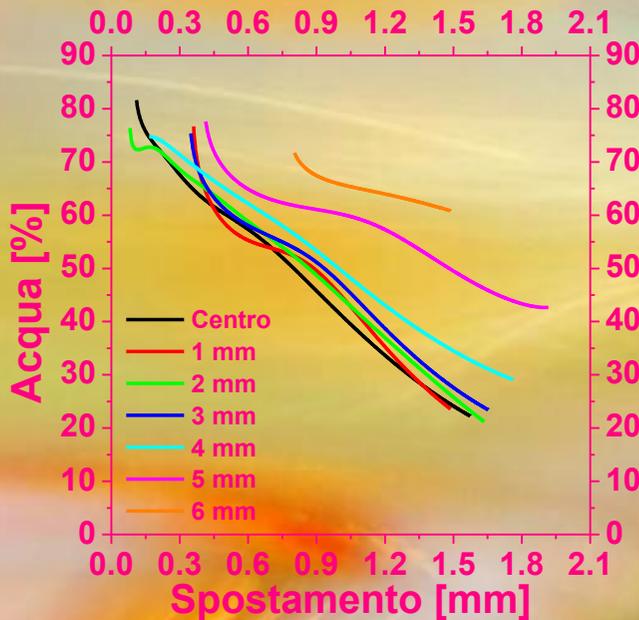
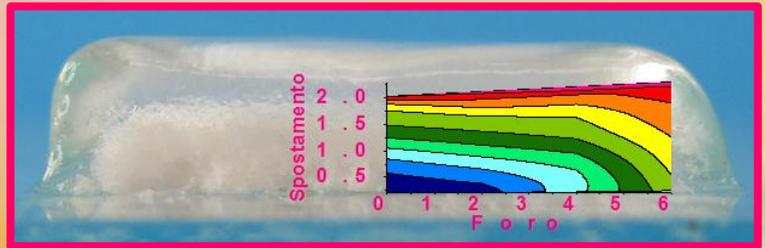


# Studio del rilascio di teofillina e dell'idratazione di compresse di idrogeli mediante analisi gravimetrica e meccanica



Carmen Cuofano





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Dipartimento di Ingegneria Industriale**

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Studio del rilascio di teofillina  
e dell'idratazione di compresse di idrogeli  
mediante analisi gravimetrica e meccanica**

Tesi in

**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Candidata:

Carmen Cuofano

Matricola 0620200123

**Anno Accademico 2012/2013**



*A zio Diego*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 29/07/13

Fisciano, 24/07/13

# Sommario

<b>Sommario .....</b>	<b>I</b>
<b>Indice delle figure .....</b>	<b>III</b>
<b>Indice delle tabelle .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>XI</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 Farmacologia _____	2
1.2 Rilascio controllato dei farmaci _____	2
1.2.1 Struttura delle forme farmaceutiche a rilascio controllato e le loro caratteristiche.	4
1.2.2 Meccanismi di rilascio dei principi attivi	6
1.3 Stato dell'arte _____	7
1.3.1 Gruppo di ricerca dell'università del Canada [4]	7
1.3.2 Gruppo di ricerca dell'università di Philadelphia (U.S.A) [5]	12
1.3.3 Gruppo di ricerca dell'università di Salerno [6,7]	18
1.4 Obiettivi _____	20
<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>21</b>
2.1 Materiali _____	22
2.1.1 Teofillina	22
2.1.2 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)	23
2.1.3 Mezzo di dissoluzione	24

---

2.2 Apparecchiature _____	25
2.2.3 Dissolutore	25
2.2.1 HPLC	26
2.2.2 Texture Analyzer	27
2.3 Metodi _____	28
2.3.1 Preparazione compresse	28
2.3.2 Preparazione di sistemi a rilascio semi-overall	29
2.3.3 Analisi HPLC per la valutazione del rilascio di teofillina	31
2.3.4 Analisi meccanica con Texture Analyzer	35
<b>Risultati e discussione .....</b>	<b>39</b>
3.1 Analisi gravimetrica _____	40
3.2 Analisi meccanica _____	42
3.2.1 Prova 180 min	42
3.2.2 Prova 210 min	49
3.2.3 Prova 240 min	53
3.2.4 Prova 270 min	56
3.2.5 Prova 300 min	60
3.2.6 Prova 360 min	64
3.2.7 Prova 420 min	68
3.2.8 Prova 480 min	72
<b>Conclusioni .....</b>	<b>77</b>
4.1 Conclusioni _____	78
<b>Bibliografia .....</b>	<b>81</b>

