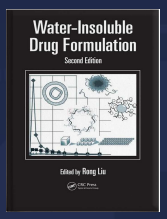
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUBILIZZAZIONE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

26/10/2026

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

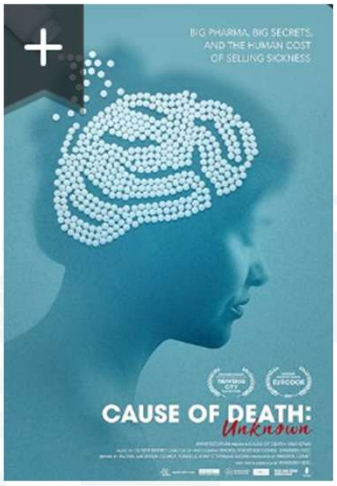
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

STESSA DOSE MA EFFETTI DIVERSI

«*Cause of death: Unknown*»

Regista: Anniken Hoel

- https://www.youtube.com/watch?v=G4cXvoSnT94&t=11s



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

OBBIETTIVI FPRMATIVI DELLA LEZIONE

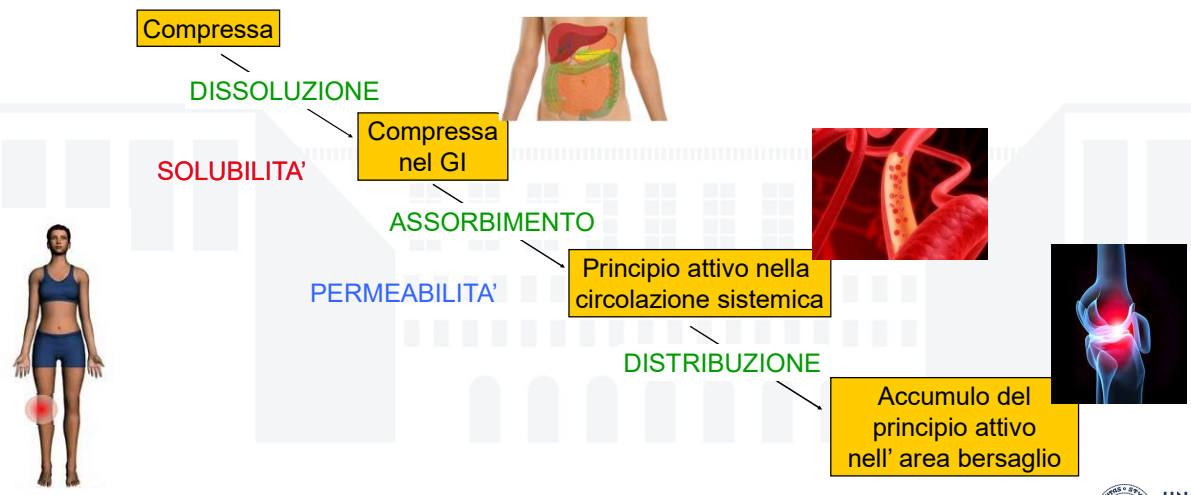
Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- 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;

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

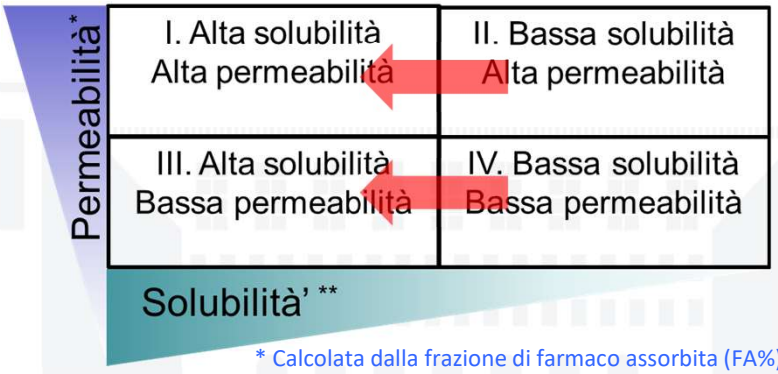
IL FARMACO ORALE. SVILUPPO DELL'EFFETTO TERAPEUTICO



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BIOFARMACEUTICO (BCS)



