

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU 615.2/.3.014:612:57.034

PRINCIPIUL DE FORMULARE A MEDICAMENTELOR CU
ELIBERARE CIRCADIANĂ

PRINCIPLE OF FORMULATION AND RELEASE OF CIRCA-
DIAN MEDICINES

**Cristina Ciobanu^{1,3}, Diana Guranda¹, Eugen Diug¹, Nicolae Ciobanu^{1,3},
Maria Cojocaru-Toma^{2,3}, Rodica Solonari¹**

¹Catedra de tehnologie a medicamentelor,

²Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,

³Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: cristina.ciobanu@usmf.md

Rezumat. Cronoterapia este o abordare modernă în care biodisponibilitatea medicamentului este programată pentru a se sincroniza cu ritmurile biologice ale organismului uman, pentru a optimiza răspunsurile terapeutice și a minimiza efectele secundare. Diverse tehnologii, cum ar fi sistemele cu cedare modificată și controlată în timp (pulsatile, programate, pre-programate, ș.a.) au fost dezvoltate și studiate pe larg în ultimii ani. Aceste sisteme posedă o abordare inteligentă de cedare a medicamentelor, dependentă de frecvența și amplitudinea ritmurilor fiziologice și biochimice circadiene și constituie o perspectivă importantă în tratamentul individualizat. În prezent au fost dezvoltate crono-preparate pentru tratarea astmului bronșic, hipertensiunii arteriale, artritei reumatoide, diabetului zaharat ș.a.

Cuvinte-cheie: cronoterapie, sistem cu cedare controlată, eliberare circadiană.

Summary. Chronotherapy is a modern approach in which the bioavailability of the drug is programmed to synchronize with the biological rhythms of the human body, to optimize therapeutic responses and minimize side effects. Various technologies, such as modified and time-controlled release systems (pulsatile, programmed, pre-programmed, etc.) have been developed and studied extensively in recent years. These systems have an intelligent approach for drug delivery, dependent on the frequency and amplitude of circadian physiological and biochemical rhythms, and are an important perspective in individualized treatment. At present, chrono-preparations have been developed for the treatment of asthma, hypertension, rheumatoid arthritis, diabetes, etc.

Keywords: chronotherapy, controlled release system, circadian release.

INTRODUCERE

Bioritmurile sunt considerate mecanisme prin care organismele pot măsura timpul și spațiul, sunt orologii biologice cvadri sau pluridimensionale. Bioritmul este alcătuit din următoarele elemente: amplitudine (intensitate), perioadă (intervalul unei oscilații complete), frecvență (numărul de perioade pe unitatea de timp) și fază (poziția începutului oscilației față de punctul de origine). Bioritmurile sunt un fenomen ubicvitar prezent în aproape toate organismele vii și reprezintă evoluția ritmică a funcțiilor biologice. Sunt predeterminate genetic și sunt influențate și modulate de factorii de mediu, sincronizând procesele comportamentale biochimice și fiziologice cu schimbările factorilor de mediu, permițând astfel organismului să se adapteze, să anticipeze și să răspundă eficient schimbărilor [1, 2].

Cercetătorii au început studierea ritmurilor biologice în urmă cu aproximativ 50 de ani. Deși nici un experiment unic nu servește drept eveniment definitoriu de la care au început cercetările moderne în cronobiologie, studiile efectuate în anii 1950 privind ritmicitatea circadiană la oameni de către Jurgen Aschoff poate fi considerată fundamentală pentru tânăra știință. Zona cercetării somnului, care este, de asemenea, inclusă în domeniul cronobiologiei, a evoluat în mod independent, cu identificarea diferitelor etape ale somnului de către Nathaniel Kleitman [3].

În funcție de lungimea perioadei ritmului, acestea se clasifică în circadiene, ultradiene sau infradiene. Ritmurile circadiene sunt cele cu o perioadă de 24 ore, cele infradiene au o durată mai mare de 24 ore, iar cele ultradiene, mai mică de 24 ore.

Ritmul circadian se referă la activitatea cardiovasculară, fluxul sanguin organic, funcțiile pulmonare și renale, peristaltismul intestinal, temperatura corpului, precizia sistemului senzorial, concentrațiile de neuromediatorii, hormoni, enzime, electroliți și de glucoză.

Ritmurile infradiene sunt cele cu o cadență mai mare de 24 de ore, se referă la ciclul menstrual, ciclul performanțelor fizice, emoționale și intelectuale.

Ritmurile ultradiene includ circulația sângelui, clipirea, pulsul, secrețiile hormonului de creștere, ritmul cardiac, termoreglarea, micțiunea, activitatea intestinului, dilatarea nărilor, apetitul și activitățile electrice ale creierului.

Din datele literaturii farmacocinetice medicamentelor poate fi, de asemenea, dependentă de variațiile bioritmului. În ultimii ani au fost dezvoltate și studiate pe larg diverse tehnologii de proiectare a sistemelor și dispozitivelor de livrare programate în timp [4]. Cunoașterea cronofarmacocineticii medicamentelor este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece poate avea implicații pentru prescrierea medicamentului prin modularea distribuției dozei zilnice totale în intervalul de 24 de ore. Atunci când se efectuează un studiu cronocinetic nu este necesar doar să se ia în considerare diferențele în timpul administrării, ci să se dețină și un control strict asupra tuturor celorlalte variabile posibile despre care se știe că influențează procesele farmacocinetice precum secreția de acid gastric și pH, motilitate, timpul de golire gastrică, fluxul sanguin gastro-intestinal, legarea de proteine, pH-ul urinar, resorbția tubulară ș.a. [5].

Astfel, actualmente au fost formulate și elaborate sisteme farmaceutice orale și pompe cu rată de cedare constantă sau programabilă, ce fac posibilă livrarea unui medicament la un moment determinat, sau într-un interval de timp definit, cu doză controlabilă.

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul lucrării de față a constat în studiul particularităților și influenței variațiilor circadiene asupra cronofarmacocineticii unor substanțe medicamentoase frecvent utilizate, eficiența și siguranța medicamentoasă, precum și studiul tehnologiei de formulare a medicamentelor cu eliberare circadiană.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru a identifica cele mai relevante cercetări, au fost utilizate revistele științifice de specialitate, din bibliotecile electronice: Google Scholar, Science

Direct, Pubmed, Scopus, MedLine. Cuvintele cheie utilizate în filtrarea surselor bibliografice s-au referit la cronofarmacocinetică și tehnologii moderne de formulare a medicamentelor.

REZULTATE

Ritmul circadian este controlat de *ceasul biologic* aflat în nucleul suprachiasmatic din hipotalamusul anterior, care este numit și "ceasul biologic central" și este format dintr-un grup de aproximativ 100.000 neuroni care au o perioadă de oscilație de aproximativ 24 ore, chiar și în absența factorilor de mediu. Acești neuroni sunt numiți "centri oscilatori circadieni", când sunt sincronizați, generează impulsuri care reglează ritmurile circadiene [6]. Dovada prezenței ceasului biologic la nivelul creierului vine în urma unor studii în care îndepărtarea pe cale chirurgicală la animale a acestei regiuni a creierului a dus la dereglări ale proceselor fiziologice, comportamentale și biochimice, în timp ce transplantarea acestora de la un alt donator animal a dus la restaurarea ritmicității acestor procese [7]. Totodată, există și centri oscilatori periferici, numiți "ceasuri periferice" prezenți la nivelul altor părți ale creierului și controlați de către "ceasul biologic central", cum ar fi glanda pineală (epifiza), care prin intermediul melatoninei, secretată exclusiv noaptea, generează ritmul veghe-somn. De asemenea, oscilatorii periferici sunt prezenți și la nivelul tractului gastro-intestinal sau la nivelul unor țesuturi, cum ar fi cele de la nivelul inimii, ficatului, pancreasului, rinichilor, ovarelor, mușchilor, țesutului adipos, influențând ritmicitatea circadiană a proceselor biologice care au loc la nivelul acestora. Recent, însă, cercetătorii au fost surprinși să constate că ritmurile circadiene ar putea persista în plămâni izolați, în ficat și alte țesuturi cultivate *in vitro* care nu se află sub controlul sistemului nervos central [8].

Datorită faptului că perioada de oscilație a neuronilor nucleului suprachiasmatic nu este de exact 24 ore, pentru a evita decalarea față de mediul exterior este necesară sincronizarea cu acesta, sincronizare care se realizează cel mai bine cu ajutorul luminii (figura 1). Lumina este percepută de către retină, iar semnalul luminos este transmis spre nucleul suprachiasmatic prin intermediul tractului hipotalamic. De la nivelul nucleului suprachiasmatic, semnalul este transmis către toți centrii oscilatori, în final realizându-se o sincronizare a acestora cu mediul exterior. Un alt factor de sincronizare care de această dată influențează ceasurile periferice este reprezentat de

alimente, expresia genică a centrilor oscilatori circadieni de la nivelul ficatului și altor țesuturi fiind influențată de mesele periodice.

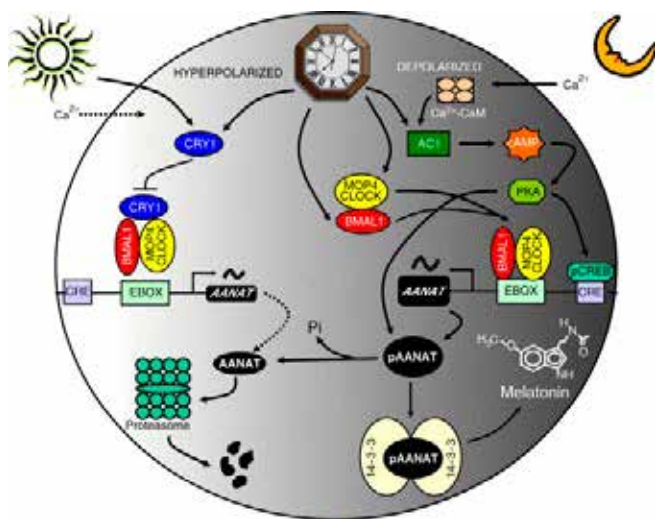


Figura 1. Sincronizarea ritmului circadian cu ciclul solar zi-noapte [9]

La om, ritmurile circadiene sunt prezente încă dinainte de naștere și se pot observa la nivelul mișcărilor corpului sau al frecvenței cardiace, însă se consideră că aceste ritmicități nu sunt influențate de către ceasul biologic al fătului, ci mai degrabă de cel al mamei, în mod indirect. Acest considerent este bazat pe rezultatele unor studii în care s-a demonstrat faptul că la naștere, nucleul suprachiasmatic este foarte slab dezvoltat, activitatea sa fiind de asemenea scăzută, ceea ce sugerează o ritmicitate circadiană limitată. De asemenea, modul prin care ritmul circadian al organismului mamei influențează activitatea fătului este incert, deși se presupune că responsabile ar fi schimbările circadiene în cadrul presiunii uterine, fluxului sanguin ombilical și varia-

ția hormonilor proveniți de la mamă și cei ai unității feto-placentare [10].

Modificările cinetice dependente de timp pot proveni din variații circadiene. Astfel, variațiile circadiene ale secreției acidului gastric, pH, motilitatea, timpul de golire gastrică, fluxul sanguin gastro-intestinal, legarea de proteinele plasmatice, activitatea enzimatică hepatică și / sau fluxul sanguin hepatic, filtrarea glomerulară, fluxul sanguin renal, pH-ul urinar și resorbția tubulară pot juca rol în astfel de variații cinetice. Astfel, în cazul unei mese standard, viteza de golire a stomacului crește cu 54% la ora 08:00 față de ora 20:00, tranzitul intestinal este de două ori mai mare ziua comparativ cu noaptea, debitul sanguin intestinal crește de două ori în timpul activității, excreția biliară crește cu 25% în perioadele post-prandiale. De asemenea, activitatea enzimatică suferă variații circadiene, nivelul maxim al activității enzimaticice fiind între orele 24:00 – 02:00, iar cel minim în jurul orei 14:00. Performanțele umane sunt în general maxime în intervalele 09:00 – 11:00 și 15:00 – 17:00. Multe procese fiziologice și parametri fiziologici ca: metabolismul hepatic, funcțiile renale și multe altele suferă variații circadiene. De exemplu, la om în condiții normale de lumină-întuneric, cortizolul atinge concentrația maximă la 8 dimineața, în timp ce temperatura corpului este înregistrată la valoare maximă de la 14:00 la 17:00 și melatonina la ora 2 dimineața [10].

Este bine acceptat faptul că timpul administrării unui medicament poate juca un rol important nu numai în efectele farmacodinamice ale medicamentului, ci și în determinarea parametrilor farmacocinetici, inclusiv a ASC, Cl-ului, C_{max} , T_{max} și $T_{1/2}$ [4]. Toate cele patru procese (absorbție, distribuție, metabolism și eliminare) care guvernează biotransformarea medicamentelor prezintă ritmuri circadiene și cel puțin unele sunt sub controlul ceasurilor moleculare (tabelul 1).

Table 1. Factori fiziologici care influențează farmacocinetica circadiană dependentă de medicamente

Nr.	Etapă farmacocinetică	Factori fiziologici
1.	Absorbție	pH-ul gastric, motilitatea gastrică, timpul de golire gastrică, fluxul sanguin gastro-intestinal, transport. Permeabilitatea transdermică, permeabilitatea oculară, permeabilitatea pulmonară.
2.	Distribuție	Fluxul de sânge, albumine, alfa 1-Acid glicoproteine, eritrocite și transport.
3.	Metabolism	Activitatea enzimatică hepatică, enzimatică gastrointestinală, fluxul sanguin hepatic.
4.	Excreție	Excreția renală, biliară, intestinală, glomerulară, fluxul sanguin renal, pH-ul urinar, electroliți, reabsorbția tubulară.

Absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentelor sunt influențate de funcțiile fiziologice ale corpului, care pot varia în funcție de oră. Astfel, parametrii farmacocinetici care caracterizează aceste etape diferite, considerate în mod convențional ca fiind constante în timp, depind de momentul administrării medicamentului. Ora din zi trebuie privită ca o variabilă suplimentară care influențează cinetica unui medicament. Au fost raportate studii cronofarmacinetice pentru multe medicamente, în încercarea de a explica fenomenele cronofarmacodinamice și de a demonstra că timpul de administrare este un posibil factor de variație în cinetica unui medicament.

Cronofarmacocinetica *rifampicinei* a fost studiată pe voluntari bărbați adulți, sănătoși, după ingestia medicamentului la orele 6:00, 12:00, 18:00 și 24:00. Constanta ratei de absorbție s-a dovedit a fi mai mică și timpul pentru atingerea concentrației maxime a fost mai mare după administrarea medicamentului la 24:00 ore decât în alte perioade de dozare [11]. Ritmul circadian joacă un rol critic în farmacocinetica *erlotinibului* la șoareci, iar mecanismele pot fi atribuite ritmurilor de expresie genică ale enzimelor metabolizante ale medicamentelor în țesuturile hepatice [12]. *Nifedipina* administrată în doză unică la șobolani a prezentat variații circadiene semnificative, aceasta sugerând faptul că la elaborarea schemei de dozare a nifedipinei ar trebui să se țină seama de momentul administrării, regimul de administrare și tipul formulărilor administrate [13].

Modificările circadiene în farmacocinetica *metronidazolului* au fost demonstrate la trei momente de dozare diferite (orele 07:00, 13:00 și 19:00) [14]. Au fost observate efecte analgezice mai puternice când *tramadolul* și *dihidrocodeina* erau administrate seara pentru ameliorarea stimulilor dureroși [15]. Biodisponibilitatea *ciclosporinei* a fost mai mare după administrare în timpul zilei decât în timpul nopții, recomandându-se a se ține seama de variațiile biodisponibilității la stabilirea dozelor terapeutice, în special la pacienții cu funcția renală compromisă [16]. În cadrul studiului legat de cronofarmacocinetica *ceftriaxonei*, se remarcă o scădere a concentrațiilor plasmatice ale ceftriaxonei în timpul perioadei de activitate, fiind necesară o atenție sporită în cazul în care în cadrul proceselor infecțioase sunt implicate bacterii cu susceptibilitate scăzută, în special dacă concentrațiile ceftriaxonei sunt mai scăzute la nivelul țesuturilor decât în sânge [11]. La administrarea *metotrexatului*, concentrațiile plasmatice s-au dovedit a fi mai mari după administrarea medicamentului seara, cu o scădere a clearance-ului renal, care poate fi explicată prin schimbările diurne în cadrul

pH-ului urinar, aceste lucruri trebuind luate în considerare la stabilirea momentului administrării metotrexatului și dozelor sale terapeutice [17].

În prezent cronomedicamentele câștigă importanță și interes sporit din punct de vedere a tehnologiei farmaceutice, deoarece aceste sisteme reduc frecvența de dozare, toxicitatea și furnizează medicamentul care se potrivește cu ritmul circadian al bolilor cardiovasculare, astmului, artritei, ulcerelor, diabetului, colesterolului mărit etc. [18], beneficiarul final fiind pacientul datorită conformității și comodității formei de dozare.

Cronoterapia clinică a motivat atât dezvoltarea pompelor crono-modulatoare perfuzabile (SynchroMed™, Melodie®, IntelliJect®, Rhythmic® Panomat®) cu cedarea medicamentelor programabile în timp, cât și proiectarea de noi formulări de medicamente care vizează utilizări circadiene specifice. Aceste tehnologii moderne, împreună cu dezvoltarea metodelor de analiză, sunt o condiție prealabilă importantă pentru a transpune cu succes rezultatele abordărilor teoretice în practica clinicilor.

1. Pompe perfuzabile programabile în timp. Protocoalele convenționale de perfuzie, de exemplu pentru chimioterapie iau în considerare doar dozele de medicamente, durata și frecvența perfuziilor. Ca rezultat, timpul de tratament variază adesea între pacienți în principal între 9:00 și 17:00, adică peste doar o treime din ziua, din motive de logistică a spitalului. În schimb, programele crono-modulate circadiene stipulează cursurile de timp și parametrii profilului de livrare pentru fiecare medicament pe o perioadă de 24 de ore pentru a obține cel mai bun indice terapeutic, conform specificațiilor bazate pe ritmul biologic. Aceasta include perioadele de debut și de compensare a perfuziei și variația debitului, ce oscilează de la constant la sinusoidal, sau crescând, sau scăzând treptat. Aceste noi concepte de administrare a medicamentelor au declanșat dezvoltarea industrială a pompelor multi-canal neimplantabile programabile în timp, care, la rândul lor, au favorizat dezvoltarea clinică a cronoterapiei cancerului. Medicamentul intră în pompă prin orificiul de umplere a rezervorului și trece prin supapa rezervorului în rezervorul pompei. La temperaturi normale ale corpului, gazul presurizat care este stocat sub rezervor se extinde, exercitând presiune asupra rezervorului, presiunea ajută la avansarea medicamentului în tubulatura pompei, acțiunea peristaltică a pompei mută medicamentul din rezervorul pompei la supapa de reținere în orificiul de acces al cateterului implantat, spre locul de perfuzie.

2. Medicamente orale cu cedare modificată. Tehnologiile cronoterapeutice orale includ: Con-

tin®, Chronotopic®, Pulsincaps®, Ceform®, Timerx®, Oros®, Codas®, Diffucaps®, Egalet® ș.a. [19]. Inclusiv este aplicată imprimarea tridimensională în fabricarea sistemelor orale cu cedare extinsă și dublu-pulsatilă, asigurată de complexitatea geometrică a crono-preparatului imprimat în 3D [11]. Ca avantaje ale formulărilor cu eliberare circadiană *per os* sunt evidențiate: timp previzibil de remanență gastrică, efect reproductibil, variabilitate mică, bi-odisponibilitate înaltă, efecte adverse reduse, toleranță sporită, risc limitat de iritare locală, de descărcare a dozei, flexibilitate în proiectare, ușurința de a combina peletele cu diferite compoziții sau modele de eliberare, este îmbunătățită stabilitatea, confortul și conformitatea pacientului inclusiv este realizat un model unic de eliberare.

Tehnologia Geomatrix® este aplicată pentru a atinge niveluri personalizate de eliberare controlată de medicamente specifice și poate realiza eliberarea simultană a două medicamente diferite și rate diferite de la un singur sistem. Eliberarea controlată se realizează prin construirea unui comprimat cu mai multe straturi, format din două componente cheie de bază: 1) Polimeri hidrofili (hidroxipropil meticeluloză); 2) Straturi de barieră de control al suprafeței.

Suprafața activă a nucleului, care este disponibilă pentru eliberarea medicamentului atunci când este expusă fluidelor biologice, este controlată de straturile de barieră. Combinația de straturi, fiecare cu rate diferite de umflare, gelificare și eroziune, este responsabilă pentru rata de eliberare a medicamentului în organism. La administrare, concentrația medicamentului este mare, dar suprafața scăzută. Pe măsură ce timpul progresaază, nucleul se umflă și suprafața crește pentru a compensa scăderea concentrației de medicament. Unul dintre avantajele majore ale tehnologiei Geomatrix® este capacitatea de a fi ușor adaptată în linia de producție. Comprimatele Geomatrix® pot fi fabricate de echipamentele disponibile, care pot fi integrate în procese farmaceutice utilizate pe scară largă, oferind astfel firmelor mai mult control asupra propriilor activități de producție.

Conceptul tehnologiei GeoClock® este conceput pe baza tehnologiei Geomatrix®. Compania Skye Pharma a dezvoltat o nouă tehnologie de administrare orală a medicamentelor ce se bazează pe amplasarea unui medicament activ în interiorul unui strat exterior format dintr-un amestec de ceară hidrofobă și material fragil, independent de pH, pentru a elibera medicamentului la o rată predeterminată. Folosirea tehnologiei GeoClock®, a indus elaborarea primului crono-sistem cu conținut de prednizolon - Lodotra, (figura 2). Această abordare este concepu-

tă pentru a permite eliberarea temporizată a nucleului activ cu cedare lentă și imediată, eliberând mai întâi conținutul interior, după care învelișul exterior din jur se dezintegrează treptat. Pe lângă eliberarea controlată, tehnologia GeoClock® are și aplicații pentru eliberarea medicamentelor localizate în colon, precum și eliberarea multiplă-pulsatilă pentru a elibera doze de medicament în anumite momente ale zilei [20, 21].

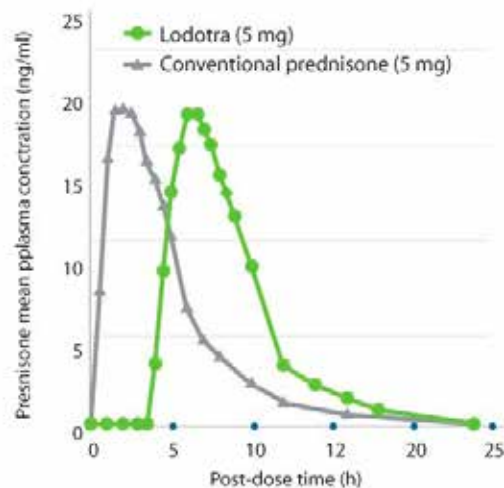


Figura 2. Concentrația plasmatică medie a prednisonului cu eliberare modificată și convențională [22].

Cronoterapia este un exemplu în care eliberarea medicamentului poate fi programată după un interval prelungit după administrare sau întârziere prestabilită. Crono-sistemele de livrare a medicamentelor permit obținerea unui debut întârziat de eliberare a medicamentului, rezultând un profil care se completează mai precis modelele circadiene.

CONCLUZII

Domeniul în continuă expansiune al cronofarmacologiei a deschis multe uși în cercetare și dezvoltare pentru proiectarea unor medicamente adaptate bioritmurilor fiziologice. Pentru dezvoltarea cu succes a formei de dozare cronoterapeutice, este necesară cunoașterea structurii timpului circadian, ritmului în fiziopatologia bolii sau modelul de 24 de ore în intensitatea simptomelor afecțiunilor medicale cronice și cronofarmacologia medicației. S-au înregistrat progrese semnificative în direcția realizării unor sisteme de eliberare modificată și controlată a medicamentelor care pot trata în mod eficient bolile cronoterapic.

BIBLIOGRAFIE

- Sukumaran S., Almon R.R., DuBois D.C., Jusko W.J. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced drug delivery reviews* 2010;62:904-917, doi: [10.1016/j.addr.2010.05.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.009).
- Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Current status. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Aug;35(2):83-94. DOI: [10.2165/00003088-199835020-00001](https://doi.org/10.2165/00003088-199835020-00001).
- Vitaterna M., Takahashi J., Turek F. Overview of Circadian Rhythms. *Alcohol Res Health.* 2001;25(2):85-93.
- Allamneni N., Ajay Babu CH., Madhulatha AVS et al. Chronopharmacokinetics: the circadian rhythm of drugs and its implications, 2012 (sursa internet <https://www.pharmatutor.org/articles/chronopharmacokinetics-circadian-rhythm-drugs-implications>) [accesat la 5.10.2021].
- Leucuța S. Biofarmacie și Farmacocinetică. Ed. Dacia, 2002, 375 p.
- Tamai K., Nakane Y., Ota W., et al. Identification of circadian clock modulators from existing drugs. *EMBO Mol Med.* 2018 May; 10(5): e8724. doi: [10.15252/emmm.201708724](https://doi.org/10.15252/emmm.201708724).
- Yamazaki S., Numano R., Abe M. et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in trans-genic rats. *Science*, 2000, 288 pp. 682-685.
- Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, Kalsbeek A. Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res.* 2006;153:341-360.
- Iuvone P., Tosini G., Pozdeyev N., et al. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research, Volume 24, Issue 4, July 2005*, pp. 433-456. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2005.01.003.
- Valenzuela F. J., Vera J., Venegas C., Pino F., Lagunas C. Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International /Volume 2015 |Article ID 82.* <https://doi.org/10.1155/2015/825802>.
- Baojian Wu, Danyi Lu, Dong Dong. Circadian Pharmacokinetics. Ed. Springer Nature Singapore Ltd, 2020. ISBN 978-981-15-8807-5.
- Liu J., Wang C.-Y., Ji S.-G., et al. Chronopharmacokinetics of erlotinib and circadian rhythms of related metabolic enzymes in lewis tumor-bearing mice. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2016, 41(5). pp. 627-635.
- Storch K.F., Lipan O., Leykin I., Viswanathan N., et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*, 2002; 417:78-83.
- Kolawole J., Ameh I. Chronopharmacokinetics of metronidazole in healthy human volunteers. *Journal of Pharmacy & Bioresources, Vol. 1 No. 1 (2004)*. DOI: [10.4314/jpb.v1i1.32045](https://doi.org/10.4314/jpb.v1i1.32045).
- Elliott WJ. Timing treatment to the rhythm of disease. A short course in chronotherapeutics. *Postgrad Med*, 2001; 110(2):119-22, 125-6, 129.
- Iwahori T., Takehuchi H., Matsuno N., et al. Pharmacokinetic differences between morning and evening administration of cyclosporine and tacrolimus therapy. *Transplant Proc* 2005;37:1739-1740.
- Soykan N., Cinar M., Can Ç., Bilkay B.Ç. Diurnal variation of methotrexate pharmacokinetics in adults with osteosarcoma. *Tr J of Medical Sciences*, 1999, 29. pp. 17-20.
- Brahma Ch., Sagar Gali V. Chronotherapeutics Drug Delivery Systems Challenges To Pharmaceutical Field. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2012, Vol.3, Issue 3, pp 778-791.
- Abhimanyu R. Sharma, Binu Raina, Singh Bajwa P., et al. Chronotherapeutic drug delivery systems. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 2018, Vol. 5, Issue 2. pp. 189-196. doi: [10.21276/apjhs.2018.5.2.36](https://doi.org/10.21276/apjhs.2018.5.2.36).
- Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
- Neeharika M. S., Jeevana Jyothi B. Chronotherapeutics: an optimizing approach to synchronize drug delivery with circadian rhythm. *J Crit Rev*, 2015, Vol 2, Issue 4, pp. 31-40.
- Packiaraj J.M., C.S. Venkateswaran, K. Janakiraman. Formulation and evaluation of modified-release tablets of Corticosteroid. *Indo American Journal of Pharm Research.* 2013;3(12).

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>
 Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
 Eugen Diug
<https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>
 Nicolae Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>
 Maria Cojocarú-Toma
<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>
 Rodica Solonari
<https://orcid.org/0000-0003-0709-1606>