UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUBILITA', SOLUBILIZZAZIONE E DISSOLUZIONE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

20/10/2025

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

OBBIETTIVI FPRMATIVI 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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

IL FARMACO ORALE. SVILUPPO DELL'EFFETTO TERAPEUTICO



Compressa

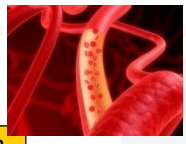
DISSOLUZIONE



Compressa nel GI

SOLUBILITA'

ASSORBIMENTO



PERMEABILITA'

Principio attivo nella circolazione sistemica

DISTRIBUZIONE



Accumulo del principio attivo nell' area bersaglio

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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%)

**Solubilita' termodinamica specie non-ionizzata

Shah, V.P. and Amidon, G.L., Pharm. Res. 12:413–420(1995) https://doi.org/10.1208/s12248-014-9620-9

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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 itnervalli (nella farmacopea la solubilità dei farmaci è espressa come concentrazione^{-1} (ml/g)

Ph.Eur. 11 ed

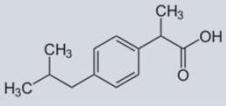
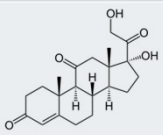
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ESPRESSIONI DI CONCENTRAZIONE

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

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

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

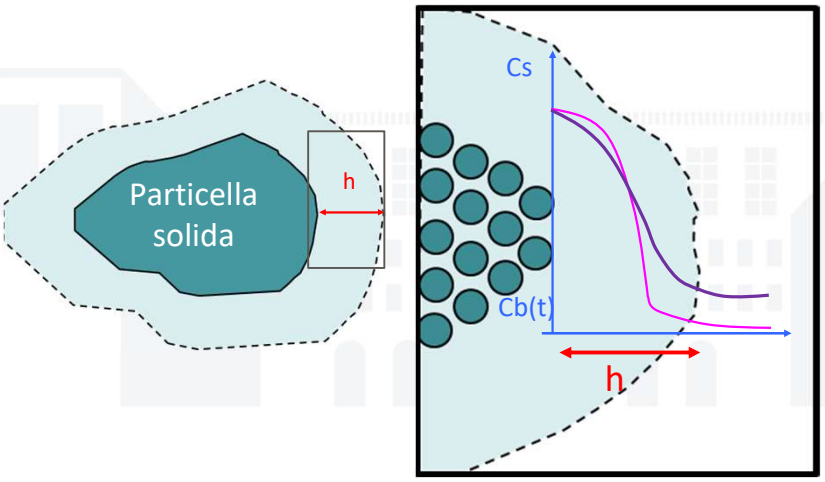
PROCESSO DI DISSOLUZIONE

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

Prima legge della diffusione di Fick

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

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



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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

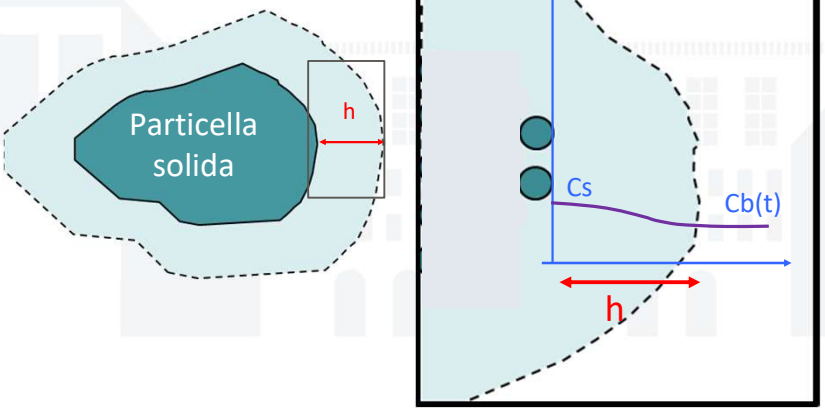
ESAURIMENTO PROCESSO DI DISSOLUZIONE

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

Prima legge della diffusione di Fick

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

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



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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