* 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

Approssimazione dalla prima legge di Fick

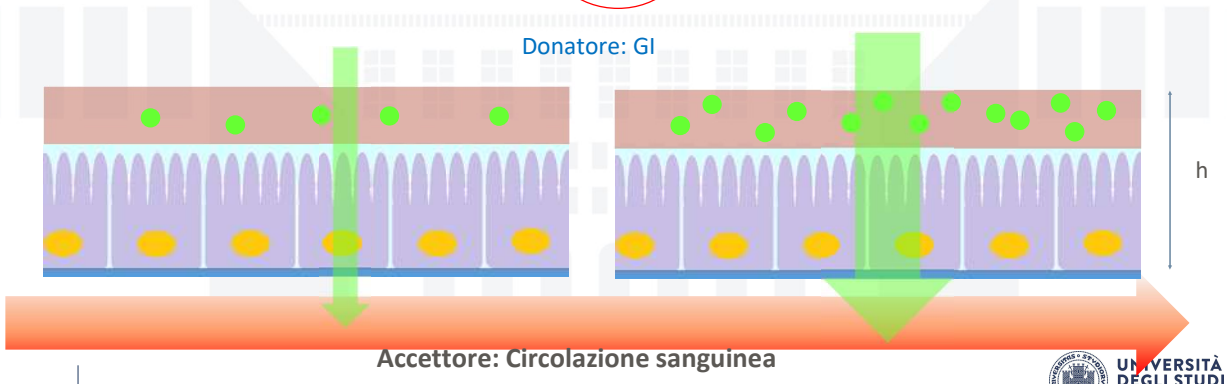
INCREMENTO DELLA SOLUBILITÀ-MIGLIORE PERMEAZIONE

$$j = -D * \frac{dC}{dh}$$

C_d: $c_{donatore}$
C_a: $c_{accettrice}$
h: Spessore barriera
D: Coefficiente di diffusione

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

↑ SOLUBILITA'
↑GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

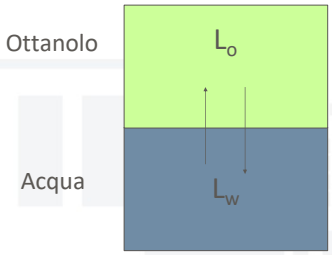


Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COEFFICIENTE DI PARTIZIONE OLIO/ACQUA

L_o: Farmaco in ottanolo
L_w: 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

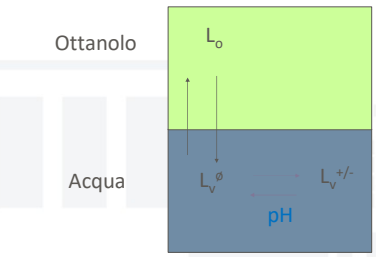
Distribuzione dei farmaci in 2 fasi (acqua/olio) (ora l'1-ottanolo è spesso utilizzato come fase oleosa)

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COEFFICIENTE DI DISTRIBUZIONE-ELETTROLITI

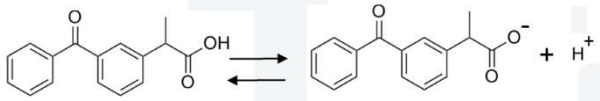
L_o: Farmaco sciolto in ottanolo
$L^{+/-}$= Farmaco disosciato in acqua
$L^{Ø}$= Frazione del farmaco non dissociata in acqua
c_o: Concentrazione del farmaco in ottanolo
$c_v^{Ø}$: Concentrazioen del farmaco neutro in acqua
$c_v^{+/-}$: Concentrazione del farmaco dissociato in acqua



$$K_{o/w} = \frac{c_o}{c_v^{Ø} + c_v^{+/-}}$$

Og

$$logK_{o/w} = log\left(\frac{c_o}{c_v^{Ø} + c_v^{+/-}}\right)$$



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

DIFFERENZA TRA logP E logK

Farmaco acido (pKa < 7)

$$logP = logK^{a}_{o/w} - log\left(\frac{1}{1+10^{pH-\ _{a}}}\right) \qquad S = (10^{pH-pK_a})S_0 + S_0$$

S è la solubilita 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 (pKa > 7)

$$logP = logK^{b}_{o/w} - log\left(\frac{1}{1+10^{pK_a-pH}}\right) \qquad S = \frac{S_0}{(10^{pH-pK_a})} + S_0$$

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)

9

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

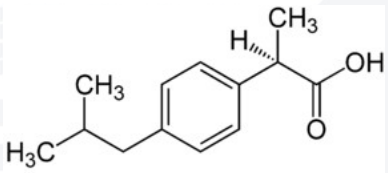
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

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 infromazioni

- S_0 buprofene S0: 0.07 mg/ml
- LogP: 3.5
- pKa: 4.9



QUIZ

10

*https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen#section=Chemical-and-Physical-Properties

