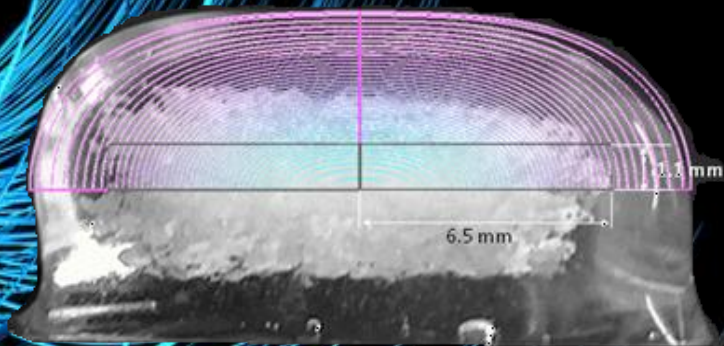
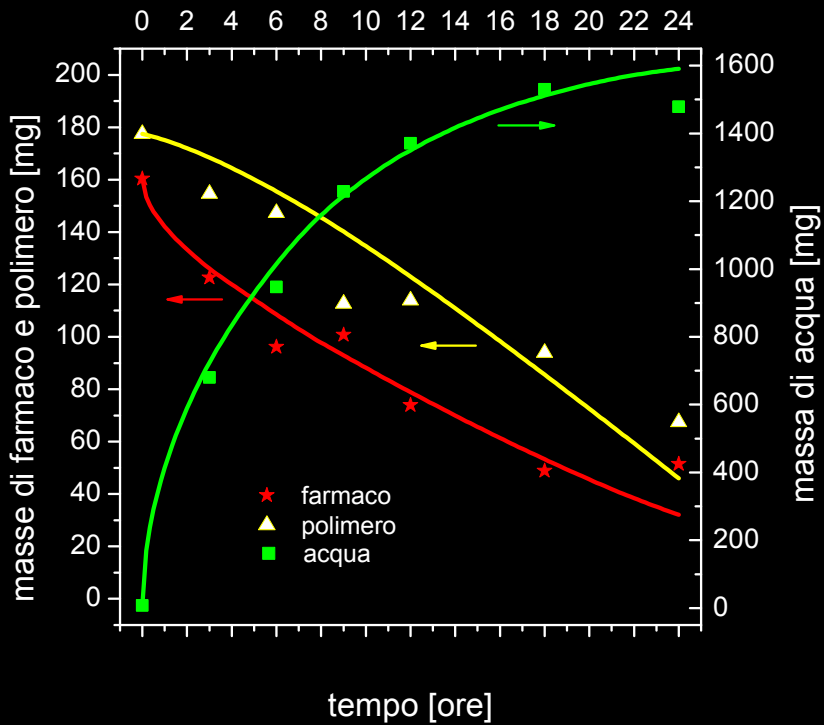


Rilascio di principi attivi da sistemi a matrice. Analisi con il metodo degli elementi finiti



Rilascio di principi attivi da sistemi a matrice. Analisi con il metodo degli elementi finiti

Ivan Galdi

Ivan Galdi



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Rilascio di principi attivi da sistemi a matrice.
Analisi con il metodo degli elementi finiti**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Ivan Galdi

0620200070

Anno Accademico 2008/2009

*Alla mia famiglia
ed ai miei cari nonni,
che da lassù
si prendono cura di me ...*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 27 luglio 2009
Fisciano, 14 luglio 2009

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	V
Indice delle tabelle	IX
Introduzione.....	1
1.1 Generalità	2
1.2 Vie di somministrazione	2
1.3 Farmacologia	5
1.4 Definizioni utili in farmacocinetica	6
1.4.1 Biodisponibilità	6
1.4.2 Livello ematico del farmaco	6
1.4.3 Effetto di “primo passaggio”	6
1.4.4 Finestra terapeutica: concentrazione minima efficace (MEC) e concentrazione minima tossica (MTV)	6
1.4.5 Altri parametri farmacocinetici	7
1.5 Dispositivi a rilascio controllato di farmaci	8
1.6 Panoramica sui CRS destinati all’uso orale	10
1.6.1 Sistemi controllati dalla dissoluzione	11
1.6.2 Sistemi controllati dalla diffusione	12
1.6.3 Sistemi controllati dal solvente	13
1.6.4 Sistemi controllati dall’erosione/degradazione	15
1.6.5 Sistemi a controllo attivato o modulato dall’esterno	16
1.7 Obiettivi	17

