

# Affron®<sup>®</sup>, estratto di zafferano

## Nuovo studio clinico nel miglioramento della qualità del sonno

Indagini e studi condotti in diversi Paesi avanzati hanno confermato che un'ampia quota di popolazione, compresa indicativamente tra il 10 e il 45%, lamenta disturbi del sonno, intesi sia come difficoltà nell'addormentarsi sia nel condurre notti di sonno continuativo senza risvegli. Evidentemente queste problematiche si riverberano in modo negativo anche sulla salute fisica e mentale degli individui, oltre a impattare sulle più semplici funzioni vitali e sull'attività lavorativa durante il giorno; non mancano infatti evidenze di correlazioni tra insonnia o gravi disturbi del sonno con depressione, malattie cardiovascolari, riduzione della produttività e maggiore frequenza di incidenti sul lavoro e al volante, con i correlati costi sanitari individuali e per la collettività.

Nell'ambito del supporto del sonno e del benessere mentale, anche per via dei significativi effetti avversi di molti rimedi farmacologici, il contributo dei rimedi da medicina tradizionale ed erbori svolge un ruolo notevole e vi è un ampio interesse da parte della popolazione generale per questo tipo di soluzioni. A fianco di estratti e altri prodotti con un'efficacia riconosciuta, altri non possono tuttavia vantare studi ed evidenze conclusive, talvolta a causa della mancanza di un profilo di caratterizzazione e standardizzazione dell'estratto botanico, e quindi anche per l'impossibilità di confrontare referenze diverse o di dimostrare una riproducibilità delle caratteristiche tecniche dei prodotti e quindi delle loro prestazioni.

Da questi elementi emerge quindi la necessità, anche ben evidenziata dalle richieste delle linee guida delle autorità regolatorie, di individuare rimedi naturali con efficacia supportata da studi scientifici adeguati e strutturati, e soprattutto dotati di una caratterizzazione tecnica del massimo livello possibile, a garanzia della riproducibilità della composizione e quindi dei risultati per la salute.

Lo zafferano, ovvero la spezia che si ottiene dagli stigmi essiccati dei fiori di *Crocus sativus*, ha ampiamente indicato di essere un ingrediente alimentare utile per la salute mentale in genere: evidenze hanno confermato un ruolo nel trattamento di disturbi dell'umore, del sistema nervoso, fino a blandi stati d'ansia e depressione. L'ipotesi è che le principali molecole bioattive contenute nello zafferano, principalmente crocine e safranale, rallentino il reuptake di neurotrasmettitori come dopamina, norepinefrina e serotonina, aumentandone la concentrazione a livello sinaptico con una conseguente stabilizzazione dell'umore; in aggiunta, l'attività antiossidante e una certa funzione antinfiammatoria contribuirebbero a moderare il carico ossidativo e infiammatorio nel sistema nervoso centrale, in condizioni determinate da stress intenso e da blandi disturbi nervosi.

**Affron®**, prodotto dall'azienda *Pharmactive* e distribuito in Italia da *C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese*, è un estratto di zafferano che vanta caratteristiche uniche per qualità ed efficacia, ed è già stato presentato su questa

## C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE



Francesco Zerilli

tel 02 3925 326

francesco.zerilli@cofamispa.it

### *C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese in a nutshell*

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese distribuisce materie prime per l'industria farmaceutica, nutrizionale e cosmetica, proponendo ai propri clienti prodotti sicuri e ricercando per loro fonti e opportunità in qualsiasi parte del mondo. Il *know-how* tecnico, il sistema di assicurazione qualità certificato ISO 9001:2015 e la capillare rete di fornitori selezionati da anni in tutto il mondo fanno di C.F.M. un punto di riferimento per le aziende che cercano materie prime di qualità e un servizio veloce.

rivista (1). Affron® è stato oggetto di un'intensa attività di sperimentazione scientifica nell'ambito della salute e dell'equilibrio mentale, che ha condotto innanzitutto all'individuazione di un dosaggio attivo ed efficace in modo riproducibile, e in secondo luogo a una serie di evidenze, raccolte in numerosi studi, che mostrano come questo speciale estratto di zafferano influisca significativamente sul benessere della sfera nervosa ed emotiva, contribuendo in modo efficace al contenimento di blandi stati d'ansia e depressione, sia in adulti sia in giovani (2-4), e al miglioramento della qualità dell'umore (5). In continuità con gli effetti osservati su umore, ansia e stress, un recente studio clinico condotto con Affron® ha anche evidenziato che questo estratto è in grado di migliorare la qualità del sonno, confermando risultati precedentemente ottenuti in studi pilota.

Il fine della presente pubblicazione è di illustrarne in modo riassuntivo i risultati.