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COEFF. DI PARTIZIONE E SOLUBILITÀ: REGOLA INTUITIVA

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

VELOCITÀ DI DISSOLUZIONE VS SOLUBILITÀ

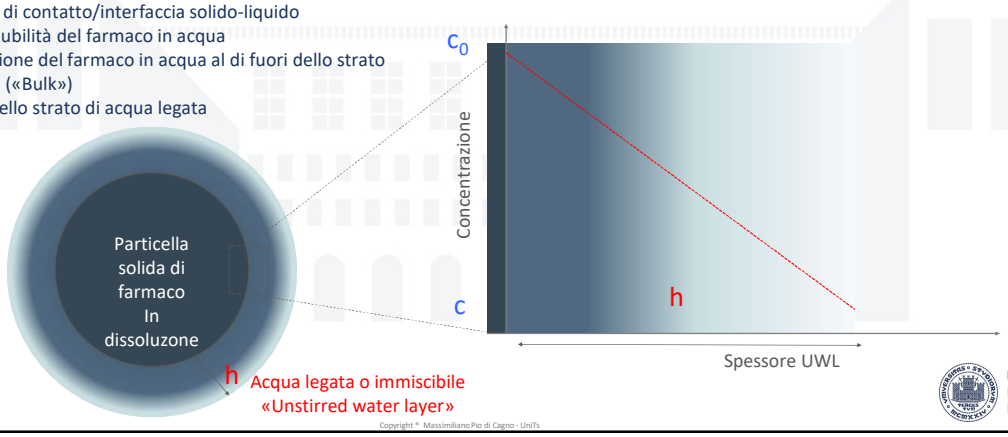
Applicazione dalla prima legge di Fick

$$j = -D * \frac{dC}{dh}$$

Equazione di Noyes-Whitney's

$$\frac{dQ}{dt} = dA * \mathrm{D} * \frac{dc}{dx} \qquad \frac{dQ}{dt} = A * \mathrm{D} * \frac{(c_s - c_B)}{h}$$

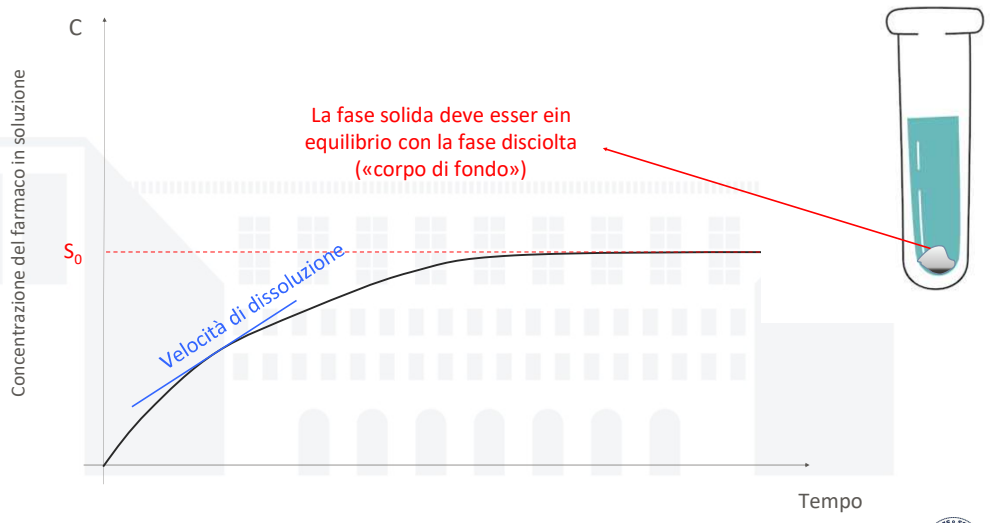
dQ/ dt= Velocità di dissoluzione
D =Coefficiente di diffusione del farmaco in acqua
dA = Superfice di contatto/interfaccia solido-liquido
Cs = S_0, i.e., Solubilità del farmaco in acqua
C = Concentrazione del farmaco in acqua al di fuori dello strato
Di acqua legata («Bulk»)
h = Spessore dello strato di acqua legata



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

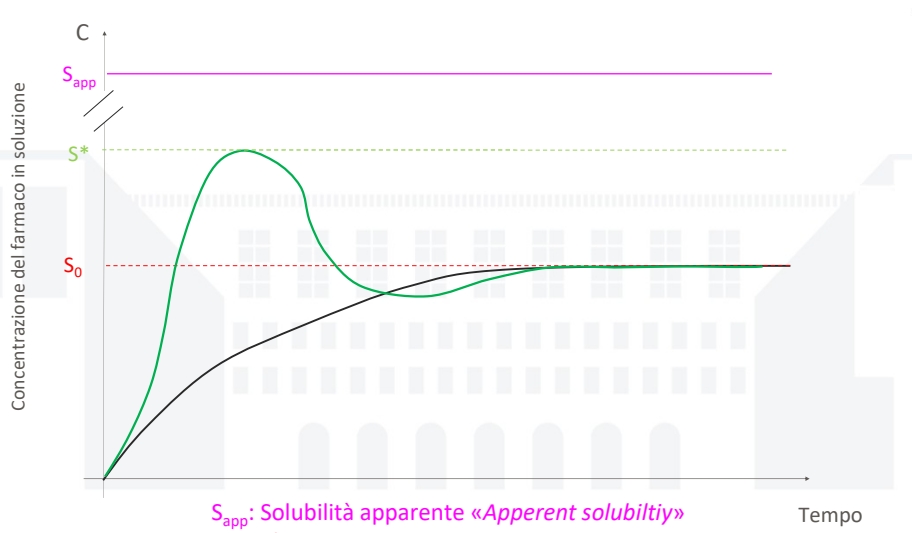
PROFILO DI DISSOLUZIONE: RAGIUNGIEMNTO DELLA SATURAZIONE



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PROFILO DI DISSOLUZIONE: RAGIUNGIEMENTO DELLA SATURAZIONE



S_{app}: Solubilità apparente «*Apperent solubiltiy*»
S: Solubilità termodinamica «*thermodynamic solubility*»
S*: conc. di supersaturazione «*supersaturtion concentration*»