Fondamenti per la modellazione 19

2.1 Teoria della diffusione _____	20
2.2 Equazioni fondamentali della diffusione _____	20
2.3 Esempi di soluzioni analitiche della II legge di Fick _____	24
2.3.1 Concentrazione iniziale uniforme, concentrazione sulla superficie costante, D_k e ρ costanti	24
2.3.2 Diffusione verso una soluzione perfettamente miscelata di volume finito, concentrazione iniziale uniforme, D_k e ρ costanti	27
2.4 Metodi di calcolo numerico _____	29
2.4.1 Metodi delle Differenze Finite	30
2.4.2 Metodi degli Elementi Finiti	31
2.5 Hardware e software adoperati _____	34
2.5.1 Hardware	34
2.5.2 Software	34
2.6 Utilizzo di <i>COMSOL Multiphysics</i> [®] 3.4 _____	35
2.6.1 Meshing	36
2.6.2 Solutori numerici	37

Stato dell'arte 41

3.1 Introduzione _____	42
3.2 Meccanismi di rilascio da formulazioni solide _____	43
3.3 Modellazione matematica: stato dell'arte _____	45
3.3.1 Modelli fisici	45
3.3.2 Modelli empirici e semiempirici	61

Validazioni preliminari e case histories 65

4.1 Verifica dei modelli FEM e risultati _____	66
4.2 D_i e ρ costanti, assenza di <i>swelling</i> e di erosione _____	67
4.2.1 Condizione di perfect sink nel mezzo di rilascio, geometrie semplici	67
4.2.2 Rilascio in un volume finito perfettamente miscelato, geometrie semplici	70
4.2.3 Rilascio in un volume finito da matrici di geometria complessa	72
4.3 ρ costante, D_i variabile con il contenuto di acqua, assenza di <i>swelling</i> e di erosione _____	74
4.4 Case Histories da letteratura _____	76
4.4.1 Rilascio di ibuprofene da matrici di MCM-41	77
4.4.2 Rilascio di vitamina B12 e mioglobina da idrogeli	90

Rilascio da sistemi a geometria variabile.....	95
5.1 Introduzione _____	96
5.2 L'applicazione <i>Moving Mesh (ALE)</i> _____	97
5.3 Effetti del rigonfiamento e dell'erosione _____	100
5.4 Espressioni delle velocità di <i>swelling</i> e di erosione _____	103
5.4.1 Swelling _____	103
5.4.2 Erosione _____	106
5.4.3 Procedura operativa _____	107
5.5 Rilascio <i>overall</i> di teofillina da compresse cilindriche di HPMCAS _____	109
5.6 Rilascio puramente radiale da una matrice cilindrica _____	116
5.7 Rilascio <i>overall</i> da una matrice cilindrica _____	122
Conclusioni.....	129
6.1 Conclusioni _____	130
Appendice.....	133
A.1 Obiettivi _____	134
A.2 Implementazione del modello <i>step by step</i> _____	134
Bibliografia.....	143

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili.	3
Figura 2. Relazione tra i modelli farmacocinetico, di connessione e farmacodinamico.	5
Figura 3. Curva concentrazione plasmatica-tempo relativa alla somministrazione orale di una formulazione farmaceutica a risposta rapida, con indicazione dei principali parametri farmacocinetici [2].	8
Figura 4. (a) Livello ematico di farmaco per un sistema ideale a rilascio controllato. (b) Rilascio nel tempo per un sistema ideale a rilascio controllato [2].	9
Figura 5. Livello ematico di farmaco nel caso di somministrazioni multiple [2].	10
Figura 6. Sistemi a rilascio controllato di farmaci <i>diffusion-controlled</i> . Le stelle rappresentano singole molecole di farmaco, i cerchi neri rappresentano cristalli di farmaco e/o aggregati amorfi.	12
Figura 7. Schema di una matrice polimerica idrofilica rigonfiata.	15
Figura 8. Illustrazione schematica dell'erosione superficiale (a) e di bulk (b).	16
Figura 9. Mesh di default originata nel caso di una compressa bombata con rivestimento esterno. La griglia è costituita da 8539 elementi tetraedrici.	37
Figura 10. Approccio allo stato pseudo-stazionario derivato dall'equazione di Higuchi.	46
Figura 11. Rappresentazione schematica di un dispositivo di rilascio <i>swelling-controlled</i> , contenente principio attivo disciolto e disperso (stelle e cerchi neri, rispettivamente).	51
Figura 12. Schema della compressa cilindrica (a), con piani di simmetria (b) in direzione assiale e radiale (R , e Z , rappresentano, rispettivamente, il raggio e la semialtezza del cilindro, entrambi variabili nel tempo).	54
Figura 13. Modello di Heller e Baker, che descrive il rilascio da sottili film di polimero biodegradabile (curva Erosion + Diffusion), a confronto con modello puramente diffusivo di Higuchi (curva Diffusion).	60
Figura 14. Confronto del profilo di rilascio numerico con le soluzioni esatte (.....)	69

Figura 15. Confronto tra soluzione analitica e soluzione numerica per il rilascio monodimensionale da una slab, da un cilindro e da una sfera in un volume finito perfettamente miscelato.	71
Figura 16. Schema bidimensionale di un quarto della compressa bombata modellata da Zhou e Wu.	72
Figura 17. Confronto tra le soluzioni numeriche FEM in questo lavoro e quelle di Zhou e Wu [6] per il rilascio tridimensionale in un volume finito ($\alpha = 10$, $K = 1$), nel caso di una compressa bombata (a), di un anello (b), di un cilindro cavo (c) e di una <i>inward-release hemisphere</i> (d).	73
Figura 18. Confronto del profilo di rilascio ottenuto dal codice FEM con quello calcolato tramite il codice FD di Barba et. al [10].	75
Figura 19. Modello di collocazione delle molecole di ibuprofene all'interno dei canali di MCM-41 ₁₆ (in alto), e di MCM-41 _{8(85%)-10(15%)} (in basso).	84
Figura 20. Rilascio di ibuprofene da MCM-41 ₁₆ : dati sperimentali e risultati del modello di equilibrio.	85
Figura 21. Rilascio di ibuprofene da MCM-41 ₁₆ : dati sperimentali e risultati del modello di equilibrio e del modello di trasporto.	87
Figura 22. Evoluzione nel tempo della concentrazione media di ibuprofene nella fase fluida.	88
Figura 23. Profili di rilascio numerici e sperimentali per i quattro campioni bioceramici esaminati.	89
Figura 24. Diffusività apparente vs diametro dei pori.	89
Figura 25. Compressa di idrogel di scleroglucano.	91
Figura 26. Confronto tra il miglior fitting del modello sviluppato dall'autore (curve continue) ed i dati sperimentali di rilascio relativi a vitamina B12 mioglobina.	93
Figura 27. (a) Una mesh indeformata. Il sistema di coordinate spaziale (x,y) e quello di riferimento (X,Y) coincidono. (b) Una mesh deformata con il sistema di coordinate spaziale (x,y) e quello di riferimento (X,Y).	99
Figura 28. Parallelepipedo a base quadrata (L = 1cm) di lunghezza infinita. Il trasporto di acqua e farmaco avviene in direzione x e in direzione y.	101
Figura 29. Evoluzione del rilascio ($M(t)/M_0$) nei quattro casi esaminati.	102
Figura 30. Elemento di volume ΔV sulla superficie del dominio esaminato.	103
Figura 31. Evoluzione temporale del peso [%] secco ed umido di compresse di HPMCAS puro, in 0.1 N HCl, pH = 1.2 (peso secco iniziale 360 mg, diametro 14 mm).	110
Figura 32. $1+k_{swe}$ vs tempo.	112
Figura 33. Rilascio percentuale di teofillina (dati sperimentali e modello matematico) in 0.1 N HCl, pH = 1.2.	112

