

## Porównanie wchłaniania PureSorb-Q<sup>TM</sup>40 oraz regularnego koenzymu hydrofobowego Q<sub>10</sub> u szczurów i ludzi po podaniu jednorazowej dawki doustnej

Kazuki NUKUI<sup>1</sup>, Toshihiko YAMAGISHI<sup>1</sup>, Hiromi MIYAWAKI<sup>2</sup>,  
Aikkarach KETTAWAN<sup>3</sup>, Tadashi OKAMOTO<sup>3</sup> i Kiyoshi SATO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nissin Pharma Inc., 25 Kanda-Nishiko-cho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8441, Japan

<sup>2</sup> Miyawaki Orthopedic Clinic, 3-1-6, Ariake-cho, Eniwa Hokkaido 061-1431, Japan

<sup>3</sup> Department of Health Sciences and Social Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, 518, Arise, Ikawadani-cho, Nishi-ku, Kobe 651-2180, Japan

(otrzymano 12 października 2006)

**Streszczenie:** Koenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) jest antyoksydantem rozpuszczalnym w tłuszczach oraz niezbędnym komponentem systemu transferu elektronów mitochondrialnych w organizmie. Znajduje on szerokie zastosowanie jako funkcjonalny środek spożywczy oraz surowiec do produkcji kosmetyków. Niemniej jednak, ze względu na fakt, iż CoQ<sub>10</sub> jest substancją wyjątkowo dobrze rozpuszczalną w tłuszczach, jego absorpcja w organizmie jest skomplikowana. Pacjenci na ogół przyjmują z pokarmem miękkie kapsułki żelowe, w których CoQ<sub>10</sub> jest zawieszony w oleju. Preparat PureSorb-Q<sup>TM</sup>40 (P40) opracowano w celu polepszenia przetwarzania i wchłaniania CoQ<sub>10</sub> przyjmowanego poza posiłkami, zaś niniejsze badanie porównuje wpływ pożywienia na absorpcję P40 oraz konwencjonalnego rozpuszczalnego w tłuszczach CoQ<sub>10</sub> u szczurów i ludzi. Wyniki badania przeprowadzonego na szczurach wskazują na lepsze wchłanianie P40 podawanego na czczo lub podczas posiłku w porównaniu z CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnym w tłuszczach. Badanie przeprowadzone na ludziach wykazało, iż wchłanianie było optymalne przy podaniu P40 na czczo. Nawet w przypadku przyjmowania po posiłku obserwowano istotną statystycznie różnicę w szybkości wchłaniania do 6 godzin po podaniu oraz ilości wchłoniętego koenzymu do 8 godzin po podaniu, w porównaniu z CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnym w tłuszczach. Wyniki te wskazują, że każdy preparat zawierający CoQ<sub>10</sub> i P40 jest wchłaniany w organizmie szybko i w znacznej ilości niezależnie od postaci preparatu oraz pory jego przyjęcia.

**Słowa kluczowe:** koenzym Q<sub>10</sub>, rozpuszczalne w wodzie, PureSorb-Q<sup>TM</sup>40, wchłanianie

Koenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) jest substancją rozpuszczalną w tłuszczach, która odgrywa istotną rolę w organizmie jako niezbędny komponent systemu transferu elektronów mitochondrialnych. Bioczynnik ten uczestniczy bezpośrednio w wytwarzaniu energii w organizmie (1,2). CoQ<sub>10</sub> uzyskano po raz pierwszy na drodze syntezy chemicznej w roku 1958 (3), wykorzystywany jest od 1978 r jako skuteczny środek w łagodzeniu objawów towarzyszących zastoinowej niewydolności serca. Obecnie, CoQ<sub>10</sub> został gruntownie przebadany jako funkcjonalny środek spożywczy oraz surowiec do produkcji kosmetyków na terytorium Japonii oraz zagranicą i – ze względu na dane potwierdzające absolutne bezpieczeństwo jego stosowania – trafia do coraz powszechniejszego użytku (4-6). Biosynteza CoQ<sub>10</sub> zachodzi nie tylko w mitochondriach, ale także w aparacie Golgiego (mikrosomach), stąd nie odpowiada on definicji witaminy (7). W tkankach wielu organizmów zwierzęcych, w tym człowieka, CoQ<sub>10</sub> obecny jest w postaci zredukowanego, nie zaś utlenionego CoQ<sub>10</sub>. Dlatego też, CoQ<sub>10</sub> ma w organizmie silne działanie antyoksydacyjne (8,9). Ta wyjątkowo dobrze rozpuszczalna w tłuszczach substancja, niełatwo wchłania się w organizmie. Nawet w przypadku przyjmowania z pokarmem, stopień jego wchłaniania wynosi ok. 3% (10). Ponadto, bardzo dobra rozpuszczalność w tłuszczach wiąże się

z ograniczonym zastosowaniem koenzymu Q<sub>10</sub> w produktach spożywczych. PureSorb-Q<sup>TM</sup>40 (w postaci proszku rozpuszczalnego w wodzie, procentowe stężenie wagowe CoQ<sub>10</sub> wynosi 40 w/w/%) to produkt opracowany w celu poprawy przetwarzania i wchłaniania CoQ<sub>10</sub> przyjmowanego na czczo przy jednoczesnej koncentracji na bezpieczeństwie stosowania.

Celem ustalenia wpływu pożywienia na absorpcję PureSorb-Q<sup>TM</sup>40, niniejsze badanie porównuje poziomy CoQ<sub>10</sub> w surowicy po zażyciu PureSorb-Q<sup>TM</sup>40 w postaci tabletek oraz dostępnych na rynku kapsułek żelowych zawierających CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalny w tłuszczach.

### Material i metoda

**Material.** Samce szczura Sprague-Dawley (wiek: 6-7 tygodni, masa ciała: 190-230g) zakupiono od firmy Japan SLC, Inc. (Shizuoka, Japonia). Wykorzystano preparat PureSorb-Q<sup>TM</sup>40 (w postaci proszku rozpuszczalnego w wodzie, procentowe stężenie wagowe CoQ<sub>10</sub> wynosi 40 w/w/%, dalej określane skrótem P40) opracowany przez Nisshin Pharma, Inc. (Tokio, Japonia). W badaniu wchłaniania postaci doustnej na ludziach wykorzystano tabletki P40 produkcji Nisshin Pharma, Inc. oraz dostępne na rynku miękkie kapsułki żelo-

we zawierające olej CoQ<sub>10</sub> (jedna kapsułka zawierająca 30mg CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnego w tłuszczach). Każda tabletka P40 ważyła 300 mg i zawierała 30 mg CoQ<sub>10</sub> oraz substancje pomocnicze, w tym skrobię, zredukowany cukier słodowy, agar, dekstryny, celulozę, estry sacharozy, glicerynę oraz dwutlenek krzemu.

**Pacjenci.** Grupę pacjentów objętych badaniem stanowiło 20 zdrowych mężczyzn, ochotników z Miyawaki Orthopedic Hospital (Eniwa, Hokkaido). średnia wieku wynosiła 23.3 lata (wahał się on pomiędzy 20 a 40 lat), średnia wartość BMI 21.2 kg/m<sup>2</sup> (wartości oscyływały pomiędzy 18 a 26 kg/m<sup>2</sup>).

**Badanie dawki jednorazowej na szczurach.** Zwierzęta przyporządkowano losowo do jednej z następujących 4 grup w oparciu o masę ciała: grupa kontrolna (n=4, pokarm + woda), grupa P40 posiłkowa (n=12, swobodny dostęp do pożywienia oraz podanie P40), grupa P40 na czczo (brak dostępu do pożywienia przez noc: 12h od 20:00 do 8:00 następnego ranka, oraz podanie P40), grupa posiłkowa Q<sub>10</sub> w oleju (swobodny dostęp do pożywienia oraz podanie Q<sub>10</sub> w oleju) oraz grupa Q<sub>10</sub> w oleju na czczo (12h od 20:00 do 8:00 następnego ranka, oraz podanie Q<sub>10</sub> w oleju). P40 podawano bezpośrednio do żołądka przez sondę założoną przez jamę ustną, rozpuszczając CoQ<sub>10</sub> w dawce 3.3mg/ kg m.c. (dla ludzi 200 mg/ 60 kg m.c.). Q<sub>10</sub> w oleju podawano w sposób następujący: dostępne na rynku miękkie kapsułki żelowe przecinano nożyczkami w celu uwolnienia zawartości. Dodawano wodę i uzyskany w ten sposób roztwór podgrzewano przez 10 minut w kąpeli wodnej o temperaturze 50°C. Następnie został on poddany działaniu ultradźwięków w celu uzyskania roztworu homogenizowanego. Objętość i sposób podania przyjmowanej dawki Q<sub>10</sub> w oleju był identyczny jak w przypadku P40. Po podaniu CoQ<sub>10</sub> żadnej z grup szczurów nie podawano pokarmu, miały jednak nieograniczony dostęp do wody. Po 6, 10 i 24 godzinach od podania dawki jednorazowej pobierano krew w celu oznaczenia poziomu CoQ<sub>10</sub> w surowicy, przy jednoczesnym uśmiercaniu szczurów w znieczuleniu. Pożywienie szczurów stanowił preparat Lab MR Stock (Japan SLC).

**Badanie dawki jednorazowej na ludziach.** Badaniem objęto ochotników, od których uzyskano świadomą zgodę. Prowadzono je pod nadzorem głównego badacza oraz współpracowników zgodnie z Deklaracją Helsińską, przy pozytywnej opinii Rady Badawczej (Investigational Review Board, Miyawaki Orthopedic Clinic). Pacjenci po badaniach przesiewowych zostali przyporządkowani losowo do jednej z 2 grup: grupa na czczo (n=10) oraz grupa poposiłkowa (n=10). W każdej z tych grup pacjentom podawano Q<sub>10</sub> w oleju oraz P40 w sposób naprzemienny (cross-over). Innymi słowy, przeprowadzono badanie naprzemianległe dawki jednorazowej na dwóch grupach pacjentów z dwoma okresami obserwacji. W badaniu dawki jednorazowej, pacjentom podawano 2 kapsułki Q<sub>10</sub> w oleju lub 2 tabletki P40 (60 mg CoQ<sub>10</sub>) po posiłku lub na czczo. Pacjenci przyjmujący preparat na czczo nie przyjmowali posiłków w ciągu 12 godzin poprzedzających przyjęcie dawki jednorazowej, którą podawano z 200 ml wody. Z kolei grupa pacjentów poposiłkowych otrzymywała CoQ<sub>10</sub> tuż po śniadaniu również z 200 ml wody. Pacjentom z obu grup podano taki sam lunch w 4,5 h po przyjęciu dawki CoQ<sub>10</sub>. W przypadku przyjmowania CoQ<sub>10</sub> z pokarmem, pacjentom podawano takie samo tradycyjne japońskie śniadanie (wartość kaloryczna 600-700 kcal, stos. białko:tłuszcze:węglowodany

PFC 15:25:60) w celu zminimalizowania wpływu różnic w nawykach żywieniowych na wchłanianie CoQ<sub>10</sub>. Przed przyjęciem dawki CoQ<sub>10</sub> oraz po pobraniu ostatniej próbki krwi pacjentów poddano badaniu fizykalnemu oraz badaniom laboratoryjnym (analiza hematologiczna oraz biochemiczna krwi), zebrano także wywiad. Krew pobierano pacjentom przed przyjęciem dawki CoQ<sub>10</sub> oraz 2,4,6,8,12 i 24 godziny po jej przyjęciu w celu oznaczenia poziomu CoQ<sub>10</sub> w surowicy.

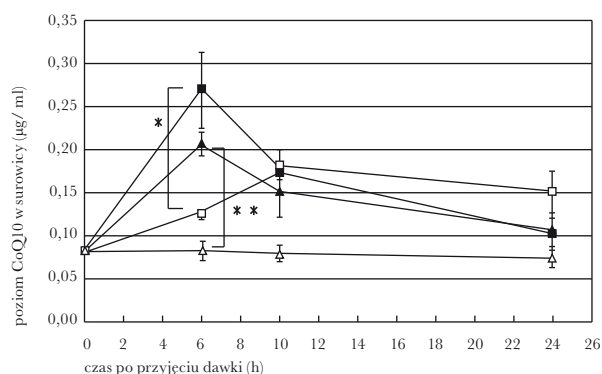
**Oznaczanie poziomu CoQ<sub>10</sub> w surowicy.** Poziom CoQ<sub>10</sub> w surowicy szczurów oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC z wykorzystaniem detektora elektrochemicznego, wg metody Okamoto et al. (11). W przypadku próbek krwi ludzkiej, próbki o objętości 2 ml odwirowywano przez 10 min z prędkością 800 x g i w ten sposób uzyskaną surowicę badano wg opisanych powyżej metod, aby oznaczyć ilościowo poziomy zredukowanego i całkowitego CoQ<sub>10</sub>.

**Analiza danych.** W badaniu dawki jednorazowej na szczurach, dla każdej z grup obliczano podstawowe parametry statystyczne (średnia oraz odchylenie standardowe SD), zaś dane numeryczne wyrażono jako średnia ± błąd standardowy SE. Szybkość wchłaniania obliczono na podstawie nachylenia krzywej poziomów CoQ<sub>10</sub> w surowicy w 6h po przyjęciu dawki jednorazowej. W celu porównania poziomów CoQ<sub>10</sub> w surowicy w 6 h po przyjęciu dawki jednorazowej oraz pola pod krzywą stężeń do 8h po przyjęciu dawki jednorazowej (Δ AUC) między grupami na czczo oraz poposiłkową zastosowano test T-studenta dla zmiennych niezależnych. W celu porównania wchłaniania Q<sub>10</sub> w oleju oraz P40 w każdej z grup stosowano test T-studenta dla zmiennych połączonych. Za istotne statystycznie uznano wartości p < 0.05.

## Wyniki

### Poziom CoQ<sub>10</sub> w surowicy szczurów po przyjęciu CoQ<sub>10</sub>

Ryc. 1 ukazuje zmiany w poziomie CoQ<sub>10</sub> w surowicy do 24 godzin po podaniu doustnym Q<sub>10</sub> w oleju lub P40.



Ryc. 1 Zmiany w stężeniu koenzymu Q<sub>10</sub> u szczurów po doustnym podaniu dawki jednorazowej 3.33mg/ kg m.c. Wartości wyrażono jako średnią ± błąd standardowy SE (n=4). \*p< 0.05 vs. przyjęcie Q<sub>10</sub> w oleju (z pokarmem). \*\*p< 0.01 vs. przyjęcie Q<sub>10</sub> w oleju (na czczo). ■ pożywienie + P40; ▲ na czczo + P40; □ pożywienie +Q<sub>10</sub> w oleju; Δ na czczo + Q<sub>10</sub> w oleju.

Po podaniu na czczo, poziom stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy osiągał wartość najwyższą po 6h w grupie P40 i wynosił 0.208 ± 0.014 µg/ ml, natomiast w grupie zwierząt, którym

**Tabela 1.** Zmiany w poziomie stężenia koenzymu  $Q_{10}$  w surowicy szczurów po doustnym podaniu dawki jednorazowej 3.33 mg/kg m.c.

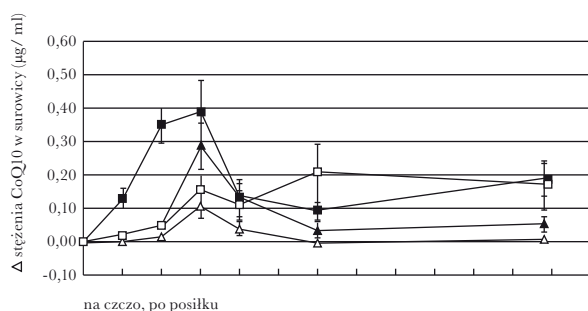
	6h po rozpoczęciu przyjmowania	10h po rozpoczęciu przyjmowania	24h po rozpoczęciu przyjmowania
Na czczo + P40	0.353 ± 0.030	0.368 ± 0.025	0.390 ± 0.025
Pokarm + P40	0.370 ± 0.015	0.380 ± 0.032	0.368 ± 0.011
Na czczo + $Q_{10}$ w oleju	0.360 ± 0.032	0.370 ± 0.018	0.390 ± 0.026
Pokarm + $Q_{10}$ w oleju	0.353 ± 0.011	0.370 ± 0.021	0.378 ± 0.040

Poziom stężenia koenzymu  $Q_{10}$  w surowicy w grupie kontrolnej wynosi 0.373 ± 0.011 µg/ ml (n=4)

Wartości wyrażono jako średnią ± błąd standardowy SE (n=4)

Jednostką jest µg/ ml.

Poziom stężenia  $CoQ_{10}$  w surowicy ludzkiej po przyjęciu  $CoQ_{10}$  (Ryc. 2, 3)



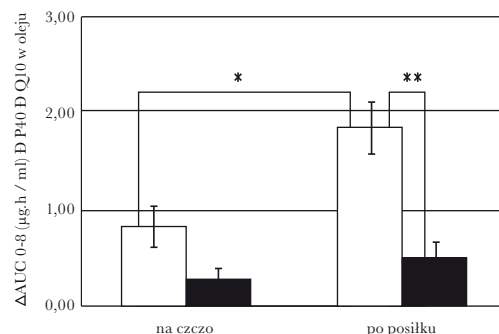
**Ryc. 2.** Zmiany w stężeniu koenzymu  $Q_{10}$  w surowicy ludzkiej po doustnym podaniu dawki jednorazowej 60mg. Wartości wyrażono jako średnią ± błąd standardowy SE (n=10). ■ P40 (po posiłku); ▲ P40 (na czczo); □  $Q_{10}$  w oleju (po posiłku); Δ  $Q_{10}$  w oleju (na czczo).

podano  $Q_{10}$  w oleju nie zaobserwowano  $CoQ_{10}$  w surowicy w 6,10 oraz 24 godziny po podaniu dawki jednorazowej. Po podaniu preparatu z pokarmem, poziom stężenia  $CoQ_{10}$  w surowicy osiągał wartość najwyższą po 6h w grupie P40 i wynosił 0.270 ± 0.044 µg/ ml, natomiast w grupie zwierząt, którym podano  $Q_{10}$  w oleju zaobserwowano wzrost stężenia  $CoQ_{10}$  w surowicy w 10 godzin po podaniu dawki jednorazowej, który wynosił 0.183 ± 0.017 µg/ ml, co stanowi wartość porównywalną ze stężeniem  $CoQ_{10}$  w surowicy w grupie zwierząt przyjmujących P40 (0.175 ± 0.010 µg/ ml). Jak pokazuje Tabela 1, z drugiej strony poziomy endogennego  $CoQ_{10}$  nie uległy zmianie po podaniu doustnym  $Q_{10}$  w oleju lub P40.

Porównano szybkość wchłaniania  $CoQ_{10}$  w 6h po podaniu dawki jednorazowej w obu grupach. Szybkość wchłaniania  $CoQ_{10}$  w grupie przyjmującej P40 po posiłku (0.031 ± 0.008 µg/ ml/ h) była 4.4-krotnie wyższa niż w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju po posiłku (0.007 ± 0.002 µg/ ml/ h) (p,0.05). Ponadto, szybkość wchłaniania  $CoQ_{10}$  w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju na czczo wynosiła 0, w porównaniu z wartością 0.021 ± 0.003 µg/ ml/ h w grupie przyjmującej P40 na czczo.

Porównano różnicę w szybkości wchłaniania pomiędzy P40 a  $Q_{10}$  w oleju u szczurów i ludzi. Ryc. 2 pokazuje zmiany poziomu stężenia koenzymu  $Q_{10}$  w surowicy ludzkiej w 24h po podaniu P40 i  $Q_{10}$  w oleju (wzrost poziomem: Δ).

W odróżnieniu od szczurów, poziom stężenia  $CoQ_{10}$  w surowicy osiągał wartość najwyższą po 6h od przyjęcia dawki



**Ryc. 3.** Porównanie wartości  $\Delta AUC_{0-8}$  między grupami pacjentów przyjmujących koenzym na czczo i po posiłku. Wartości wyrażono jako średnią ± błąd standardowy SE (n=10). \*p< 0.01 vs. przyjęcie P40 na czczo. \*\*p< 0.01 vs. przyjęcie  $Q_{10}$  w oleju (po posiłku).

jednorazowej w grupie przyjmującej P40 na czczo, P40 po posiłku oraz  $Q_{10}$  w oleju na czczo. Podobnie jak u szczurów, poziom stężenia  $CoQ_{10}$  w surowicy szybko wzrastał w grupie przyjmującej P40 po posiłku. Szybkość wchłaniania do 6 godzin od przyjęcia dawki jednorazowej w grupie przyjmującej P40 na czczo wynosiła 0.048 ± 0.011 µg/ ml/ h i wydawała się wyższa niż w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju na czczo (0.018 ± 0.006 µg/ ml/ h) lub w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju po posiłku (0.026 ± 0.008 µg/ ml/ h), nie zaobserwowano jednak różnic istotnych statystycznie. Ponadto, szybkość wchłaniania do 6 godzin od przyjęcia dawki jednorazowej w grupie przyjmującej P40 po posiłku (0.065 ± 0.015 µg/ ml/ h) była 2.6-krotnie wyższa niż w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju po posiłku (p < 0.05).

Aby potwierdzić objętość wchłoniętego egzogennego  $CoQ_{10}$  przyjętego doustnie, obliczono przyrosty pola pod krzywą stężeń ( $\Delta AUC$ ) w ciągu 8h od przyjęcia dawki jednorazowej (Ryc. 3). Wartość  $\Delta AUC$  wynosiła 0.828 ± 0.211 µg.h / ml w grupie przyjmującej P40 na czczo, i była 2.9-krotnie wyższa niż w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju na czczo (0.288 ± 0.109 µg.h / ml), nie zaobserwowano jednak różnic istotnych statystycznie.

Wartość  $\Delta AUC$  w grupie przyjmującej P40 po posiłku wynosiła 1.869 ± 0.267 µg.h / ml i była 2.3-krotnie wyższa niż w grupie przyjmującej P40 na czczo (p < 0.01) oraz 3.4-krotnie wyższa niż w grupie przyjmującej  $Q_{10}$  w oleju po posiłku (p < 0.01).

W ramach niniejszego badania, objawy subiektywne zgła-

szane przez pacjentów, objawy kliniczne stwierdzane w badaniu przedmiotowym, wyniki testów fizjologicznych oraz laboratoryjnych nie wykazały występowania jakichkolwiek objawów niepożądanych, wiążących się z zażywaniem badanego produktu.

## Dyskusja

Egzogenny CoQ<sub>10</sub> np. spożywczy CoQ<sub>10</sub> wchłaniany jest przez komórki nabłonka w jelicie cienkim i transportowany w układzie limfatycznym do wątroby, gdzie magazynowana jest większość CoQ<sub>10</sub>. Uznaje się, iż wchłanianie CoQ<sub>10</sub> i jego ścieżka metaboliczna są podobne u ludzi i szczurów (12). Egzogenny i endogenny CoQ<sub>10</sub> w wątrobie ulega wiązaniu do lipoprotein bardzo małej gęstości (VLDL) po czym następuje jego wydzielanie do krwi (13). Surowica zdrowego dorosłego człowieka zawiera ok. 1 μM CoQ<sub>10</sub>, którego większość jest obecna w postaci zredukowanego CoQ<sub>10</sub> we frakcji lipoproteinowej (14). Próbkę surowicy są często używane do pomiaru absorpcji egzogenego CoQ<sub>10</sub> oraz wysycenia CoQ<sub>10</sub> w organizmie. Niemniej jednak, obserwowano znaczne różnice we wzroście poziomu stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy po przyjęciu dawki egzogenego CoQ<sub>10</sub>. Można je przypisać zróżnicowaniu osobniczemu oraz zawartości olejów spożywczych w diecie, których znaczący wpływ na stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy został wykazany w badaniach (15). W celu zmniejszenia wpływu przyzwyczajęń żywieniowych na wchłanianie CoQ<sub>10</sub> opracowano preparat PureSorb-Q™40, zaś niniejsze badanie analizuje wchłanianie CoQ<sub>10</sub> w organizmie człowieka i szczura. Osiągnięte w nim wyniki wyjaśniają, iż przy podawaniu P40, wpływ diety pacjenta jest nieznaczny a CoQ<sub>10</sub> ulega szybkiemu wchłonięciu nawet przy podaniu na czczo. Wchłanianie CoQ<sub>10</sub> przy poposiłkowym podaniu P40 było wyższe w porównaniu z CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnym w tłuszczach przyjmowanym po posiłku. Wyniki każdego z badań opisano w odpowiednich częściach.

CoQ<sub>9</sub> jest dominującym homologiem u szczurów, a CoQ<sub>10</sub> stanowi jego kilka do kilkudziesięciu procent (11). CoQ<sub>9</sub> oraz CoQ<sub>10</sub> są szeroko rozprowadzane w śledzionie, nerkach, sercu, wątrobie i osoczku. W wątrobie i osoczku, stosunek zredukowanego CoQ do całkowitego CoQ (zredukowany i utleniony CoQ) wynosi 70-80%, w porównaniu z 30% w pozostałych tkankach (16). Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu nie wskazują na istnienie znacznych różnic w poziomie stężenia CoQ<sub>9</sub> w surowicy po podaniu doustnym P40 lub Q<sub>10</sub> w oleju, zaś stosunek zredukowanego CoQ dla CoQ<sub>9</sub> oraz CoQ<sub>10</sub> wynosił 70-80%. Wskazuje to na fakt, iż podaż egzogenego CoQ<sub>10</sub> nie wpływa na wskaźnik zredukowanego CoQ w organizmie. Ponadto, w grupie przyjmującej Q<sub>10</sub> w oleju na czczo, obserwowano niewielkie zmiany w stężeniu CoQ<sub>10</sub> w surowicy w miarę upływu czasu, co może sugerować, że u szczurów nie dochodzi do absorpcji CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnego w tłuszczach, jeśli nie jest on przyjmowany z pożywieniem. Odwrotnie natomiast, w tych samych warunkach w grupie przyjmującej P40 zaobserwowano wyższą szybkość wchłaniania CoQ<sub>10</sub> zaś P40 poprawiał wchłanianie CoQ<sub>10</sub> przy podawaniu na czczo. Jednocześnie wchłanianie CoQ<sub>10</sub> przyjmowanego po posiłku było wyższe w grupie przyjmującej P40 niż Q<sub>10</sub> w oleju.

W badaniu przeprowadzonym na ludziach, szybkość wchłaniania w grupie przyjmującej P40 na czczo była niemal równa szybkości wchłaniania w grupie przyjmującej Q<sub>10</sub> w oleju

po posiłku. Oznacza to, iż P40 poprawia szybkość wchłaniania przy podawaniu na czczo. A zatem, mimo iż dostępne obecnie suplementy diety zawierające CoQ<sub>10</sub> należy przyjmować po posiłku, nie dotyczy to P40. Ponadto P40 wystarczająco zwiększa poziom CoQ<sub>10</sub> w surowicy, niezależnie przyjmowania go na czczo lub po posiłku. Poziom stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy w grupie przyjmującej P40 po posiłku osiągał wartości wyższe w porównaniu z grupą przyjmującą Q<sub>10</sub> w oleju po posiłku i – podobnie jak u szczurów – powiązano to z faktem, iż szybkość wchłaniania po 6h w grupie przyjmującej P40 po posiłku była 2,6-krotnie wyższa w porównaniu z wchłanianiem w grupie przyjmującej Q<sub>10</sub> w oleju po posiłku.

W niniejszym badaniu, kolejna wartość szczytowa stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy obserwowana była w 12 h po przyjęciu dawki jednorazowej w grupie pacjentów, którym podano Q<sub>10</sub> w oleju (Ryc. 2). Przypisano to działaniu krążenia wątrobowo-jelitowego CoQ<sub>10</sub> wchłanianego w jelicie cienkim, po którym jest on wydzielany do osocza wraz z endogennym CoQ<sub>10</sub>, którego synteza ma miejsce w wątrobie. W badaniu, w którym pacjentom podawano CoQ<sub>10</sub> znaczący deuterem, poziom CoQ<sub>10</sub> w surowicy osiągał wartość szczytową po 6 godzinach od przyjęcia dawki jednorazowej, zaś drugą wartość szczytową obserwowano w 24 godziny po przyjęciu dawki jednorazowej (12), co sugeruje, że obserwowana w niniejszym badaniu druga wartość szczytowa jest wynikiem działania podobnego mechanizmu. Jednak w grupie szczurów którym podawano Q<sub>10</sub> w oleju z pokarmem nie obserwowano występowania drugiej wartości szczytowej stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy. Na różnicę w zakresie wartości szczytowych między szczurami a ludźmi mogą wpływać odstępy czasowe w pobieraniu próbek krwi do badań oraz podaż pacjentom dodatkowego posiłku (lunchu).

Przy poprawie wchłaniania minimalnie rozpuszczalnych produktów leczniczych, powszechnie stosowaną techniką jest zmniejszanie wielkości cząsteczek. P40 jest proszkiem rozpuszczalnym w wodzie; jego cząsteczki mają średnicę ok. 0.19 μm przy dyspersji w wodzie i został on opracowany w sposób ułatwiający zachodzenie reakcji emulsyfikacji z kwasami żółciowymi w przewodzie pokarmowym oraz szybkie wchłanianie przez warstwę śluzówki jelit. Tabletki wykorzystane w badaniu dawki jednorazowej na ludziach, ulegają rozpadowi w ciągu 20 minut od podania doustnego, zaś uzyskiwane zmiany stężenia CoQ<sub>10</sub> w surowicy były porównywalne z wynikami badania przeprowadzonego na szczurach, którym podawano doustnie sproszkowany P40. Może to sugerować, iż niezależnie od postaci leku, struktura cząsteczkowa P40 nie ulega zmianie w jelicie cienkim po podaniu doustnym. Wyniki te wyjaśniają, iż w porównaniu z CoQ<sub>10</sub> rozpuszczalnym w tłuszczach, P40 jest wchłaniany w organizmie szybko i w znacznej ilości niezależnie od postaci preparatu oraz pory jego przyjęcia.

## PRZYPISY

- 1) Kishi T. 2001. The role of coenzyme Q in the mitochondrial respiratory chain. *Vitamins* **75**: 263-271
- 2) Lenaz GA, Baracca C, Bovina M, Cavazzoni M, D'Aurelio S, Di Bernardo R, Fato G, Formiggini ML, Genova AM, Ghelli MM, Pich F, Pallotti GP, Castelli, Ventura B. 2000. Mitochondrial bioenergetics in health and disease. *Recent Res Develop Bioenerg* **1**: 63-101

- <sup>3)</sup> Shunk CH, Linn BO, Wong EL, Wittreigh PE, Robinson PE, Folkers K. 1958. Coenzyme Q II. *J Am Chem Soc* **80**: 47523
- <sup>4)</sup> Ikematsu H, Nakamura K, Harasima S, Fujii K, Fukutomi N. 2006. Safety assesment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy subjects: A double-blind, randomized, placebo-controlled trail. *Regul Toxicol Pharmacol* **44**: 212-218
- <sup>5)</sup> Ikeda K, Suzuki Y, Yoszimura I. 2005. Mutagenicity of coenzyme Q10. *J Nutr Sci Vitaminol* **51**: 45-47
- <sup>6)</sup> Hatakeyama S, Kawase S, Yoshimura I. 2006. Comparative oral toxicity of coenzyme Q10 and its(2Z)-isomer in rat: Single and four-week repeated dose toxicity studies *J Nutr Sci Vitaminol* **52**: 9-20
- <sup>7)</sup> Nakamura T. 2001. (2) Seigousei to taisha. *Vitamins* **75**: 273-278
- <sup>8)</sup> Turunen M, Olsson J, Dallner G.2004. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta* **1660**: 171-199
- <sup>9)</sup> Frei B, Kim MC, Ames BN. 1990. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 4879-4883
- <sup>10)</sup> Weber C, Bysted A, Holmer G, 1997. Coenzyme Q10 in the diet-daily intake and relative bioavailability. *Molec Aspects Med* **18S**: s251-s254
- <sup>11)</sup> Okamoto T, Fukunaga Y, Ida Y, Kishi T. 1988. Determination of reduced and total ubiquinones in biological materials by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* **430**: 11-19
- <sup>12)</sup> Tomono Y, Hasegawa J, Seki T, Motegi K, Morishita N, 1986. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q10 in man. *Int J Chin Pharmacol Ther Toxicol* **24**: 536-541
- <sup>13)</sup> Kalen A, Moring B, Appelkvist EL, Dallner G. 1987. Ubiquinone biosynthesis by the microsomal fraction from rat liver. *Biochim Biophys Acta* **926**: 70-78
- <sup>14)</sup> Zhang Y, Turunen M, Appelkvist E. 1996. Restricted uptake of dietary coenzyme Q is in contrast to the unrestricted uptake of  $\alpha$ -tocopherol into rat organs and cells. *J Nutr* **126**: 2089-2097
- <sup>15)</sup> Langsjoen H, Langsjoen P, Willis R. 1994. Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: A long-term study. *Molec Aspects Med* **15S**: s165-s175
- <sup>16)</sup> Takahashi T, Okamoto T, Mori K, Sayo H, Kishi T. 1993. Distribution of ubiquinol homologues in rat tissues and subcellular fractions. *Lipids* **28**: 803-809