



CO. FARMACEUTICA MILANESE SPA



Ubichinolo e salute: un aggiornamento

Milano, 30 Giugno 2016

**Le giornate della salute e del
benessere: Innovazione e Ricerca**

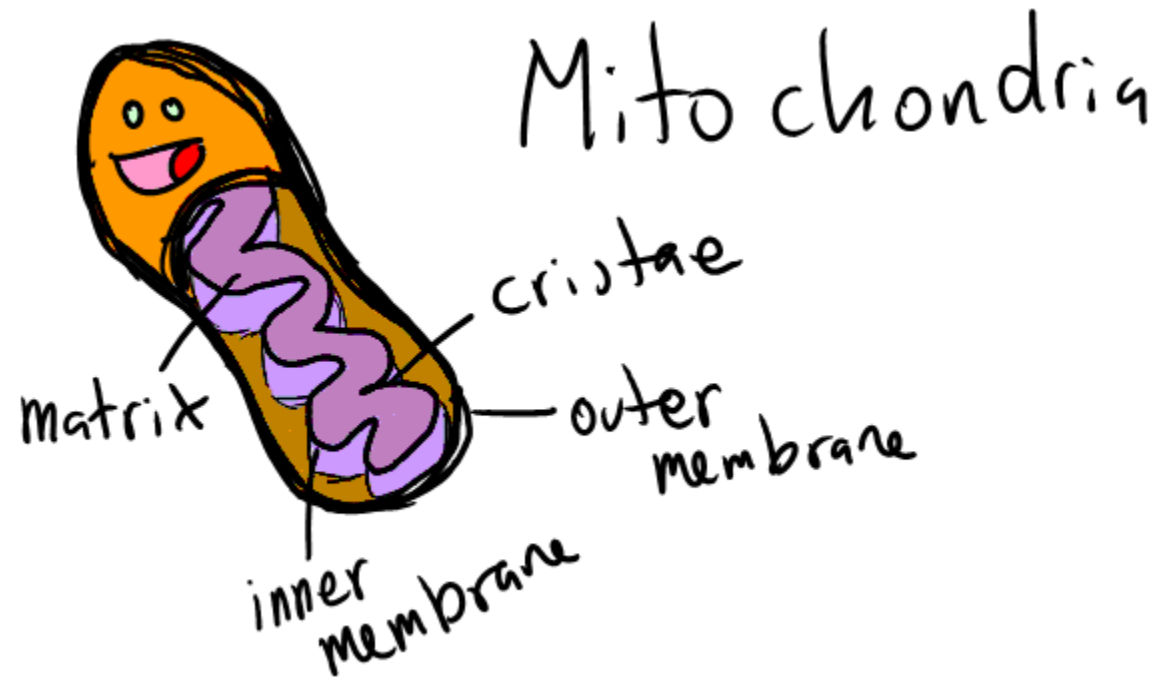
Inflamaging In&Out

Francesco Zerilli

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese SpA

MIGHTY CHONDRION

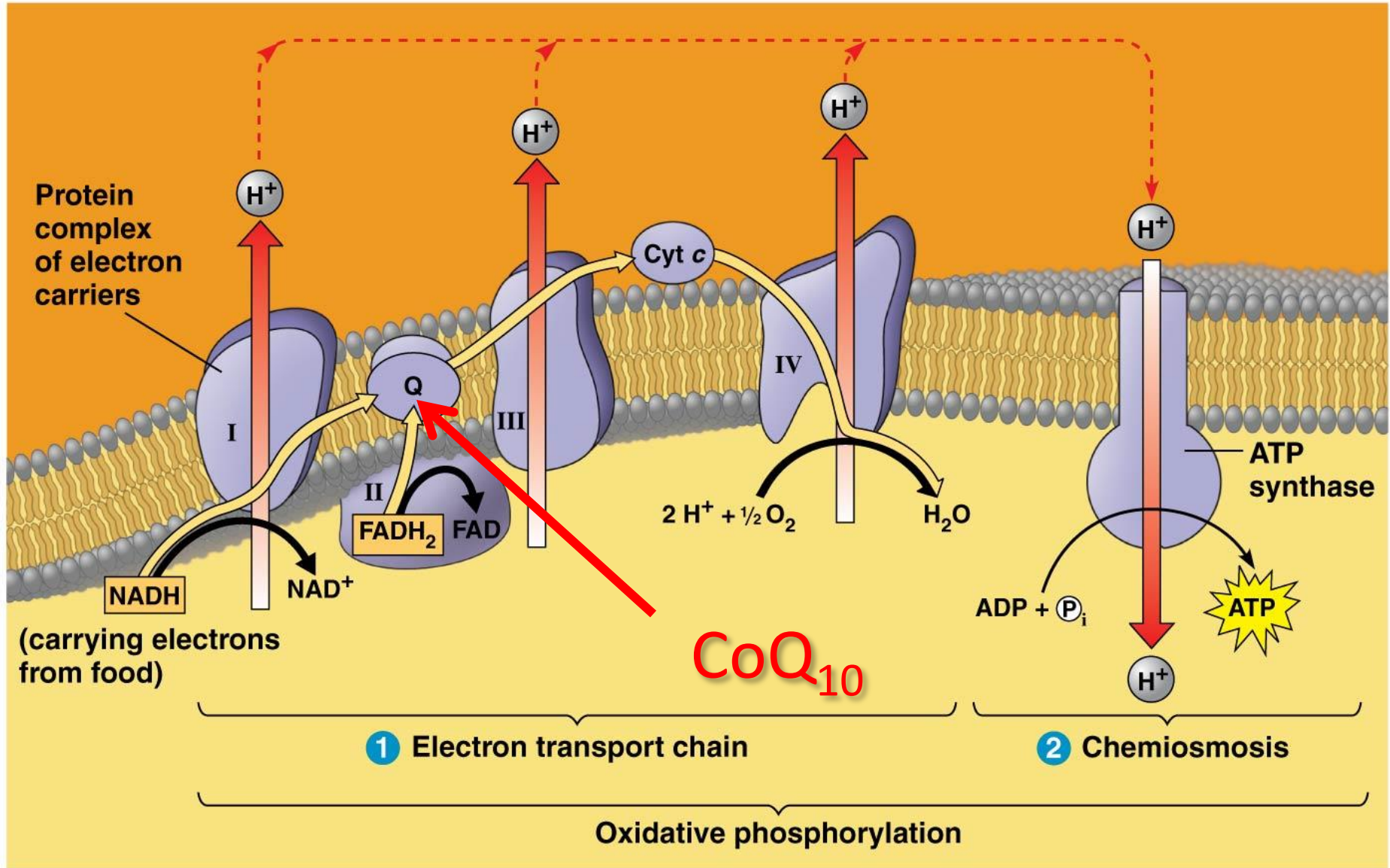




- Uno dei principali organelli della cellula EUCARIOTE (1000 per cellula)
- Possiede il proprio corredo genico indipendente
- Sede di importanti pathway biochimici → **produzione ATP**
 - Ciclo di Krebs
 - **Fosforilazione ossidativa / catena di trasporto degli elettroni**
- **Intensa produzione di ROS**



Catena trasporto elettroni /fosforilazione ossidativa





Attività antiossidante



In vitro

- Misura del potenziale antiossidante *in-vitro*
- Confronto con vitamina E ed Ubichinone
Cervellati, Greco, 2016

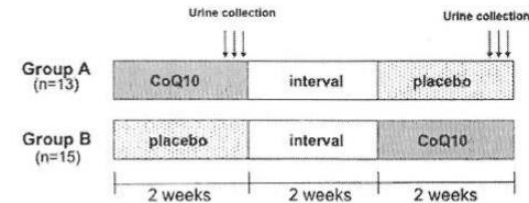
Compound	TEAC [mM equiv. Trolox]	DPPH [mM equiv. Trolox]	FRAP [mM equiv. Fe(II)]
Coenzyme Q10	none	none	negligible
Ubiquinol QH ₂	0.92 ± 0.02 ^a x 1.8	0.91 ± 0.02 x 1.3	2.19 ± 0.07 x 2.3
Vitamin E	0.52 ± 0.02	0.70 ± 0.02	0.97 ± 0.02
Vitamin E acetate	none	none	none

- ✓ Q10 ossidato non ha potere antiossidante *per se*
- ✓ Ubichinolo ha mediamente il doppio del potenziale antiossidante della vitamina E
- ✓ Composto fortemente antiossidante/riducente
- ✓ Vit. E acetato non ha potere antiossidante perché gruppo fenolico è esterificato

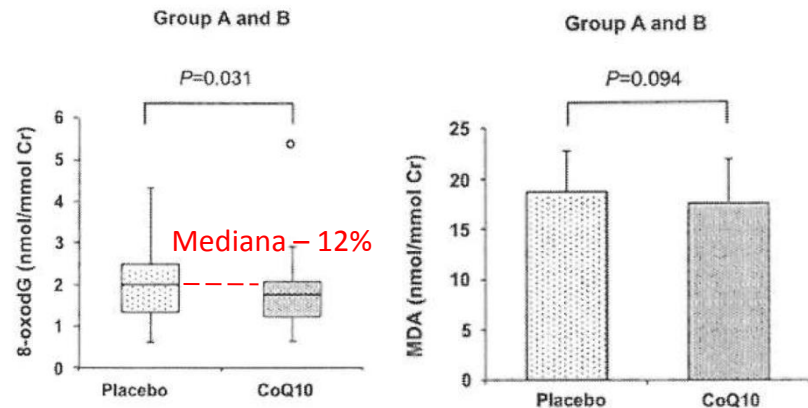
In vivo

- Misura del potenziale antiossidante *in-vivo*
- Test 8-oxodG (ox. DNA) e MDA (ox. lipidi) nelle urine.

Ito et al., 2014



100 mg/die Ubichinolo (28 soggetti giovani)
8-Oxo-2'-deoxyguanosine e malondialdeide sono biomarker di stress ossidativo

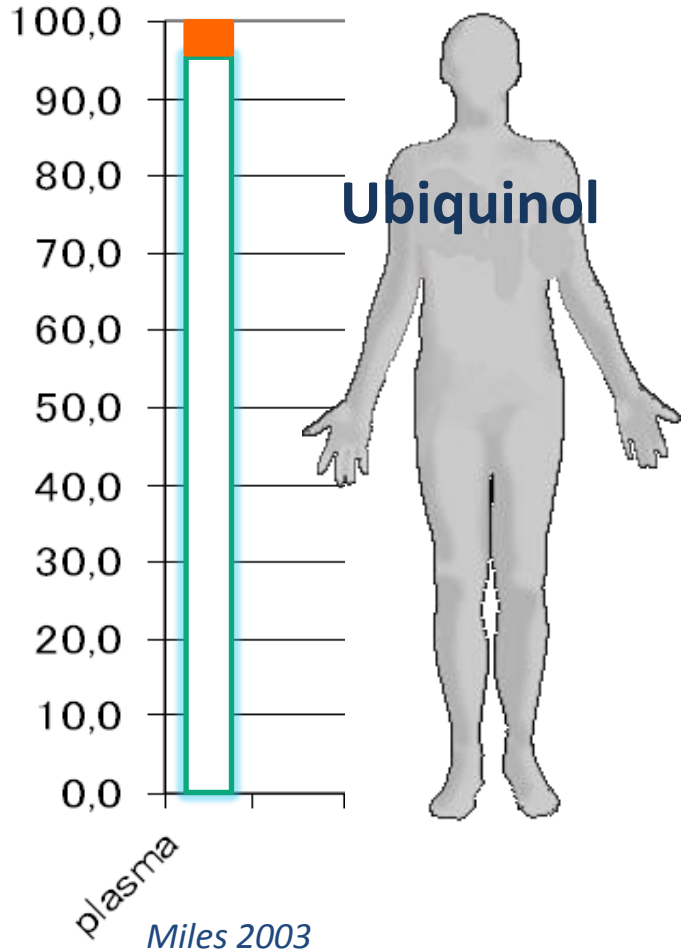




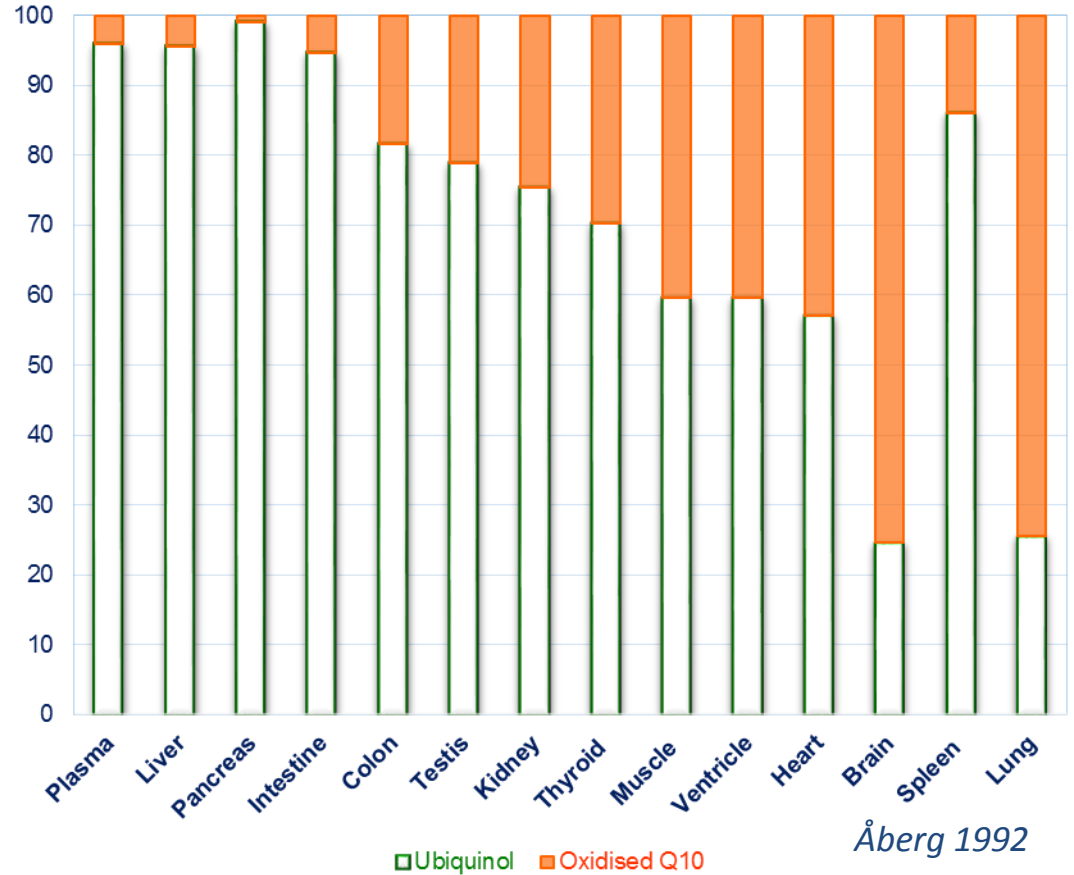
Prevalenza ubiquinolo nell'organismo



Ubiquinol %



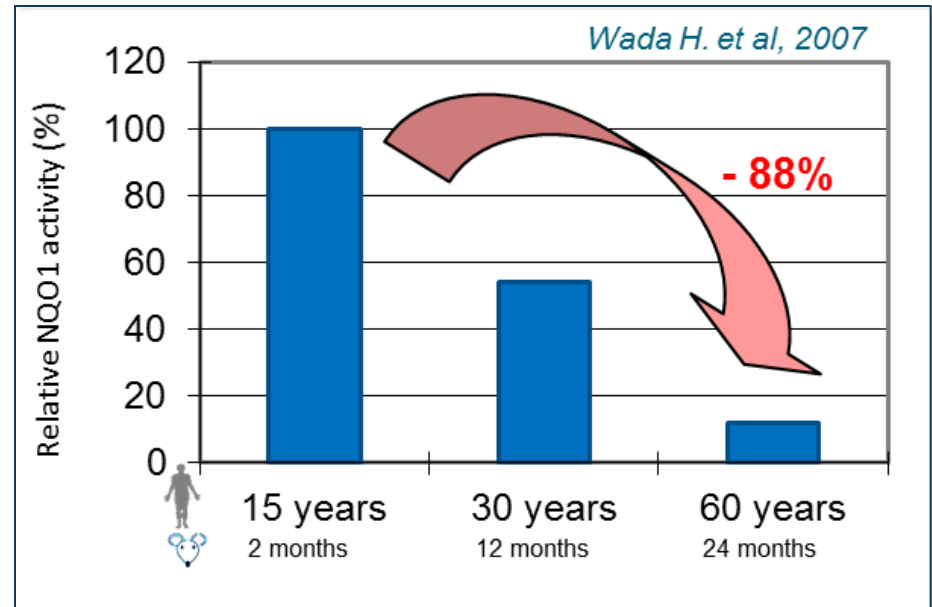
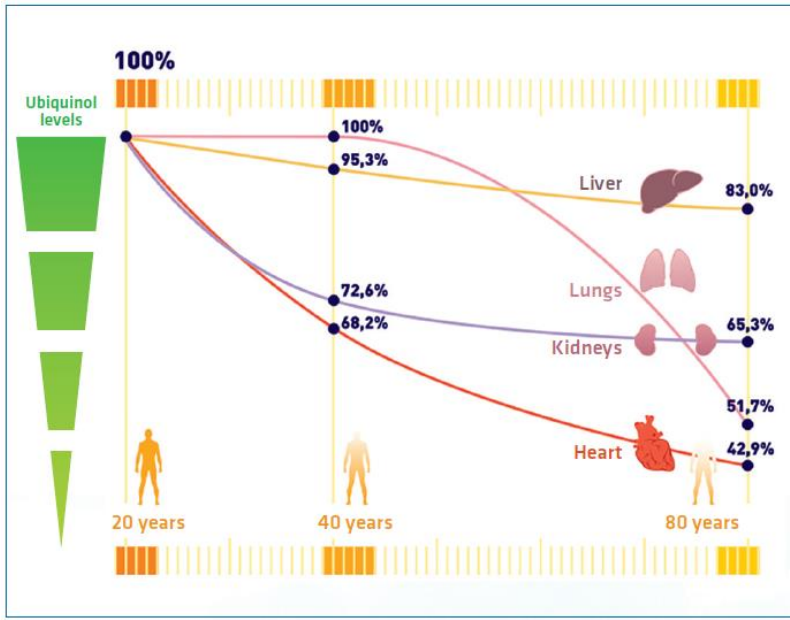
%Ubiquinol



Mediamente >80% CoQ₁₀ nell'organismo è nello stato ridotto (Ubichinolo)



Invecchiamento



Evidenze sperimentali mostrano che con il passare degli anni si riduce il pool di CoQ10 nell'organismo.

Biosintesi fisiologica è al **massimo** nella 2° decade della vita; cala dai 40 anni in avanti.



Supplementazione - **ma nella forma giusta!**

Modelli animali mostrano che i sistemi enzimatici di conversione Q10 → QH (ex. NQO1, enzima detossificante e che risponde a fenomeni ossidativi) si riducono nel tempo



Kaneka - Ubichinolo commerciale



Da KANEKA Q10™ ...

Pioniere nella produzione di CoQ₁₀ NATURALE dal 1977 e ad oggi unica referenza per l'uso pharma

- 100% CoQ₁₀ NATURALE, solo isomero TRANS (bio-identico al CoQ₁₀ endogeno)
- Processo produttivo esclusivo per fermentazione di lieviti
- GMO free (origine e materie prime)
- GMP/FDA Pharma certified
- Kosher
- Il CoQ₁₀ con più ricerca alle spalle

... a KANEKA Ubiquinol™

A partire dal 2007, la forma **RIDOTTA** e attiva del CoQ₁₀: UBICHINOLO

KANEKA

KANEKA CORPORATION – OSAKA

Più di 8500 dipendenti (10% ricercatori)

4.2 miliardi \$ fatturato

Differenti settori produttivi:

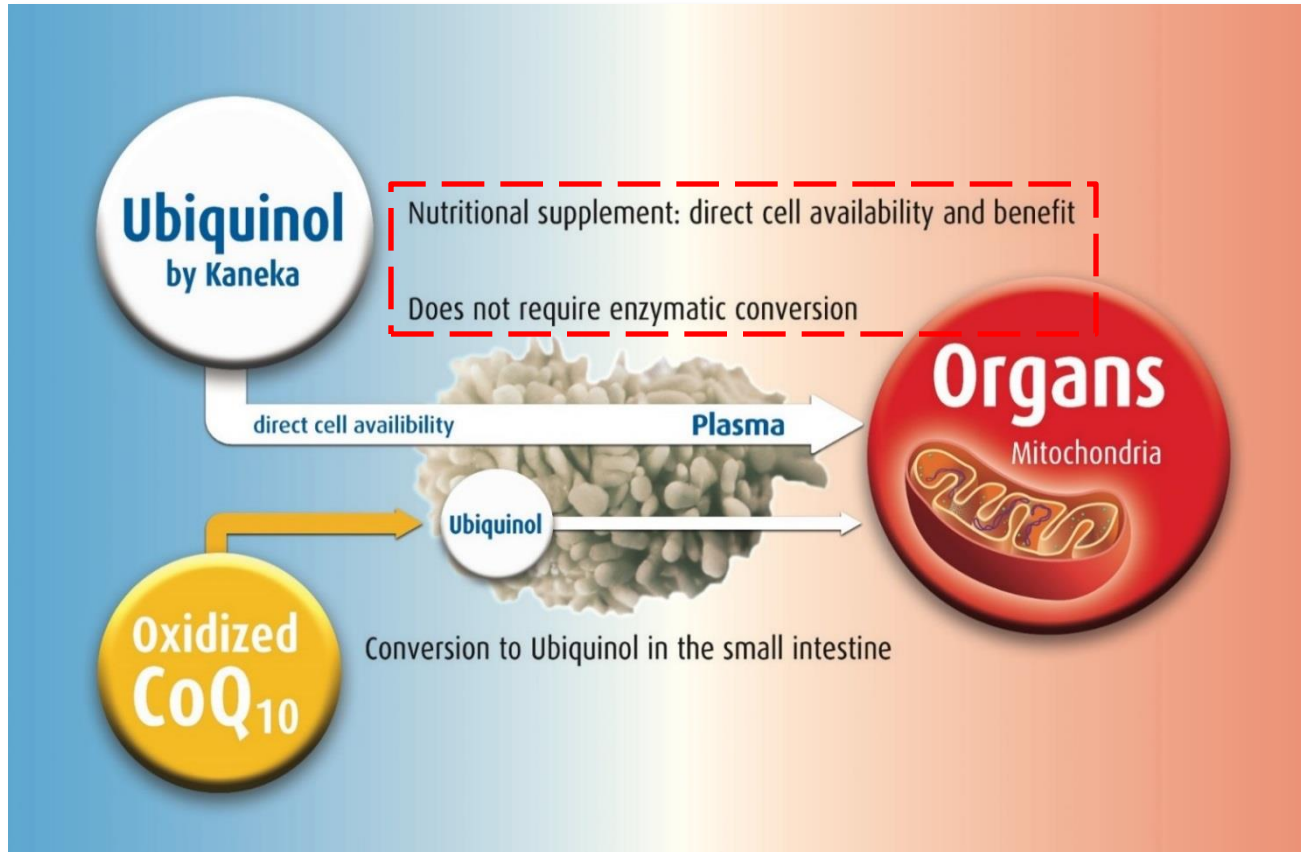
- prodotti chimici e plastici
- fibre sintetiche ed elettronica
- prodotti *life sciences*



Kaneka - Ubichinolo



Perché è consigliabile somministrare direttamente Ubichinolo...



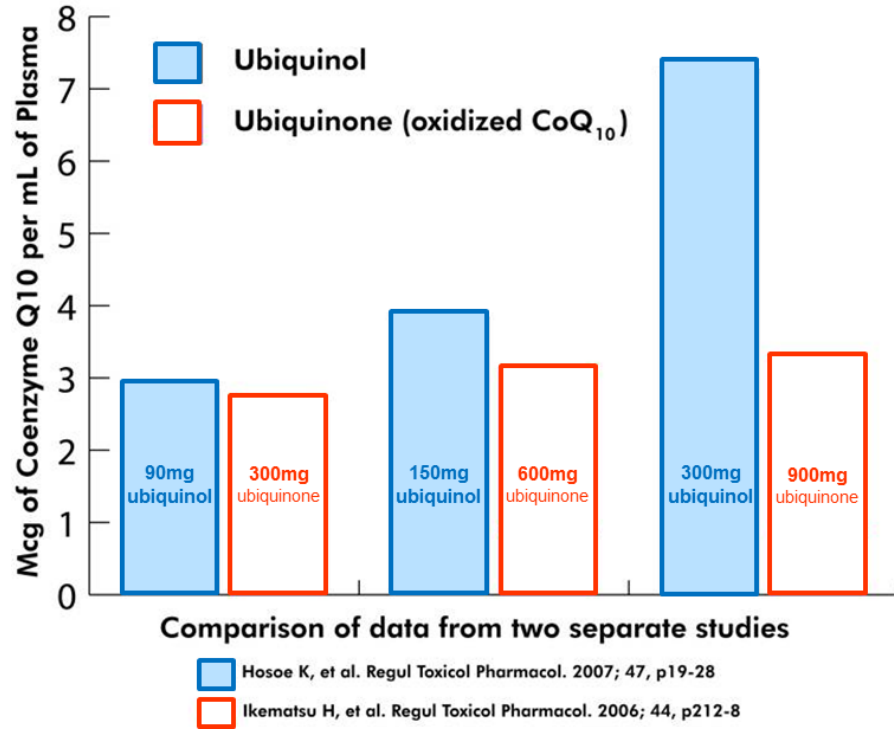
È la forma subito disponibile nella forma antiossidante ma anche...



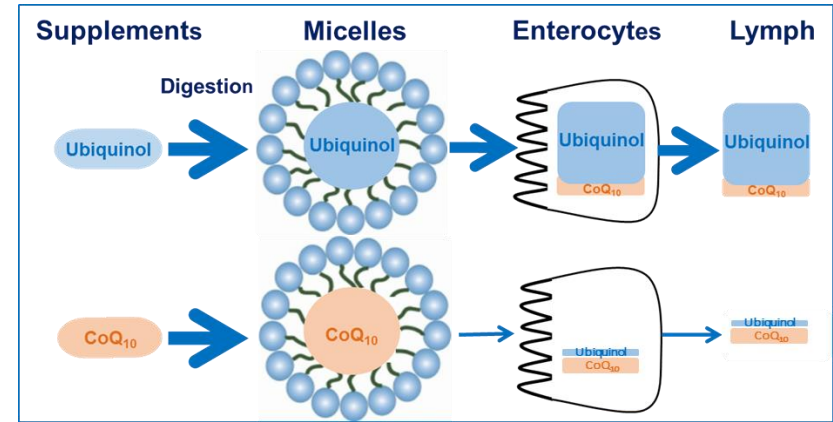
Biodisponibilità e assorbimento



Superiore biodisponibilità dell'Ubichinolo è stata provata sperimentalmente

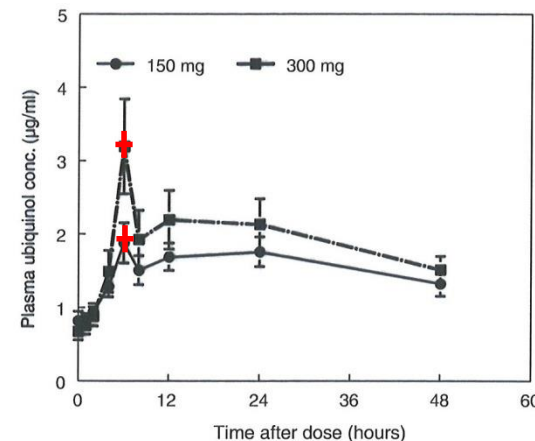


Somministrazione Ubichinolo incrementa di maggiormente il pool di CoQ₁₀ plasmatico rispetto a ubidecarenone



Failla M. et al., 8° conference of the international CoQ₁₀ Association

Superiore biodisponibilità: >micellarizzazione a livello intestinale, >uptake e >trasporto trans-epiteliale rispetto a ubidecarenone



Ubichinolo supera tratto gastrico; picco di assorbimento a 6 ore

Fig. 1. Mean plasma ubiquinol concentration-time curves after single oral administration of ubiquinol to healthy volunteers. Each point represents the mean \pm SEM of 10 subjects (150 mg) or 5 subjects (300 mg).

K. Hosoe et al. Regulatory and Toxicology and Pharmacology 47 (2007) 19-28



Ubichinolo e salute



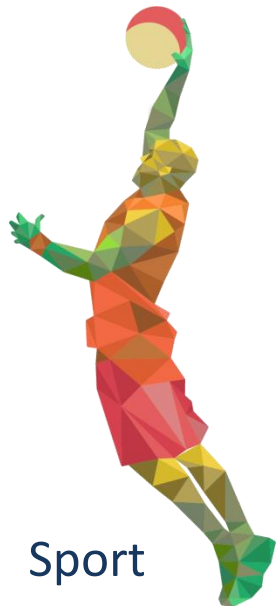
Energia e QOL



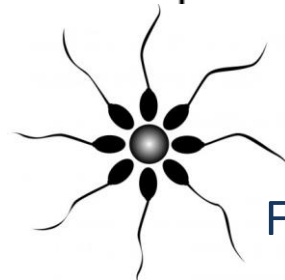
CH₃O



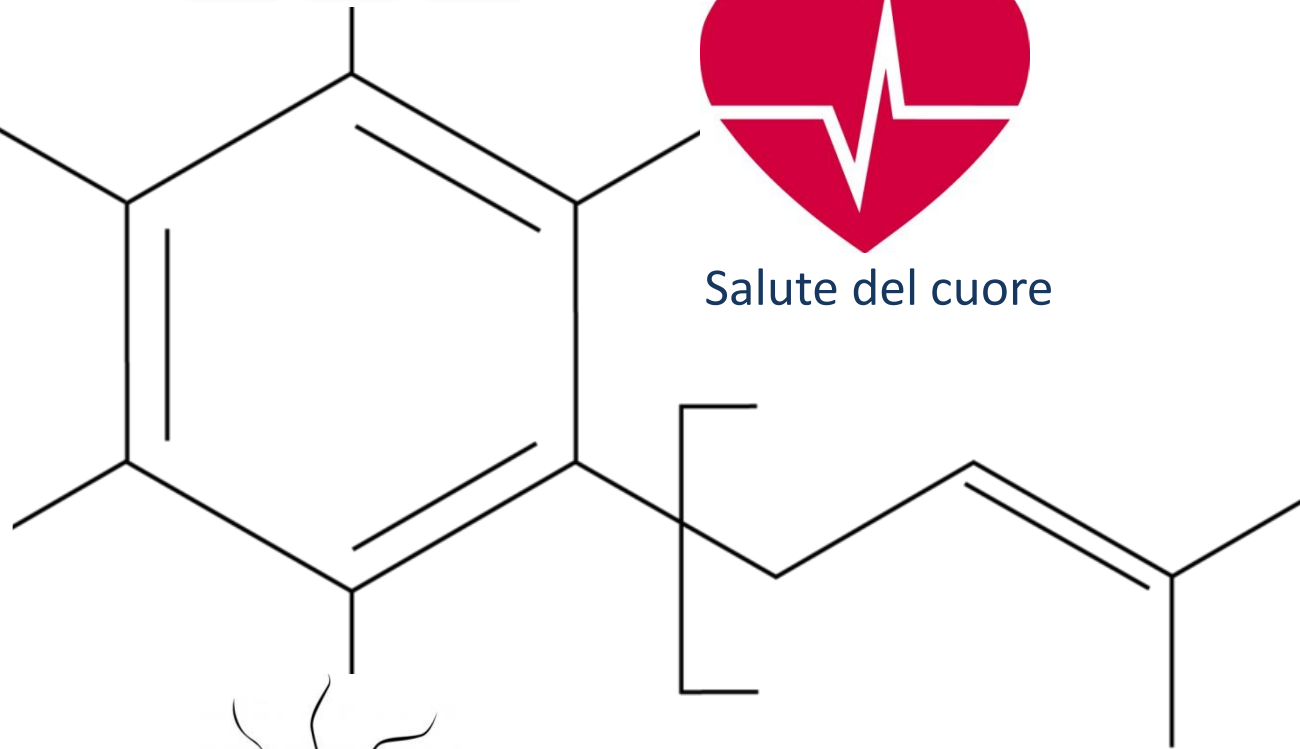
Salute del cuore



Sport



Fertilità maschile





Energia e QOL



Ubichinolo ed energia



CoQ₁₀/**Ubichinolo** è una molecola centrale nell'energetica delle cellule
→ **impatto su energia e Quality of Life**

- favorisce attività mitocondriale
- previene fenomeni di invecchiamento dovuti a squilibri ossidativi
- accelera e favorisce attività metabolica cellulare
 - importante soprattutto in età avanzata
- a livello del SN stimola attività neuronali e può prevenire degenerazioni
- **Carenza** della molecola durante invecchiamento o in determinati casi patologici può generare **disfunzioni cellulari in ambito neurologico e neuromuscolare**. È presumibile che integrazione possa aiutare a contrastare questi fenomeni

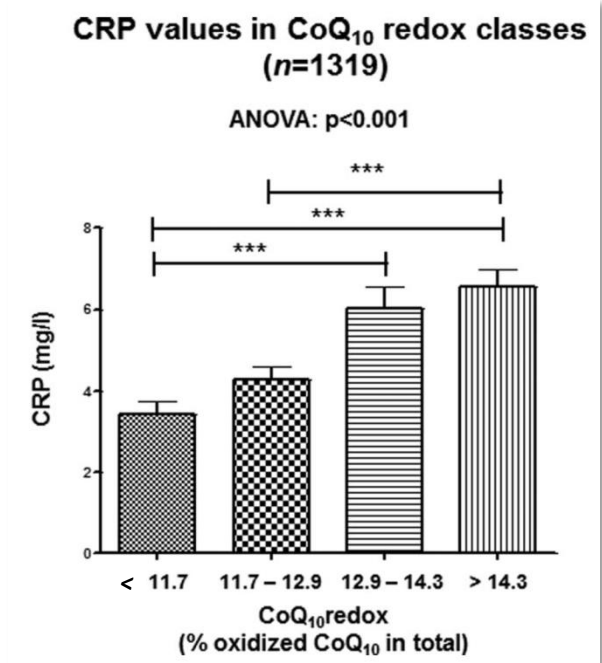
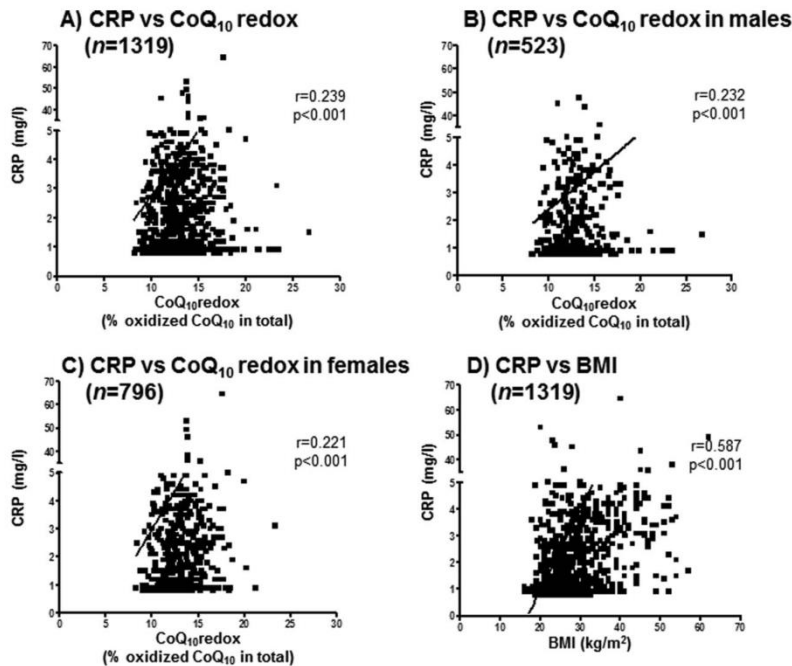


Ubichinolo ed infiammazione



Fischer et al., 2016: Coenzyme Q₁₀ redox state predicts the concentration of c-reactive protein in a large caucasian cohort

Individuata una correlazione significativa in ampio campione tra rapporto Q₁₀ ox/red e valore di proteina c-reattiva





Ubichinolo e senescenza



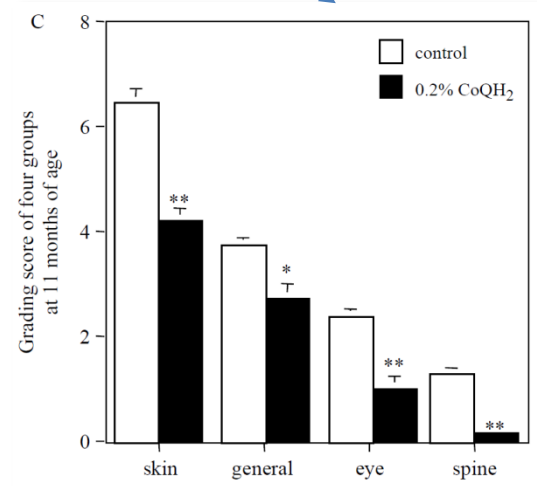
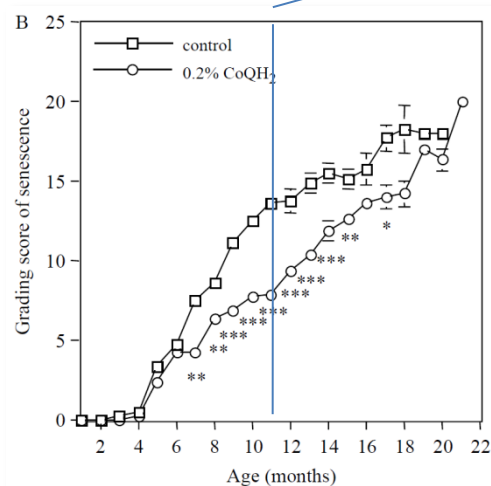
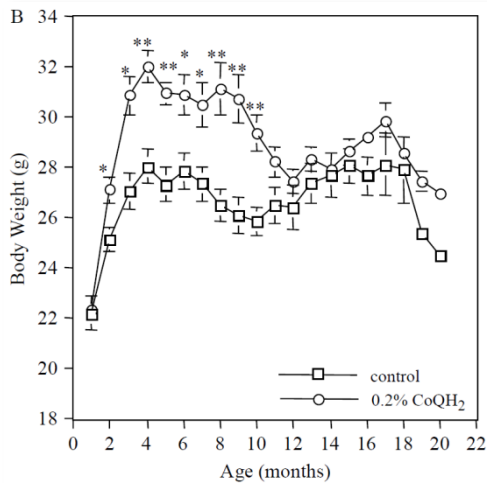
Studi in modello animale: ubiquinolo rallenta la senescenza in topi

Yan et al., 2006, Reduced coenzyme Q10 supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice

Topi SAMP: topi che crescono regolarmente ma soggetti a senescenza accelerata.

Somministrazione di Ubichinolo:

- ✓ diminuisce il punteggio di quantificazione senescenza
- ✓ aumenta peso medio





Ubichinolo ed energia



*Watanabe, 2008 – The Effect of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol) on QOL improvement **in the Elderly** (avg. 78-80 anni)*

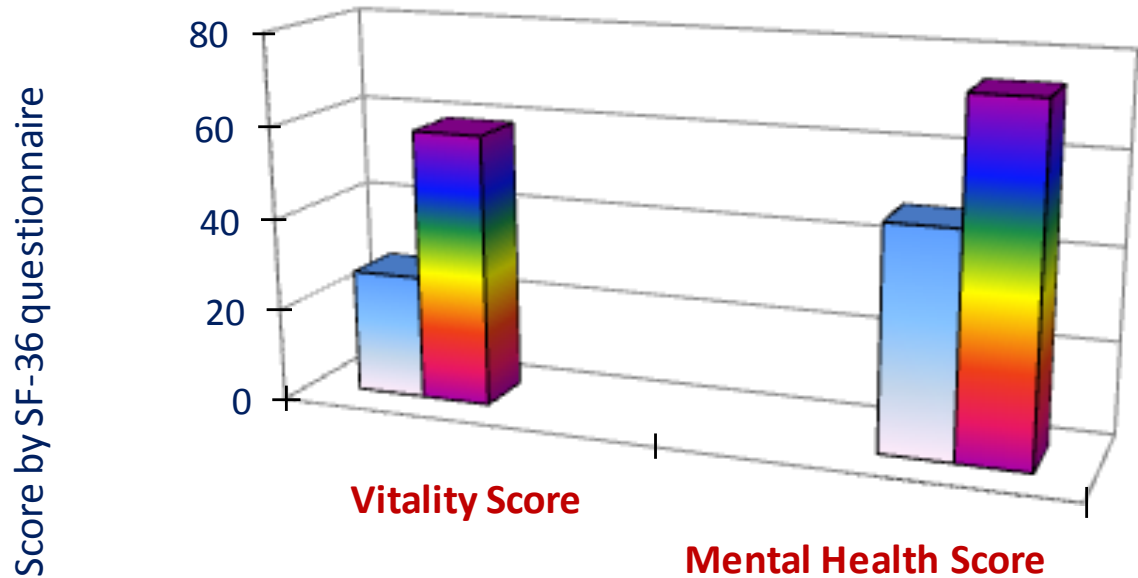
Effetto somministrazione **100 mg/die Ubichinolo** per **6 mesi** su parametri QOL

Effetto significativo su punteggi di vitalità e benessere mentale.

Altri parametri come stato fisico e salute generale non modificati.

Q₁₀ plasmatico ridotto (medio)
0.83 → 3.15 µg/mL

Valori Q₁₀ medi aumentati mediamente di 4 volte



- BEFORE Ubiquinol Intake
- AFTER Ubiquinol Intake



Ubichinolo ed affaticamento



Affaticamento: sensazione soggettiva (sintomo) di stanchezza ad insorgenza graduale.

Sindrome da fatica cronica (CFS): malattia sistemica complessa caratterizzata da una profonda stanchezza, disfunzioni cognitive, alterazioni del sonno, manifestazioni autonome, dolore e altri sintomi.

Eziologia multifattoriale oggetto di studio. Soggetti affetti da CFS possono presentare livelli plasmatici di CoQ₁₀ notevolmente più bassi dei soggetti sani (deficienza) .

Gruppo *Watanabe/Fukuda*:

1. Open trial: 150 mg/die, 8wk, 20 soggetti: aumento livelli plasmatici e miglioramento sintomatologia: depressione, tempo di sonno, punteggi di operazioni aritmetiche
2. RCT doppio cieco, 150 mg/die, 12wk, 31 soggetti (14 ubichinolo, 17 placebo): **aumento di 4 volte del livello del CoQ10 plasmatico; miglioramento funzione nervosa, qualità del sonno, task aritmetici e sintomi dell'affaticamento.**



Area cardiovascolare



Area cardiovascolare



Impiego storico CoQ₁₀ → **area cardiovascolare**

CoQ₁₀ → agisce come una vitamina per il cuore. Muscolo cardiaco ha **un'elevata richiesta energetica** (ATP) ed è potenzialmente **sensibile al danno ossidativo**.

Molta letteratura indica storicamente questa molecola come un sostegno importante alla funzione cardiaca.

Impiegata sia come farmaco sia come terapia clinica: es. **INSUFFICIENZA CARDIACA**

Osservazioni da studi clinici

• *osservata una ridotta concentrazione di CoQ₁₀ nel tessuto del miocardio in soggetti con insufficienza cardiaca*

• *correla con gravità dei sintomi e grado di disfunzione ventricolare*

• *Supporto energetico* CoQ₁₀ ha mostrato di essere predittore per mortalità HF

• *meta-analisi di studi RCT hanno indicato che CoQ₁₀ ha influenza positiva su frazione di eiezione e*

Ubichinolo

> biodisponibilità

Scavenger ROS



Area cardiovascolare



Langsjoen, 2008 – case study

Somministrazione di CoQ₁₀ per compensare insufficienza cardiaca

- 7 soggetti con diverse storie cliniche ma tutti *non-responders* a ubiquinone (lunga somministrazione, anni)
- livelli **sub-ottimali** di CoQ₁₀ plasmatico (avg 1.6 µg/mL)
- **[CoQ₁₀] terapeut. > 3.5 µg/mL**

Test della **frazione di eiezione (EF)**: misura (%) della quantità di sangue che lascia il cuore ad ogni contrazione

→ **indice del livello di insufficienza cardiaca** EF > 55% → normale

Classificazione NYHA: stadi di gravità dell'insufficienza cardiaca

Switch da CoQ₁₀ a ubiquinolo nei soggetti che non hanno avuto benefici da ubiquinone



Area cardiovascolare



Risultati:

Dose media	[CoQ ₁₀] plasmatico medio	Frazione di eiezione media	Class. NYHA
450 mg Q ₁₀	1,6 µg/mL	22%	IV
580 mg Ubichinolo	6,5 µg/mL	39%	II

New York Heart Association (NYHA) Classification of Heart Failure

Class	Patient Symptoms
Class I (Mild)	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class II (Mild)	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class III (Moderate)	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class IV (Severe)	Unable to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea) are present at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.



Area cardiovascolare



Langsjoen, 2010 – follow up strategia di puntare ad incrementare CoQ₁₀ plasmatico con Ubichinolo

Switch CoQ₁₀ tradizionale → Ubichinolo

Primi 29 pazienti fino al 2009:



N=29	Dose giornaliera media	[CoQ ₁₀] plasm.	EF media	Class. NYHA
Q ₁₀ tradizionale	384 mg	2,9 µg/mL	40,9%	2,5
Ubichinolo	334 mg	5,3 µg/mL	47,8%	1,6

+ 17% EF

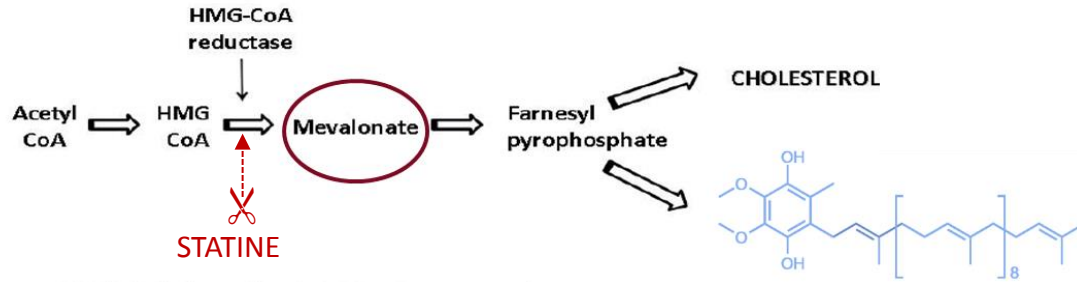
Situazione al 2010:

308 pazienti trattati con Ubichinone (avg. 304 mg/die): 3.4 µg/mL

187 pazienti trattati con Ubichinolo (avg. 276 mg/die): 4.3 µg/mL



Area cardiovascolare / statine

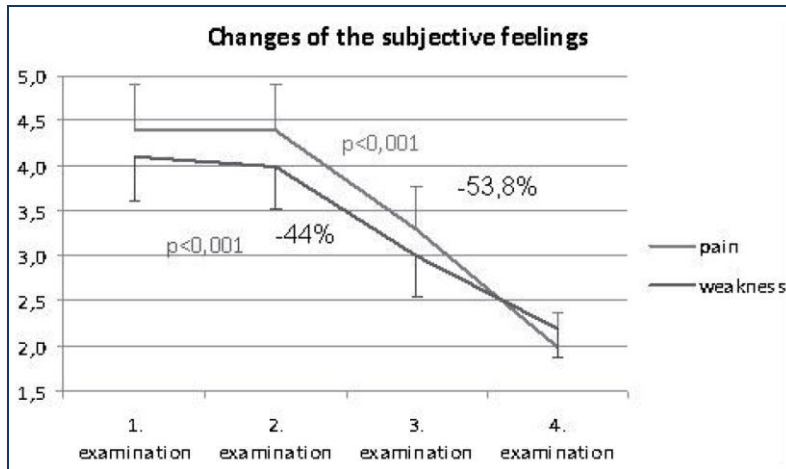


- Assunzione di statine: frequenti fenomeni di affaticamento e miopatie (anche cardio) fino al **10-15% dei casi**
- Pathway biosintesi colesterolo e CoQ₁₀ hanno **step in comune**
- **Statine bloccano entrambe le vie**

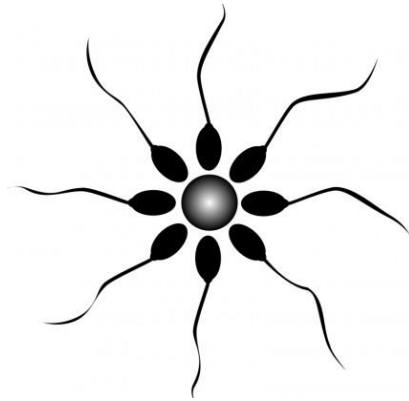
Zlatohlavek, 2012

Effect of Coenzyme Q10 (in the Ubiquinol form) in statin myopathy

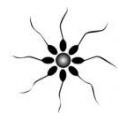
28 soggetti con miopatia, sotto diversi trattamenti con statine
6 mesi Ubichinolo, 60 mg/die



- Aumento livelli di CoQ10 plasmatico
✓ da 0.9 µg/ml a 2.66 µg/ml
- Riduzione della percezione del dolore (-54%)
- Riduzione della debolezza muscolare (-44%)



Fertilità maschile

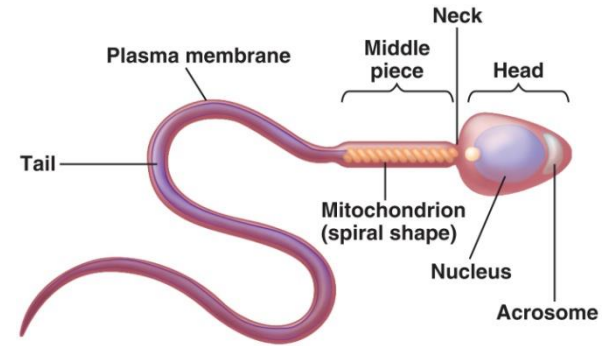


Fertilità maschile



Spermatozoi

- cellule **particolarmente mobili**
- cellule **semplici ma con forte attività metabolica**
- caratterizzate da **membrane molto fluide**



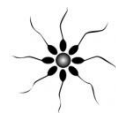
Possibile causa di infertilità idiopatica

- ROS non disinnescati nel liquido seminale danneggiano macromolecole
- compromissione di vitalità, motilità e morfologia cellulare

Possibile riduzione dell'efficienza di fecondazione

UBICHINOLO:

- ✓ **SUPPORTA METABOLISMO E RICHIESTE ENERGETICHE (PRODUZIONE ATP)**
- ✓ **ESERCITA SCAVENGING DEI ROS MEDIANTE FUNZIONE ANTIOSSIDANTE**



Fertilità maschile



Safarinejad, 2012, Journal of Urology

Studio randomizzato,
controllato con placebo
in doppio cieco

228 soggetti con infertilità idiopatica

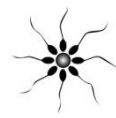
- motilità subottimale
- densità subottimale
- morfologia subottimale

Trattamento di 26 wk, WO di 12 wk
200 mg/die Ubichinolo / placebo

	26-Wk Ubiquinol	p Value*	26-Wk Placebo	p Value*	38-Wk Ubiquinol	p Value†	38-Wk Placebo	p Value†	p Value‡
Mean ± SD semen parameters:									
Ejaculate vol (ml)	2.6 ± 1.4	0.1	2.7 ± 1.6	0.1	2.7 ± 1.4	0.1	2.7 ± 1.3	0.1	0.1
Total sperm count (10 ⁶)	62.6 ± 15.8	0.006	44.7 ± 11.8	0.22	54.3 ± 11.7	0.01	45.1 ± 11.5	0.17	0.02
Sperm density (10 ⁶ /ml)	28.7 ± 4.6	0.005	16.8 ± 4.4	0.67	22.4 ± 4.2	0.03	16.2 ± 3.7	0.65	0.03
Sperm motility (% motile)	35.8 ± 2.7	0.008	25.4 ± 2.1	0.17	31.2 ± 2.4	0.04	25.8 ± 2.2	0.32	0.03
Strict morphology (% normal)	17.6 ± 4.4	0.01	14.8 ± 4.1	0.76	15.2 ± 4.1	0.03	14.4 ± 4.8	0.91	0.09

Densità vs baseline: **+ 81.6%**
 Motilità “ **+ 31.7%**
 Morfologia “ **+ 24%**

- Placebo indistinguibile dalla baseline
- Effetto ubichinolo visibile ancora dopo 12 wks di WO
- Anche **potenziale antiossidante del liquido seminale** aumenta



Fertilità maschile

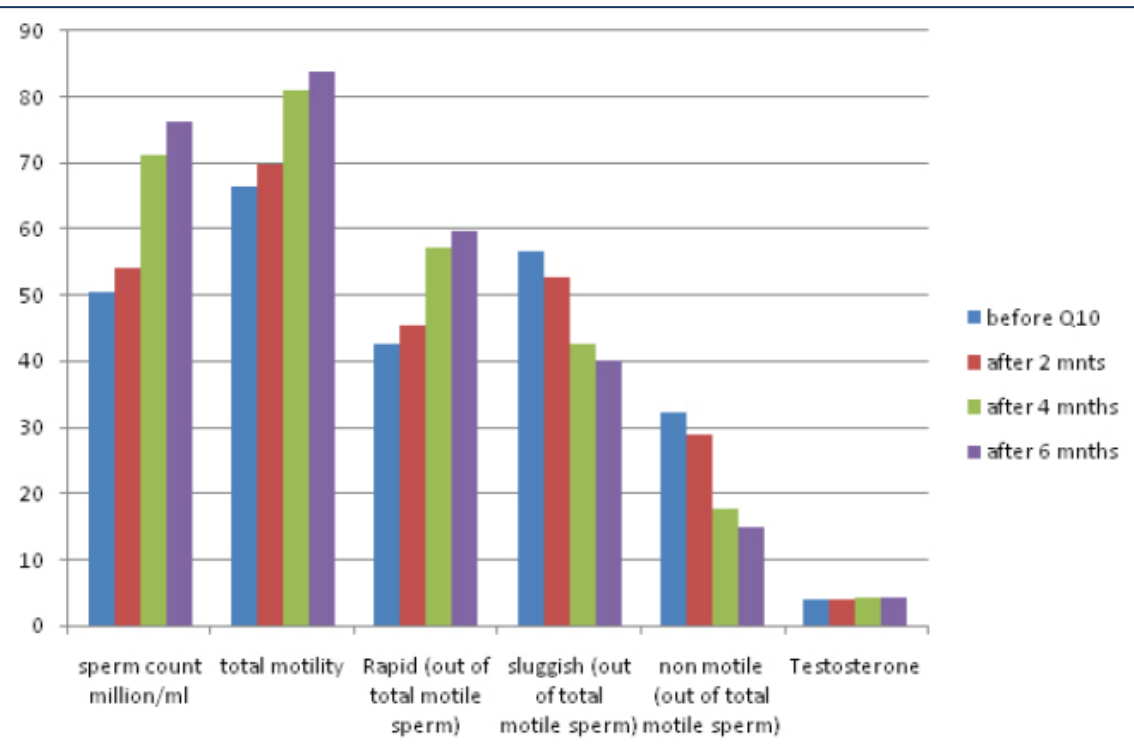


Thakur, 2015, JCDR

Studio clinico open label
non controllato

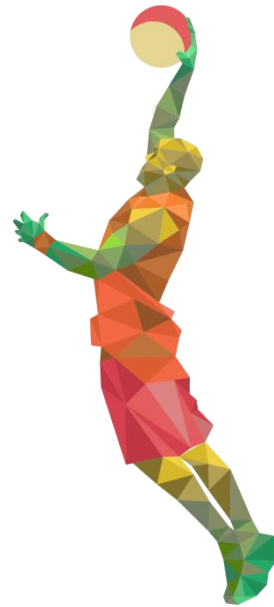
60 soggetti non fertili con oligospermia,
età compresa tra 20-40 anni

Trattamento di 6 mesi
150 mg/die Ubichinolo



Conta spermatozoi: **+ 53%**
 Motilità **+ 26%**
 → sperm. rapidi **+41%**
 → sperm. lenti **-29%**
 → sperm. fermi **-55%**

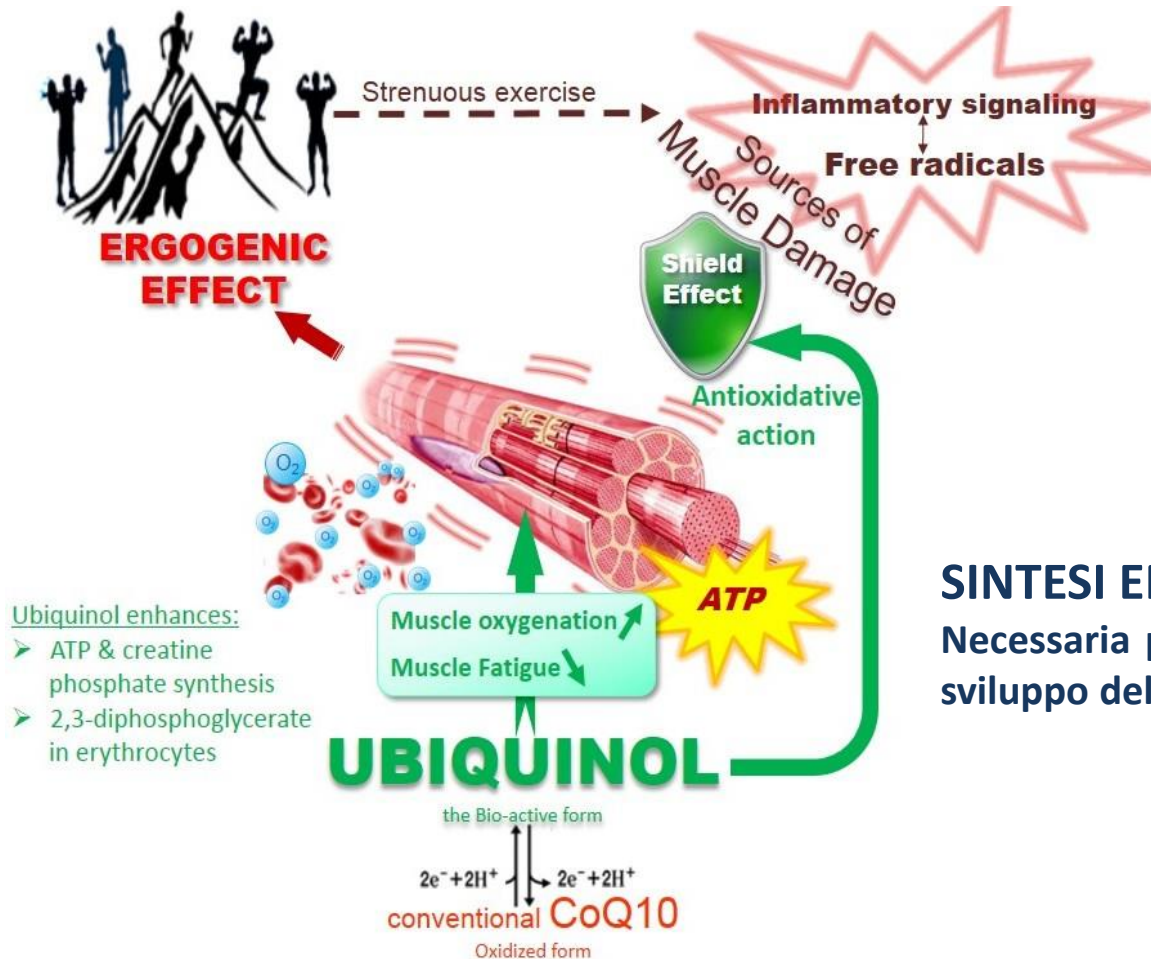
UBICHINOLO SI CONFIGURA
 COME SOSTEGNO ALLA
 FERTILITÀ MASCHILE



Sport



Ubichinolo e sport



ATTIVITÀ A DUPLICE LIVELLO

SINTESI ENERGIA

Necessaria per la performance e lo sviluppo della massa muscolare

SCHERMO DAI ROS

Generati durante l'intenso sforzo durante la prestazione sportiva

Ubichinolo non è una sostanza dopante secondo WADA



Ubichinolo e sport

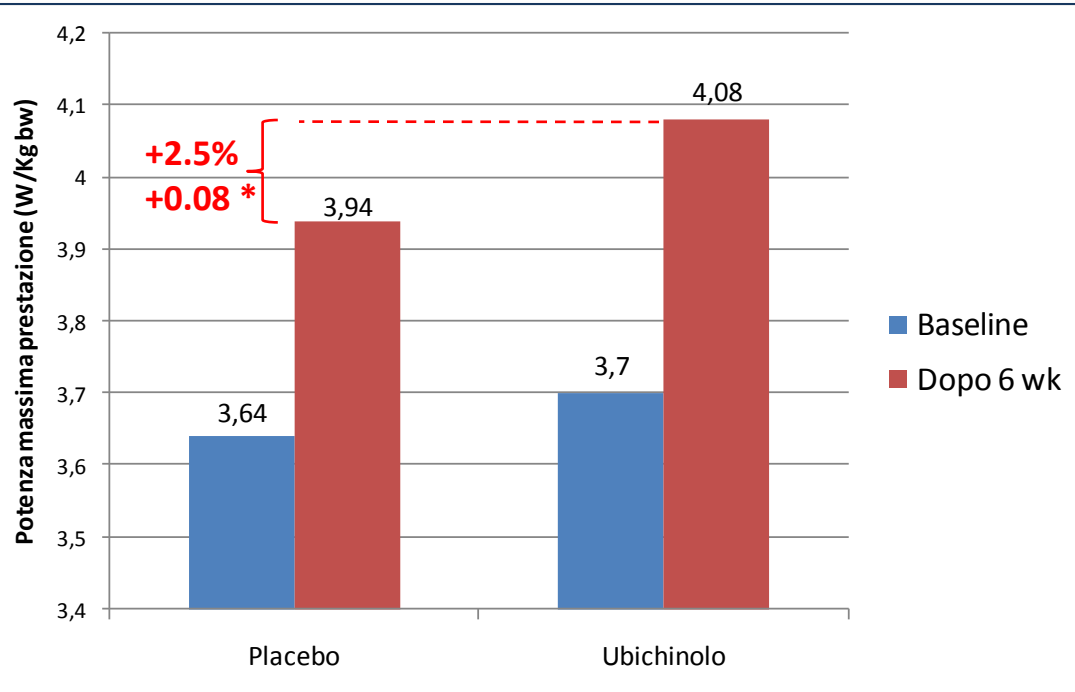


Alf, 2013, Journal of the International Society of Sports Nutrition

100 giovani atleti tedeschi in **preparazione per Giochi Olimpici di Londra 2012**

Studio randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco

Trattamento di **6 wk**, **300 mg/die** Ubichinolo o placebo
Test della massima potenza al cicloergometro



Ubichinolo conferisce **un extra-beneficio di performance** rispetto all'allenamento

A questo livello, differenze di questa entità possono essere **molto significative**



Ubichinolo e sport



Tiano et al., in press – 8° conferenza ICQA

Studio in doppio cieco, controllato con placebo, crossover

21 soggetti, giocatori di rugby

Ubichinolo 200 mg/die o placebo

3 wk + 2 wk WO + 3 wk crossover

Dopo suppl. 40 min corsa al 75% su tapis roulant

Misura pre e post sforzo di **marker dello stress muscolare** (mioglobina/creatina kinasi), **CoQ₁₀ plasmatico**, **funzione mitocondriale, ROS...**

➤ Attività fisica riduce pool Q₁₀ plasmatico e aumenta marker sforzo

Ubichinolo

✓ Compensa riduzione di Q₁₀

✓ Favorisce miglioramento stato ossidativo cellulare

✓ Favorisce funzionalità mitocondriale

• Non visibile effetto sui marker stress





Technicalities...



Disponibile come

- ✓ Materia prima in polvere
- ✓ Capsule già pronte (50 o 100 mg)
- ✓ Polvere microincapsulata/stabilizzata al 30%, con destrina, gomma arabica, lecitina e acido ascorbico. **Protezione dall'ossidazione.**



Polvere: ideale per capsule gelatina molle

Polvere microincapsulata: ideale per compresse, capsule dure, sachet

Ammesso esplicitamente dal Ministero della Salute

Dosaggio massimo 200 mg/die



Grazie per l'attenzione!

francesco.zerilli@cofamispa.it