



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

SOLUBILITA', SOLUBILIZZAZIONE E DISSOLUZIONE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

13/10/2025

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitTs

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

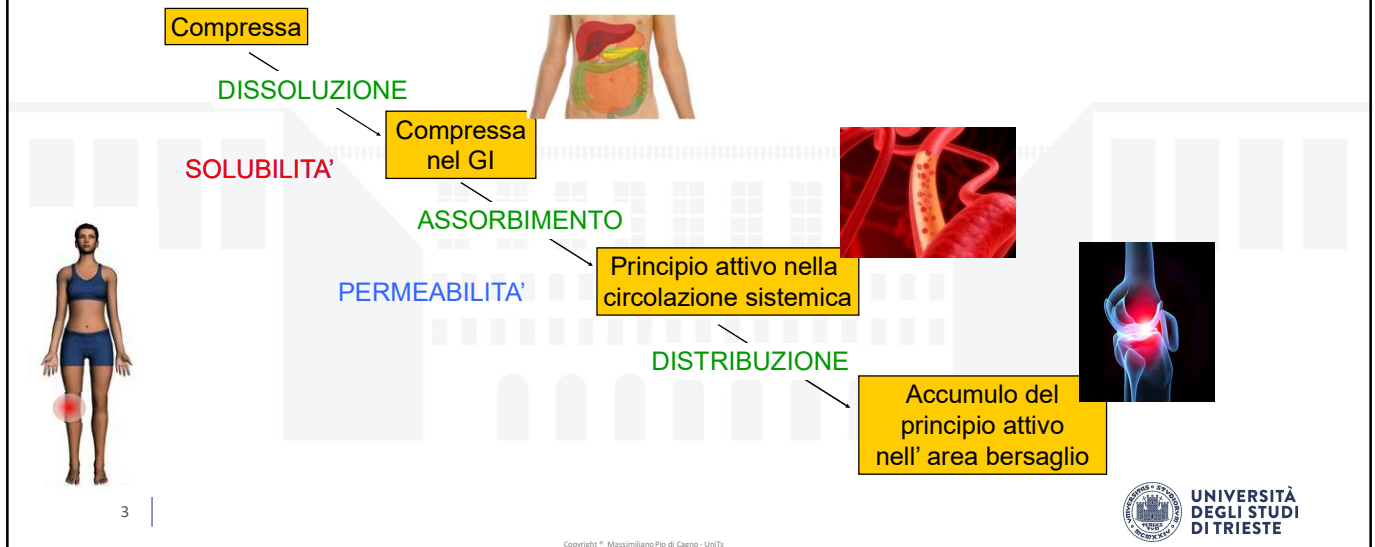
Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- Descrivere i meccanismi alla base dei processi di idratazione e solvatazione.
- Riflettere in autonomia sul ruolo del pH sulla solubilità dei farmaci ionici (utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbalch) e delle relative conseguenze fisiologiche.
- Elencare e descrivere nello specifico i parametri fisici che influenzano la solubilità dei farmaci (e.g., coefficiente di ripartizione - LogP, temperatura).
- Descrivere il processo analitico per determinare la solubilità dei farmaci (ad esempio, il metodo "shake-flask").



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

IL FARMACO ORALE. SVILUPPO DELL'EFFETTO TERAPEUTICO



IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BIOFARMACEUTICO (BCS)

Permeabilità*	I. Alta solubilità Alta permeabilità	II. Bassa solubilità Alta permeabilità
	III. Alta solubilità Bassa permeabilità	IV. Bassa solubilità Bassa permeabilità
Solubilità' **		

* Calcolata dalla frazione di farmaco assorbita (FA%)

**Solubilità' termodinamica specie non-ionizzata

LA SOLUBILITÀ TERMODINAMICA



La **solubilità termodinamica** (S_0) è la concentrazione massima di un soluto in un solvente a pH e temperatura costanti.

La solubilità termodinamica può essere espressa in diversi modi:

Descrizione
qualitativa

Descriptive term	Approximate volume of solvent in millilitres			
	per gram of solute			
Very soluble	less than	1		
Freely soluble	from	1	to	10
Soluble	from	10	to	30
Sparingly soluble	from	30	to	100
Slightly soluble	from	100	to	1000
Very slightly soluble	from	1000	to	10 000
Practically insoluble	more than			10 000

A intervalli
(nella farmacopea la solubilità
dei farmaci è espressa come
concentrazione⁻¹ (ml/g))

5

Ph. Eur. 11 ed

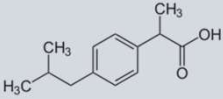
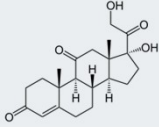
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



ESPRESSIONI DI CONCENTRAZIONE

$$\text{Molarità (M)} = \frac{n^{\text{r}} \text{moli}}{V_{\text{sol.}}}$$

$$\frac{\text{Peso}}{\text{Volume}} = \frac{g \text{ soluo}}{mL \text{ solvente}}$$

ATTIVO	STRUTTURA MOLECOLARE	SOLUBILITÀ PH 7.4 MG/ML
IBUPROFENE		5
IDROCORTISONE		0.3

6

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



PROCESSO DI DISSOLUZIONE

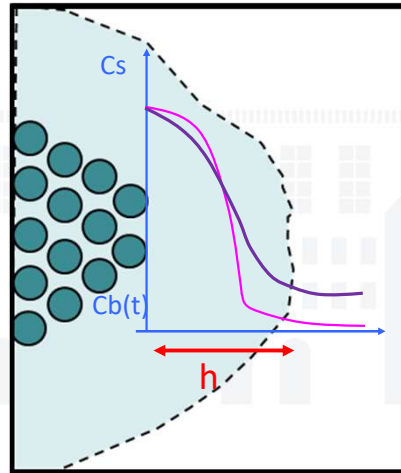
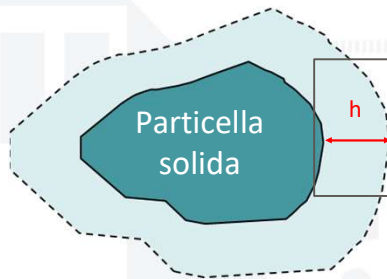
$$J = \frac{dm}{dt} * \frac{1}{A} = -D \frac{dc}{dx}$$

Prima legge della
diffusione di Fick

h: spessore dell' «unstirred water layer» o acqua legata

$$J = \frac{Q}{t} * \frac{1}{A} = D \frac{C_s - C_b}{h}$$

D: coefficiente di diffusione
dm/dt= velocità di dissoluzione
A: Area di contatto specifica
solido/liquido
dc/dx= Gradiente di concentrazione
Cs= Massima concentrazione del
soluti nel solvente (i.e., Solubilità)
Cb= concentrazione del soluto nel
solvente, al di fuori dell' UWL



7 |



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESAURIMENTO PROCESSO DI DISSOLUZIONE

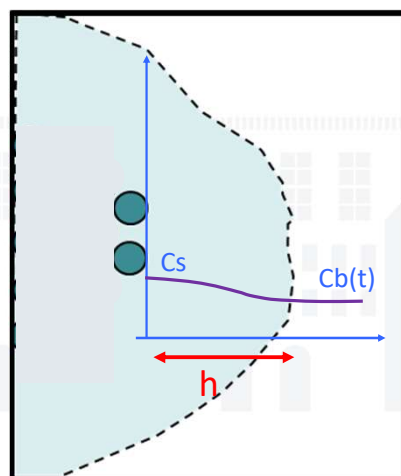
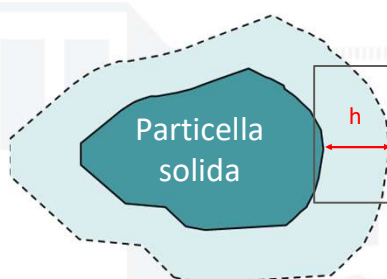
$$J = \frac{dm}{dt} * \frac{1}{A} = -D \frac{dc}{dx}$$

Prima legge della
diffusione di Fick

h: spessore dell' «unstirred water layer» o acqua legata

$$J = \frac{Q}{t} * \frac{1}{A} = D \frac{C_s - C_b}{h} = 0$$

D: coefficiente di diffusione
dm/dt= velocità di dissoluzione
A: Area di contatto specifica
solido/liquido
dc/dx= Gradiente di concentrazione
Cs= Massima concentrazione del
soluti nel solvente (i.e., Solubilità)
Cb= concentrazione del soluto nel
solvente, al di fuori dell' UWL



8 |



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

DISSOLUZIONE VS SOLUBILITÀ

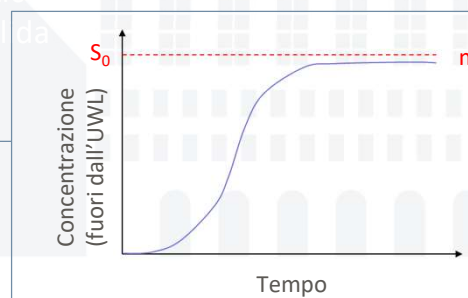
Equazione di Noyes-Whitney:

$$\text{Velocità di dissoluzione} = \frac{dm}{dt} = A * D \frac{dc}{dx}$$

dm/dt : velocità di dissoluzione;
 A : Area superficiale specifica;
 D : Coefficiente di diffusione;
 dc/dx : Gradiente di concentrazione;



Particella
solida



Concentrazione
massima raggiunta
In eq. con la fase
solida



9

ASPETTI ENERGETICI DELLA DISSOLUZIONE

Esempio del cloruro d'ammonio

$$\Delta G_{opp} = \Delta H_{opp} - T * \Delta S_{opp}$$

T : Temperatura assoluta (la temperatura risulta particolarmente importante per processi endotermici)

Energia libera di dissoluzione

$\Delta G < 0$ = Processo esoergonico (SPONTANEO)

$\Delta G > 0$ = Processo endoergonico (NON SPONTANEO)

Entropia di dissoluzione

$\Delta S < 0$ = ↓ Grado di disordine

$\Delta S > 0$ = ↑ grado di disordine

Entalpia di dissoluzione

$\Delta H < 0$ = Processo esotermico (RILASCIA ENERGIA-IL SISTEMA SI RISCALDA)

$\Delta H > 0$ = Processo endotermico (RICHIEDE ENERGIA-IL SISTEMA SI RAFFREDDA)

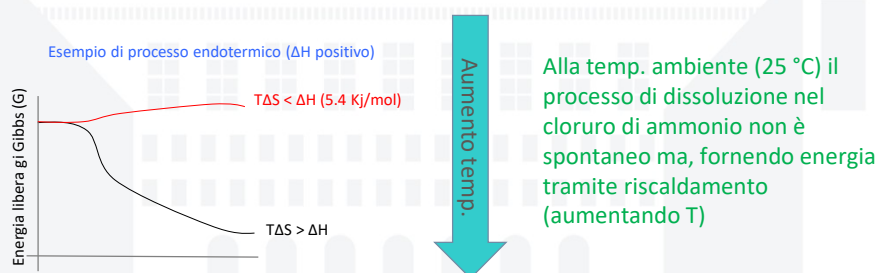
e.g., L'entalpia di dissoluzione del NaCl in acqua è esotermica, cioè rilascia calore, con un valore di circa -3,87 kJ/mol

Il valore dell'entalpia di soluzione per il cloruro d'ammonio (NH_4Cl) è di circa +25,7 kJ/mol (o 6,15 kcal/mol). L'energia libera standard di Gibbs per la dissoluzione del cloruro d'ammonio (NH_4Cl) in acqua a 25°C è +20,3 kJ/mol

$$\Delta G_{opp} = \Delta H_{opp} - T * \Delta S_{opp}$$

ASPETTI ENERGETICI DELLA DISSOLUZIONE

Il valore dell'entalpia di soluzione (ΔH) per il cloruro d'ammonio (NH_4Cl) è di circa +25,7 kJ/mol.
L'energia libera standard di Gibbs per la dissoluzione del cloruro d'ammonio (NH_4Cl) in acqua a 25°C è +20,3 kJ/mol.



11

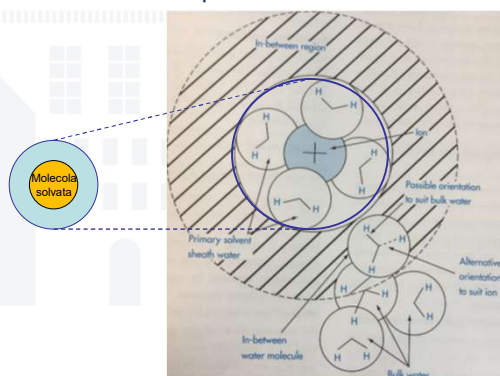
Ph.Eur. 11 ed

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



SOLVATAZIONE E FORMAZIONE LEGAMI IDROGENO

La solvatazione è il processo mediante il quale le molecole di solvente interagiscono con le molecole di soluto. Se il solvente è acqua, il processo è chiamato idratazione. Il numero di idratazione è il numero di molecole d'acqua nello strato di idratazione primario.



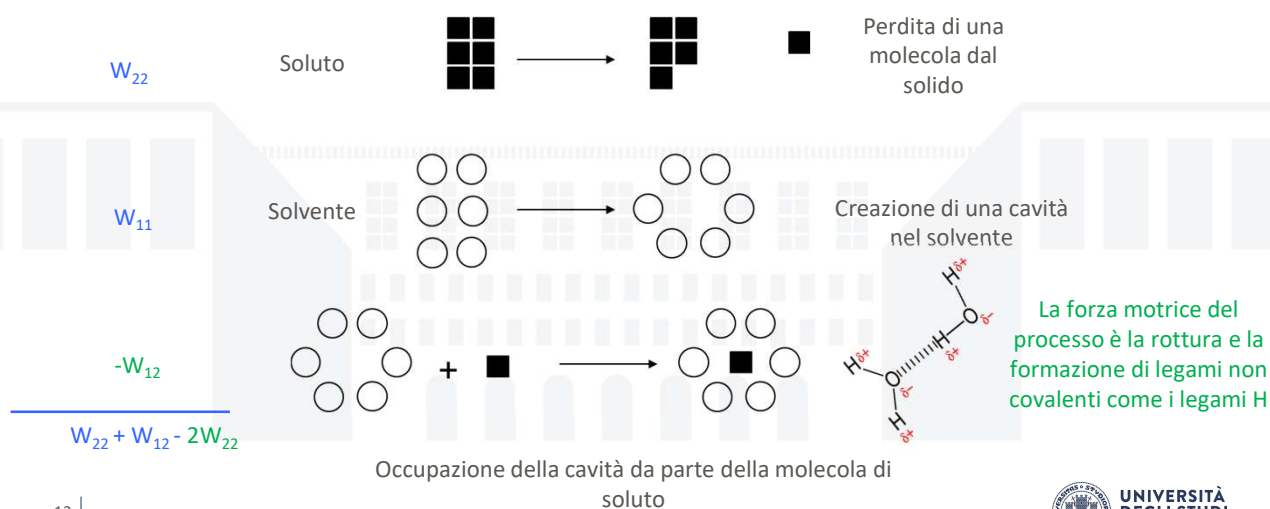
12

Ph.Eur. 11 ed

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



SOLVATAZIONE E FORMAZIONE LEGAMI IDROGENO



13

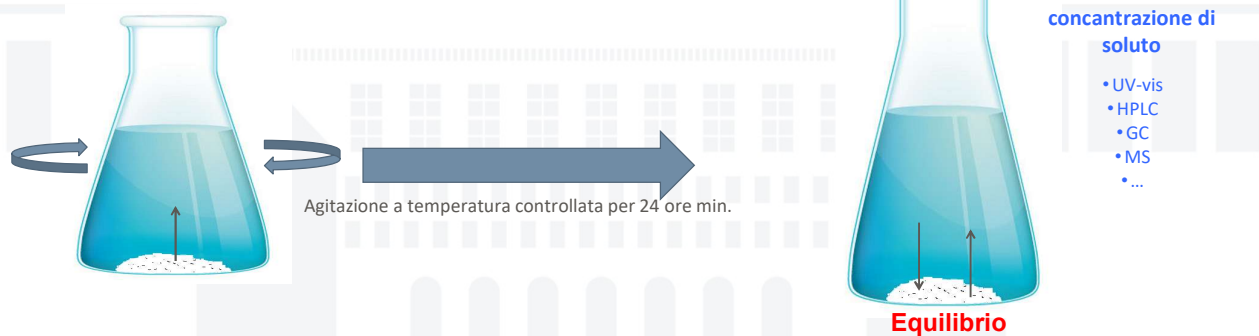
Ph. Eur. 11 ed

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

MISURA DELLA SOLUBILITÀ

Metodo «shake-flask»



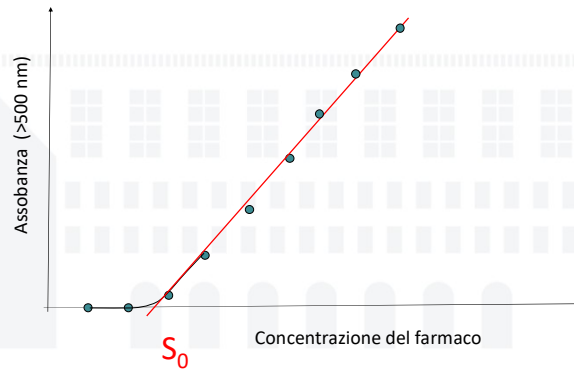
14

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

MISURA DELLA SOLUBILITÀ

Metodo della torbidità



Soluzioen dell'attivo
in solvente organico,
miscibile con acqua
(e.g., etanol)



15

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- PUNTO DI FUSIONE

$$\log S_w = \frac{\Delta S_{fus}(T_{sm} - T)}{2.303} + \log \gamma_v + \log \bar{V}$$

S_w = Solubilità in acqua
 ΔS_{fus} = Entropia di fusione
 T_m = Temperatura di fusione
 γ_v = Coefficiente di attività in acqua
 V = Volume molare acqua

Regola pratica

ATTIVO	T_{SM} (C°)	S_w (MG/ML)
SULFADIAZINA	253	0.07
SULFAMERAZINA	236	0.2
SULFAPIRIDINA	192	0.3
SULFATIAZOLO	174	0.6



16

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- CONCETTO BASE

"Asinus asinum fricat"<https://www.dina.it/26-04-2017/21798-gli-asini-in-italia-sono-quasi-il-doppio-rispetto-a-30-anni-fa/>

9GAG.COM/GAG/5489955

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

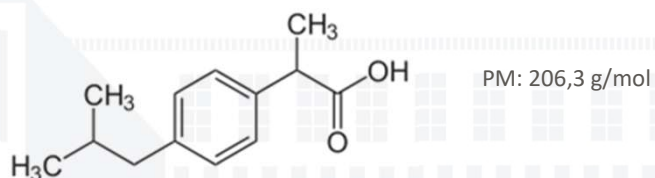
17

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESERCIZIO B2.1

La solubilità dell'ibuprofene in acqua a pH acido è di 0,07 mg/mL.

Convertire la solubilità in mM.



PM: 206,3 g/mol

QUIZ

QUIZ

18

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

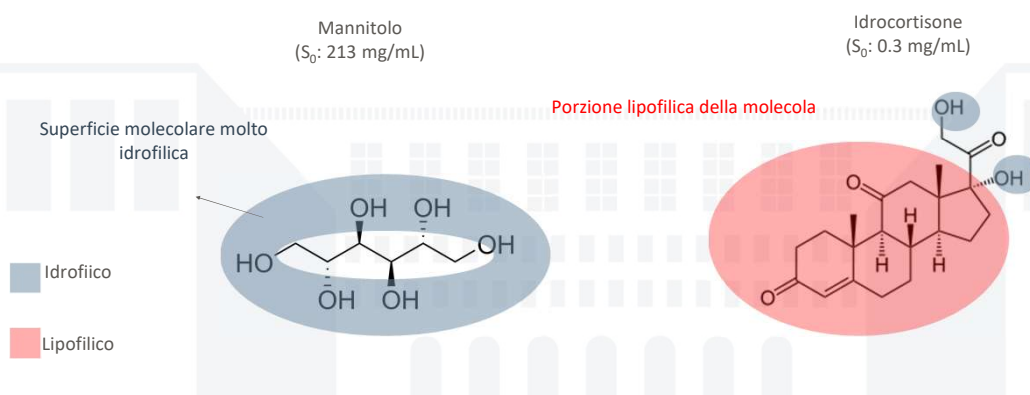
GRUPPO	CLASSIFICAZIONE
$[-CH_2-CH_2-]$	IDROFOBICO
	
$[-O-CH_2-CH_2-O-]$	PARZIALMENTE IDROFOBICO
$[-CH=CH-]$	IDROFOBICO

GRUPPO	CLASSIFICAZIONE
$-CH_3$	IDROFOBICO
HALOGENER (-CL, BR, F)	IDROFOBICO
$-NO_2$	PARZIALMENTE IDROFOBICO
$-COH$	
$-COOH$	IDROFILICO
$-NH_2$	IDROFILICO
$-OH$	MOLTO IDROFILICO
$-COO^-$	MOLTO IDROFILICO
$-NH_3^+$	MOLTO IDROFILICO

Idrofilico «amante dell'acqua»
Idrofobico «spaventato dall'acqua»
Lipofilo: «amante del grasso» spesso usato
 come sinonimo di idrofobico

19

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE



La forza motrice nella dissoluzione è la rottura e la formazione di legami non covalenti come i legami H; quindi per avere un'elevata solubilità in acqua una molecola ha bisogno di gruppi idrofili ($-OH$, $-NH_2$, $COOH$ o ioni)

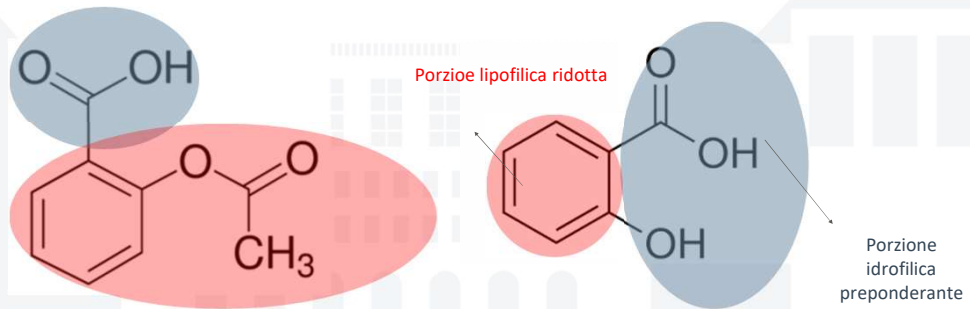
20

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

Acido acetil salicilico
 S_0 (pH acido): 3 mg/mL

Acido salicilico
 S_0 (pH acido) ~2 mg/mL

Idrofilico
 Lipofilico



21

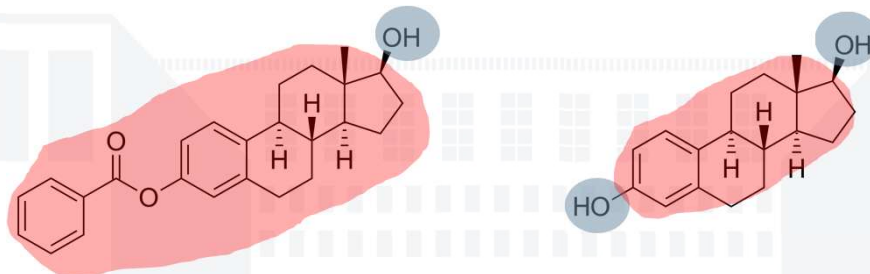
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

Estradiolo benzoato
 $S_0 = 0.4 \mu\text{g/mL}$

Estradiolo
 $S_0 = 5 \mu\text{g/mL}$

Idrofilico
 Lipofilico



22

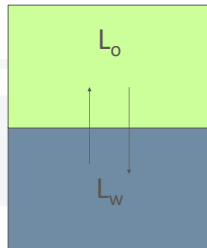
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



COEFFICIENTE DI PARTIZIONE OLIO/ACQUA

Ottanolo

Acqua



L_o : Farmaco in ottanolo
 L_w : Farmaco in acqua
 C_o : Concentrazione del farmaco in olio
 C_w : Concentrazione del farmaco in acqua

$\log P \geq 1$ = Farmaco lipofilico
 $\log P \leq -1$ = Farmaco idrofilico
 $-1 < \log P < 1$ = Non definito

$$P = \frac{C_o}{C_w}$$

$$\log P = \log \frac{C_o}{C_w}$$

Distribuzione dei farmaci in 2 fasi (acqua/olio) (ora l'1-ottanolo è spesso utilizzato come fase oleosa)

23

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



SOLUBILITÀ E COEFFICIENTE DI PARTIZIONE

Regola approssimativa

COEFFICIENTE DI PARTIZIONE	SOLUBILITÀ IN ACQUA
≥ 1	BASSA
≤ -1	ALTA
$-1 < \log P < 1$	MODERATA/VARIABILE

FARMACO	**LOGP	*S ₀ (MG/ML)
ACIDO ACETILSALICILICO	1.2	3
CAFFEINA	0.0	21.7
IDROCORTISONE	4.3	0.3
INDOMETACINA	3.1	0.001
*VANCOMICINA	-2.6	100
NORFLOXACINA	-1.55	0.3
*IBUPROFENE	3.5	0.02

24

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (solubilità in acqua senza controllo del pH)

** Tabella 4.18 nel Farmaco & Attorno

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILITÀ: ADDITIVI

"*Salting in*" - in presenza di un additivo, una sostanza disciolta ("additivo di sale in", ad esempio sali) aumenta la solubilità di una sostanza (ad esempio un farmaco).

"*Salting out*" - in presenza di un additivo, una sostanza disciolta ("additivo di sale out") diminuisce la solubilità di una sostanza (ad esempio un farmaco).

Gli ioni (ad esempio NaCl) sono solitamente che producono «*salting out*» (idrotropi) per sostanze idrofobiche (k positivo, diminuisce la solubilità)

$$\log \frac{S_0}{S_a} = k c_a$$

k > 0 Salting out → Induce precipitazione

k < 0 Salting in → Induce solubilizzazione

S₀: Solubilità termodinamica in acqua
S_a: Solubilità termodinamica in acqua e additivo
C_a: Concentrazione additivo
K: Coefficiente di «salting»

25

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



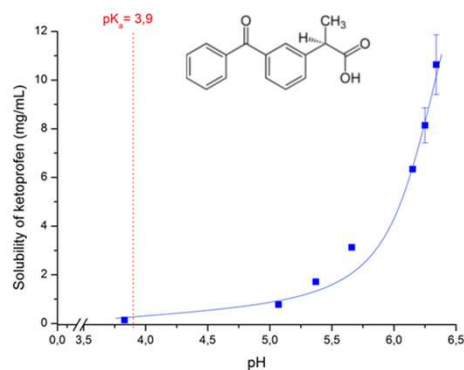
FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILITÀ: PH

Equazione di Henderson-Hasselbalch

Farmaco acido, e.g., ketoprofene



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$



26

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



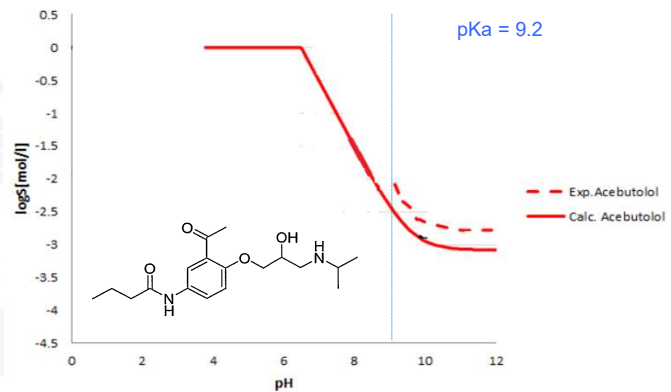
FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILITÀ: PH

Equazione di Henderson-Hasselbalch

Farmaco basico, acebutolo



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[B:]}{[BH^+]}\right)$$



27

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

SOLUBILITÀ DEI FARMACI ACIDI



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]}\right)$$

Quando la solubilità è raggiunta

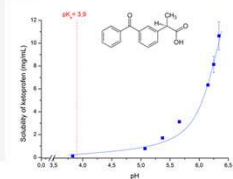
$$[A^-] = S - S_0$$

$$[AH] = S_0$$

$$pH - pK_a = \log \left(\frac{S - S_0}{S_0}\right)$$

S è la solubilità del farmaco a un pH definito ($S = [AH] + [A^-]$)

S_0 è la solubilità termodinamica del farmaco non ionizzato ($[AH]$, misurata a pH acido)

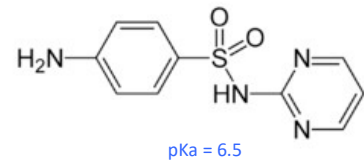


28

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESERCIZIO B2.2



La sulfodiazina è un antibiotico sulfamidico usato in infezioni sistemiche come la meningite e la toxoplasmosi.

Considerando una concentrazione iniziale del farmaco di $4 \cdot 10^{-2}$ M e una solubilità in acqua del farmaco non ionizzato di: $3,07 \cdot 10^{-4}$ M, a quale pH il farmaco comincerà a precipitare?

