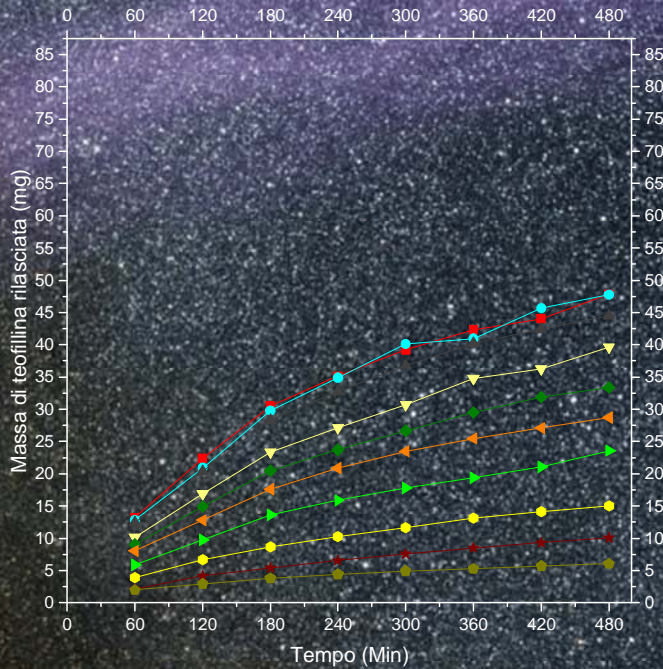


Effetto della concentrazione di farmaco sulla cinetica di rilascio da matrici a base di idrogeli

Effetto della concentrazione di farmaco sulla cinetica di rilascio da matrici a base di idrogeli



Giovanni Festa

Giovanni Festa



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Effetto della concentrazione di farmaco
sulla cinetica di rilascio da matrici
a base di idrogeli**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Giovanni Festa

Matricola 0612200547

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Anno Accademico 2015/2016

*Ai miei genitori,
a mio fratello e mia sorella,
aii miei nonni*

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

La data prevista per la discussione della tesi è il (12/05/2016)

Fisciano, 07/05/2016

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	VII
Abstract	IX
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia	2
1.2 Il rilascio controllato dei farmaci	2
1.2.1 Forme farmaceutiche per il rilascio controllato	4
1.2.2 Meccanismi di rilascio del principio attivo	6
1.2.3 Idrogeli	7
1.3 Stato dell'arte	8
1.3.1 Gruppo di ricerca Shah et al.	8
1.3.2 Gruppo di ricerca dell'università di Angers, Francia e dell'università di West Lafayette, USA	9
1.3.3 Gruppo di ricerca Transport Phenomena & Processes dell'università di Salerno, Italia	11
1.3.4 Gruppo di ricerca dell'università di Huddersfield, United Kingdom	14
1.4 Obiettivi	16
Materiali e metodi	17
2.1 Materiali	18
2.1.1 Teofillina	18

2.1.2 HPMC (Hydroxypropyl MetilCellulose)	19
2.2.3 Mezzi di dissoluzione	20
2.2 Apparecchiature _____	21
2.2.1 Dissolutore USP 2	21
2.2.2 Spettrofotometro	22
2.3 Metodi _____	24
2.3.1 Preparazione matrici	24
2.3.2 Preparazione sistemi semi-overall	25
2.3.3 Dissoluzione	26
2.3.4 Analisi della teofillina	26
2.3.5 Analisi dell'HPMC	29
Risultati e discussione	33
3.1 Massa di principio attivo rilasciata _____	34
3.2 Discussione _____	45
3.2.1 Effetto della concentrazione di farmaco sul rilascio	45
3.2.2 Confronti con lavori di letteratura	47
Conclusioni	55
Bibliografia	59

