

DEFICIENCIA DE COENZIMA Q10: ¿UNA ENFERMEDAD HUÉRFANA EN ARGENTINA?

Silvia Lucangioli^{1,2} y Valeria Tripodi^{1,2,3} *

¹Centro de Investigación, Desarrollo y Control Farmacéutico (CIDEC), Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

²Consejo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICET)

³Miembro del International Coenzyme Q₁₀ Association (ICQA)

* Autor correspondiente: vtripodi@ffyb.uba.ar

Tabla de contenidos:

RESUMEN	81
SUMMARY	81
INTRODUCCIÓN	82
DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE COQ10	82
TERAPÉUTICA	83
TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DERIVADOS DE COQ10	84
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	84
SITUACIÓN ACTUAL EN ARGENTINA	84
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

RESUMEN

En la actualidad, el estudio de la coenzima Q10 (CoQ10) representa un área de vacancia en Argentina. La CoQ10 es fundamental para la producción celular de energía y es considerada un potente antioxidante endógeno. Su deficiencia se asocia a diversas patologías que revierten parcial o totalmente con la suplementación terapéutica de CoQ10, especialmente si es administrada en niños. Sin embargo, en Argentina, la CoQ10 es considerada un suplemento dietario y para el tratamiento sólo se encuentra disponible comercialmente una formulación sólida que no sólo posee baja biodisponibilidad sino que además es inadecuada para su uso pediátrico, resultando en una pobre o inexistente respuesta terapéutica. Un mayor conocimiento de las patologías que involucran la deficiencia de CoQ10 facilitaría al equipo de salud el manejo de estas enfermedades que actualmente se conocen como “huérfanas” en Argentina.

Palabras clave: Coenzima Q10, Ubiquinona, enfermedad huérfana, formulación huérfana.

COENZYME Q10 DEFICIENCY: AN ORPHAN DISEASE IN ARGENTINA?

SUMMARY

At present the study of coenzyme Q10 (CoQ10) is a large vacant area in Argentina. CoQ10 is essential for cellular energy production and is considered a potent endogenous antioxidant. Its deficiency is associated to different pathologies that partially or completely reversed with the therapeutic

supplementation of CoQ10, particularly if it is administered in children. However, in Argentina, CoQ10 is considered a dietary supplement and for treatment is only available a solid formulation that not only has low bioavailability but also is unsuitable for pediatric use, resulting in poor or no therapeutic response. A greater understanding of diseases involving CoQ10 deficiency would facilitate the health team management of this disease that today are known as "orphan" in Argentina.

Keywords: Coenzyme Q10, ubiquinone, orphan disease, orphan product.

INTRODUCCIÓN

La coenzima Q10 (CoQ10) es un compuesto endógeno que se encuentra en todas las células de nuestro organismo. Dado su carácter ubicuo y su estructura de quinona, la CoQ10 también es conocida como ubiquinona. Inserta en las membranas celulares y con posibilidad de moverse a través de ellas, esta quinona es particularmente reconocida por su rol vital en el transporte electrónico de la cadena respiratoria mitocondrial favoreciendo la producción de ATP. La CoQ10, además, actúa como un potente antioxidante en la prevención del daño oxidativo del ADN, membranas biológicas y lipoproteínas (1, 2) y regenera a otros antioxidantes como la vitamina E, por lo que es asociada a numerosos procesos de estrés oxidativo.

La CoQ10 es sintetizada como producto terminal de la vía del mevalonato (3) y, además de su producción endógena, es incorporada a través de la dieta dado que algunos vegetales (perejil, ajo, brócoli, coliflor, repollo), aceites (oliva, soja, maní, girasol), carnes (de vaca, pollo y cerdo) y ciertos mariscos y pescados (caballa, atún, salmón, pulpo) presentan altos contenido de CoQ10 (4). Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de la CoQ10 contenida en los alimentos es absorbida por esta vía. Es por ello que los niveles endógenos de CoQ10 están determinados principalmente por su tasa de producción *de novo* vs consumo y, en menor medida, por el aporte exógeno.

