

## **7. Parte III: Tecnologia di assemblaggio modulare per la fabbricazione di sistemi galleggianti: caratterizzazione *in vitro* e gastroretenzione *in vivo*.**

### **7.1 Scopo**

Lo scopo di questa parte di lavoro di tesi di dottorato consiste nello studiare le proprietà di galleggiamento sia *in vivo* che *in vitro* di una formulazione placebo costruita assemblando i moduli Dome Matrix<sup>®</sup> in configurazione a camera vuota.

Gli esperimenti sono stati condotti in modo da comprendere quali fossero i meccanismi che favoriscono il galleggiamento. La configurazione a camera vuota è caratterizzata dalla particolare capacità di galleggiare sui fluidi grazie alla presenza, al suo interno, di una bolla d'aria. Nella formulazione analizzata è stato utilizzato un polimero (HPMC K100) per verificare come le capacità di rigonfiamento di quest'ultimo possano influenzare il galleggiamento del sistema.

Gli esperimenti *in vivo* sono stati condotti per verificare se le proprietà di galleggiamento riscontrate *in vitro* fossero conservate anche *in vivo* dopo somministrazione in volontari sani. *In vivo* il sistema Dome Matrix<sup>®</sup> è stato comparato ad un sistema non galleggiante di forma cilindrica avente stesso peso e composizione e il loro comportamento monitorato utilizzando la tecnica di  $\gamma$ -scintigrafia.

## 7.2 Risultati e discussione

### 7.2.1 Moduli placebo per studio *in vitro*:

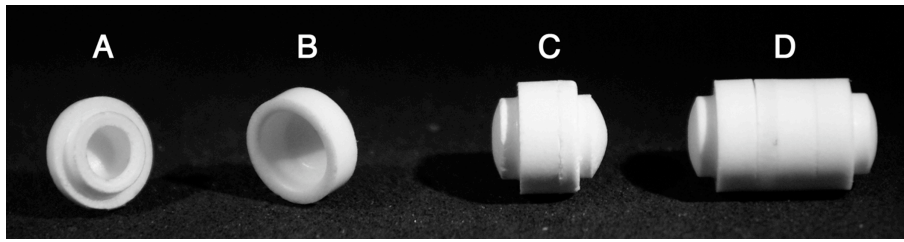
I moduli maschio e femmina sono stati realizzati con la formulazione presentata in Tabella 15. Nella formulazione analizzata è stato utilizzato il calcio fosfato come eccipiente

**Tabella 15** Formulazione dei moduli utilizzati per lo studio *in vitro*

Materiali	Peso (mg)
HPMC K100M	96 mg
Calcio Fosfato	24 mg
Totale	120 mg

Per valutare l'influenza del peso del sistema sulla spinta di galleggiamento sono stati realizzati due tipi di assemblati (Figura 49):

- Assemblato di due moduli in configurazione a camera vuota realizzato incastrando la protrusione anulare del modulo maschio nella complementare cavità del modulo femmina;
- Assemblato di quattro moduli, cioè due moduli in configurazione a camera vuota e due moduli femmina impilati sulle facce convesse opposte del sistema precedente.



**Figura 49:** Moduli Dome Matrix<sup>®</sup> per l'assemblaggio a camera vuota (C). Il modulo maschio (A) viene assemblato al modulo femmina (B) faccia concava contro faccia concava grazie alla protusione anulare presente sulla faccia concava del modulo maschio (A). Sull'assemblato a camera vuota (C) vengono incastrati due moduli (B) su entrambe le facce convesse ad ottenere l'assemblato (D)

La capacità di galleggiamento del sistema “a camera vuota”, composto da due moduli rigonfiabili, fu studiata preliminarmente in vitro attraverso la quantificazione del valore di resultant weight.

### **7.2.3 Resistenza all'apertura e forza di distacco dei moduli assemblati in configurazione camera vuota.**

Al fine di valutare qualitativamente e quantitativamente la resistenza opposta dai due moduli assemblati in configurazione a camera vuota all'apertura, sono stati condotti due test.

#### *a) Percentuale di moduli aperti nel friabilometro*

Il primo test è stato condotto utilizzando un friabilometro abitualmente impiegato per misurare la resistenza agli urti delle compresse. L'esperimento è stato adattato per misurare la solidità degli assemblati in configurazione a camera vuota ottenuti incastrando tra di loro le due facce concave di un modulo maschio e un modulo femmina. Venti assemblati sono stati posti nel friabilometro impostato ad una velocità di rotazione di 25 rpm/min; l'esperimento aveva durata di 4 minuti. Al termine del test nessuno degli assemblati si era aperto indicando un'ottima tenuta dell'assemblato.

#### *b) Forza di trazione usando un dinamometro*

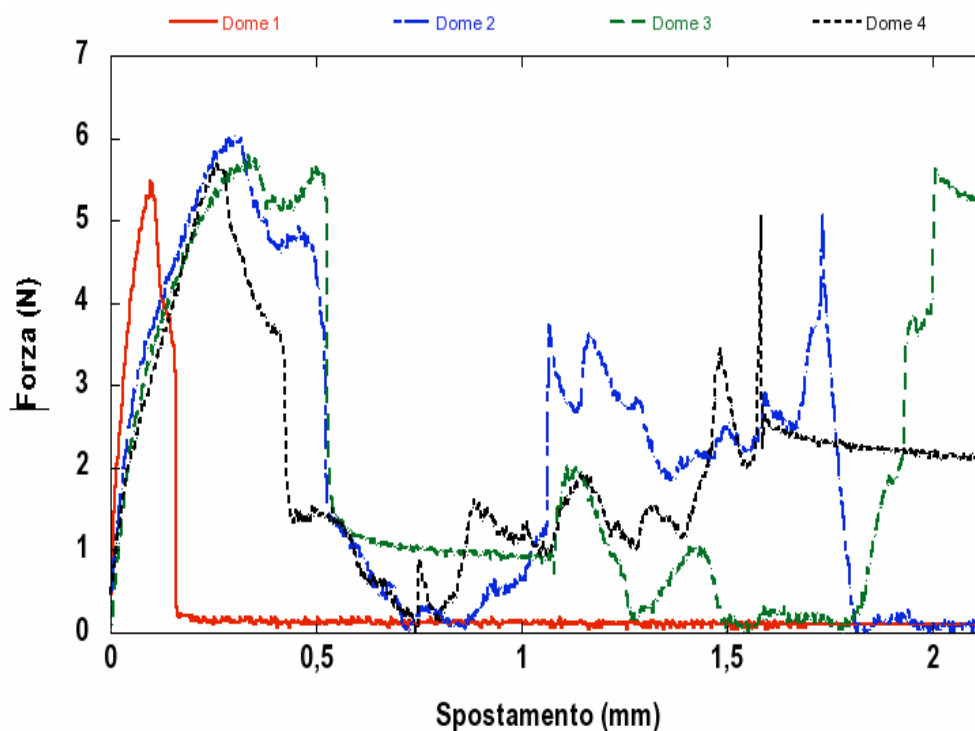
A seguito dell'esperimento condotto con il friabilometro si è deciso di quantificare a tenuta dell'assemblato attraverso una misura della forza necessaria per separare i moduli costituenti l'assemblato in configurazione a camera vuota. Dopo aver determinato il peso e lo spessore dei moduli maschio e femmina, questi furono assemblati incastrando la protrusione anulare del modulo maschio nella cavità complementare del modulo

