

UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL  
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
FARMACIA**

**CRNOTERAPIA:  
APPROCCIO INNOVATIVO NELLA  
PROGETTAZIONE DI FORME FARMACEUTICHE  
A RILASCIO MODIFICATO**

Relatore: Prof.ssa Ida Genta

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di  
Gioia Picco

Anno Accademico 2024/2025



## INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>1. CRONOBIOLOGIA E CRONOTERAPIA FONDAMENTI .....</b>	<b>4</b>
1.1 Introduzione alla cronobiologia.....	4
1.2 Orologi biologici come meccanismi molecolari.....	5
1.3 Interazione tra fisiologia umana e ritmi circadiani .....	7
1.4 Cronoterapia: fondamenti e definizioni .....	9
1.5 Prime applicazioni in ambito clinico della cronoterapia .....	10
1.6 Restrizioni e sfide della cronoterapia classica.....	11
<b>2. CRONOFARMACOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
2.1 Influenza dei ritmi circadiani sull'ADME.....	12
2.2 Variabilità circadiana nella farmacodinamica .....	16
2.3 Interazioni tra farmaci ed orologio biologico .....	17
2.4 Conseguenze cliniche della cronofarmacologia .....	18
<b>3. PATOLOGIE A RITMO CIRCADIANO .....</b>	<b>19</b>
3.1 Quadro generale delle patologie circadiane.....	19
3.2 Approfondimento cardiovascolare: studio fisiopatologico e rischio temporale	19
3.3 Base terapeutica e concetti chiave .....	21
<b>4. STRATEGIE PER OTTIMIZZARE IL TIMING TERAPEUTICO..</b>	<b>22</b>
4.1 Strategie classiche di ottimizzazione del timing.....	22
4.2 Trattamenti non farmacologici per migliorare i ritmi circadiani ed ottenere un corretto timing terapeutico.....	24
4.3 Evoluzione verso sistemi a rilascio controllato .....	25
<b>5. PROGETTAZIONE DI FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO MODIFICATO.....</b>	<b>27</b>
5.1 Principi di progettazione delle forme farmaceutiche e definizioni.....	27
5.2 Categorie di sistemi a rilascio modificato.....	29
5.3 Materiali, procedure e strategie di formulazione .....	30
<b>6. APPROCCI INNOVATIVI NELLA PROGETTAZIONE .....</b>	<b>32</b>
6.1 Sistemi smart responsive e nanoparticelle .....	32
6.2 Biomateriali responsivi a pH, temperatura ed enzimi.....	33
6.3 Dispositivi elettronici e dispositivi indossabili con rilascio guidato (wearable guided-release .....	34
6.4 Esempi di applicazioni cronotargettate e valutazioni cliniche/precliniche.....	35

6.5 Difficoltà e considerazioni regolatorie .....	36
<b>7. PARTE CLINICO-TECNOLOGICA E PROSPETTIVE FUTURE .</b>	<b>37</b>
7.1 Sistemi delivery nella prevenzione cardiovascolare.....	37
7.2 Individualizzazione in base al cronotipo .....	38
7.3 Ottimizzazione della salute attraverso medicina digitale ed intelligenza artificiale .....	39
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>42</b>

## INTRODUZIONE

In questo elaborato parleremo dei ritmi circadiani, che sono molto importanti nella vita dell'individuo, che viene regolata da queste oscillazioni temporali ben precise.

Essi rappresentano uno dei meccanismi più studiati, ricoprono un periodo di circa 24 ore, sono controllati da un orologio biologico centrale e da molti altri orologi periferici.

Quello centrale circadiano si trova nel nucleo soprachiasmatico (SCN: suprachiasmatic nucleus) dell'ipotalamo ed è regolato dall'alternanza luce-buio, mentre quelli periferici sono presenti nei vari organi in quasi tutti i tessuti.

I ritmi circadiani si occupano di coordinare funzioni fondamentali come la pressione arteriosa, l'attività del sistema immunitario, il ciclo sonno-veglia, l'attività cardiovascolare, la secrezione ormonale ed il metabolismo energetico.

Possono presentarsi delle variazioni di questi ritmi che vanno a causare effetti diversi sull'organismo umano, con possibili ripercussioni sullo stato di salute.

Alcune patologie sono caratterizzate da una variabilità temporale, perciò i possibili sintomi cambiano nell'arco del tempo e possono manifestarsi in determinati momenti della giornata.

Gli eventi cardiovascolari acuti come ictus ischemico o infarto del miocardio hanno ad esempio un picco di incidenza nelle ore mattutine. Per queste ragioni è importante comprendere i meccanismi circadiani, così da poter spiegare al meglio l'oscillazione dei rischi clinici e dei sintomi durante il corso della giornata e così da poter trovare strategie terapeutiche mirate.

La farmacologia non è esclusa da queste dinamiche, anzi, ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) dei farmaci seguono andamenti circadiani, perciò un principio attivo può mostrare un'efficacia diversa in base all'orario in cui lo andremo a somministrare. Questo ci permette di arrivare alla cronoterapia, con un miglioramento, un perfezionamento ed un'ottimizzazione dei trattamenti in base al tempo biologico.

Se prima si parlava di una normale raccomandazione sulla fascia oraria in cui assumere il farmaco, oggi grazie ai progressi abbiamo soluzioni più sofisticate come le forme farmaceutiche a rilascio modificato.

Vengono progettate per la loro capacità di sincronizzare la liberazione del principio attivo con i ritmi patologici e fisiologici del paziente che andrà ad assumerle.

Il rilascio del farmaco è quindi programmato.

In base alle diverse tipologie di sistemi si può ottenere un rilascio ritardato (combacia con il picco dei sintomi), un rilascio pulsatile o un rilascio cronotargettato (perfeziona sicurezza ed efficacia, cercando di ridurre possibili effetti collaterali).

Lo sviluppo di queste tecnologie è fondamentale per raggiungere una medicina sempre più personalizzata.

Sulla base di queste considerazioni, la presente tesi si propone di approfondire le basi farmacologiche e biologiche della cronoterapia, analizzando l'influenza e l'impatto dei ritmi circadiani sulle patologie cardiovascolari, prese come modello indicativo di rischio cronotemporale.

Contemporaneamente sarà discusso il livello di sviluppo raggiunto dalle forme farmaceutiche a rilascio modificato, con un approfondimento sugli

approcci innovativi di drug delivery cronotargettato e sulle prospettive future in campo clinico.

# 1. CRONOBIOLOGIA E CRNOTERAPIA FONDAMENTI

## 1.1 Introduzione alla cronobiologia

La cronobiologia è una disciplina rivolta allo studio delle funzioni biologiche di un organismo, mettendo in relazione la variabilità di queste ed il tempo (Figura) (1).

Ogni essere vivente va incontro a processi vitali che non sono statici, ma seguono delle oscillazioni periodiche che provengono da meccanismi interni che sono in grado di mantenere un ritmo autonomo.

Queste oscillazioni sono indipendenti dai normali cicli luce-buio.

In base alla lunghezza di questi cicli possiamo fare una classificazione:

- Ritmi circadiani (con un periodo di appunto 24 ore, circa un giorno) rappresentano il modello più significativo e più studiato nella fisiologia umana
- Ritmi ultradiani (con un periodo inferiore alle 24 ore, si parla di secondi, minuti o ore)
- Ritmi infradiani (con un periodo superiore alle 24 ore, più di un giorno) (1)



*Figura 1: Oscillatori circadiani sincronizzati con la rotazione terrestre (1)*

L'organismo si adatta alle modificazioni ambientali, mantenendo un equilibrio ed una regolazione interna grazie ai ritmi circadiani che si trovano alla base di una buona parte delle ricerche biomediche. Tuttavia, un ipotetico malfunzionamento di questi ritmi viene studiato in modo approfondito, così da comprendere il possibile sviluppo di una condizione patologica, che consentirà l'utilizzo di strategie terapeutiche mirate sul tempo biologico.

## 1.2 Orologi biologici come meccanismi molecolari

In ogni cellula corporea è presente un orologio circadiano detto anche oscillatore di 24 ore, che va a regolare i ritmi circadiani (2) e permette di allineare le proprie funzioni con il mondo esterno.

Questo orologio ha un periodo ritmico, è un pacemaker centrale situato nel nucleo soprachiasmatico (SCN = suprachiasmatic nucleus) dell'ipotalamo, è considerato l'oscillatore dominante (2).

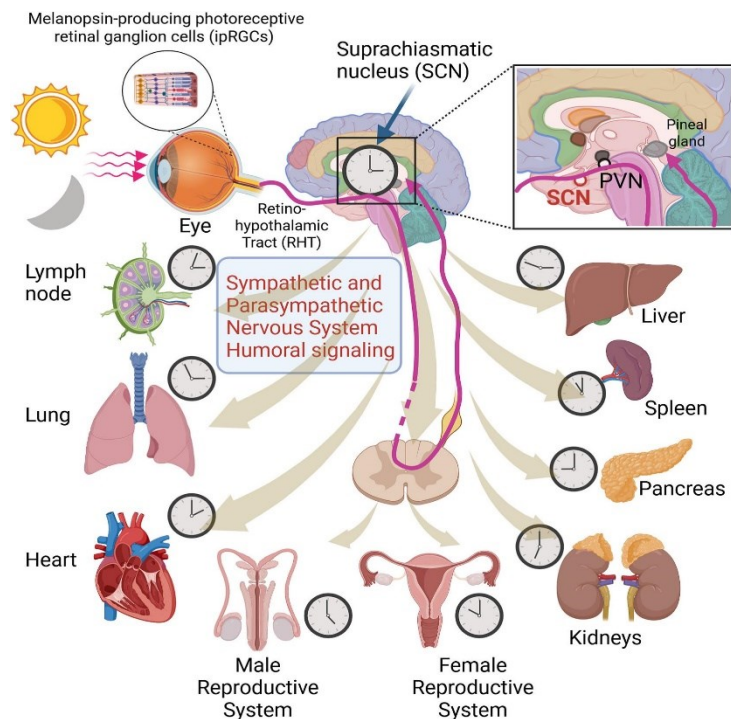


Figura 2: Nucleo soprachiasmatico ed orologi presenti in tutto il corpo (3)

La Figura 2 mostra il nucleo soprachiasmatico (3) composto da due importanti regioni: la suddivisione ventrolaterale e la suddivisione dorsomediale.

Entrambe svolgono diverse funzioni tra cui ricevere e integrare informazioni e segnali luminosi che arrivano dalla retina presente nell'occhio, se facciamo riferimento alla ventrolaterale.

La suddivisione dorsomediale invece riceve primariamente input provenienti dai nuclei ipotalamici (3).

Un'altra funzione è quella di coordinare gli orologi periferici diffusi nella maggior parte dei tessuti quali cuore, sistema immunitario, polmoni e fegato.

Grazie a questi collegamenti, i processi fisiologici come la secrezione ormonale, il controllo della pressione arteriosa ed il metabolismo, hanno luogo in modo equilibrato e temporaneamente adeguato (4)

Gli orologi periferici sono tutti guidati dai medesimi meccanismi molecolari del SCN.

Parlando in termini molecolari, l'orologio biologico funziona in modo corretto attraverso circuiti di feed-back trascrizionale traduzionale interconnessi (TTFL: Transcription Translation Feedback Loop) che permettono il coinvolgimento e quindi l'espressione di geni e proteine "clock" (5).

I geni principali sono CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) e BMAL1 (Brain and muscle ARNT-Like 1) che formano un eterodimero, questo complesso va ad attivare la trascrizione di alcuni geni bersaglio, grazie al legame con gli elementi E-box (fungono da sito di legame proteico) nei promotori dei geni target.

Viene così innescata l'attivazione del braccio di trascrizione positivo (feedback positivo) dei TTFL (3).

I geni in questione sono PER (Period) e CRY (Cryptochrome), dai quali abbiamo la formazione di prodotti proteici, che accumulandosi assumono la funzione di repressori ed inibiscono l'attività di CLOCK/BMAL1, attivando così il braccio di feedback negativo del ciclo.

Esiste anche un loop secondario che mantiene la stabilità dell'espressione di BMAL1 grazie al coinvolgimento di recettori nucleari come REV-ERB e ROR.

Conoscere questi meccanismi molecolari è importante soprattutto per le implicazioni farmacologiche intese come conseguenze sia positive che negative, che un farmaco può generare.

Comprendendo il funzionamento dei geni clock ed il loro compito di modulare l'espressione di vari processi, possiamo valutare le possibili variazioni nella farmacocinetica dei farmaci, così da poter iniziare a parlare di cronoterapia personalizzata.

### **1.3 Interazione tra fisiologia umana e ritmi circadiani**

Le caratteristiche della fisiologia umana possono essere influenzate dai ritmi circadiani, che regolano l'attività dei sistemi e degli organi così da migliorare i processi vitali nelle varie fasi della giornata.

Si può prendere in considerazione il ciclo sonno-veglia che è un buon esempio di aspetto fisiologico che viene guidato dal nostro ritmo circadiano.

Esso è una fase di alternanza tra il sonno e la veglia, organizza i periodi di riposo ed attività, inoltre ha un effetto sulla memoria, sulla funzione cognitiva ed influenza la regolazione emotiva.

Un altro importante sistema coinvolto è il sistema immunitario, influenzato in modo diretto dall'orologio circadiano (2).

Le cellule immunitarie, sia dell'immunità innata (come le cellule dendritiche ed i macrofagi) sia dell'immunità adattativa (come i linfociti T e B) mostrano oscillazioni circadiane.

Anche la funzione cardiovascolare risente dei ritmi circadiani.

La pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la capacità di coagulazione del sangue cambiano durante il giorno, presentando dei picchi nelle prime ore del mattino.

Per questo motivo, osservando le oscillazioni c'è una spiegazione della più alta frequenza di eventi cardiovascolari acuti come ictus ed infarto del miocardio in questa fascia oraria.

Ha un ruolo cruciale nella regolazione circadiana anche la secrezione ormonale, con il cortisolo e la melatonina che svolgono il compito di ormoni principali (3).

Il primo raggiunge il picco verso le 8 del mattino aiutando il corpo a prepararsi per gli impegni quotidiani e si abbassa progressivamente durante la giornata.

La seconda ha un ritmo inverso rispetto al primo, infatti aumenta durante la notte tra le 2 e le 4, favorendo il sonno e regolando processi immunitari e metabolici.

Infine, il metabolismo energetico è influenzato dall'orologio biologico, quantità di glucosio e secrezione di insulina variano in funzione della fase della giornata in cui si trova il soggetto.

La nutrizione e l'assunzione di farmaci possono trarre beneficio da una somministrazione temporizzata.

La fisiologia umana è perciò intensamente connessa ai ritmi circadiani che hanno implicazioni dirette per patologie e terapie.

Lo sviluppo di strategie mirate, come la cronoterapia e le forme farmaceutiche a rilascio modificato permette di sfruttare il tempo biologico per aumentare sicurezza ed efficacia.

#### **1.4 Cronoterapia: fondamenti e definizioni**

La cronoterapia simboleggia l'applicazione clinica dei principi della cronobiologia, finalizzata a migliorare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti farmacologici in ragione del tempo biologico del soggetto. Il concetto fondamentale è scegliere l'orario di somministrazione più appropriato per il paziente, in base alla variazione durante la giornata di aspetti come la fisiologia umana, la farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci che assume.

In questo modo il risultato terapeutico è influenzato significativamente della scelta della fascia oraria.

La cronoterapia studia la prevenzione o il trattamento delle patologie, secondo l'andamento dei ritmi biologici, con lo scopo di ridurre la tossicità o i possibili eventi avversi e di aumentarne l'efficacia (6).

Nello specifico cerca di prevenire eventi acuti come ictus, infarto miocardico o crisi di asma nelle ore notturne.

Secondo una prospettiva storica, i metodi di cronoterapia utilizzati erano semplici, l'orario di somministrazione consigliato per le statine era la sera così che seguissero la sintesi endogena del colesterolo, mentre invece per gli antipertensivi la fascia oraria era prima di coricarsi per diminuire la pressione mattutina.

Con il passare degli anni ed i progressi raggiunti, c'è stata un'evoluzione della cronoterapia con la progettazione di nuove forme farmaceutiche che hanno la capacità di sincronizzare il rilascio del principio attivo con i picchi patologici o fisiologici.

### **1.5 Prime applicazioni in ambito clinico della cronoterapia**

Come detto precedentemente, le applicazioni cliniche iniziali della cronoterapia risalgono intorno alla metà del ventesimo secolo, quando si iniziò ad osservare che l'efficacia e la tollerabilità di determinati farmaci cambiavano in base all'orario in cui venivano somministrati.

Uno degli esempi più rappresentativi è la terapia con corticosteroidi nell'artrite reumatoide, dove i sintomi infiammatori si presentano nelle ore mattutine, perciò l'approccio più avanzato per la cronoterapia è prednisone a rilascio modificato (7).

È un farmaco a rilascio programmato che viene somministrato alle 22 e così il rilascio avviene intorno alle 2 del mattino, questo migliora il controllo clinico e riduce effetti collaterali sistemici.

Un altro campo di applicazione è quello delle malattie cardiovascolari. La somministrazioni di farmaci antipertensivi nelle ore notturne si basa sui principi della cronoterapia (8).

Alcuni di questi, come ACE inibitori somministrati nelle ore serali, permettono un miglior controllo dei picchi pressori mattutini, spesso associati ad un'incidenza maggiore di eventi acuti.

Inoltre, modulano il ritmo circadiano della pressione sanguigna verso una diminuzione fisiologica più adeguata, rispetto a quella che avremmo con una somministrazione mattutina.

Le statine costituiscono un ulteriore tassello in questo ambito, poiché la sintesi epatica del colesterolo è in linea con un ritmo circadiano che presenta un picco notturno.

Un esempio è la simvastatina, un agente ipocolesterolemizzante a breve emivita che viene somministrata in una fascia oraria serale (2), producendo così una più alta riduzione della colesterolemia.

Questo adattamento di orario è la rappresentazione di un esempio concreto di come la cronoterapia riesca a migliorare l'efficacia di trattamenti già assodati.

Un altro importante campo in cui non si può non parlare della cronoterapia è quello delle patologie respiratorie, come l'asma bronchiale, i cui sintomi si aggravano durante la notte, insieme ad una riduzione della funzionalità polmonare.

L'utilizzo di farmaci quali broncodilatatori programmati in seguito a tali cambiamenti circadiani, permette un miglior controllo della malattia.

Tutti questi semplici esempi, hanno dimostrato quanto sia significativa l'importanza clinica dei ritmi circadiani nella farmacoterapia.

Hanno portato allo sviluppo successivo di approcci più complessi, come i sistemi drug delivery cronotargettati che aiutano ancora di più l'armonizzazione tra trattamento e fisiologia del paziente.

### **1.6 Restrizioni e sfide della cronoterapia classica**

La regolazione temporale della terapia farmacologica garantisce dei benefici che sono stati dimostrati, tuttavia la cronoterapia classica mostra ancora alcuni limiti che potrebbero portare ad una ridotta efficacia ed applicazione in campo clinico.

Ogni persona presenta un cronotipo unico, che insieme ai fattori genetici o ambientali, va ad influenzare l'orologio biologico e la sincronizzazione del ritmo circadiano (5).

Non esiste quindi un trattamento con un orario di somministrazione standard uguale per tutti, perché per alcuni individui potrebbe risultare efficace, mentre invece per altri no.

Questo va a limitare l'universalizzazione delle raccomandazioni basate su orari prefissati.

Un' ulteriore difficoltà è la compliance del paziente, poiché alcune strategie terapeutiche stabiliscono una somministrazione multipla o in orari speciali della giornata, quindi possono risultare difficili da rispettare.

Tutto ciò può portare ad una ridotta aderenza della terapia, che comporta una compromissione dell'efficacia e dei vantaggi offerti dalla modulazione temporale.

Questi limiti necessitano di una maggior conoscenza dei target farmacologici, della farmacocinetica e della farmacodinamica in relazione all'orologio biologico.

In questo contesto nasce la cronofarmacologia.

## **2. CRONOFARMACOLOGIA**

### **2.1 Influenza dei ritmi circadiani sull'ADME**

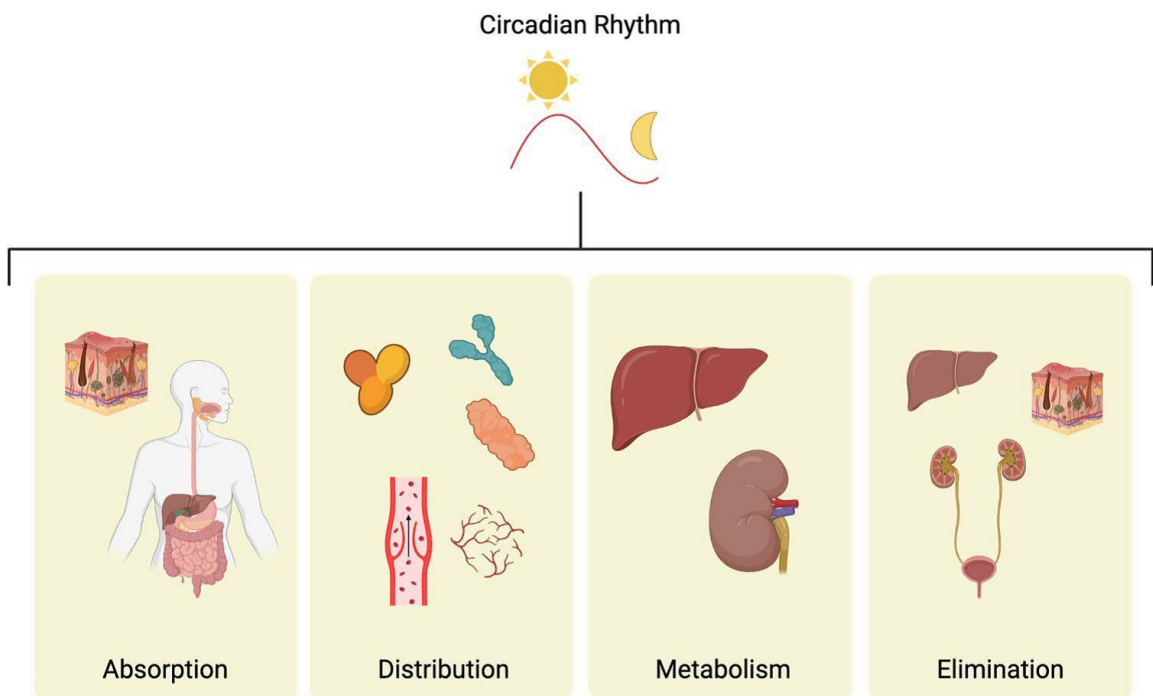
La cronofarmacologia è una branca della scienza che studia il modo in cui i ritmi circadiani influenzano la tollerabilità, l'efficacia e la farmacocinetica dei farmaci.

Come detto precedentemente, mentre la cronoterapia si occupa dell'ottimizzazione dell'orario in cui viene somministrato un farmaco, la cronofarmacologia si occupa dell'analisi dei processi farmacocinetici e farmacodinamici in riferimento al tempo biologico.

Aiuta a comprendere il motivo per cui un farmaco agisce in modo diverso in funzione dell'ora della giornata.

Il nostro orologio influenza l'ADME (cioè i 4 processi della farmacocinetica: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) e la tossicità (2).

È stato dimostrato che ognuna di queste fasi è regolata da oscillazioni circadiane.



*Figura 3: Influenza dei ritmi circadiani sulle fasi della farmacocinetica (2)*

Nella figura 3 possiamo osservare le 4 fasi (2) che sono influenzate ed i diversi organi presi in considerazione.

La prima fase è l'**assorbimento**, generalmente si ricorre alla somministrazione per via orale che risulta essere la più semplice per il paziente, tuttavia il farmaco va incontro a diversi processi prima di essere distribuito e di passare così alla seconda fase.

Non bisogna sottovalutare la motilità gastrica, il pH gastrointestinale, la secrezione biliare ed il flusso sanguigno, che insieme allo svuotamento gastrico mostrano appunto fluttuazioni circadiane che influenzano l'assorbimento dei farmaci.

Bisogna tenere conto dell'importanza che hanno sia la via di somministrazione che la modalità con cui viene trasportato il principio

attivo al suo bersaglio, così da scegliere con cura il momento ottimale del trattamento (4).

La medesima dose di farmaco può avere biodisponibilità diversa a seconda del momento della giornata, ma anche la sua emivita ha un ruolo rilevante.

Ad esempio una breve emivita prevede che il farmaco agisca in poche ore, situazione diversa invece con un farmaco che rimane per molto più tempo nell'organismo, perciò è importante un corretto timing terapeutico.

L'orologio biologico è anche connesso alla nutrizione, l'assorbimento dei nutrienti interagisce con la captazione dei farmaci.

I farmaci lipofili risentono dell'ora del giorno in cui il paziente li assume, presentando un assorbimento più rapido nella fase di attività, rispetto alla fase di riposo (2).

Uno di questi è l'acido valproico, utilizzato per trattare l'epilessia.

Uno studio fatto su topi svizzeri albinetti maschi (9) ha dimostrato delle differenze nella concentrazione e nell'assorbimento di questo farmaco, in base ai diversi orari del giorno.

La concentrazione massima del farmaco nel sangue variava da  $386 \pm 30,86$  mg durante la fase di riposo, a  $824 \pm 39,85$  mg nella fase attiva.

In questo caso, si comprende ancora di più l'importanza che questi ritmi hanno sul farmaco.

La seconda fase è la **distribuzione** anch'essa modulata dalle oscillazioni circadiane del flusso ematico, della permeabilità vascolare e delle concentrazioni plasmatiche delle proteine che legano i farmaci.

Nel primo caso, facendo riferimento al flusso sanguigno, si nota una variazione diurna, con un innalzamento mattutino della gittata cardiaca e

del flusso, mentre nelle ore serali si presenta una diminuzione del flusso e del flusso sanguigno epatico (2).

Le proteine plasmatiche, come citato prima, si legano ai farmaci, che restano così inattivi, mentre invece se non sono legati ad esse, si trovano nella loro forma attiva.

La quota di farmaco libero, ossia quello farmacologicamente attivo, è influenzata da questi legami.

La terza fase a cui va incontro il farmaco è il **metabolismo**, in cui gli organi coinvolti sono il fegato ed i reni.

Nel principale organo metabolizzante, cioè il fegato, sono presenti dei fattori di trascrizione appartenenti alla famiglia PAR-domain basic leucine zipper (bZIP), quali DBP (D-box binding protein), TEF (Thyrotroph Embryonic Factor) e HLF (Hepatic Leukemia Factor), che sono un collegamento tra l'orologio circadiano ed i processi metabolici. Questi fattori si legano a sequenze specifiche del DNA chiamate D-box, interagendo con geni che modulano l'espressione di enzimi che regolano il metabolismo epatico.

Ci sono dei processi importanti come il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi ed anche la detossificazione degli xenobiotici, che sono tutti collegati all'orologio circadiano.

Anche il metabolismo dei reni è controllato da questo orologio, ma sono necessarie ricerche più approfondite.

La quarta ed ultima fase è l'**eliminazione**, è importante tuttavia anche l'escrezione dei farmaci che viene effettuata prevalentemente dai reni.

Negli individui sani è dimostrata una variazione diurna con un'escrezione ritmica di proteine (albumina e transferrina) ed un'escrezione renale di elettroliti e minerali (calcio e magnesio), entrambe influenzate dall'orologio biologico.

Anche il pH urinario cambia in base all'ora della giornata, questo aiuta a capire la variazione nell'escrezione dei farmaci.

Un aspetto fondamentale da non dimenticare è la **tossicità**.

L'obiettivo è cercare di ridurre il più possibile attraverso l'utilizzo di farmaci con un dosaggio più basso, ma la ricerca ci ricorda che la modifica dell'orario di somministrazione può avere comunque un'influenza su questa tossicità (2).

Un'alterazione dell'orologio circadiano a livello del metabolismo epatico, sconvolge il metabolismo degli xenobiotici, portando così ad una minore o maggiore detossificazione.

Con questi accorgimenti, si considera il tempo un elemento costitutivo della farmacologia.

La cronofarmacologia è un ponte che connette i dati oggettivi della cronobiologia alle applicazioni in campo clinico della cronoterapia, permettendo così lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate.

## **2.2 Variabilità circadiana nella farmacodinamica**

Oltre alla modulazione dei processi farmacocinetici, anche la farmacodinamica, cioè la risposta dei tessuti e delle cellule ai farmaci, risente dell'influenza circadiana.

Ad esempio la medesima concentrazione plasmatica di un principio attivo può produrre effetti diversi, sia positivi che negativi, in base all'orario in cui viene somministrata (10).

Questo accade perché si presentano dei cambiamenti nella disponibilità, nella reattività dei recettori e nel controllo della trasduzione del segnale (regolazione dei secondi messaggeri).

Alcuni recettori come quelli  $\beta$ -adrenergici seguono un ritmo circadiano, la loro espressione condiziona la risposta a farmaci antiaritmici o antiipertensivi.

I recettori dei corticosteroidi presentano anch'essi una sensibilità che può variare nel corso delle 24 ore, portando così a rilevanti differenze nell'effetto antiinfiammatorio.

La sensibilità dei recettori non è statica, i ritmi biologici del corpo andranno a regolarla.

Anche i secondi messaggeri presentano delle oscillazioni circadiane, che possono modificare la risposta farmacologica, andando ad amplificarla o ridurla.

Inoltre, la tossicità e la tollerabilità dei farmaci risentono dell'influenza dei ritmi circadiani, come detto precedentemente la stessa dose può risultare più tossica o più efficace a seconda dell'orario di somministrazione.

### **2.3 Interazioni tra farmaci ed orologio biologico**

I ritmi circadiani possono influenzare alcuni farmaci, ma questi a loro volta modulano i ritmi fisiologici del corpo e l'orologio biologico. Questo è un chiaro esempio di interazione tra farmaco ed orologio circadiano, che rappresenta un punto fondamentale della cronofarmacologia.

Con questo fenomeno si ottengono diversi effetti sia terapeutici sia collaterali, poiché attraverso la cronofarmacologia si possono alterare i cicli circadiani naturali.

Il prednisone, appartenente alla classe dei corticosteroidi, con i suoi effetti va a ripristinare il ritmo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, portando così ad un beneficio dell'organismo.

Un altro scenario interessante è rappresentato dai farmaci per le patologie cardiovascolari, come alcuni  $\beta$ -bloccanti che hanno un'influenza sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca (8), sincronizzandosi così con i possibili picchi di rischio cardiovascolare. Comprendere queste interazioni è essenziale per ricorrere alle strategie cronotargettate, in modo da utilizzare i farmaci più adatti.

#### **2.4 Conseguenze cliniche della cronofarmacologia**

La cronofarmacologia permette di tradurre nella pratica clinica i diversi meccanismi circadiani, portando al metodo con cui i trattamenti vengono ideati, valutati ed adattati (5)

Sono presenti implicazioni sullo sviluppo di nuove forme farmaceutiche, come l'utilizzo di DDS (drug delivery systems) a rilascio modificato che consentono di pianificare l'esatto momento in cui il principio attivo viene rilasciato.

Questo metodo viene applicato alle malattie cardiovascolari, ad alcune malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e all'asma.

Tutte situazioni in cui è di fondamentale importanza una coordinazione tra il rilascio del farmaco ed il ritmo alterato, così da ottenere un buon risultato clinico.

Grazie a questi sviluppi, si ha la possibilità di parlare di medicina personalizzata dove ogni paziente dispone non solo del farmaco più appropriato alla sua esigenza, ma viene definito anche profilo temporale ideale di trattamento.

Infine, la cronofarmacologia può essere considerata una prospettiva reale per migliorare le terapie e promuovere l'innovazione tecnologica delle forme farmaceutiche.

### **3. PATOLOGIE A RITMO CIRCADIANO**

#### **3.1 Quadro generale delle patologie circadiane**

Quando l'orologio biologico non è più sincronizzato con il ciclo naturale si parla di malattie a ritmo circadiano.

Queste patologie possono essere sia acute che croniche, hanno un sviluppo che varia durante la giornata con un'instabilità dei sintomi.

Alcune di queste sono patologie cardiovascolari, autoimmuni come l'artrite reumatoide, respiratorie ed oncologiche che presentano picchi significativi in determinati momenti del giorno.

Come detto precedentemente, ad esempio nell'artrite reumatoide si va incontro ad una rigidità articolare importante durante le prime ore del mattino.

I principi guida per arrivare ad un approccio terapeutico ideale non si limitano alle caratteristiche del farmaco o a quelle delle patologia, ma prendono in esame le molteplici variazioni quotidiane, compresi i ritmi biologici endogeni dell'individuo (5).

Lo studio delle patologie a ritmo circadiano permette di inserire la cronofarmacologia nella pratica in campo clinico, aprendo la via verso nuove strategie terapeutiche.

#### **3.2 Approfondimento cardiovascolare: studio fisiopatologico e rischio temporale**

Nel paragrafo precedente sono state elencate alcune patologie a ritmo circadiano, le malattie cardiovascolari rappresentano uno dei campi più analizzati, studiati e clinicamente significativi.

L'apparato cardiovascolare è impostato secondo uno schema temporale di tipo oscillatorio, quindi le sue varie funzioni osservano un andamento circadiano (11).

Le funzioni cardiovascolari di ogni soggetto sono quindi sensibili, perciò c'è la probabilità di andare incontro, in determinati momenti, ad eventi patologici.

In condizioni normali, cioè fisiologiche, ad esempio la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca presentano valori più bassi nelle ore notturne e raggiungono un aumento durante le ore mattutine al risveglio, contemporaneamente con l'attivazione del sistema nervoso.

A questo fenomeno viene associato il rischio di eventi cardiovascolari come ictus ischemico e infarto del miocardio, perché la pressione sanguigna subisce un rapido aumento (8).

Alcuni pazienti ipertesi non sperimentano però il tipico calo notturno della pressione sanguigna e questo porta ad un rischio ancora più alto di sviluppare eventi cardiovascolari, come ad esempio l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È di fondamentale importanza comprendere i meccanismi neurobiologici che sono il punto di partenza per la connessione tra malattie cardiovascolari ed orologio biologico.

Lo sviluppo di queste patologie è causato anche da un'interruzione degli orologi periferici o centrali (3).

Una possibile disregolazione dell'attività del sistema nervoso autonomo, può portare ad intervalli QTc (corretto) prolungati (visibile tramite ECG, misura la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare) sviluppando così una maggior sensibilità alle aritmie.

Anche un'alterazione del cortisolo e della melatonina, due ormoni fortemente influenzati dai ritmi circadiani, può portare disfunzioni metaboliche e conseguenze cardiovascolari.

In sintesi, si è arrivati ad un'importante definizione, grazie alla comprensione di questi ritmi e delle patologie annesse, che è quella di rischio temporale.

Essa permette di affermare che la probabilità che si presentino eventi cardiovascolari durante il giorno, non è costante, ma cambia in base alle oscillazioni biologiche.

### **3.3 Base terapeutica e concetti chiave**

Grazie alla comprensione della patogenesi cardiovascolare e dei ritmi circadiani, non solo si parla di trattamento farmacologico, ma si può dire di essere arrivati ad un importante sviluppo con approcci dinamici e temporizzati.

In questo contesto, come affermato precedentemente, la cronofarmacologia svolge un ruolo fondamentale.

In ambito cardiovascolare, i farmaci utilizzati hanno una diversa efficacia e tollerabilità in base all'orario di somministrazione, in base alle oscillazioni dei processi di ADME e tutto questo porta a variazioni della risposta farmacologica.

Queste scoperte hanno portato ad una personalizzazione temporale della terapia, orientata oltre che al dosaggio corretto anche al momento biologico più adatto ed appropriato per ogni individuo o patologia.

Successivamente si parlerà delle forme farmaceutiche più innovative a rilascio modificato progettate per consentire il rilascio del principio attivo ai ritmi biologici dell'organismo.

La progettazione di queste forme farmaceutiche deriva dalle basi teoriche della cronofarmacologia.

#### **4. STRATEGIE PER OTTIMIZZARE IL TIMING TERAPEUTICO**

##### **4.1 Strategie classiche di ottimizzazione del timing**

Quando si parla di strategie per un corretto timing, non si può non fare riferimento alla cronoterapia.

La sua applicazione nel corso degli anni è stata interpretata attraverso la scelta di una somministrazione temporizzata, che ha permesso la sincronizzazione dei farmaci assunti, con i ritmi circadiani delle patologie e della fisiologia.

Tuttavia, non è sufficiente questa sincronizzazione per determinare il momento ottimale (5), ma come detto nel Capitolo 2, i risultati farmacologici di un principio attivo dipendono anche dalle 4 fasi ADME, regolate dagli orologi centrali e periferici (2).

Parlando di somministrazione temporizzata, per ottimizzare l'efficacia terapeutica per le patologie cardiovascolari ed i disturbi metabolici, un farmaco noto è la simvastatina (5).

È uno dei principi attivi statinici maggiormente prescritti per il trattamento dell'ipercolesterolemia, della coronaropatia e dell'iperlipidemia.

Essa è un inibitore dell'enzima HMG-CoA reduttasi, coinvolto nel metabolismo del colesterolo, la sua somministrazione nelle ore serali riduce i livelli di colesterolo totale, degli acidi grassi non esterificati e migliora anche la patologia epatica.

Un altro esempio molto studiato riguarda diverse classi di farmaci antipertensivi e vasodilatatori, come gli antagonisti dei recettori  $\beta$ , i calcio-antagonisti ed i sartani (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) (5).

Tutti questi, se somministrati di sera (bedtime dosing = somministrazione serale) riescono a contenere il picco mattutino di pressione arteriosa migliorando il controllo pressorio e la frequenza cardiaca.

In questo modo è ridotta anche l'incidenza di eventi cardiovascolari. Anche le patologie respiratorie come l'asma bronchiale vengono trattate con farmaci che sono somministrati ad un orario ottimale, permettendo così una miglior qualità del sonno.

I  $\beta$ 2-agonisti che sono farmaci broncodilatatori migliorano il controllo dei sintomi che potrebbero peggiorare nelle ore notturne.

Questi esempi sono molto utili per sviluppare nuove forme farmaceutiche a rilascio modificato, anche per riuscire a superare i vari limiti presenti.

Alcuni di questi sono l'età, il cronotipo, le diverse abitudini di vita, il sesso e le patologie che potrebbero svilupparsi in modo individuale in ogni paziente.

È importante ricordare però che il risultato e quindi l'efficacia di un trattamento di cronoterapia non dipendono solo dalla sincronizzazione farmacologica, ma anche da terapie non farmacologiche.

Queste ultime andranno a regolarizzare i ritmi biologici.

## **4.2 Trattamenti non farmacologici per migliorare i ritmi circadiani ed ottenere un corretto timing terapeutico**

In aggiunta alle strategie farmacologiche, può essere utile un corretto mantenimento dei ritmi circadiani quotidiani attraverso delle semplici accortezze che possono migliorare la risposta terapeutica.

Si tratta di approcci non farmacologici rappresentati da metodi comportamentali che riguardano l'esposizione alla luce naturale, il consumo dei pasti durante le corrette ore della giornata, la gestione di orari regolari di sonno e veglia.

A tal proposito, è importante ricordare che ci sono diversi cronotipi e di conseguenza anche diverse abitudini.

Ad esempio i lavoratori su turni o turnisti risentono maggiormente dello sviluppo di malattie croniche, perché il loro sistema circadiano viene interrotto e perciò vanno incontro a disfunzioni biologiche (12).

Per questo motivo è fondamentale comprendere quali possono essere i comportamenti favorevoli alla salute dell'individuo, in questo caso ai turnisti, così da poterne trarre beneficio.

L'esposizione alla luce naturale nelle prime ore mattutine è sicuramente un efficiente sincronizzatore del ritmo circadiano, che va a stimolare l'attività dell'orologio centrale.

Anche l'esercizio fisico, se svolto nelle ore opportune, risulta significativo per regolare la fase circadiana (12).

Consumare pasti bilanciati e leggeri in momenti adatti della giornata, permette al metabolismo di lavorare al meglio.

Per i turnisti non è semplice riuscire a mantenere delle abitudini regolari, il miglioramento di queste strategie può avvenire grazie alla tecnologia ed ai dispositivi come gli smartphone, che possono monitorare alcune fasi, come ad esempio il ciclo-sonno veglia.

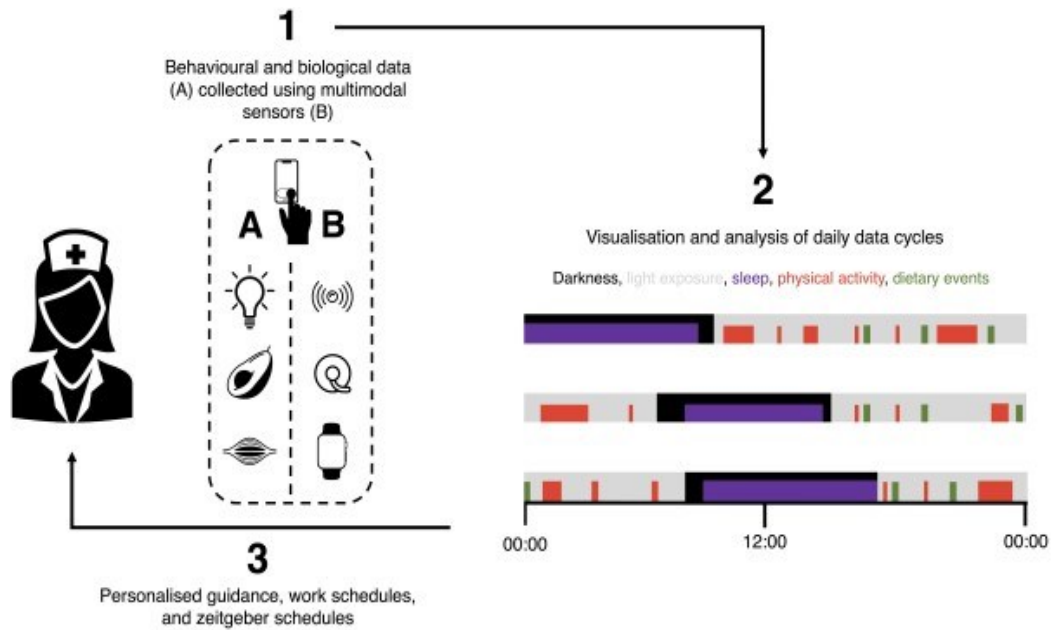


Figura 4: Dispositivi digitali utilizzati per un miglior controllo dei ritmi circadiani (12)

Nella figura 4, viene mostrato (12) come un dispositivo digitale permette il monitoraggio dei comportamenti dell'individuo e delle sue risposte biologiche, sia che si tratti di esposizione alla luce, di abitudini alimentari (connesse alla glicemia), sia che si tratti di fasi del sonno. Tutte queste strategie, che comprendono sia quelle farmacologiche che quelle non farmacologiche, rafforzano i ritmi compromessi, migliorano gli effetti dei farmaci e sono la base che ha portato allo sviluppo di sistemi di drug delivery cronotargettati.

#### 4.3 Evoluzione verso sistemi a rilascio controllato

Per sopperire ai limiti a cui vanno incontro le strategie tradizionali, sono state sviluppate le prime formulazioni cronotargettate, progettate in modo da rilasciare il farmaco in concomitanza con i picchi patologici.

Uno dei campi più studiati è quello delle malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, patologia che viene trattata con prednisone a rilascio modificato (MR) (7).

Questo farmaco a basso dosaggio viene utilizzato per ridurre i sintomi come la rigidità articolare mattutina, viene somministrato nelle ore serali ed il suo rilascio avverrà durante le ore notturne.

Anche altri farmaci come i FANS sono stati usati per gestire i sintomi dell'artrite reumatoide.

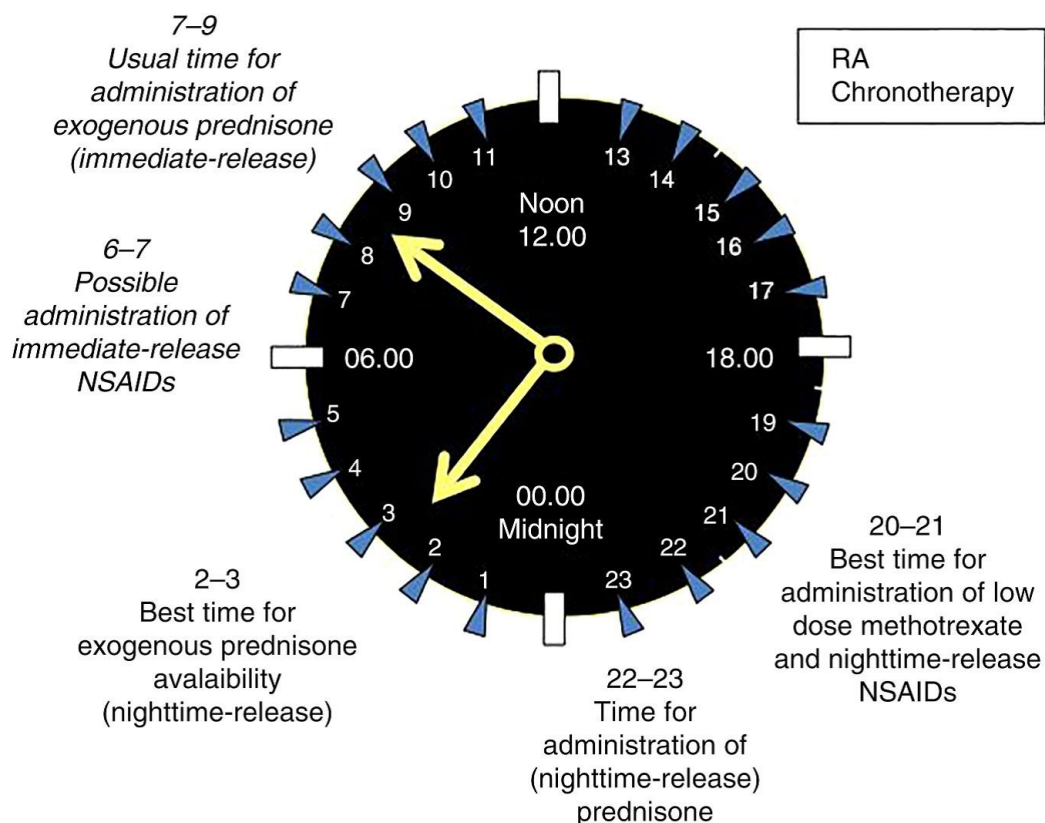


Figura 5: Orari di somministrazione di farmaci a rilascio modificato in cronoterapia (7)

Nella figura 5, si osservano le varie somministrazioni ad orari precisi per trattare l'artrite reumatoide ed avere una miglior efficacia dei farmaci.

Come detto prima (7) si osserva un rilascio del prednisone intorno alle 2:00-3:00 del mattino, mentre invece si somministra il metotrexato, farmaco antitumorale ed immunosoppressore intorno alle 20:00. Questa fascia oraria risulta la più adatta per il paziente, infine può esserci anche una somministrazione di FANS nelle prime ore mattutine. Questo esempio rappresenta un iniziale tentativo di cronoterapia.

## **5. PROGETTAZIONE DI FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO MODIFICATO**

### **5.1 Principi di progettazione delle forme farmaceutiche e definizioni**

Innanzitutto è fondamentale fare una grande distinzione in base alla modalità di rilascio del principio attivo.

Si può parlare di forme farmaceutiche a rilascio convenzionale e forme farmaceutiche a rilascio modificato, queste ultime verranno approfondite.

Le forme farmaceutiche a rilascio convenzionale sono quelle in cui il rilascio del principio attivo non viene volontariamente modificato, perciò dipende solo dalle caratteristiche chimico-fisiche di esso.

Le forme farmaceutiche a rilascio modificato, invece, sono quelle in cui il rilascio del principio attivo viene volutamente modificato, in termini di velocità, sito d'azione o tempo di rilascio.

Questa scelta ha lo scopo di raggiungere obiettivi che non si avrebbero con una forma farmaceutica convenzionale.

Il rilascio dell'attivo perciò è dato, non più dalle sue caratteristiche chimico-fisiche, ma dalla forma farmaceutica.

La progettazione di queste forme farmaceutiche è un'importante evoluzione della tecnologia farmaceutica, la cinetica di rilascio viene controllata in modo da riuscire a soddisfare le esigenze del paziente. Tali formulazioni rivestono un ruolo strategico nell'ambito della cronoterapia, permettendo al farmaco di agire in uno specifico momento della giornata in cui c'è maggior necessità.

Seconda la classificazione proposta da EMA (European Medicines Agency) queste forme farmaceutiche a rilascio modificato possono essere suddivise in 3 categorie:

- Forme farmaceutiche a rilascio prolungato (il principio attivo viene rilasciato lentamente)
- Forme farmaceutiche a rilascio ritardato (il principio attivo viene rilasciato dopo un certo periodo di tempo, solitamente per essere sincronizzato con momenti fisiologici specifici)
- Forme farmaceutiche a rilascio controllato (il principio attivo viene rilasciato grazie ad una regolazione da parte di meccanismi tecnologici usati per progettare la formulazione)

Ci sono tuttavia dei fattori da considerare durante la progettazione, alcuni di questi sono riferiti alle caratteristiche del principio attivo, altri alla regione sulla quale il farmaco andrà ad agire, altri ancora alle caratteristiche del soggetto a cui il principio attivo sarà destinato.

Si intende perciò la solubilità del principio attivo, che gioca un ruolo importante nell'assorbimento, l'emivita breve o lunga e la stabilità (esso deve rimanere integro durante le diverse fasi a cui va incontro nella preparazione della formulazione, es: compressione, rivestimento ecc.).

Un altro esempio è il tratto gastrointestinale che il principio attivo deve attraversare, quindi a volte è necessario un rivestimento, oppure il pH, lo

svuotamento gastrico ed il flusso potrebbero influenzarne la biodisponibilità.

Infine risultano rilevanti le caratteristiche del paziente a cui è destinato, ad esempio l'età, il sesso, il cronotipo, tutte indispensabili per scegliere un approccio personalizzato.

In questi ultimi anni ci sono stati dei progressi nell'utilizzo dei materiali per la progettazione di queste formulazioni, i polimeri biodegradabili come il PCL (policaprolattone) (13) ha dato risultati molto buoni per quanto riguarda il rilascio specifico del principio attivo.

## **5.2 Categorie di sistemi a rilascio modificato**

Come detto precedentemente, sono presenti diverse tipologie di forme farmaceutiche con uno specifico sistema di rilascio.

Tutte progettate per migliorare l'efficacia delle terapie, per ridurre possibili effetti collaterali ed ampliare l'aderenza da parte del paziente.

Viene fatta un'analisi dettagliata delle diverse tipologie:

- Rilascio prolungato = create per mantenere una concentrazione plasmatica stabile nel tempo e con una buona efficacia terapeutica, riducendo notevolmente il numero di somministrazioni.

Un esempio clinico è la metformina a rilascio prolungato, utilizzata nel diabete mellito di tipo 2, essa permette un rilascio lento e graduale del farmaco nel tempo.

- Rilascio ritardato = queste formule posticipano la liberazione del principio attivo rispetto a quando questo viene assunto.

Generalmente si tratta di formulazioni che proteggono il farmaco dal pH dello stomaco, infatti si ricorre a rivestimenti gastro-resistenti, così che la dissoluzione non avvenga nel tratto gastrico.

C'è una sincronizzazione con i ritmi fisiologici e si evita un rilascio prematuro.

- Rilascio pulsatile = la liberazione del principio attivo avviene in diversi momenti della giornata separati da un periodo di latenza, momento in cui esso non viene rilasciato (14).

Questo permette di trattare varie patologie che mostrano variazioni circadiane dei sintomi.

Un esempio è il Verapamil per il rilascio mattutino differito.

Infine abbiamo i sistemi targettati, a rilascio sito-specifico che hanno l'obiettivo di agire in modo selettivo in un'area fisiologica o patologica, aumentando l'efficacia locale.

Un esempio è il rilascio circadiano mirato, quando è presente un evento come un picco di pressione arteriosa e perciò il timing del rilascio è sincronizzato con questo.

### **5.3 Materiali, procedure e strategie di formulazione**

I materiali che vengono utilizzati per produrre le forme farmaceutiche a rilascio modificato sono scelti accuratamente e permettono di ritardare, controllare o modulare nel tempo il rilascio del principio attivo.

In questo modo c'è un'armonizzazione tra i ritmi circadiani dei processi fisiologici e patologici ed il farmaco.

Una delle sostanze più utilizzate in queste formulazioni sono i polimeri, cioè macromolecole formate da tante unità chiamate monomeri, che si ripetono.

Si possono distinguere 3 categorie in base al controllo del rilascio e alle caratteristiche chimico-fisiche:

- 1) Polimeri idrofobici come l'Eudragit RS/RL o l'etilcellulosa che agiscono come barriere insolubili, causando un ritardo della

penetrazione dei fluidi gastrointestinali e limitando così la diffusione del principio attivo.

- 2) Polimeri idrofili come HPMC (idrossipropilmetilcellulosa) o polietilenglicoli che vanno a formare dei gel che modificano la diffusione del principio attivo, permettendo un rilascio prolungato.
- 3) Polimeri biodegradabili come il PCL (policaprolattone) (13) che viene utilizzato nei sistemi a rilascio pulsatile, in cui in un primo momento si degrada il polimero e di conseguenza ci sarà il rilascio del farmaco in maniera graduale.

Parlando delle tecniche e delle procedure utilizzate ce ne sono diverse, si parte dal rivestimento, si passa ai sistemi osmotici ed infine ci sono le tecnologie più emergenti.

Nel rivestimento il farmaco è protetto fino al raggiungimento dell'intestino, tecnica spesso usata nel rilascio ritardato.

Nei sistemi osmotici (14) c'è un sistema formato da pompe osmotiche, con compartimenti, un agente osmotico ed il principio attivo.

Quest'ultimo, grazie a questo sistema, viene spinto all'esterno del sistema con una velocità costante.

Questi sistemi sono tuttavia un po' complessi da produrre.

Infine, in questi ultimi anni si sono sviluppate delle tecniche che puntano ad un rilascio ancora più controllato e selettivo, si parla di nanoparticelle polimeriche che permetterebbero un targeting tissutale e sistemi chrono-responsive che sincronizzerebbero i ritmi biologici del paziente con il rilascio del principio attivo.

## 6. APPROCCI INNOVATIVI NELLA PROGETTAZIONE

### 6.1 Sistemi smart responsive e nanoparticelle

Quando si parla di nanoparticelle, si può fare riferimento agli obiettivi raggiunti tramite la nanotecnologia.

Questo approccio innovativo mette in relazione il ritmo circadiano delle cellule d'interesse con il rilascio del principio attivo (6).

È una strategia che dà la possibilità di usufruire di una somministrazione cronotargettata dei farmaci, grazie anche alle caratteristiche di queste nanoparticelle, come per esempio le loro dimensioni ridotte.

Esse svolgono diverse funzioni: trasportano tanti tipi di molecole, ottimizzano il profilo farmacocinetico del principio attivo (15), proteggono quest'ultimo da una prematura degradazione e ne controllano il rilascio, in seguito alla comparsa di stimoli di tipo ambientale o biologico.

Le 3 principali categorie di nanoparticelle sono (15):

- 1) Nanoparticelle polimeriche = si ottengono con polimeri sintetici o naturali o da proteine. Hanno la capacità di incapsulare diversi tipi di molecole partendo da quelle idrofile, fino ad arrivare a quelle idrofobe, se vengono funzionalizzate consentono il trasporto attraverso la BEE.
- 2) Nanoparticelle lipidiche = tra queste si trovano le nanoemulsioni, i liposomi, anch'esse presentano una buona capacità di incapsulamento, sono le nanoparticelle più utilizzate.
- 3) Nanoparticelle inorganiche = sono ad esempio nanoparticelle di oro o silice, utilizzate in diagnostica, ma anche per la somministrazione di farmaci.

Si presentano però problemi legati alla tossicità, perciò il loro utilizzo è limitato.

I sistemi smart responsive sono sensibili a diversi fattori come il pH, gli enzimi e la temperatura.

## **6.2 Biomateriali responsivi a pH, temperatura ed enzimi**

L'uso di questi biomateriali da forma ad una grande evoluzione tecnologica che fa sì che ci sia un tempismo preciso e fondamentale per la cronoterapia (16).

Grazie alla loro azione positiva c'è un aumento dell'efficacia del trattamento ed una notevole riduzione degli effetti collaterali.

Questi materiali presentano diverse caratteristiche, quella principale è la capacità di captare e rispondere agli stimoli di tipo ambientale, permettendo il rilascio del principio attivo nel momento più indicato.

Questi sistemi smart o meglio definiti come sistemi intelligenti di somministrazione di farmaci, comprendono i sistemi di somministrazione sensibili agli stimoli.

Questi ultimi, come detto prima, possono essere rappresentati dal pH, dagli enzimi o da molecole specifiche, generalmente sono stimoli interni e perciò fisiologici.

Altri stimoli come quelli ambientali, quindi stimoli esterni, sono rappresentati da ultrasuoni, temperatura e luce.

Analizzando i sistemi sensibili al pH, si può notare come il polimero che incapsula il farmaco, andrà a mutare la sua solubilità in funzione del pH gastrico, così da permettere al farmaco di raggiungere l'intestino.

Sono molto utilizzati nei sistemi colon-targeted dove è richiesto un rilascio ritardato dell'attivo.

Proseguendo con i sistemi sensibili alla temperatura, si parla di progettazioni in cui i sistemi restano immutati a temperatura ambiente, ma potrebbero rigonfiarsi percependo la variazione di temperatura.

Vengono utilizzati per un rilascio pulsatile, in concomitanza con i picchi circadiani.

Infine i sistemi sensibili all'attività enzimatica, che permettono la liberazione del principio attivo, solo quando c'è una modulazione nell'attività enzimatica.

Un esempio è un polimero a base di chitosano, che rilascia il principio attivo in determinati momenti della giornata.

Questi sistemi presentano dei vantaggi che con la cronoterapia classica non sarebbero possibili ed offrono una base verso la scoperta di dispositivi elettronici.

### **6.3 Dispositivi elettronici e dispositivi indossabili con rilascio guidato (wearable-guided release)**

È importante distinguere i due sistemi, anche se sono entrambi delle nuove tecnologie molto utili per la somministrazione a rilascio controllato del farmaco, permettendo un'adatta personalizzazione della terapia.

I dispositivi elettronici sono formati da sistemi elettronici che vanno a regolare il rilascio del principio attivo, un esempio sono le pompe a microinfusione per l'insulina, che vengono regolate da remoto.

Un altro esempio sono i sistemi impiantabili (14), come i microchip che tengono conto di alcuni parametri per ottenere una somministrazione del farmaco precisa e programmata o sito specifica.

I dispositivi indossabili o wearable-guided release sono una sottocategoria più innovativa dei dispositivi elettronici, monitorano assiduamente i parametri fisiologici, permettendo un rilascio mirato/guidato del principio attivo nel momento in cui il paziente ne ha più bisogno.

I ritmi interni o endogeni dell'individuo sono sincronizzati con la somministrazione del farmaco, portando così ad una miglior risposta terapeutica.

Un esempio sono gli smart patches transdermici che controllano i parametri attraverso la cute e rilasciano il principio attivo tramite matrici polimeriche (17).

Queste tecnologie sono innovative ed avanzate rispetto alle classiche strategie di cronoterapia.

#### **6.4 Esempi di applicazioni cronotargettate e valutazioni cliniche/precliniche**

Con il progresso delle tecnologie si è arrivati allo sviluppo di formulazioni farmaceutiche cronotargettate che consentono di ridurre i possibili effetti avversi e di aumentare l'efficacia del trattamento terapeutico, adeguando il farmaco alla patologia e sincronizzandolo con i ritmi circadiani del paziente.

Un esempio rilevante in questo campo è l'aspirina, cioè l'acido acetilsalicilico che viene utilizzato per prevenire infarto del miocardio, attacchi ischemici, si rientra perciò nella prevenzione cardiovascolare.

Questo principio attivo va ad inibire l'aggregazione piastrinica (18), grazie ad una somministrazione serale, che risulta più efficace rispetto ad una mattutina, riducendo così il rischio di eventi trombotici.

Sono state progettate delle formulazioni a rilascio ritardato, cronotargettate, che liberano il principio attivo a livello dell'intestino dopo alcune ore, assicurando un'alta concentrazione nelle ore mattutine, ossia quando si presenta il picco di aggregazione piastrinica.

C'è stata una maggior compliance da parte dei pazienti, riducendo inoltre il rischio cardiovascolare.

Un altro esempio importante è il prednisone a rilascio modificato (MR), precedentemente approfondito nel Capitolo 4, si basa sullo stesso principio, perché progettato per un rilascio del principio attivo dopo diverse ore dall'assunzione (7).

Bisogna ricordare, come ulteriore esempio di applicazione cronotargettata, le statine a rilascio controllato come la simvastatina, precedentemente approfondita nel Capitolo 1 (2).

Lo sviluppo di queste formulazioni permette di raggiungere obiettivi più moderni con sistemi cronoterapeutici più aggiornati.

### **6.5 Difficoltà e considerazioni regolatorie**

Sebbene siano stati dimostrati questi sviluppi in ambito tecnologico, si possono riscontrare dei limiti in questi sistemi a rilascio cronotargettato. Uno di questi è la riproduzione su larga scala, che non è così semplice da effettuare.

Non è facile nemmeno riprodurre il profilo di rilascio di un determinato principio attivo che presenta una struttura complessa, basti pensare alle matrici polimeriche o alle nanoparticelle.

È di fondamentale importanza riuscire a mantenere il principio attivo integro e stabile, durante tutti i processi di produzione e stoccaggio, fino ad arrivare al confezionamento.

Non bisogna sottovalutare anche la complessità nel passare da un modello in vitro ad uno in vivo, perché nel primo, i ritmi circadiani non sono presenti, perciò non è facile poi prevedere la corretta sincronizzazione che invece ci sarà nel modello in vivo.

Questi sistemi cronotargettati devono garantire la sicurezza e l'efficacia del principio attivo, assicurando una concentrazione adatta nel momento ottimale.

Grazie a questi prodotti, si va verso una direzione più sviluppata di questi sistemi cronoterapeutici che verrà trattata nel capitolo successivo.

## **7. PARTE CLINICO-TECNOLOGICA E PROSPETTIVE FUTURE**

### **7.1 Sistemi delivery nella prevenzione cardiovascolare**

Per il trattamento delle patologie cardiovascolari sono state scelte strategie terapeutiche innovative che comprendono i sistemi drug delivery.

È confermato che gli eventi come ictus ischemico o infarto del miocardio presentano picchi di incidenza nelle ore mattutine, portando anche ad altre variazioni dei ritmi come l'innalzamento della pressione arteriosa.

È perciò fondamentale comprendere i ritmi circadiani, così da riuscire ad agire sulle oscillazioni fisiologiche, attraverso un rilascio controllato dei principi attivi.

A tal proposito, sono state sviluppate queste formulazioni in cui il rilascio del farmaco è controllato nel tempo.

Un esempio è il Verapamil Covera-HS® (15), si tratta di un sistema a rilascio ritardato programmato che viene assunto nelle ore serali per allinearsi con i ritmi circadiani e controllare l'ipertensione notturna, ma il rilascio del principio attivo avviene dopo circa 4-5 ore.

In questo modo ci sarà un'azione farmacologica in modo mirato, nel momento in cui il rischio cardiovascolare è alto, consentendo una riduzione dei possibili episodi di ipertensione mattutina.

Anche altri principi attivi come gli ACE-inibitori sono stati considerati per intraprendere la strada della cronoterapia, con l'obiettivo di migliorare le terapie.

## **7.2 Individualizzazione in base al cronotipo**

Le tecnologie di cui si è parlato finora vengono applicate alla cronoterapia, portando ad una individualizzazione, quindi una personalizzazione mirata della terapia, che viene adattata al paziente in base al suo ritmo circadiano fisiologico o patologico.

Si parla perciò di cronotipo (5), che prende in considerazione i fattori genetici e le abitudini di un individuo e la loro influenza sui processi farmacologici e fisiologici.

Ogni individuo infatti presenta un ritmo sonno-veglia unico, come anche livelli ormonali di cortisolo o melatonina, o la pressione arteriosa, tutti fattori che concorrono a modificare i processi ADME dei farmaci assunti.

Per questo motivo si può parlare di medicina personalizzata, perché non ci sarà mai un cronotipo standard uguale per tutti.

Partendo da queste considerazioni, si comprende che la cronoterapia non è più solamente una modifica o un consiglio riguardante l'orario di somministrazione di un farmaco, ma è una strategia utilizzata per

ottenere risultati sempre più accurati, in riferimento ai tempi biologici del paziente.

### **7.3 Ottimizzazione della salute attraverso medicina digitale ed intelligenza artificiale**

La medicina digitale è un punto di riferimento per il progresso e lo sviluppo di strategie finalizzate alla cura del soggetto.

Essa consente un aumento di aderenze alle strategie cronoterapeutiche, che risultano sempre più specializzate.

Basti pensare ai dispositivi indossabili citati nel Capitolo 6 che provvedono a fornire i dati di parametri fisiologici (la frequenza cardiaca, la qualità del sonno, la pressione arteriosa ecc.) (17) riferiti ai ritmi circadiani, attraverso un monitoraggio continuo.

L'intelligenza artificiale è una tecnologia innovativa che rielabora le informazioni ricavate dai dispositivi e le combina con dati farmacologici e clinici per ottenere una personalizzazione sulla somministrazione dei principi attivi.

In questo caso, con il termine somministrazione dei principi attivi, si fa riferimento a diverse attività, tra cui il momento in cui si assume, o il momento in cui il principio attivo verrà rilasciato e la personalizzazione della dose.

Si va ad adattare le variazioni circadiane di ogni individuo in modo personale ed unico, al trattamento.

Grazie a questo, si è arrivati ai sistemi intelligenti di somministrazione dei farmaci, che permettono un rilascio controllato/programmato e mirato del principio attivo.

Si ottengono così dei risultati migliori per le terapie dei pazienti.

## CONCLUSIONI

In questo elaborato sono stati analizzati i principi della cronoterapia, partendo dalla cronobiologia, per poi passare alla progettazione di forme farmaceutiche a rilascio modificato, fino ad arrivare alle prospettive future con strategie più innovative.

Inizialmente è stato approfondito il concetto di cronobiologia, come scienza che studia i ritmi biologici, in connessione con i ritmi circadiani dell'individuo che coordinano i processi fisiologici.

Attraverso la cronofarmacologia è emersa l'influenza dei ritmi circadiani sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci.

Come conseguenza alle alterazioni dei cicli circadiani si presentano determinate patologie, che sono state trattate dapprima con strategie di cronoterapia classica e successivamente con strategie più innovative, grazie alla progettazione di forme farmaceutiche a rilascio modificato. Sono state prese in esame le diverse patologie a ritmo circadiano come quelle cardiovascolari, autoimmuni (artrite reumatoide) e respiratorie, con un approfondimento cardiovascolare ed i farmaci utilizzati per ottimizzare il timing terapeutico.

Secondo letteratura risultano importanti anche le strategie non farmacologiche utili per un miglior mantenimento dei ritmi circadiani, accompagnate da un'analisi sui comportamenti abituali ed il tipo di lavoro svolto dai soggetti.

Sono stati affrontati i progressi nello sviluppo di progettazioni delle forme farmaceutiche a rilascio modificato, giungendo alle formulazioni cronotargettate, che rilasciano il farmaco nel momento ottimale.

In questo caso è stata analizzata l'azione del prednisone a rilascio modificato, per comprendere meglio il significato di trattamento cronoterapeutico.

È stata fatta una descrizione dei diversi sistemi a rilascio modificato con annessa introduzione sui materiali e le tecniche utilizzate per ottenerli.

Si è passati agli approcci più innovativi attraverso l'utilizzo delle nanoparticelle, fino ad arrivare alle strategie di personalizzazione terapeutica basate sui dispositivi digitali.

Infine è stato preso in esame l'utilizzo del Verapamil Covera HS® come delivery system nella prevenzione cardiovascolare ed è stato fatto un accenno alla medicina digitale grazie alla personalizzazione delle terapie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Manfredini R, Fabbian F, Cappadona R, Simone ED, Giorgi AD, Ortona E, et al. Ritmi biologici in salute e in malattia: esistono differenze di genere?. 2020;33:11-13
2. Butler CT, Rodgers AM, Curtis AM, Donnelly RF. Chrono-tailored drug delivery systems: recent advances and future directions. *Drug Deliv Transl Res.* 2024;14:1756-1775.
3. Thakur A, Kishore R. Neurobiology of the circadian clock and its role in cardiovascular disease: Mechanisms, biomarkers, and chronotherapy. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2025;19:100-131.
4. Hesse J, Nelson N, Relógio A. Shaping the future of precision oncology: Integrating circadian medicine and mathematical models for personalized cancer treatment. *Curr Opin Syst Biol.* 2024;37:100506.
5. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J Biol Rhythms.* 2021;36:503-531.
6. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017;69:161-199.
7. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000203.
8. Kim HJ, Jo SH. Nighttime administration of antihypertensive medication: a review of chronotherapy in hypertension. *Korean J Intern Med.* 2024;39:205-214.
9. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Circadian variation of Valproic acid pharmacokinetics in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2013;49:468-473.
10. Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky M. Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk. *Med Clínica Engl Ed.* 2020;154:505-511.
11. Boari B, Salmi R, Gallerani M, Manfredini R. Ritmi circadiani e patologia cardiovascolare: prospettive cliniche. 2006;97:727-732.

12. Potter GDM, Wood TR. The Future of Shift Work: Circadian Biology Meets Personalised Medicine and Behavioural Science. *Front Nutr.* 2020;7:116.
13. El Yousfi R, Brahmi M, Dalli M, Achalhi N, Azougagh O, Tahani A, et al. Recent Advances in Nanoparticle Development for Drug Delivery: A Comprehensive Review of Polycaprolactone-Based Multi-Arm Architectures. *Polymers.* 2023;15:1835.
14. Rajput A, Pingale P, Telange D, Musale S, Chalikwar S. A current era in pulsatile drug delivery system: Drug journey based on chronobiology. *Heliyon.* 2024;10:e29064.
15. Le Meur M, Pignatelli J, Blasi P, Palomo V. Nanoparticles targeting the central circadian clock: Potential applications for neurological disorders. *Adv Drug Deliv Rev.* 2025;220:115561.
16. Zeeshan M, Hu J, Mao CX, Danish A, Xiong Y, Irshad MS, et al. Nanomaterial-enabled drug delivery systems for circadian medicine: bridging direct rhythm modulation and chronotherapy. *RSC Adv.* 2025;15:31981-32008.
17. Khadka B, Lee B, Kim KT. Drug Delivery Systems for Personal Healthcare by Smart Wearable Patch System. *Biomolecules.* 2023;13:929.
18. Buurma M, Van Diemen JJK, Thijs A, Numans ME, Bonten TN. Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:84.