La deficiencia de CoQ10 puede ser clasificada como primaria o secundaria. La primera, relativamente menos frecuente, ha sido asociada a mutaciones autosómicas recesivas de diversos genes involucrados en su biosíntesis ocasionando enfermedades neuromusculares, mitocondriales y degenerativas con una grave presentación clínica que involucra degeneración motriz progresiva, pérdida de la memoria, dificultad en la deglución y diferentes grados de retraso mental.

Las deficiencias secundarias, por el contrario, de mayor prevalencia, resultan de presentación clínica más leve asociándose a diversas patologías como fibromialgia, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, diabetes, infertilidad masculina, embarazos de riesgo, entre otras. (5-8)

No obstante, el tratamiento con CoQ10 presenta grandes beneficios terapéuticos revirtiendo las patologías y / o mejorando la calidad de vida del paciente con mejores resultados especialmente si el diagnóstico y tratamiento se realiza durante la niñez (5). Es por ello que resulta fundamental el diagnóstico precoz de la deficiencia de CoQ10 y el inicio del tratamiento adecuado.

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE COQ10

La determinación de la concentración plasmática de la coenzima Q10 usualmente es utilizada para la estimación del estado de dicha coenzima en humanos, principalmente por representar una muestra poco invasiva. Los niveles de referencia son extremadamente bajos: 0.40-1.40 μM en sujetos sanos (6, 9). Sin embargo, esta determinación no refleja estrictamente los niveles tisulares de CoQ10 siendo poco clara la correlación de los niveles plasmáticos de CoQ10 con la patología o la respuesta terapéutica (1). Este hecho

hace indispensable, si bien resulta invasivo, la determinación de CoQ10 en muestras como biopsias musculares o fibroblastos de piel. Trabajos recientes plantean la posibilidad de estimar con mayor precisión los niveles tisulares de CoQ10 mediante su determinación en células sanguíneas mononucleares o en plaquetas (10-12), aunque los rangos de referencia aun deben ser pertinentemente determinados.

TERAPÉUTICA

Actualmente las formulaciones de CoQ10 no son consideradas como especialidad medicinal. Esto se debe a que aun no resultan concluyentes los estudios clínicos que avalen los beneficios terapéuticos en diferentes patologías en una población lo suficientemente elevada. Si bien la Universidad de Florida (EEUU) en colaboración con la FDA (*Food and Drug Administration*), recientemente ha finalizado la fase III de un estudio clínico que evalúa la seguridad y el efecto terapéutico de la CoQ10 en pacientes con patologías mitocondriales (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432744>), las Farmacopeas internacionales continúan definiéndola como un suplemento dietario (13). Dado que no pueden desconocerse los beneficios terapéuticos reportados en numerosos trabajos de investigación en distintos países (14-29), los especialistas recomiendan su uso si bien a las preparaciones solicitadas se las conoce como “formulaciones huérfanas”.

Las formulaciones disponibles en el mercado internacional son variadas: cápsulas duras conteniendo CoQ10 sólida, cápsulas blandas con suspensiones oleosas, sistemas autoemulsionables, micelas, complejos con ciclodextrinas, microemulsiones, nanoemulsiones o nanopartículas. Por otra parte, las tabletas efervescentes y las tabletas de rápida disolución son utilizadas con menor frecuencia.

Todas las formulaciones diseñadas tienen por objeto incrementar la pobre y variada biodisponibilidad de la CoQ10. Dicha molécula presenta un elevado peso molecular y es altamente lipofílica, tiene una muy baja solubilidad y muy baja permeabilidad, lo que en forma sólida la hace poco apta para la absorción en el tracto gastrointestinal. Además, la absorción presenta una elevada variabilidad intra e interindividual. Debido a ello, las formulaciones reportadas como más biodisponibles son aquellas que intentan mantener la CoQ10 en forma soluble (30-34).

Se ha reportado que la administración de CoQ10 es segura al menos hasta los 1200 mg/día y que no se acumula en tejidos al suspender el tratamiento, lo que incrementa su nivel de seguridad. La dosis más utilizada en niños es entre 10-30 mg/Kg/día y hasta 2400 mg diarios en pacientes adultos con deficiencias graves, idealmente administrada tres veces al día aunque aún no se han estandarizado protocolos de tratamiento y los resultados no son uniformes en todos los pacientes (35).

Dosis superiores a los 3000 mg/día no causan graves efectos en humanos pero se han reportado trastornos gastrointestinales y náuseas a estos niveles terapéuticos (30).

Un tratamiento temprano a elevadas dosis de CoQ10 podría cambiar radicalmente la historia natural de aquel grupo de patologías que involucran una deficiencia primaria de CoQ10. Los pacientes con todas las formas de deficiencia de CoQ10 muestran mejoras con la suplementación oral, si bien los síntomas cerebrales son sólo parcialmente aliviados probablemente por el daño cerebral estructural causado antes del tratamiento y dada la pobre penetración de la CoQ10 a través de la barrera hematoencefálica (36, 37).

El control terapéutico de la concentración plasmática de la coenzima Q10 debería considerarse a partir de las 3-4 semanas de tratamiento ininterrumpido, cuando se espera que se alcance un estado de equilibrio que generalmente puede establecerse en concentraciones plasmáticas de CoQ10 de 5-10 µg/mL (38, 39).

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DERIVADOS DE COQ10

Puesto que la absorción intestinal de la CoQ10 es muy limitada, el desarrollo de análogos estructurales similares a la CoQ10 pero menos hidrofóbicos y, por lo tanto, con un mejor perfil farmacocinético, emergen como tratamientos prometedores cuando la función mitocondrial se encuentra alterada. Los fármacos Idebenona y MitoQ® han sido evaluados en estudios clínicos en cuanto a seguridad, toxicidad y eficiencia en el tratamiento de diferentes patologías demostrando resultados exitosos en el Síndrome de Leigh, Ataxia de Friedreich, MELAS (*mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes*) y Parkinson.

Ambos análogos presentan una mejor absorción intestinal y atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo, a largo plazo se espera que se diseñen agentes terapéuticos que incrementen la síntesis endógena de CoQ10 más que el uso de sus análogos. (30).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los fármacos utilizados en la disminución del colesterol, como lovastatina y pravastatina, inhiben la enzima Hidroxi Metil Glutatil CoA Reductasa requerida tanto para la síntesis del colesterol como de la CoQ10, resultando en una disminución de los niveles séricos de esta última (40, 41). Los beta bloqueantes, como el propranolol y metoprolol (42), y las fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, han demostrado inhibir ciertas enzimas CoQ10 dependientes (43). Por otra parte, dado que la CoQ10 actúa como la vitamina K (cofactor positivo del proceso de coagulación) podría contrarrestar el efecto anticoagulante de la warfarina (44). A su vez, cuando la CoQ10 es co-administrada con drogas antihipertensivas, se ha observado que podría potenciar su efecto (45). Asimismo, la CoQ10 puede mejorar la funcionalidad de la célula beta pancreática e incrementar la sensibilidad a la insulina. Esto reduciría los requerimientos insulínicos en pacientes diabéticos (46).

SITUACIÓN ACTUAL EN ARGENTINA

Si bien la situación mundial es diferente, existe un gran vacío de conocimientos en lo que respecta al estudio de la CoQ10 en Argentina. Como consecuencia de la escasez de conocimientos especializados en el área, se generan diagnósticos equivocados, se dificulta establecer la prevalencia real de la deficiencia de CoQ10 y se retrasan los desarrollos analíticos apropiados para su correcta evaluación así como el desarrollo de medicamentos eficaces para su tratamiento. Sumado a ello, las empresas farmacéuticas se muestran renuentes a la producción de tales medicamentos en condiciones normales de mercado, ya que no hay una expectativa razonable de que el costo de poner en marcha dicha producción se restituya a través de la comercialización. Es por ello que estas patologías se encuentran “desamparadas” no sólo del interés del mercado sino también de las políticas de salud pública lo que se traduce en impedimentos para que mejore la calidad de vida de los pacientes con este tipo de patologías. Todo lo expuesto contribuye a concluir que la deficiencia de CoQ10 constituye una “enfermedad huérfana” en nuestro país.

Hasta hace relativamente poco tiempo en Argentina no existía la posibilidad de realizar la determinación de CoQ10 en ninguna matriz puesto que no se habían desarrollado las metodologías analíticas adecuadas para tal fin. Como resultado, en caso de sospecha de déficit de CoQ10, las muestras debían ser enviadas al exterior con la consecuente demora en los resultados que podía ser de hasta un año y la elevación de los costos. Desde el año 2010, en el Centro de Investigación y Control Farmacéutico (CIDEC) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, se puede realizar la determinación plasmática, muscular y plaquetaria de CoQ10 para el diagnóstico y control post tratamiento en pacientes que presentan deficiencias tanto primarias como secundarias de CoQ10 (47-50). Actualmente se están desarrollando

métodos analíticos de elevada sensibilidad y selectividad por impresión molecular así como métodos no invasivos de diagnóstico y seguimiento evaluando CoQ10 en células mediante un hisopado bucal que será especialmente beneficioso para la población pediátrica.

En relación a la terapéutica, el único tipo de formulación disponible en Argentina se limita a la forma de CoQ10 sólida (cápsulas o sellos) a nivel magistral. Como se mencionó previamente, además de la baja biodisponibilidad de esta forma farmacéutica que se prescribe en la actualidad, su uso es aun más problemático en neonatos, en pacientes pediátricos, en pacientes con patologías mitocondriales (que presentan una gran dificultad para ingerir sólidos) y en pacientes sondados, por lo cual el tratamiento resulta absolutamente inadecuado e ineficiente.

En concordancia con esta afirmación, hemos observado que el 100% de los pacientes pediátricos que son suplementados con la formulación sólida de CoQ10, que son analizados en nuestro laboratorio, no alcanzan los niveles plasmáticos esperados post tratamiento. Ante la imposibilidad de deglutir la cápsula, los padres se ven obligados a colocar el contenido de la misma en agua para administrársela a sus hijos. Sin embargo, esta práctica, dada la insolubilidad de la CoQ10 en agua, disminuye notablemente la cantidad ingerida. Por otra parte, la administración en neonatos con deficiencia de CoQ10 se ve impedida puesto que estos pacientes habitualmente se encuentran sondados y la CoQ10 sólida queda parcialmente retenida en la sonda. Además, es sabido que las formas farmacéuticas sólidas no deben ser administradas por sondas nasogástricas, a menos que fuera estrictamente necesario debido a que éstas se obstruyen fácilmente y deben ser reemplazadas. Las formas líquidas son las recomendadas para su administración en estos casos (51).

En respuesta a estos efectos negativos de las formulaciones sólidas, en el CIDEC iniciamos el desarrollo de formulaciones líquidas de CoQ10. En tal sentido, recientemente hemos desarrollado una forma líquida de CoQ10 que ha resultado ser fisicoquímicamente estable, de sabor agradable y de fácil dosificación (52, 53). Los estudios preliminares de biodisponibilidad relativa demuestran que presenta un incremento en su biodisponibilidad de 6 veces respecto de las formulaciones sólidas disponibles en la actualidad (54). Es de esperarse que la administración de estas formulaciones se traduzca en un mayor efecto terapéutico.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El estudio de la CoQ10 es un campo aún requiere investigación. Nuevos aportes científicos se publican a nivel mundial en relación a las deficiencias halladas en diferentes patologías, mayores beneficios terapéuticos y formulaciones farmacéuticas cada día más novedosas. Investigadores de diversos países preocupados por su estudio integran el *International Coenzyme Q₁₀ Association (ICQA)* que se reúne cada dos años para sumar conocimientos en el área. Sin embargo, en nuestro país aún hay mucho camino por recorrer. La evaluación de nuevas patologías que evidencien deficiencia de CoQ10, el desarrollo de mejores y más eficientes métodos analíticos para la correcta evaluación y diagnóstico preciso y el diseño de mejores formulaciones que puedan ser utilizadas por niños y adultos con el fin de mejorar la respuesta terapéutica son herramientas necesarias para que los pacientes y profesionales de la salud, especialmente pediatras y neurólogos infantiles, tengan acceso a los avances en el conocimiento de la CoQ10 para un mejor manejo de su deficiencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barshop B, Gangoiti J. (2007) "Analysis of coenzyme Q in human blood and tissues." *Mitochondrion* 7S, 89-93.
2. Crane F. (2001) "Biochemical functions of coenzyme Q10." *J. Am. Coll. Nutr.* 20 (6): 591-598.
3. Ernster L, Dallner G. (1995) "Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function." *Biochim. Biophys. Acta* 1271: 195-204.
4. Kubo H, Fujii K, Kawabe T, Matsumoto S, Kishida H and Hosono, K. (2008) "Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet." *J. Food Compos. Anal.* 21: 199-210.
5. Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V and Siciliano G. (2010) "Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders." *Curr. Drug Targets* 114: 111-121.
6. Molyneux S, Young J, Florkowski C and Lever M. (2008) "Coenzyme Q₁₀: is there a clinical role and a case for measurement?." *Clin. Biochem. Rev.* 29 (2): 71-82.
7. Shults C, Oakes D, Kieburtz K, Beal M, Haas R, Plumb S, Juncos J, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter J, Reich S, Stern M, Watts R, Kurlan R, Molloy E, Harrison M, Lew M; Parkinson Study Group. (2002) "Effects of coenzyme Q₁₀ in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline." *Arch. Neurol.* 59: 1541-50.
8. Martinefski M, Contin M, Rodriguez M, Geréz E, Galleano M, Lucangioli S, Bianciotti L and Tripodi V. (2013) "Coenzyme Q in pregnant women and rats with intrahepatic cholestasis". *Liver International*, en prensa
9. Kaplan P, Sebastianová N, Turiaková J and Kučera I. (1996) "Determination of coenzyme Q in human plasma." *Physiol. Res.* 45 (1): 39-45.
10. Niklowitz P, Menke T, Andler W and Okun JG. (2004) "Simultaneous analysis of coenzyme Q10 in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults." *Clin. Chim. Acta*, 342 (1-2): 219-26.
11. Niklowitz P, Menke T, Wiesel T, Mayatepek E, Zschocke J, Okun J and Andler W. (2002) "Coenzyme Q10 in plasma and erythrocytes: comparison of antioxidant levels in healthy probands after oral supplementation and in patients suffering from sickle cell anemia." *Clin Chim Acta* 326(1-2): 155-61.
12. Duncan A, Heales S, Mills K, Eaton S, Land J and Hargreaves I (2005) "Determination of coenzyme Q10 status in blood mononuclear cells, skeletal muscle, and plasma by HPLC with di-propoxy-coenzyme Q10 as an internal standard." *Clin Chem*, 51(12): 2380-2.
13. United States Pharmacopoeia 29-NF 24, pag 2382
14. Matthews R, Yang L, Browne S, Baik M and Beal, M. (1998) "Coenzyme Q₁₀ administration increases brain mitochondrial concentration and exerts neuroprotective effects." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 8892-97.
15. Montini G, Malaventura C and Salvati L. (2008) "Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency." *N Engl J Med.* 358(26): 2849-50.
16. Bhagavan H and Chopra R. (2007) "Plasma Coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme q10 formulations." *Mitochondrion* 7S: 78-88.
17. Artuch R, Brea-Calvo G, Briones P, Aracil A, Galván M, Espinós C, Corral J, Volpini V, Ribes A, Andreu AL, Palau F, Sánchez-Alcázar J, Navas P and Pineda M. (2006) "Cerebellar ataxia with coenzyme Q10 deficiency: diagnosis and follow-up after coenzyme Q10 supplementation." *J Neurol Sci* 246: 153-158.
18. Quinzii C and Hirano M (2011) "Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans." *Biofactors*, 37(5): 361-5.
19. Cordero M, Alcocer-Gomez E, de Miguel M, Cano-Garcia F, Luque C, Fernandez-Riejo P, Fernandez A and Sanchez-Alcazar J (2011) "Coenzyme Q(10): a novel therapeutic approach for Fibromyalgia? case series with 5 patients." *Mitochondrion* 11(4): 623-5.
20. Stack E, Matson W and Ferrante R (2008) "Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: translational strategies using antioxidants." *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147: 79-92.
21. Lee J, Boo J and Ryu H (2009) "The failure of mitochondria leads to neurodegeneration: Do mitochondria need a jump start?" *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61(14): 1316-23.
22. Roffe L, Schmidt K and Ernst E (2004) "Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review." *J. Clin. Oncol.* 22(21): 4418-24.
23. Golbidi S, Ebadi A and Laher I (2011) "Antioxidants in the treatment of diabetes." *Curr. Diabetes Rev.* 7(2): 106-25.
24. Mancini A and Balercia G (2011) "Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy." *Biofactors*, 37(5): 374-80
25. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Távora R, Ocampo J and Calle A (2009) "Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia." *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 105(1): 43-5.
26. Adarsh K, Kaur H and Mohan V (2008) "Coenzyme Q10 (CoQ10) in isolated diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM)." *Biofactors* 32(1-4): 145-9
27. Caso G, Kelly P, McNurlan M and Lawson W (2007) "Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins." *Am. J. Cardiol.* 99(10): 1409-12.

28. Henchcliffe C and Beal M (2008) "Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis." *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 4(11): 600-9.
29. Cooper J Korlipara L, Hart P, Bradley J and Schapira A (2008) "Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy." *Eur. J. Neurol.*, 15(12): 1371-9.
30. Villalba J, Parrado C, Santos –Gonzalez M and Alcain F (2010) "Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations". *Expert Opin. Investig. Drugs*, 19 (4):1-20.
31. Joshi S, Sawant S, Shegde A and Halpner A (2003) "Comparative bioavailability of 2 novel coenzyme Q10 preparations in humans." *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.*, 41 (1),:42-48.
32. Kettawan A, Kunthida C, Takahashi T, Kishi T, Chikazawa J, Sakata Y, Yano E, Watabe K, Yamamoto Y and Okamoto T. (2007). "The quality control assessment of commercially available coenzyme Q10-containing dietary and health supplements in Japan." *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 41: 124-131.
33. Balakrishnana P, Lee B, Oh D, Kim J, Lee Y, Kim D, Jee J, Lee Y, Woo J, Yong C and Choi H. (2009) "Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems." *Int. J. Pharm.* 374: 66-72.
34. Hatanaka, J, Kimura, Y, Lai-Fu, Z, Onoue, S and Yamada, S. (2008) "Physicochemical and pharmacokinetic characterization of water-soluble Coenzyme Q10 formulations." *Int. J. Pharm.* 363: 112-117.
35. Emmanuele V, Lopez L, Berardo A, Naini A, Tadesse S, Wen B, D'Agostino E, Solomon M, Di Mauro S, Quinzii C and Hirano M (2012) "Heterogeneity of Coenzyme Q10 Deficiency: Patient Study and Literature Review". *Arch. Neurol.*69(8): 978-83.
36. Di Mauro S, Quinzii C and Hirano M (2007) "Mutations in coenzyme Q10 biosynthetic genes." *J. Clin. Invest.* 117(3): 587-9.
37. Rotig A., Mollet J, Rio M and Munnich A (2007) "Infantile and pediatric quinone deficiency diseases." *Mitochondrion*, 7 Suppl: S112-21
38. Miles M (2007) "The uptake and distribution of coenzyme Q10." *Mitochondrion*, 7 Suppl: S72-7.
39. Hosoe K, Kitano M, Kishida H, Kubo H, Fujii K and Kitahara M (2007) "Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers." *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 47(1): 19-28.
40. Mortensen S, Leth A, Agner E and Rohde M (1997) "Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors." *Mol. Aspects Med.*, 18 Suppl: S137-44.
41. Nawarskas, J. (2005) "HMG-CoQ reductase inhibitors and coenzyme Q10." *Cardiol. Rev.* 13 (2): 76-9.
42. Kishi T, Watanabe T and Folkers K (1977) "Bioenergetics in clinical medicine XV. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes by clinically used adrenergic blockers of beta-receptors." *Res. Commun Chem. Pathol. Pharmacol.* 17(1): 157-64.
43. Moreno-Fernandez A, Cordero M, Garrido-Maraver J, Alcocer-Gomez E, Casas-Barquero N, Carmona-Lopez M, Sanchez-Alcazar J and de Miguel M (2012) "Oral treatment with amitriptyline induces coenzyme Q deficiency and oxidative stress in psychiatric patients." *J. Psychiatr. Res.* 46(3): 341-5.
44. Singh U, Devaraj S and Jialal I (2007) "Coenzyme Q10 supplementation and heart failure." *Nutr. Rev.* 65(6 Pt 1): 286-93.
45. Bonakdar R and Guarneri E (2005) "Coenzyme Q10." *Am. Fam. Physician.* 72(6): 1065-70.
46. Hodgson J, Watts G, Playford D, Burke V and Croft K Coenzyme (2002) "Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes." *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(11): 1137-42 .
47. Lucangioli S, Flor S, Contin M and Tripodi V. (2009) "A capillary electrophoretic system based on a novel microemulsion for the analysis of coenzyme Q10 in human plasma by electrokinetic chromatography" *Electrophoresis* 30 (6):1899-1905.
48. Tripodi V, Flor S, Contin M and Lucangioli S. (2009) "Simple, Highly Sensitive Micro HPLC Method for the Determination of Coenzyme Q10 and its Major Related Substances." *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 32 (6): 860-873.
49. Contin M, Martinefski M, Lucangioli S and Tripodi V (2011) "Sistema cromatográfico miniaturizado para la determinación de coenzima Q10 en plasma, músculo y plaquetas" *A. Bioq. Clín. Lat.* 45 (2): 273-278.
50. Contin M, Martinefski M, Flor S, Lucangioli S and Tripodi V (2011) "Miniaturized HPLC-UV method for analysis of Coenzyme Q10 in human plasma." *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 34:20: 2485-2494.
51. Beckwitt M, Feddema S; Barton R and Graves C (2004) "A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods." *Hosp. Pharm.* 39: 225-237.
52. Estevez P, Tripodi V, Buontempo F and Lucangioli S (2012) "Coenzyme Q10 stability in pediatric liquid oral dosage formulations." *Farm. Hosp.* 36(6): 492-7.

53. Estevez P, Tripodi V, Boscolo O, Chiappetta D, Buontempo F, Lucangioli S “Development of orphan coenzyme Q10 liquid formulations for pediatric patients” Eur J Pharm Sci. (en prensa).
54. Martinefski M, Samassa P, Contin M, Lucangioli S, Buontempo F.and Tripodi V (2013) “Relative bioavalability of coenzyme q10 formulations for pediatric individualized therapy: preliminary study.” Eur J Pharm Sci. (en prensa).