Indice delle figure

Figura 1. Le fasi dell'azione farmacologica	2
Figura 2. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di un sistema farmaceutico a rilascio.	4
Figura 3. Diffusione del farmaco da un sistema a matrice inerte	5
Figura 4. Diffusione del farmaco da un sistema a matrice rigonfiabile	6
Figura 5. Rigonfiamento di un idrogel	7
Figura 6. Rilasci percentuali di farmaco nel tempo del sistema clorfeniramina-HPMC K15M (a sinistra) e del sistema teofillina-HPMC K100LV (a destra) [1]	9
Figura 7. Rilascio percentuale nel tempo di teofillina [2]	10
Figura 8. Massa di teofillina rilasciata nel tempo [2]	11
Figura 9. Andamento delle frazioni massiche di farmaco rilasciato ed acqua assorbita in funzione del raggio della compressa al 50% w/w di teofillina [3]	12
Figura 10. Andamento delle masse di farmaco ed HPMC rilasciate e di acqua assorbita nel tempo da compresse al 50% w/w di teofillina [3]	12
Figura 11. Rilascio percentuale di farmaco nel tempo da compressa al 50% w/w di teofillina [5]	13
Figura 12. Rilascio percentuale di farmaco nel tempo da compresse al 25% w/w di teofillina [6]	13
Figura 13. Rilascio percentuale di teofillina e di flurbiprofene nel tempo in una matrice di HPMC K4 [7]	15
Figura 14. Rilascio percentuale di HPMC K4 per i sistemi con Teofillina e Flurbiprofene [7]	16
Figura 15. Struttura chimica della teofillina	18
Figura 16. Struttura chimica dell'HPMC	19
Figura 17. Dissolutore USP2 SOTAX AG.	22
Figura 18. Schema di funzionamento di uno spettrofotometro	23
Figura 19. Sistema semi-overall immerso nel dissolutore	25

Figura 20. Esempio di spettro della teofillina.....	27
Figura 21. Relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di teofillina in una soluzione di HCl a pH=1	28
Figura 22. Relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di teofillina in una soluzione di HCl e Sodio Fosfato tribasico dodecaidrato a pH=6.8.....	29
Figura 23. Meccanismo di reazione della sostituzione elettrofila aromatica (E+ è un generico elettrofilo).	30
Figura 24. Campioni del sistema al 50% di Teofillina analizzati con il metodo colorimetrico all'acido solforico	31
Figura 25. Esempio di spettro dell'HPMC K15M.....	31
Figura 26. Relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di HPMC K15M in una soluzione di HCl e Sodio Fosfato tribasico dodecaidrato a pH=6.8 ...	32
Figura 27. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 50% w/w del farmaco. La linea rappresenta il valore delle masse iniziali di teofillina ed HPMC.....	35
Figura 28. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 45% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua)	36
Figura 29. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 40% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua) presenti nella compressa.	37
Figura 30. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 35% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua)	38
Figura 31. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 30% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua)	39
Figura 32. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 25% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua)	40
Figura 33. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 20% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua)	41

Figura 34. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 15% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua).....	42
Figura 35. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 10% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua).....	43
Figura 36. Andamento della massa rilasciata nel tempo di teofillina ed KPMC K15M, rispetto alla massa totale della compressa caricata al 5% w/w di farmaco. Le linee rappresentano i valori delle masse iniziali di teofillina (nera e continua) ed HPMC (grigia e discontinua).....	44
Figura 37. Confronto tra gli andamenti della massa di teofillina rilasciata nel tempo di ogni formulazione.....	46
Figura 38. Confronto tra gli andamenti della massa di HPMC K15M rilasciata nel tempo di ogni formulazione.....	47
Figura 39. Confronto tra i rilasci di massa percentuali di teofillina per compresse cariche al 50% w/w (a sinistra) e al 40% w/w (a destra) del farmaco	48
Figura 40. Confronto tra i rilasci di massa percentuali di teofillina per compresse cariche al 30% w/w (a sinistra) e al 25% w/w (a destra) del farmaco	49
Figura 41. Confronto tra i rilasci di massa percentuali di teofillina per compresse cariche al 20% w/w (a sinistra) e al 5% w/w (a destra) del farmaco	51
Figura 42. Confronto tra gli andamenti dei rilasci percentuali di teofillina di questo lavoro sperimentale (in alto) e quello di J. Siepmann (in basso) [2]	53

