

Мелатонин с контролирано освобождаване

Нови аспекти в употребата при хора

Пенчо Колев, Филип Куманов, Алесия Каронно,
Ян-Дирк Фаутек, Божидар М. Станков

Мелатонин Амброз® FORTE

Новата концепция за прилагането на мелатонин

- Гаранция за чистота HPLC: 99,9%
- Контролирано освобождаване в три фази
- Бионаличност: 6-7 часа
- Кинетика: еквивалентна на ендогенния мелатонин
- Оптимална доза: 5 мг в една таблетка
- Действие: гарантирана клинична ефективност в контраст с нормален мелатонин и мелатонин "retard"



УНИКАЛЕН ПАТЕНТОВАН ПРОДУКТ С ОГРОМЕН КЛИНИЧЕН ОПИТ

Приложение

- Първични разстройства в съня: както при трудно заспиване, така и при чести събуждания
- Нарушен сън в детска възраст
- Вечерно приемане при анксиозно-депресивни състояния
- Вечерно приемане при пациенти на терапия с бета блокери, които в следствие на това имат ниски нива на мелатонин
- За мощен антиоксидантен ефект: постиган само с оптималната доза от 5 мг с контролирано освобождаване и висока бионаличност
- "Melatonin replacement": за продължителни периоди от време при всички над 50 години, когато вече се наблюдават ниски ендогенни нива на мелатонина.



Ambros Pharma srl

Via Larga n° 2 - 20122 Milano Tel. + 39 02 - 4830.1375
www.ambros.com

Мелатонин с контролирано освобождаване

Нови аспекти в употребата при хора

Пенчо Колев¹, Филип Куманов², Алесия Каронно³, Ян-Дирк Фаутек⁴,
Божидар М. Станков⁵

¹ Университетска клиника „Свети Наум“, София, България

² Център по ендокринология, София, България

³ Università degli Studi di Milano, Милано, Италия

⁴ Academy of Anti-Aging Medicine, a3m, Мюнстер, Германия

⁵ Ambros Pharma, Милано, Италия

Превод от оригинала

Ключови думи

Мелатонин

Контролирано освобождаване

Сън



ВЪВЕДЕНИЕ

Мелатонинът е един от основните продукти на епифизната жлеза. На клетъчно ниво той действа чрез два типа мембранны рецептори, MT1 и MT2 (1-4).

Концентрацията на мелатонина следва ясен денонощен (циркаден) ритъм, с високо ниво през нощта, което продължава около 5-7 часа и има пулсов характер, с типично две или повече връхни точки (пикове). Първият пик почти винаги съвпада с началото на нощния период. Нивото на мелатонина през нощния период определя неговото биологично действие (5).

Синтезът на мелатонина започва от триптофан, който чрез верижни реакции се превръща в серотонин. Серотонинът от своя страна бива ацетилян и след това метилян в мелатонин (6-8).

Циркадната система представлява йерархична структура, в която един централен генератор - биологичният часовник (pacemaker), намиращ се в супрахиазматичните ядра (СХЯ) на хипоталамуса, настройва осцилиращи системи разположени в периферията. Светлината подтилка синтеза на мелатонин (9).

В отсъствие на светлина, супрахиазматичните ядра запазват своята ритмичност с период (τ) различен от 24 часа. Продължителността на този период е генетично зададена константа за всеки биологичен вид: при човека тя е около 25 часа. Осцилациите и фазата на биологичния часовник определят синтезирането/несинтезирането на мелатонина (10, 11).

Чрез своите рецептори мелатонинът действа върху циркадната система, като фиксира на 24 часа фазата на биологичния часовник (12,13). Тази система за контрол гарантира нощния циркаден период (субективна нощ), липсата на дневна светлина (обективна нощ) и високите нива на мелатонина да съвпадат във времето. Мелатонинът действа самостоятелно, както върху циркадния часовник, така и другаде в Централната Нервна Система (2,9,14), и активно участва в контрола на съня.

Проблемът при човека е усложнен от универсалното използване на изкуствената светлина и от модерната социална организация, които имат тенденцията да повлияват естествената синхронизация на циркадната система 15, 16, 17.

Освен това при човека отделянето на мелатонин има някои особени аспекти:

- Съществува силна индивидуална характеристика на ритъма;
- Количеството бионаличен мелатонин намалява драстично с възрастта, и при някои лица, особено на средна възраст или възрастни със смущения в съня, нощното отделяне е занижено или напълно липсва;
- Синтезът и освобождаването на мелатонин са изменени и намалени при приемането на различни лекарства, например бета-миметици, бета-блокери, бензодиазепини, кофеин и други;
- Промените на фазите светлина - мрак или тяхното усещане, например в случай на работа на смени, jet-lag или незрящи хора, водят до намаляване и изменение на ритъма на мелатонина.

Благодарение на качествата си на регулатор на ритъма сън- бодрост, мелатонинът днес се използва при смущенията на съня и на циркадния ритъм, свързани с работа на смени, пътувания (jet-lag) и при незрящите хора (17-20). Мелатонинът не е хипнотик и не трябва да се използва като такъв. Употребата на мелатонин като хранителна добавка е с цел възстановяване на ендогенния мелатонин (melatonin replacement), когато той липсва или се намира в несъответстваща фаза.

Разстройствата на съня са сложен феномен и са все по-често срещани в съвременното общество. Те се представят с трудност на заспиването, увеличаване на броя и продължителността на събужданията след заспиване и с намалена ефективност на съня. Тези симптоми са много общи при хората на средна възраст и при възрастните (21,22). Времето, прекарано в леглото, се увеличава, но

намаляват часовете сън. Тези лица се нуждаят от старателен специализиран преглед и не задължително трябва да бъдат насочвани от лекаря към приемането на стандартни приспивателни. Всъщност, една подходяща хигиена на съня и правилен начин на живот, придружени от възстановяването на мелатонина често пъти са достатъчни, за да гарантират регулирането на съня.

Благодарение на тези си качества, мелатонинът днес е една от най-използваните хранителни добавки при разстройства на съня. На пазара има различни продукти с мелатонин, които за съжаление, не задоволяват метаболитните изисквания на организма, най-често поради краткия полуживот на мелатонина: по-малко от 40 минути при човека (23). Другата причина е бедността на използваната фармацевтична техника. Свободното комбиниране на различни активни вещества с мелатонина е също толкова непрепоръчително, поради непознатите дълготрайни взаимодействия. За да се извърши melatonin replacement, с благоприятни ефекти върху съня, прилаганият мелатонин трябва има бионаличност, сходна с естествената: бързо постигане на високи кръвни нива, с поддържане на концентрация надвишаваща определен праг (efficiency threshold level) за удължен период от време (5-7 часа), поселдвана от бързо елиминиране в края на активния период. Поради това решенията на трудностите при формулирането са високотехнологични и резултатът трябва да задоволява комплексните метаболитни изисквания на организма (23-26). Известно е, че мелатонинът, поради характеристиките си, ако се използва в нативен вид, дава скромни резултати при някои параметри на съня (27-30) и е без никакъв ефект върху качеството на съня (31).

Наскоро бе разработена формулировка, която задоволява критериите на приложената хронобиология, наричана Melatonin AMBROS®. Това е продукт с контролирано освобождаване в три фази, с променлива дозировка, която дава много обещаващи резултати при третиране на психофизиологичното безсъние (32,33).

Целта на настоящето проучване бе да се изследва ефикасността на

Melatonin AMBROS® в дългосрочно третиране при лица, страдащи от начални смущения на съня.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Експериментална схема

Продуктът Melatonin AMBROS®, Ambros Pharma, Милано - Италия, използван при проучването, съдържа мелатонин с контролирано, pH - независимо освобождаване в три фази и притежава *in vitro* и *in vivo* характеристики на освобождаване и бионаличност, типични за ендогенния мелатонин: 30 % се освобождават и са бионалични незабавно, последвани от втора фаза, на равновесие, в който няма освобождаване на мелатонин и следваща, трета фаза на постепенно освобождаване и абсорбиране на оставащите 70 % в следващите 6 часа (32, 33).

Участниците бяха 50, оплакващи се от безсъние, на възраст между 40 и 73 години, 31 жени и 19 мъже. Част от тях (28 души) в близкото минало, по своя инициатива и при неконтролирани условия, са вземали различни форми мелатонин (*fast* или *retard*), налични в аптеките с дозировки между 1 и 3 mg, без резултат.

От всички бе поискано информирано съгласие за участие в експеримента; протоколът от проучването бе приет и проведен съгласно ръководните линии ICH-GCP и декларацията от Хелзинки.

Лицата бяха подложени на мониторинг в продължение на четири седмици: първата седмица без третиране и получените данни по всички параметри бяха използвани като базови стойности; през следващите три седмици лицата бяха подложени ежедневно на третиране с Melatonin AMBROS®, 1 таблетка вечер преди лягане.

Бяха регистрирани следните параметри:

- Общо време на съня (TST)
- Латентност на съня (SL);
- Прекарано време будни, след настъпване на съня (WASO) и

брой пъти, през които са се будили лицата, след настъпването на съня (N);

- Качество на живота в точки по визуална скала от 1 до 10 (S).

TST, SL и WASO бяха изразени в минути, а N и S - като абсолютни стойности.

Статистически анализ

Статистическият анализ бе извършен върху кумулативните дневни данни, на седмична основа, използвайки софтуерния пакет Prism GraphPad, версия 3-03 (Сан Диего, Калифорния). Данните бяха анализирани чрез ANOVA с пост-тест на Бонферони.

Беше изчислена и ефективността на съня, както от гледна точка на стабилност, така и на качество с помощта на следните формули:

$$SE_1\% = \frac{TST - WASO}{TST} 100$$

и

$$SE_2\% = \frac{TST}{TST + SL + WASO} 100$$

Където SE1 и SE2 (Sleep efficiency) са съответно индекси за стабилността на съня и на качеството на съня.

РЕЗУЛТАТИ

Всичките 50 души, с изключение на един, приключиха проучването, спазвайки протокола. При сравнение на данните от всички участници в експеримента стана ясно, че третирането с Melatonin AMBROS® е подобрило значително TST (фиг.1), още от първата седмица ($p < 0.001$ спрямо базова стойност).

Аналогични резултати са получени и за времето на латенция на съня (фиг.2). Броят събуждания, след настъпването на съня (фиг.3), е значително намалял през първата и втората седмица от лечението ($p < 0.01$ спрямо базова стойност); същото може да се каже и за времето, в което лицата останаха будни след заспиване ($p < 0.05$ спрямо базова

ва стойност през първите две седмици и $p < 0.01$ спрямо базова стойност през последната седмица от лечение-то) (фиг.4).

Качеството на съня, изразено като ефективност на съня, SE_1 и SE_2 , индекси за стабилността и качеството на съня, съответно, значително се бе увеличило, със стойности над 95 %. Накрая, броят точки по визуалната скала (фиг.5), който всяко лице набра за качеството на живота си бе леко увеличено през първите седмици от лечението и значително увеличено през последната седмица ($p < 0.05$ спрямо базова стойност).

Обобщавайки, резултатите от лечението показваха ясно подобрение на всичките параметри на съня, с окончателно стабилизиране през третата седмица.

Лицата от мъжки пол дадоха като тенденция по-бърз отговор спрямо жените.

Толерантността бе много висока. Имаше само един случай на dropout, дължащ се на причини, които не са свързани с лечението.

ДИСКУСИЯ

Това проучване е първото, при което хора страдащи от безсъние са третирани с мелатонин и следени за продължителен период от време (четири седмици, от които три с постоянно лечение) при контролирани условия. Резултатите ясно показват, че вечерния прием на Melatonin AMBROS®, подобрява значително всички параметри на съня.

При провеждане на клиничните изследвания бърху мелатонин (25, 26,27-29), трябва да вземем в предвид три основни параметъра:

- краткият полуживот на мелатонина;
- използваната фармацевтична техника за приготвянето на продукта и
- вида получена формулировка (например pH зависим/независим).

В едно задълбочено контролирано проучване, при условия на crossover, с възрастни показва, че нативния мелатонин fast няма никакво въз-

действие върху съня, дори и при висока доза (31).

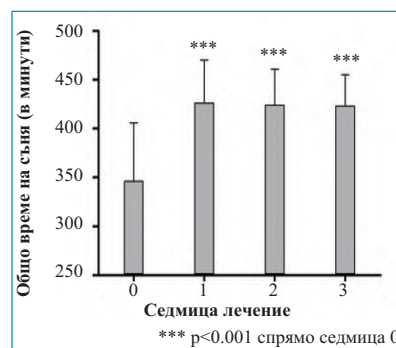
Причината е, че профилът на мелатонина след прием трябва задължително да имитира естествения *pattern*, и мелатонинът трябва да бъде бионаличен в периферната кръв за продължен период от време (5-7 часа), с нива над праговата ефективна стойност, да бъде с бързо начално покачване вечерта и бърз спад сутринта (23, 31,32). За разлика от Melatonin AMBROS®, никой от намиращите се понастоящем на пазара продукти анализирани от нас, не отговарят на тези изисквания (Б.М.Станков, непубликувани данни, Ambros Pharma, данни *on file*). Няма никакви данни за съответната бионаличност *in vivo*. Бионаличността е задължителна предпоставка за биологичната активност.

Мелатонинът е липофилна субстанция, която се абсорбира лесно от организма, но, ако бъде приемана в нативен вид, има бионаличност, която зависи от различни фактори, например, от състоянието на гастроинтестиналния тракт. Ако се дава *per os* в течна форма, желатинови капсули или обикновени таблетки, максималните нива в периферната кръв се достигат приблизително 30-60 минути по-късно, в зависимост от използваната форма (23,30).

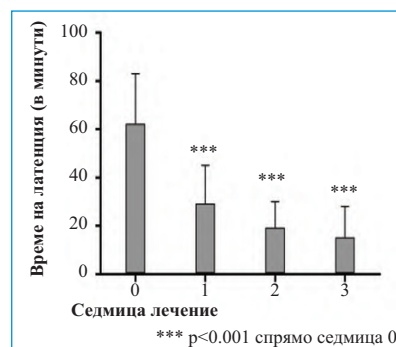
Що се отнася до биологичната активност, много е неуместно използването на формулировки мелатонин fast при лечението на смущения на съня или като заместващо лечение при хора с нередовни циркадни ритми. Краткият живот на мелатонина, приблизително 40 минути, не позволява употребата на подобни формули. Добре документирано е, че такива продукти нямат ефект върху никакой от параметрите на съня, нито върху качеството му (31).

В случая с мелатонин, формите *retard* са също така неподходящи: нямат положителен ефект и влошават латентността и качеството на съня. Бионаличността е често протрахирана в сутрешните часове, допринасяйки за разстройването на циркадния ритъм.

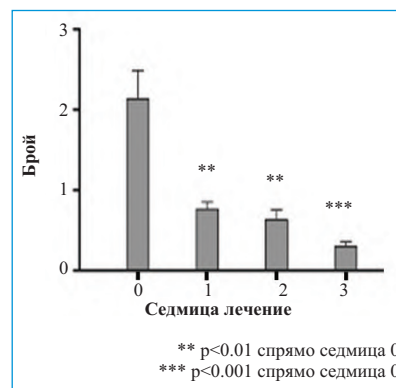
Фигура 1. Общо време на съня (TST) при третиране с Melatonin AMBROS®



Фигура 2. Латентност на съня (SL) при третиране с Melatonin AMBROS®

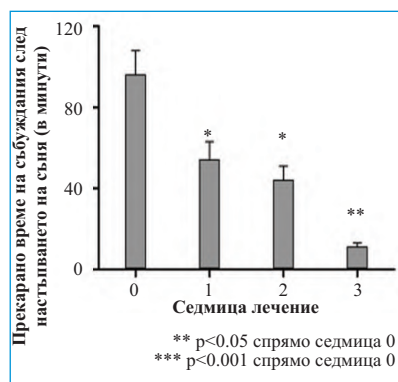


Фигура 3. Брой събуждания след заспиване (WASO) при третиране с Melatonin AMBROS®



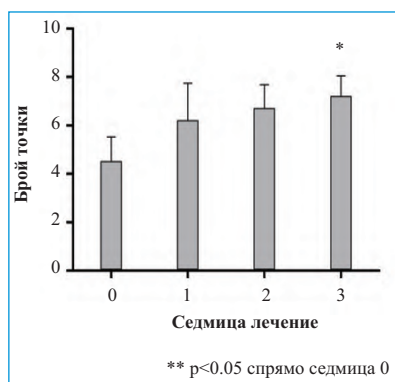
Фармакокинетиката на Melatonin AMBROS® потвърждава данните *in vitro* със съответстваща бионаличност *in vivo*: първия пик в периферната кръв (T_{max1}) се достига в 30 минути. Тази фаза представлява незабавното освобождаване *in vitro* и съответства на фазата незабавна бионаличност. След една втора фаза (на равновесие), при която не се освобождава мелатонин, останалото

Фигура 4. WASO Време будни след заспиване при третиране с Melatonin AMBROS®



количество мелатонин е бионалично до шестия час от приемането (трета фаза или фаза на забавено освобождаване), с втори пик в кръвта (Tmax2) между втория и третия час, и на бионаличност до шестия - седмия час, давайки по този начин живот на форма с контролирано освобождаване в три фази: незабавно освобождаване, фаза на равнове-

Фигура 5. Брой точки (от 1 до 10) за качество на живота при третиране с Melatonin AMBROS®



сие и фаза на забавено освобождаване: един продукт, който възпроизвежда достоверно профила на отделяне на ендогенния мелатонин.

Независимо, че положителните последствия могат да бъдат видени още на първата седмица на лечението, подобрението на всичките параметри на съня и субективната

оценка на качеството на живота изисква лечение от поне три седмици. Мъжете дават по-бърз отговор.

Перспективите за приложението на Melatonin AMBROS® са много. При краткотрайно и дълготрайно безсъние, както показват данните от това проучване и тези от нашите предишни изследвания; за replacement при хората с липсващ или нередовен ритъм на мелатонин (хора на средна възраст, пътници, туристи, незрящи, лица подложени на фармакологично лечение с вещества, които подтискат ендогенния синтез на мелатонина).

Може да се предвиди употребата и в детска възраст, поради нарасналата необходимост от лечение на безсънието, все по-често срещано в тази част от населението (34).

Освен това, наскоро бе демонстрирана ефикасността на Melatonin AMBROS® при безсъние от злоупотреба с нарцотици (32, 35).

BIBLIOGRAFIA

- 1 **Stankov BM, Reiter R (1990)**
Melatonin receptors: Current status, facts, and hypotheses
Life Sci 46(14) 971-982
- 2 **Mazzucchelli C, Pannacci M, Nonno R, Lucini V, Fraschini F, Stankov BM (1996)**
The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies
Mol Brain Res 39(1-2) 117-126
- 3 **Nonno R, Lucini V, Pannacci M et al (1998)**
Pharmacological characterization of the human melatonin Mel1a receptor following stable transfection into NIH3T3 cells
Br J Pharmacol 124(3) 485-492
- 4 **Nonno R, Fraschini F, Stankov BM (1999)**
Methods for the evaluation of drug action at the human melatonin receptor subtypes
Biol Signals Recept 8(1-2) 32-40
- 5 **Reiter RJ (1991)**
Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions
Endocr Rev 12(2) 151-179
- 6 **Ronco AL, Halberg F (1996)**
The pineal gland and cancer
Anticancer Res 16(4A) 2033-2039
- 7 **Axelrod J (1974)**
The pineal gland: a neurochemical transducer
Science 184(144) 1341-1348
- 8 **Stankov B, Biella G, Panara C et al (1992)**
Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model
Endocrinology 130(4) 2152-2159
- 9 **Schibler U, Sassone-Corsi P (2002)**
A web of circadian pacemakers
Cell 111(7) 919-922
- 10 **Klein DC, Weller J (1970)**
Input and output signals in a model neural system: the regulation of melatonin production in the pineal gland
In Vitro 6(3) 197-204
- 11 **Lewy AJ, Wehr TA et al (1980)**
Light suppresses melatonin secretion in humans
Science 210(4475) 1267-1269
- 12 **Stehle JH, Foulkes NS et al (1993)**
Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland
Nature 365(6444) 314-320
- 13 **Lewy AL, Ahmed S, Jackso JL et al (1992)**
Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve
Chronobiol Int 9(5) 380-392
- 14 **Fauteck JD, Lerchl A et al (1994)**
The adult human cerebellum is a target of the neuroendocrine system involved in the circadian timing
Neurosci Lett 179(1-2) 60-64
- 15 **Bartness TJ, Goldman BD (1989)**
Mammalian pineal melatonin: a clock for all seasons
Experientia 45(10) 939-945
- 16 **Wehr TA, Schwartz PJ, Turner EH, Feldman-Naim S et al (1995)**
Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation
Neurosci Lett 194(1-2) 105-108
- 17 **Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice (2003)**
Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep
J Neuroendocrinol 15(4) 432-437
- 18 **Ferini-Strambi L, Zucconi M, Biella G, Stankov B et al (1993)**
Effect of melatonin on sleep microstructure: preliminary results in healthy subjects
Sleep 16(8) 744-747
- 19 **Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Stankov BM, Fraschini F, Smirne S (1994)**
Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation
Neuroreport 6(1) 132-134
- 20 **Fraschini F, Cesarani A, Alpini D, Esposti D, Stankov BM (1999)**
Melatonin influences human balance
Biol Signals Recept 8(1-2) 111-119
- 21 **Haimov I, Laudon M, Zisapel N et al (1994)**
Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people
Br Med J 309(6948) 167
- 22 **Haimov I, Lavie P (1995)**
Potential of melatonin replacement therapy in older patients with sleep disorders
Drugs Aging 7(2) 75-78
- 23 **DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS (2000)**
The absolute bioavailability of oral melatonin
J Clin Pharmacol 40(7) 781-784
- 24 **Matsumoto M, Sack RL, Blood ML, Lewy AJ (1997)**
The amplitude of endogenous melatonin production is not affected by melatonin treatment in humans
J Pineal Res 22(1) 42-44
- 25 **Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I (1990)**
Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin
Psychopharmacology 100(2) 222-226
- 26 **Cajochen C, Kräuchi K et al (1998)**
Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness
J Sleep Res 7(3) 145-157
- 27 **James SP, Sack DA et al (1990)**
Melatonin administration in insomnia
Neuropsychopharmacology 3(1) 19-23
- 28 **Hughes RJ, Badia P (1997)**
Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans
Sleep 20(10) 124-131
- 29 **Pires ML, Benedito-Silva AA et al (2001)**
Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects
J Pineal Res 31(4) 326-332
- 30 **Aldhous M, Wright J, Arendt J (1985)**
Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations
Br J Clin Pharmacol 19(4) 517-521
- 31 **Baskett JJ, Broad JB, Duncan JR, Pledger MJ, English J, Arendt J (2003)**
Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial
Age Ageing 32(2) 164-170
- 32 **Stankov BM**
Composizioni a rilascio controllato contenenti melatonina e procedimento per l'uso *Brevetto di Invenzione Industriale No. IT01318524*
Controlled release formulations containing an active component, preferably melatonin and the method of preparation thereof *US Patent No. 7858656*
Procedimento per la preparazione di compresse a rilascio controllato comprendenti melatonina *Brevetto di Invenzione Industriale No. 2010A001374*
Formulazioni contenenti melatonina a rilascio pulsatile o sequenziale e procedimento per la loro preparazione.
Brevetto di Invenzione Industriale No. 2011A000332
- 33 **Stankov BM, Kolev P, Kumanov Ph, Caronno A, Fauteck JD (2010)**
Pharmaceutical techniques and body requirements: faster does not (always) mean better. Time-defined controlled release is crucial for melatonin efficiency in primary sleep disturbances
Proceedings, NUCE International Milano, October 2010 Nutrafoods, Supplemento, p 6
- 34 **Bruni O Novelli L, Berillo L et al (2010)**
Insomnia in età pediatrica
Il Medico Pediatra 3 31-36
- 35 **Tarpomanova Ts, Caronno A, Fauteck JD, Stankov BM (2010)**
Indolamines and drug abuse: new melatonin controlled-release preparations in insomniac patients on drug withdrawal program
Proceedings of Symposium Menopause-Andropause-Antiaging, December, Vienna (in press)

@Autore per la corrispondenza
Bojidar M Stankov
stankov@ambros.com

Дистрибутор за България:



Севекс Фарма ООД

ул. Кричим 76 - 1164 Sofia

Tel/Fax: +359 2 865 04 26 (6 линии)

www.sevexpharma.com