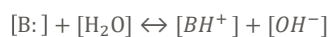
29

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

SOLUBILITÀ DEI FARMACI BASICI



$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[B:]}{[BH^+]}\right)$$

Quando la solubilità è raggiunta

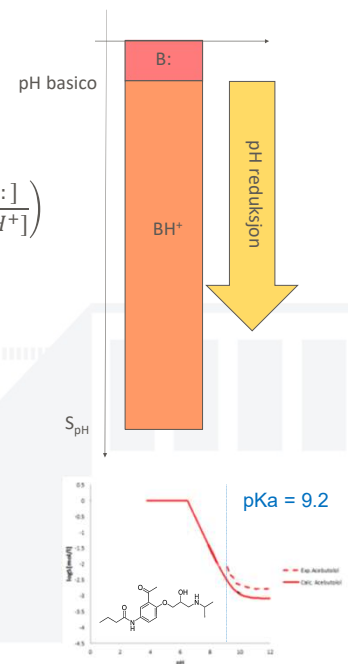
$$[BH^+] = S - S_0$$

$$pH - pK_a = \log \left(\frac{S_0}{S - S_0} \right)$$

$$[B:] = S_0$$

S è la solubilità del farmaco a un pH definito ($S = [B:] + [BH^+]$)

S_0 è la solubilità termodinamica del farmaco non ionizzato ($[B:]$, misurata a pH basico)



30

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

ESERCIZIO B2.3

Un farmaco basico ha le seguenti solubilità a diversi valori di pH. Calcolare il pKa d questo farmaco

pH	S (μM)
7.4	205
9.0	10
10.0	5.5
12.0	5.0

31

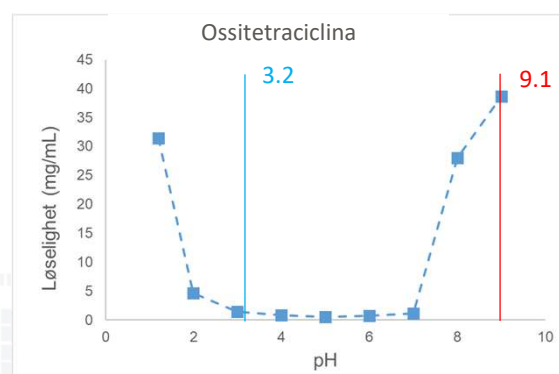
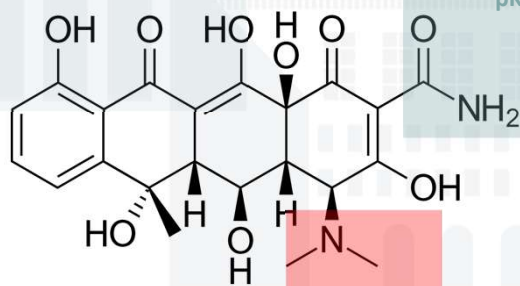
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

FARMACI ANFOTERICI

pKa= 7.3 (debole)

pKa= 3.2

pKa=9.1

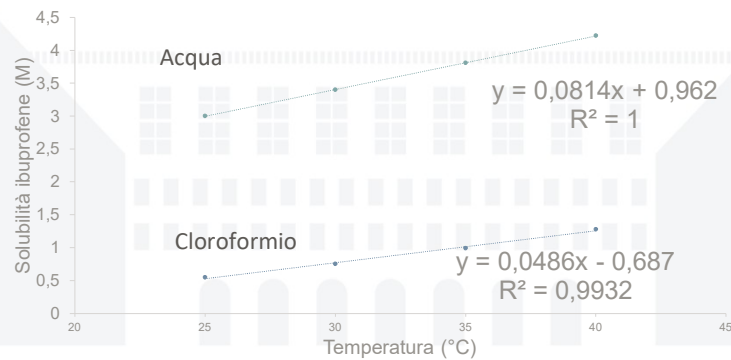


32

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILITÀ: TEMPERATURA

$$\Delta G_{opp} = \Delta H_{opp} - T * \Delta S_{opp}$$

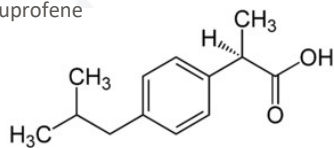


33

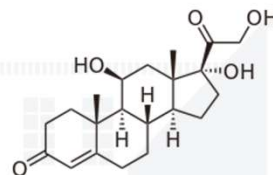
ESERCIZIO B2.4

Solamente guardando la struttura chimica, quale dei seguenti farmaci risulta il più solubile in acqua a pH 7.4?

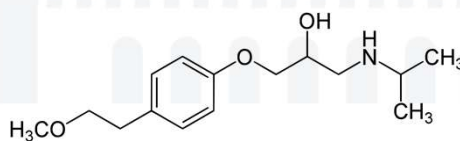
Ibuprofene



Idrocortisone



Metoprololo



34

TAKE-HOME MESSAGES

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____