femmina. Il sistema assemblato a camera vuota è stato fissato ai morsetti del dinamometro e sottoposto a trazione.

**Tabella 16.** Misura del peso e dello spessore dei moduli singoli e assemblati in configurazione a camera vuota usati nel test di trazione.

	<b>Peso (mg)</b>	<b>Spessore (mm)</b>
<b>Modulo Dome Maschio</b>	122 ± 2.7	4.08 ± 0.03
<b>Modulo Dome Femmina</b>	124 ± 1.9	4.31 ± 0.06
<b>Assemblato a camera vuota</b>	247 ± 4.0	7.44 ± 0.04

L'esperimento condotto ha mostrato che la tenuta dell'incastro era così tenace da impedire l'apertura degli assemblati sebbene la forza massima applicata fosse di  $5.75 \pm 0.23$  N. Dalla Figura 50 si vede che durante l'esperimento di trazione tutti gli assemblati opponevano una grande resistenza alla trazione; infatti nei primi 0.2 mm di spostamento si aveva un incremento di forza molto rapido fino al massimo registrato. In seguito la forza di trazione crollava a causa della erosione meccanica della superficie dell'assemblato ad opera dei morsetti utilizzati per bloccare i sistemi alla cella di carico del dinamometro. Il cedimento dei morsetti ha determinato una parziale abrasione della superficie delle Dome Matrix<sup>®</sup> e conseguentemente un cedimento dello sforzo di trazione. L'effetto di abrasione si può meglio notare dalla irregolarità del tracciato di forza nella parte finale del grafico di forza di trazione (Figura 50).



**Figure 50.** Profilo della forza di trazione degli assemblati in configurazione a camera vuota.

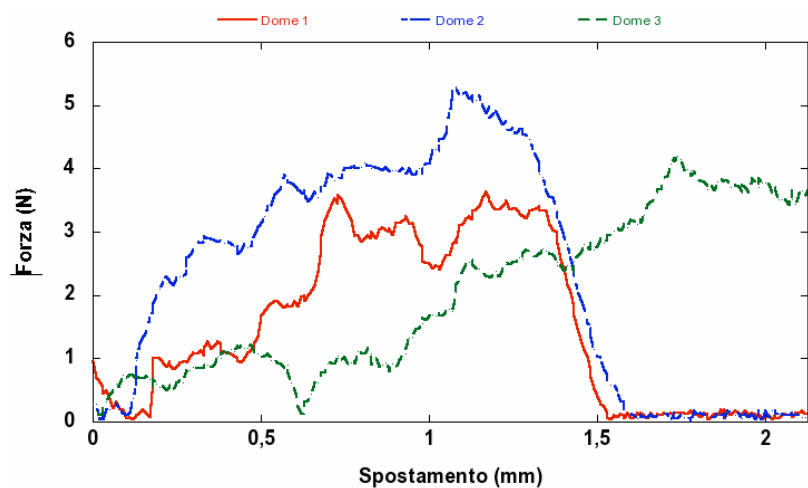
Poiché i moduli contengono HPMC che rigonfia a contatto con l'acqua formando un gel che svolge da adesivo, per valutare se la bagnatura dei moduli potesse influenzare la solidità dell'incastro. Volendo simulare ciò che accade una volta ingerito l'assemblato, è stata condotta una misura sugli assemblati idratati.

**Tabella 17** Misura del peso e dello spessore dei moduli singoli e assemblati in configurazione a camera vuota usati nel test di trazione.

	Peso (mg)	Spessore (mm)
<b>Modulo Dome Maschio</b>	125.3± 1.5	4.14± 0.03
<b>Modulo Dome Femmina</b>	119.7± 2.1	4.28± 0.01
<b>Assemblato void</b>	250.7± 3.05	7.49±0.03

Dopo aver registrato peso e spessore di tre moduli Dome Matrix<sup>®</sup> maschio e femmina (Tabella 17) questi furono assemblati in configurazione a camera vuota. Il sistema è stato poi fissato ai morsetti del dinamometro. Utilizzando un vaporizzatore furono spruzzati circa 2 ml di acqua deionizzata sul sistema Dome Matrix<sup>®</sup>. Dopo 60 sec è stata realizzata la misura di trazione.

Anche in questo caso, il particolare andamento della forza di trazione in grafico Figura 51, è da attribuire alla riduzione della presa esercitata dai morsetti “a coccodrillo” utilizzati per fissare il sistema Dome Matrix<sup>®</sup> che portavano ad una diminuzione della forza applicata.



**Figure 51.** Misura della forza di trazione su assemblati in configurazione a camera vuota bagnati.

La forza massima registrata dal dinamometro è stata  $4.45 \text{ N} \pm 0.84$ . La registrazione di una forza d'incastro minore rispetto all'esperimento effettuato con le Dome Matrix<sup>®</sup> asciutte è da attribuirsi alla formazione di gel sulla superficie del sistema testato. Questo gel, infatti, ha determinato una diminuzione nella presa dei morsetti utilizzati per bloccare il sistema Dome Matrix<sup>®</sup> alla cella di carico del dinamometro.

### 7.2.3 Studi di galleggiamento

La misura della forza risultante chiamata anche resultant weight (RW) è un parametro fondamentale per la caratterizzazione di un sistema gastroflottante da utilizzare come sistema gastroretentivo. La resultant weight è definita da Timmerman come la differenza fra la forza peso e la forza di galleggiamento di un oggetto posto in un fluido a densità nota.

Per convenzione un sistema galleggiante mostra una resultant weight positiva mentre un sistema avente resultant weight negativa tendeva non emergere dal fluido in cui è immerso. In particolare la capacità di un oggetto di stazionare sulla superficie di un liquido è funzione della sua densità del liquido stesso della densità e del volume dell'oggetto immerso.

Timmerman e Moes tradussero matematicamente questi concetti intuitivi con la seguente equazione (19):

**Equazione 13.**

$$F_{rw} = d_f g V - d_s g V$$

Dove  $d_f$  è la densità del fluido,  $g$  l'accelerazione di gravità,  $d_s$  la densità dell'oggetto immerso nel fluido e  $V$  il volume dell'oggetto. Tale forza è stata espressa come peso

poiché misurata con uno strumento derivato da quello descritto da Timmermann e Moes dotato di una bilancia.

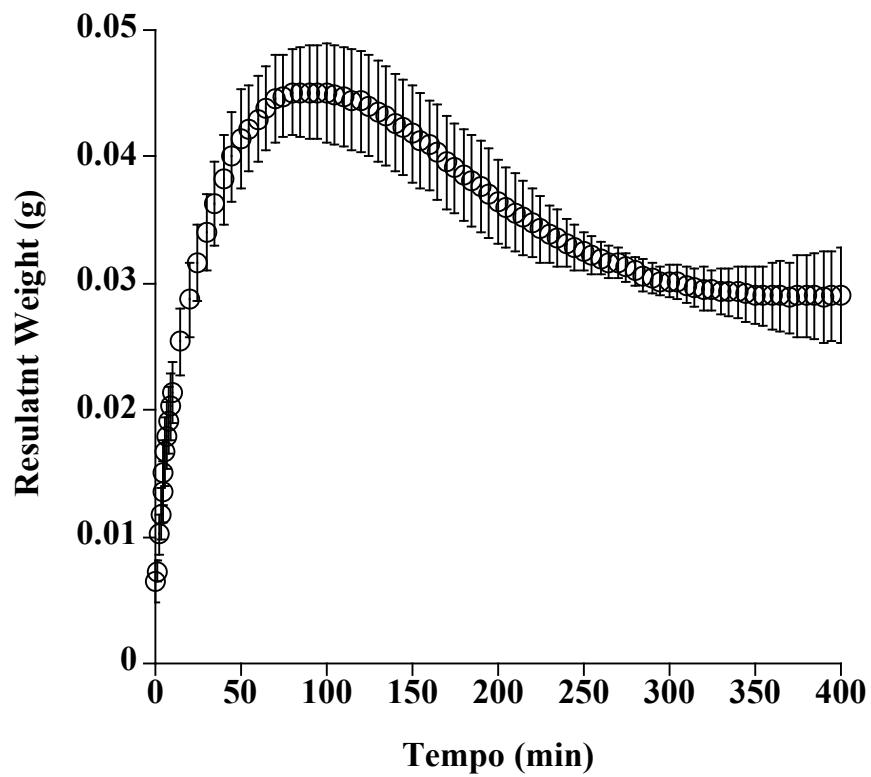
### 7.2.3.1 Resultant weight di un sistema costituito da due moduli in configurazione a camera vuota

Dopo aver misurato il peso e lo spessore di un modulo maschio ed uno femmina (Tabella 18) questi sono stati assemblati in configurazione a camera vuota e usati per misurare la spinta di galleggiamento.

**Tabella 18** Misura del peso e dello spessore dei moduli singoli e assemblati in configurazione a camera vuota usati nei test di trazione.

	<b>Peso (mg)</b>	<b>Spessore (mm)</b>
<b>Modulo Dome Maschio</b>	$120.2 \pm 0.08$	$4.03 \pm 0.01$
<b>Modulo Dome Femmina</b>	$120.2 \pm 0.018$	$4.26 \pm 0.04$
<b>Assemblato a camera vuota</b>	$240.3 \pm 0.12$	$7.34 \pm 0.05$

L'andamento della Resultant weight nel tempo, per un sistema costituito da due moduli in configurazione a camera vuota, è illustrato in Figura 52. Dal grafico si evince come vi sia un rapido aumento della spinta di galleggiamento durante i primi 60-90 min, seguito da un plateau in corrispondenza del massimo di  $46.97 \pm 4.46$  mg e da una lenta discesa della spinta fino a  $33.87 \pm 4.54$  mg a 560 min, in corrispondenza della conclusione dell'esperimento.

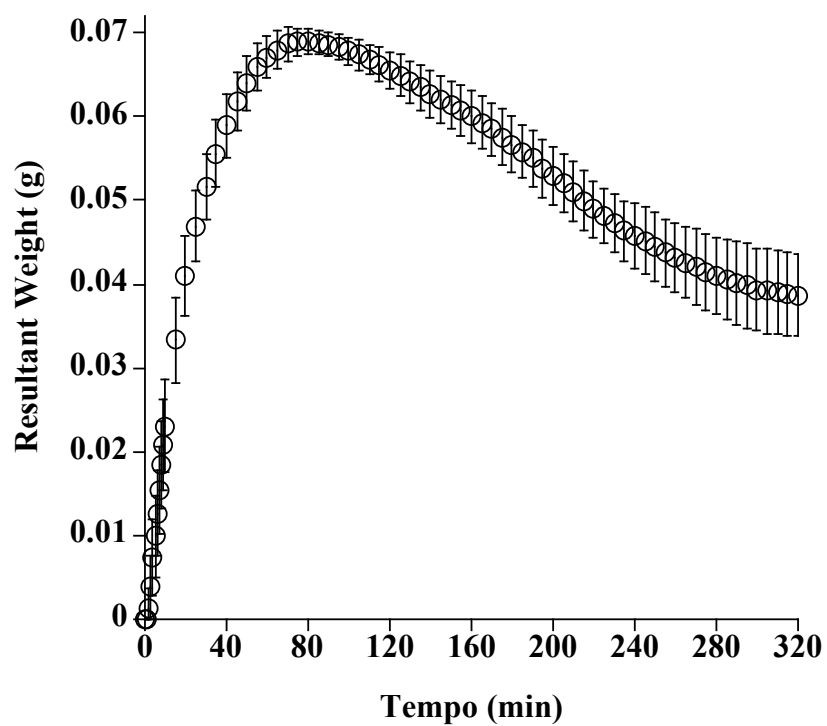


**Figure 52:** Andamento della Resultant weight nel tempo per un sistema costituito da due moduli in configurazione a camera vuota. Le barre rappresentano l'errore standard della media, n=3.

### **7.2.3.2 Resultant weight di un sistema costituito da quattro moduli**

Per valutare l'influenza del peso del sistema sulla spinta di galleggiamento è stata realizzata una serie di esperimenti con sistemi costituiti da quattro moduli, cioè due moduli in configurazione a camera vuota ed altri due moduli femmina impilati sulle facce opposte del sistema precedentemente realizzato.

Nonostante l'incremento di peso causasse l'iniziale affondamento del sistema, questo iniziava a galleggiare entro 2 minuti dall'immersione in fluido gastrico simulato. L'andamento della resultant weight, osservabile nella figura 53, non si discostava molto da quello già precedentemente discusso nel caso dei sistemi in configurazione a camera vuota costituiti da due soli moduli. In questo caso, il valore iniziale di resultant weight era zero ed il valore di massima resultant weight del sistema si assestava sul  $69.2 \pm 1.8$  mg, maggiore rispetto a quelli registrati nell'osservazione dei sistemi a camera vuota. Infine si è registrata una lenta diminuzione della resultant weight fino al valore di  $38.5 \text{ mg} \pm 4.7$  (registrato a 320 min).



**Figure 53:** Andamento della Resultant weight nel tempo per un sistema costituito da quattro moduli. Le barre rappresentano l'errore standard della media,  $n=3$ .

#### 7.2.4 Calcolo dei volumi dei sistemi Dome Matrix<sup>®</sup> durante gli esperimenti di Resultant Weight

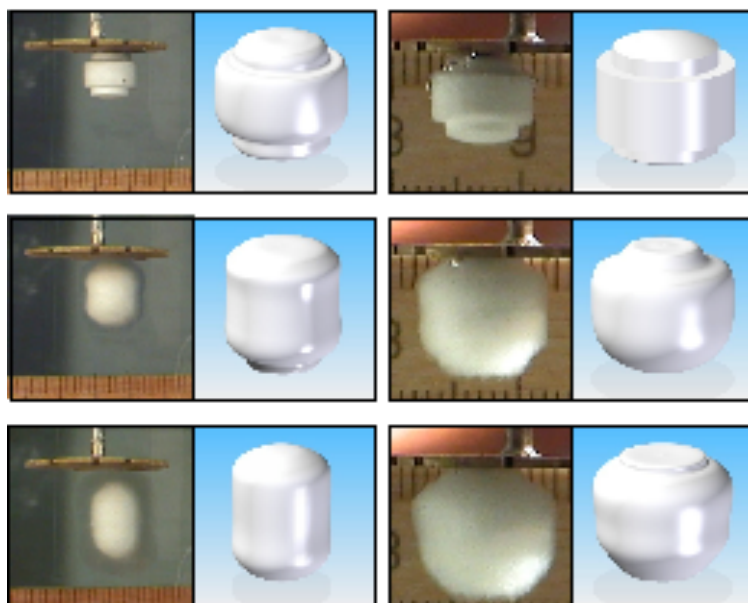
Per comprendere le cause del particolare andamento della spinta di galleggiamento nel tempo fu studiata la variazione di densità che il sistema subiva durante l'immersione nel liquido. L'equazione 6 fu usata per calcolare la densità conoscendo la misura dei volumi e la resultant weight

$$d_s = d_f - \frac{F_{rw}}{V}$$

dove  $d_s$  è la densità dell'oggetto immerso in un fluido,  $d_f$  è la densità del fluido,  $F_{RW}$  è la forza risultante e  $V$  il volume dell'oggetto immerso nel fluido.

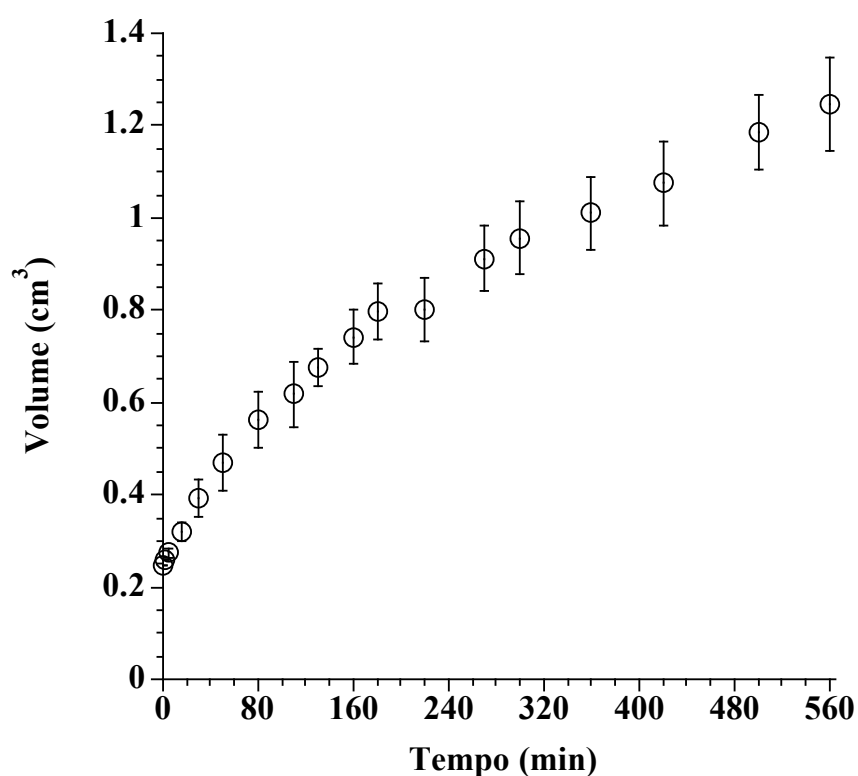
#### 7.2.4.1 Volume di un sistema in configurazione a camera vuota

Come si può vedere dalle fotografie scattate durante la misurazione della spinta di galleggiamento (Figura 54), per tutta la durata dell'esperimento, si assiste ad un incremento di volume dovuto al rigonfiamento dell'HPMC contenuto all'interno del sistema. Dalle fotografie è stato calcolato l'aumento di volume assumendo che esso fosse isotropico.



**Figure 54:** Swelling delle Dome Matrix<sup>®</sup> in configurazione "a camera vuota"

Nella Figura 55 si può osservare l'incremento di volume in relazione alle variazioni del tempo. Il rigonfiamento del sistema a 560 minuti è stato di  $1.247 \text{ cm}^3 \pm 0.105$ .



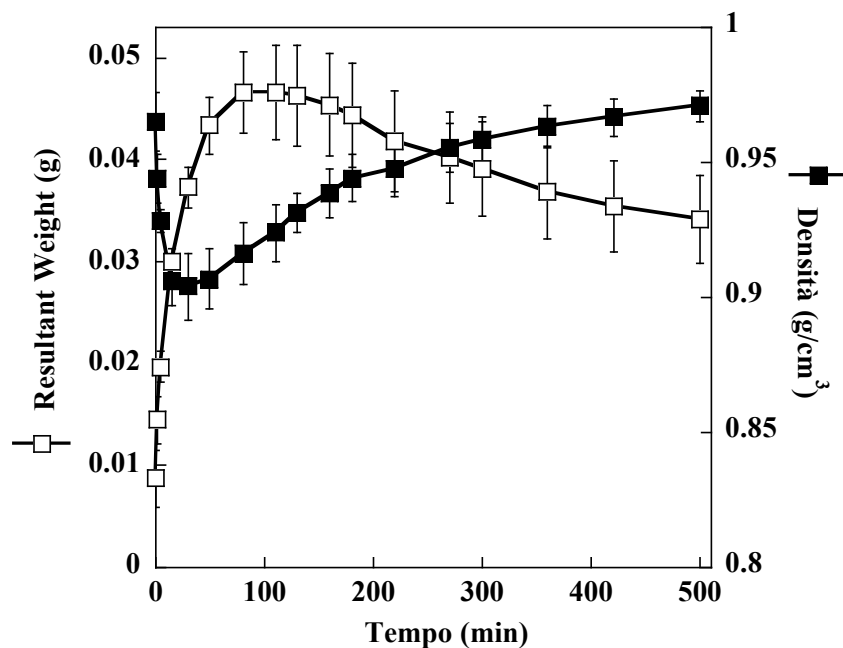
**Figure 55:** Variazione di volume del sistema costituito da due moduli in configurazione “a camera vuota” in relazione all’andamento della Resultant weight. Le barre rappresentano l’errore standard della media n=3.

Al termine dell’esperimento, una assemblato in configurazione a camera vuota è stato sezionato per verificare se al suo interno fosse ancora presente una camera d’aria. Come si può osservare nell’ingrandimento presente in Figura 56, la camera interna è ancora presente dopo 560 min.



**Figure 56:** Camera d'aria interna di una Dome Matrix<sup>®</sup> dopo 560 min in fluido gastrico simulato

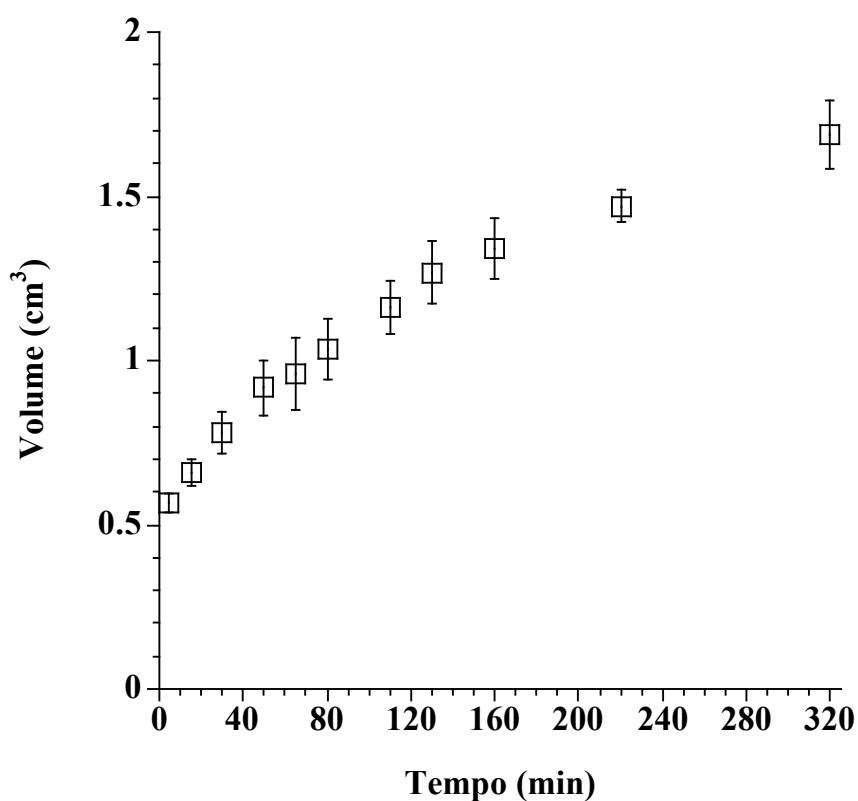
Dato il costante incremento di volume dovuto al rigonfiamento del polimero si è misurata anche in questo caso la variazione di densità dell'assemblato. Nella Figura 57 si nota come il veloce incremento della spinta di galleggiamento iniziale coincida con un'altrettanto veloce diminuzione di densità del sistema. La spinta di galleggiamento massima registrata viene spiegata dal minimo raggiunto dalla densità del sistema ( $0.904 \pm 0.12 \text{ g/cm}^3$ ). La lenta diminuzione della spinta di galleggiamento viene spiegata, invece, dal lento incremento della densità del sistema.



**Figura 57:** Variazione della densità del sistema costituito da due moduli in configurazione a camera vuota in relazione all'andamento della Resultant weight. Le barre rappresentano l'errore standard della media  $n=3$ .

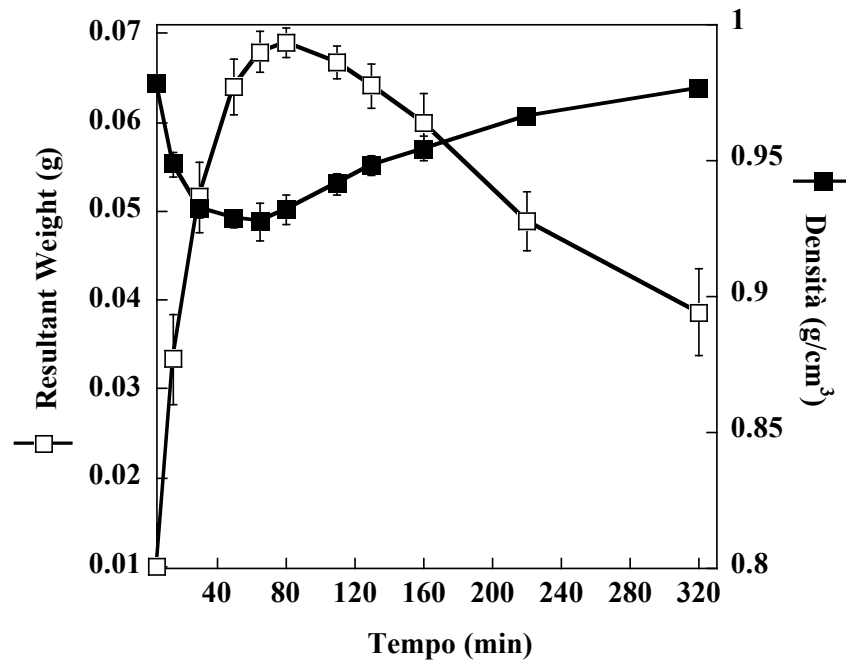
#### 7.2.4.2 Volume di un sistema costituito da quattro moduli

Anche per l'assemblato costituito da 4 moduli è stata valutata la variazione del volume. Quest'ultimo tende ad aumentare nel tempo fino a far registrare a 320 minuti un volume di  $1.689 \pm 0.10 \text{ cm}^3$  (Figura 58).



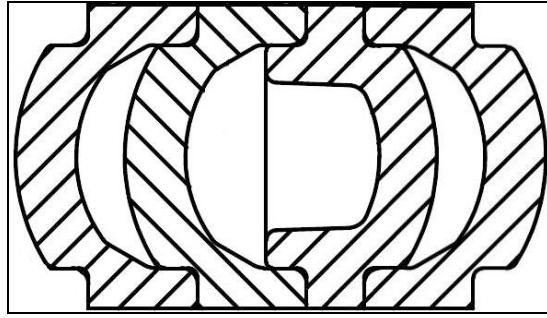
**Figure 58:** Variazione di volume del sistema costituito da due moduli in configurazione “a camera vuota” in relazione all’andamento della Resultant weight. Le barre rappresentano l’errore standard della media,  $n=3$ .

Come si vede dalla Figura 59, anche il comportamento del sistema Dome Matrix<sup>®</sup> costituito da quattro moduli era spiegabile dalle variazioni di densità. Si sono registrate, infatti, le classiche fasi di rapida diminuzione, raggiungimento del minimo e lento aumento della densità. Tutto ciò in accordo con l’andamento della spinta di galleggiamento.



**Figure 59:** Variazione della densità del sistema costituito da quattro moduli in configurazione “a camera vuota” in relazione all’andamento della Resultant weight. Le barre rappresentano l’errore standard della media, n=3.

In questo caso specifico, il sistema galleggiava già dai primi minuti in quanto alla camera interna creatasi incastrando un modulo maschio con un modulo femmina, si aggiungono due ulteriori camere d’aria dovute all’incastro dei due moduli femmina sulle due facce del modulo precedente (Figura 60).



**Figure 60:** Sezione di un sistema Dome Matrix costituito da quattro moduli

### 7.2.5 Studi *in vivo* di $\gamma$ -scintigrafia

Obiettivo degli studi *in vivo* è stato quello di verificare che la capacità di galleggiamento dei moduli Dome Matrix<sup>®</sup> in configurazione a camera vuota fosse utile per aumentare il tempo di residenza gastrica delle forme di dosaggio. Per facilitare gli esperimenti sull'uomo, la formulazione (Tabella 19) non conteneva alcun farmaco. Lo scopo dello studio *in vivo* era limitato all'osservazione del comportamento del sistema nello stomaco al fine di correlare i risultati con l'andamento delle prove di resultant-weight *in vitro*.

**Tabella 19.** Formulazione dei moduli usati nello studio *in vivo*

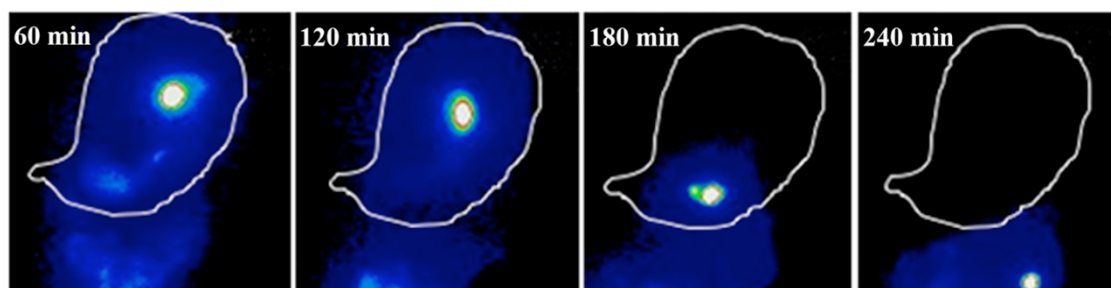
<b>Peso (mg)</b>	
<b>HPMC K100M</b>	96 mg
<b>Calcio Fosfato</b>	24 mg
<b>Totale</b>	120 mg

Preliminarmente, è stato verificato che i metodi di marcatura e di visualizzazione del sistema nel tempo fossero adeguati allo scopo dello studio. È stato controllato che il radionuclide non presentasse un'eccessiva diffusione nel mezzo. Nel caso delle matrici non galleggianti, quattro ore dopo la loro immersione in acqua l'emissione radioattiva era ancora di 8.1 volte maggiore rispetto a quella del fluido di dissoluzione. Quindi, il tecnezio del TechneScan HDP, probabilmente legato al calcio, rimane a livello della matrice per un tempo sufficiente alla sua individuazione *in vivo*. Nel caso delle Dome Matrix<sup>®</sup> in configurazione a camera vuota, essendo il radionuclide confinato all'interno del sistema, l'emissione era 12 volte maggiore rispetto al fluido di dissoluzione. Anche

quando è stato utilizzato il gallio, i moduli assemblati in configurazione a camera vuota potevano essere chiaramente visualizzati, in questo caso, tuttavia, le immagini erano meno intense. In generale, è stato osservato che tutti i sistemi radio-marcati con le procedure descritte potevano essere monitorati in vivo per un tempo superiore alle cinque ore.

Il primo studio clinico effettuato è stato di tipo incrociato. Durante lo studio 10 volontari hanno ricevuto entrambe le preparazioni, prima le Dome Matrix<sup>®</sup> galleggianti e 24 ore dopo le matrici non galleggianti. Questo studio è stato quello con il maggior numero di soggetti. Sfortunatamente, durante lo studio di cross-over, alcuni volontari si sono ritirati e sono stati quindi collezionati i risultati di 10 volontari nel gruppo delle Dome Matrix<sup>®</sup> e di 6 volontari nel caso delle matrici non flottanti. La concentrazione del radionuclide all'interno della camera vuota del sistema Dome Matrix<sup>®</sup> ha permesso un miglioramento della qualità delle immagini scattate dalla  $\gamma$ -camera durante il tempo di residenza del sistema all'interno dello stomaco. In Figura 61 si può osservare la sequenza delle immagini di galleggiamento di un sistema Dome Matrix<sup>®</sup> a camera vuota in uno dei volontari. La posizione del sistema nello stomaco è nettamente delineata ed è chiaramente visibile la zona dove il sistema stava flottando. La forma dell'immagine provava che, durante il galleggiamento viene mantenuta l'integrità del sistema a camera vuota. L'area dello stomaco è leggermente illuminata dalla quantità di radionuclide rilasciata dalla superficie del sistema che era stato immerso nel radionuclide dopo l'assemblaggio dei moduli. Solo la completa disintegrazione dell'assemblato a camera

vuota poteva permettere la dispersione del radionuclide nel tratto gastro-intestinale. Tale evento si è comunque sempre verificato al di fuori dello stomaco.



**Figure 61:** Foto di  $\gamma$ -scintigrafia dello stomaco di un volontario che ha assunto una Dome Matrix marcata con tecnezio.

Il sistema galleggiante Dome Matrix<sup>®</sup> ha un tempo di residenza gastrica decisamente più lungo rispetto ai sistemi non flottanti aventi stessa massa e composizione. In Tabella 20 sono riportati i tempi gastroretenzione dallo stomaco delle matrici non-flottanti e dei sistemi Dome Matrix<sup>®</sup>.

**Tabella 20.** Analisi *in vivo* del tempo di gastroritenzione ottenuta dopo somministrazione di sistemi Dome Matrix in configurazione “a camera vuota” e matrici cilindriche non galleggianti

	<b>Flottanti</b>	<b>Non-Flottanti</b>
Minimo (min)	145	45
Massimo (min)	275	120
Media (min)	214.5	96.7
Deviazione standard	54.2	27.3
Soggetti	10	6

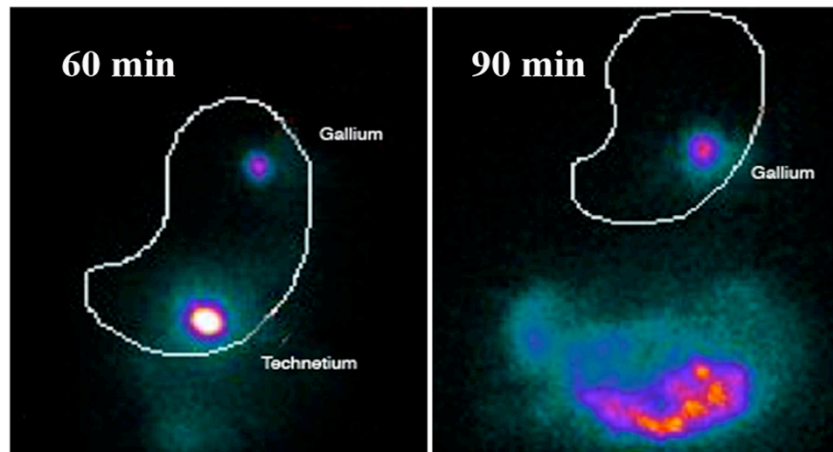
In media, i sistemi galleggianti Dome Matrix<sup>®</sup> rimangono nello stomaco  $214.5 \pm 54.2$  min (un intervallo 275 - 145 minuti), mentre le matrici non-galleggianti rimangono  $96.7$  minuti  $\pm 27.3$  (un intervallo 120 - 45 minuti). La differenza statistica tra i due gruppi ha convinto sul diverso tempo di residenza gastrica dei due sistemi (Test T di Student per dati non appaiati con varianza non uguale;  $p < 0.0001$ ).

Infine, in tutti i volontari che hanno completato gli studi con entrambi i sistemi, le compresse cilindriche uscivano dallo stomaco sempre prima delle Dome Matrix<sup>®</sup>. Si è osservata una differenza nel tempo di svuotamento gastrico dei sistemi “a camera vuota” fra uomini ( $164 \text{ min} \pm 12.5$ ) e donne ( $265 \text{ min} \pm 9.4$ ). Il sistema Dome Matrix ha mostrato, nelle donne, un tempo di residenza più lungo. Questa differenza, probabilmente, è da attribuirsi alle differenze fisiologiche tra i sessi (33).

In una serie di test effettuati usando pochi volontari, sono state introdotte alcune variazioni del protocollo di base con lo scopo di testare differenti situazioni d'uso o di confrontare, nello stesso soggetto, la somministrazione concomitante dei diversi sistemi.

Nel primo test, è stato permesso ad un volontario di mangiare e bere ogni 2 ore dopo la somministrazione del sistema galleggiante. Il tempo di residenza gastrica registrato è stato di 300 min, si è quindi registrato un aumento rispetto agli esperimenti precedenti. Dalle immagini della  $\gamma$ -scintigrafia è stato anche possibile verificare che il sistema rimaneva assemblato nella configurazione “a camera vuota” durante tutta la permanenza nello stomaco.

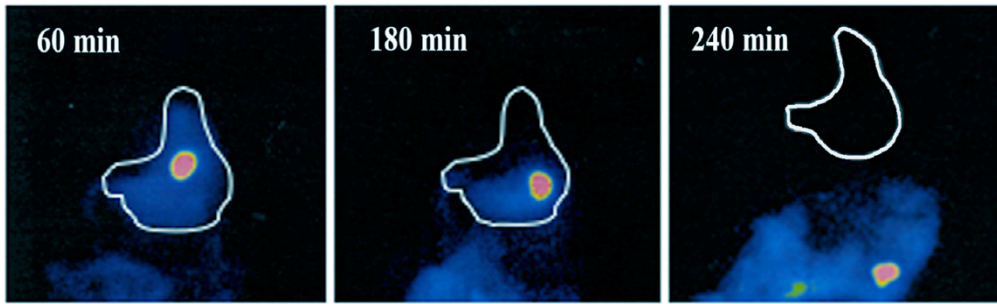
In un altro test sono stati somministrati contemporaneamente un sistema galleggiante (marcato con  $Ga^{67}$ ) e una matrice non-galleggiante (marcata con  $Tc^{99}$ ). Lo scopo era di confrontare simultaneamente il comportamento dei due diversi sistemi. Il sistema galleggiante era radio marcato con gallio mentre quello non-galleggiante con tecnezio. Dalla sequenza di immagini riportate in Figura 62 si può osservare come il sistema galleggiante Dome Matrix<sup>®</sup> rimanga nella parte superiore dello stomaco mentre la matrice cilindrica non-galleggiante sia localizzata nella parte inferiore.



**Figure 62:** Foto di  $\gamma$  scintigrafia dello stomaco di un volontario dopo la concomitante assunzione di due sistemi radio marcati: sistema Dome Matrix<sup>®</sup> marcato con  $Ga^{67}$  e matrice non galleggiante marcata con  $Tc^{99}$ .

E' stato anche osservato che al diminuire del livello del fluido gastrico, la posizione della Dome Matrix<sup>®</sup> cambia seguendo questa diminuzione. Il sistema Dome Matrix<sup>®</sup> è stato l'ultimo ad uscire dallo stomaco.

Infine, nel quarto test due volontari hanno ricevuto i sistemi assemblati fatti di quattro moduli, cioè due moduli assemblati in configurazione a camera vuota e due moduli addizionali incastrati sui lati opposti del sistema precedente. In vitro tale sistema non era in grado di galleggiare immediatamente ma il suo rigonfiamento determinava il recupero del galleggiamento entro  $2 \pm 1$  min. Il comportamento in vivo ha mostrato una permanenza nello stomaco di circa 240 minuti (Figura 63).



**Figure 63:** Foto di  $\gamma$  scintigrafia dello stomaco di un volontario che ha assunto un sistema Dome Matrix<sup>®</sup> costituito da quattro moduli.

### 7.3 Conclusioni

Sfruttando le caratteristiche di modularità della tecnologia di assemblaggio modulare Dome Matrix® è possibile ottenere dei sistemi a camera vuota mediante incastro delle reciproche facce concave di un modulo Dome Matrix® maschio ed uno femmina. Quando tale sistema è stato immerso in fluido gastrico simulato (USP 30) manifesta immediate capacità di galleggiamento. Due moduli Dome Matrix® assemblati in configurazione a camera vuota presentano una camera d'aria interna che conferisce al sistema una densità apparente inferiore a quella dell'acqua. Una volta immerso in fluido gastrico simulato il sistema costituito da due moduli si dimostra capace di galleggiare immediatamente mantenendo inalterata questa caratteristica per più di 9 ore. Per testare l'influenza del peso sul galleggiamento è stato realizzato un sistema costituito da 4 moduli, cioè due moduli in configurazione a camera vuota e due moduli femmina”impilati sulle facce convesse opposte del sistema precedente. Questo tipo di sistema comincia a galleggiare dopo circa 2 minuti e mantiene tale capacità per un elevato numero di ore. L'incremento di peso tende a non inficiare il galleggiamento sia grazie al rigonfiamento del polimero sia alle due nuove camere d'aria (Figura 59) che si vengono a creare impilando i due moduli femmina sulle facce convesse opposte del sistema a camera vuota. Gli studi *in vivo* hanno confermato che le proprietà di galleggiamento mostrate *in vitro* da parte dei sistemi Dome Matrix® in configurazione a camera vuota si sono manifestate anche all'interno dello stomaco umano. Nell'ambiente gastrico il sistema rimane nello stomaco per un periodo di tempo compreso fra le 2.5 e le 5 ore, la lunghezza di questo intervallo dipende sia dal regime dietetico sia sesso del

soggetto. Il galleggiamento in vivo è paragonabile a quello osservato in vitro, infatti, è ipotizzabile che il sistema venga espulso dallo stomaco solo quando tutto il contenuto gastrico è stato espulso e non a causa della perdita della capacità di galleggiamento. Questa ipotesi è suffragata dall'osservazione sperimentale che correla la continua ingestione di alimenti al prolungamento del tempo di gastro-residenza.

Alla luce dei risultati ottenuti si può concludere che il sistema Dome Matrix® in configurazione a camera vuota possa essere utilizzato per la somministrazione di quei farmaci che trarrebbero un vantaggio terapeutico dal prolungamento del tempo di residenza nella camera gastrica.