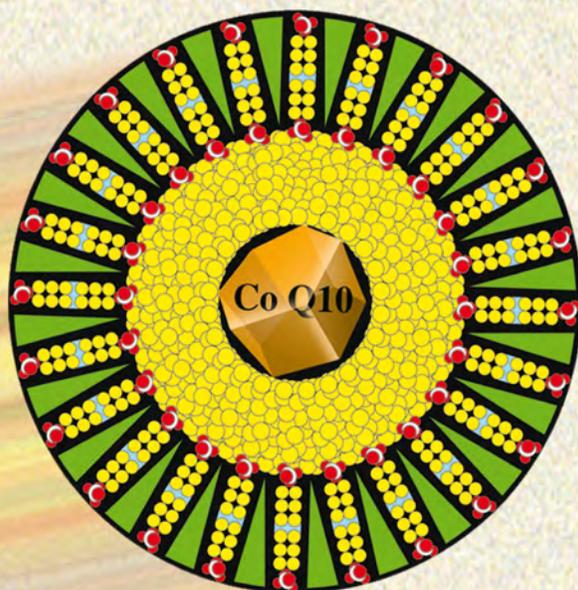




**NATURAL
POINT**
dal 1993

Coenzima Q10



Ultrasonome™

Quando natura e scienza si incontrano

***Una nuova tecnologia avanzata, per l'utilizzo
degli integratori insolubili in acqua,
per una altissima biodisponibilità ed assorbimento***

Premessa Importante

La Formulazione CoQ10 Ultrasome™

contiene il 15% di CoQ10 (10 mg per capsula).

Grazie, però, alla particolare lavorazione e sistema di veicolazione

Ultrasome™, il CoQ10 viene dissolto al 100% nel fluido gastrico.

Il risultato è una maggiore biodisponibilità (vedi pag. 8)

di CoQ10 Ultrasome rispetto al CoQ10 generico,

cioè con una minor quantità di sostanza attiva l'organismo riceve

un livello di CoQ10 (nel sangue) ben superiore (pag. 13).

INDICE

I benefici del Coenzima Q10 (Ultrasome™)	3
Tasso di dissoluzione	4
Efficacia e sicurezza del Coenzima Q10 Ultrasome™	6
Studio controllato sull'uso del Coenzima Q10 Ultrasome™ in pazienti malati di cuore	8
Influenza del Coenzima Q10 Ultrasome su ferite croniche in pazienti anziani debilitati	10
Prevenzione di danni Neurali	12
Biodisponibilità orale del Coenzima Q10 Ultrasome™	13

Per comodità di lettura la parola Coenzima Q10 è abbreviata in CoQ10.

I benefici del Coenzima Q10 (Ultrasome)

- Il CoQ10 Ultrasome™ si basa su una tecnologia di somministrazione brevettata con marchio depositato - BREVETTO USA n. 5.989.583.
- È una polvere scorrevole che viene assorbita molto bene.
- Nel fluido gastrico ha una solubilità dieci volte maggiore rispetto al CoQ10 generico.
- È l'unico CoQ10 in polvere con tasso di scioglimento del 100%.
- È l'unico CoQ10 in polvere che si disperde in acqua.
- Il CoQ10 Ultrasome viene assorbito molto bene indipendentemente dalla dieta.
- Il CoQ10 Ultrasome è efficace a dosaggi relativamente bassi.
- Quando si è usato CoQ10 Ultrasome, rispetto al CoQ10 generico, sono state registrate quantità superiori di CoQ10 nel sangue.
- Si è mostrato di provata efficacia e sicurezza in una serie di studi clinici su vari gruppi di pazienti e malattie.

CoQ10 Ultrasome

Ultrasome è una nuova tecnologia brevettata, per migliorare la biodisponibilità orale dei nutraceutici lipofili. Il CoQ10 Ultrasome è una formulazione in polvere, nebulizzata, essiccata e confezionata in capsule, del lipidico Coenzima Q10, che si è mostrata di grande efficacia nell'intrappolare il Coenzima Q10 e nell'aumentarne l'assimilazione orale, come indicato dai miglioramenti nell'assorbimento e nelle prestazioni.

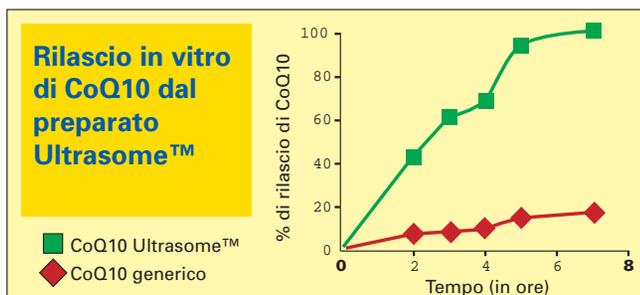
L'azienda produttrice del Coenzima Q10 Ultrasome™ opera su basi scientifiche impegnata a fornire prodotti unici, di alta qualità, efficaci, sicuri e sostenuti da dati clinici.

Alcune lettere (di colore rosso) poste in apice alle parole richiamano le relative definizioni nel glossario

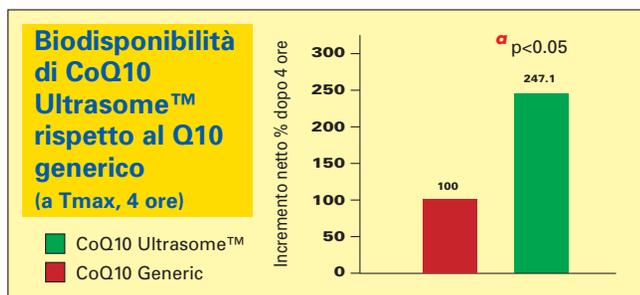
CoQ10 Ultrasome: l'unico CoQ10 in polvere con un eccellente tasso di dissoluzione

TECNOLOGIA BREVETTATA CON MARCHIO DEPOSITATO,
ECCELLENTE DISPERSIONE IN ACQUA

La tecnologia Ultrasome™ conferisce una migliore biodisponibilità a questo coenzima Q10

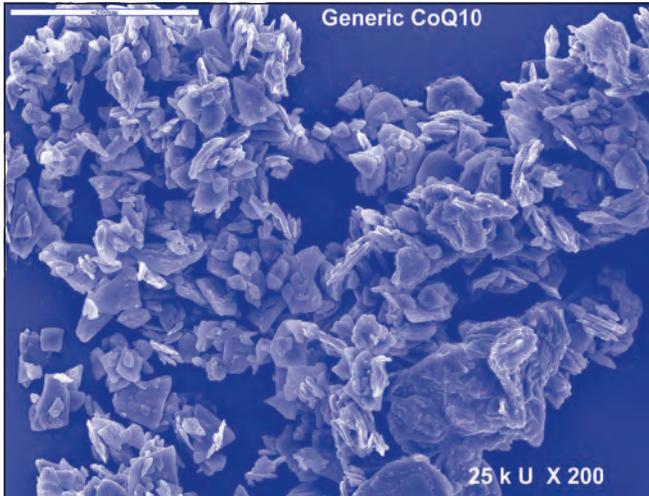


Quando è stato sottoposto a test in fluidi gastrici simulati, il CoQ10 Ultrasome ha mostrato un tasso di dissoluzione maggiore (fino a 10 volte)

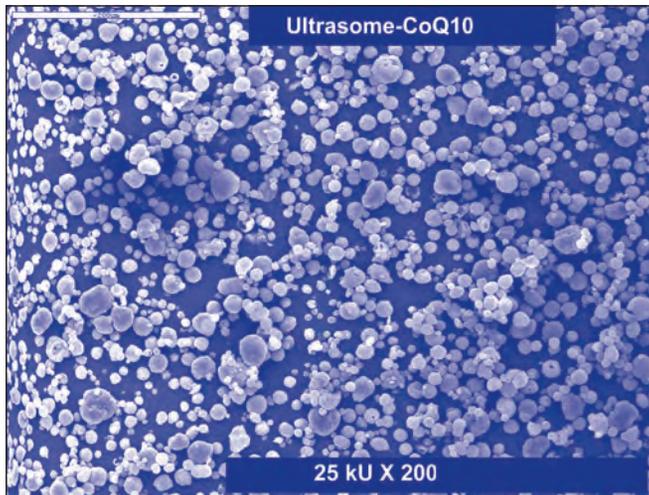


Studio 1: biodisponibilità in pazienti anziani di CoQ10 Ultrasome rispetto al CoQ10 generico, uno studio controllato con il sistema "doppio cieco".¹

Microscopio a scansione elettronica

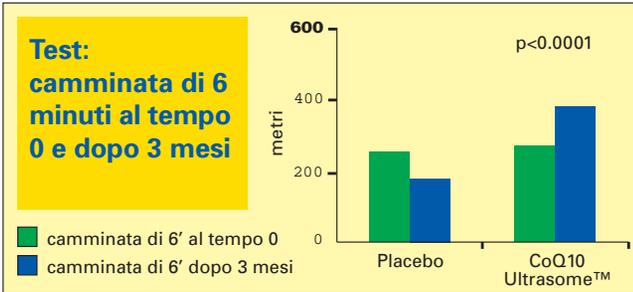


CoQ10 generico
Grosse particelle irregolari

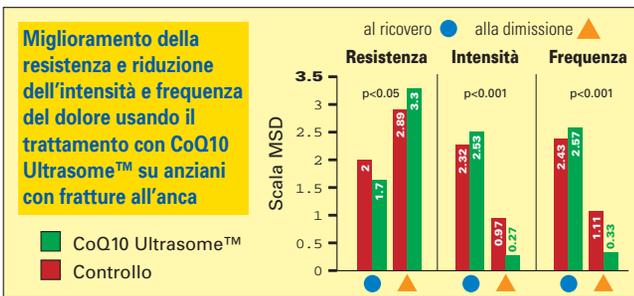


CoQ10 Ultrasome™
Particelle molto piccole e uniformi

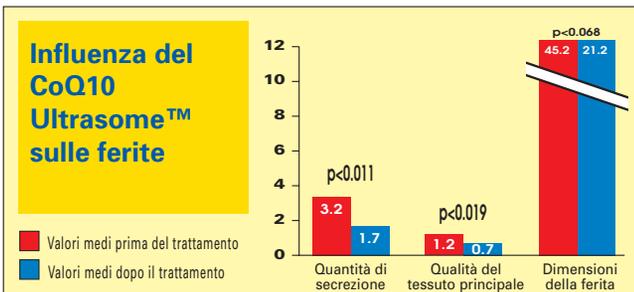
L'efficacia e sicurezza del CoQ10 Ultrasome™ sono state dimostrate da vari studi clinici, condotti su anziani e su persone sotto cura medica affette da disturbi gravi



Studio 2:
uso del CoQ10 prodotto con una nuova tecnologia di somministrazione (Ultrasome) in pazienti malati di cuore allo stadio terminale e in attesa di trapianto cardiaco; uno studio controllato con placebo su pazienti scelti a caso.²



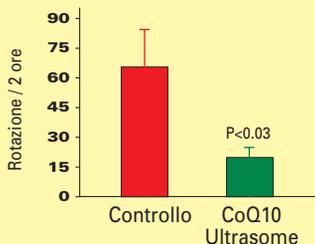
Studio 3:
influenza del trattamento con CoQ10 Ultrasome sulla riabilitazione di pazienti anziani dopo intervento chirurgico per fratture all'anca.³



Studio 4:
influenza del CoQ10 Ultrasome su ferite croniche in degenti anziani debilitati.⁴

La somministrazione orale per 3 settimane di CoQ10 Ultrasome™ (3mg/kg) ha ridotto i movimenti rotatori indotti da anfetamina (5mg/kg) in ratti lesionati da 6-idrossidopamina^b

■ CoQ10 Ultrasome™
■ Controllo



Studio 5:
la somministrazione orale di CoQ10 Ultrasome previene danni neurali dopaminergici.^c 5

NOTE

1. Dati di archivio. **2.1** Presentato al "Forum internazionale: Cardiologia e chirurgia cardiaca nel nuovo millennio", Tel-Aviv, Israele, 11-12 aprile 2000. **2.2** Presentato alla "Società europea di chirurgia cardiovascolare", Dresda, Germania, 24-27 giugno 2000. **2.3** Presentato al "Secondo convegno dell'Associazione internazionale per il Coenzima Q10", Francoforte, Germania, 1-3 dicembre 2000. **3.** Dati di archivio **4.** Presentato al "Secondo convegno dell'Associazione internazionale per il Coenzima Q10", Francoforte, Germania, 1-3 dicembre 2000. **5.** Presentato al: **5.1** "Sesto congresso internazionale per il morbo di Parkinson", Barcellona 2000; **5.2** Riunione della Società israeliana di neurologia, Zichron 2000; **5.3** Società israeliana di scienza neurologica, Eliat, 2000; **5.4** Riunione dell'Associazione radicale israeliana, Tel-Aviv, 2000; **5.5** Fiera annuale di Tel-Aviv, 2001; **5.6** "Terzo seminario biennale per la ricerca sul cervello" Maaleh Hamisha, 2001.

Uso del CoQ10 prodotto con una nuova tecnologia di utilizzo (Ultrasome) in pazienti malati di cuore allo stadio terminale e in attesa di trapianto cardiaco: uno studio controllato con placebo su pazienti scelti a caso.

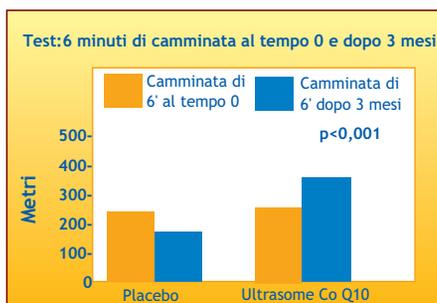
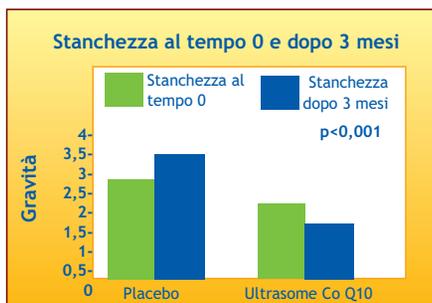
M. Berman, A. Erman, T. Ben-Gal, D. Haiek, G. Sahar, Y. Vered, B. Vidne, D. Aravot

Unità di trapianti cuore e polmoni, Centro medico Rabin, Università di Tel-Aviv, Israele

Background

Sta aumentando il numero di pazienti che necessitano di trapianto cardiaco (Htx), di pari passo con il periodo di attesa per un donatore. In queste persone la qualità della vita solitamente subisce un costante declino nonostante i tradizionali e più completi trattamenti medici. Alcuni studi hanno dimostrato che il Coenzima Q10 ha effetti benefici sui pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Per la prima volta in assoluto (a quanto ci è dato sapere) il CoQ10 è stato testato su pazienti candidati al trapianto cardiaco, usando il CoQ10 Ultrasome™, prodotto con una nuova tecnologia.



Metodi

Esperimento a doppio cieco, effettuato su una schiera di 32 pazienti malati di cuore allo stadio terminale, candidati al trapianto cardiaco. Suddivisi a caso in due gruppi uguali: ad un gruppo è stato somministrato del placebo, all'altro 60 mg al giorno di CoQ10 Ultrasome (la tecnologia Ultrasome ha aumentato l'assorbimento intestinale di CoQ10). Tutti i pazienti hanno continuato regolarmente il loro trattamento medico. Sui pazienti sono stati fatti accertamenti prima, duran-

te e dopo l'esperimento, utilizzando alcuni parametri selezionati:

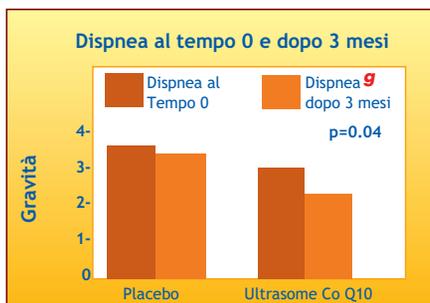
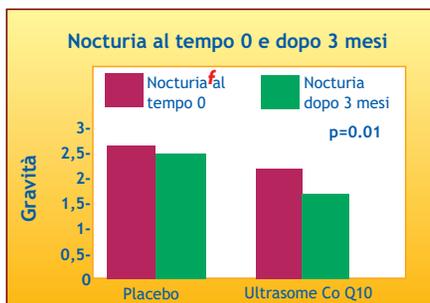
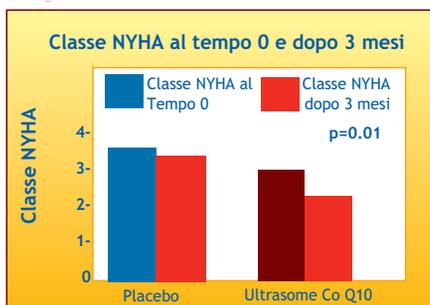
- 1) un esteso questionario, basato in parte sul test Minnesota "Vivere con uno scompenso cardiaco";
- 2) Una camminata di 6 minuti;
- 3) analisi del sangue, misurando il peptide natriuretico atriale^d (ANP, Atrial Natriuretic Peptide) e il fattore di necrosi tumorale (TNF, Tumor Necrosis Factor);
- 4) Ecocardiografia.

Risultati

Lo studio è stato completato da ventisette pazienti: uno ha lamentato irritazione allo stomaco, uno nel frattempo era deceduto, uno ha avuto il trapianto cardiaco che aspettava e due hanno smesso a causa della loro scarsa collaborazione. Il gruppo del CoQ10 Ultrasome ha mostrato significativi miglioramenti nella camminata di 6 minuti, nella dispnea, nella classificazione NYHA^e, nella nocturia, nella stanchezza e nella ridotta degenza in ospedale. Tra i due gruppi non sono state trovate differenze significative nelle ecocardiografie (niente cambiamenti nelle dimensioni delle cavità cardiache o nella loro contrattilità) e nei livelli di ANP e TNF nel sangue.

Conclusioni

In base ai nostri reperti, concludiamo che i pazienti che hanno preso CoQ10 Ultrasome hanno mostrato un significativo miglioramento nei sintomi, nello stato funzionale e nella qualità di vita. Il CoQ10 Ultrasome è da considerare come un trattamento opzionale nell'"arsenale" medico per la gestione di malati di cuore allo stato terminale. L'apparente discrepanza tra il significativo miglioramento clinico e la condizione stabile delle funzioni cardiache misurate richiede ulteriore indagine.



Influenza del CoQ10 Ultrasome su ferite croniche in degenti anziani debilitati

*Gindin. J, Goldenshtein. L, Lisztes. S, Dushinat. M, Levi. S
Reparto geriatrico e Istituto geriatrico di istruzione e ricerca,
Kaplan-Herzfeld Medical Center, Rehovot, Israele*

Background

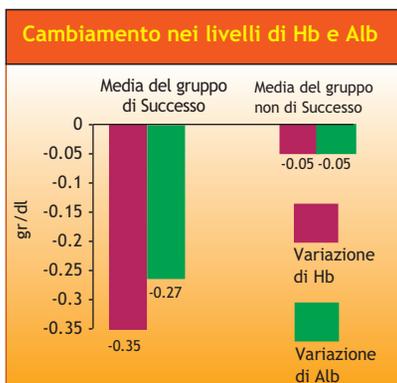
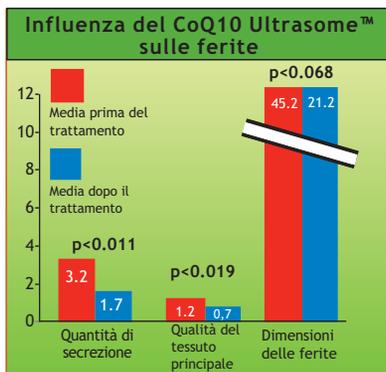
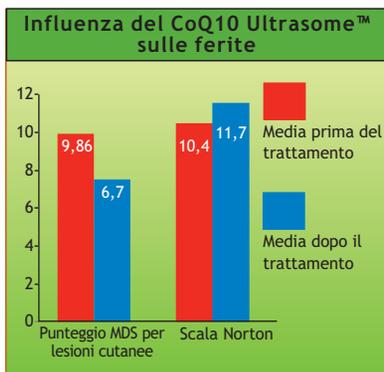
Le ferite croniche rappresentano un problema comune per le persone fragili e per gli anziani. Gli attuali trattamenti per tali condizioni sono lunghi e complicati e hanno varie gradazioni di successo. Il coenzima Q10 viene segnalato come un trattamento per molte persone affette da condizioni croniche. Questo studio ha l'obiettivo di valutare l'influenza su queste condizioni del CoQ10 Ultrasome, una forma di CoQ10 migliorata che presenta un maggior assorbimento, grazie ad un nuovo sistema di somministrazione che ne migliora la biodisponibilità.

Metodi

E' stato effettuato uno studio potenzialmente dimostrativo su 7 pazienti affetti per oltre 20 giorni da lesioni profonde della pelle che non guarivano o peggioravano (sono stati esclusi pazienti con ferite in via di guarigione). Le ferite sono state diagnosticate come piaghe da decubito (5 erano di questo tipo) o come ferite di tipo trofico (4 erano di questo secondo tipo). I pazienti hanno ricevuto 60 mg al giorno di CoQ10 Ultrasome per un periodo dai 20 ai 60 giorni. Sono stati sottoposti ad accertamenti prima e dopo il trattamento, utilizzando il punteggio MDS (che valuta la gravità delle ferite tenendo conto, tra l'altro, delle dimensioni, della qualità del tessuto principale e della natura della secrezione), la scala Norton (determina lo stato funzionale dei pazienti) e anche i valori di emoglobina (Hb) e di siero albumina (Alb).

Risultati

L'età media dei soggetti era di 76,9 anni. A seguito del trattamento con CoQ10 Ultrasome le ferite hanno registrato dei miglioramenti misurabili: abbassamento del punteggio MDS medio da 9,86 a 6,70 ($p < 0,022$), diminuzione delle dimensioni delle ferite ($p < 0,068$) e della secrezione ($p < 0,011$) e miglioramento della qualità del tessuto ($p < 0,019$). In tutti i pazienti, che avessero avuto o meno un progresso nella guarigione delle ferite, non sono stati notati miglioramenti statisticamente significativi nella scala Norton e nei valori di Hb e Alb. In tutti i pazienti la fase di pre-trattamento è stata confrontata con quella post-trattamento.



Conclusioni

Tutti i pazienti erano rimasti sotto cura medica (usando trattamenti convenzionali) per un lungo periodo precedente a questo studio, senza mostrare alcun miglioramento nella guarigione delle ferite. Alla fine dello studio si è notato che le condizioni funzionali e nutritive dei pazienti erano rimaste invariate (come indicato dalla scala Norton e dai valori di Hb e Alb), mentre le loro ferite hanno mostrato significativi segnali di miglioramento. Si può da questo concludere che il CoQ10 Ultrasome abbia avuto un ruolo rilevante nel processo di guarigione e che debba quindi essere preso in considerazione nel trattamento di lesioni croniche della pelle in persone fragili e specialmente negli anziani. A questo proposito si dovrebbero eseguire degli studi più approfonditi per quanto riguarda soggetto e durata.

L'utilizzo del Coenzima Q10 Ultrasome previene danni neurali.

Y. Sherki, E. Melamed, H. Panet e D. Offen

Reperto di Neurologia, Felsenstein Medical Research Center,
Rabin Medical Center, Università di Tel-Aviv, Israele

Introduzione

Il Coenzima Q10 (CoQ10) è un co-fattore essenziale del trasporto degli elettroni ed è anche un importante antiossidante. Precedenti studi hanno suggerito che potrebbe esercitare effetti terapeutici su pazienti affetti da disturbi mitocondriali conosciuti. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti affetti dal morbo di Parkinson presentano una ridotta attività del complesso I^h nella catena di trasporto degli elettroni e una riduzione nei livelli di CoQ10 nei mitocondri delle piastrine. Si è trovato che la somministrazione orale di CoQ10 protegge il sistema dopaminergico a livello di substantia nigra e striatum. Inoltre è stato dimostrato che il CoQ10 ha protetto da lesioni allo striatum.

Questo studio aveva lo scopo di valutare l'efficacia del CoQ10 Ultrasome nella protezione dall'attacco contro il sistema substantia nigra-striatum di un topo per il morbo di Parkinson.

Risultati e conclusioni

Il trattamento persistente con CoQ10 Ultrasome è stato di grande efficacia nella protezione da lesioni alla substantia nigra, il che ne indica la potenziale terapia per il morbo di Parkinson e per altri disturbi neurodegenerativi.

Miglioramento nella biodisponibilità orale di CoQ10 Ultrasome rispetto al CoQ10 generico, riscontrato con uno studio effettuato su anziani degenti in ospedale scelti casualmente e controllato con il sistema "doppio cieco"

Gindin. J.¹, Amselem. S.²

¹Reparto geriatrico e Istituto geriatrico di istruzione e ricerca, Centro medico Kaplan-Herzfeld e ²Pharmos Ltd., Rehovot, Israele.

Scopo

Questo studio ha l'obiettivo di fare un raffronto tra la biodisponibilità orale di Coenzima Q10 in pazienti geriatrici dopo somministrazione di CoQ10 generico oppure di CoQ10- Ultrasome™, una formulazione frutto di una nuova tecnologia brevettata che punta a migliorare l'assorbimento di integratori alimentari.

Metodi

Lo studio è stato effettuato su pazienti geriatrici ricoverati in ospedale e sottoposti in modo continuo a trattamenti con vari tipi di medicinali. I soggetti sono stati suddivisi casualmente in due gruppi e ognuno di loro ha ricevuto una dose singola di 90 mg di CoQ10, CoQ10 generico per il gruppo di controllo o, per l'altro gruppo, CoQ10- Ultrasome™ in capsule. Ai pazienti sono stati prelevati dei campioni di sangue al tempo 0 (prima di ricevere le capsule) e dopo 1, 2, 4 e 8 ore dalla somministrazione. I livelli di CoQ10 nel plasma (espressi in µg/ml) sono stati determinati da un'analisi convalidata con cromatografia liquidaⁱ ad alta prestazione (HPLC)[!]. La variabilità nei valori base tra i vari soggetti è stata minimizzata scegliendo i pazienti che prima di questo studio avevano nel plasma un livello di CoQ10 endogeno di 0,30 µg/ml. In ogni gruppo c'erano 10-12 persone con tale requisito, che sono state quindi scelte per confrontare gli effetti sui livelli medi di CoQ10 nel plasma prodotti dalla somministrazione di diverse forme di coenzima. Tutti i pazienti erano sotto stretto controllo medico prima dell'inizio di questo studio e lo sono rimasti durante tutto il suo corso.

In totale sono state scelte 30 persone, 14 uomini e 16 donne di età compresa tra i 64 e i 93 anni, con un'età media di 80,97±7,47. Di queste, solo 22 sono state effettivamente sottoposte allo studio, in base al criterio di cui sopra per minimizzare la variabilità, 10 uomini e 12 donne di età compresa tra i 64 e i 93 anni, con età media di 80,59±8,53. 12 pazienti erano per il gruppo di controllo, 5

uomini e 7 donne con età media di $81,83 \pm 8,43$, e 10 pazienti per il gruppo del CoQ10 Ultrasome , 5 uomini e 5 donne con età media di $79,1 \pm 8,85$.

Risultati

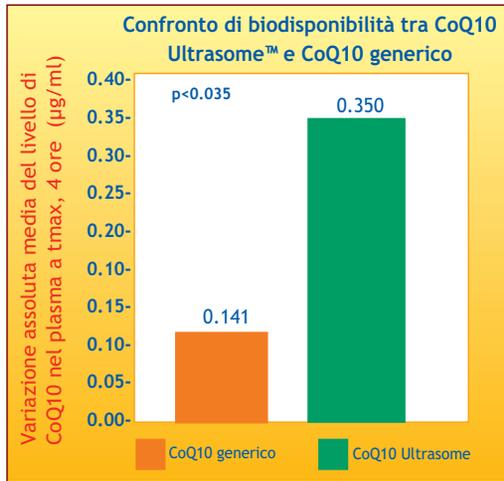
I soggetti studiati hanno mostrato buona tollerabilità e non è stato osservato alcun effetto collaterale. Dopo 4 ore (t_{max}) dalla somministrazione della dose singola da 90 mg di CoQ10 sono apparsi dei picchi nei livelli di CoQ10 nel plasma (C_{max})^m. A t_{max} ^m il livello medio di CoQ10 era di $1,061 \mu\text{g/ml}$ per i pazienti che avevano ingerito il CoQ10 Ultrasome, mentre nel gruppo di controllo (che aveva ingerito il prodotto generico) era di $0,698 \mu\text{g/ml}$ (Tavola 1). Il gruppo che ha ricevuto il CoQ10 Ultrasome ha mostrato un aumento netto significativo rispetto al gruppo del CoQ10 generico. La variazione assoluta media di CoQ10 nel plasma (dal valore base al valore post-somministrazione) è stata di $0,350 \mu\text{g/ml}$ per il gruppo del CoQ10 Ultrasome rispetto ai $0,142 \mu\text{g/ml}$ per il gruppo di controllo (Figura 1). L'analisi della varianza (ANOVA)ⁿ ha mostrato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,035$) tra le due formulazioni. Questo risultato mostra un aumento di 2,5 volte nella variazione assoluta di concentrazione di CoQ10 nel plasma per i pazienti che hanno ricevuto CoQ10 Ultrasome rispetto a quelli che hanno ricevuto CoQ10 generico.

Tavola 1

	CoQ10 generico	CoQ10 Ultrasome
Livello base medio di CoQ10 nel plasma ($\mu\text{g/ml} \pm \text{ES}^*$)	$0,557 \pm 0,061$	$0,711 \pm 0,082$
Livello medio di CoQ10 nel plasma a t_{max} (4 ore) ($\mu\text{g/ml} \pm \text{ES}^*$)	$0,698 \pm 0,085$	$1,061 \pm 0,112$
Variazione assoluta media del livello di CoQ10 nel plasma a ($t_4 - t_0$) ($\mu\text{g/ml}$)	$0,141^{**}$	$0,350^{**}$

*ES = Errore standard

**Differenza statisticamente significativa tra la variazione media assoluta con CoQ10 Ultrasome e con CoQ10 generico (ANOVA $p=0,035$)



Discussione

Lo studio è stato condotto su pazienti anziani (età media $80,59 \pm 8,53$) sofferenti di una varietà di disturbi che, in alcuni casi, riducono la quantità di CoQ10 endogeno. In studi precedenti erano stati esaminati solo soggetti sani (fascia di età: 25-40). Degno di nota è il fatto che il miglioramento di biodisponibilità orale dovuto al CoQ10 Ultrasome sia stato effettivo nonostante le debilitanti condizioni di salute dei soggetti trattati. Questo studio è importante non solo per la biodisponibilità e la cinetica, ma anche per il risultato clinico dell'ottimo assorbimento di CoQ10 Ultrasome in pazienti anziani ricoverati in ospedale.

Conclusioni

I risultati di questo studio dimostrano l'efficacia del CoQ10 Ultrasome rispetto al CoQ10 generico, con un significativo aumento di biodisponibilità orale osservato in pazienti geriatrici sofferenti di vari disturbi cronici. L'aumentata risposta del plasma all'integrazione con CoQ10 Ultrasome è significativa dal punto di vista sia clinico sia statistico. La carenza di CoQ10 è stata riscontrata in pazienti affetti da diabete mellito, da gravi disturbi cardiaci di natura ischemica e nei pazienti che hanno effettuato trattamenti a base di "statine", farmaci usati per abbassare il tasso di colesterolo. La terapia con integrazione di CoQ10 si è dimostrata utile nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, della dislipemia, di complicazioni del diabete e del morbo di Parkinson. Il miglioramento nell'assorbimento orale del CoQ10 Ultrasome è particolarmente importante per i pazienti anziani diagnosticati con condizioni croniche e debilitanti caratterizzate da uno scarso assorbimento gastrointestinale.

Q10 Ultrasome: una nuova tecnologia brevettata per migliorare la biodisponibilità dei nutraceutici lipofili

La tecnologia Ultrasome™ è un sistema brevettato di somministrazione, sviluppato dal Dr. S. Amselem e altri. L'Ultrasome è un nuovo tipo di particella lipidica, considerata un "ibrido" tra i liposomi⁹ e le emulsioni olio-acqua. Le particelle Ultrasome sono assemblate in modo del tutto nuovo, essendo formate da un nucleo idrofobico come le emulsioni, ma circondato da strati fosfolipidici di spessore bimolecolare. Il nuovo e migliorato tipo di Coenzima Q10 prodotto con la tecnologia Ultrasome è stato testato in parecchi studi clinici ed ha mostrato risultati promettenti sia nel miglioramento della biodisponibilità orale sia in indicazioni cliniche per vari casi di una certa gravità. Il principale vantaggio della tecnologia Ultrasome™ rispetto alle comuni formulazioni a base di olio e gelatina molle è di fornire un prodotto in polvere fluida compatibile con la maggior parte delle forme di dosaggio liquide e solide, che può essere incorporato in una gran varietà di cibi e bevande.

Tra i nutraceutici lipofili che possono trarre beneficio dalla tecnologia Ultrasome™ vi sono: CoQ10, erba di San Giovanni, Palmetta della Florida, Partenio, Ginkgo Biloba, Licopeni, Carotenoidi, ecc.

L'Ubichinone o Coenzima Q10 (CoQ10) è un coenzima naturale coinvolto nel trasporto degli elettroni nei mitocondri. Viene classificato come un chinone^e liposolubile ed è un componente indispensabile della catena mitocondriale, controllando l'efficienza della reazione ossidativa di fosforilazione⁵. Il CoQ10 è l'unico composto lipidico solubile conosciuto presente in natura per il quale l'organismo ha dei sistemi enzimatici capaci di rigenerarne la forma attiva ridotta.

Altri aspetti del CoQ10 sono la capacità di rigenerare **la forma attiva della vitamina E, di migliorare la fluidità delle membrane, di diminuire la viscosità del sangue, di proteggere i neuroni dalla degenerazione dovuta alla vecchiaia o indotta dalle eccitotossine. Il CoQ10 è noto per la sua utilità nel trattamento di disturbi cardiovascolari, gengiviti, disturbi neuro-degenerativi, sindrome da affaticamento, chemioterapia anticancro e altro ancora.**

Il CoQ10 è notevolmente lipofilo ed è praticamente insolubile in acqua a causa della lunga catena laterale formata da 10 isoprenoidi^f. In genere la biodisponibilità orale di CoQ10 è molto bassa e diminuisce con l'età. Le emulsioni e microemulsioni si sono dimostrate vantaggiose per l'assimilazione orale di composti lipofili.

In sintesi

Il veicolo lipoidale Ultrasome™ è di grande efficacia nell'intrappolare il Coenzima Q10 e nel migliorarne l'assimilazione orale.

Il preparato Ultrasome™ può essere essiccato in forma nebulizzata (spray dried) fino a diventare una polvere fluida, adatta per essere incapsulata o usata in dosaggi solidi.

Ultrasome™ è un veicolo di interesse per lo sviluppo di altri nutraceutici insolubili in acqua.

L'aumento di biodisponibilità dell'Ubichinone (Coenzima Q10) preparato con il sistema di somministrazione Ultrasome™

S. Amselem¹, E. Zawoznik¹, A. Yogev¹, Y. Vered², E. Graff²,
R. Sudkov³ e J. Gindin³

1 Pharmos Limited, Kiryat Weizmann, 76326 Rehovot, Israele

2 Laboratorio di Chimica clinica, Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israele

3 Istituto geriatrico di istruzione e ricerca, Ospedale Kaplan, Rehovot, Israele

Sommario

Il Coenzima Q10 (Ubichinone) è un antiossidante naturale con un potenziale utilizzo come terapia coadiuvante per disturbi cardiaci e per proteggere i neuroni dalla degenerazione tipica della vecchiaia. Tuttavia è un composto con caratteristiche notevolmente lipofile. Usando il sistema di somministrazione Emulsome™ è stato prodotto in forma liofilizzata, racchiusa in capsule di gelatina rigida. Il Coenzima Q10 ottenuto con il sistema Emulsome ha mostrato, in vitro, un miglioramento nella sua emissione e biodisponibilità orale rispetto ai comuni preparati a base di Coenzima Q10 esistenti sul mercato.

1. Introduzione

L'Ubichinone o Coenzima Q10 (CoQ10) è un coenzima naturale intrinsecamente coinvolto nel trasporto degli elettroni nei mitocondri. Viene classificato come un chinone liposolubile ed è un componente indispensabile della catena respiratoria mitocondriale, fungendo da collegamento ossidoriduttivo tra proteine e citocromi e controllando, agendo da convettore di elettroni, l'efficienza della fosforilazione ossidativa. Conosciuto da molti anni perché protegge dall'ossidazione le membrane biologiche, tuttavia ha creato di nuovo interesse come antiossidante, naturale e liposolubile, che agisce da agente stabilizzatore delle membrane evitando la perossidazione dei lipidi e regolandone la fluidità, probabilmente rimuovendo i radicali liberi [1]. Si è visto che, in coltura, l'Ubichinone protegge i neuroni del cervelletto dalla degenerazione dovuta a vecchiaia o indotta dalle eccitotossine [2]. Uno studio effettuato in diversi istituti ha anche riportato l'efficacia del Coenzima Q10 come terapia coadiuvante per disturbi cardiaci [3].

Il CoQ10 è un composto con caratteristiche notevolmente lipofile, praticamente insolubile in acqua a causa della lunga catena laterale formata da 10 unità isoprenoidi. La sua biodisponibilità orale è generalmente molto bassa e si è visto

che è in relazione al tasso di dissoluzione del preparato finale. Le emulsioni e le microemulsioni si sono dimostrate vantaggiose come veicoli per la somministrazione di farmaci lipofili assunti per via orale, portando ad un aumento di biodisponibilità per i composti insolubili in acqua. [4,5]

Il presente lavoro si prefiggeva come obiettivo di esaminare la biodisponibilità orale del CoQ10 preparato con la tecnologia Emulsome, un sistema per la somministrazione dei farmaci sviluppato di recente [6,7,8]. **Gli emulsomi sono un nuovo tipo di particelle lipidiche considerate come un sistema intermedio o “ibrido” tra i liposomi e le emulsioni olio-acqua.** Le particelle degli emulsomi sono assemblate in modo del tutto nuovo, essendo formate da un nucleo idrofobico^v, come nelle normali emulsioni olio-acqua, però circondato e stabilizzato da uno o più strati fosfolipidici di spessore bimolecolare, come nei liposomi. La tecnologia Emulsome rappresenta una nuova entità nel campo dei veicoli per sostanze lipidiche e il suo proficuo sviluppo è stato raggiunto grazie all'incorporazione di un contenuto in lecitina relativamente alto (5-10%) a confronto delle normali emulsioni (0,5-2%), all'uso di grassi o di trigliceridi solidi al posto degli oli, e all'utilizzo di una tecnica emulsionante ad alta pressione. La combinazione tra specifica composizione lipidica e tecnologia di lavorazione ha portato alla formazione di particelle lipidiche stabili di dimensioni inferiori al micron.

2.2 Metodi

2.2.1 Determinazione del CoQ10

Nel prodotto commerciale, nella formulazione Emulsome e nel mezzo utilizzato dallo studio in vitro, il CoQ10 è stato determinato tramite estrazione con il reagente di Dole (isopropanolo:eptano:acqua, 45:36:17) e misurando l'assorbanza a 270 nm usando una curva di taratura. I campioni di CoQ10 (0,5 ml) sono stati aggiunti a 3,5 ml di reagente di Dole e miscelati a fondo, lasciando poi che le due fasi si separassero per 10 min. a temperatura ambiente. Il COQ10 è stato estratto selettivamente nella fase superiore di eptano^z, che è stata trasferita in un tubicino di quarzo per la misura dell'assorbanza.

2.2.2 Analisi del CoQ10 nei campioni di sangue

Nei campioni di sangue il CoQ10 è stato identificato e quantificato con la Cromatografia liquida ad elevata prestazione (HPLC). I campioni di sangue sono stati introdotti in provette contenenti acido etilendiamminotetracetico^{aa} (EDTA). Il plasma è stato separato con una centrifuga non raffreddata e poi conservato a -20° fino al momento dell'analisi. Il CoQ10 è stato estratto dal plasma con l'etano^{ab}, che quindi è stato fatto evaporare fino a lasciare un residuo secco. Campioni di questo residuo sono stati sciolti in isopropanolo^{ac} per l'HPLC. La fase

mobile era formata da metanolo:isopropanolo (4:1). L'identificazione è stata effettuata con un rivelatore UV a lunghezza d'onda di 275 nm.

2.2.3 Preparazione del CoQ10 negli Emulsomi

Il CoQ10 è stato disciolto in diclorometano assieme agli ingredienti lipidici (fosfolipidi, tocoferolo succinato^{ad} e trigliceridi solidi). Il solvente è stato evaporato fino a lasciare una miscela completamente asciutta di CoQ10 e lipidi, che poi è stata idratata con la fase acquosa per mezzo di agitazione meccanica. La risultante dispersione lipidica è stata sottoposta a omogeneizzazione ad alta pressione (800 bar) usando un omogeneizzatore EmulsiflexTM C-30 (Avestin Inc., Canada) per ridurre le particelle a dimensioni inferiori al micron. Al preparato CoQ10 Emulsome risultante è stato aggiunto un materiale crioprotettivo^{ae} e il tutto è stato liofilizzato utilizzando un liofilizzatore Christ (Germania). Con la polvere finale asciutta di CoQ10 Emulsome sono state riempite delle capsule di gelatina rigida.

2.2.4 Rilascio in vitro del CoQ10

Il rilascio in vitro di CoQ10 è stato determinato introducendo separatamente due capsule di gelatina rigida, una di CoQ10 Emulsome e una di un prodotto commerciale contenente una quantità analoga di CoQ10, in 50 ml di fluido gastrico simulato, composto da 150 mM di NaCl, pH 1,2, 37° C, con l'1% di polisorbato 80 (Tween 80) come sostanza di assorbimento. Una barra magnetica ha mescolato leggermente il tutto. A intervalli di tempo prefissati sono stati prelevati dei campioni della miscela, filtrati con un filtro Whatman GF di 2,7 µm e analizzati con il metodo UV descritto sopra.

2.2.5 Biodisponibilità orale umana

A dei volontari sono state somministrate oralmente delle capsule in gelatina rigida contenenti CoQ10, in alcune come componente libero, in altre come formulazione prodotta con il sistema Emulsome. Ai volontari sono stati prelevati campioni di sangue prima della somministrazione e 1 ora dopo, per analizzarne il contenuto in CoQ10.

Risultati e discussione

La Figura 1 mostra l'andamento del rilascio in vitro di CoQ10 nel fluido gastrico simulato, nel caso della formulazione Ultrasome e nel caso del prodotto commerciale CoQ10.

Il prodotto commerciale ha avuto una % di rilascio di CoQ10 molto bassa a confronto del rilascio molto significativo da parte della formulazione Emulsome (50% dopo 2 ore). Ogni capsula in gelatina rigida di CoQ10 generico conteneva 50 mg di CoQ10 miscelato con riso in polvere. Dopo la disgregazione della

capsula, nel fluido gastrico simulato si sono osservati dei grossi aggregati o grappoli di CoQ10 e riso in polvere rigonfio, il che può spiegare la bassa dissoluzione di CoQ10 nel mezzo utilizzato. Dato che le dimensioni delle particelle sono un fattore determinante nella velocità ed estensione dell'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale, questo risultato indica che il prodotto commerciale fornisce una bassa biodisponibilità orale di CoQ10 rispetto alla formulazione Emulsome.

Nella figura 2 vengono presentati i risultati di uno studio sulla biodisponibilità orale negli esseri umani, effettuato con l'ingestione di capsule in gelatina rigida contenenti 50 mg di CoQ10, rispettivamente come prodotto libero o come formulazione Emulsome. Un'ora dopo la somministrazione sono stati misurati i livelli di CoQ10 nel plasma, che nel caso del CoQ10 Emulsome sono aumentati di molto mentre con il CoQ10 generico sono rimasti bassi, il che rafforza i risultati ottenuti in vitro.

Conclusioni

Il veicolo lipidale Emulsome si è mostrato molto efficiente nell'intrappolare il Coenzima Q10 e ne ha notevolmente migliorato la somministrazione per via orale. I risultati preliminari si sono dimostrati buoni anche per altri farmaci e biofarmaci a carattere lipofilo. Il fatto che le formulazioni Emulsome possano venire liofilizzate arrivando a forme solide dosabili, tipo capsule di gelatina o compresse, rende questo sistema molto allettante per lo sviluppo e la somministrazione orale di altri composti insolubili in acqua.

Riconoscimenti

La Herbamed Ltd, Rehovot, Israele, ha dato il suo supporto a questo lavoro.

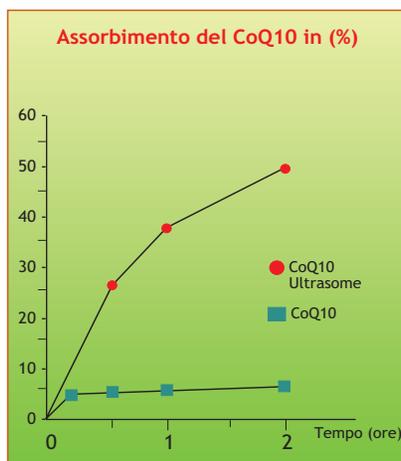


Figura 1 Andamento del rilascio in vitro di CoQ10 simulato nel fluido gastrico

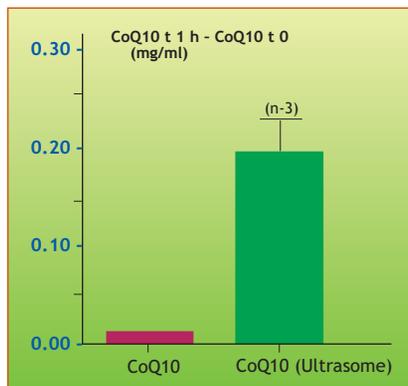


Figura 2 Livelli di CoQ10 nel plasma umano 1 ora dopo la somministrazione di capsule in gelatina rigida contenenti 50 mg di CoQ10

Glossario

- a.** Il p-valore misura la consistenza dei campioni esaminati con i risultati più estremi indicati in una scala di valori che parte da 0 (ipotesi nulle)
- b.** 6- idrossidopoaamina: neurotossina è formata dall'aggiunta di idrogeno e ossigeno alla dopamina
- c.** dopaminergici - ricettori della dopamina nei vasi cerebrali
- d.** Peptide natriuretico atriale: il peptide natriuretico atriale si origina con la distensione (stretch) degli atri, il peptide natriuretico atriale cerebrale è liberato dal miocardio ventricolare in risposta allo stress di parete; sono peptidi con struttura simile e svolgono importanti azioni natriuretiche e diuretiche.
- e.** Classe NYHA: NYHA CLASSIFICAZIONE DELLO SCOMPENSO
Secondo la New York Heart Association (Classificazione N.Y.H.A.)
- f.** Nocturia - eccessiva urinazione di notte
- g.** Dispnea - aumento della frequenza del respiro al di sopra 18-20 respiri al minuto
- h.** Complesso I: catena respiratoria-coinvolta nella produzione di energia da parte dei mitocondri
- i.** Cromatografia liquida: La cromatografia prende il suo nome dalla scoperta che fece il botanico russo M.Tswett che per primo separò una soluzione di pigmenti estratta dalle foglie attraverso una colonna di vetro riempita di carbonato di calcio. Dato che pigmenti diversi hanno diverse velocità di assorbimento sul carbonato, egli osservò, che essi stratificavano in colori diversi.
- l.** HPLC: HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAFIA
- m.** Cmax tmax: Cmax (concentrazione massima) - tmax (tempo massimo)
- n.** ANOVA (confronto tra due o più campioni esaminati)
- o.** Statine: farmaci ipocolesterolemizzanti
- p.** Dislipemia: alterazione dei tassi ematici del colesterolo e/o dei trigliceridi
- q.** Liposomi: con il termine di liposomi (dal greco lipos = grasso e soma = corpo) si definiscono dei macroaggregati molecolari costituiti da sostanze di natura lipidica.
- r.** Chinone: composto organico aromatico derivato dalla sostituzione di due atomi di idrogeno con due di ossigeno.
- s.** Fosforilazione: le trasformazioni metaboliche fondamentali di ogni cellula vivente e cioè le reazioni di fermentazione e quelle ossidative avvengono per i fosfati. Essi formano dei composti fosforo-organici, intermediari, obbligatori delle reazioni ossido/riduzioni (ox/red e/o redox) il coenzima Q 10 facilita queste reazioni ma principalmente l'ATP Redox, l'energia principale che muove il nostro organismo.
- t.** Isoprenoidi: idrocarburi (carbonio e idrogeno) presente in natura sottoforma anche di altri polimeri (MOLECOLE GIGANTI) TRA I POLIMERI naturali vi sono: le proteine (seta, fibre muscolari, enzimi ecc.ecc.) i polisaccaridi(amido, cellulosa, acidi nucleici ecc. ecc.)
- u.** Perossidazione: sono composti caratterizzati dalla presenza di due ossigeni legati fra di loro RO-OR che possono decomporsi facilmente in radicali liberi.
- v.** Idrofobico: repulsione dell'acqua (es. rapporto olio/acqua)
- z.** Eptano: viene adoperato come solvente
- aa.** Etilendiamminotetracetico: complessante inorganico
- ab.** Esano: eluente CH₃(CH₂)₄ CH₃- composto chimico per estrarre la sostanza da analizzare
- ac.** Isopropanolo: reattivo dove sciogliere il residuo secco per essere rivelato dallo strumento HPLC
- ad.** Succinato: l-alfa-Tocoferil succinato, un analogo della vitamina E
- ae.** Crioprotettivo: composto che viene aggiunto ad un prodotto che verrà congelato e poi successivamente scongelato= crio= freddo

Lavori di riferimento (bibliografia)

- [1] Beyer R.E., The participation of coenzime-Q in free radical production and antioxidation, *Free Rad. Biol. Med.*, 8 545-565, (1990)
- [2] Favit A., Nicoletti F., Scapagnini U., and Canonico P. L., Ubiquinone protects cultured neurons against spontaneous and excitotoxin-induced degeneration (L'Ubichinone protegge i neuroni in coltura da degenerazione spontanea o indotta da eccitossina), *J. Cerebral Blood Flow and Metab.* 12 638-645, (1992)
- [3] Lampertico M., and Comis S., Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure (Studio multicentrico italiano su efficacia e sicurezza del coenzima Q10 in qualità di terapia coadiuvante degli scompensi cardiaci), *Clin. Investig.*, 71 s129-133, (1993)
- [4] Tarr B. D. and Yalkowsky S. H., Enhanced intestinal absorption of cyclosporine in rats through the reduction of emulsion droplet size, *Pharmac. Res.* 6 40-43, (1989)
- [5] Charman S. A., Charman W. N., Rogge M. C., Wilson T. D., Dutko F. J., and Pouton C. W., Self-emulsifying drug delivery systems: formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigational lipophilic compound, *Pharmac. Res.* 9 87-93, (1992)
- [6] Amselem S., Yogev A., Zawoznik E., and Friedman D., Emulsomes, a novel drug delivery technology, *Proceed. Inter.Symp. Contr. Rel. Bioacti. Mater.*, 21 668-669, (1994)
- [7] Amselem S., Zawoznik E., Yogev A., and Friedman D., Emulsomes, a new type of lipid assembly, in *Nonmedical Applications of Liposomes*, Eds. Y. Barenholz and D.D. Lasic, CRC Press, Boca Raton, Florida, Chapter 11, 1995, pp. 211-225
- [8] Amselem S. and Friedman D., International Patent Applications
- [9] Grossi G., Bargossi A.M., Fiorella P.L., and Piazzi S., Improved HPLC method for the determination of coenzyme Q10 in plasma (Metodo migliorato di HPLC per la determinazione del coenzima Q10 nel plasma), *J. Cromat.*, 593 217-226, (1992)

Per informazioni:



Natural Point srl
Via Apelle, 8 - 20128 Milano
Tel. 02.27007247
Fax: 02.26005099

**LUGLIO 2003
NATURAL POINT COMPIE 10 ANNI**



**REPERIBILE NELLE MIGLIORI
ERBORISTERIE, FARMACIE
E NEGOZI SPECIALIZZATI**

Codice a barre per il reperimento
di Coenzima Q10 Ultrasome™



A902734351

Per informazioni:

Natural Point srl - Via Apelle, 8 - 20128 Milano
Tel. 02.27007247 - Fax 02.26005099
www.naturalpoint.it - info@naturalpoint.it