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOLUZIONE VS SOLUBILITÀ TERMODINAMICA

Solubilità termodinamica → **Modificazione chimica**
- Salificazione
- Profarmaco

Solubilità apparente → **Utilizzo di agenti solubilizzanti**
- Nanocarrier (e.g., ciclodestrine, liposomi, micelle, nanoemulsioni)
- Polimeri idrofilici (e.g. PEG, propylenglykol, glyserol)

Supersaturazione → **Modifica dello stato solido**
- Riduzione dimensione particellare
- Ottenimewnto di stati metastabili (amorfi, polimorfi)
- Co-cristallizzazione (e.g., idrati)

15

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

«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 acqu



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

16

https://www.americanpharmaceuticalreview.com/

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

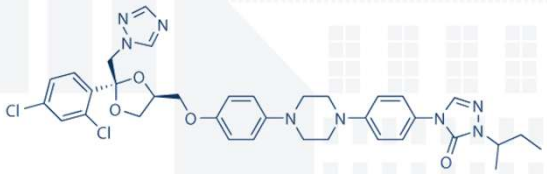
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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)

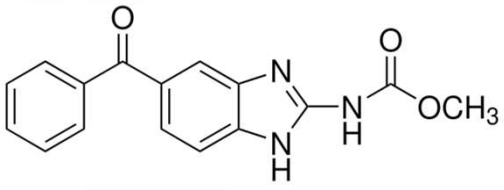
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ESEMPIO DI «BRICK DUST»

