



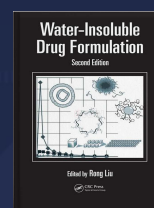
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

SOLUBILIZZAZIONE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

14/10/2025

<https://evaly.com.bd/products/water-insoluble-drug-formulation>



Water-Insoluble Drug Formulations
Liu, R. ed. CRS press London Boca
Raton (2008), cap. 8 e cap. 12

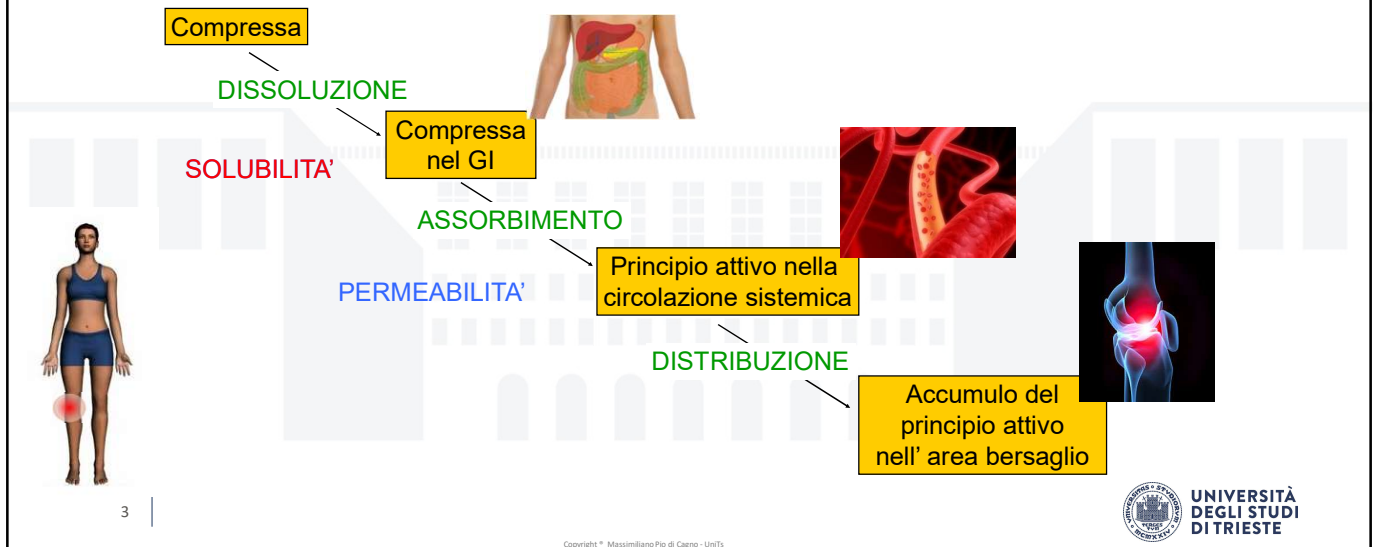
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - Unit's

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

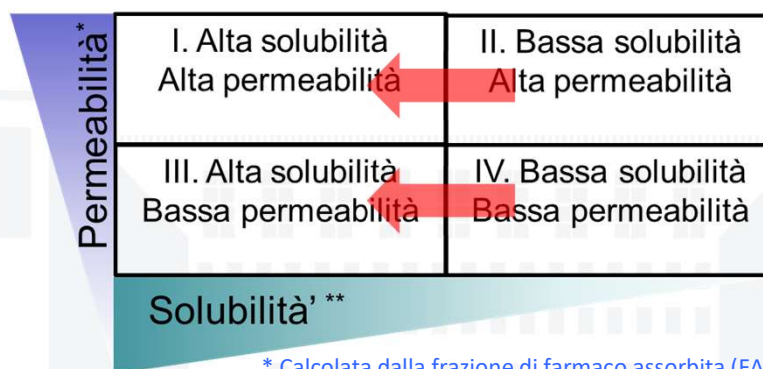
Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- Elencare e spiegare il meccanismo d'azione dei metodi per aumentare la solubilità (ad esempio, ma non solo, l'uso di ciclodestrine, solventi)
- Riflettere sulla differenza tra coefficiente di ripartizione (P) e coefficiente di distribuzione ($K_{o/w}$) e spiegare come questi due parametri possano influenzare la solubilità.
- Spiegare cosa sono le sostanze anfipatiche
- Descrivere il processo di formazione delle micelle e spiegare la differenza tra micelle ioniche e micelle non ioniche
- Fornire esempi di tensioattivi ionici e non ionici (ad esempio, ma non solo, sodio lauril solfato, esteri di sorbitano, ecc.)
- Spiegare la differenza fra effetto molla «spring» e paracadute «parachute» nel contesto della solubilizzazione di attivi

IL FARMACO ORALE. SVILUPPO DELL'EFFETTO TERAPEUTICO



IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BIOFARMACEUTICO (BCS)

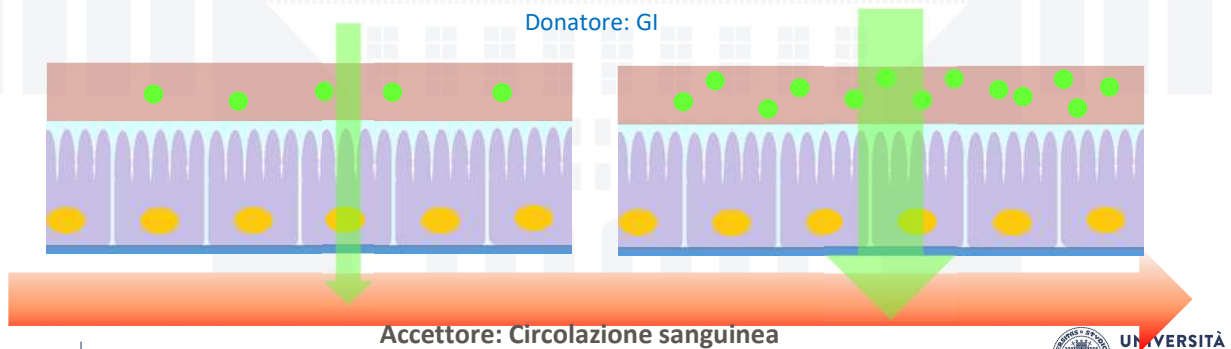


INCREMENTO DELLA SOLUBILITÀ-MIGLIORE PERMEAZIONE

C_d : C_{donatore}
 C_a : $C_{\text{accettrice}}$
 h : Spessore barriera
 D : Coefficiente di diffusione

$$j = D * \frac{(c_d - c_a)}{h}$$

↑ SOLUBILITÀ'
 ↑ GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

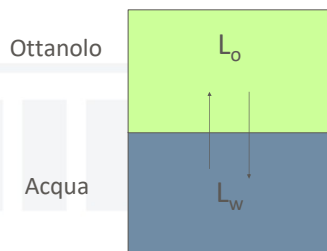


Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

COEFFICIENTE DI PARTIZIONE OLIO/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 lipofilo
 $\log P \leq -1$ = Farmaco idrofilo
 $-1 < \log P < 1$ = Non definito

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

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

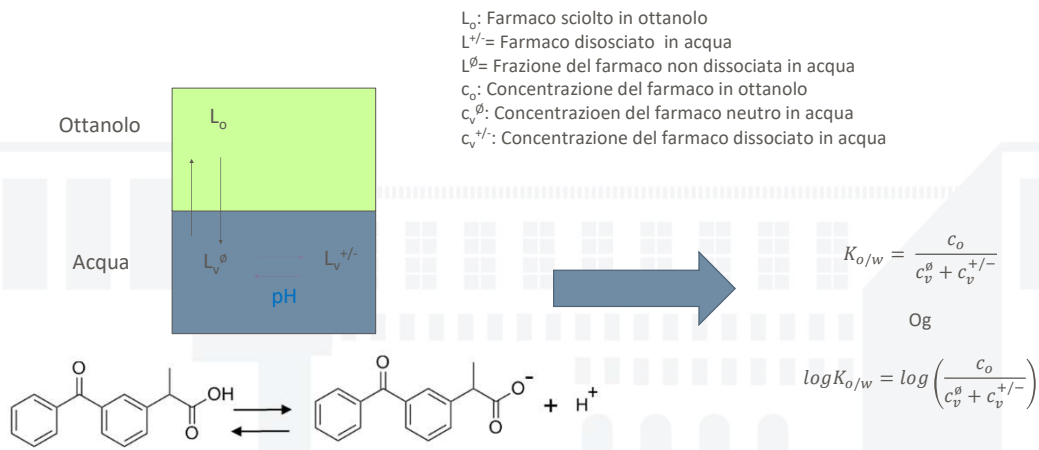
Distribuzione dei farmaci in 2 fasi (acqua/olio) (ora l'1-ottanolo è spesso utilizzato come fase oleosa)

6 |

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

COEFFICIENTE DI DISTRIBUZIONE-ELETTROLITI



7 |

DIFFERENZA TRA LOGP E LOGK

Farmaco acido ($pK_a < 7$)

$$\log P = \log K_{o/w}^a - \log \left(\frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}} \right) \quad S = (10^{pH - pK_a}) S_0 + S_0$$

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

S_0 è la solubilità termodinamica del farmaco non ionizzato/neutro ($[AH]$, i.e., misurato a pH acido)

Farmaco basico ($pK_a > 7$)

$$\log P = \log K_{o/w}^b - \log \left(\frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}} \right) \quad S = \frac{S_0}{(10^{pH - pK_a})} + S_0$$

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

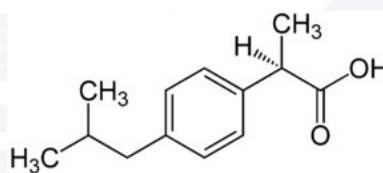
S_0 è la solubilità termodinamica del farmaco non ionizzato/neutro ($[B:]$, misurato a pH basico)

8

ESERCIZIO B3.1

Quel'è il $K_{o/w}$ e la solubilità dell' ibuprofene a pH 1, pH 4.9 e pH 7.4 ? Considera le seguenti informazioni

- S_0 ibuprofene S_0 : 0.07 mg/ml
- LogP: 3.5
- pKa: 4.9



9

COEFF. DI PARTIZIONE E SOLUBILITÀ: REGOLA INTUITIVA

COEFF. DI PARTIZIONE	IDROFILICO/ LIPOFILICO	SOLUBILITÀ IN ACQUA	PERMEABILITÀ
≥ 1	LIPOFILICA	BASSA	ALTA
≤ -1	IDROFILICA	ALTA	BASSA
≤ -1 OG ≥ 1	INTERMEDIA	MODERATA	INTERMEDIA

