

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 580**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010 E 10834394 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2508228**

54 Título: **Dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas y el crecimiento del cabello**

30 Prioridad:

**03.12.2009 JP 2009275964
07.08.2010 JP 2010178217**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2016

73 Titular/es:

**MIGNON BELLE CO., LTD. (100.0%)
Anshante Shinosaka Bldg., Room 302 13-24
Nishinakajima 5-chome Yodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 532-0011, JP**

72 Inventor/es:

OGASAWARA, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 557 580 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

Dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas y el crecimiento del cabello.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo que presenta excelentes efectos sobre la cicatrización de heridas cutáneas y la restauración del cabello.

10 Antecedentes de la técnica

Un dispositivo de tratamiento con láser médico conocido convencionalmente para aliviar el dolor crónico en músculos, articulaciones, etc., es, por ejemplo, un dispositivo que utiliza un láser de semiconductor que emite rayos infrarrojos cercanos con una longitud de onda de 780 a 830 nm y que presenta una salida de haz de láser de 10 a 60 mW (documento de patente 1). El dispositivo comprende fotosensores para detectar la luz reflejada de un haz de láser aplicado a la superficie de la piel de la zona afectada. Los fotosensores están configurados para detectar la luz reflejada del haz de láser sólo cuando el orificio de irradiación de haz de láser de la sonda está en contacto con la superficie de la piel. Cuando al menos uno de los fotosensores no detecta luz láser reflejada, se detiene la irradiación de haz de láser.

Otro dispositivo conocido es un dispositivo de tratamiento con LED de infrarrojo cercano que puede aliviar diversas enfermedades, tales como periartrosis humeroescapular (hombro congelado), dolor muscular, gota, hombro rígido, lumbago, artritis reumatoide, gonartrosis, cardenales, esguinces, neuralgia posherpética, dolor en una zona con heridas, estrés y otros diversos dolores e hinchazones, aplicando y permeando rayos infrarrojos cercanos desde una fuente de luz que es un diodo emisor de luz de infrarrojo cercano con una longitud de onda que presenta excelente permeabilidad en el tejido corporal. El dispositivo puede favorecer la circulación sanguínea y aumentar la resistencia, y presenta alta seguridad (documento de patente 2).

[Documento de patente 1] documento JP 1993-057026 A

[Documento de patente 2] documento JP 2009-207605 A

Documentos adicionales que tratan de la terapia con luz son: WO 2009 137 612 y WO 2008 084 764.

35 Divulgación de la invención[Problemas que van a solucionarse mediante la invención]

Tal como se describió anteriormente, dispositivos convencionales son principalmente dispositivos de tratamiento con láser. Aunque hay dispositivos de tratamiento con LED de infrarrojo cercano que utilizan diodos emisores de luz (LED), la propia luz no presenta efectos excelentes sobre la cicatrización de heridas cutáneas, y la promoción de la circulación sanguínea y aumento de resistencia se logran mediante la acción de rayos infrarrojos cercanos. En tales circunstancias, no hay ningún dispositivo conocido que pueda cicatrizar heridas cutáneas mediante irradiación de luz utilizando luz monocromática de banda ultraestrecha.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo que pueda cicatrizar heridas cutáneas mediante irradiación de luz LED.

[Medios para solucionar los objetivos]

El inventor de la presente invención es un médico que está especializado en tratamiento dermatológico cosmético, que proporciona información referente a la restauración del cabello, crecimiento del cabello y prevención de la calvicie, y servicios de consultoría referentes a lo anterior. A través de tales servicios, el presente inventor ha seguido una investigación extensa sobre métodos de mejora de la piel y métodos de restauración del cabello y de crecimiento del cabello que son tan seguros que no se producen problemas en la piel tras un largo periodo de utilización, y que pueden lograr un efecto suficiente en corto tiempo.

Como resultado de diversos ensayos, el presente inventor encontró que cuando la zona afectada se irradia en realidad con una luz monocromática de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos en su propia clínica de belleza, se obtuvieron efectos más fuertes que cuando se utilizó una luz de una longitud de onda similar y la misma intensidad. El presente inventor también encontró que la zona afectada que se irradia con una luz monocromática de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos reducía notablemente la interferencia de luz de la luz de la fuente de luz, y que los efectos y las acciones inherentes en la luz monocromática pueden ejercerse sobre células cutáneas y células subcutáneas.

Además, el presente inventor encontró que la zona afectada se irradia con una luz monocromática de banda

ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos para activar de ese modo factores de crecimiento, tales como HGF y KGF, y presentan efectos de cicatrización excelentes sobre heridas cutáneas. La presente invención se ha conseguido basándose en estos hallazgos.

5 Más específicamente, el dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas de la presente invención comprende unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz roja de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 620 nm y 660 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos (luz roja a luz infrarroja cercana).

10 Además, el dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas de la presente invención comprende unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz verde de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 500 nm y 540 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos.

15 El dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas anterior comprende además, además de los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha, unos medios de difusión para difundir la luz emitida desde los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha.

20 A continuación, el dispositivo para la restauración del cabello descrito en esta divulgación comprende unos medios de irradiación de luz roja de banda ultraestrecha para generar una luz roja de banda ultraestrecha que presenta una longitud de onda pico de 600 a 900 nm (luz naranja a luz cercana al infrarrojo), preferentemente de 630 a 650 nm, y que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos; aplicando el dispositivo para la restauración del cabello la luz roja de banda ultraestrecha a una cabeza durante un tiempo predeterminado a un nivel de potencia predeterminado de modo que la energía de irradiación no es mayor que un valor predeterminado, cambiando de ese modo los niveles de expresión de ARNm de citocinas secretadas a partir de células de papilas del cabello y favoreciendo la restauración del cabello.

25 Citocinas específicas, cuyos niveles de expresión de ARNm van a cambiarse, son HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), IGF (factores de crecimiento similares a la insulina), leptina y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que son factores de crecimiento de células. Los niveles de expresión de ARNm de todas estas citocinas aumentan en el plazo de 24 horas tras la irradiación.

30 Además, aunque los niveles de expresión de ARNm de las citocinas anteriores aumentan, el nivel de expresión de ARNm de TNF- α , que es una citocina inflamatoria, disminuye en el plazo de ocho horas.

35 Unos medios de irradiación de luz roja de banda ultraestrecha de este tipo utilizan preferentemente un diodo emisor de luz (LED) para reducir la energía de irradiación de modo que se previenen los efectos secundarios y las complicaciones.

[Efectos de la invención]

40 El dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas dispositivo anterior, que puede aplicar una luz roja o verde de banda ultraestrecha, induce más fuertemente la proliferación de leptina, en comparación con la irradiación de una luz con una media anchura de banda ancha.

45 El dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas anterior, que puede aplicar una luz roja, verde o azul de banda ultraestrecha, induce más fuertemente la proliferación de HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), lo que contribuye a la angiogénesis y cicatrización de heridas cutáneas, en comparación con la irradiación de una luz con una media anchura de banda ancha.

50 El dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas anterior, que puede aplicar una luz roja, verde o azul de banda ultraestrecha, induce más fuertemente la proliferación de KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), que es un factor de crecimiento de queratinocitos, en comparación con la irradiación de una luz con una media anchura de banda ancha.

55 El dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas que emite luz roja anterior induce fuertemente la proliferación de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que es un factor de crecimiento endotelial vascular, en comparación con la irradiación de una luz con una media anchura de banda ancha. Es decir, el dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas de la presente invención activa factores de crecimiento, tales como HGF y KGF, y presenta excelentes efectos de cicatrización sobre heridas cutáneas, en comparación dispositivos de tratamiento óptico convencionales.

60

Además, el dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas de la presente invención comprende:

65 unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz roja de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 620 y 660 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos;

unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz verde de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 500 y 540 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos;

5 unos medios de difusión para difundir la luz emitida desde los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha; y

unos medios de conmutación para pasar de manera alterna de la irradiación de luz roja a la irradiación de luz verde.

10 Como resultado de ensayo y error, el presente inventor encontró que las luces roja y verde actuaban eficazmente sobre la cicatrización de heridas cutáneas. Cuando se aplicaron simultáneamente las luces roja y verde, sus longitudes de onda interfirieron entre sí, suprimiendo el efecto de cada longitud de onda. Por consiguiente, las luces roja y verde se aplicaron no simultáneamente, sino de manera alterna, logrando de ese modo el efecto máximo de cada longitud de onda. En este caso, se diseñan los medios de conmutación para pasar de manera alterna de la irradiación de luz roja a la irradiación de luz verde, por ejemplo, para conmutar los interruptores de energía de los medios de irradiación de luz roja de banda ultraestrecha y los medios de irradiación de luz verde de banda ultraestrecha dispuestos adyacentes entre sí.

20 El dispositivo de restauración del cabello aumenta los niveles de expresión de ARNm de todos los factores de crecimiento de células, es decir, HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), IGF (factores de crecimiento similares a la insulina), leptina y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), en el plazo de 24 horas tras la irradiación de luz, al tiempo que se reduce el nivel de expresión de ARNm de TNF- α , que es una citocina inflamatoria, en el plazo de ocho horas. Por tanto, el dispositivo de restauración del cabello de la presente invención presenta un efecto de favorecer la restauración del cabello.

25 Además, la restauración del cabello presenta un efecto de prevención de efectos secundarios y complicaciones cuando se utiliza en el cuerpo humano. Además, el dispositivo de restauración del cabello de la presente invención presenta una profundidad de penetración alta en el cuero cabelludo, y por tanto presenta un efecto de afectar suficientemente a las células de las papilas del cabello bajo el cuero cabelludo.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un diagrama del dispositivo de irradiación de luz de banda ultraestrecha de la presente invención.

35 La figura 2 es un dibujo que muestra la influencia de la luz de banda ultraestrecha sobre la cicatrización de heridas cutáneas.

La figura 3 es un dibujo que muestra el análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (HGF).

40 La figura 4 es un dibujo que muestra el análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (KGF).

La figura 5 es un dibujo que muestra el análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (VEGF).

45 La figura 6 es un dibujo que muestra el análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (leptina).

La figura 7 es un dibujo que muestra el análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (IL-8).

50 La figura 8 es un gráfico que muestra la concentración de proteína HGF de un sobrenadante de cultivo de fibroblastos (resultados del análisis mediante el método de ELISA).

La figura 9 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 1.

La figura 10 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 2.

55 La figura 11 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 3.

La figura 12 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 4.

60 La figura 13 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 5.

La figura 14 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 6.

La figura 15 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 7.

65 La figura 16 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 8.

La figura 17 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 9.

La figura 18 es el estado del progreso de la restauración del cabello de individuos de prueba masculinos 10.

5 La figura 19 son los resultados del experimento de restauración del cabello de ratas mediante irradiación con LED roja de banda estrecha (1).

La figura 20 son los resultados del experimento de restauración del cabello de ratas mediante irradiación con LED roja de banda estrecha (2).

10 La figura 21 es el gráfico de los resultados del experimento de restauración del cabello de ratas mediante irradiación con LED roja de banda estrecha.

La figura 22 son los resultados experimentales 1 de los efectos de cicatrización de heridas (HGF).

15 La figura 23 son los resultados experimentales 2 de los efectos de cicatrización de heridas (VEGF).

La figura 24 son los resultados experimentales 3 de los efectos de cicatrización de heridas (leptina).

20 La figura 25 son los resultados experimentales 4 de los efectos de cicatrización de heridas (IL-8).

La figura 26 son los resultados experimentales 5 de los efectos de cicatrización de heridas (KGF).