---

## Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di sistemi farmaceutici convenzionali.....	3
Figura 2. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di un sistema farmaceutico a rilascio.....	4
Figura 3. Compresa di HPMC/Teofillina parzialmente swellata dopo un tempo d'immersione di 480 min.....	5
Figura 4. Rappresentazione dello swelling di una compressa in un sistema di tipo overall.....	7
Figura 5. Rappresentazione di un sistema di tipo radiale in cui lo scambio avviene solo lungo le superfici laterali della compressa.....	7
Figura 6. Grafici spessore di strato di gel vs tempo per le formule 1-6.....	9
Figura 7. Grafici spessore di strato di gel vs tempo per le formule 7-10.....	10
Figura 8. Grafici della correlazione lineare tra $AUC_{TA}$ e il tempo per le formule 1-6 ( $r^2 \geq 0.99$ ).....	10
Figura 9. Grafici della correlazione lineare tra lo spessore dello strato di gel e il POE contenuto a differenti tempi di prova per le formule 1-6 ( $r^2 \geq 0.99$ ).....	11
Figura 10. Grafici della correlazione polinomiale tra lo spessore dello strato di gel e il contenuto di GB a differenti tempi di prova per le formule 1-6.....	11
Figura 11. (a) Rilascio teofillina (100 mg) da matrice a base di HPMC a pH 1.5 ((●), senza elettroliti, (○) con 25 mg di elettroliti); (b) Rilascio teofillina (100 mg) da matrice a base di PEO a pH 1.5 ((●)senza elettroliti, (○) con 25 mg di elettroliti); (c) Rilascio di diltazem (100 mg) da matrice a base di PEO a pH 1.5 ((●), (○) con 25 mg di elettroliti) [1].....	13
Figura 12. Rilascio di teofillina da matrici di PEO in assenza (a) ed in presenza di 25 mg di elettroliti (b), a pH 4 (●) e 6.8 (○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza (●) e in presenza (○) di elettroliti.....	15
Figura 13. Rilascio di diltiazem da matrici di PEO in assenza (a) ed in presenza di 25 mg (b) di elettroliti, a pH 4 (punti pieni) e 6.8 (○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza (●) ed in presenza (○) di elettroliti.....	16

---

Figura 14. Diagrammi forza contro distanza tipici dell'analisi Texture per compresse a base di PEO per differenti immersioni: 2,4,6 e 8 ore a pH 1,5 contenenti: a) 0 mg, b) 25 mg, c) 50 mg e d) 100 mg di acido adipico e desossicolato.....	17
Figura 15. Diagrammi raffiguranti il lavoro totale a seguito della penetrazione della punta cilindrica su matrici a base di (a) PEO 1*106 MW e (b) PEO 7*106 MW contenenti 0 mg (●), 25 mg (○), 50 mg (▲), 100 mg (triangolo vuoto) di acido adipico e sodio desossicolato dopo l'immersione a pH 1.5 per diversi periodi di tempo.....	18
Figura 16. Immagine della fase di punzonatura e delle varie sezioni a raggio variabile [6] .....	19
Figura 17. Struttura chimica della teofillina. ....	22
Figura 18. Struttura chimica dell'HPMC.....	23
Figura 19. Immagine del dissolutore Sotax AT7 Smart System.....	26
Figura 20. Immagine dell'HPLC. ....	27
Figura 21. Prova overall 270 min immersa in un vessel del dissolutore Sotax.....	30
Figura 22. Esempio di cromatogramma dopo un tempo di immersione di 300 min. I punti sono gli estremi d'integrazione, la linea grigia è la linea di base del picco e l'area tratteggiata è l'integrale del segnale. ....	32
Figura 23. Retta di taratura della teofillina a pH 1.....	34
Figura 24. Retta di taratura della teofillina a pH 6.8.....	34
Figura 25. Immagine della lastra di policarbonato con micro tavolo traslatore, a sinistra, ed esempio di una compressa che mostra la distanza con cui sono stati effettuati i fori, a destra.....	35
Figura 26. Procedura attraverso il quale vengono effettuati i fori lungo il raggio della compressa.....	36
Figura 27. Diagramma forza contro spostamento fornito dal Texture.....	37
Figura 28. Esempio di percentuale d'acqua contro lo spostamento.....	38
Figura 29. Curva di rilascio di teofillina per ogni tempo d'immersione con relativa deviazione standard riferita a ogni set di prove. ....	40
Figura 30. Curva del residuo di teofillina per ogni tempo d'immersione con relativa deviazione standard riferita al set di prove. ....	41
Figura 31. Curva di confronto tra la teofillina residua effettiva e teorica.....	42
Figura 32. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 180 min.....	43
Figura 33. Compressa sottoposta ad analisi texture dopo un tempo d'immersione pari a 420 min. ....	43