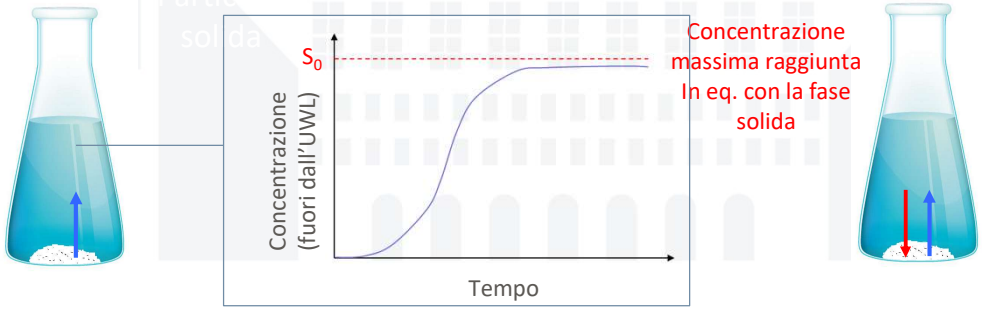
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

DISSOLUZIONE VS SOLUBILITÀ

Equazione di Noyes-Whitney:

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

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



Ph.Eur. 11 ed
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ASPETTI ENERGETICI DELLA DISSOLUZIONE

Esempio del cloruro d'ammonio

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

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

Energia libera di dissoluzione
ΔG < 0 = Processo esoergonico (SPONTANEO)
ΔG > 0 = Processo endoergonico (NON SPONTANEO)

Entropia di dissoluzione
ΔS < 0 = ↓ Grado di disordine
ΔS > 0 = ↑ grado di disordine

Entalpia di dissoluzione
ΔH < 0 = Processo esotermico (RILASCIA ENERGIA-IL SISTEMA SI RISCALDA)
ΔH > 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

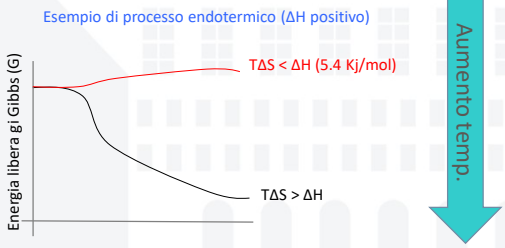
Il valore dell'entalpia di soluzione per il cloruro d'ammonio (NH_4Cl) è di circa +25,7 kJ/mol (o 6,15 kcal/mol), L'energia libera standard di Gibbs per la dissoluzione del cloruro d'ammonio (NH4Cl) in acqua a 25°C è +20,3 kJ/mol

Ph.Eur. 11 ed
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

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.



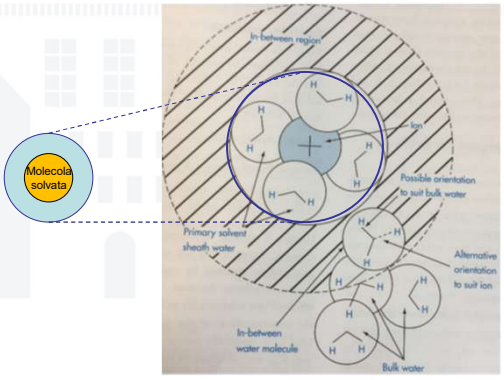
Alla temp. ambiente (25 °C) il processo di dissoluzione nel cloruro di ammonio non è spontaneo ma, fornendo energia tramite riscaldamento (aumentando T)

Ph.Eur. 11 ed
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.



Ph.Eur. 11 ed
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

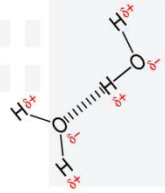
SOLVATAZIONE E FORMAZIONE LEGAMI IDROGENO

W_{22} Soluto → Perdita di una molecola dal solido

W_{11} Solvente → Creazione di una cavità nel solvente

$-W_{12}$ Occupazione della cavità da parte della molecola di soluto

$W_{22} + W_{12} - 2W_{22}$

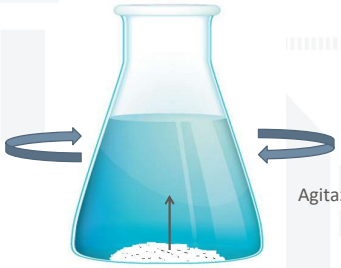


La forza motrice del processo è la rottura e la formazione di legami non covalenti come i legami H

Ph.Eur. 11 ed
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

MISURA DELLA SOLUBILITÀ

Metodo «shake-flask»



Agitazione a temperatura controllata per 24 ore min.