Figura 34. Evoluzione temporale del peso [%] umido di compresse di HPMCAS puro, in tampone di fosfato, pH = 7.4 (peso secco iniziale 360 mg, diametro 14 mm).....	114
Figura 35. Rilascio percentuale di teofillina (dati sperimentali e modelli matematici) in tampone di fosfato, pH = 7.4.....	115
Figura 36. Andamento delle frazioni massiche di acqua e farmaco con il raggio della compressa (a sinistra, t = 24 ore; a destra t = 72 ore) (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio radiale in acqua distillata).....	119
Figura 37. Evoluzione nel tempo del raggio di erosione (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio radiale in acqua distillata).	120
Figura 38. Evoluzione nel tempo delle masse di acqua (asse destro), di farmaco e di polimero (asse sinistro) (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio radiale in acqua distillata).....	120
Figura 39. Rilascio frazionario di principio attivo in funzione del tempo di immersione (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio radiale in acqua distillata).....	121
Figura 40. (a) Schema del sistema di confinamento. (b) Identificazione dei diametri e dei semispessori iniziali (D_0 e $H_0/2$) e di erosione (D_E e $H_E/2$). La fotografia è stata scattata dopo 12 ore di immersione.	123
Figura 41. Evoluzione nel tempo delle masse di acqua (asse destro), di farmaco e di polimero (asse sinistro) (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio <i>overall</i> in acqua distillata).....	125
Figura 42. Rilascio frazionario di principio attivo in funzione del tempo di immersione (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio <i>overall</i> in acqua distillata).....	125
Figura 43. Evoluzione nel tempo del raggio di erosione (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio <i>overall</i> in acqua distillata).....	126
Figura 44. Evoluzione nel tempo del semispessore di erosione (compresse cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio <i>overall</i> in acqua distillata).....	126
Figura 45. Istantanea della compressa rigonfiata, dopo 12 ore di immersione, utilizzata per la determinazione dello spessore e del diametro di erosione. Le curve colorate sono relative alla simulazione numerica e rappresentano i livelli di concentrazione di acqua nel dispositivo rigonfiato: $\omega_l=76\%$ (celeste) e $\omega_l=97\%$ (fucsia).....	127
Figura 46. Screenshot 1: Model Navigator.....	134
Figura 47. Screenshot 2: Costanti.....	135
Figura 48. Screenshot 3: Definizione delle dimensioni del sistema.	136
Figura 49. Screenshot 4: Dominio del sistema.	136

Figura 50. Screenshot 5: Espressioni globali.....	137
Figura 51. Screenshot 6: Variabili di integrazione sui sottodomini.....	137
Figura 52. Screenshot 7: Variabili di integrazione sul contorno.....	137
Figura 53. Screenshot 8: Settaggi per i Sottodomini-Diffusione (chdi).....	139
Figura 54. Screenshot 9: Settaggi ODE.....	139
Figura 55. Screenshot 10: Mesh.....	140
Figura 56. Evoluzione del volume del sistema nel tempo.....	141
Figura 57. Livelli di concentrazione di acqua nel dispositivo rigonfiato, dopo 18 ore di immersione.....	141

Indice delle tabelle

Tabella 1. Comuni vie di somministrazione di farmaci.....	4
Tabella 2. Soluzioni analitiche in termini di concentrazione adimensionale e rilascio frazionario, nelle ipotesi di diffusività, densità e concentrazione superficiale costanti e concentrazione iniziale uniforme, per diverse geometrie [16].	26
Tabella 3. $M(t)/M_{\infty}$ nel caso di slab, cilindro infinito e sfera che rilasciano in una soluzione di estensione limitata [16].	28
Tabella 4. Espressioni di M_{∞} e di α nel caso di slab, cilindro infinito e sfera che rilasciano in una soluzione di estensione limitata [16].	29
Tabella 5. Solutori di sistemi lineari e loro caratteristiche.	38
Tabella 6. Esponente di rilascio n dell'equazione di Peppas e meccanismi di rilascio per sistemi polimerici di varia geometria.....	62
Tabella 7. Tabella riassuntiva delle validazioni preliminari e delle <i>case histories</i>	66
Tabella 8. Caratteristiche dei campioni di MCM-41 ottenuti da Horcajada et al. [11] e caricati con ibuprofene.....	83
Tabella 9. Parametri in input al modello e parametri ottimizzati.....	87
Tabella 10. Valori di D_b e D_i provenienti dall'ottimizzazione del modello di Grassi et al. [13].	92
Tabella 11. Parametri in input al modello e parametri ottimizzati (comprese cilindriche, 120 mg di teofillina, 240 mg di HPMCAS, rilascio in 0.1 N HCl).....	113
Tabella 12. Parametri in input al modello e parametri ottimizzati (comprese cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio radiale in acqua distillata).....	117
Tabella 13. Parametri in input al modello e parametri ottimizzati (comprese cilindriche di HPMC K15M e teofillina al 50% w/w, rilascio <i>overall</i> in acqua distillata).....	124