Mabendazolo

logP: 2.8
S_0: 0.3 µg/mL
P_f: 288.5 °C





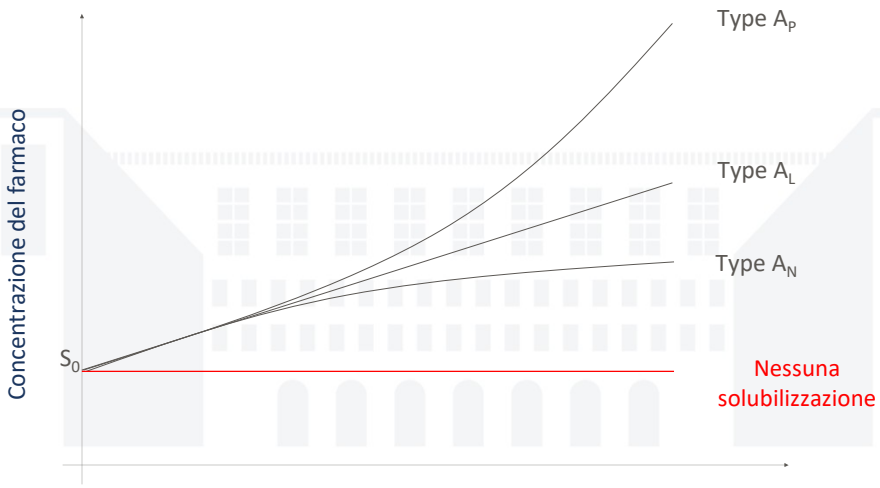
Modifica dello stato solido

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

DIAGRAMMA DI FASE-SOLUBILITÀ

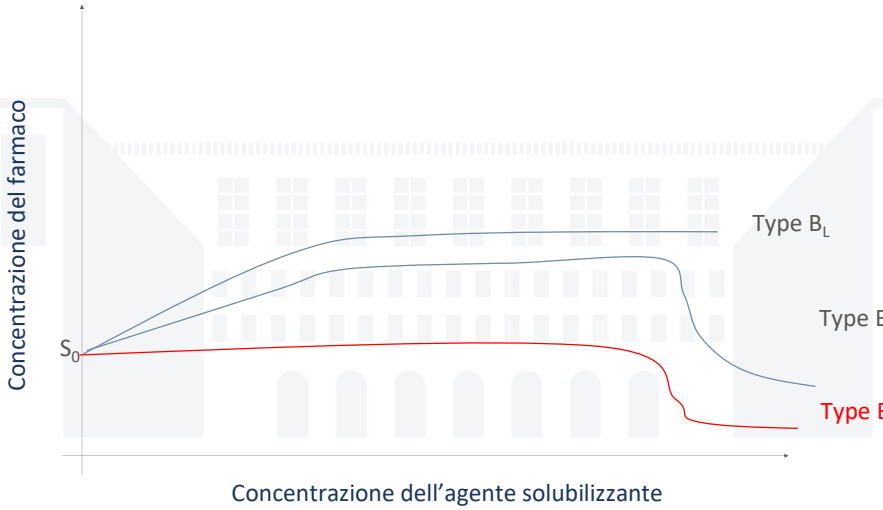


19

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

DIAGRAMMA DI FASE-SOLUBILITÀ

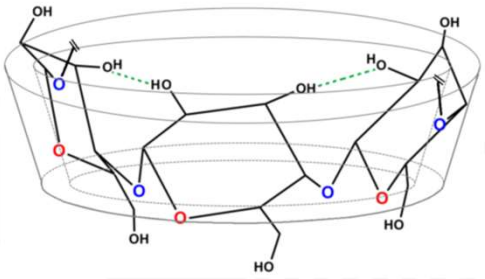


20

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

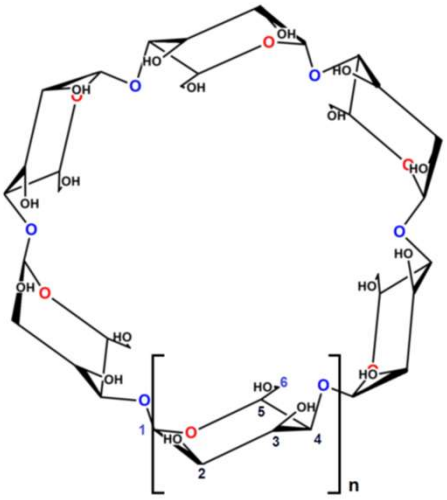
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COMPLESSAZIONE: E.G. CICLODESTRINE





α: 6 unità glucosidiche
β: 7 unità glucosidiche
γ: 8 unità glucosidiche



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

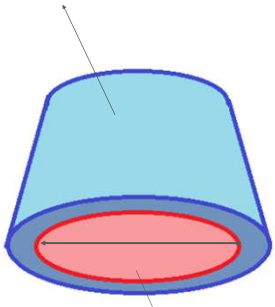
Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: https://10.3390/molecules22010001
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

CICLODESTRINE

	αCD	βCD	γCD
Cavity diameter (Å)	≈5.2	≈6.6	≈8.4
Cavity volume (Å^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

Superfice idofilica (-OH)



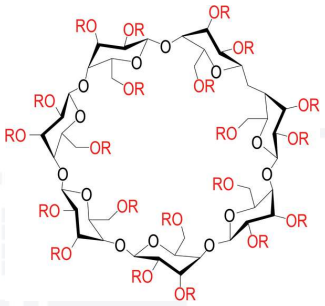
Cavità lipofilica

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: https://10.3390/molecules22010001
Semalty, A. Expert Opin Drug Deliv. 2014, 11: 1255-1272. doi: https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916271
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

BETA-CICLODESTRINE SOSTITUITE

navn	forkortelse	r
β-ciclodestrina	βCD	-H
Metil-β-ciclodestrina	MβCD	$-CH_3$
Idrossipropil-β-ciclodestrina	HPβCD	$-CH_2CH(OH)CH_3$
Solfobutil-β-ciclodestrina	SBβCD	$-(CH_2)_4SO_3^-Na^+$



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

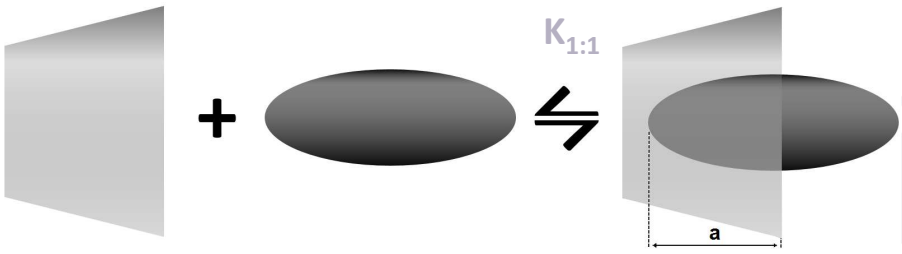
Grado di sostituzione (MS) compreso tra 0 e 1:

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

Di Cagno, M.P. Molecules 2017, 22, 1; doi: https://10.3390/molecules22010001
Semalty, A. Expert Opin Drug Deliv. 2014, 11: 1255-1272. doi: https://doi.org/10.1517/17425247.2014.916271
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME)