Indice delle tabelle

Tabella 1. Matrice clorfeniramina-KPMC K15M	8
Tabella 2. Matrice teofillina-HPMC K100LV.....	8
Tabella 3. Formulazione della matrice	10
Tabella 4. Matrice teofillina-HPMC K4.....	14
Tabella 5. Matrice flurbiprofene-HPMC K4	14
Tabella 6. Proprietà della teofillina	19
Tabella 7. Proprietà dell'HPMC K15M	20
Tabella 8. Specifiche dei mezzi di dissoluzione	21
Tabella 9. Formulazione delle compresse analizzate.....	25
Tabella 10. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 50% di farmaco	35
Tabella 11. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 45% di farmaco	36
Tabella 12. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 40% di farmaco	37
Tabella 13. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 35% di farmaco	38
Tabella 14. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 30% di farmaco	39
Tabella 15. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 25% di farmaco	40
Tabella 16. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 20% di farmaco	41
Tabella 17. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 15% di farmaco	42
Tabella 18. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 10% di farmaco	43

Tabella 19. Valori del rilascio di massa percentuale di teofillina ed HPMC K15M per il sistema al 5% di farmaco	44
Tabella 20. Rilasci percentuali di massa di teofillina al 50% w/w e al 40% w/w di vari lavori sperimentali	49
Tabella 21. Rilasci percentuali di massa di teofillina al 30% w/w e al 25% w/w di vari lavori sperimentali	50
Tabella 22. Rilasci percentuali di massa di teofillina al 20% w/w e al 5% w/w di vari lavori sperimentali	52

Abstract

In this thesis the drug release from hydrophilic matrices has been studied. In particular the testing has been focused on the formulation of the tablet and on how this could affect the drug release phenomenon. The used drug is theophylline, mixed with HPMC K15M (hydroxypropyl methylcellulose). The HPMC is an hydrogel, which, once in contact with an aqueous phase, undergoes a swelling phenomenon: it absorbs water and forms a gel layer, through which the drug diffuses easier allowing the controlled release.

The two powders (theophylline and HPMC K15M) have been mixed and, using a tableting machine and an oil press, cylindrical tablets have been obtained. In order to analyze the release mechanisms from a semi-overall system, each tablet has been glued to a glass slide, in order to simulate a symmetry plane during the dissolution. The dissolution tests have been carried out using a USP 2 apparatus to simulate both the environment of the stomach and of the intestine. The environment of the stomach has been simulated by preparing an acid solution at pH 1, whereas the intestine has been simulated adding to the previous dissolution medium, after 2 hours, a basic solution to obtain a pH of 6.8. The dissolution has been carried on for 8 hours. Samples of the dissolution medium have been withdrawn every 60 minutes; to determine the amount of drug released by a spectrophotometer. Furthermore, the release of HPMC K15M has been determined by analysis by a colorimetric method, which is based on a reduction reaction of the sugar in solution. The obtained solution have been analyzed by a spectrophotometer. Each experiment has been carried out in triplicate, in order to ensure the reproducibility of the experimental data.

Whit this analysis, it was possible to determine the profiles of the released masses, during the time, of drug and polymer within the

dissolution medium. Finally, the profiles of the released masses, for each formulation, have been compared to determine the dependence of the release on the tablet formulation.

In conclusion, by analyzing the experimental data obtained, it can be stated that:

- The release rate of the drug, with the increase of the initial drug content, initially tends to decrease, then starts to increase. This behavior results from two different phenomena: with the increase of drug initial loading, increases the porosity of the matrix, then, by increasing the drug content, the excess of drug could be considered undissolved, this it does not contribute to the concentration gradient (the driving force for the drug transport), then the release decreases;
 - The drug release profile highlights the effect of the tablet initial drug content on the release. In fact, increasing the polymer mass inside the tablet, the drug release during the time decreases. The released theophylline mass profile is inversely proportional to the initial polymer mass. This is due to a large gel layer that is formed during the dissolution, which obstructs the release;
 - The mass of HPMC K15M released during the time, even if it shows much more scattered data, presents a slight dependence on initial concentration. In particular, the polymer mass released decreases as the mass initially present in the tablet.
-

Bibliografia

1. Shah, N., et al., *Prediction of drug release from hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrices: effect of polymer concentration*. *Pharmaceutical research*, 1993. **10**(11): p. 1693-1695.
2. Siepmann, J. and N. Peppas, *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)*. *Advanced drug delivery reviews*, 2012. **64**: p. 163-174.
3. Cascone, S., *Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli*. 2007: Tesi di laurea in Principi di Ingegneria Chimica
4. Cafaro, M., *Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina da matrici di idrogeli: analisi gravimetrica e meccanica*. 2012: Tesi di laurea in Principi di Ingegneria Chimica
5. Della Corte, E., *Idratazione e rilascio da matrici farmaceutiche a base di idrogeli: studio mediante analisi gravimetrica e meccanica*. 2014: Tesi di laurea in Principi di Ingegneria Chimica
6. Cuofano, C., *Studio del rilascio di teofillina e dell'idratazione di compresse di idrogeli mediante analisi gravimetrica e meccanica*. 2013: Tesi di laurea in Principi di Ingegneria Chimica
7. Ghori, M.U., et al., *Simultaneous quantification of drug release and erosion from hypromellose hydrophilic matrices*. *International journal of pharmaceuticals*, 2014. **465**(1): p. 405-412.
8. Dubois, M., et al., *Colorimetric method for determination of sugars and related substances*. *Analytical chemistry*, 1956. **28**(3): p. 350-356.

9. Beckett, A.H., T.T. Quach, and G. Kurs, *Improved hydrodynamics for USP apparatus 2*. Dissolut Technol, 1996. **3**: p. 7-10.
10. Vardakou, M., et al., *Achieving antral grinding forces in biorelevant in vitro models: comparing the USP dissolution apparatus II and the dynamic gastric model with human in vivo data*. Aaps Pharmscitech, 2011. **12**(2): p. 620-626.
11. Rao, P. and T.N. Pattabiraman, *Reevaluation of the phenol-sulfuric acid reaction for the estimation of hexoses and pentoses*. Analytical Biochemistry, 1989. **181**(1): p. 18-22.

Ringraziamenti

Sapete, ad un certo punto di questo percorso credevo che non ce l'avrei mai fatta ad arrivare fino alla fine. Una volta superato un ostacolo ecco subito che ne spuntava un altro ed un altro e poi un altro ancora. Tante volte ho dubitato di me stesso, della mia forza, della mia grinta e della mia voglia di arrivare fin qui. Eppure, anche se un po' in ritardo, eccomi qui finalmente. Siamo arrivati al faticoso e tanto atteso giorno della mia laurea e ringrazio tutte le persone che sono venute ad assistermi; e non stupitevi se in questo momento fuori sta nevicando perché credo che sia del tutto normale data la situazione. Se sono arrivato fin qui, in questo giorno tanto desiderato, è grazie a me, a me stesso e a Giovanni Festa.....e si dai, anche grazie a voi.

Ringrazio il prof. Lamberti per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo team, per il rispetto che mi ha dato nonostante io sia soltanto uno studente e per tutti i caffè che mi ha preparato durante il mio tirocinio. Ringrazio Sara per avermi aiutato durante il mio lavoro e per avermi sopportato per tutto questo tempo. Ringrazio infine tutti il laboratorio T5A.

Premetto che ora ringrazierò tutte le persone che per me sono state importanti ai fini di questo percorso e se dimenticherò qualcuno in questa lista, vi chiedo scusa già in anticipo.

Il primo ringraziamento è per una persona che è stata importante, è importante e sarà sempre importante per me.....ed è per te Sofia. Ti ringrazio perché, nei momenti belli ed in quelli brutti, mi sei sempre stata accanto, ieri come oggi. Ti ringrazio perché hai sempre creduto in me, anche quando ormai non ci credevo più nemmeno io. Ti ringrazio perché con te riesco ad essere me stesso. Ti ringrazio perché sei stata tutto per me fin da subito, un amore da cui non torni indietro, non potresti e non vorresti mai farlo.....il genere di amore per cui si combatte.....il genere di donna per cui si combatte. Semplicemente, grazie per essere la donna meravigliosa che sei e per il bene che ogni giorno mi fai.

Ringrazio voi, Fabio ed Ottavio: conoscenti, amici, coinquilini ed ora e per sempre FRATELLI. Fabio tu per me sei anche un modello di riferimento, il genere di ingegnere e persona che vorrei essere in futuro. Mi hai aiutato tanto sia nello studio che nella vita in generale

come quando mi hai insegnato a cucinare o ad affrontare ogni cosa sempre con il sorriso e la consapevolezza di se stessi. Ed anche se oggi purtroppo non sei qui di persona, so che ci sei con il pensiero e con il sostegno e l'amicizia che mi hai sempre dato. Ottavio.....aaah Ottavio. Sei la persona più folle e casinista che io conosca. Dai capelli lunghi e la maglietta dei Pink Floyd fino ai capelli decenti e le residenze di Penta, passando per i Vivi Unisa, le feste dei tuoi compleanni, la tua intolleranza al lattosio, gli esami scritti che passavo solo quando non li facevamo insieme, il supporto, la gioia, il dolore e praticamente qualsiasi altra cosa vissuta insieme. Ho sempre pensato che io e te siamo due facce della stessa medaglia, tanto diversi eppure tanto simili e credo che sia per questo che siamo così legati. Ragazzi grazie davvero per ciò che siete stati e sarete per me. Senza di voi non sarei l'uomo e, soprattutto, il laureato che sono oggi.

Ringrazio Alessandro, perché è assurdo che un legame come il nostro sia nato da un porta rolo di carta igienica rotto delle residenze. Sebbene siamo stati vicini solo per il primo anno di università, sei il primo matto della banda a cui mi sono legato e sei per me come un fratello e questo credo sia perché siamo così uguali che ci è bastato un attimo per capirci ed essere ciò che siamo. Ti ringrazio per quel che sei perché sei come me, ti ringrazio per la forza e l'aiuto che mi ha sempre dato, per Spartacus, Guitar Hero, i mezzi chili di carbonara che ci sparavamo una volta a settimana, le risate e le cretinate che abbiamo fatto insieme e tutto il resto.

Ringrazio Gaetano Lombardi, per tutte le stupidaggini che abbiamo fatto insieme, per le prese in giro reciproche, per i passaggi con la macchina, per Fifa 16 e per tutte le serate passate all'insegna di birre e risate.

Ringrazio Antonietta e Benedetta; abbiamo le stesse origini eppure siamo dovuti venire alle residenze di Fisciano per conoscerci. Grazie per le feste, le cene, le bottiglie di vino rotte (qui mi riferisco solo a te Benedetta), le risate e tutti i momenti, belli e brutti, passati insieme. Ringrazio Giuseppe Cestaro e Giovanni Mazzeo; le partite a tressette, quelle a calcetto, le feste organizzate, le serate improvvisate, le risate e tutte le esperienze fatte insieme. Ringrazio Valentina Romano, per le risate, le mille chiacchiere e i mille discorsi, e per aver condiviso Fabio con me (qui ci starebbero bene tante faccine che ridono e piangono allo stesso momento). Ringrazio Katia, per i caffè, le risate,

le serate all'insegna delle prese in giro e delle urla, e grazie anche per essere la matta che sei.

Ringrazio i coinquilini "di casa Falcone", Domenico e Tommaso; la vostra amicizia, i vostri mille pianti quando giochiamo a carte, le prese in giro, le risate, i litigi sul calcio e le partite di calcio e soprattutto.....i MAI UNA GIOIA.

Ringrazio il mitico gruppo "***CLUB" per aver rallegrato varie giornate con aneddoti divertenti, foto improponibili, e battute indicibili. In particolare Debora e Mariateresa, per tutti gli appunti che gli ho scroccato in questi anni e le feste passate insieme, e poi Dario l'eroe, Antonio il crudo, Francesco Fontana e Danilo La Rocca per il mitico club di calcetto durato due partite a causa degli scarsi risultati.

Grazie a te Adriana, compagna delle ultime sventure, per il supporto e la forza e la pazienza e la tristezza e la depressione che abbiamo condiviso durante gli ultimi esami, soprattutto durante l'ultimo. Insieme però, come tu hai detto, "anche noi abbiamo vinto il nostro oscar".

Ringrazio Emanuela, per la sua amicizia, per il suo aiuto nel far passare in fretta le lunghe giornate di analisi e per le risate fatte insieme d'avanti a quel maledetto spettrofotometro.

Ringrazio Pierfrancesco, Raquele e Lidia, che mi hanno aiutato e sopportato durante il mio tirocinio rallegrando anche le giornate più lunghe e noiose. E per voi, solo per voi, chiedo umilmente SCUSA.

Ringrazio la squadra del Cus: Salvatore, Daniele, Nicola, Alessio A., Mario, Gianluca, Umberto, Carmelo, Alessio C. Grazie per la vostra amicizia.....e vediamo di vincerlo questo campionato.

Un grazie anche a tutte le persone conosciute alle residenze con cui ho condiviso bellissimi momenti e ai ragazzi della 105, vecchi e nuovi. Siete troppi quindi non farò i vostri nomi ma vi ringrazio per tutto.

Ovviamente, la vita non inizia all'università e quindi adesso ringrazierò tutte le persone che hanno fatto parte della mia vita anche prima di venire qui.

Il primo di queste persone è un certo Francesco "Ciccio" Cecere. Ti ringrazio semplicemente per la persona che sei. Sei un matto quando ci sta da divertirsi, serio sulle questioni importanti e con una risata in grado di contagiare anche un'ipotetica persona che ha fatto un ipotetico voto di non risata. Amico vero e leale, anche se non ci

sentiamo e vediamo spesso so che per me ci sei sempre e me lo hai sempre dimostrato. Né ciiiiiii.....STA SENZA PENZIER.

Grazie a voi, Stefano e Carmine. Amico di infanzia il primo, imbucato iniziale ma poi leader del gruppo il secondo. Siete quel genere di amico che non muore mai, quel genere di amico di cui anche a distanza di anni si avrà sempre bellissimi ricordi, quel genere di amico che ti porti dentro dall'inizio alla fine.

Ringrazio i tanti amici che, in un modo o nell'altro, hanno fatto e fanno parte della mia vita come Vito, Umberto, Valerio, Francesco e gli altri membri di quella classe di matti del Chimico-Biologico di San Giorgio; e poi Olindo, Roberta, Emilio, Marco, Simone, Luisa, Valentina, Elisa e tutti gli altri con cui ho passato tante belle serate e di cui ho tanti bei ricordi.

E adesso è la volta di quelle persone che mi conoscono fin da quando ero piccolo e che, chi un modo o nell'altro, mi hanno donato un'infanzia ed un'adolescenza bellissima.

I primi che voglio ringraziare, e a cui va un pensiero particolare, sono quelle tre persone che purtroppo non sono qui con me fisicamente ma che saranno sempre nel mio cuore e nei miei ricordi. Grazie a voi, nonno Umberto, nonna Anna e nonno Giovanni. Mi avete dato tantissimo, tutto ciò che un bambino, un adolescente ed un adulto ha bisogno dai nonni. Grazie di cuore.

Ringrazio mio fratello Marco, che, nonostante i mille litigi, ci aiutiamo e supportiamo sempre a vicenda; e la mia sorellina Alessia, che sa sempre come farmi sorridere anche quando tutto va male e a cui voglio un bene dell'anima.

Ringrazio nonna Giovanna, per tutte le volte che si è vantata di me con le sue amiche e conoscenti, per tutte le volte che ha preso le mie parti e per tutti gli squisiti manicaretti che mi cucina ogni giorno.

Ringrazio tutte le mie zie e i miei zii che hanno sempre fatto il tifo per me; e ringrazio tutti i miei cugini e le mie cugine con la speranza che intraprendano anche loro il mio percorso e che potranno raggiungere, in futuro, tutti gli obiettivi che si pongono.

Ed ora tocca a voi, e dico ora perché c'è un motivo molto particolare se siete gli ultimi ad essere ringraziati. Vi ringrazio all'ultimo non perché siete le persone meno importanti, anzi è esattamente l'opposto. Vi ringrazio alla FINE perché so per certo che voi due siete le uniche

persone che fino alla FINE mi staranno sempre accanto, a discapito di tutto. Quindi grazie, Mamma e Papà. È grazie a voi se oggi sono qui, è grazie a voi se ho la possibilità di realizzare i miei sogni, è grazie a voi se oggi sono l'uomo che sono. So che neanche tutto l'oro del mondo o tutte le lauree e i riconoscimenti del mondo potranno mai ripagare l'affetto e la forza che mi avete dato e tutti i sacrifici che avete fatto per farmi arrivare fino a dove sono ora. Ma sappiate che, nonostante voi non facciate altro che ricordarmi che tutto questo è per il mio futuro, in realtà questo è anche e soprattutto per voi.

Infine, vi lascio con queste parole che meglio descrivono ciò che è stato questo mio percorso universitario:

“Ci sono molti modi di arrivare, il migliore è partire.”

(Ennio Flaiano, scrittore)

