

Expertise zur neuen Formulierung von Coenzym Q10 als Contox® 3 Spray mit hoher biologischer Verfügbarkeit

Einführung:

Coenzym Q10 ist ein vitaminähnliches Nahrungsergänzungsmittel, das bekanntermaßen eine bedeutsame Rolle in der zellulären Energieproduktion inne hat. Es ist auch unter dem Namen Ubiquinon bekannt, weil seine chemische Struktur ähnlich der Quinone und es ubiquitär, d.h. in allen Zellen nachzuweisen ist. Hier stellt es den „Treibstoff“ für die Mitochondrien wobei diese in einer Anzahl von bis zu 1500 in jeder Zelle anzutreffen sind.

Wirkungsweise von Q10

Die wichtigste Funktion von Q10 im Organismus besteht in der zellulären Bereitstellung von Energie. Es ist somit die kritische Komponente der mitochondrialen Funktion und ist in jeder Zelle des Menschen nachweisbar (1). Während die Mitochondrien als die Energielieferanten der Zelle angesehen werden können, die biologische Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) herstellen, ist Q10 der hierzu notwendige Treibstoff. Q10 ist aber auch ein wirkungsstarker Antioxidans, indem es Zellen und Gewebe vor aggressiven, freien Sauerstoffradikalen schützt (1) (2). Im Rahmen der zellulären Funktion ist es jedoch das Schlüsselement in der Kette des Elektronentransports in den Mitochondrien (die sog. Atmungskette), wobei Energie über eine oxydative Phosphorylierung aus den Grundstoffen Fettsäuren, Eiweiß-, und Kohlenhydraten umgewandelt wird. Die hierbei entstehende Energie in Form von Adenosintriphosphat dient dazu, die zelluläre Maschinerie aller biosynthetischen Prozesse am Laufen zu halten. Q10 stellt im Rahmen der Elektronenübertragung ein essentieller Cofaktor in der Reihe der Enzymkomplexe I, II und III dar (3).

Hierbei transportiert Q10 im Rahmen seines Redoxpotentials (Reduktion/Oxydation) das Elektron vom Komplex I (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid Dehydrogenase), dem Komplex II (Succinatdehydrogenase) auf den Komplex III (Ubichinon Cytochrom C-Reduktase). Speziell bei diesen Vorgang der Elektronenübertragung entsteht das lebenswichtige ATP, so dass Q10 als der Schlüsselfaktor im zellulären Energiehaushalt angesehen werden kann.

Die heutige westliche Nahrung enthält durchschnittlich nur 5mg an Q10 wodurch nur ein geringer Anteil des Bedarf an lebensnotwendiges Q10 gedeckt wird (4). Und während der junge Erwachsene keine Supplementierung benötigt, weil er in der Lage ist Q10 selber zu synthetisieren, besteht ein erhöhter Bedarf beim körperlich-aktiven Erwachsenen. Dagegen ist der Bedarf beim alten Menschen wegen der ungenügender Eigensynthese besonders hoch ist. Dies zumal die Produktion von Q10 mit zunehmendem Alter stetig abnimmt (5).

Physikochemische Eigenschaften von Q10

Q10 weist eine biphasische Absorption unter oraler Aufnahme auf. Nach einer Initialen Spitzenkonzentration innerhalb der 5-6 h, tritt ein weiterer Konzentrationsanstieg im Blut nach 24 h auf. Dieser zweite Anstieg beruht aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine Redistribution (Umverteilung) von Q10 aus der Leber zurück in den Kreislauf. Nimmt man jedoch ein in Lipide gelöste Formulierung von Q10, so kommt es zu einer Resorptionsverbesserung mit höheren Blutplasmaspiegeln. Extrem hohe Dosen (>300 mg) führen dagegen nicht zu einer Resorptionsverbesserung, weil mit steigenden Dosen es zu einer nichtlinearen Resorption mit abnehmenden Resorptionsquoten kommt (6). Die Halbwertszeit von Q10, d.h. die Zeitspanne, in der der Plasmaspiegel um die Hälfte abgefallen ist, beträgt bei Q10 30-50 h. Hieraus ist abzuleiten, dass über einen längeren

Zeitraum konstante Wirkspiegel im Blut aufrecht erhalten werden. Die Clearance, d.h., die Elimination von Q10 aus dem Blut beträgt 0.06-1.3 L/h.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, liegt der größte Nachteil der in Kapseln abgefüllten Q10 Formulierungen, in der schlechten Solubilisierung mit einer daraus sich ergebenden geringen Grad an Bioverfügbarkeit. Denn nur der Anteil der in der Lage ist, die physiologische Barriere, das Darmepithel zu überwinden und ins Blut zu gelangen, steht den Zellen zur Verfügung. Somit kann Q10, auch wenn es sich in einer öligen Suspension in der Kapsel befindet, nicht die von einem dünnen Wasserfilm überzogene Schleimhaut durchdringen, weil sie für fettlösliche Substanzen wie das Q10 unpassierbar wird.

CAS Registrier No:	303-98-0
Erscheinungsform	Orangefarbene Kristalle (bei Raumtemperatur)
Summenformel	C ₅₉ H ₉₀ O ₄
Molekulargewicht	863.358
Schmelzpunkt	49° C
Löslichkeit	Unlöslich in Wasser
begrenzte Löslichkeit	in Öle und Fette
Löslich	in nichtpolare Lösungsvermittler

Tabelle 1
Physikochemische Eigenschaften von Ubiquinon (Coenzym Q10)

Unterschiedliche biologische Wertigkeiten von Q10 Formulierungen

Die meisten auf dem Markt angebotenen Formulierungen von Q10 basieren auf Pulver, in Form einer Tablette gepresstes Pulver, oder Weichgelkapseln, die eine ölige Suspension enthalten. Weil jedoch reines Q10 in Wasser unlöslich dafür aber gut löslich in Öle und Fette ist, weisen die allein auf Pulver basierende Herstellungsverfahren eine relativ schlechte Löslichkeit in einem wässrigen Medium, wie sie im Darm vorherrscht, mit einer daraus sich ableitenden nur geringen Bioverfügbarkeit auf (7, 8) (9). Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit ist der Einsatz von Emulgatoren, die in Form einer solubilisierten Form von Q10, zu einer um ein Vielfaches höheren Bioverfügbarkeit führen. Hierbei bedient man sich unter anderem des Glycerinesters vom Wurzelholz der Koniferen (E445), dem Gumma arabikum, (i.e. dem Harz der Akazie), oder dem Lösungsvermittler Poloxamer. Mit Hilfe dieser Carrier-Systeme ist es möglich geworden, dass ansonsten wasserunlösliche Stoffe durch biologische Membranen (wie z.B. dem Darmepithel) hindurch dringen können und zu einer höheren Bioverfügbarkeit führen (Tabelle 2). Jedoch sind einige dieser Emulgatoren, insbesondere wenn sie in höherer Dosierung in Nahrungsergänzungsmittel zum Einsatz kommen, in der EU verboten. Denn es sind z.B. die pharmazeutisch verwendeten Polysorbate, die als Emulgatoren, Lösungsvermittler und Gelbildner in Form des Poloxamer® zum Einsatz kommen, in der Lage bei isolierten humanen Zellen und bei Tieren eine toxische Reaktion der Mitochondrien mit Auflösung der Zellmembran und anschließender Zellerstörung auszulösen respektive den programmierten Zelltod (Apoptose) einzuläuten (10, 11) (12).

Eine weitere Möglichkeit, dieses Löslichkeitsproblem zu lösen, stellt die Aufbreitung von Q10 in eine Nanodispersion dar. Hierbei ist auf Grund ihrer geringen Größe das Q10 in der Lage, die engen Bindungen im Schleimhautepithel zu