Bibliografia

1. Hillery A.M., Lloyd A.W., Drug Delivery and targeting for Pharmaceutical scientists, London & New York: Taylor and Francis (2001).
2. Di Muria M., Approcci modellistici nella farmacocinetica: stato dell'arte e modelli compartimentali. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2006).
3. Grassi M., Grassi G., Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems, *Current Drug Delivery* **2**, 97–116 (2005).
4. Xiaoling Li, Bhaskara R. Jasti, Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, McGraw-Hill (2006).
5. Siepmann J., Siepmann F., Mathematical modeling of drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* **364**, 328-343 (2008).
6. Zhou Y., Wu X.Y., Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. I. Complex geometries and composite structures, *Journal of Controlled. Release* **49**, 277–288 (1997).
7. Wu X.Y., Zhou Y., Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. II. Factors influencing release kinetics, *Journal of Controlled. Release* **51**, 57–71 (1998).
8. Colombo P., Santi P., Bettini R., Brazel C.S., Peppas N.A., Drug release from Swelling-Controlled Systems, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, cap.9, pp. 183-209. New York: Marcel Dekker Inc (2000).
9. Regis E., La radio più piccola del mondo, *Le Scienze* **489**, 86-91 (2009).
10. Barba A.A., D'Amore M., Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G., A general code to predict the drug release kinetics from different shaped matrices, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **36**, 359-368 (2009).

Bib

11. Horcajada P., Ramila A., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M., Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate, *Microporous and Mesoporous Materials* **68**, 105–109 (2004).
 12. Manzano M., Aina V., Areàn C.O., Balas F., Cauda V., Colilla M., Delgado M.R., Vallet-Regi M., Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization, *Chemical Engineering Journal* **137**, 30–37 (2008).
 13. Grassi M., Lapasin R., Coviello T., Matricardi P., Di Meo C., Alhaique F. Scleroglucan/borax/drug hydrogels: structure characterization by means of rheological and diffusion experiments, *Carbohydrate Polymers*, doi:10.1016/j.carbpol.2009.04.025.
 14. Saltzman W.M., *Drug Delivery Engineering Principles for Drug Therapy*, Oxford University Press (2001).
 15. Byron Bird R., Stewart W.E., Lightfoot E.N., *Transport Phenomena Second Edition*, John Wiley & Sons, Inc. (2002).
 16. Crank J., *The Mathematic of diffusion*, 2nd edition, Clarendon Press Oxford (1975).
 17. Carslaw H. S.; Jaeger J. C., *Conduction of heat in solids*; Clarendon Press: Oxford, (1959).
 18. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E., Vidale E., *Principi di tecnologie farmaceutiche*, Casa editrice Ambrosiana (2004).
 19. Finlayson B. A., *Introduction To Chemical Engineering Computing*, John Wiley & Sons, Inc. (2006).
 20. Lapidus L., Pinder G. F., *Numerical Solution of partial differential equation in science and engineering*, John Wiley & Sons, Inc. (1982).
 21. *COMSOL Multiphysics User's Guide*, © COPYRIGHT 1994–2007 by COMSOL AB. All rights reserved.
 22. Higuchi T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **50**, 874–875 (1961).
 23. Korsmeyer R.W., Lustig S.R., Peppas N.A., Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modelling, *Journal of Polymer Science. Part B: Polymer Physics*. **24**, 395–408 (1986).
 24. Korsmeyer R.W., Von Meerwall E., Peppas N.A., Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. II. Verification of theoretical models, *Journal of Polymer Science. Part B: Polymer Physics*. **24**, 409–434 (1986).
 25. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N.A., HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanism and predicting the release kinetics, *Pharmaceutical Research* **16** (11), 1748–1756 (1999).
-

26. Narasimhan B., Peppas N.A., Disentanglement and reptation during dissolution of rubbery polymers, *Journal of Polymer Science. Part B: Polymer Physics* **34**, 947–961 (1996).
27. Narasimhan B., Peppas N.A., On the importance of chain reptation in models of dissolution of glassy polymers, *Macromolecules* **29**, 3283–3291 (1996).
28. Siepmann J., Peppas N.A., Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “Sequential Layer” model), *Pharmaceutical Research* **17**, 1290–1298 (2000).
29. Grassi M., Zema L., Sangalli M.E., Maroni A., Giordano F., Gazzaniga A., Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC, *International Journal of Pharmaceutics* **276**, 107–114 (2004).
30. Grassi M., Colombo I., Lapasin R., Drug release from an ensemble of swellable crosslinked polymer particles, *Journal of Controlled Release* **68**, 97–113 (2000).
31. Kiil S., Dam-Johansen K., Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements, *Journal of Controlled Release* **90**, 1–21 (2003).
32. Frenning G., Brohede U., Strømme M., Finite element analysis of the release of slowly dissolving drugs from cylindrical matrix systems, *Journal of Controlled Release* **107**, 320–329 (2005).
33. Siepmann J., Goepferich A., Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews* **48**, 229–247 (2001).
34. Goepferich A., Langer R., Modeling monomer release from bioerodible polymers, *Journal of Controlled Release* **33**, 55–69 (1995).
35. Goepferich A., Langer R., Modeling of polymer erosion in three dimensions—rotationally symmetric devices, *AIChE Journal* **41**, 2292–2299 (1995).
36. Peppas N.A., Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharmaceutica Acta Helvetica* **60**, 110–111 (1985).
37. Peppas N.A., Sahlin J.J., A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, *International Journal of Pharmaceutics* **57**, 169–172 (1989).
38. Cooney D.O., Effect of geometry on the dissolution of pharmaceutical tablets and other solids: surface detachment kinetics controlling, *AIChE Journal* **18**, 446–449 (1972).
39. Barba A.A., Lamberti G., Preliminary validation of a numerical code for heat transfer simulations, *Heat Mass Transfer* **39**, 429–433 (2003).

40. Lamberti G., Modellazione di processi di estrazione, adsorbimento e desorbimento con fluidi supercritici. Simulazione numerica del loro comportamento dinamico con Mathcad® PLUS 6.0. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (1996).
 41. *COMSOL Multiphysics Modeling Guide*, © COPYRIGHT 1994–2007 by COMSOL AB. All rights reserved.
 42. Streubel A., Siepmann J., Peppas N.A., Bodmeier R., Bimodal drug release achieved with multi-layer matrix tablets: transport mechanisms and device design, *Journal of Controlled Release* **69**, 455–468 (2000).
 43. Chirico S., Analysis and modeling of controlled drug delivery phenomena, Tesi di Dottorato in Ingegneria Chimica (2009).
 44. Cascone S., Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2007).
 45. Barba A.A., D'Amore M., Cascone S., Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G., On the behavior of HPMC/Theophylline matrices for controlled drug delivery, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, In stampa, doi:10.1002/jps.21701 (2009).
 46. Lanza R.F., Analisi dei fenomeni di trasporto di principi attivi in forme farmaceutiche solide. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2007).
 47. Barba A.A., Chirico S., Lamberti G., Lanza R.F., Titomanlio G., Transport phenomena in HPMC based tablets containing theophylline as drug, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical, 7th to 10th April 2008, Barcelona.
-

*Ringrazio di cuore
tutti coloro che mi hanno sostenuto e
consigliato durante il percorso accademico,
in particolare la mia famiglia
e gli amici della vita di tutti i giorni.
Un pensiero speciale
va al prof. Gaetano Lamberti,
ai ragazzi del laboratorio T5A
e a tutti i colleghi-amici dell'Università
che hanno condiviso con me le gioie
e le ansie di un viaggio straordinario,
che mi ha fatto crescere e maturare
più di ogni altra esperienza vissuta.*