Equilibrio

Filtrazione (0.4 µm dametro pori, Ph. Eur. 11 ed.)

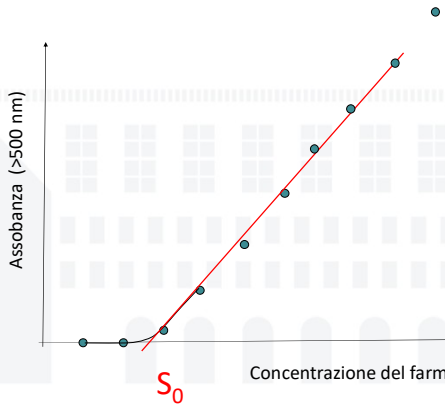
Analizzare la concantrazione di soluto

- UV-vis
- HPLC
- GC
- MS
- …

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)



Acqua

15

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

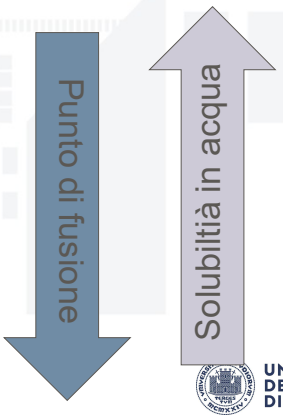
PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- PUNTO DI FUSIONE

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

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

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

Regola pratica



16

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

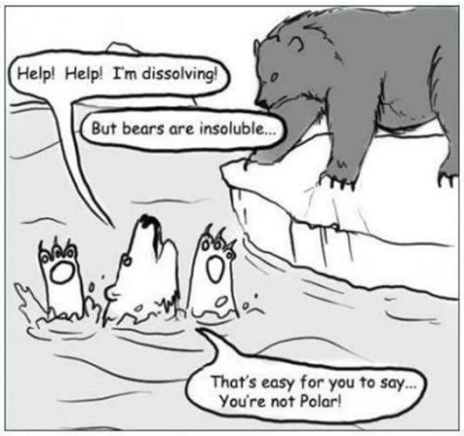
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- CONCETTO BASE

"Asinus asinum fricat"

https://www.dire.it/26-04-2017/117798-gli-asini-in-italia-sono-quasi-il-doppio-rispetto-a-10-anni-fa/





Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

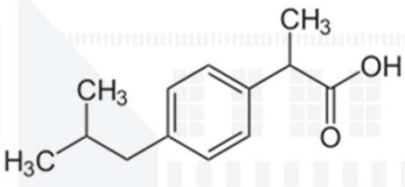
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

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

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

Idofilico «amante dell'acqua»
Idrofobico «spabentato dall'acqua
Lipofilico: «amante del grasso» spesso usato come sinonimo di idrofobico

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

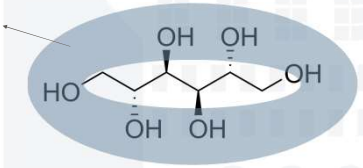
PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

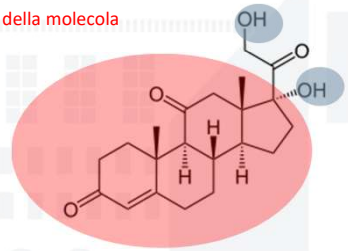
Mannitolo
(S_0: 213 mg/mL)

Idrocortisone
(S_0: 0.3 mg/mL)

Porzione lipofilica della molecola

Superficie molecolare molto idrofilica





Idrofiico

Lipofilico

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, -NH2, COOH o ioni)

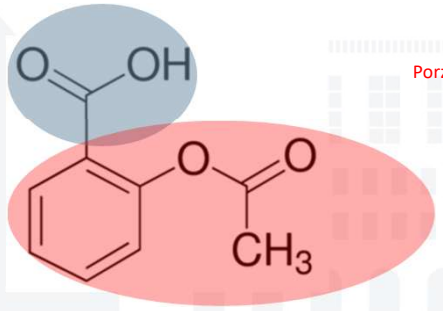
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