10

VELOCITÀ DI DISSOLUZIONE VS SOLUBILITÀ

Equazione di Noyes-Whitney's

$$\frac{dQ}{dt} = dA * D * \frac{dc}{dx}$$

$$\frac{dQ}{dt} = A * D * \frac{(c_s - c_B)}{h}$$

dQ/dt = Velocità di dissoluzione

D = Coefficiente di diffusione del farmaco in acqua

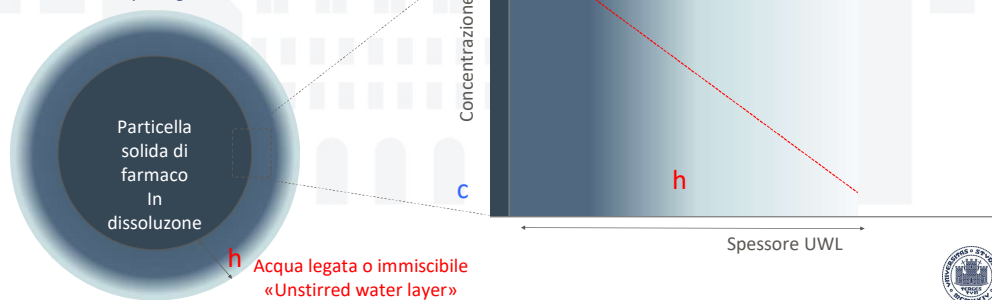
dA = Superficie di contatto/interfaccia solido-liquido

$C_s = S_0$, i.e., Solubilità del farmaco in acqua

C = Concentrazione del farmaco in acqua al di fuori dello strato

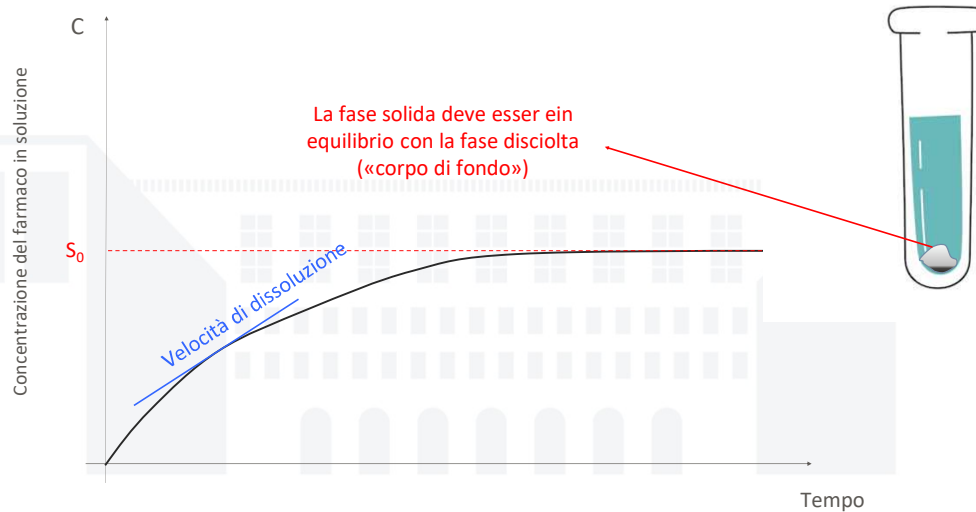
Di acqua legata («Bulk»)

h = Spessore dello strato di acqua legata



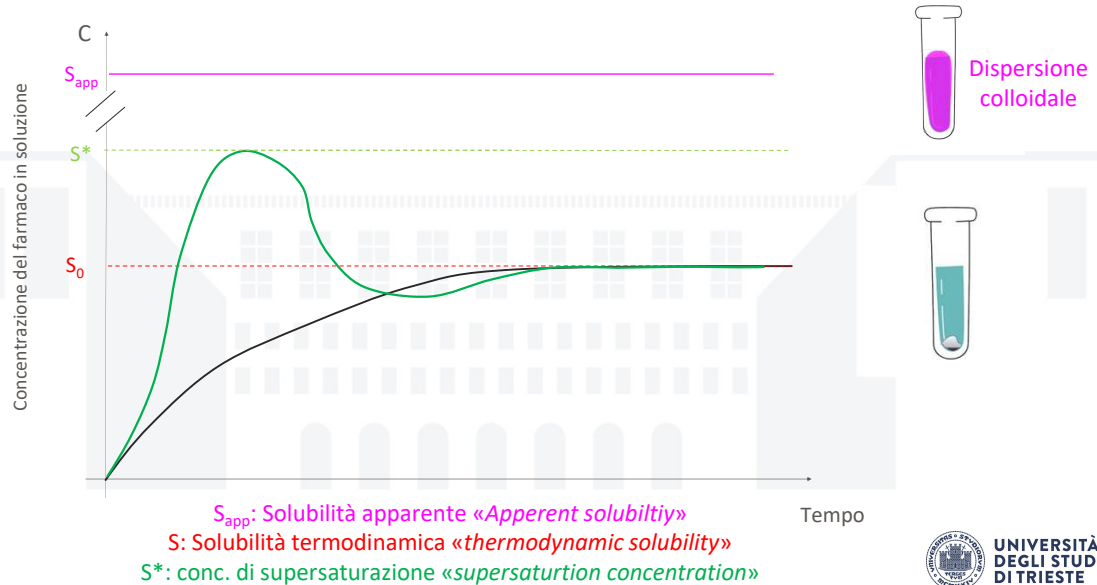
11

PROFILO DI DISSOLUZIONE: RAGGIUNGIMENTO DELLA SATURAZIONE



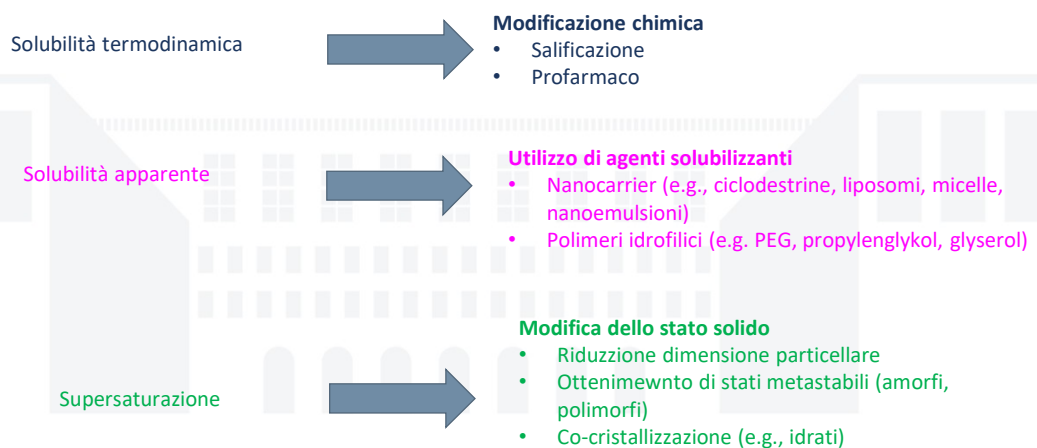
12

PROFILO DI DISSOLUZIONE: RAGGIUNGIMENTO DELLA SATURAZIONE



13

SOLUZIONE VS SOLUBILITÀ TERMODINAMICA



14

«GREASE BALLS» VS «BRICK DUST»

I composti «grease balls» sono altamente lipofili e scarsamente solubili in acqua



La solubilità per le "sfere di grasso" è limitata dalla fase di solvatazione,

, mentre i composti "a polvere di mattoni" hanno una struttura cristallina stabile e un elevato punto di fusione, il che li rende scarsamente solubili sia in acqua



Le "polvere di mattoni" è limitata dall'energia necessaria per rompere il reticolo cristallino

15

<https://www.americanpharmaceuticalreview.com/>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESEMPIO DI «GREASE BALLS»

Itraconazolo

Il valore di Log P dell'itraconazolo è di circa 5.66 a pH 8.1

S_0 : 1-4 mg/mL

P_f : 165 °C



Utilizzo di agenti solubilizzanti

- Nanocarrier (e.g., ciclodestrine, liposomi, micelle, nanoemulsioni)
- Polimeri idrofilici (e.g. PEG, propylenglykol, glyserol)

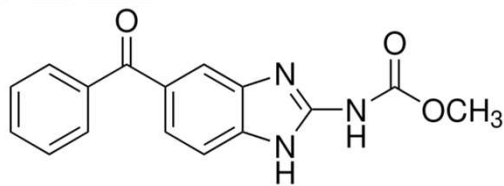
16

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESEMPIO DI «BRICK DUST»

Mabendazolo

logP: 2.8

 S_0 : 0.3 $\mu\text{g/mL}$ P_f : 288.5 °C

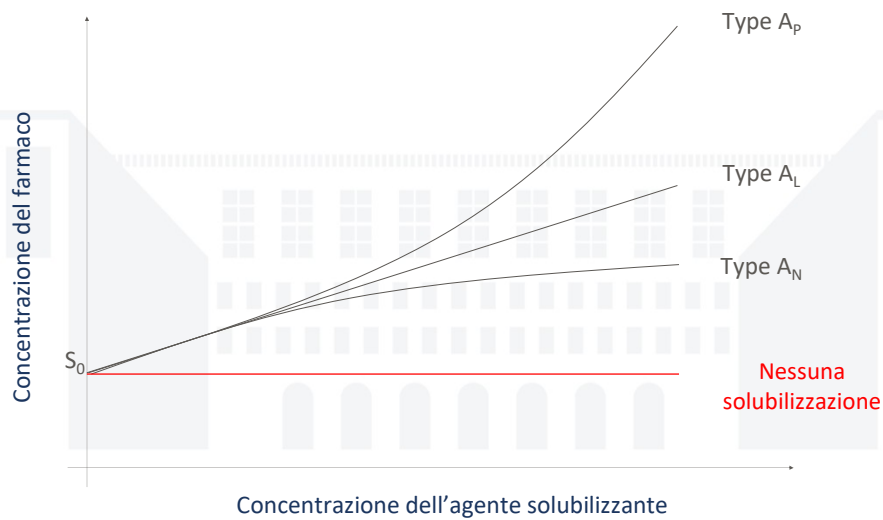
Modifica dello stato solido

- Riduzione dimensione particellare
- Ottenimewnto di stati metastabili (amorfi, polimorfi)
- Co-cristallizzazione (e.g., idrati)

17 |

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

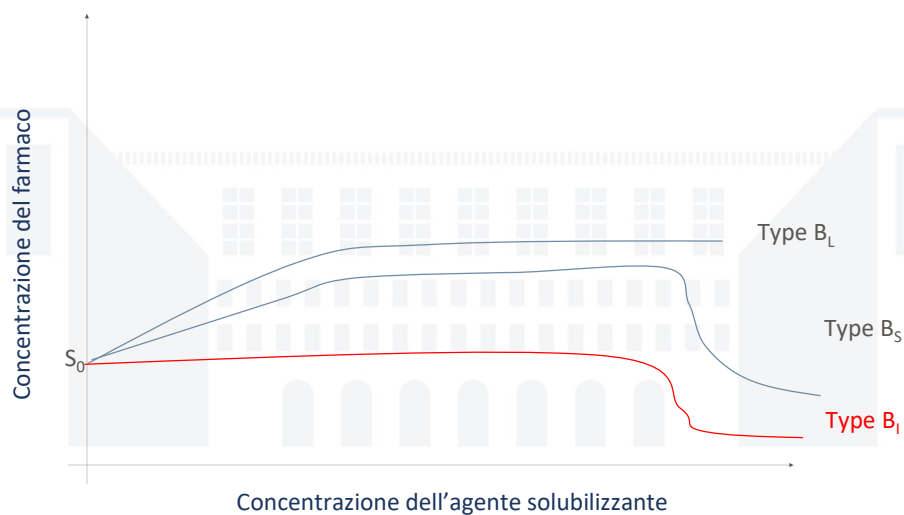
DIAGRAMMA DI FASE-SOLUBILITÀ



18 |

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

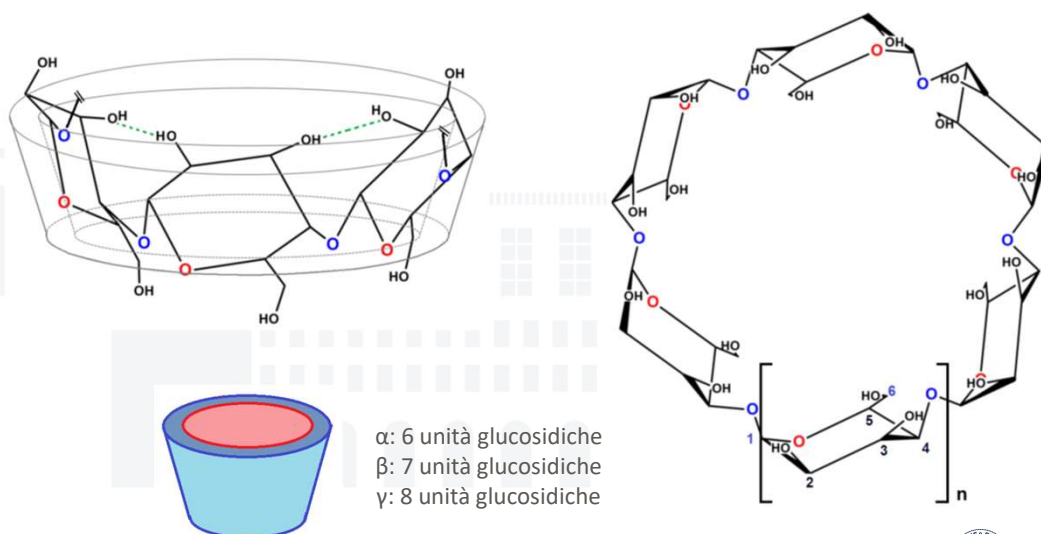
DIAGRAMMA DI FASE-SOLUBILITÀ



19

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

COMPLESSAZIONE: E.G. CICLODESTRINE

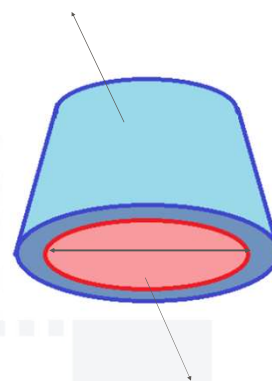


CICLODESTRINE

	α CD	β CD	γ CD
Cavity diameter ($\text{\AA}$)	≈ 5.2	≈ 6.6	≈ 8.4
Cavity volume ($\text{\AA}^3$)	100	160	250
Water molecules in the cavity (n^r)	2.5	5.0	8.5
Aqueous solubility (M)	0.12	0.016	0.17
Gibbs free energy of dissolution (kJ/mol)	15	20	14

CDs	Molecular weight (Da)	Water solubility at 25°C (mg/ml)
α -CD	972	14.5
β -CD	1135	18.5
2-Hydroxypropyl- β -CD	1400	> 600
Randomly methylated β -CD	1312	> 500
β -CD sulfobutyl ether sodium salt	2163	> 500
γ -CD	1297	232
2-Hydroxypropyl- γ -CD	1576	> 500

Superficie idofilica (-OH)



Cavità lipofilica

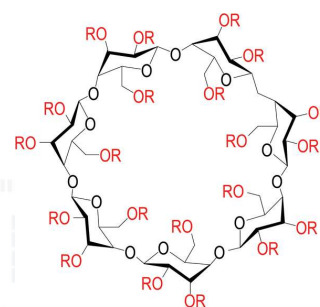
Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22010001>
 Kemalyay, A. Expert Opin Drug Deliv. 2014, 11, 1355-1372; doi: <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916271>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



BETA-CICLODESTRINE SOSTITUITE

navn	forkortelse	r
β -ciclodestrina	β CD	-H
Metil- β -ciclodestrina	M β CD	-CH ₃
Idrossipropil- β -ciclodestrina	HP β CD	-CH ₂ CH(OH)CH ₃
Solfobutil- β -ciclodestrina	SB β CD	-(CH ₂) ₄ SO ₃ ⁻ Na ⁺



<https://journals.plos.org/plosone/article/figures?id=10.1371/journal.pone.0175478>

Grado di sostituzione (MS) compreso tra 0 e 1:

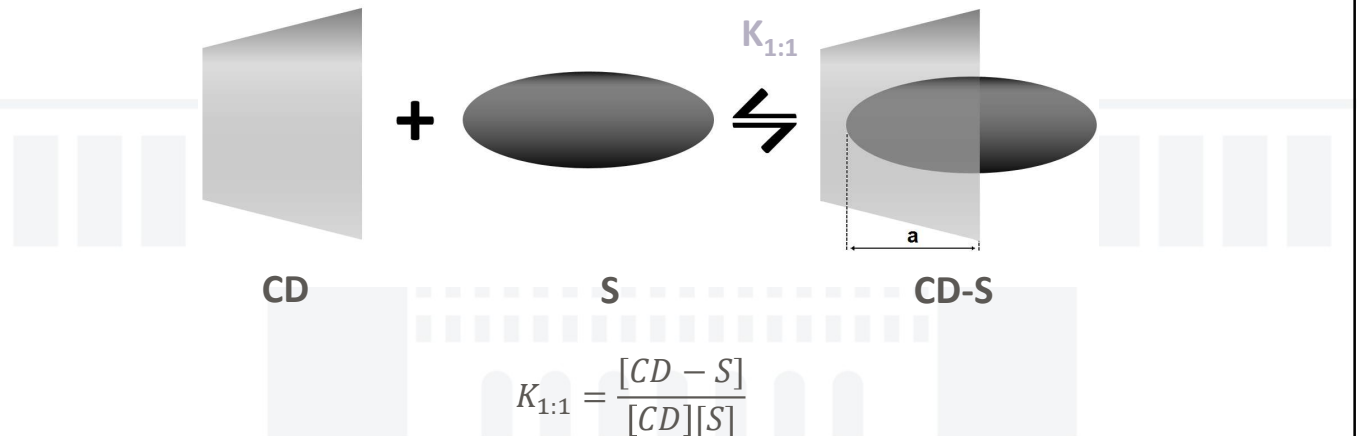
- MS = 0 significa 100% R = H
- MS = 1 significa 100% av R (21 idrogeni sostituiti)

Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22010001>
 Kemalyay, A. Expert Opin Drug Deliv. 2014, 11, 1355-1372; doi: <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916271>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



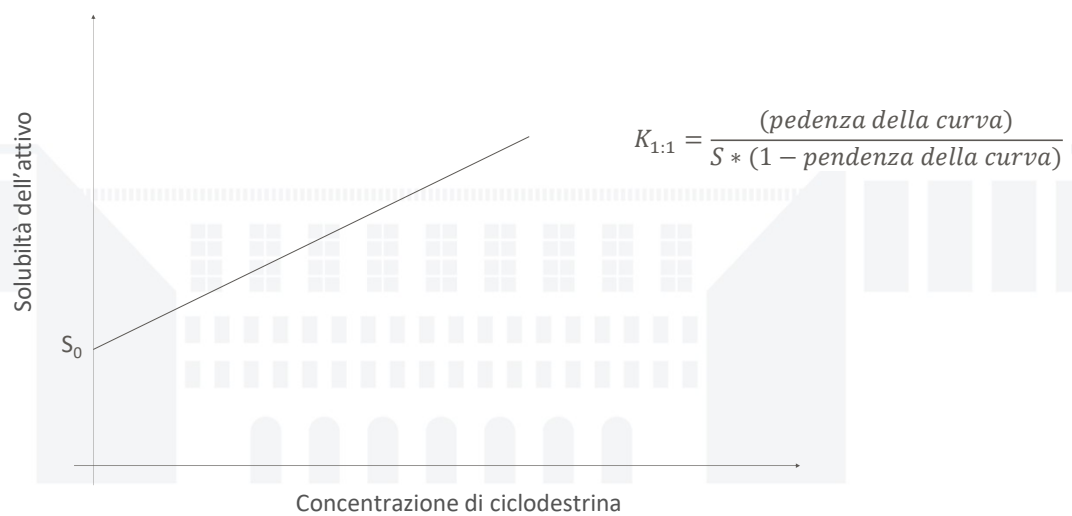
COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME)



23

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

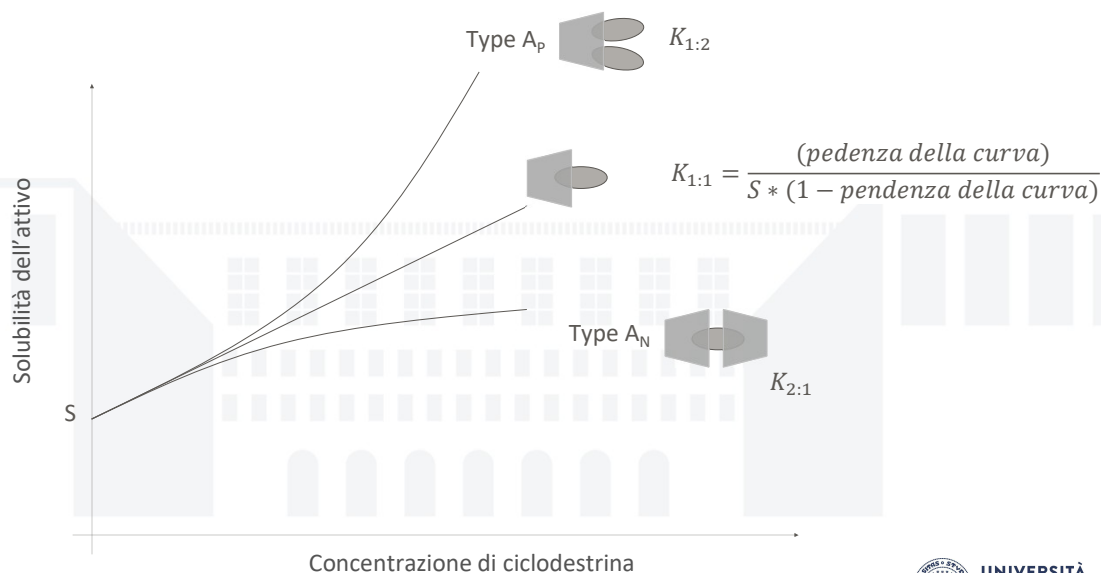
COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME O DI STABILITÀ)



24

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME O DI STABILITÀ)



25

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

ESERCIZIO B3.2

Il seguente diagramma di fase di solubilizzazione corrisponde al processo di inclusione dell'idrocortisone con la BCD.

Che tipo di diagramma è? Sareste in grado di descrivere cosa succede alle concentrazioni più elevate di CD?



26

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

INFLUENZA DEL PH SULLA

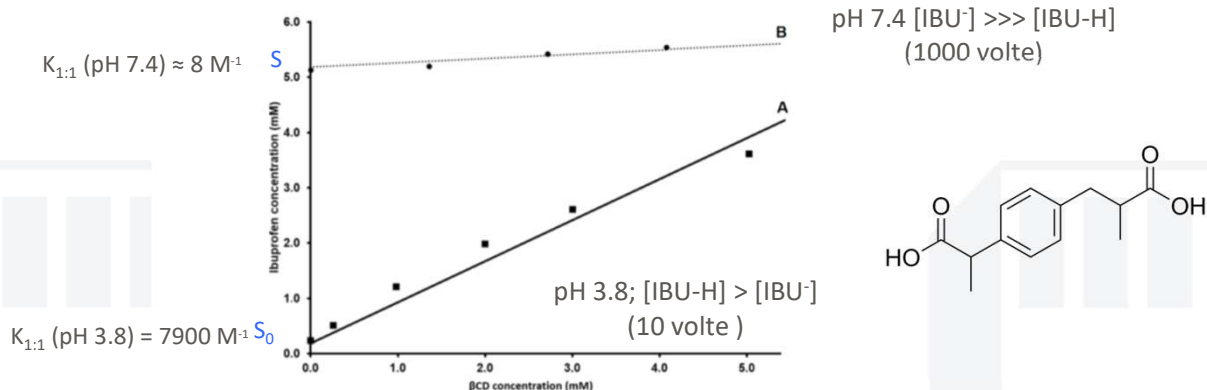


Figure 4. Phase-solubility profiles of IBU in the presence of β CD obtained at pH 3.8 (A) and at pH 7.4 (B). Personal communication data.

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)

27

M. di Cagno, M. P. Molecules 2017, 22, 1; doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22010001>

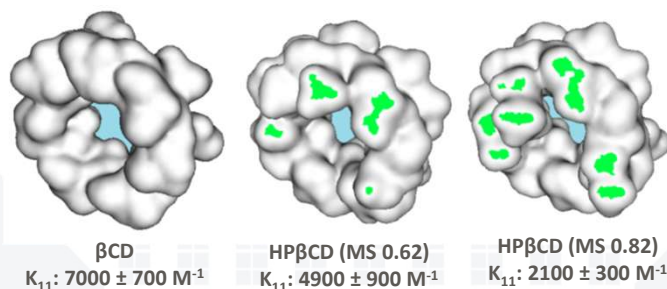
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



INFLUENZA DELL'INGOMBRO STERICO SULLA COMPLESSAZIONE

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

L'inclusione con la beta-ciclodestrina meno sostituita dà una stabilità maggiore al complesso



Processo esoergonico (spontaneo)
a 25 °C

Table 1

Mean $\pm$ std. dev. ($n = 3$) of the thermodynamic parameters for the complexation of IBP with β -CD, two types of HP- β -CDs, and M- β -CD from ITC experiments.

Type of CD	MS	K (M^{-1})	ΔH (kJ/mol)	$T \Delta S$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
HP- β -CD	0.87	2100 $\pm$ 300	-9.4 $\pm$ 0.4	9.5	-19.0
HP- β -CD	0.62	4900 $\pm$ 900	-10.4 $\pm$ 0.4	10.7	-21.1
M- β -CD	0.57	9100 $\pm$ 1500	-11.4 $\pm$ 0.3	11.2	-22.6
β -CD	0	7000 $\pm$ 700	-14.6 $\pm$ 0.7	7.3	-21.9

28

Processo esotermico a 25 °C Aumento del disordine del sistema



M. di Cagno et al. J. Pharm. Biomed. Anal. 55 (2011) 446–451 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.02.022>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

FARMACI CONTENENTI CICLODESTRINE, UN ESEMPIO



Contiene: **Remdesivir** (API)
(AIC del 2020)
Solfobutil β -ciclodestrina
Formulazione endovenosa

29

Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22010001>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



SOSTANZE ANFIFILICHE

Porzione
idrofila

Porzione
lipofila



Un tensioattivo riduce la tensione interfacciale tra solventi immiscibili (ad esempio olio e acqua).

Bilancio idrofilico-lipofilo
d Griffin (HLB)

$$HLB = 20 * \frac{M_h}{M}$$

M_h : Peso molecolare della porzione idrofila
 M : Peso molecolare del surfattante

6 9 12 15 18



Una sostanza anfifila è una molecola che possiede sia un gruppo idrofilo (affine all'acqua) che un gruppo idrofobo (o lipofilo, affine all'olio)

Proprietà di solubilizzazione

30

<http://www.kruss.de>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

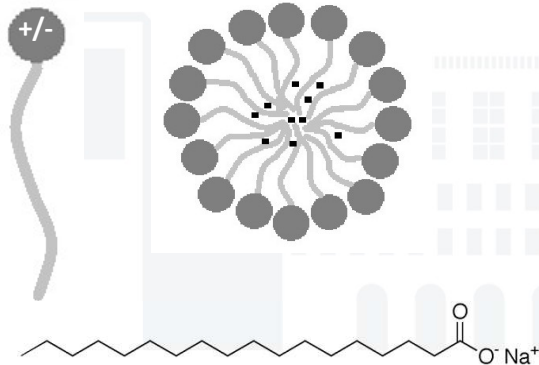


SURFATTANTI E MACELLAZIONE

■ Molecole dell'attivo incorporate nella micella

Surfattanti ionici

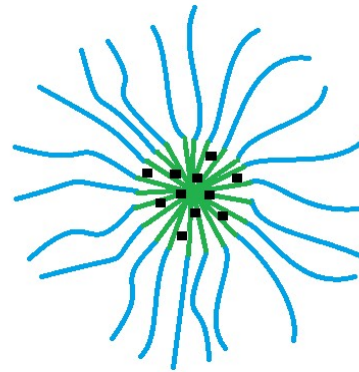
Monomero



Sodio stearato

Surfattanti polimerici

Monomero



Polisorbato (Tween® ...)

31

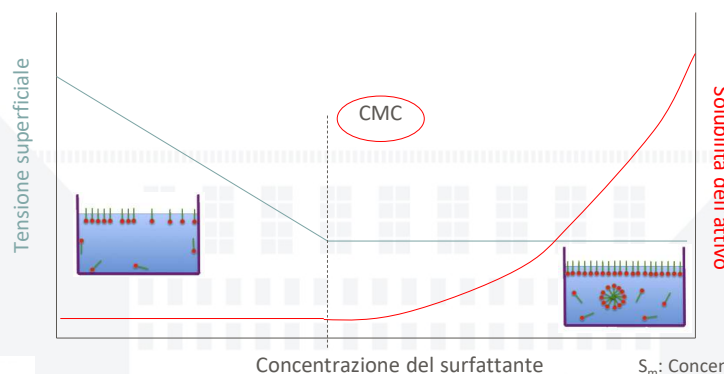


Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

INCORPORAZIONE NELLE MICELLE



F_w : Attivo disciolto in acqua
 M : Concentrazione agente micellante
 F_m : Attivo nella fase micellare
 K_m : Coefficiente di distribuzione del farmaco micelle/ acqua



Concentrazione del surfattante

$$S_m = K_m S_0 M$$

S_m : Concentrazione del farmaco non ionizzato nella micella

S_0 : Concentrazione del farmaco non ionizzato in acqua

K_m : Coefficiente di distribuzione del farmaco micelle/ acqua

32



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

IL PARADIGMA DEL «LAND-CRAFT» (MEZZO ANFIBIO)

Il principio attivo per poter agire deve essere rilasciato dalle micelle o, in generale, da ogni agente solubilizzante inclusivo. Ecco perché la valutazione della costante di stabilità è molto importante.



https://it.m.wikipedia.org/wiki/File:Omaha_Beach_Landing_Craft_Approaches.jpg

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



33 |

EFFETTO «SPRING» E «PARASHOUTE»

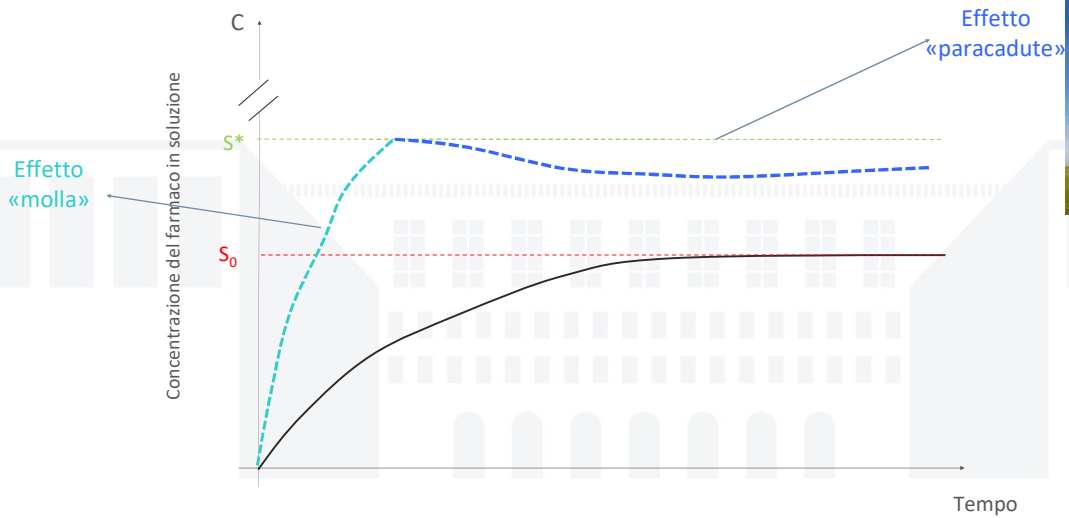
- L'"effetto paracadute" è un termine farmaceutico che descrive il modo in cui eccipienti come i polimeri vengono utilizzati per sostenere la sovrasaturazione di un farmaco in una soluzione, impedendone la rapida cristallizzazione in forma solida. Questo effetto fa parte di una strategia più ampia chiamata "molla e paracadute", in cui una "molla" dissolve rapidamente un farmaco ad alta energia e scarsamente solubile (come una forma amorfa), e il "paracadute" impedisce quindi a questa soluzione sovrasatura di collassare, migliorando così l'assorbimento orale.



34 |

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

EFFETTO «SPRING» E «PARASHOUTE»



35

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

 UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

ESEMPIO DI PARACADUTE PER L'IDROCORTISONE

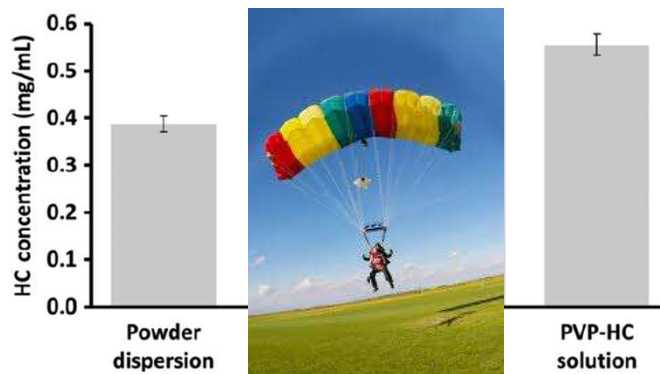
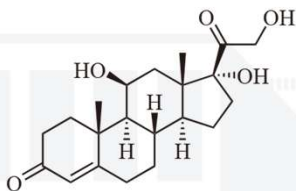


Fig. 2. Concentrations of molecularly dissolved hydrocortisone in different formulations.

 UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

TAKE-HOME MESSAGES

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____