durchdringen und eine fast 100% Resorption zu erreichen (Tabelle 2). Weil jedoch Nanopartikel (300 Nanometer und kleiner) bei Tests im Labor nicht nur völlig andere physikochemische Eigenschaften zum Ausgangsmolekül aufweisen und bei Tests an Lungenfibroblasten zytotoxische Reaktionen, eine Wachstumshemmung und eine von der Konzentration unabhängigen Apoptose (programmierten Zelltod) von Zellen kommt, erscheint dieser Weg nicht vorteilhaft. Es sind deshalb die Q10 Nanopartikel, wie sie die Fa. Nissin Pharma in Form des PureSorb Q10™ entwickelt wurden, bezüglich ihrer gesundheitlichen Unbedenklichkeit mehr als fragwürdig. Dies zumal die Nanotechnologie in fast schon allen Lebensmitteln, angefangen vom Bier über die Vitamine bis hin bis zur Babynahrung, trotz fehlender Sicherheitsnachweise, eingesetzt wird (13) und die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA bisher noch keine Unbedenklichkeitsnachweise für Nanoprodukte gefordert hat. Weil jedoch auch bis dato noch keine von der Industrie veröffentlichte Studien über den Einfluss von Nanopartikel auf die Gesundheit oder die Ökologie gibt, so jedoch bekannt ist, dass im Gegensatz zum Ausgangsmolekül von den Nanopartikeln eine höhere chemische Reaktionsbereitschaft und eine größere Bioaktivität ausgeht (13), so dass bei dieser Aufbereitungsform von einem völlig anderen Wirkmechanismus auszugehen ist.

Q10 Aufbereitung	Lösung in Wasser (%)
Gepresste Tabletten	0-3
Hartkapseln (Pulver gefüllt)	0-3
Softgel Kapseln (ölige Suspension)	0-3
Kaubare Lutschtabletten	0-5
ChewQ® Oblate	75-80
Hydro-Q-Sorb® (Pulver)	75-100

Q-Gel® (Softgel Kapsel)	90-100
Q-Nol® (Softgel Kapsel)	90-100
Liquid Q® (Liquisorb®) (wässrige Nanolösung)	100

Table 2

Typische Löslichkeitsprofile verschiedener Zubereitungsformen von Q10. Nach (14)

Contox®3 Spray – einzigartige Q10 Aufbereitung

Auf Grund dieser bekannten Nachteile von Nanodispersionen oder der Verwendung von Emulgatoren hat die Fa. LoLaFe/ Deutschland mit der Fa. Sedamed/Schweiz ein eigenes Verfahren entwickelt, wie dieser ansonsten wasserunlösliche Stoff Q10 doch durch wasserdurchlässige Membran, wie sie im Darm oder in der Mundschleimhaut vorherrschen, passieren kann. Bei dem Produkt Contox®3 handelt es sich um drei in einem Spray enthaltene natürliche Komponenten, dem Vitamin E, dem Nachtkerzenöl und dem Ubichinon Q10. Es befindet sich im Contox®3 kein Zusatzstoff oder Emulgator, der die Solubilisierung verbessern würde. Trotzdem ist auf Grund der entwickelten neuartigen Formulierung das über ein Spray auf die Mundschleimhaut applizierte Q10 wasserlöslich. Diese besondere Fähigkeit konnte, im Gegensatz zu den anderen Q10-Solubilisierungen, die nur einen Wirknachweis in-vitro (im Reagensglas) erbracht haben, gleich am Menschen objektiviert werden. So zeigten Patienten mit einer Herzinsuffizienz, denen bis zu 10 Sprühstöße von Contox®3 in den Rachenraum appliziert wurde, einen signifikanten Anstieg im mittleren Q10-Plasmaspiegel. Ausgehend von einem Mittelwert < 1.4 mg/l war schon nach einer Stunde ein Anstieg auf

ein Plasmaspiegel von > 1.7 mg/l zu verzeichnen (Abb. 1). Dies entspricht eine um bis zu 30%ige Zunahme im Q10-Plasmaspiegel.

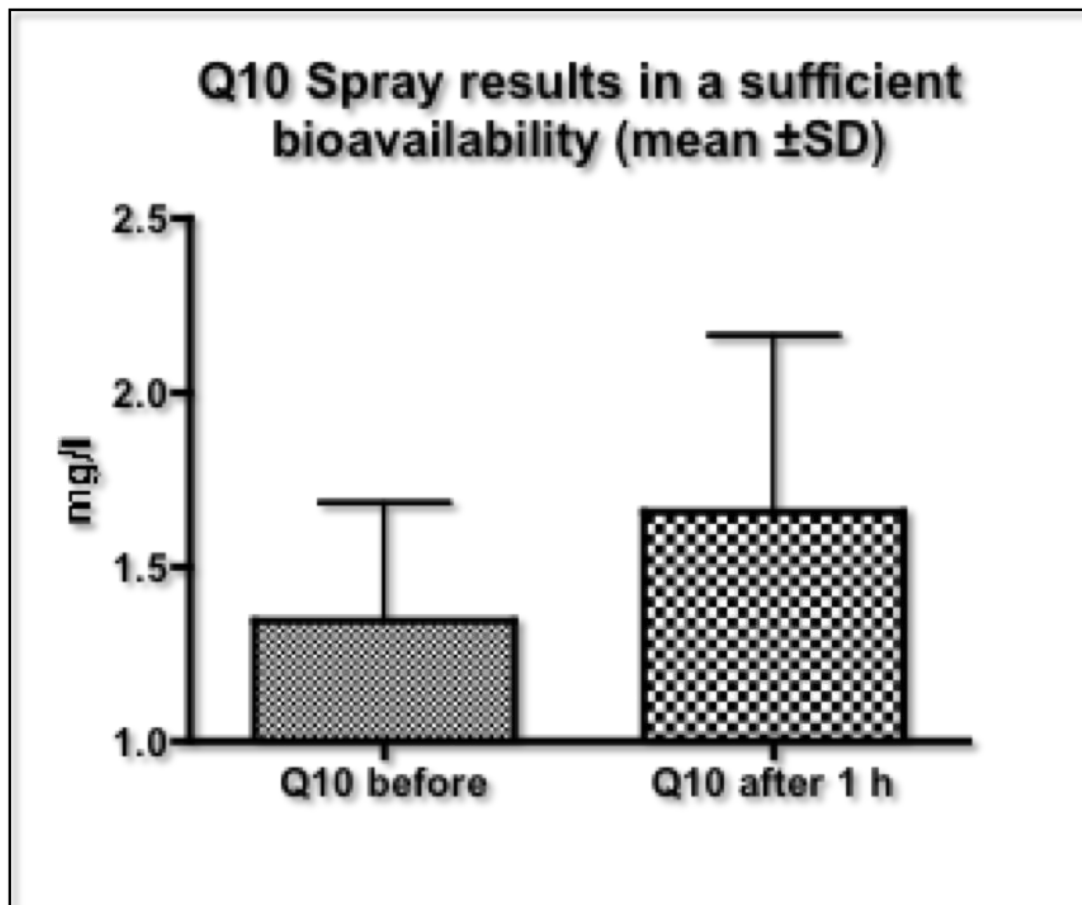


Abb. 1

Q10-Plasmaspiegel (mg/L) bei Patienten vor und einer Stunde nach der Applikation von Contox®3 auf die Schleimhaut des Rachenraums (n=10; Mittelwert \pm Standardabweichung)

Diese Ergebnisse weisen drauf hin, dass bei Contox®3 eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit besteht und der eigentliche Wirkstoff auch an sein Ziel, über den Blutkreislauf, zu den Zellen des Organismus gelangen kann.

Wirkungsnachweis von Contox®3 auf die neuronale Aktivität im zentralen Nervensystem

Neben einer ausreichend hohen Bioverfügbarkeit weist auf Grund der Anwendung als Spray, das Produkt aber auch einen weiteren Vorteil auf. Mit Umgehung der Resorption über das Darmepithel wird die erste Passage über die Leber umgangen, wo üblicherweise eine Metabolisierung und Inaktivierung erfolgt.

Andererseits muss nach erfolgreichem Transfer durch die Schleimhaut in den Blutkreislauf der Wirkstoff auch einen Wirkeffekt aufweisen. Dieser notwendige Beleg konnte durch den Nachweis einer neuronalen Aktivitätssteigerung dokumentiert werden, weil Q10 zu einer Verbesserung der Energieversorgung der Hirnnervenzellen führt. Zum eigentlichen Nachweis wurde das Elektroenzephalogramm (EEG) von Probanden herangezogen, bei denen die verschiedenen Leistungsspektren (die Anteile der elektroenzephalographischen Wellen in den verschiedenen Frequenzbereichen) als Dokumentationsbeleg dienten.

Im Speziellen wurden unter kontinuierlicher EEG-Ableitung von der fronto-parietalen Hirnrinde (Lifescan® Fa. Diatek, San Diego/USA) unter vorangehender Kontrollperiode von 30 Minuten, nach 10 oro-cavitären Sprühstößen von Contox®3 (\neq 14.3 ml entspricht 100 mg Q10) erneut die EEG-Leistungsspektren über eine Zeitepoche von 60 s nach 30 und 60 min aufgezeichnet. Mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (15) und deren Aufarbeitung in dem mikroprozessorgesteuerten EEG-Gerät war es möglich, die Leistungsanteile in den verschiedenen Frequenzbereichen delta (0.5-3 Hz), theta (3-7 Hz), alpha (7-13 Hz) and beta (13-30 Hz) ableiten. Während bei der Kontrollsituation eine Dominanz langsamer alpha, theta und delta Wellen mit niedrigen Spannungspotential vorlag (Abb. 2), wechselte das Bild langsam in Richtung Zunahme schnellerer Frequenzanteile (Abb. 3).

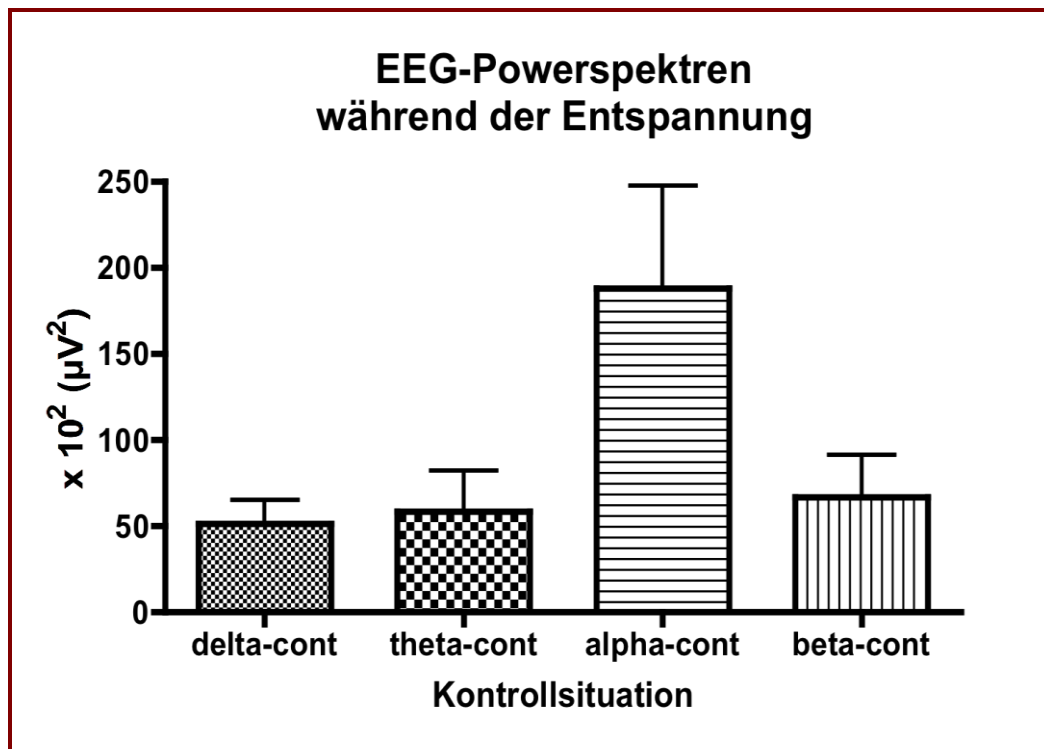


Abb. 2

Mittlere Leistungsanteile in den verschiedenen Frequenzspektren des EEGs bei Probanden ($n=10$) im Rahmen der Kontrolluntersuchung und vor der Einnahme von Contox®3. Die relative Dominanz im alpha-Band reflektiert einen sedierten bis dösen Zustand

Schon 30 min nach der Einnahme von Contox®3 hat sich das elektroenzephalographische Bild insofern verändert, als jetzt eine deutliche Zunahme im schnellen beta-Band auftritt, ein Zustand der als eine Zunahme im Wachheitsgrad zu interpretieren ist (Abb. 2).

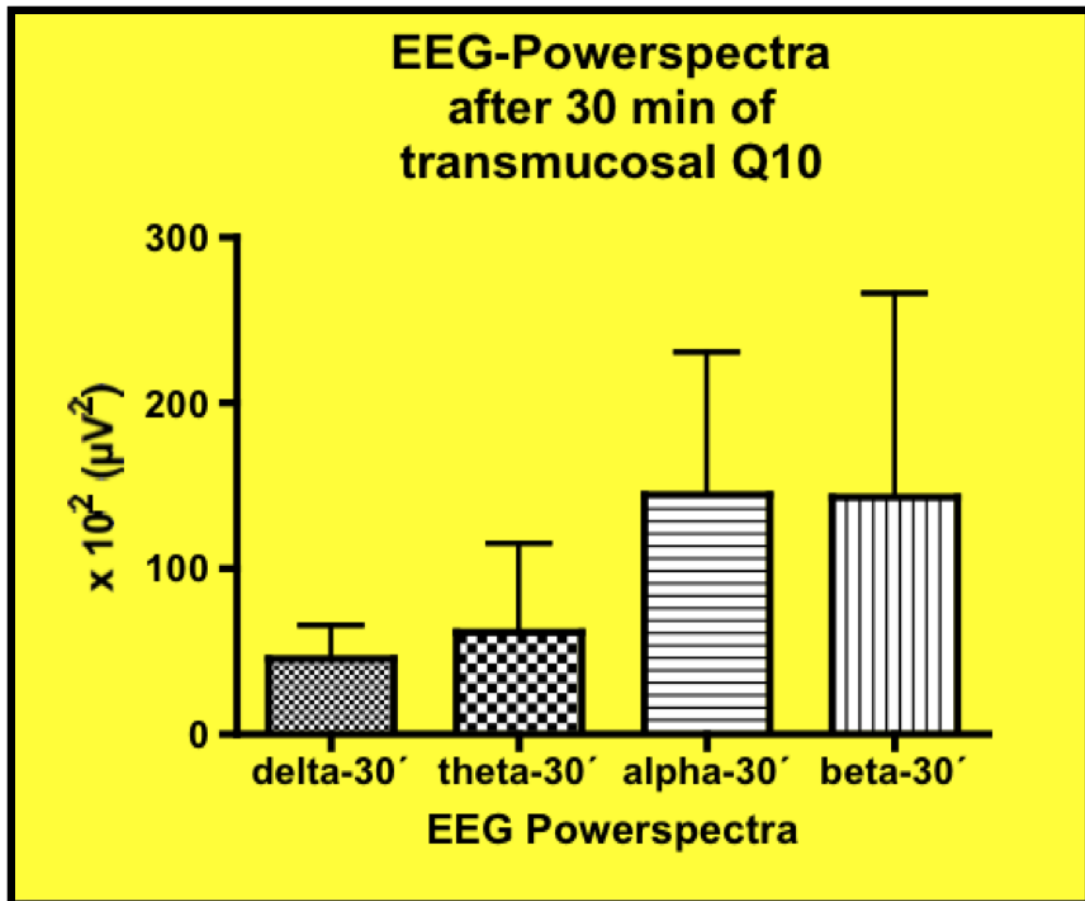


Abb. 2

Mittlere Leistungsanteile in den verschiedenen Spektren des Elektroenzephalogramms 30 min nach Einnahme von Contox®3.

60 min nach Contox®3-Einnahme wird diese Zunahme der Leistung (μV^2) im schnellen beta-Band noch deutlicher. Dies ist als ein spezifischer Effekt von Q10 zu interpretieren, der mit einer Zunahme der Konzentrationsfähigkeit einhergeht und subjektiv von den Probanden auch empfunden wurde (Abb. 3).

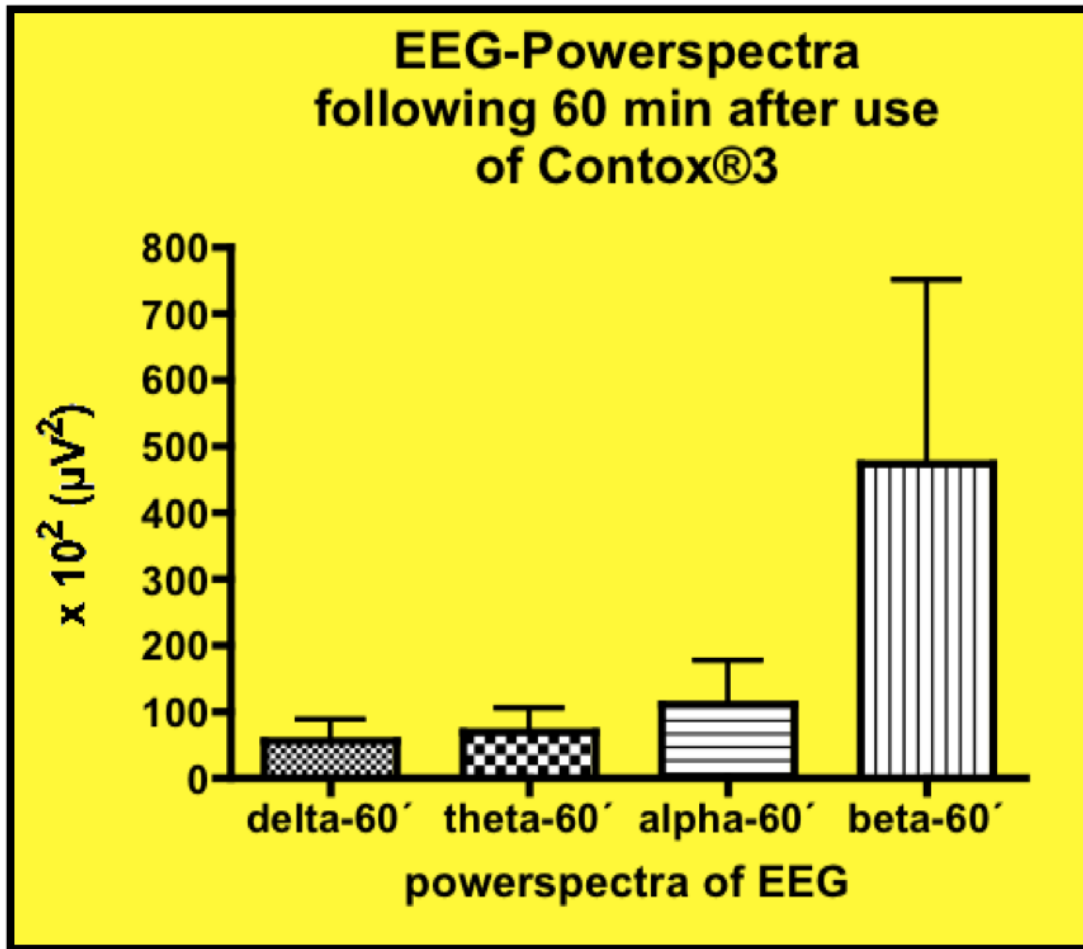


Abb. 3

Dominanz der schnellen Leistungsanteile im beta-Band des EEGs, 60 min nach Einnahme von Contox®3. Diese Zunahme ist zum Ausgangswert hochsignifikant ($p < 0.001$; $n=10$. Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes)

Die im Vergleich zum Ausgangswert deutliche Zunahme im schnellen beta-Band, schlägt mit bis zu 616% zu Buche und weist auf einen zentral-induzierten Wirkeffekt im Sinne eine Verbesserung der Energiebreitstellung in den neuronalen Zellen der kortikalen Rinde hin.

Diskussion und Schlussfolgerung

Bei der Diskussion von den mit Contox®3 abgeleiteten Ergebnissen konnte neben einer ausreichenden Bioverfügbarkeit von Q10 des Weiteren auch ein auf den neuronalen Zellen induzierter Wirkeffekt nachgewiesen werden. Somit ist nach dem transmembranösen Durchtritt in der Mundschleimhaut zum Blutkreislauf und deren Umverteilung in den Organismus auch eine Wirkung zu objektivieren, ein Nachweis, den viele der anderen Anbieter von Q10 bisher schuldig geblieben sind. Aus den Nachweis der Leistungssteigerung im schnellen Leistungsanteil Beta des Elektroenzephalogramm kann der Schluss gezogen werden, dass das Q10 im Contox®3 auch soweit verstoffwechselt wird, um in den Mitochondrien zur Energiegewinnung rasch zur Verfügung steht. Solche Ergebnisse stehen auch im Gegensatz zu anderen mit Q10 abgeleiteten Daten, wo trotz eines Plasmakonzentrationsanstiegs eine effektive Wirkung auf den Organismus nicht nachgewiesen wurde, respektive erst nach langfristiger Dosierung eine Wirkung offenbar wurde. So konnte z.B. am Tier bei Dosen von 200-500 mg/Tag erst nach 1-2 Monaten ein signifikanter Anstieg in der Hirnkonzentration um 10%-30% nachgewiesen werden (5).

Die an Patienten und freiwilligen Probanden nachgewiesenen Ergebnisse erlauben folgende Rückschlüsse zur Anwendung von Contox®3 am Menschen:

1. Das Produkt hat eine ausreichende Bioverfügbarkeit. Unter oro-cavitärer Verabreichung ist eine Zunahme der Blutplasmakonzentration nachweisbar. Dies spricht für eine gute Bioverfügbarkeit des im Contox®3 enthaltenen Q10.
2. Das im Contox®3 enthaltene Q10 wird auch zur Energiebereitstellung innerhalb der Zelle genutzt. Letzteres ließ sich mit Hilfe des EEGs dokumentieren, indem eine signifikante Verschiebung der Leistungsanteile zu Gunsten der schnellen EEG-Wellen auftritt.

3. Die Leistungszunahme in den schnellen EEG-Anteilen nach Contox®3-Einnahme ist als eine Aktivitätszunahme durch die gesteigerte Energieproduktion innerhalb der kortikalen Zellen zu interpretieren, ein Effekt, der sich in Form einer Zunahme im Wachheitszustand interpretieren lässt.
4. Die Zunahme in der neuronalen Aktivität ermöglicht dem Organismus einfließende Informationsströme schneller und besser zu verarbeiten.

Literatur

1. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:591-8.
2. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1271:195-204.
3. Fossilien E. Mitochondrial medicine--molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Ann Clin Lab Sci.* 2001;31:25-76.
4. Weber C, Bysted A, Holmer G. The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67:123-9.
5. Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys.* 1992;295:230-4.
6. Shults CW, Bealc MF, Songa D, Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Expt Neurol.* 2004;188:491-394.
7. Chopra RK, Goldman R, Sinatra ST, Bhagavan HN. Relative Bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *Int J Vit Nutr Res.* 1998;68:109-14.
8. Molyneux S, Florkowski C, Lever M, George P. The bioavailability of coenzyme Q10 supplements available in New Zealand differs markedly. *N Z Med J.* 2004;117:108-13.
9. Miles MV, Horn P, Miles L, Tang P, Steele P, DeGraw T. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over the counter supplements. *Nutr Res.* 2002;22:919-29.
10. Jelinek A, Klöcking HP. In vitro toxicity of surfactants in U937 cells: Cell membrane integrity and mitochondrial function. *Exp Toxic Pathol.* 1998;50:472-6.
11. Leung SY, Jackson J, Miyake H, Burt H, Gleave ME. Polymeric micellar paclitaxel phosphorylates Bcl-2 and induces apoptotic regression of androgen-independent LNCaP prostate tumors. *Prostate.* 2000;44:156-63.

12. Jelinek A. In-vitro toxicity of surfactants: Effects on cellular membranes, mitochondrial function and apoptosis. Halle-Wittenberg/Germany: Martin-Luther-University 2000.
13. Wiesner MN, Lowry G, V., Alvarez P, Dionysiou D, Biswas P. Assessing the risks of manufactured nanomaterials. *Environ Sci & Technol.* 2000;49:4336-45.
14. Craft NE, Tucker RT, Chitchumroonchokchai C, Failla M, Bhagavan HN. Assessment of coenzyme Q10 bioavailability using a coupled in vitro digestion/Caco-2 human intestinal cell model. *FASEB J.* 2005;19:A449.
15. Dietsch G. Fourier-Analyse von Elektrenzephalogrammen des Menschen. *Arch Psych.* 1932;97:106-12.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Enno Freye

Professor für Anästhesie and Intensivmedizin,
Spezielle Schmerztherapie und Suchtbehandlung

e-mail: enno.freye@uni-duesseldorf.de