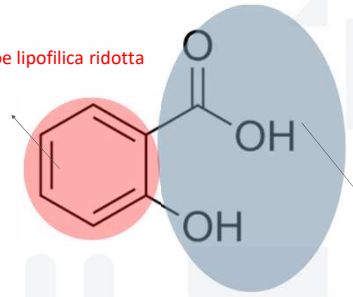
PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

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

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



Porzioe lipofilica ridotta



Porzione idrofilica preponderante

Idrofilico

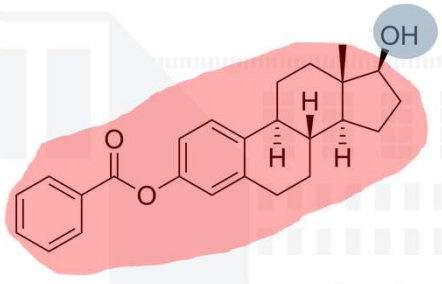
Lipofilico

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

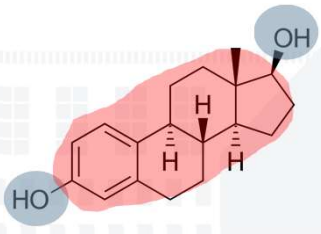
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PREVISIONE DI SOLUBILITÀ- SPAZIO MOLECOLARE

Estradiolo benzoato
(S_0 = 0.4 µg/mL)



Estradiolo
(S_0 = 5 µg/mL)



Idrofilico

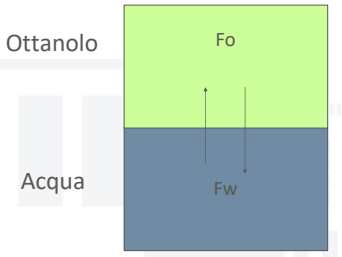
Lipofilico

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COEFFICIENTE DI PARTIZIONE OLIO/ACQUA

F_o: Farmaco in ottanolo
F_w: Frmaco in acqua
C_o: Concentrazone del farmaco in olio
C_w: Concentrazione del farmaco in acqua



$$P = \frac{c_o}{c_v}$$

$$logP = log\frac{c_o}{c_v}$$

logP ≥ 1 = Farmaco lipofilico
logP ≤ -1 = Farmaco idrofilico
1> logP > 1- = Non definito

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUBILITÀ E COEFFICIENTE DI PARTIZONE

Regola approssimativa

COEFFICIENTE DI PARTIIZONE	SOLUBIITÀ N ACQUA
≥ 1	BASSA
≤ -1	ALTA
≤ -1 OG ≥ 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

*https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov (solubiità in acqua senza controllo del pH)
** Tabella 4.18 nel Florence & Attwood

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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)

$$log\frac{S_0}{S_a} = kc_a$$

S_0: Solubilità trmodinamica in acqua
S_a: Slubilità termodinamica in acqua e additivo
C_a: Concentrazione additivo
K: Coefficiente di «salting»

k > 0 Salting out → **Induce precipitazione**

k < 0 Salting in → **Induce solubilizzazione**

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

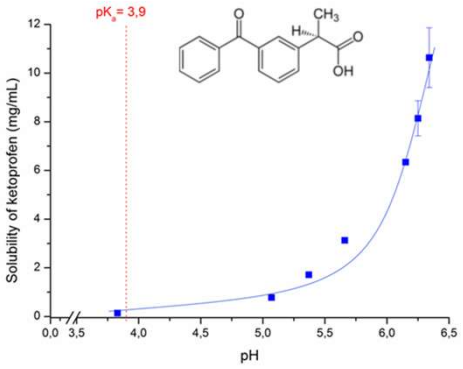
FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILIÀ: PH