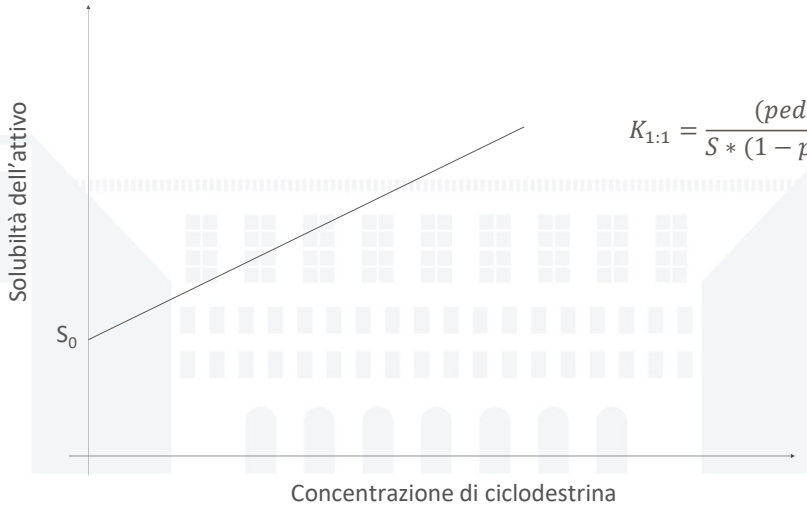
CD **S** **CD-S**

$$K_{1:1} = \frac{[CD - S]}{[CD][S]}$$

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME O DI STABILITÀ)

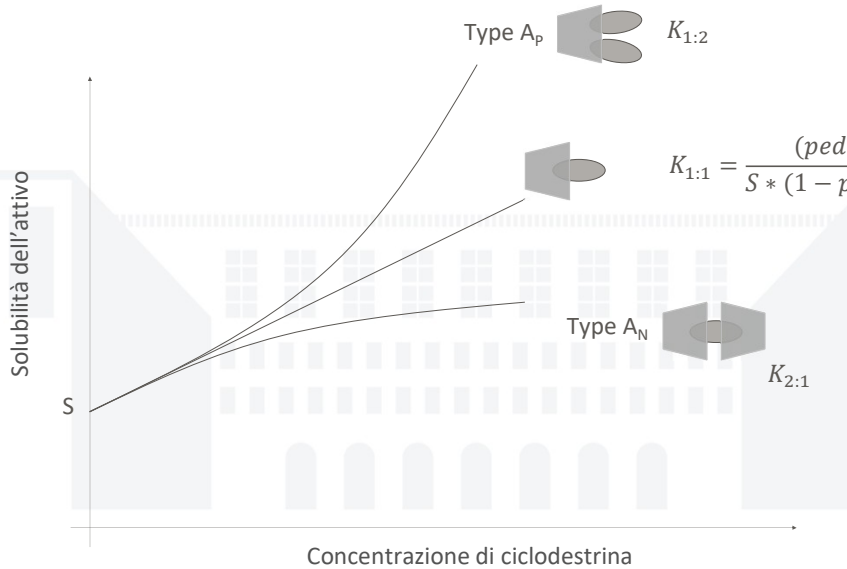


$$K_{1:1} = \frac{(pedenza\ della\ curva)}{S * (1 - pendenza\ della\ curva)}$$

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

COSTANTE DI EQUILIBRIO (COSTANTE DI LEGAME O DI STABILITÀ)



$$K_{1:1} = \frac{(pedenza\ della\ curva)}{S * (1 - pendenza\ della\ curva)}$$

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

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?



QUIZ

27

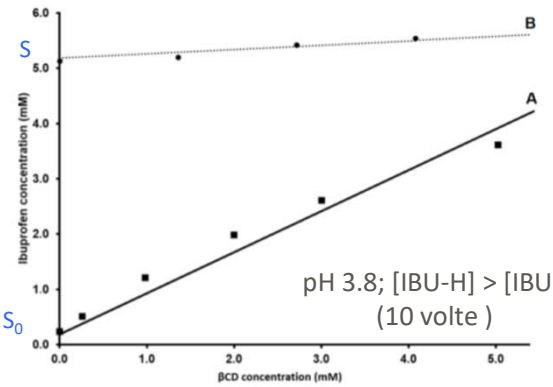
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

INFLUENZA DEL PH SULLA

$K_{1:1}$ (pH 7.4) ≈ 8 M^{-1} S

$K_{1:1}$ (pH 3.8) = 7900 M^{-1} S_0



pH 7.4 [IBU^-] >>> [IBU-H]
(1000 volte)

pH 3.8; [IBU-H] > [IBU^-]
(10 volte)

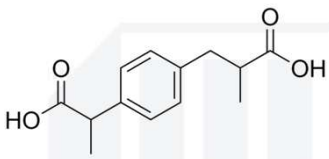


Figure 4. Phase-solubility profiles of IBU in the presence of βCD obtained at pH 3.8 **(A)** and at pH 7.4 **(B)**. Personal communication data.

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)

28

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

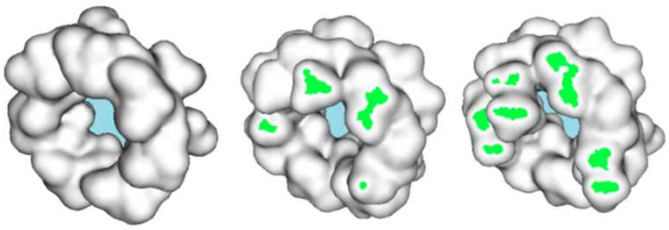
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

INFLUENZA DELL'INGOMBRO STERICO SULLA COMPLESSAZIONE

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

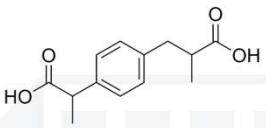
L'inclusione con la beta-ciclodestrina meno sostituita dà una stabilità maggiore al complesso



βCD
K_{11}: 7000 ± 700 M^{-1}

HPβCD (MS 0.62)
K_{11}: 4900 ± 900 M^{-1}

HPβCD (MS 0.82)
K_{11}: 2100 ± 300 M^{-1}



Processo esoergonico (spontaneo) a 25 °C

Table 1
Mean ± 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 ± 300	−9.4 ± 0.4	9.5	−19.0
HP-β-CD	0.62	4900 ± 900	−10.4 ± 0.4	10.7	−21.1
M-β-CD	0.57	9100 ± 1500	−11.4 ± 0.3	11.2	−22.6
β-CD	0	7000 ± 700	−14.6 ± 0.7	7.3	−21.9

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://10.1016/j.jpba.2011.02.022

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

FARMACI CONTENENTI CICLODESTRINE, UN ESEMPIO



Contiene: **Remdesivir** (API)

(AIC del 2020)

Solfobutil β-ciclodestrina

Formulazione endovenosa

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

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SOSTANZE ANFIFILICHE

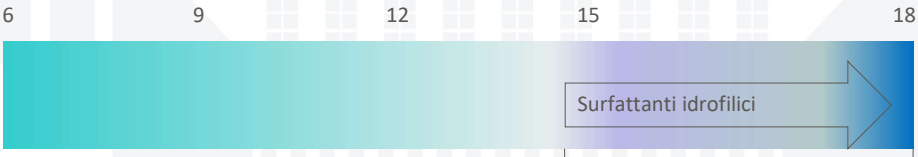


Un tensioattivo riduce la tensione interfacciale tra solventi immiscibili (ad esempio olio e acqua).

Bilancio idrofilico-lipofilico d Grifin (HLB

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

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



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

Proprietà di solubilizzazione

31

http://www.kruss.de

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

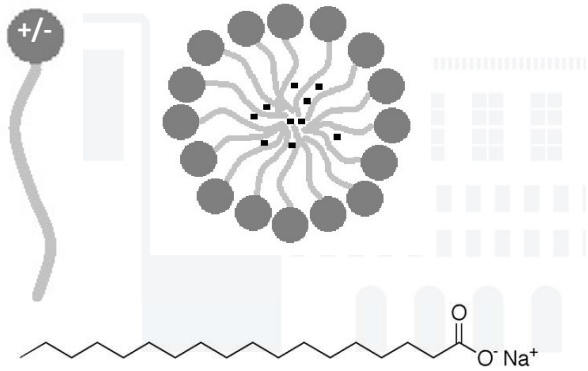
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

SURFATTANTI E MACELLAZIONE

■ Molecole dell'attivo incorporate nella micella

Surfattanti ionici

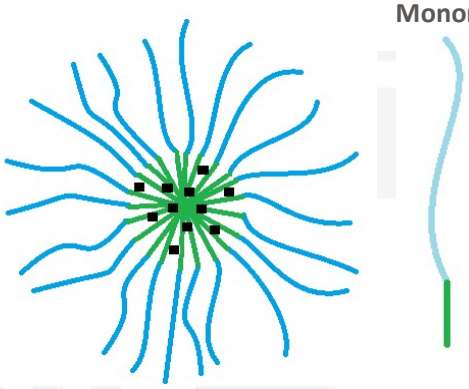
Monomero



Sodio stearato

Surfattanti polimerici

Monomero



Polisorbato (Tween® …)

32

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

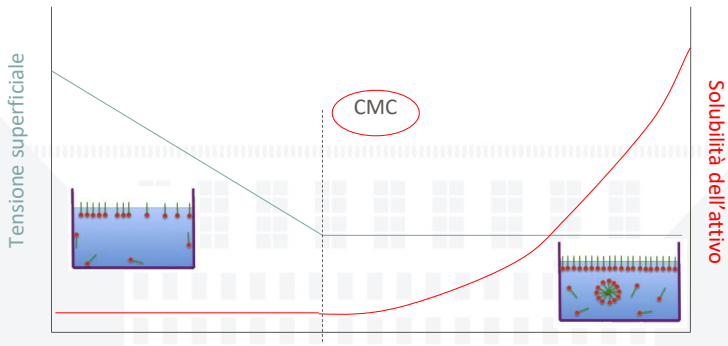
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

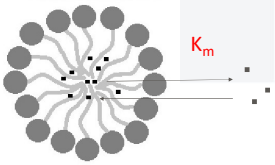
INCORPORAZIONE NELLE MICELLE

$$F_w + M \overset{K_m}{\leftrightarrow} F_m \qquad K_m = \frac{F_m}{F_w * M}$$

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

https://www.stevenabbott.co.uk/practical-surfactants/cmc-values.php





$$S_m = K_m S_0 M$$

S_m: Concentraziomne del farmaco non ionizzato enlla micella
S_0: Concentrazionme del farmaco non ionizzato in acqua
K_m: Coefficiente di distribuzione del farmaco micelle/ acqua

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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.

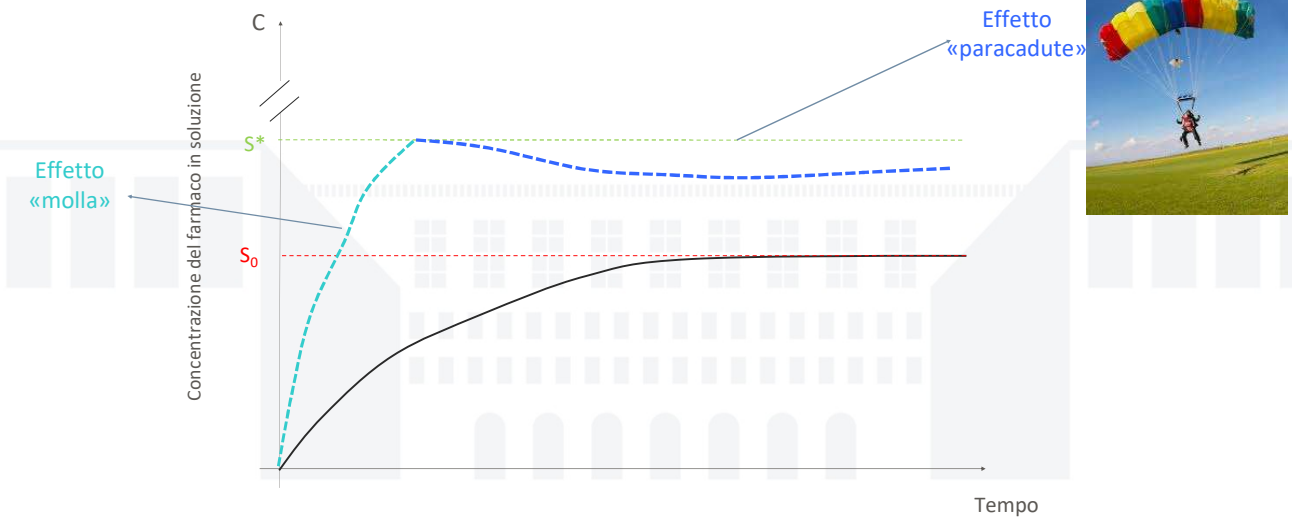




Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

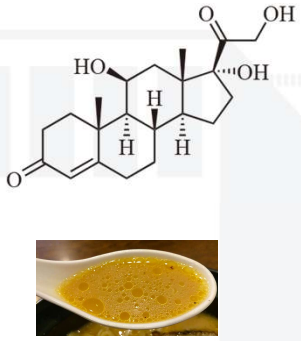
EFFETTO «SPRING» E «PARASHOUTE»



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ESEMPIO DI PARACADUTE PER L'IDROCORTISONE



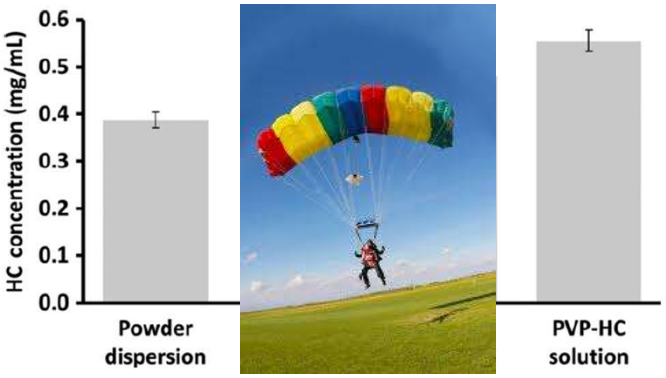


Fig. 2. Concentrations of molecularly dissolved hydrocortisone in different formulations.

M. di Cagno, B. Luppi / European Journal of Pharmaceutical Sciences 48 (2013) 775–780. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.01.006

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

TAKE-HOME MESSAGES

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE