de la sesión, pero se les pide que se abstengan de comer o beber (excepto agua) durante el resto del tiempo puesto que los residuos de alimentos pueden contaminar las muestras de saliva. Las muestras de saliva se utilizan para análisis hormonales utilizando kits de ELISA disponibles comercialmente para la melatonina (ALPCO, EE.UU.) y el cortisol (Cayman Chemical, EE.UU.).

El permanecer despierto toda la noche en la oscuridad para el establecimiento de las condiciones de base puede llegar a ser difícil, por tanto se utilizará una luz roja tenue (<5 lux) en todo momento. Luz roja tenue, de menos de 5 lux de intensidad, se ha demostrado que no suprime la secreción de melatonina⁶⁵. Además, los sujetos completarán cuestionarios psicométricos cada dos horas, lo que reducirá su periodo de inactividad.

- 5 Se prevé que los filtros experimentales serán eficaces en la prevención de la supresión de melatonina y la reducción de los niveles de estrés inducidos por la exposición a la luz brillante nocturna como se observa en nuestros estudios in vivo preliminares. Además, los filtros simulados no preservarán los niveles de melatonina fisiológicos ni reducirán los niveles de estrés en respuesta a la exposición a la luz brillante nocturna.

10 **Ejemplo 3: Evaluación de la somnolencia, fatiga y el estado de alerta subjetivos en condiciones de base sin luz y con luz ambiente brillante durante la noche.**

15 Como en el Ejemplo 2, los sujetos se asignan aleatoriamente a una de las condiciones del estudio cruzado. Estas pruebas se llevan a cabo en la misma noche de pruebas del Ejemplo 2. Se pide a los sujetos que completen cuestionarios de estado media hora después del inicio de la sesión y en intervalos de 2 horas a partir de entonces para evaluar los cambios en la somnolencia y la fatiga durante toda la noche. Los sujetos tendrán la ayuda de una tenue luz roja (<5 lux) para completar los formularios y los formularios estarán impreso en letras grandes con el fin de ayudar a la lectura en condiciones de poca luz. La somnolencia subjetiva se evaluará mediante la Escala de Somnolencia de Stanford (ESS)⁶⁸, la fatiga subjetiva se medirá utilizando la Escala de Severidad de la Fatiga (ESF)⁶⁹ y la alerta se medirá utilizando la Escala de Alerta (EA)⁷⁰. Para la ESS se pide a los sujetos que elijan entre varios estados el que mejor describa su nivel de somnolencia (ESS), que van desde estar completamente despierto hasta estar casi en un ensueño. Para la EA, los sujetos eligen desde estar extremadamente alerta a tener muy bajo estado de alerta. En la ESF, se pide a los sujetos que califiquen su grado de acuerdo o desacuerdo con las declaraciones relacionadas con el nivel de fatiga subjetiva en una escala Likert de 7 puntos, desde 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo). Se tarda cerca de 10 minutos en total en completar ESS, ESF y EA y cada uno de los cuestionarios tienen varias preguntas o ítems que se pueden utilizar para evaluar objetivamente las medidas de estado. Todos los cuestionarios han sido previamente validados por estudios independientes.

25 Algunas personas pueden tener una mayor propensión al sueño que otras, por lo tanto, personas con trastornos del sueño serán evaluadas rápidamente utilizando la Escala de Somnolencia de Epworth (ESE)⁷¹. La ESE determina rasgo de somnolencia y es una escala de rasgo con 8-elementos que evalúa la probabilidad subjetiva del sujeto de quedarse dormido en varias condiciones soporíferas. La escala se refiere al estilo de vida habitual del sujeto en los últimos tiempos. La ESE se administrará durante el proceso de selección inicial.

30 Se espera el mismo nivel de alerta, de somnolencia subjetiva y de fatiga en los sujetos que utilizan los filtros experimentales y en los sujetos expuestos a la luz brillante sin filtrar. Sin embargo, los sujetos usando los filtros simulados también mostrarán el mismo nivel de alerta, somnolencia y fatiga que aquellos expuestos a la iluminación no filtrada debido a la falta de propiedades de filtración de las gafas protectoras de simulación. Los sujetos que se mantengan en la oscuridad mostrarán el más alto nivel de somnolencia, fatiga y los niveles de alerta más bajos.

35 Al finalizar el estudio, se espera que se encuentre que los filtros son eficaces para prevenir la supresión de la melatonina y para reducir los niveles de estrés en respuesta a la exposición a la luz brillante nocturna. Se espera que los filtros normalicen los niveles de melatonina y cortisol hasta al menos el 60% y posiblemente, el 80% o más, de los niveles fisiológicos. Una vez cumplidos estos criterios, se llevará a cabo un ensayo clínico con trabajadores en turnos rotativos en activo. La eficacia a largo plazo de estos filtros en la prevención de cambios de fase observada con exposición a la luz brillante también será investigada y se llevará a cabo una evaluación objetiva de la fisiología del sueño durante el día y el funcionamiento cognitivo durante la noche y el rendimiento psicomotor en los trabajadores en turno de noche rotativo.

40 Dado que no existen procedimientos invasivos en este estudio los riesgos potenciales se reducen considerablemente. El único posible factor de riesgo es la falta de sueño y para evitar el problema de la falta de sueño y la conducción, se proporcionará a los sujetos una compensación monetaria para tomar taxis de vuelta a casa. Además, los estudios no se llevarán a cabo en noches consecutivas para permitir el sueño normal en al menos 2 noches entre cada sesión de estudio.

45 Para la variable principal, una hipótesis alternativa bilateral al nivel $\alpha = .05$ a con un tamaño de muestra de 25 sujetos proporcionará una potencia de 70,5% para detectar una diferencia estandarizada de 0,50 y una potencia del 84% para detectar una diferencia estandarizada de 0,60. Una "diferencia estandarizada" se define como Δ/σ , donde la diferencia de interés es Δ y la desviación estándar de la diferencia es σ . La muestra se debe aumentar para dar cabida a una tasa de deserción mínima del 17%. Por lo tanto, 30 pacientes serán reclutados para el estudio.

50 Los resultados de las cuatro condiciones diferentes se analizarán mediante el procedimiento general de modelos lineales y el análisis multifactorial de la varianza (MANOVA) para detectar diferencias estadísticamente significativas en los niveles hormonales. Otros análisis incluirán comparaciones por pares post hoc de Tukey. El test no paramétrico U de Mann-Whitney se utilizará para la evaluación de las escalas subjetivas. La relación entre los

niveles de melatonina y la somnolencia subjetiva, la fatiga y el estado de alerta se analizarán mediante correlaciones de Spearman. El análisis estadístico se realizará utilizando el programa SPSS para Windows.

Ejemplo 4

5 Se empleó la misma metodología que en el Ejemplo 1, pero los filtros de hendidura fueron reemplazados con filtros cuyos perfiles de transmisión se muestran en las Tablas 1 y 2 anteriores, es decir, un filtro que sustancialmente bloquea longitudes de onda de la luz por debajo de aproximadamente 460 nm y un filtro que bloquea sustancialmente longitudes de onda de la luz por debajo de aproximadamente 490 nm. Como se muestra en la Figura 9, filtrar estas longitudes de onda de la luz normaliza la secreción de glucocorticoides a los niveles fisiológicos. Como se muestra en la figura 10, a las 12 de la noche, los dos lentes normalizan los niveles de melatonina. Mientras que la lente que bloquea las longitudes de onda de la luz por debajo de 490 nm resulta en niveles de melatonina que se aproximan más a los del control en la oscuridad, el filtro de 460 nm preserva hasta 53% de los valores de control en la oscuridad.

15 Los datos del filtro de hendidura del Ejemplo 1 se muestran en la Figura 11 a efectos de comparación. Como se ilustra, el filtro de hendidura de 452 a 462 nm no es eficaz para aumentar los niveles de melatonina, aunque el filtro de 460 nm de la Tabla 1 es eficaz. Esto es probablemente debido a la gama más amplia del filtro de 460 nm, que también bloquea un porcentaje significativo de longitudes de onda a 470 nm.

Aunque esta invención se ha descrito con referencia a realizaciones ilustrativas y ejemplos, la descripción no está destinada a ser interpretada en un sentido limitativo. Por lo tanto, diversas modificaciones serán evidentes para las personas expertas en la técnica con referencia a esta descripción.

20 Además, los elementos ilustrados o descritos en conexión con un ejemplo de realización se pueden combinar con las características de otras formas de realización. Tales modificaciones y variaciones se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Referencias bibliográficas

[0103]

25 1. Sunter D. Working Shift. Perspectives, Statistics Canada (Catalogue 75-001 E), Spring 1993:16-23.

2. Van Dongen PA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-re- sponse effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep 2003 26: 117-126.

30 3. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges OF, Graeber RC. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report. Sleep 1988 11: 100-109.

4. Smith L, Folkard S, Poole CJ. Increased injuries on night shift. Lancet 1994 344: 1137-1139.

5. Luna TD. Air Traffic Controller Shiftwork: what are the implications for aviation safety? A review. Aviat Space Environ Med 1997 68:69-79.

6. Frank AL. Injuries related to shiftwork. Am J Prev Med 2000 18: 33-36.

35 7. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001 93: 1557-1562.

8. Schemhammer, ES Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. J Natl Cancer Inst. 2003 95: 825-828.

40 9. Hansen J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst.200193:1513-1515.

10. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al., Prospective Cohort Study of the Risk of Prostate Cancer among Rotating-Shift Workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Am J Epidemiol 2006 164: 549-555

45 11. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Alvarez A, Gonzalez CD, Pirola CJ. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. J Intern Med 2007 261: 285-292.

12. Healy D, Waterhouse JM: The circadian system and affective disorders: clocks or rhythms? Chronobiol Intern 1990 7: 5-9

50 13. Colligan MJ, Rosa RR. Shiftwork: Effects of social and family life. Shiftwork: Occupational Medicine - State of the Art Reviews 1990 5(2): 315

14. Van Dongen HP. Shift work and inter-individual differences in sleep and sleepiness. *Chronobiol Int.* 2006 23:1139-47
- 5 15. Wood PA, Du-Quiton J, You S, Hrushesky WJ. Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index. *Mal Cancer Ther.* 2006 5: 2023-33.
16. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Ai S, Schook AB, Staume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002 109: 307-320
17. Richter HG, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F, Seron-Ferre M. The Circadian Timing System: Making Sense of day/night gene expression. *2004 Biol Res* 37: 11-28
- 10 18. Shanahan TL, Zeitzer JM, Czeisler CA. Resetting the melatonin rhythm with light in humans. *J Biol Rhythms* 1997 12:556-67.
19. Whitmore JN, French J, Fischer JR. Psychophysiological effects of a brief nocturnal light exposure. *J Hum Ergol.* 2001 30: 267-72.
- 15 20. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, et al. Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. *Neurosci Res.* 2002 42: 115-22.
21. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, et al. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989 244: 1328-1333.
- 20 22. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol.* 2002 526: 695-702.
23. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol.* 2003 549: 945-952.
24. Benloucif S, Masana MI, Yun K, Dubocovich ML. Interactions between light and melatonin on the circadian clock of mice. *J Biol Rhythms.* 1999 14: 281-9.
- 25 25. Beshoff HM, Brainard GC, Rollag MD, Lynch GR. Suppression of pineal melatonin in *Peromyscus leucopus* by different monochromatic wavelengths of visible and near-ultraviolet light (UV-A). *Brain Res.* 1987 420: 397-402.
26. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, Lemk J, Biel M, Hofmann F, Foster RG, Yau KW. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003 424: 76-81
- 30 27. Thapan K, Adrendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol* 2001 535: 261-7.
28. Barrenetxe J, Delagrangé P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem.* 2004 60: 61-72
- 35 29. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 79: 313-20.
- 40 30. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005 65: 11174-84.
31. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Banda H, Masubuchi S, Nakahara D, et al. Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab.* 2005 2: 297-307 and Comment in: *Cell Metab.* 2005 Nov; 2(5): 278-81.
- 45 32. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 20: 337-53
33. Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 13: 597-614
34. Runnebaum IB, Bruning A. Glucocorticoids Inhibit Cell Death in Ovarian Cancer and Up-regulate Caspase Inhibitor cIAP2 *Clin Cancer Res* 2005 11: 6325 - 6332

35. Schrey MP, Patel KV, Tezapsidis N. Bombesin and glucocorticoids stimulate human breast cancer cells to produce endothelin, a paracrine mitogen for breast stromal cells. *Cancer research* 1992 52: 1786-1790
36. Barker D. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 95: 115-128, 1998.
- 5 37. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, and Robinson JS. Fetal nutrition and cardio-vascular disease in adult life. *Lancet* 341: 938-941, 1993.
38. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, and Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: a link between the fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 341: 355-357, 1993.
- 10 39. Arai Y and Gorski RA. Critical exposure time for androgenization of the developing hypothalamus in the female rat. *Endocrinology* 82: 1010-1014, 1968.
40. Gustafsson JA, Mode A, Norstedt G, and Skett P. Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. *An nu Rev Physiol* 45: 51-60, 1983.
41. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatal* 21: 523-542, 1994.
- 15 42. Newnham JP, Evans SF, Godfrey M, Huang W, Ikegami M, and Jobe A. Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *J Matern Fetal Med* 8: 81-87, 1999.
43. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, and Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 202: 436-438, 1978.
- 20 44. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, and Trapper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1174-1179, 1993.
45. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, and Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 341: 339-341, 1993.
- 25 46. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CR, and Seckl JR. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension* 27: 1200-1204, 1996.
47. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, and Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyper-glycaemia in the rat: studies with the 11 -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia* 39: 1299-1305, 1996.
- 30 48. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, and Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 15: 2174-2181, 1998.
49. Shirayama M, Shirayama Y, Iida H, et al. The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Sleep Med.* 2003;4(5):427-433.
- 35 50. Wetterberg L. Clinical importance of Melatonin. *Prag Brain Res.* 1979;52:539-4
51. Wetterberg L. Chapter 3. In: Shaffi M, Shaffi SL, eds. *Melatonin in adult depression*. Washinton DC, MD: American Psychiatric Press Inc.; 1998, 43-79.
52. Tuunainen A, Kripe OF, Elliott JA, Assmus JD, Rex KM. Depression and endogenous melatonin in post menopause women. *J Affect Disord.* 2002;69(1-3):149-58.
- 40 53. Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Shibui K, Ichikawa H. Circadian rhythm sleep disorders in adolescents: clinical trials of combined treatments based on chronobiology. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52:483-490.
54. Owens J. Insomnia in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2005 1: 454-458
- 45 55. Wolfson AR, Carskadon MA. Early school start times affect sleep and daytime functioning in adolescents. *Sleep Research* 1996; 25: 117.
56. Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev* 1998 Aug; 69:875-887.

57. Gibson ES, Powles ACP, Chilcott L, Carl D, O'Brien S, Ogilvie R, Trajanovic N, Sirianni D, Shapiro C. The Impact of "Sleepiness" on Adolescent Students. Report of Population Health Grant 5555-15-1997-0000051, Health Canada, 1998-2002.
- 5 58. Akerstedt T, Ficca G. Alertness-enhancing drugs as a countermeasure to fatigue in irregular work hours. *Chrono- biol Int* 1997 14: 145-158.
59. Rosa RR, Bonnet MH, Bootzin RR, Eastman CI, Monk T, Penn PE. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork. *Occup Med* 1995 5: 391-414.
60. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990 322: 1253-1259.
- 10 61. Dawson D, Campbell SS. Timed exposure to bright light improves sleep and alertness during simulated night shifts. *Sleep* 1991;14: 511-516.
62. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 281: E384-E391.
- 15 63. Cajochen C, Munch M, Koblalka S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orglil Sand Wirz-Justice A. High Sensitivity of Human Melatonin, Alertness, Thermoregulation, and Heart Rate to Short Wavelength Light. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90(3): 1311-1316.
64. Revell V, Arendt J, Fogg L and Skene D. Alerting effects of light are sensitive to very short wavelengths. *Neuroscience Letters.* 2006 399: 96-100.
- 20 65. Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, Perelman B, Chung SA, Sokalsky Sand Shapiro CM. Blocking Low-Wave-length Light Prevents Nocturnal Melatonin Suppression with No Adverse Effect on Performance during Simulated Shift Work. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90: 2755-61.
66. Kayumov L, Zhdanova IV, Shapiro CM. Melatonin, sleep, and circadian rhythm disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000 5: 44-55.
- 25 67. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 21 Suppl 1: S11-5.
68. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H. Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiol* 1973;10:431-436.
- 30 69. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J. Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neural.* 1989 46: 1121-1123.
70. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001 ;63:40-8.
- 35 71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo para mantener el ritmo circadiano de un sujeto expuesto a la luz en la noche que comprende un filtro óptico que bloquea selectivamente y sustancialmente la luz de longitudes de onda entre 440 nm y 480 nm, el dispositivo permitiendo la transmisión sustancial de las otras longitudes de onda de luz en el medio ambiente del sujeto.
2. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que el filtro óptico está incorporado en un dispositivo seleccionado entre gafas; una cubierta de luz; un revestimiento para una fuente de luz, y una fuente de luz.
3. El dispositivo de la reivindicación 2 en el que el filtro óptico está incorporado en una gafas.
4. El dispositivo de la reivindicación 2 en el que el filtro óptico está incorporado en una cubierta de luz.
- 10 5. El dispositivo de la reivindicación 2 en el que el filtro óptico está incorporado en un revestimiento para una fuente de luz.
6. El dispositivo de la reivindicación 2 en el que el filtro óptico está incorporado en una fuente de luz.

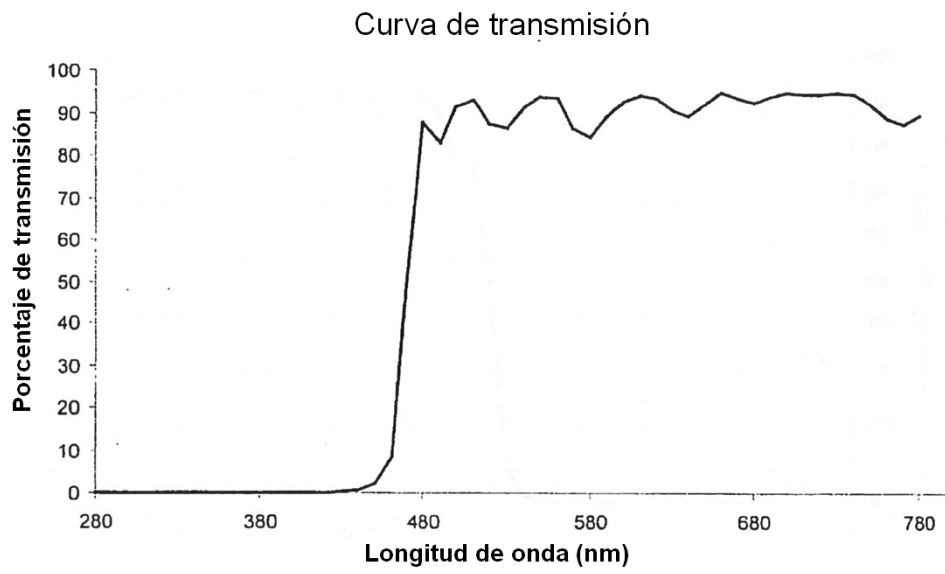


Figura 1

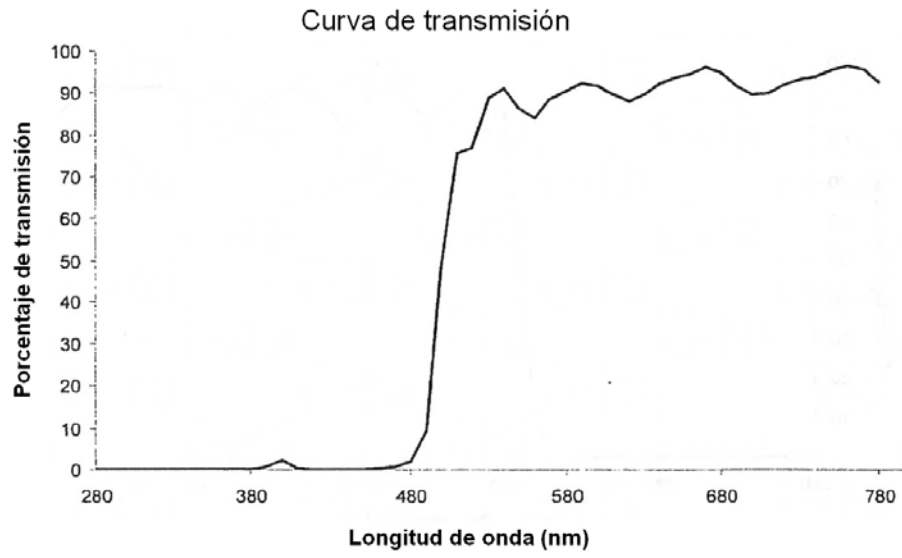


Figura 2

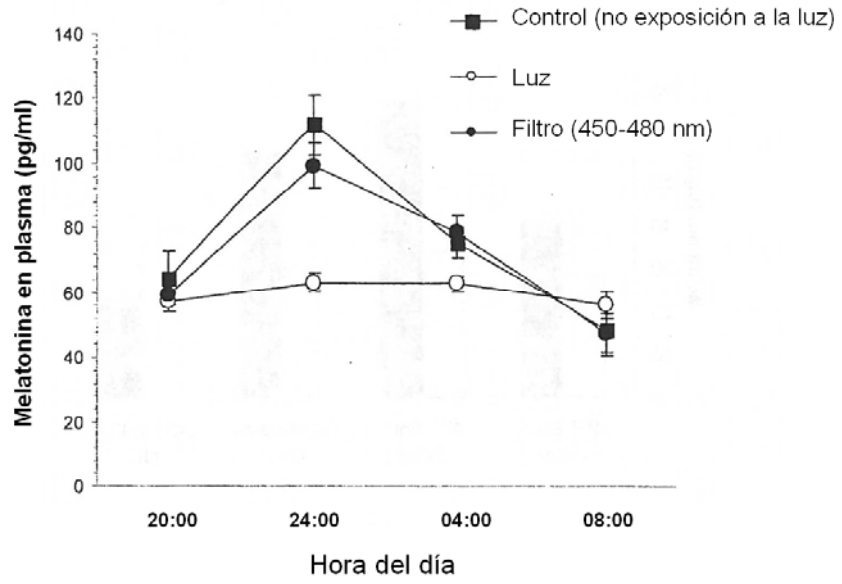


Figura 3

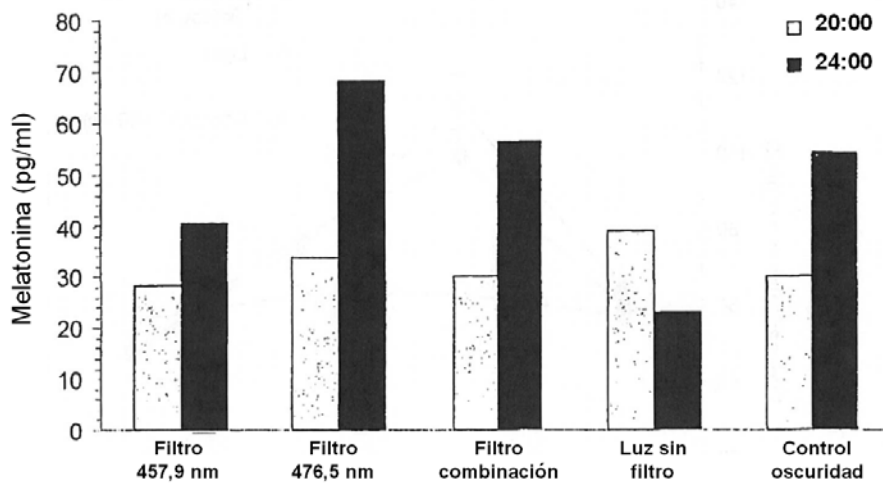


Figura 4

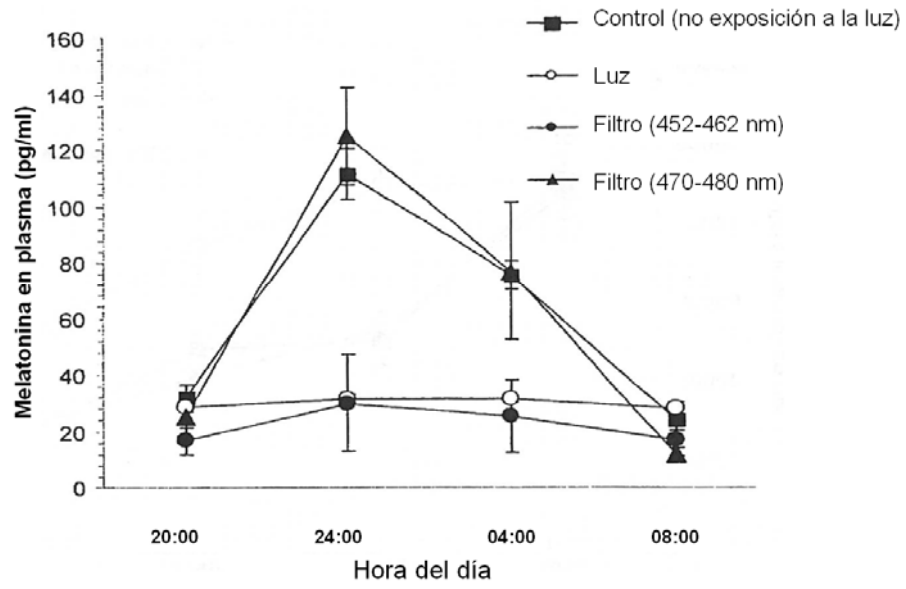


Figura 5

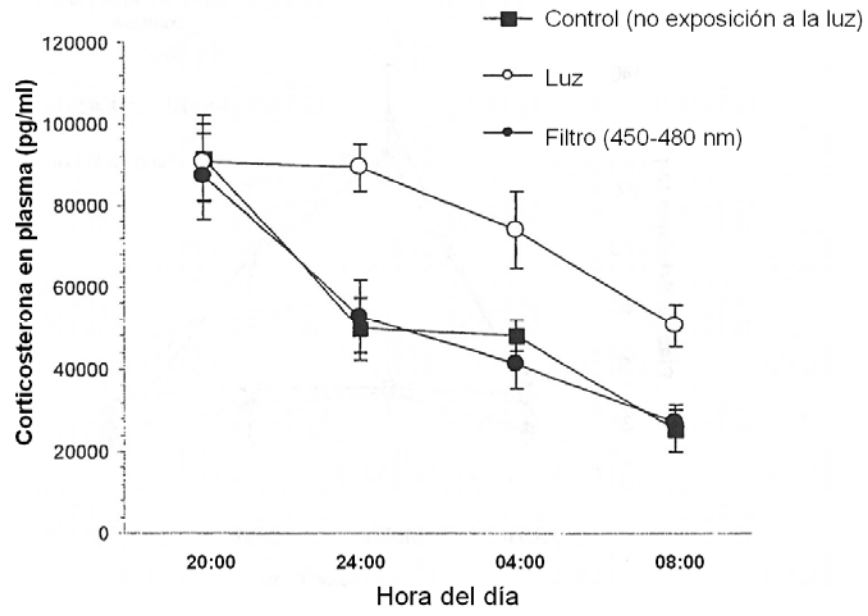


Figura 6

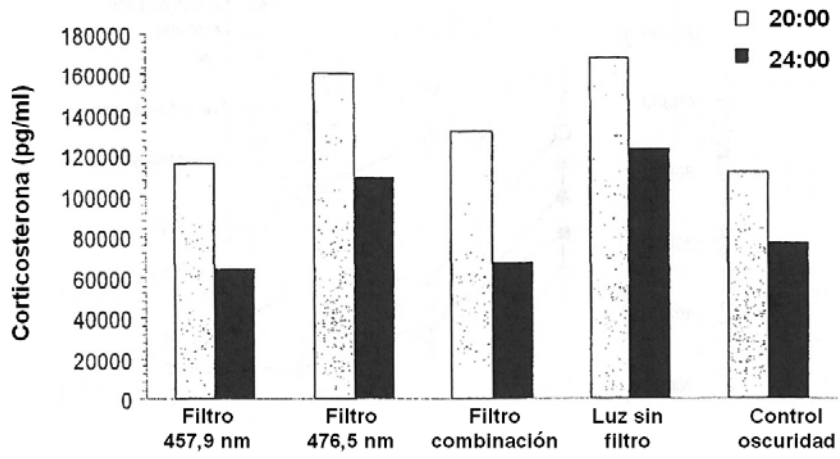


Figura 7

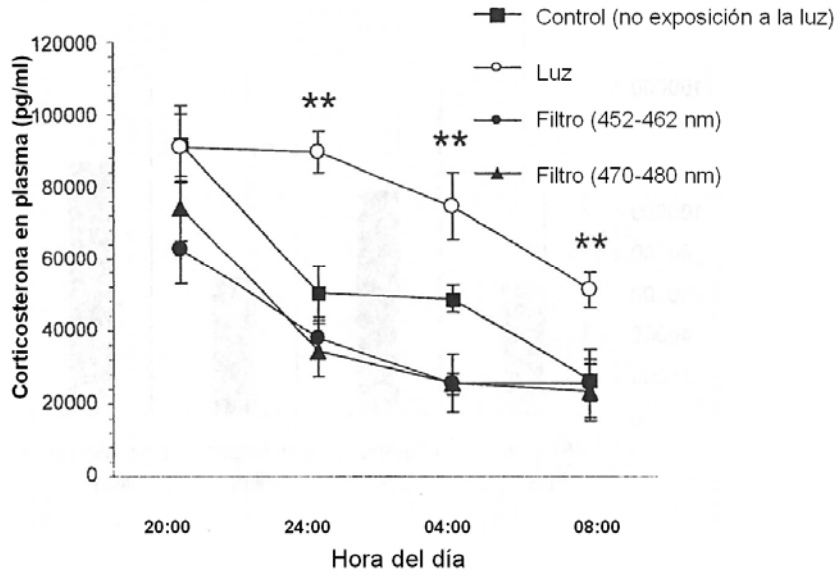


Figura 8

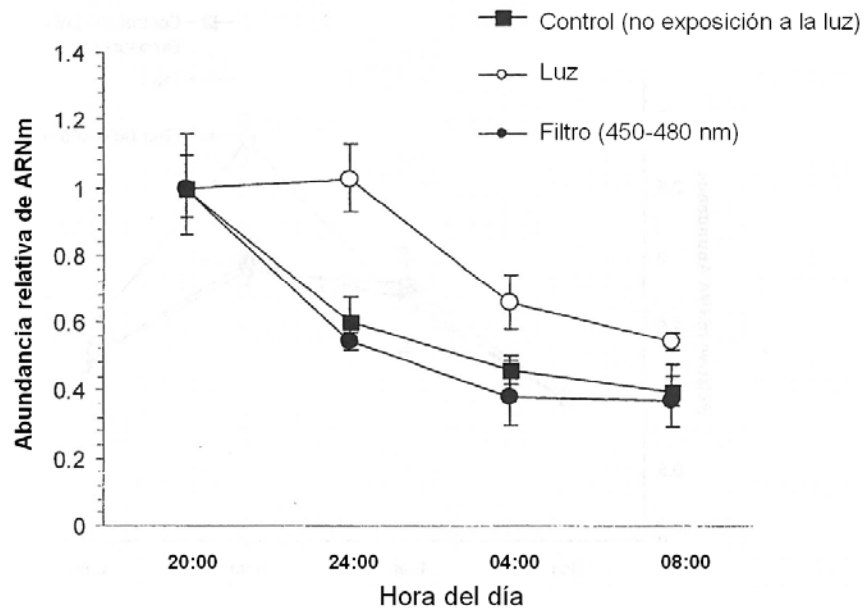


Figura 9

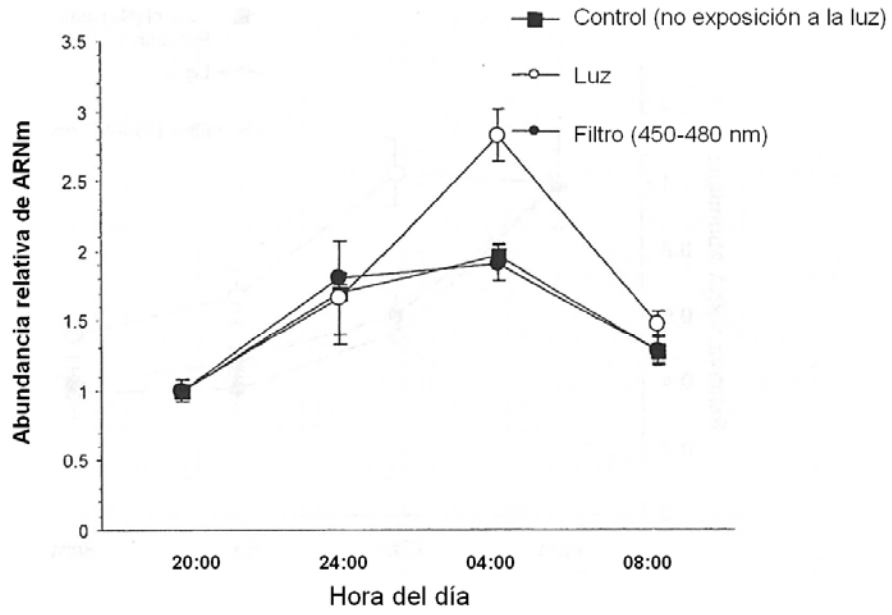


Figura 10

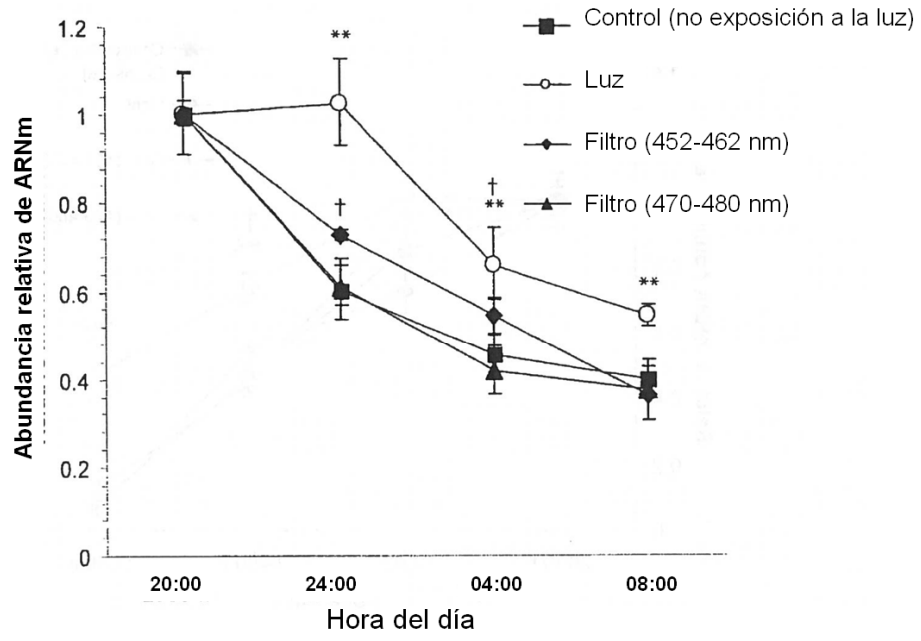


Figura 11

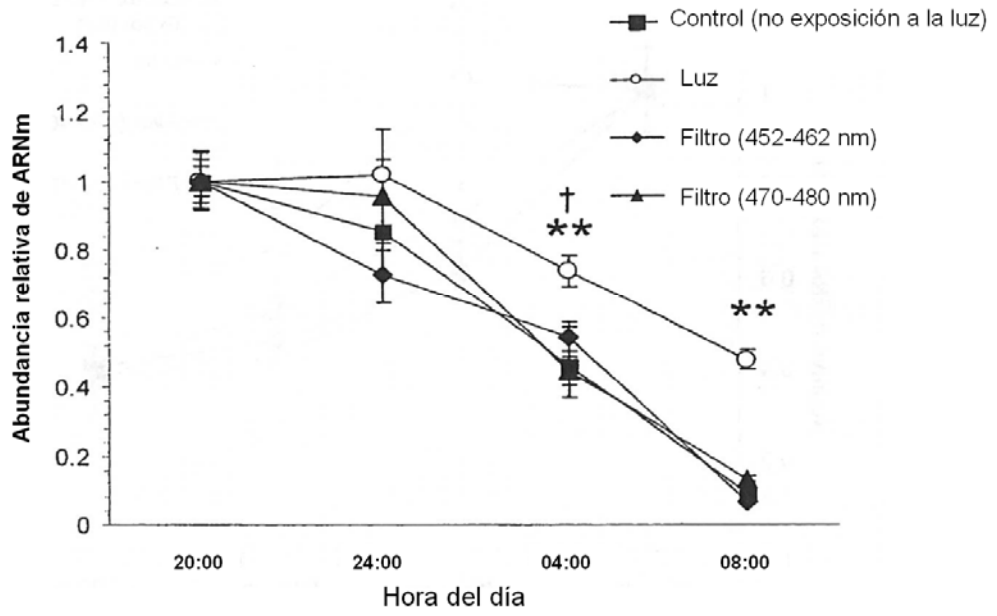


Figura 12

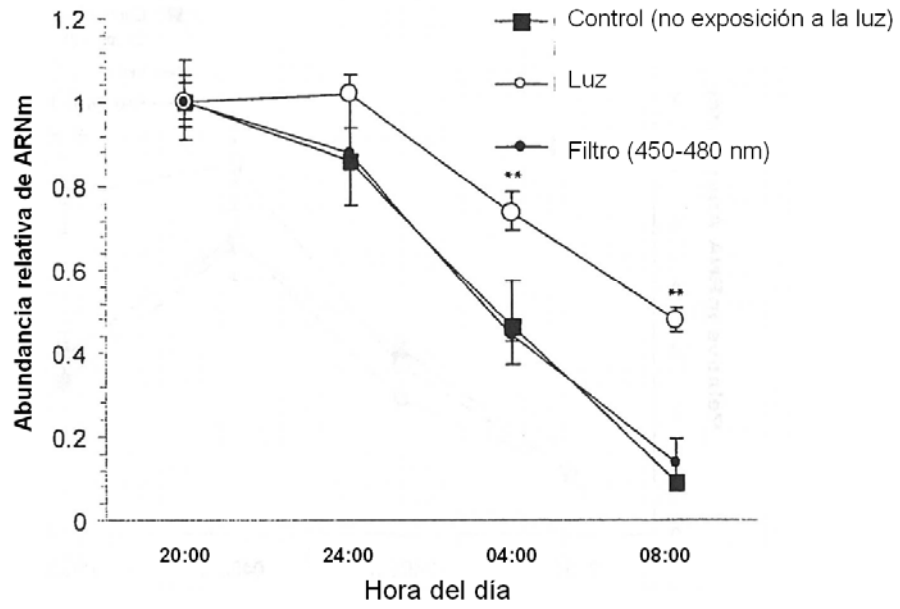


Figura 13

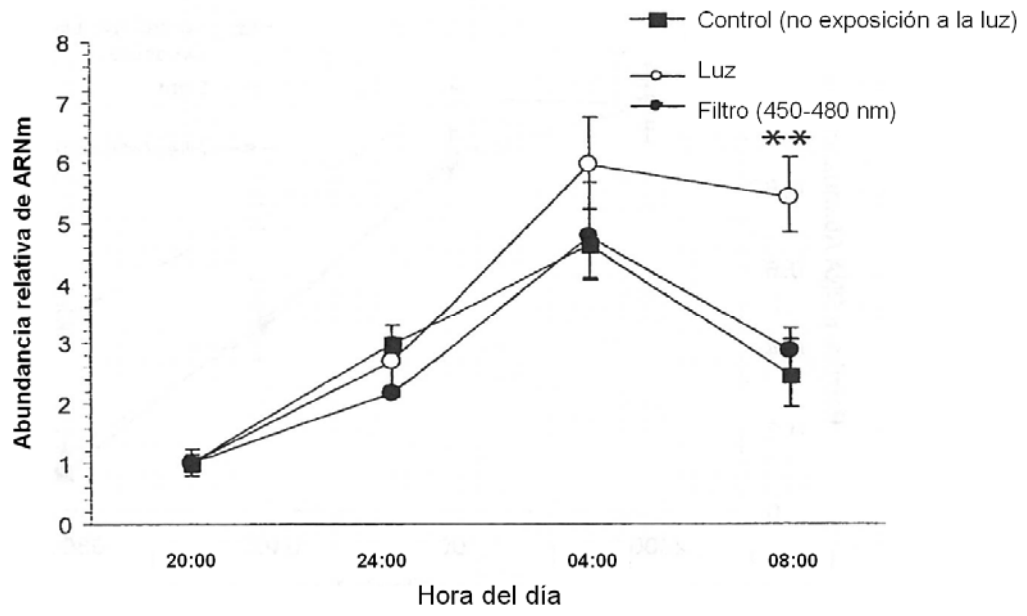


Figura 14

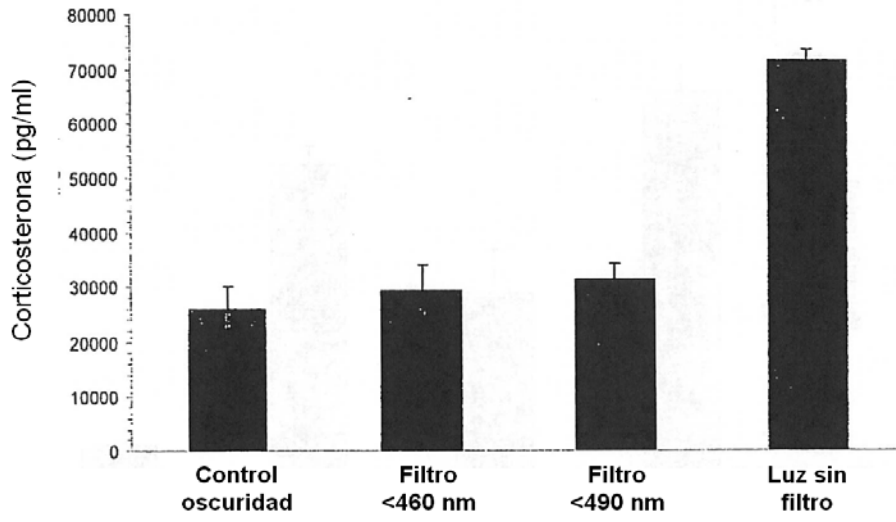


Figura 15

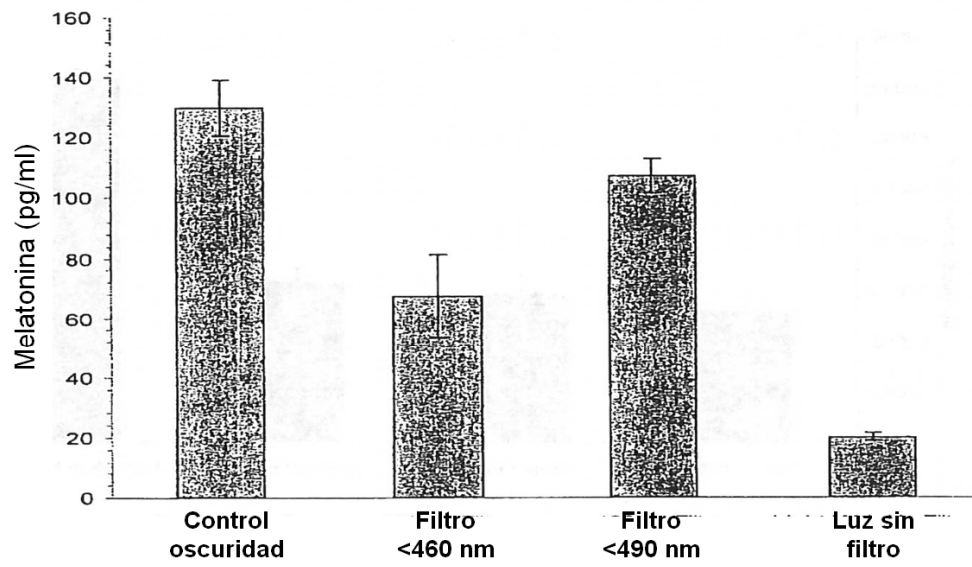


Figura 16

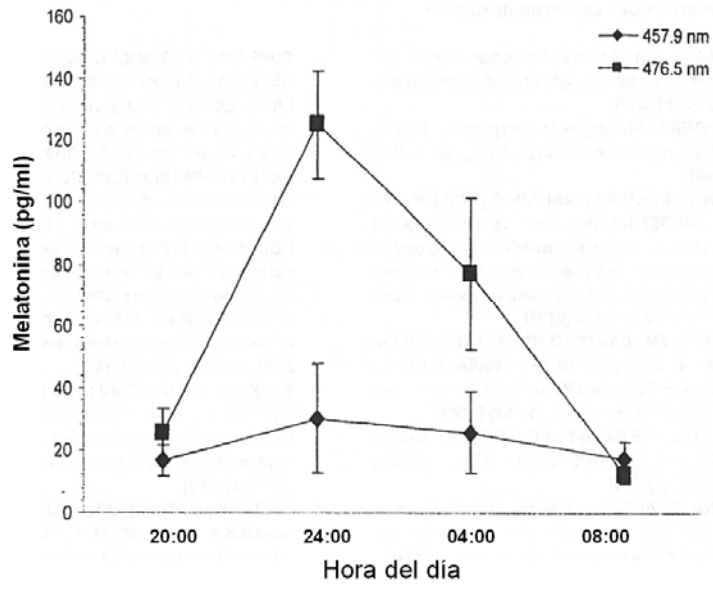


Figura 17