---

---

Figura 34. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 180 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	44
Figura 35. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 180 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	45
Figura 36. Grafico di confronto delle curve delle singole prove a 180 min con la curva mediata sulle stesse prove. ....	46
Figura 37. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 180 min. ....	47
Figura 38. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 180 min. ....	48
Figura 39. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 180 min. ....	48
Figura 40. Sovrapposizione del <i>contour plot</i> che mostra l'idratazione della compressa all'immagine della prova a 180 min sezionata. ....	49
Figura 41. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 210 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	50
Figura 42. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 210 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	50
Figura 43. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 210 min. ....	51
Figura 44. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 210 min. ....	52
Figura 45. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 210 min. ....	52
Figura 46. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 240 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	53
Figura 47. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 240 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	54
Figura 48. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 240 min. ....	54
Figura 49. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 240 min. ....	55

---

---

Figura 50. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 240 min. ....	55
Figura 51. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 270 min. ....	56
Figura 52. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 270 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	57
Figura 53. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 270 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	57
Figura 54. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 270 min. ....	58
Figura 55. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 270 min. ....	58
Figura 56. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 270 min. ....	59
Figura 57. Sovrapposizione del <i>contour plot</i> dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 270 min. ....	59
Figura 58. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 300 min. ....	60
Figura 59. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 300 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	61
Figura 60. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 300 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	61
Figura 61. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 300 min. ....	62
Figura 62. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 300 min. ....	62
Figura 63. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticale a tempo d'immersione pari a 300 min. ....	63
Figura 64. Sovrapposizione del <i>contour plot</i> dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 300 min. ....	63
Figura 65. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 360 min. ....	64

---

---

Figura 66. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 360 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	65
Figura 67. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 360 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	65
Figura 68. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 360 min. ....	66
Figura 69. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 360 min. ....	66
Figura 70. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 360 min. ....	67
Figura 71. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 360 min. ....	67
Figura 72. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 420 min. ....	68
Figura 73. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 420 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	69
Figura 74. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 420 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	69
Figura 75. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 420 min. ....	70
Figura 76. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 420 min. ....	70
Figura 77. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 420 min. ....	71
Figura 78. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 420 min. ....	71
Figura 79. Immagine di una compressa dopo un tempo di immersione di 480 min. ....	72
Figura 80. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 480 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio orizzontale. ....	73
Figura 81. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto dalla media delle prove a 480 min, per diverse posizioni radiali analizzate lungo un raggio verticale. ....	73

---

---

Figura 82. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione del raggio (orizzontale e verticale) della compressa ottenuto dalla media delle prove a 480 min. ....	74
Figura 83. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove orizzontali a tempo d'immersione pari a 480 min. ....	74
Figura 84. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento mediata sulle prove verticali a tempo d'immersione pari a 480 min. ....	75
Figura 85. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 420 min. ....	75

---

---

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Parametri di rilascio e dissoluzione del farmaco in vitro. [4] .....	8
Tabella 2. Valori delle costanti dell'equazione (1.2).....	20
Tabella 3. Proprietà chimico-fisiche della teofillina.....	23
Tabella 4. Proprietà fisico-chimiche dell'HPMC K15M.....	24
Tabella 5. Fasi del metodo gravimetrico. ....	31
Tabella 6. Condizioni operative dell'HPLC .....	32
Tabella 7. Condizione operative del texture .....	36

---



## Abstract

The field of pharmaceutical technology in the last years paid increasing attention to the research and development of formulations that can release drugs in the body in controlled amounts and rates. Nowadays it is common the use of controlled release mainly by oral tablets. In these tablets the release of the active compounds through the polymeric matrix is controlled by the swelling and gelification of the polymer caused by the water penetration in the tablet, with a consequent drug diffusion through the hydrated polymer network.

The aim of this project is the evaluation of the percentage of the active compound release during the time through tablet made of theophylline and HPMC by gravimetric analysis. Another aim was to observe the change of water absorbed during the dissolution of the tablet along its radius and axis by mechanical analysis.

The experiments were carried on tablet where the active compound (theophylline) was sprinkled into a hydrophilic matrix polymer (HPMC). The tablets were made starting from a mixture of the polymer and the pharmaceutical compounds. The release tests were designed to simulate the passage from the stomach to intestine, in fact the pH of the solution was changed from 1 to 6.8 after two hours (the average residence time in the stomach). Each tablet weighted around 175 mg and were made for the 25% of theophylline and 75% of HPMC. The experiments, named "semi-overall", was performed putting the tablet attached to a slide support in the dissolution medium having a pH and temperature simulating the human physiology for different immersion times, such as: 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 min. After this test the tablet was weighted and then oven-dried, while the amount of released compounds in the dissolution medium were analysed by HPLC to obtain the mass of drug released during the test. The dried tablets were then totally

dissolved in a fresh dissolution medium and the liquid analysed by HPLC to check the amount of active compound left. The percentage of water absorbed by tablet was analysed by texture analysis using the relationship between the penetration force and the percentage of water absorbed, which is a function of the tablet radius.

From this research project the drug release profiles were obtained. Moreover, the percentage of water absorbed in the axial direction of the tablet was related to the derivative of the compression force compared to the axial probe displacement. This can be used to evaluate the hydration of the tablets using the mechanical method that is much faster and accurate than the conventional gravimetric method.

---

## Bibliografia

1. Iozzino A., Analisi meccanica per la valutazione dello swelling di matrici di idrogeli, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2013).
2. Cafaro M. M., Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina da matrici di idrogeli: analisi gravimetrica e meccanica, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2012).
3. [G. Zorzato, (2008) Padua@Research]  
<http://paduaresearch.cab.unipd.it/327/1/Tesi%2520finale.pdf>.
4. L. Hongtao G. Xiaochen, Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis, *International Journal of Pharmaceutics* 342 (2007) 18–25.
5. V. Pillay, R. Fassihi, In situ electrolyte interactions in a disk-compressed configuration system for up-curving and constant drug delivery, *Journal of Controlled Release* 67 (2000) 55-65.
6. Cascone S., Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2007).
7. Lamberti G. et al, Measurements of water content in hydroxypropyl-methyl-cellulose based hydrogels via texture analysis, *Carbohydrate Polymers* 92 (2013) 765-768.



*Eccoci qui a scrivere finalmente i ringraziamenti!*

*Giunta ormai alla fine del mio percorso di studi il primo ringraziamento, nonché quello più importante, va all'Università degli studi di Salerno. Ehi, tu, che stai leggendo, lo so che ti starai domandando quanto io sia folle nel ringraziare una "università"!!! Beh, pensa che se non mi fossi mai iscritta a questa maledetta università, che mi ha regalato non poche notti insonni, non avrei mai potuto conoscere tutte le persone meravigliose che ormai fanno parte della mia vita e a cui ormai non potrei rinunciare per nulla al mondo:*

*Voglio ringraziare Marco per essere diventato il mio migliore amico, nonostante i primi anni di corsi non ci siamo mai calcolati. Dalla specialistica in poi con lui ho condiviso momenti indimenticabili, oltre a più di una birra.*

*Voglio ringraziare Anna per essere diventata la mia sposina preferita e per aver condiviso con me momenti di stress universitario...oltre al suo letto. Inoltre voglio ringraziarla anche per avermi dato la possibilità di conoscere quella stupenda persona che è Valeria, con cui ho condiviso non poche notti folli.*

*Voglio ringraziare Laura per avermi fatto compagnia in macchina ogni santo giorno di università, sia durante i corsi che non, e per aver sopportato la mia parlantina mattutina.*

*Voglio ringraziare Rosangela per tutti i giorni in cui mi ha fatto sentire più viva del solito ascoltando le sue lamentele, che però a contatto con me svanivano del tutto.*

*Voglio ringraziare Dante per aver dato un senso alle giornate che un senso non avevano...e in che modo!!!*

*Voglio ringraziare Peppe per tutti i suoi "ehi" e tutte le battute che capiva solo lui, ma che poi sotto sotto facevano ridere chiunque.*

*Voglio ringraziare Roberta perché nonostante il fato ci abbia separato dopo i primi anni di università siamo comunque riuscite a portare avanti un'amicizia che durerà in eterno.*

*Voglio ringraziare Ida per essersi immolata come mia madrina e per essere diventata una mia confidente personale per quanto riguardava i pettegolezzi di ogni tipo.*

*Voglio ringraziare Modestino per tutti i quaderni che mi ha imbrattato con disegni alquanto particolari e per tutti i "po-po" che mi ha fatto durante il periodo di studio.*

*Voglio ringraziare Annalisa e Barbara per tutti i bei momenti trascorsi assieme durante la tesi triennale e per tutte le uscite pazze, anche assieme ad Ida.*

*Voglio ringraziare Proffy per avergli chiesto quel lontano giorno durante il corso di principi di ingegneria chimica se fosse possibile fare la tesi con lui e per essere diventato un buon amico oltre ad un ottimo professore.*

*Voglio ringraziare la mia relatrice Sara nonché mia vecchia collega di corsi (però non diciamolo in giro che abbiamo la stessa età!) per tutte le giornate trascorse in laboratori a fare “risate su risate” assieme alle altre “piattole”, tra cui il duo perfetto composto da Piera e Valentina, e al così aggraziato Pietro.*

*Infine voglio ringraziare TUTTE le persone che ho conosciuto durante questi anni di università perché a loro modo hanno contribuito a rendere davvero unico e speciale questo percorso di studi tanto da rendermi davvero triste al solo pensiero che sia finito del tutto.*

*Ora che abbiamo ringraziato “l’univeristà” passiamo alla mia bella e grande famiglia:*

*Voglio ringraziare la mia mamma per essermi stata sempre vicina e per avermi sopportato nei momenti di sclero più totale assieme a quel “sant’uomo” di Gianmarco. (Ne approfitto anche per ringraziarla di avermi messo al mondo!).*

*Voglio ringraziare tutti i miei cugini per essermi sempre stati vicini e per avermi fatto trascorrere meravigliosi momenti di gioventù tra viaggi e uscite varie. Senza di voi sarei persa!!!*

*Voglio ringraziare tutti i miei zii che hanno contribuito a rendermi quella che sono tutt’oggi, ma in particolare voglio ringraziare zio Diego per avermi insegnato a prendere la vita di petto senza abbattersi mai e con il sorriso sulle labbra (come vorrei che fossi qui con me in questo giorno! Mi manchi!).*

*Voglio ringraziare i miei suoceri per essere sempre dolci con me e per tutto l’affetto che mi mostrano ormai da anni ed anni. Vi voglio bene.*

*Voglio ringraziare i miei cognati, Giovanni ed Enrico, per avermi sempre sopportato in tutti questi anni (...anche se a dir la verità sono io che sopporto loro!)*

*In fine, ma non perché meno importante, voglio ringraziare il mio unico grande amore Luigi per avermi rotto le scatole in tutti questi anni assieme...ops...volevo dire per avermi donato il suo amore nella buona e nella cattiva sorte. Ti amo amore mio.*