Equazione di Henderson-Hasselbalch

Farmaco acido, e.g., ketoprofene

$$[AH] + [H_2O] \leftrightarrow [A^-] + [H_3O^+]$$

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



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

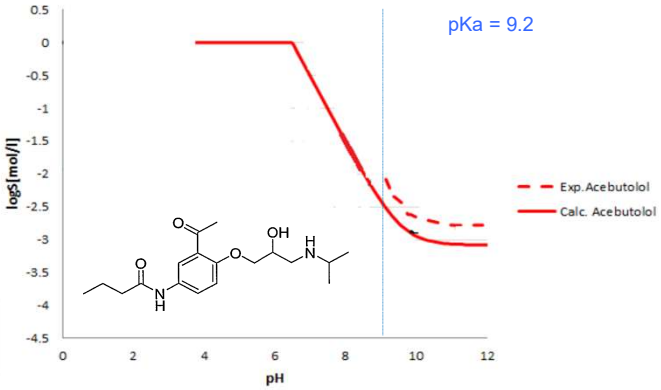
FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILIÀ: PH

Equazione di Henderson-Hasselbalch

Farmaco basico, acebutolo

$$[\mathrm{B}:] + H_2O \leftrightarrow [BH^+] + [OH^-]$$

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



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUBILITÀ DEI FARMACI ACIDI

$$[\mathrm{AH}] + [\mathrm{H_2O}] \leftrightarrow [\mathrm{A^-}] + [\mathrm{H_3O^+}]$$

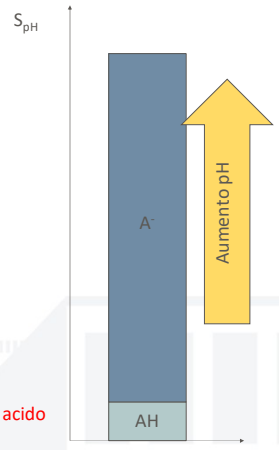
$$pH = pK_a + log\left(\frac{[A^-]}{[AH]}\right)$$

Quando la solubilità è raggiunta

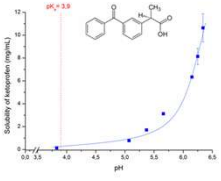
$$[A^-] = S - S_0$$

$$[AH] = S_0$$

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



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)

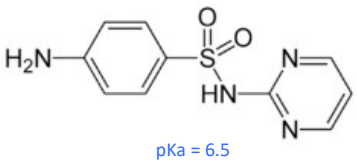


Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

ESERCIZIO B2.2



pKa = 6.5

La sulfodiazina è un antbiotico sulfamidico usato in infezioni sistemiche come la meningite ela toxoplasmosi.

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

QUIZ

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUBILITÀ DEI FARMACI BASICI

$$[\mathrm{B:}] + [\mathrm{H_2O}] \leftrightarrow [BH^+] + [OH^-]$$

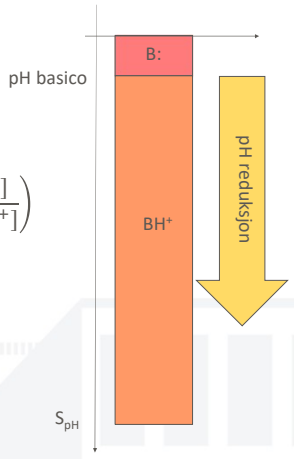
$$pH = pK_a + log\left(\frac{[B:]}{[BH^+]}\right)$$

Quando la solubilità è raggiunta

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

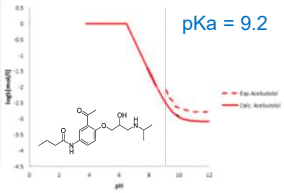
$$[B:] = S_0$$

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



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)



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

ESERCIZIO B2.3

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

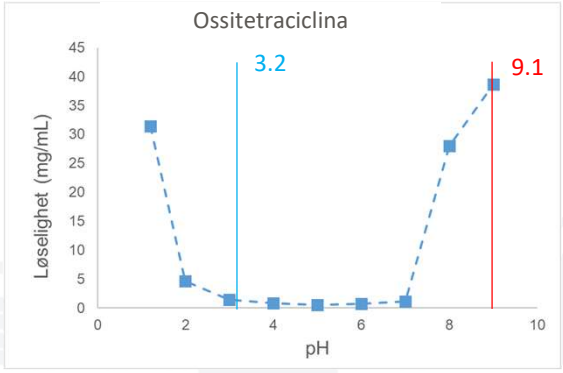
pH	S (μM)
7.4	205
9.0	10
10.0	5.5
12.0	5.0