## COMPOSIZIONE E SPECIFICHE TECNICHE

Affron® è un estratto secco ottenuto per estrazione acquosa da stigmi di zafferano (*Crocus sativus* L.) e successiva essiccazione. L'estratto è prodotto in Spagna con processo proprietario a bassa temperatura e a partire da fiori di zafferano raccolti a mano, coltivati localmente e direttamente sotto il controllo del produttore, a garanzia della massima qualità e della continuità di approvvigionamento. L'estratto è standardizzato a un minimo di 3,5% in Lepticosalidi®; questa denominazione identifica il complesso delle diverse molecole bioattive dello zafferano (crocine, picrocrocine, safranale), quantificate mediante una metodica proprietaria HPLC. La standardizzazione cromatografica è significativamente più precisa e affidabile e, contrariamente a metodiche più diffuse ed economiche come la spettroscopia UV (per quanto incorporata in procedure standardizzate ISO), non sovrastima i biomarker dello zafferano, consentendo di disporre, quindi, di un estratto significativamente più efficace a parità di contenuto nominale di sostanze attive. Le principali caratteristiche tecniche sono riportate in *Tabella 1*.

| <b>Caratteristiche Organolettiche</b>  |                            |
|----------------------------------------|----------------------------|
| Aspetto                                | Polvere                    |
| Colore                                 | Arancio scuro              |
| Odore                                  | Caratteristico             |
| Gusto                                  | Caratteristico             |
| <b>Caratteristiche Microbiologiche</b> |                            |
| Carica batterica aerobica (UFC/g)      | <10.000                    |
| Lieviti e muffe (UFC/g)                | <100                       |
| Enterobatteri (UFC/g)                  | <100                       |
| <i>Escherichia coli</i>                | Assente                    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | Assente                    |
| <i>Salmonella</i> spp.                 | Assente                    |
| <b>Contaminanti</b>                    |                            |
| <i>Metalli pesanti (ppm)</i>           |                            |
| Piombo                                 | <3                         |
| Arsenico                               | <1                         |
| Cadmio                                 | <1                         |
| Mercurio                               | <0,1                       |
| <i>IPA (ppb)</i>                       |                            |
| Benzo(a)pirene                         | <10                        |
| Somma BaP, BaA, BbF, CHR               | <50                        |
| <i>Aflatossine (ppb)</i>               |                            |
| B1                                     | <5                         |
| Somma B1, B2, G1, G2                   | <10                        |
| Pesticidi                              | Secondo normativa 396/2005 |
| <b>Stabilità e Conservazione</b>       |                            |
| Shelf-life: 3 anni                     |                            |

**Tabella 1 • Caratteristiche tecniche dell'estratto di zafferano Affron®**

to con placebo, e la somministrazione della dose standard di Affron® di 28 mg/die (suddivisa in due somministrazioni da 14 mg) o di un placebo è stata portata a termine su un periodo di 4 settimane da un totale di 55 volontari suddivisi nei due gruppi (a partire dai 63 precedentemente arruolati). L'endpoint principale valutato nel corso

dello studio consisteva nel questionario *Insomnia Severity Index* (ISI, indice di gravità dell'insonnia), un efficace strumento di autovalutazione della qualità del sonno costituito da parametri relativi sia alla fase notturna sia a quella diurna. L'indice include la valutazione dell'entità percepita di 7 elementi: difficoltà a prendere sonno, insonnia, risvegli mattutini, soddisfazione rispetto alla qualità del sonno, interferenze con le attività giornaliere, percezione di impedimenti connessi con problemi del sonno e grado di ansia/preoccupazione relativa alle difficoltà di dormire. L'indice ISI possiede buone proprietà psicometriche e risulta sensibile alle variazioni connesse con i trattamenti somministrati negli studi clinici. ISI è stato completato da ciascun volontario alla baseline e successivamente una volta a settimana.

Altre misure psicometriche sono state condotte nel questionario *Restorative Sleep Questionnaire* (RSQ) composto da un complesso di 11 domande validate che valutano la qualità del sonno giudicando su una scala a 5 livelli le sensazioni di stanchezza, energia e l'umore. RSQ è stato compilato alla baseline ai giorni -1 e 0, e poi ai giorni 3, 7, 14, 21, 27 e 28.

Come ulteriore endpoint secondario, i soggetti volontari hanno anche compilato il *Pittsburgh Sleep Diary* (PSD), un diario giornaliero a 14 punti che viene completato una volta risvegliati. Sono stati valutati elementi come le ore di sonno, i minuti di latenza, il numero di risvegli, la qualità del sonno, l'umore al risveglio e altri. Oltre a fornire risultati riproducibili anche a distanza di tempo, il PSD correla bene anche con autovalutazioni della qualità del sonno e con misurazioni obiettive di actigrafia. Come riscontrabile in *Figura 1* e in *Tabella 2*, la riduzione (corrispondente a un miglioramento) del punteggio ISI alla quarta settimana rispetto alla baseline è risultata significativa nel grup-

## EFFICACIA

### Studio clinico: qualità del sonno

Un nuovo studio clinico, recentemente pubblicato (6), è stato realizzato per stabilire l'efficacia di Affron® nel miglioramento della qualità del sonno. Lo studio era di tipo randomizzato, condotto in doppio cieco e controlla-

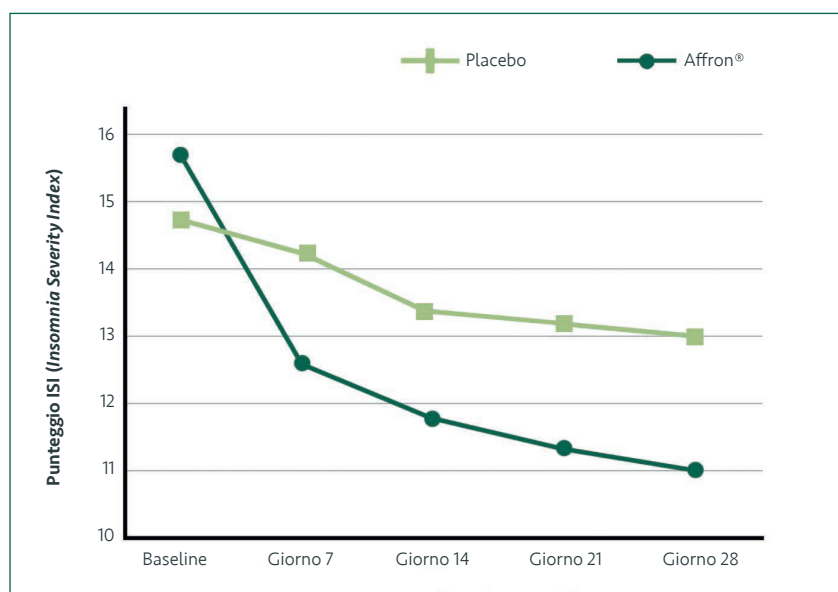


**Figura 1** • Variazione nei due gruppi e nel corso del periodo in studio dell'indice ISI relativo alla qualità del sonno e alla gravità di stati di insonnia

| Valore indice ISI | Baseline | Follow-up | ANOVA per misure ripetute |                               |
|-------------------|----------|-----------|---------------------------|-------------------------------|
|                   |          |           | Effetto del tempo, P      | Interazione tempo x gruppo, P |
| Zafferano (n=28)  |          |           | 0,000                     | 0,017                         |
| Media             | 15,75    | 11,74     |                           |                               |
| Errore standard   | 0,66     | 0,81      |                           |                               |
| Placebo (n=27)    |          |           | 0,116                     |                               |
| Media             | 14,74    | 13,46     |                           |                               |
| Errore standard   | 0,67     | 0,83      |                           |                               |

**Tabella 2** • Valori dell'indice ISI nei due gruppi in studio. Valore di baseline: media tra due misure al giorno -1 e 0. Valore di follow-up: media dei valori misurati ai *time point* dei giorni dal 7 al 28

po trattato con Affron® ( $p < 0,001$ ) e non nel gruppo del placebo ( $p = 0,116$ ). Anche l'analisi ANOVA dell'interazione tempo x gruppo, che giudica se due trattamenti nel tempo producono effetti significativamente diversi, ha mostrato una differenza in effetto tra il gruppo trattato con Affron® e il placebo ( $p = 0,017$ ). Buona parte del miglioramento nell'indice ISI si è verificato rapidamente nel corso della prima settimana di trattamento, mentre il trend è proseguito, ma con decrementi più modesti nel corso degli intervalli temporali settimanali successivi. Anche nel caso del RSQ, nel quale pun-

teggi maggiori indicano un miglioramento della qualità del sonno, il trattamento con Affron® nel corso delle 4 settimane di studio ha prodotto un incremento significativo del punteggio (da una media di 46,73 a 56,12,  $p = 0,000$ ), mentre il placebo non ha registrato variazioni significative (da 52,93 a 54,62,  $p = 0,569$ ); l'analisi ANOVA della relazione gruppo x tempo ha mostrato che la differenza di effetto tra i due trattamenti risultava significativa ( $p = 0,029$ ).

Il PSD, il diario giornaliero di autovalutazione di alcuni parametri relativi al sonno, in modo analogo ai due prece-

endenti strumenti di autovalutazione, ha indicato un miglioramento significativo rispetto al placebo nel gruppo che ha assunto Affron® nel parametro della qualità del sonno ( $p = 0,014$  per l'analisi dell'interazione tempo x gruppo con ANOVA). Per quanto riguarda i parametri del numero di risvegli dopo aver preso sonno e della lucidità dopo il risveglio, si sono osservati miglioramenti significativi nel gruppo trattato con l'estratto di zafferano, mentre nessun effetto nel gruppo del placebo.

La significatività statistica dell'interazione tra tempo e trattamento per entrambi gli endpoint ha superato solo marginalmente la soglia di validità ( $p = 0,053$  e  $p = 0,061$  rispettivamente). La valutazione concomitante dello stato d'ansia e depressione, misurato mediante il questionario validato DASS-21, non ha riportato risultati significativi per trattamento con Affron® rispetto al placebo nel corso del periodo dello studio; tale risultato era tuttavia prevedibile per il fatto che uno dei criteri di arruolamento dei volontari nello studio era di non soffrire di questo tipo di sintomi. Tale questionario era già stato tuttavia impiegato con buoni risultati in precedenti studi clinici in cui si erano trattati con Affron® volontari soggetti a blandi stati d'ansia e depressione.

Dallo studio descritto è possibile concludere che la somministrazione giornaliera di 28 mg di Affron®, confrontata con un placebo in un totale di 55 soggetti, ha contribuito a migliorare il sonno, valutato mediante un adeguato indice di gravità dell'insonnia, un questionario di autovalutazione del sonno ristorativo e un diario che annota, tra gli altri parametri, qualità del sonno e numero di risvegli notturni. Il trattamento ha avuto effetto in modo rapido (le principali variazioni sono infatti avvenute nella prima settimana) ed è stato inoltre ottimamente tollerato, senza effetti avversi di rilievo.

Quanto osservato in questo studio clinico nell'ambito della qualità del sonno ha confermato altre osservazioni precedenti da un simile studio condotto in Giappone (7). Tale studio pilota, sempre della durata di 4 settimane e controllato con placebo, arruolava un numero inferiore di volontari (n=21). Ai soggetti in studio era stato richiesto di rispondere a un questionario di 19 domande che conduceva all'elaborazione dell'indice PSQI, e dopo le 4 settimane si è rilevata una riduzione significativa dell'indice complessivo (corrispondente a un miglioramento complessivo della qualità del sonno) solo nel gruppo trattato con Affron® (p=0,04) e non nel placebo (p=0,4), mentre alla baseline le due popolazioni non erano distinguibili. Un ulteriore effetto significativo di miglioramento si era anche osservato per alcuni sottoparametri del questionario, come la disfunzione diurna, valutando l'effetto specificamente nella sottopopolazione di volontari con la peggior qualità del sonno alla baseline (*poor sleepers*).

## SICUREZZA

Affron® è un ingrediente totalmente sicuro, estratto con sola acqua e a partire da una pianta il cui impiego principale nell'alimentazione umana è antico

di millenni ed è tuttora ampiamente diffuso; anche l'impiego dello zafferano in pratiche di medicina tradizionale è consolidato. Il monitoraggio verticale del processo produttivo, già a partire dal pieno controllo della coltivazione, garantisce la qualità e la sicurezza per il consumo.

## APPLICAZIONI E MODALITÀ D'USO

Affron® è un estratto secco in polvere e si presta all'impiego in ogni tipo di formulazione, principalmente negli ambiti salutistici della qualità del sonno e della sua promozione, e della gestione dell'ansia, dello stress e dei disturbi dell'umore. Alcuni studi dedicati hanno identificato per Affron®, standardizzato mediante HPLC al 3,5% in sostanze bioattive, un dosaggio di 28 mg/die, la cui efficacia è stata confermata in diversi studi nell'uomo, incluso quello oggetto della presente pubblicazione.

## Bibliografia

1. Zerilli F (2019) Estratto di zafferano per supportare il tono dell'umore, il benessere mentale e il sonno. *L'Integratore Nutrizionale* 22(3):64-67
2. Lopresti AL, Drummond PD (2017) Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin

combination for the treatment of major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.

*J Affect Disord* 207:188-196

3. Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM *et al* (2018) Affron®, a standardized extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 232:349-357
4. Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD *et al* (2019) Efficacy of a standardised saffron extract (Affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 33(11):1415-1427
5. Kell G, Rao A, Beccaria G *et al* (2017) Affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 33:58-64
6. Lopresti AL, Smith SJ, Metse AP *et al* (2020) Effects of saffron on sleep quality in healthy adults with self-reported poor sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med* 16(6):937-947
7. Nishide A, Fujita T, Nagaregawa Y *et al* (2018) Sleep Enhancement by saffron extract in randomized control trial. *Jpn Pharmacol Ther* 46(8):1407-1415