Mejor modo de poner en práctica la invención

25 La invención se define en las reivindicaciones. Otras formas de realización se presentan únicamente a título ilustrativo.

[Forma de realización 1]

30 La figura 1 ilustra esquemáticamente el dispositivo de irradiación de luz de banda ultraestrecha. El dispositivo de irradiación de luz de banda ultraestrecha puede suministrar tres luces de banda ultraestrecha diferentes. Las tres luces de banda ultraestrecha diferentes son una luz azul (luz que presenta una longitud de onda pico de 456 nm y una media anchura de banda de 10 nm), una luz verde (luz que presenta una longitud de onda pico de 518 nm y una media anchura de banda de 8 nm) y una luz roja (luz que presenta una longitud de onda pico de 638 nm y una media anchura de banda de 10 nm). Cada una de las luces de banda ultraestrecha está formada por una fuente 7 de LED de luz monocroma (o bien una fuente de LED de luz roja, una fuente de LED de luz azul o bien una fuente de LED de luz verde), un filtro 13 de paso de banda para estrechar la banda de longitud de onda de cada luz emitida desde la fuente 7 de LED de luz monocroma, y una lente 12 de difusión para difundir la luz de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm que pasa a través del filtro 13 de paso de banda.

45 En este caso, la fuente 7 de LED de luz monocromática puede incluir una fuente de luz de LED de luz paralela IBF-LS de IMAC CO., Ltd. La luz irradiada desde la fuente 7 de luz monocromática es una luz cruda ultra larga con direccionalidad. El diámetro de la luz es de aproximadamente 5 cm y esta luz se difunde por medio de la lente 12 de difusión.

Estas tres luces de banda ultraestrecha diferentes se aplicaron a fibroblastos dérmicos humanos normales, y se observó crecimiento celular.

50 Las células utilizadas eran fibroblastos dérmicos humanos normales cultivados a 37°C en FCS al 10%-DMEM en un entorno con un 5% de dióxido de carbono. Tras la transición del ciclo celular de metafase a anafase, se cambió el incubador celular a DMEM. Se sometieron las muestras resultantes a análisis de ARNm mediante ensayo de RT-PCR. La tabla 1 a continuación muestra los resultados del análisis. La tabla 1 muestra factores de crecimiento y una citocina inflamatoria.

[Tabla 1]

Factor de crecimiento	Citocina inflamatoria
HGF	IL-8
KGF	
Leptina	
VEGF	

60 Tal como se muestra en la tabla 1 anterior, la parte de irradiación (fuente de luz) de cada una de las tres luces de banda ultraestrecha diferentes, es decir, la luz azul (luz que presenta una longitud de onda pico de 456 nm y una media anchura de banda de 10 nm), la luz verde (luz que presenta una longitud de onda pico de 518 nm y una

media anchura de banda de 8 nm) y la luz roja (luz que presenta una longitud de onda pico de 638 nm y una media anchura de banda de 10 nm), se colocó a una distancia de 10 cm de los fibroblastos, y los fibroblastos se irradiaron con cada luz durante 20 minutos sin ningún control. En este caso, la iluminación de la luz azul (456 nm) era de 140 luxes, la iluminación de la luz verde (518 nm) era de 520 luxes y la iluminación de la luz roja (638 nm) era de 650 luxes. El iluminómetro utilizado en la medición era un iluminómetro TOPCOM (marca comercial registrada) IM-5.

Cero horas (inmediatamente), cuatro horas, ocho horas y veinticuatro horas tras la irradiación de luz, se sacaron las células del incubador de células, y se analizaron los niveles de expresión de ARNm de KGF, HGF, leptina, VEGF e IL-8 mediante ensayo de RT-PCR.

A continuación, se describen los resultados del análisis de concentración de proteína mediante el método de ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas). De manera similar, se colocó la parte de irradiación (fuente de luz) de cada una de la luz azul (456 nm), luz verde (518 nm) o luz roja (638 nm) a una distancia de 10 cm de los fibroblastos, y se irradiaron los fibroblastos con cada luz durante 20 minutos sin ningún control. Un día, dos días, tres días y cuatro días tras la irradiación de luz, se analizó la concentración de proteína mediante el método de ELISA.

Lo siguiente muestra los resultados del análisis de concentración de proteína. La tabla 2 a continuación muestra el análisis de ARNm mediante RT-PCR. Tal como queda claro a partir de la tabla 2, leptina, HGF, KGF y VEGF se ven afectados por la irradiación de las tres luces de banda ultraestrecha diferentes.

En particular, se encontró que los fibroblastos irradiados con la luz roja o verde de banda ultraestrecha mostraban un nivel de expresión de leptina más alto que los fibroblastos control, independientemente de la dosis de exposición. También se encontró que los niveles de expresión de ARNm de HGF y KGF se inducen fuertemente por la irradiación de cualquiera de las luces azul, verde y roja. Sin embargo, los fibroblastos irradiados con la luz azul o verde de banda ultraestrecha mostraron menos crecimiento de IL-8 y VEGF que los fibroblastos control.

[Tabla 2]

	Luz roja (638 nm) 1/3 4 8 24 h	Luz verde (518 nm) 1/3 4 8 24 h	Luz azul (456 nm) 1/3 4 8 24 h
HGF	→ → ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑
KGF	↑ ↑ ↑ ↑	→ → ↑ ↑	→ → ↑ ↑
Leptina	↑ ↑ ↑ ↑	→ ↑ ↑ ↑	→ ↑ ↑ →
VEGF	→ → ↑ ↑	→ ↓ ↓ ↑	↓ ↓ → →
IL-8	↑ ↑ ↑ →	→ → ↓ →	→ → ↓ →

Las figuras 3 a 7 muestran los resultados del análisis de la concentración de proteína mediante ELISA. Las figuras 3 a 7 muestran respectivamente los resultados del análisis de HGF, KGF, VEGF y leptina. HGF, KGF y VEGF aumentaron mediante la irradiación de */*/cualquiera de las luces azul, verde y roja. Sin embargo, la leptina se vio menos afectada por la irradiación de la luz azul, pero se indujo fuertemente por la irradiación de las luces roja y verde.

Por tanto, a partir del hecho de que HGF, KGF, VEGF y leptina aumentaron por la irradiación de la luz de banda ultraestrecha, se sugirió que la irradiación de la luz de banda ultraestrecha era eficaz para la cicatrización de heridas cutáneas.

La luz azul (456 nm), luz verde (518 nm) y luz roja (638 nm) pueden penetrar profundamente en la piel, dependiendo de sus longitudes de onda, afectando no sólo a las células que producen queratina sino también a los fibroblastos.

La figura 2 muestra la influencia de la irradiación de luz de banda ultraestrecha sobre la cicatrización de heridas cutáneas. Tal como se muestra en la figura, los fibroblastos 111 favorecen el aumento de factores de crecimiento mediante unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha 1, y ejerce influencia sobre células que producen queratina 112, macrófagos 113 y células endoteliales 114. La presente invención presenta la ventaja de favorecer la cicatrización de una herida cutánea irradiando la herida con una luz de banda ultraestrecha para inducir fuertemente citocinas a partir de fibroblastos.

[Forma de realización 2]

A continuación, el ejemplo 2 explica que utilizando unos medios de irradiación de luz roja de banda ultraestrecha para generar luz roja de banda ultraestrecha que presenta una longitud de onda pico de 630 nm a 650 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos, se aplica la luz roja de banda ultraestrecha a la cabeza durante un tiempo predeterminado a un nivel de potencia predeterminado de modo que la energía de irradiación no es mayor que un valor predeterminado, cambiando de ese modo los niveles de expresión de ARNm de citocinas secretadas a partir de células de papilas del cabello y favoreciendo la restauración del cabello.

En primer lugar, se muestran los resultados de irradiar células de papilas del cabello con luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos utilizando los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha. A continuación, se muestran los resultados de irradiar en realidad cabezas humanas con luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos.

En este caso, las luces de irradiación de los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha son, como con el ejemplo 1, una luz azul (luz que presenta una longitud de onda pico de 456 nm y una media anchura de banda de 10 nm), una luz verde (luz que presenta una longitud de onda pico de 518 nm y una media anchura de banda de 8 nm) y una luz roja (luz que presenta una longitud de onda pico de 638 nm y una media anchura de banda de 10 nm). Además, como con el ejemplo 1, los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha comprenden una fuente de luz de diodo emisor de luz (LED) monocroma de cada una de las luces roja, verde y azul, un filtro de paso de banda para estrechar la banda de longitud de onda de cada luz emitida desde la fuente de LED de luz monocroma y una lente de difusión para difundir la luz de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm que pasa a través del filtro de paso de banda. Las intensidades de energía de irradiación de las luces roja, verde y azul son de 0,6 J/cm², respectivamente, cuando se aplica cada luz durante 20 minutos a una distancia de 10 cm desde la fuente de luz de irradiación.

En primer lugar, se muestran los resultados de irradiar células de papilas del cabello con las luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos utilizando los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha. En el método experimental, se cultivaron células de papilas del cabello humanas normales en una placa de 35 mm utilizando FCS al 10%-DMEM. Entonces, se transfirieron las células a DMEM libre de rojo fenol inmediatamente antes de la irradiación de LED, y se aplicó LED durante 20 minutos a una distancia de 10 cm desde el fondo de la placa. Se aplicó cada una de las luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentaban una media anchura de banda de 10 nm o menos. Se extrajo el ARNm inmediatamente, 4 horas, 8 horas y 24 horas tras la irradiación, y se midieron los niveles de ARNm de factores de crecimiento celular, citocinas inflamatorias, etc., de manera semicuantitativa mediante el ensayo de RT-PCR. La tabla 3 a continuación resume los resultados de la medición de citocinas, cuyos cambios se observaron mediante el ensayo de RT-PCR.

[Tabla 3]

	Luz roja (638 nm) 0 4 8 24 h	Luz verde (518 nm) 0 4 8 24 h	Luz azul (456 nm) 0 4 8 24 h
HGF	→ → → ↑	→ ↑ → →	→ ↑ ↑ ↑
IGF	→ ↑ ↑ ↑	→ → ↑ →	→ → → →
Leptina	→ ↑ ↑ →	→ ↑ ↑ →	→ ↑ → ↑
VEGF	↑ ↑ ↑ →	↑ → ↑ →	→ → → ↑
TNF-α	→ ↓ ↓ →	→ → ↓ →	→ → → →

A partir de la tabla 3 anterior, refiriéndose a la citocina factor de crecimiento celular HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), en el caso de la irradiación de la luz roja de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó 24 horas tras la irradiación, en comparación con el grupo control. En el caso de la irradiación de la luz verde de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó 4 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz azul de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó 4 horas, 8 horas y 24 horas tras la irradiación.

Refiriéndose a la citocina factor de crecimiento celular IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1), en el caso de la irradiación de la luz roja de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó 4 horas, 8 horas y 24 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz verde de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó inmediatamente y 8 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz azul de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm no cambió significativamente.

Refiriéndose a la citocina factor de crecimiento celular leptina, en el caso de la irradiación de la luz roja de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó 4 horas y 8 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz verde de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm también aumentó 4 horas y 8 horas tras la irradiación, como con la irradiación de luz roja. En el caso de la irradiación de la luz azul de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó inmediatamente, 4 horas y 24 horas tras la irradiación.

Refiriéndose a la citocina factor de crecimiento celular VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), en el caso de la irradiación de la luz roja de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o

menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó inmediatamente, 4 horas y 8 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz verde de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó inmediatamente y 8 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz azul de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm aumentó inmediatamente y 24 horas tras la irradiación.

Refiriéndose a la citocina inflamatoria TNF- α (factor de necrosis tumoral- α), en el caso de la irradiación de la luz roja de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm disminuyó 4 horas y 8 horas tras la irradiación. En el caso de la irradiación de la luz verde de banda ultraestrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm o menos, el nivel de expresión de ARNm disminuyó 8 horas tras la irradiación.

A continuación, se irradiaron fibroblastos humanos normales con las luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentaban una media anchura de banda de 10 nm o menos durante tres días utilizando los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha. Se midió la concentración de HGF del sobrenadante de cultivo recogido en el 4º día mediante un kit de ELISA. La figura 8 muestra los resultados de la medición. Tal como se muestra en la figura 8, los resultados de la medición indicaron que la concentración de proteína aumentó significativamente mediante la irradiación de todas las luces roja, verde y azul de banda ultraestrecha que presentaban una media anchura de banda de 10 nm o menos.

En este caso, se describen los papeles de las citocinas, cuyos cambios se observaron mediante RT-PCR, refiriéndose al crecimiento del cabello. En primer lugar, HGF actúa sobre la inducción y mantenimiento de la fase de crecimiento del cabello. IGF actúa sobre la organogénesis y el mantenimiento de la fase de crecimiento. La leptina actúa sobre la inducción de la fase de crecimiento del cabello. VEGF es una citocina que se notifica que se secreta de manera creciente a partir de células de papilas del cabello mediante la acción de minoxidil, que se utiliza ampliamente en el tratamiento de alopecia androgenética. VEGF presenta un efecto de favorecer la angiogénesis de folículos pilosos. En contraposición a estas citocinas, que sirven para favorecer el crecimiento del cabello, TNF- α es una citocina que actúa sobre la inhibición del crecimiento del cabello, incluyendo la inhibición de la fase de crecimiento del cabello, la inducción de la fase de regresión del cabello, etc.

El análisis de las células de papilas del cabello anteriores mediante el ensayo de RT-PCR indica que las citocinas que sirven para favorecer el crecimiento del cabello tienden a aumentar mediante la irradiación de las luces roja y verde de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos, mientras que la expresión de TNF- α , que sirve para inhibir el crecimiento del cabello, se inhibe mediante la irradiación de las luces roja y verde de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos. Estos resultados sugieren la posibilidad de favorecer el crecimiento del cabello mediante la irradiación de las luces roja y verde de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos.

En este caso, refiriéndose a la profundidad de penetración de las luces roja y verde de banda ultraestrecha que presentan una media anchura de banda de 10 nm o menos en la piel, una luz de una longitud de onda mayor presenta generalmente una profundidad de penetración mayor, y por tanto, se supone que la luz azul de la longitud de onda más corta, que presenta una profundidad de penetración de aproximadamente 0,5 mm, presenta menos influencia sobre células de papilas del cabello de cabezas humanas. La luz verde también se considera que presenta menos influencia sobre células de papilas del cabello en la fase de crecimiento, pero puede presentar suficiente influencia sobre células de papilas del cabello en la fase de reposo. Se considera que la profundidad de penetración de la luz roja presenta suficiente influencia sobre células de papilas del cabello.

Adicionalmente, la utilización del diodo emisor de luz (LED) como fuente de irradiación de la luz de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos da como resultado las siguientes ventajas. Es decir, la salida de irradiación es muy baja, y el tejido se daña menos, de modo que no se produce inactividad tras la irradiación, y es menos probable que se produzcan complicaciones, tales como pigmentación, en comparación con irradiación de láser, etc. Puesto que la utilización de la luz de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos permite la irradiación de luz de longitud de onda individual, pueden eliminarse longitudes de onda perjudiciales, y la luz de una pluralidad de longitudes de onda puede aplicarse ampliamente.

Además, debido a la utilización de los medios de irradiación que utilizan un diodo emisor de luz (LED), el autocalentamiento es menor, y no se requiere un dispositivo de enfriamiento. Por tanto, el dispositivo puede ser compacto y portátil. Un dispositivo compacto y portátil de este tipo puede mejorar la comodidad.

Lo siguiente describe los resultados de irradiar en la realidad cabezas humanas con una luz roja de banda ultraestrecha que presenta una media anchura de banda de 10 nm o menos, al tiempo que se muestran datos de fotografía. Como sujetos, se prepararon 10 individuos de prueba masculinos con edades de entre 29 y 58 (edad promedio 48,1 años de edad) con pérdida de cabello confirmada en sus cueros cabelludos y se sometieron a irradiación una vez a la semana en promedio durante tres meses o más.

En el método experimental, como con las células de papilas del cabello mencionadas anteriormente, se irradió el cuero cabelludo de cada paciente como individuo de prueba con la luz roja de banda ultraestrucha a una distancia de aproximadamente 10 cm del cuero cabelludo durante 20 minutos por vez. Se llevó a cabo la irradiación de una vez a tres veces a la semana para cada individuo de prueba (una vez a la semana o más en promedio) y el periodo de experimento fue de entre tres y ocho meses. Los individuos de prueba no tomaron ningún tratamiento especial para sus cueros cabelludos tales como la utilización de un agente de crecimiento del cabello y limpieza de poros y llevaron a cabo sus rutinas diarias normales. Para determinar los efectos, se excluyó la parte de cabello fino en forma de M. Se realizó la determinación según los criterios 1 a 3 en la siguiente tabla 4.

5

10 [Tabla 4]

	Determinación	Expresión	Estado
1	Eficaz	Ia	Se redujo el 25% o más de la región donde podía observarse piel debido a la pérdida de cabello
		Ib	El cabello era visiblemente fuerte o el cabello estaba visiblemente lisado
2	Muy eficaz	IIa	Se redujo el 50% o más de la región donde podía observarse piel debido a la pérdida de cabello
		IIb	El cabello era visiblemente, significativamente más fuerte o el cabello estaba significativamente lisado
3	Cicatrizado	IIIa	Estado del cuero cabelludo que regresa aproximadamente a un estado que es anterior al comienzo de la pérdida de cabello

El resultado del progreso de la restauración del cabello de los individuos de prueba masculinos 1 a 10 es tal como se muestra en la tabla 5 enumerada a continuación. Además, las figuras 9 a 18 muestran el estado del progreso de la restauración del cabello de los individuos de prueba masculinos 1 a 10.

15

[Tabla 5]

N.º	Ensayos clínicos	Edad	Clasificación de Hamilton	Tratamiento del cabello	Fotografías del proceso de tratamiento	
A	Individuo de prueba 1	55	Tipo VI	Marcado (IIa)	Figura 5-3	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 17 semanas (irradiación 32 veces)
B	Individuo de prueba 2	50	Tipo VI	Marcado (IIa)	Figura 5-6	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 27 semanas (irradiación 41 veces)
C	Individuo de prueba 3	54	Tipo VI	Eficaz (Ib)	Figura 5-9	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 33 semanas (irradiación 80 veces)
D	Individuo de prueba 4	29	Tipo Va	Recuperación (IIIa)	Figura 5-2	(a) Tras 8 semanas (irradiación 15 veces) (b) Tras 18 semanas (irradiación 33 veces) (c) Tras 26 semanas (irradiación 50 veces)
E	Individuo de prueba 5	55	Tipo V	Marcado (IIa)	Figura 5-10	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 54 semanas (irradiación 128 veces)
F	individuo de prueba 6	58	Tipo V	Marcado (IIa)	Figura 5-7	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 11 semanas (irradiación 14 veces)
G	Individuo de prueba 7	47	Tipo IV	Marcado (IIa)	Figura 5-11	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 31 semanas (irradiación 41 veces)
H	Individuo de prueba 8	45	Tipo VI	Recuperación (IIb)	Figura 5-8	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 19 semanas (irradiación 19 veces)
I	Individuo de prueba 9	38	Tipo IIIvertex	Recuperación (IIIa)	Figura 5-1	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 21 semanas (irradiación 29 veces)
J	Individuo de prueba 10	38	Tipo IIIvertexn	Marcado (IIa)	Figura 5-5	(a) Antes del tratamiento (b) Tras 9 semanas (irradiación 20 veces)

20 En un caso en el que la irradiación se llevó a cabo una vez a la semana o más, la tasa de eficacia fue del 100%.

Entre ellos, se curó la pérdida de cabello en dos. Siete de los otros individuos de prueba mostraron resultados muy eficaces y uno mostró un resultado eficaz.

Como resultado de lo anterior, los 10 individuos de prueba confirmaron crecimiento del cabello y la tasa de eficacia fue del 100%, mientras que siete de los 10 confirmaron resultados muy eficaces o más y dos de los 10 confirmaron restauración. En muchos casos, los efectos eran del orden de calvicie reducida, fortalecimiento del cabello y aspecto de cabello liso, regeneración del rizo del cabello y crecimiento visible del cabello (cambio visible desde cabello sedoso o cabello veloso a cabello fuerte). Además, pudo observarse poco efecto para el cabello fino en forma de M. En los 10 ejemplos mencionados anteriormente, pudieron confirmarse visualmente los efectos en el plazo de unos pocos meses.

[Forma de realización 3]

El ejemplo 3 describe los resultados del experimento de restauración del cabello mediante la irradiación de un LED rojo de banda estrecha. Las figuras 19 a 21 muestran los resultados del experimento de restauración del cabello de seis ratas mediante la irradiación de un LED rojo de banda estrecha. La figura 19 muestra los resultados de irradiar una luz de LED roja disponible comercialmente, que no era de banda estrecha, como sujetos control. Por otro lado, la figura 20 muestra los resultados de irradiar un LED de luz roja de banda estrecha (LED rojo de NB) que presenta una media anchura de banda de 10 nm. La longitud de onda del LED rojo utilizado en el experimento es de 635 nm.

La figura 21 muestra un gráfico que indica el grado del área de restauración del cabello como resultado del experimento de irradiación utilizando el LED de luz roja de banda estrecha y el LED de luz roja disponible comercialmente. En la figura 21, el eje horizontal indica el número de días transcurridos tras afeitarse, y el eje vertical indica numéricamente el área de crecimiento del cabello en el intervalo de 0 (no creció cabello) a 1 (creció cabello en todo el cuerpo). Además, las flechas mostradas en la parte superior del gráfico de la figura 21 indican el número de veces y el momento de la irradiación de luz. La irradiación de luz se realizó tres veces a la semana durante cuatro semanas.

La energía de irradiación de luz fue de 1,0 (J/cm²).

Según el gráfico de la figura 21, el cabello de los ratones irradiados con el LED de luz roja de banda estrecha comenzó a crecer en 11 días tras el inicio de la irradiación, mientras que el cabello de los ratones irradiados con el LED de luz roja de banda no estrecha disponible comercialmente comenzó a crecer en 22 días tras el inicio de la irradiación. Además, en cuatro semanas tras el inicio de la irradiación, los ratones irradiados con el LED de luz roja de banda estrecha mostraron el 60% o más de área de crecimiento del cabello, mientras que los ratones irradiados con el LED de luz roja de banda no estrecha disponible comercialmente mostraron sólo aproximadamente el 50% de área de crecimiento del cabello. Estos resultados demuestran que el LED de luz roja de banda estrecha presenta un efecto de restauración del cabello más excelente que el LED de luz roja de banda no estrecha.

[Forma de realización 4]

En el ejemplo 4, se observaron los efectos de cicatrización de heridas utilizando un LED de banda estrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm. Se utilizaron fibroblastos humanos normales en la observación. En primer lugar, se generaron defectos cutáneos de 6 mm en ratones diabéticos modelo, y se irradiaron con una luz roja, azul o verde de LED de banda estrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm. Las figuras 22 a 26 muestran los resultados de HGF, VEGF, leptina, IL-8 y KGF, respectivamente.

En el caso de utilizar el LED verde de banda estrecha, se observaron efectos notables en VEGF e IL-8. Además, el LED verde de banda estrecha presentaba el mayor efecto sobre HGF, en comparación con los LED de otros colores.

En el caso de utilizar el LED rojo de banda estrecha, se observó el mayor efecto en leptina, en comparación con los LED de otros colores. En el caso de utilizar el LED rojo de banda estrecha, se observaron efectos más significativos en HGF, IL-8 y KGF, en comparación con los ratones control. Estos resultados demuestran que en el caso de la irradiación de LED de luz de banda estrecha que presentaba una media anchura de banda de 10 nm, pueden obtenerse efectos de cicatrización de heridas utilizando LED verde y rojo de banda estrecha.

Los efectos de cicatrización de heridas pueden aumentarse irradiando de manera alterna estas dos luces verde y roja. Cuando se irradian simultáneamente dos luces verde y roja, las luces interfieren entre sí, reduciendo los efectos de cicatrización de heridas. La acción de interferencia de las dos luces puede evitarse irradiando de manera alterna las luces verde y roja. Además, puesto que la luz roja permea más profundamente bajo la piel que la luz verde, se espera que el dispositivo que utiliza la luz roja potencie los efectos de cicatrización de heridas.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil para dispositivos de tratamiento de heridas cutáneas y dispositivos de restauración del cabello en hospitales.

[Descripción de símbolos]

- 5 1. Medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha
- 2. Medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha
- 111. Fibroblastos
- 10 112. Células que producen queratina
- 113. Macrófagos
- 15 114. Células endoteliales

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la cicatrización de heridas cutáneas, que comprende:

5 unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz roja de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 620 y 660 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos;

caracterizado por que comprende:

10 unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz verde de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 500 y 540 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos;

15 unos medios de difusión para difundir la luz emitida desde los medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha; y

20 unos medios de conmutación para pasar de manera alterna de la irradiación de luz roja a la irradiación de luz verde.

2. Utilización cosmética de un dispositivo de restauración del cabello, que comprende unos medios de irradiación de luz de banda ultraestrecha para generar una luz roja de banda ultraestrecha con una longitud de onda pico comprendida entre 600 y 900 nm y una media anchura de banda de 10 nm o menos; aplicando el dispositivo de restauración del cabello la luz roja de banda ultraestrecha a una cabeza durante 20 minutos a una distancia de 10 cm de la fuente de luz de irradiación con una energía de irradiación de $0,6 \text{ J/cm}^2$, para favorecer la restauración del cabello.

25

Fig.1

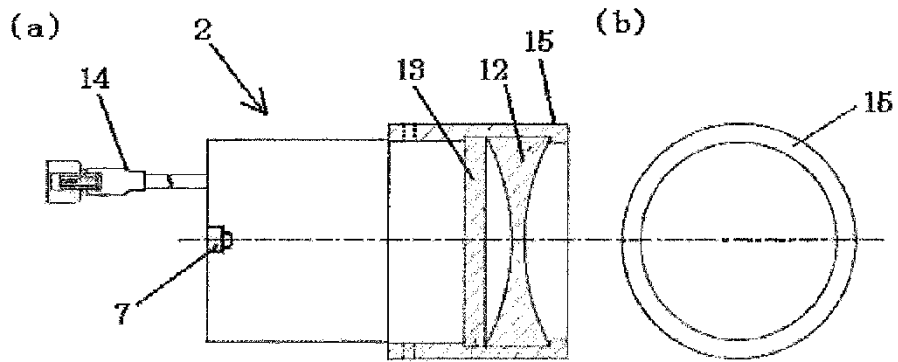


Fig.2

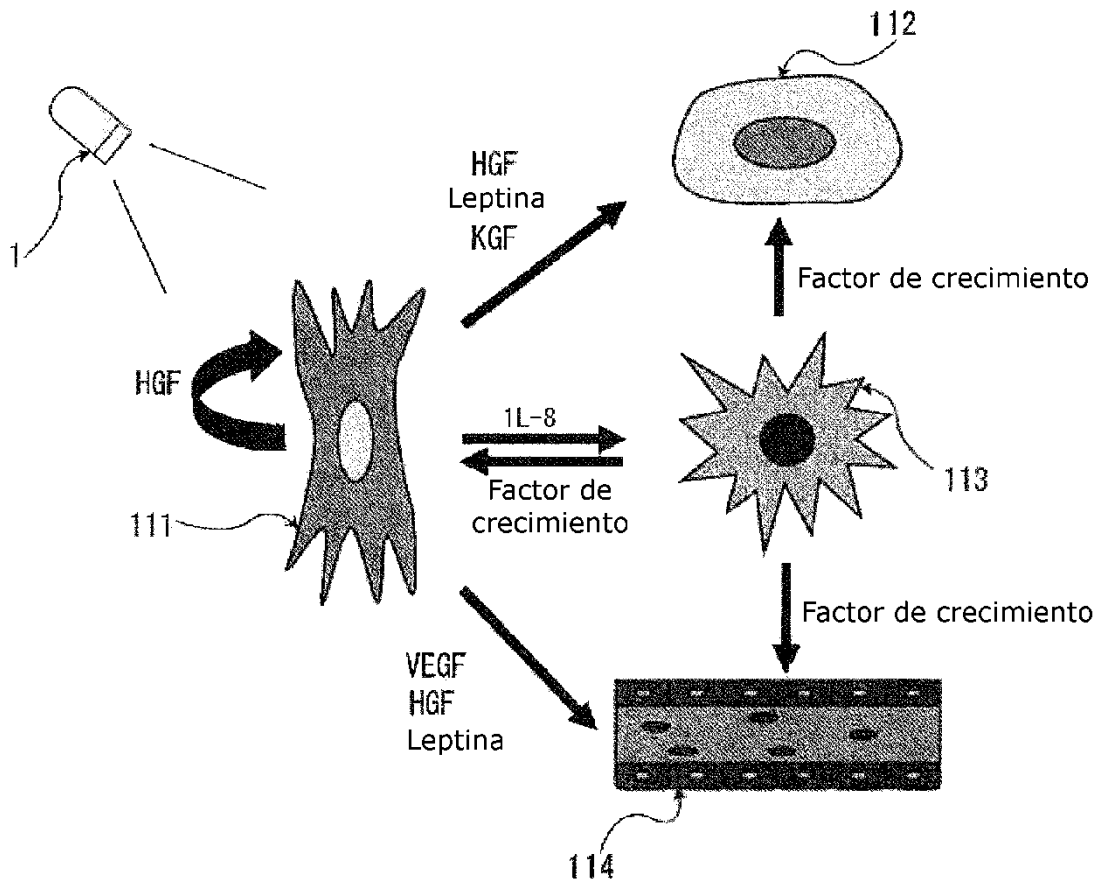


Fig.3

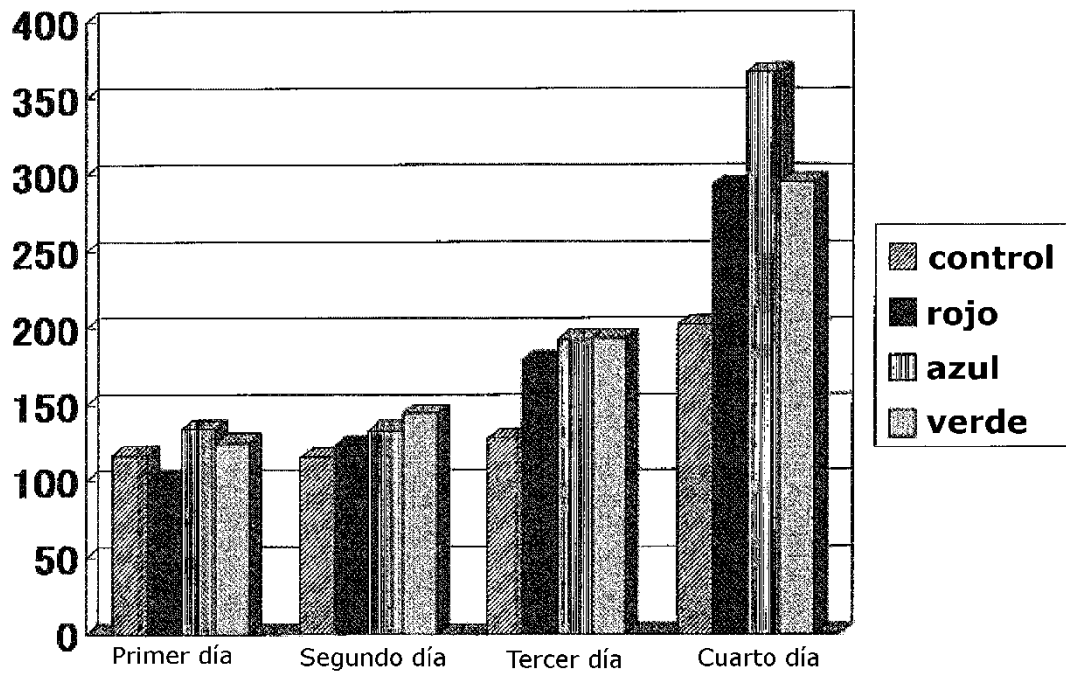


Fig.4

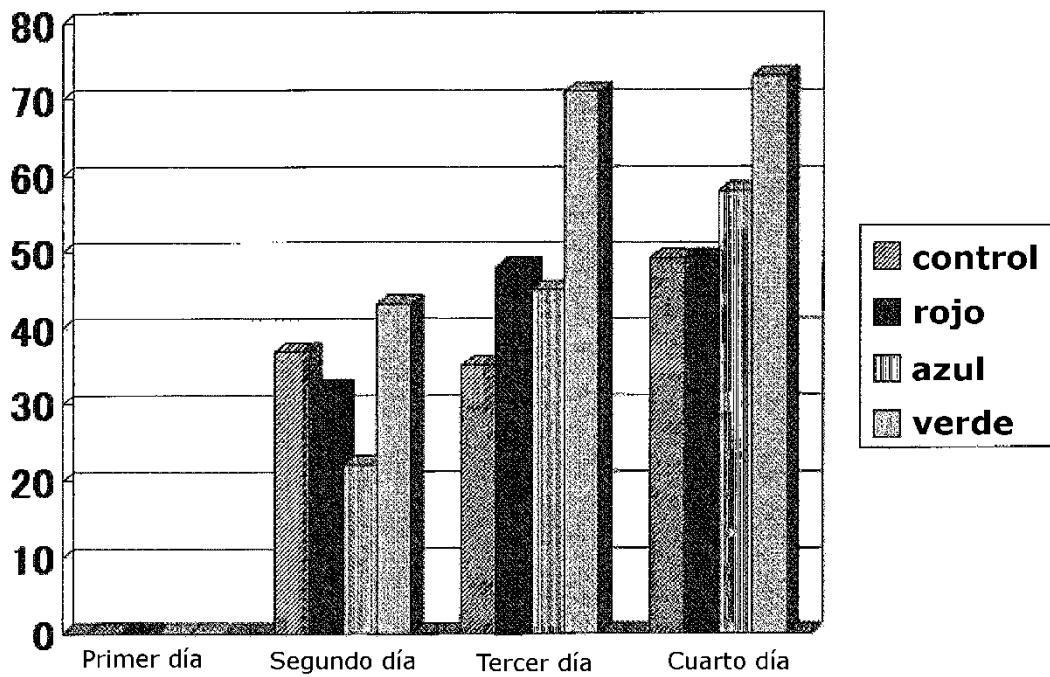


Fig.5

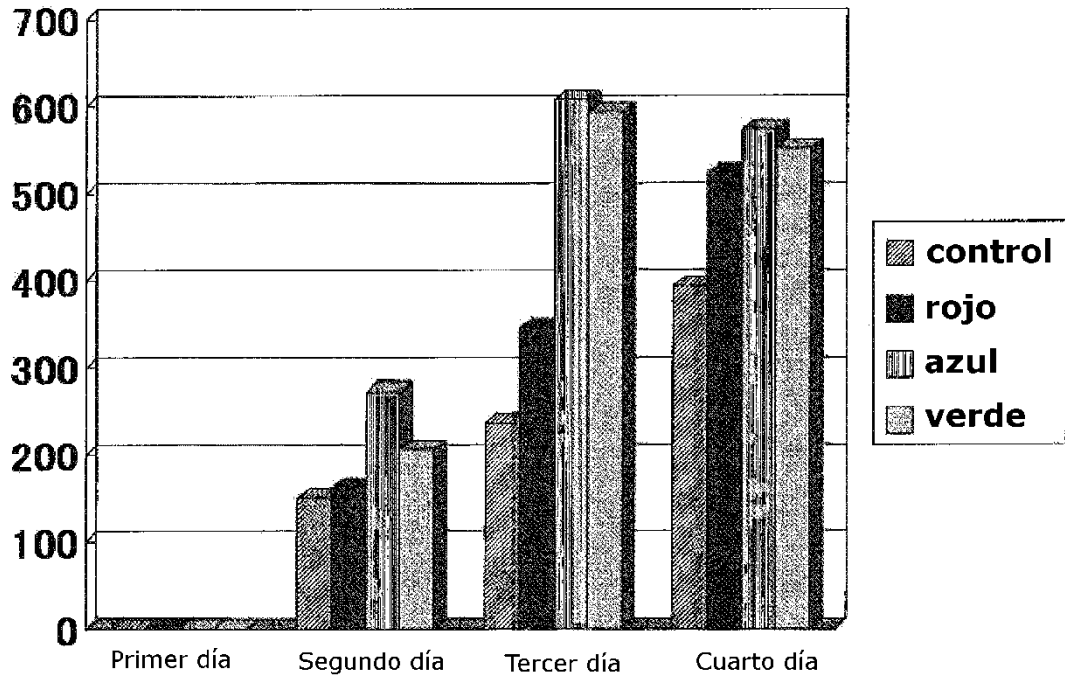


Fig.6

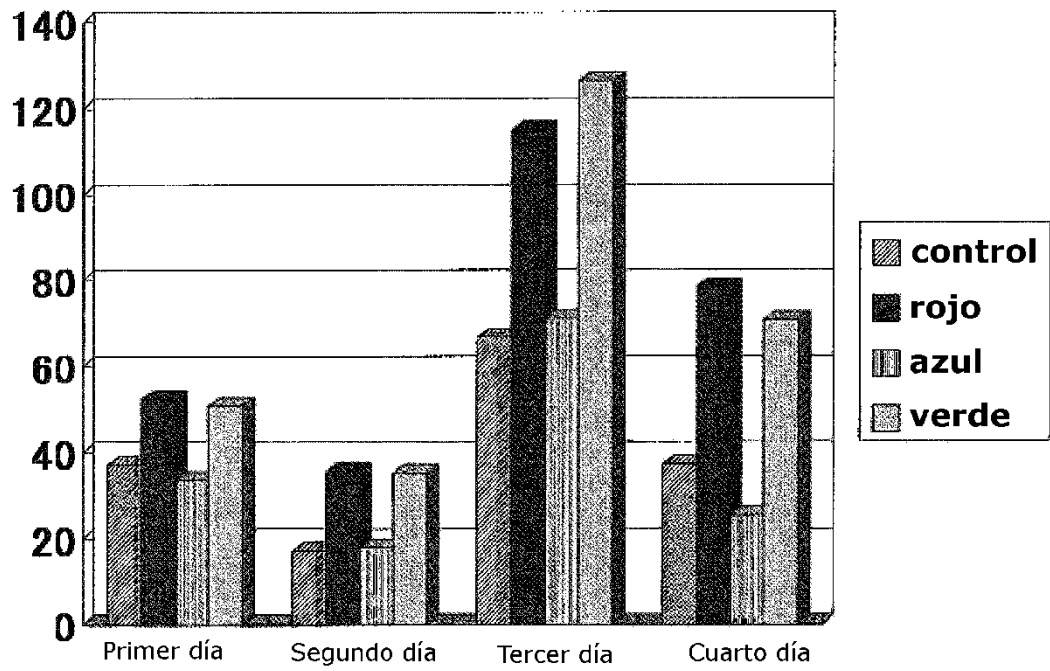


Fig. 7

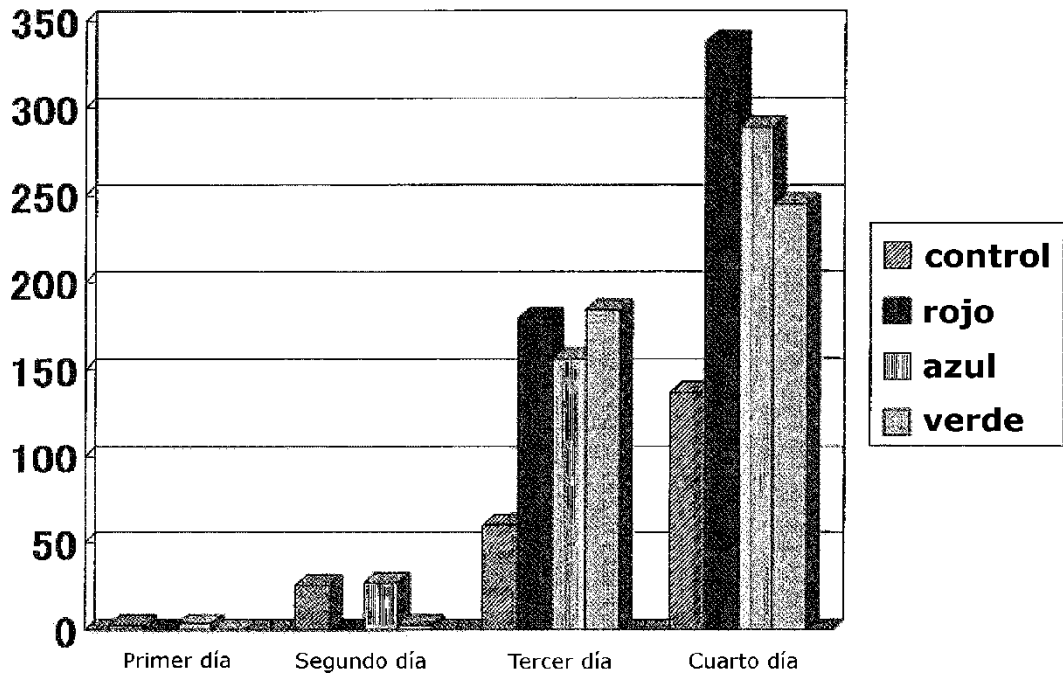


Fig. 8

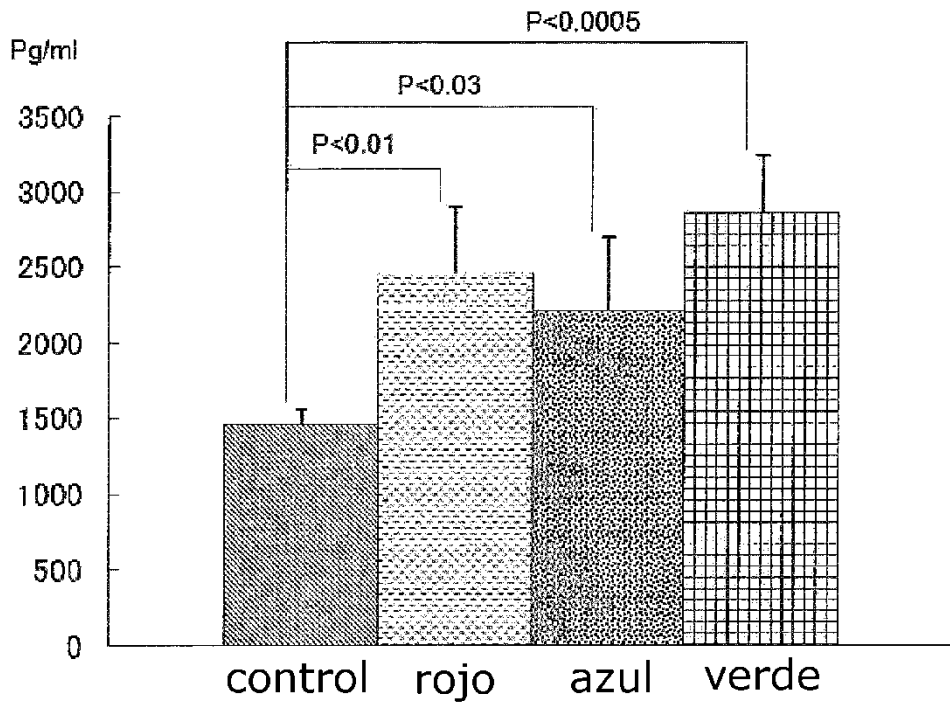


Fig.9

(a)

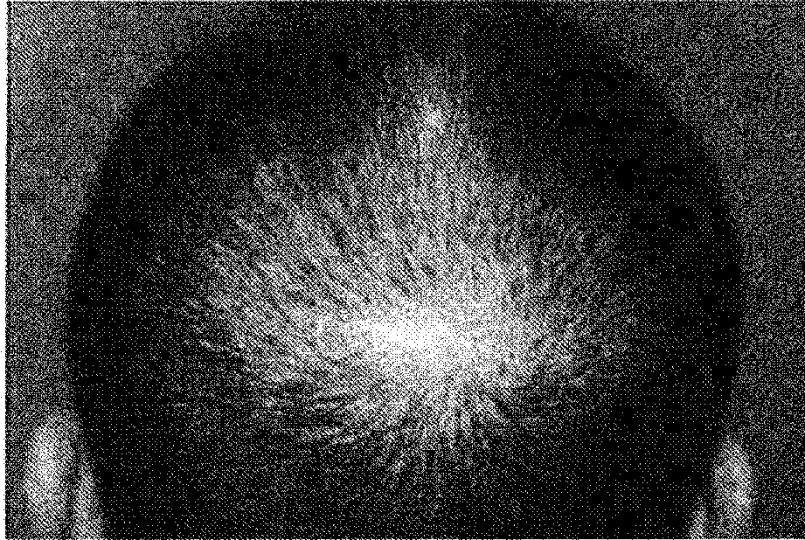


(b)



Fig.10

(a)



(b)

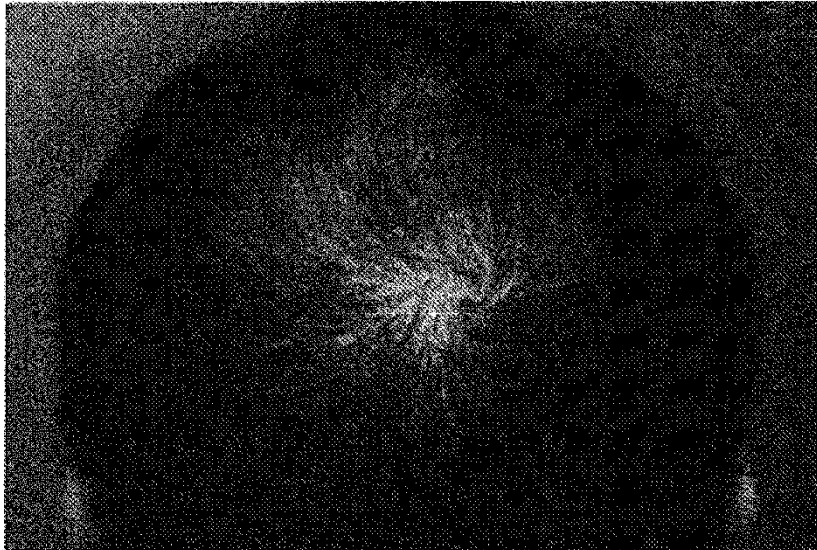


Fig.11

(a)



(b)



Fig. 12

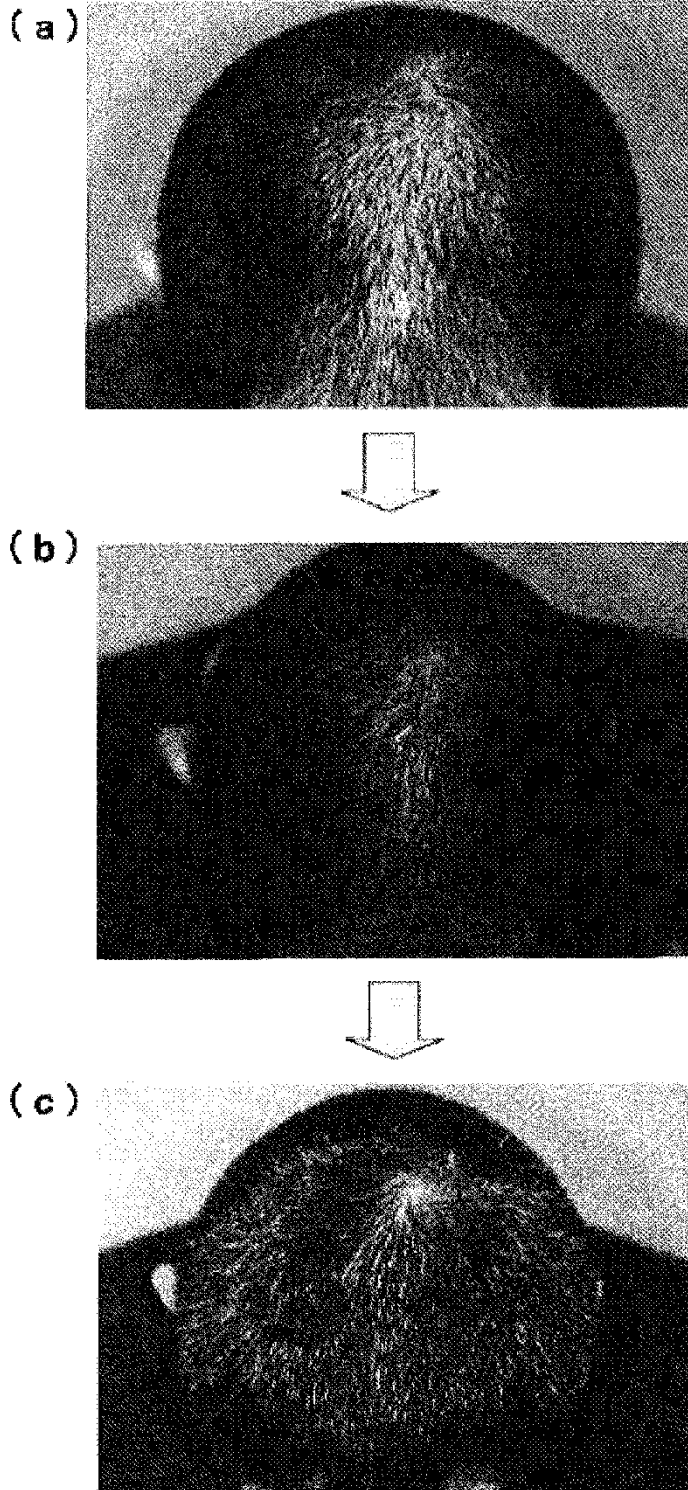


Fig.13

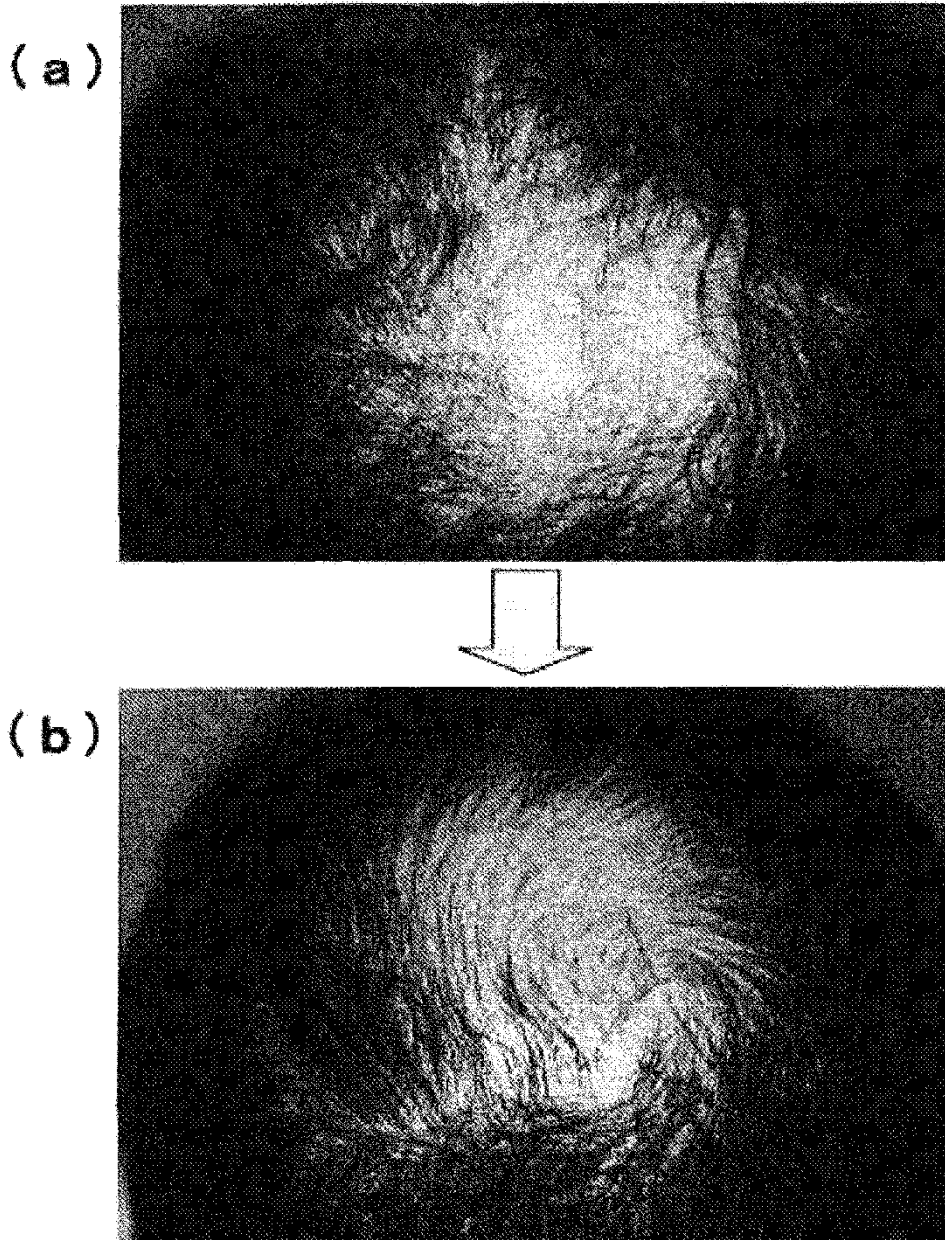
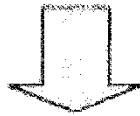
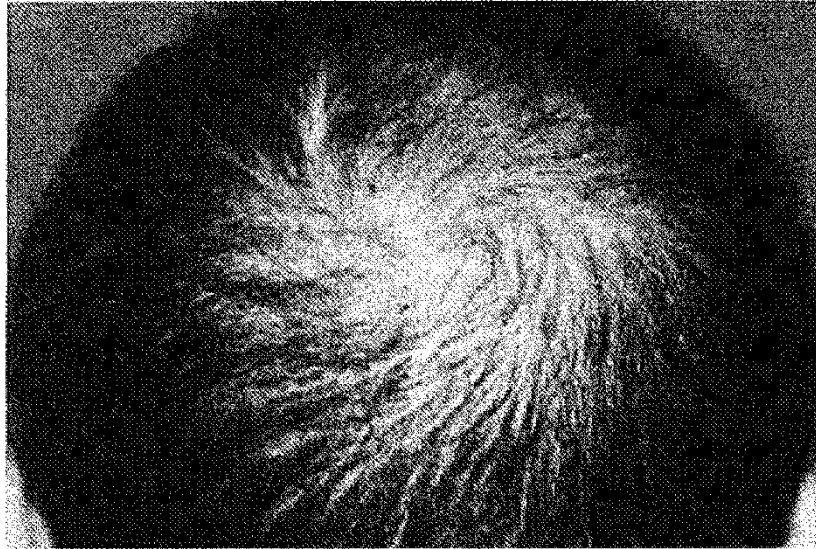


Fig.14

(a)



(b)

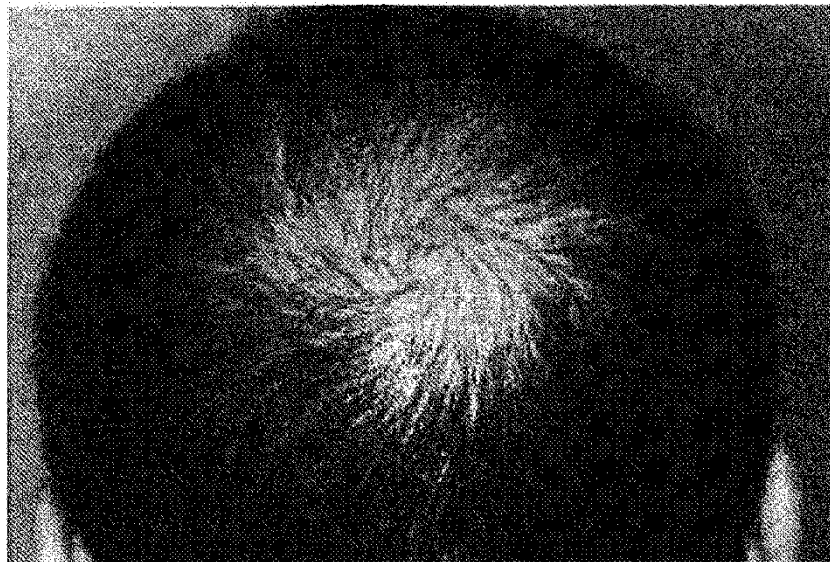
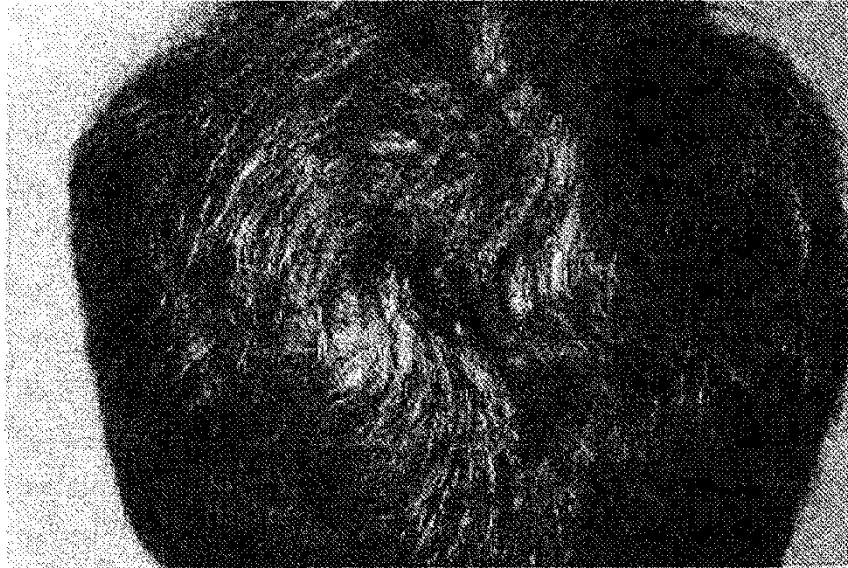


Fig. 15

(a)

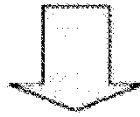
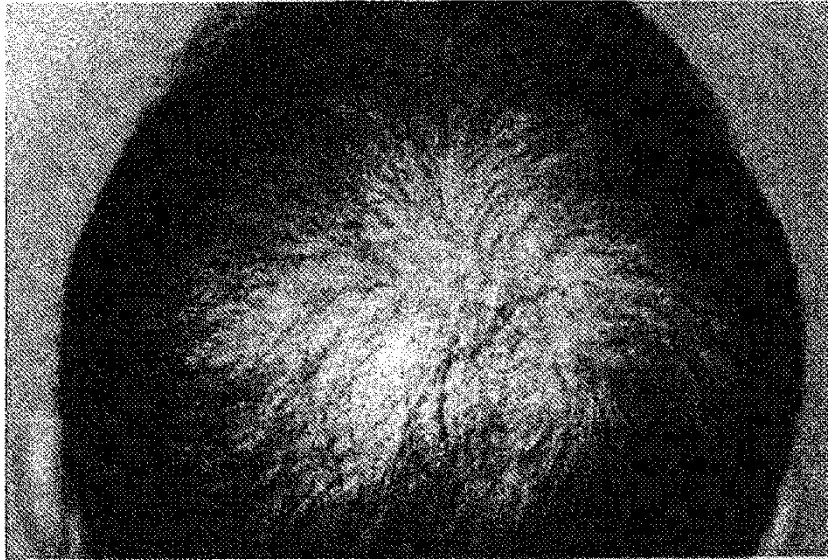


(b)



Fig.16

(a)



(b)

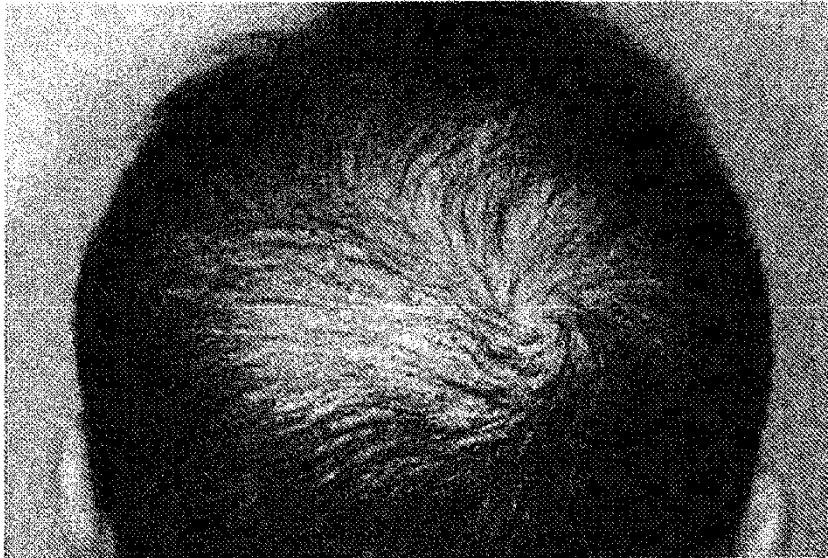
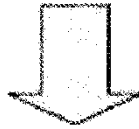
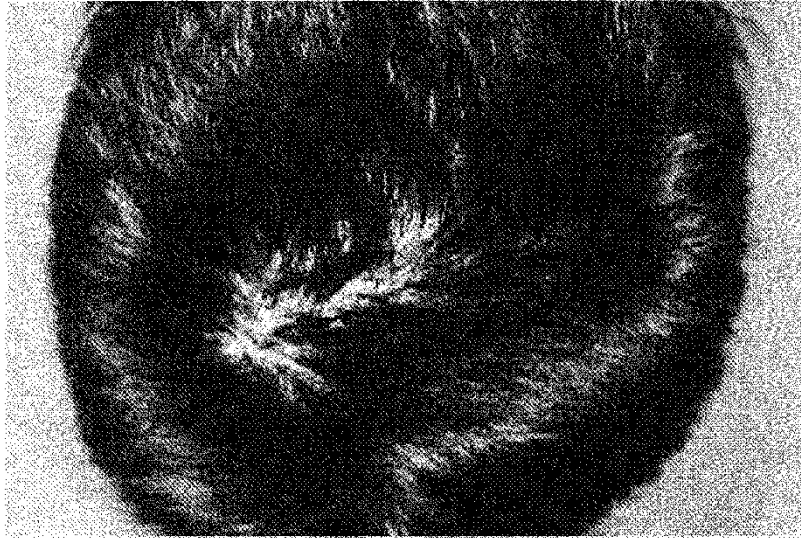


Fig.17

(a)

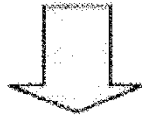
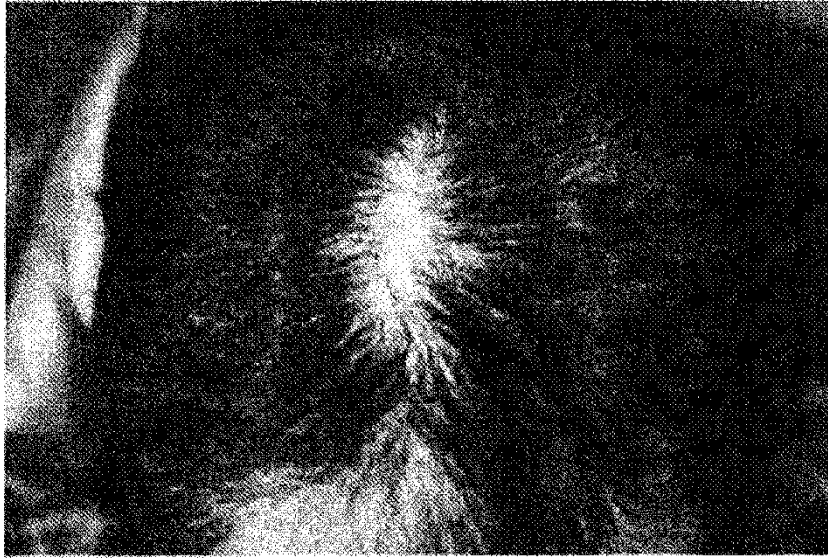


(b)



Fig.18

(a)



(b)



Fig.19

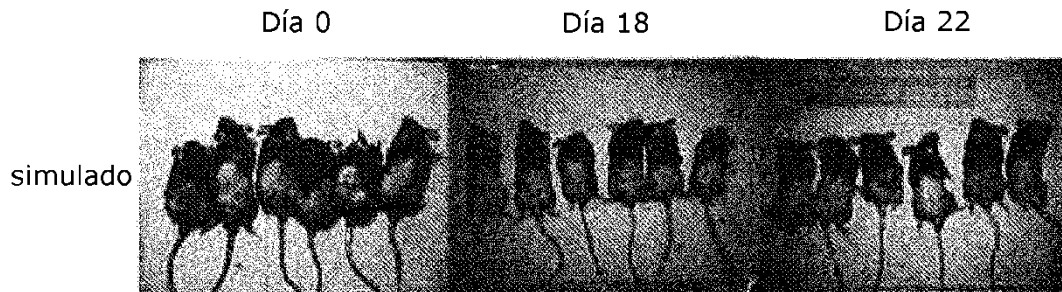


Fig.20

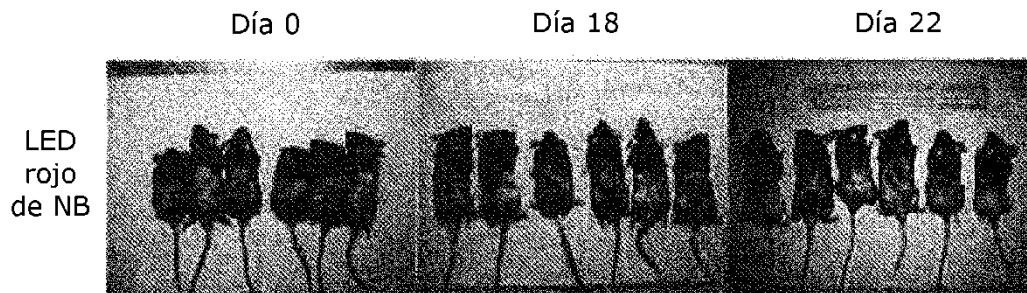


Fig.21

Inducción del cabello mediante LED rojo de banda estrecha (1,0 J/cm² X 3 veces/semana)

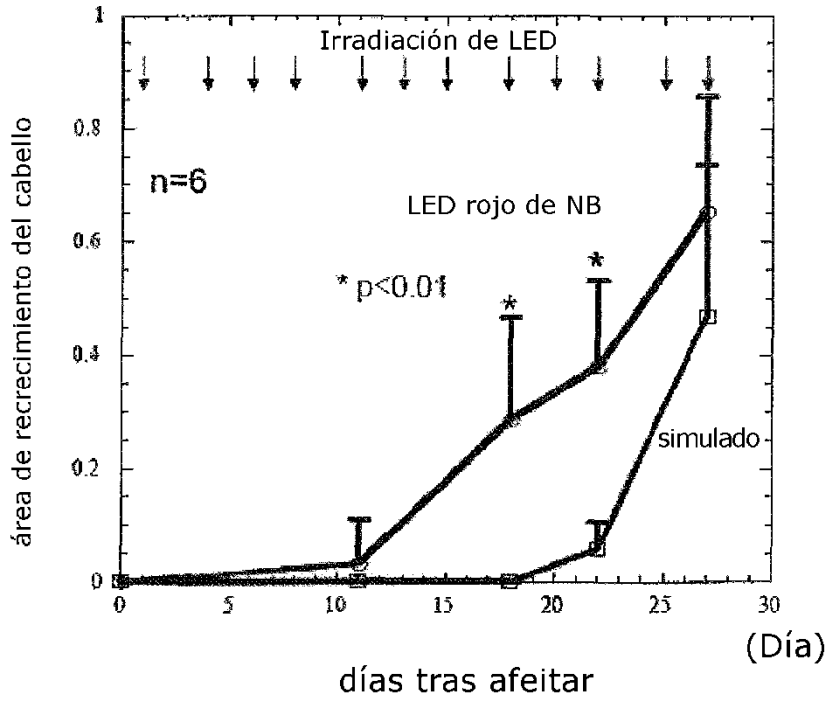


Fig. 22

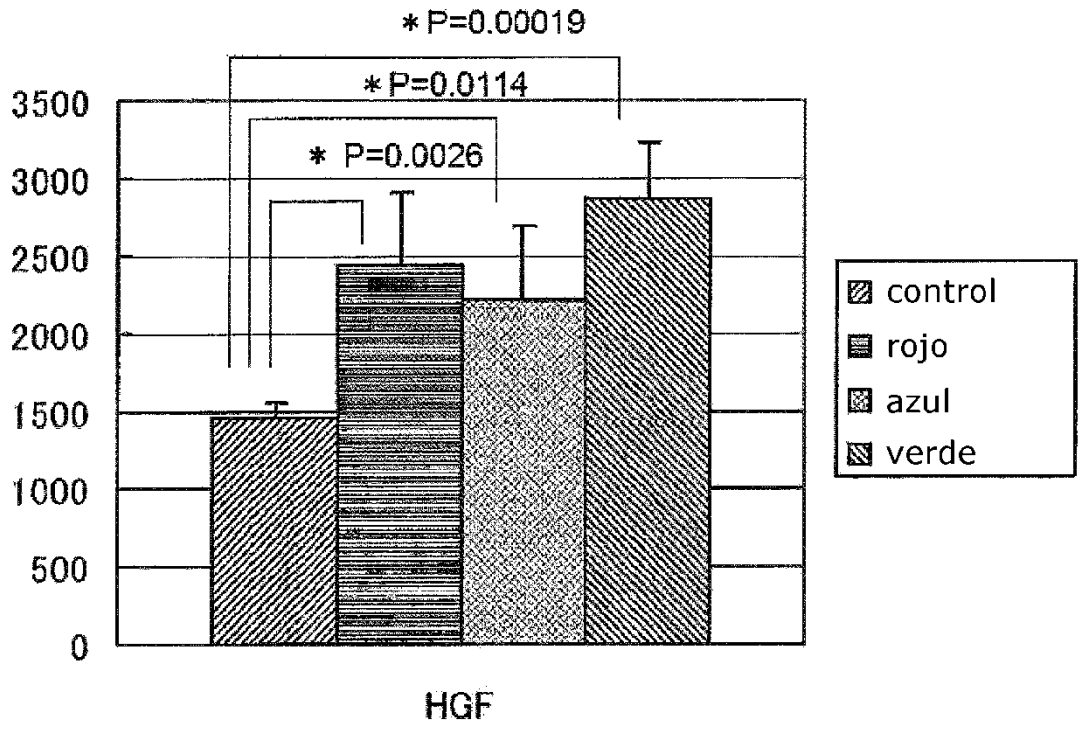


Fig. 23

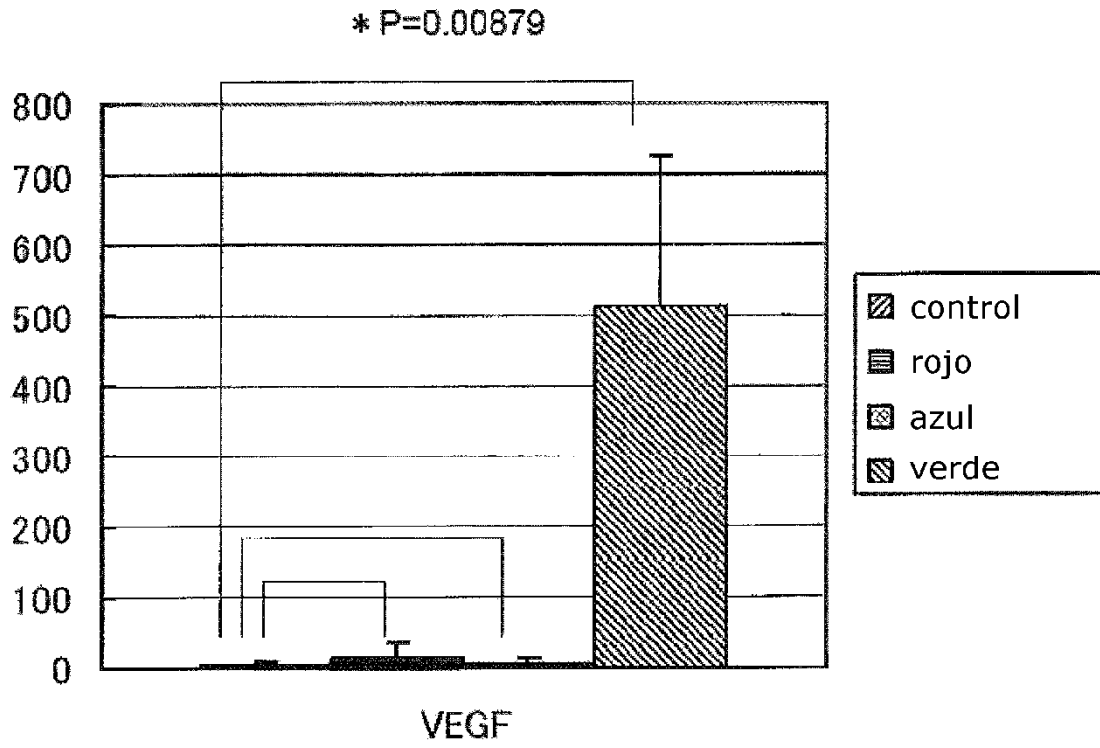


Fig.24

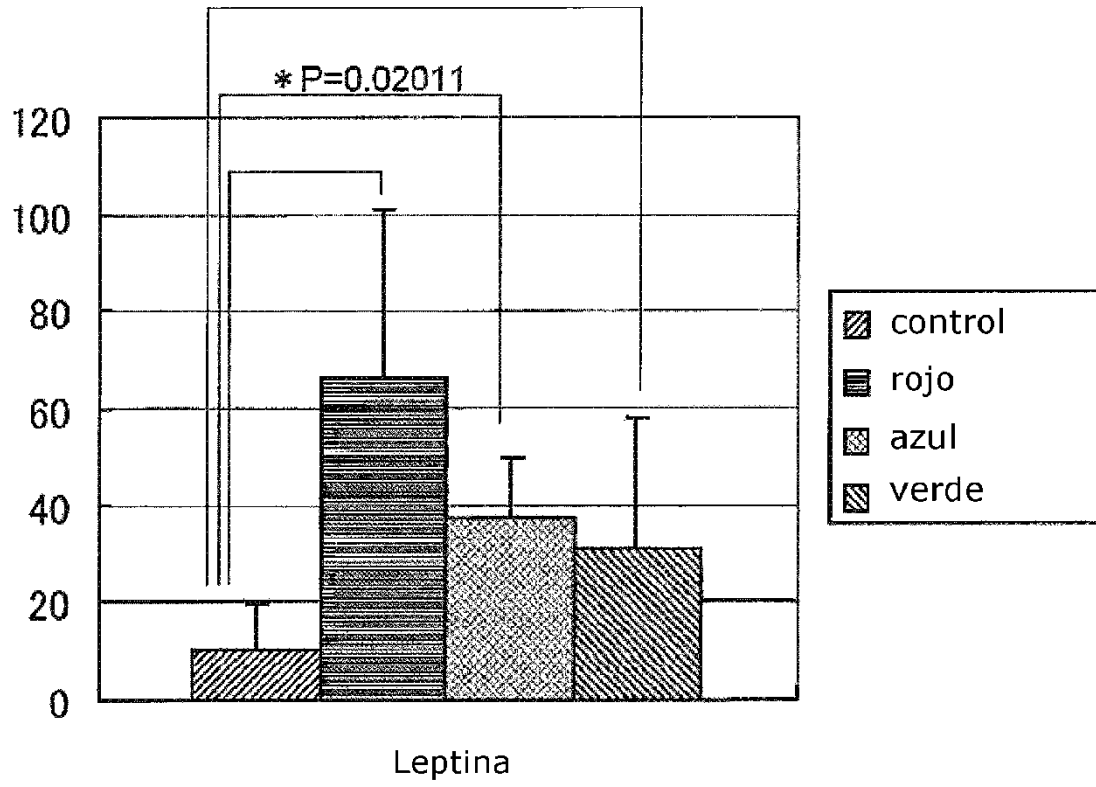


Fig.25

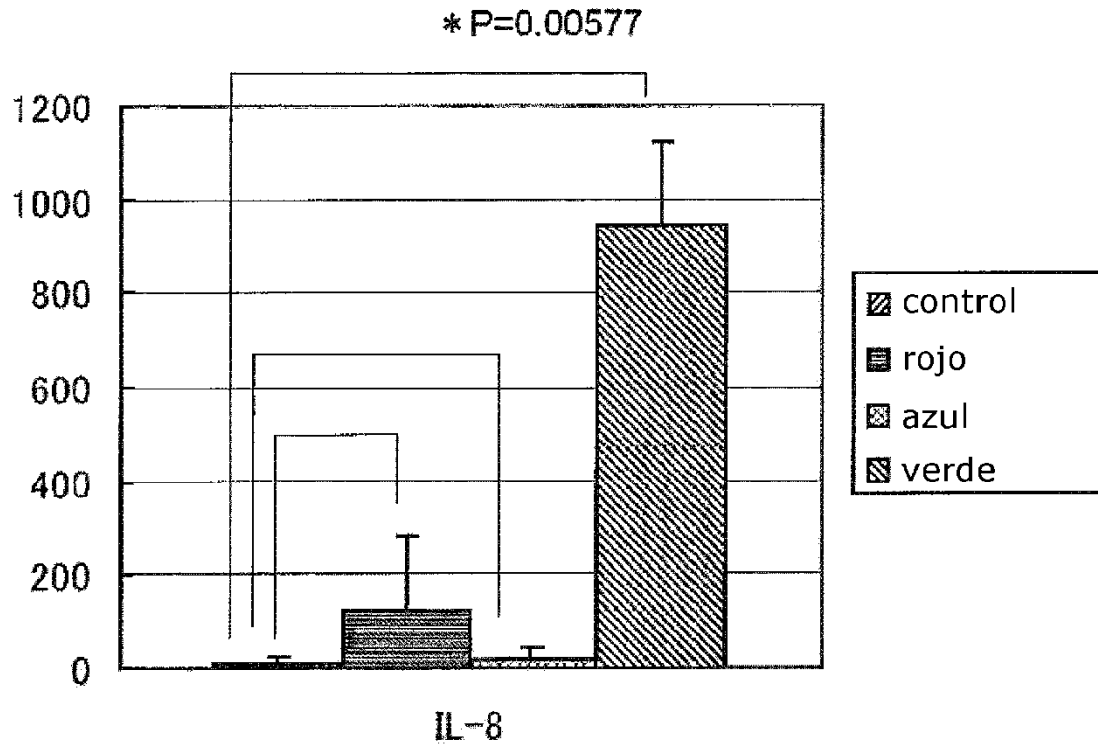


Fig.26