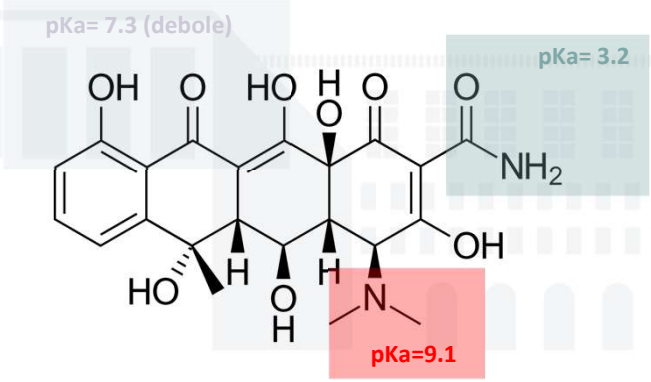
QUIZ

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

FARMACI ANFOTERICI



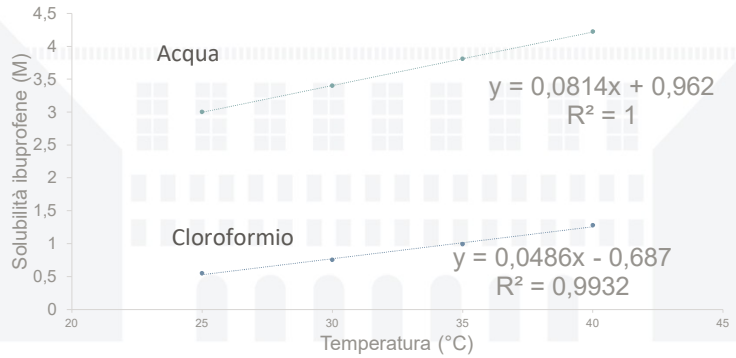


Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOLUBILIÀ: TEMPERATURA

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



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

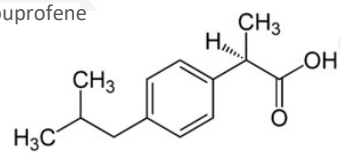
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

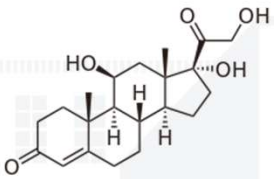
QUIZ

ESERCIZIO B2.4

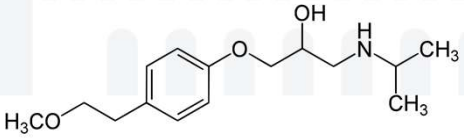
Solamente guardando la struttura chimica, quale dei seguenti farmaci risulta il più solubile in acqua a pH 7.4?

Ibuprofene





Idrocortisone



Metoprololo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

QUIZ

ESERCIZIO B2.4: SPIEGAZIONE QUANTITATIVA

Ibuprofene
S_0: 0.07 mg/ml
pKa 4.9

$$pH - pK_a = log\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right) \Rightarrow 10^{PH-p\ a} = \frac{S - S_0}{S_0}$$

$$\Rightarrow S = (10^{pH-p\ a})S_0 + S_0 \Rightarrow S = (10^{7.4-4.9})0.07 + 0.07 = 22.2\ mg/ml$$

Metoprololo
S_0: 0.4 mg/ml
pKa 9.7

$$pH - pK_a = log\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right) \Rightarrow 10^{PH-p\ a} = \frac{S_0}{S - S_0}$$

$$\Rightarrow S = \frac{S_0}{(10^{pH-p\ a})} + S_0 \Rightarrow S = \frac{0.4}{(10^{7.4-9.7})} + 0.4 = 80\ mg/ml$$

Idrocortisone
S_0: 0.3 mg/ml
pKa: 12.3

$$pH - pK_a = log\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right) \Rightarrow 10^{PH-p\ a} = \frac{S - S_0}{S_0}$$

$$S = (10^{7.4-12.4})0.3 + 0.3 = 0.3\ mg/ml$$

35

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

TAKE-HOME MESSAGES

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

36

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE