



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMIC CORRESPONENT
IL·LUSTRE SR. DR. MARC SUÑÉ POU
CELEBRAT EL DIA 29 DE SETEMBRE DE 2025

BARCELONA
2025

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. ANTONI ESTEVE CRUELLA

**APLICACIÓ DE LA ICH Q8 EN EL
DESENVOLUPAMENT GALÈNIC DE
PRODUCTES FARMACÈUTICS**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Sr. Dr. Marc Suñé Pou

Celebrat el dia 29 de setembre de 2025

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Antoni Esteve Cruella

Barcelona

2025

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



**Diputació
Barcelona**

Amb la col·laboració de la
Diputació de Barcelona

Dipòsit legal: B-14872-2025
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Antoni Esteve Cruella

**Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia de
Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i senyors,**

Diguem-ne que la farmàcia galènica es l'art i la ciència de formular medicaments adaptats a les necessitats del pacient, mantenint viva una tradició mil·lenària amb el rigor científic més modern. Quan les necessitats en volum de medicaments son grans, tant com per abastir a la societat de forma generalitzada, podríem dir que entrem en el terreny industrial de la galènica, però continua havent una necessitat creixent, si ens referim a la medicina personalitzada, que requereix de respondre a intervencions més especials i del tot necessàries per cobrir el propòsit terapèutic del medicament.

La farmàcia galènica es centra en formular medicaments a partir de principis actius, dissenyar formes farmacèutiques, garantir l'estabilitat, biodisponibilitat i eficàcia dels fàrmacs, adaptar tractaments personalitzats en cas de necessitat, de fet es tracta de dotar al medicament de vida terapèutica, aquella que vetllarà per la salut del pacient.

Parlar de recerca, innovació, desenvolupament, i èxit terapèutic en el mercat, és sinònim de recordar la Facultat de Farmàcia de la UB, i parlar d'Indústria Farmacèutica espanyola, és gairebé sinònim de parlar d'empreses farmacèutiques catalanes. Parlar de farmàcia galènica, és sinònim de parlar de la Família Suñé.

Doncs bé, tot queda a casa, a la Universitat de Barcelona tenim una Facultat de Farmàcia emblemàtica, bressol de la gran majoria de far-

macèutics industrials del país, tenim també una grandiosa tradició en desenvolupament galènic, fruit de grans mestres que han donat vida a la matèria amb grans contribucions en forma de noves formulacions fruit de la innovació farmacèutica incremental, el resultat és acaparador, un gran nombre d'empreses farmacèutiques espanyoles estan aquí, ben a prop. La combinació entre coneixement acadèmic, formació, ofici, i esperit emprenedor, és una fórmula màgica fonamental per crear riquesa de la bona. Qui tingui la virtut de combinar-les adequadament serà un guanyador.

Aquesta petita introducció a la presentació del Dr. Marc Suñé Pou a tots vostès, estimats companys i companyes de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, com candidat a incorporar-se com nou Acadèmic Corresponent, si així ho consideren, tant sols pretén centrar l'àmbit professional i personal en el que el nostre candidat desenvolupa la seva vida, però també serveixi pel meu desig de rendir un petit homenatge a una nissaga familiar de farmacèutics que tant han fet, estan fent, i continuaran fent, d'una forma diversa i eficaç, rigorosa i productiva, científica i pràctica, per fer del nostre país un veritable referent en una activitat tant noble com és el desenvolupament de nous i millors medicaments.

Si m'ho permeten, m'agradarà encetar aquestes paraules amb una breu referència a cadascun dels membres de la nissaga, començant per l'avi, el Professor Josep Maria Suñé Abrusà, personatge únic, mestre de mestres, qui des de molt jovenet, va tenir la sensibilitat de recollir, classificar, arxivar i conservar, petits detalls experimentats en qualsevol moment de la seva vida, tant personals com del seu entorn, des de la seva etapa d'estudiant, a la universitat, i també en el seu entorn familiar. Aquesta pràctica significà una voluntat expressa en no perdre la memòria de les seves vivències i experiències, tot reconeixent el seu esforç sense límits en construir el bé per allò que més apreciava, el món del medicament, des de les vessants històriques, legislatives, científiques i clíniques. En l'any 2008 va cedir les seves memòries a l'Ajuntament del seu poble natal, Mollet del Vallès, que el va anomenar Fill Il·lustre l'any 2014 essent el cinquè molletà de la història en rebre la medalla de la ciutat.

Aquesta Reial Acadèmia i els seus il·lustres membres coneixen prou

bó la trajectòria, vida i obra, del Professor Suñé, acollit en l'any 1979 com Acadèmic i que a partir del 1998, i fins l'any 2004, va presidir amb èxit la Institució.

Personalment, també tinc anècdotes simpàtiques, i no tant, de la meua relació amb el Professor, dons d'una banda em va fer patir i suar tinta per aprovar la darrera assignatura de la carrera, Legislació Farmacèutica, just al Juny de l'any 1981, quan tant sols restava aquella nota per celebrar el títol i marxar de vacances, no cal que segueixi, oi?

Pocs anys més tard però, em va acollir en la seva Càtedra, per posar en marxa el primer curs formal sobre Marketing Farmacèutic, quelcom que aleshores sonava a xinès i que jo estava descaradament important de la meua estada i aprenentatge en els Estats Units d'Amèrica. Va ser una experiència espectacular, dons aquell home d'edat ja avançada, juntament amb la Dra. Bel, es van guanyar el meu cor i admiració eterna, doncs en el cas d'ell, va estar l'únic professor de la Facultat que va estar obert a innovar, inclús en matèries més aviat de l'àmbit comercial.

El seu fill, el Dr. Josep Maria Suñé Negre, ha recollit amb mestratge el llegat del seu pare, no m'estendré gaire Josep Maria, doncs estan tu present avui les meves paraules poden ser no prou ben interpretades, coneixes perfectament el meu punt d'admiració per la teua entrega professional, tant com recercador i també com acadèmic, per la passió amb la que vius la farmàcia, i molt especialment per la teua manera de ser, sempre fent costat a tothom, de forma desinteressada i amb la voluntat de ser útil i ajudar. De fet, la teua trajectòria com farmacèutic recull de cap a peus aquesta fórmula magistral necessària per l'èxit d'un país, coneixement, formació, ofici, i esperit emprenedor, sense fronteres.

Avui, tot pensant amb en Marc, m'heu donat l'oportunitat de parlar de vosaltres, els Suñé, i ja ho veus, amic Josep Maria. Tal com el teu fill Marc parla del seu mestre i pare, reconeixent la teua vàlua, pots estar ben orgullós d'haver traslladat aquest llegat, que el teu pare et va deixar, al teu fill Marc, especialment evident en un dia com avui. Ets Catedràtic, ets recercador, molt treballador, amb compromís i ofici, de tal manera que les empreses del voltant es beneficien de la teua

vocació, passió i compromís, doncs et fan molt especial i un digne hereu del teu pare. Aquí a la Acadèmia de Farmàcia ets ja una figura rellevant i algun dia en un futur proper també ens presidiràs.

Ara sí, parlem d'en Marc, sempre ha estat un nano brillant en els estudis a totes les etapes, assolint les qualificacions més altes sempre (primària, ESO, batxillerat, selectivitat). Pel seu expedient podria haver triat fer la carrera que hagués volgut. Sa mare li va dir que escollís medicina, doncs podia triar Facultat, però ell li va dir que volia ser farmacèutic com el seu avi i com el seu pare. Així que va cursar Farmàcia, obtenint tantes matrícules d'honor que li van donar premi extraordinari de carrera.

És un gran enamorat de la muntanya, com el seu avi i la seva iaia paters, així com el seu pare i la seva mare. De ben menut, ja s'enfilava per les parets rocoses, començant amb 14 anys a escalar i ara ja és un autèntic professional, havent fet algunes de les vies llargues de més anomenada dels Pirineus, els Alps i les Dolomites. A més, és una gran pujador de pics, amb més de 80 d'ells per sobre dels 3.000 metres dels Pirineus i uns quants de 4.000 metres dels Alps a les seves botes.

Li agrada menjar bé i és un bon entès en vins i caves. Li agrada tant el món del vi que fins i tot ha anat a veremar les vinyes unes quantes vegades.

Aquest proper 18 d'octubre de 2025 en Marc contraurà matrimoni amb l'Anna Fajardo, l'amor de la seva vida, tant sols 19 dies després de la seva entrada a la RAFC com acadèmic corresponent. Com bé reconeix en Marc, aquest està sent un any clau en la seva vida, tant personal com professional, i que sempre recordarà.

La seva carrera científica ha estat marcada per intentar potenciar les col·laboracions entre la indústria i l'acadèmia. Va acabar la carrera de Farmàcia l'any 2015, obtenint el Premi Extraordinari de Grau. Ben aviat, en el 2014, es va sumar al grup de recerca de Tecnologia Farmacèutica de l'SDM, on es desenvolupen medicaments per diferents empreses farmacèutiques i afines. El mateix estiu de 2014 va col·laborar com a Pharmaceutical Development Trainee en el departament d'I+D galènic de Salvat.

Un cop acabada la carrera, va començar el doctorat en Farmàcia Galènica, concretament en el desenvolupament de nanopartícules lipídiques per vehiculitzar DNA i RNA. Durant el doctorat, va obtenir la beca FPU atorgada pel Ministeri d'Educació, Cultura i Esports, quedant 7è d'Espanya en més de 500 aplicats. A més, durant el doctorat va estar 2 anys al prestigiós centre de recerca Institut de Parasitologia i Biomedicina López Neyra de Granada, del CSIC, i 3 mesos en la University of Texas Medical Branch. Un cop a la recta final del doctorat, va incorporar-se a l'equip d'I+D galènic de l'empresa Medichem com a Pharmaceutical Development Scientist, on va estar liderant diversos projectes de desenvolupament galènic. Paral·lelament, va ser Professor Associat de Tecnologia Farmacèutica a la UB, a la vegada que seguia vinculat al grup de recerca en el que va fer el doctorat com a mentor postdoc. Finalment, al novembre de 2021, va accedir a Professor Lector de la Universitat de Barcelona, posició que manté fins a dia d'avui. A nivell acadèmic, lidera una línia de recerca de desenvolupament de nanopartícules lipídiques funcionalitzades amb pèptids a la superfície, per vehiculitzar RNA a través de la Barrera Hematoencefàlica (BHE), per tal de poder fer tractaments RNA en el cervell per curar malalties avui en dia incurables.

Com a resultats científics, és autor o co-autor de 36 articles publicats en revistes indexades, de 86 comunicacions en format pòster, i d'1 comunicació oral en congressos nacionals i internacionals. Ha fet 8 conferències en centres de recerca o universitats. A més, ha establert diverses col·laboracions nacionals i internacionals, que fan obrir les portes de noves línies de recerca per fer dianes actives mitjançant nanopartícules lipídiques funcionalitzades en altres òrgans o sistemes. Per últim, en Marc ha participat en 9 projectes competitius com a investigador de l'equip. A nivell industrial, actualment és el Director Adjunt del Servei de Desenvolupament de Medicaments (SDM) de l'UB, i col·laborador d'UB-Farmatec. Tot l'equip d'aquestes dues plantes pilot, format per unes 20-25 persones, formen un grup TECNIO, fet que demostra l'elevada activitat de col·laboració i transferència de coneixement amb empreses farmacèutiques i afines. Com a resultat, ha participat en 39 projectes amb empreses farmacèutiques i afins, en 15 d'ells com a Investigador Principal (IP). A més, és autor o co-autor de 3 patents internacionals. A nivell docent, actualment és director o co-director de 7 Tesis Doctorals, una d'elles sent un Docto-

rat Industrial. A més, ha estat director de 2 tesis doctorals ja defensades entre els anys 2024 i 2025. Ha tutoritzat 10 Treballs Final de Grau (TFG) i 3 Treballs Finals de Màster (TFM). Finalment, dirigeix des de setembre de 2022 el màster de Farmàcia Industrial i Galènica (FIG), destinat a la formació de científics per a funcions en departaments d'I+D o producció en empreses farmacèutiques, i des del 2025 és també co-director d'un postgrau de Màrketng Farmacèutic, Market Access i Transformació Digital, i d'una microcredencial de Gestió d'Operacions i Supply Chain a la Indústria Farmacèutica.

Anem pel bon camí, en Marc ha pres l'estela del seu pare, tant sols cal escoltar-lo quan parla d'ell amb una extraordinària admiració i estima, un veritable clan familiar, ben segur que el camí que l'avi Josep Maria va encetar, avui, en mans d'en Marc, aquest llegat mostra un futur brillant!

Com sabreu reconèixer, la incorporació del Dr. Marc Suñé a l'Acadèmia és una bonica oportunitat per tots nosaltres, doncs ben segur enriquirà el nostre més preat patrimoni, és a dir, els membres d'aquesta casa, pel que crec ens podem sentir afortunats en gaudir d'aquesta ocasió, visca la nissaga Suñé, gràcies Marc per la teva il·lusió en formar part des d'avui de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, siguis benvingut!

**APLICACIÓ DE LA ICH Q8 EN EL
DESENVOLUPAMENT GALÈNIC DE
PRODUCTES FARMACÈUTICS**

**Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia de
Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i senyors,**

Preàmbul

No voldria començar sense unes sinceres paraules d'agraïment. Gràcies. Moltes gràcies a tots els acadèmics numeraris i corresponents, i en especial al Dr. Antoni Esteve, al Dr. Josep Ramón Ticó, i al Dr. Ramón Salazar Macián, per proposar-me per formar part d'aquesta prestigiosa institució. Agrair també al Dr. Antoni Esteve per haver tingut a bé fer el discurs de presentació del meu ingrés en aquesta docta corporació. La vinculació de la meva família amb la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) ve de molts anys enrere. Efectivament, el meu avi Josep Maria Suñé Arbussà va ser el primer en formar-ne part, incorporant-se l'any 1958 com a acadèmic corresponent i des de l'any 1977 com a acadèmic numerari. De fet, va arribar a presidir aquesta prestigiosa institució entre els anys 1997 i 2002. Hi van continuar el meu pare, el Dr. Josep Maria Suñé Negre, que es va incorporar a la RAFC l'any 1991 com a acadèmic corresponent, i que actualment és acadèmic numerari des de l'any 2000, i el meu tiet, el Dr. Carles Maria Suñé Negre, acadèmic corresponent des de l'any 2005. Recordo trepitjar aquesta mateixa sala l'any 2000, quan tenia tan sols 8 anys, en l'acte on el meu pare va esdevenir acadèmic de número. Ara és el meu torn d'estar aquí dalt, parlant d'allò que m'ha apassionat des que tenia 6 anys: la farmàcia, i en concret la

farmàcia galènica. Vaig decidir dedicar-me a aquesta professió quan vaig baixar per primer cop a l'SDM (Servei de Desenvolupament del Medicament), ubicat a la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, on hi havia la planta semiindustrial de l'antiga Càtedra de Farmàcia Galènica, quan tenia tan sols 8 anys, per l'any 2000. Allà vaig decidir que volia treballar allà, i formar part d'aquest món científic tan engrescador. El temps m'ha confirmat que vaig prendre la decisió correcta, doncs la farmàcia galènica és la meva passió.

La Farmàcia Galènica, i en concret la Tecnologia Farmacèutica, és la branca de la farmàcia dedicada al desenvolupament de formulacions i processos de fabricació de medicaments, productes sanitaris, nutracèutics, cosmètics i afins. En honor al meu avi Josep Maria Suñé Arbussà, antic catedràtic de la Facultat de Farmàcia de la UB, i acadèmic numerari d'aquesta honorable casa, la RAFC, la qual també va presidir entre el 4 de novembre de 1997 i el 15 de desembre de 2002, m'agradaria parlar una mica d'història d'aquesta branca tan apassionant de la farmàcia en la qual m'he especialitzat.

Els humans desenvolupen medicaments des de fa milers d'anys. Des de les primeres civilitzacions, com la mesopotàmica, l'egípcia o la xinesa, s'han utilitzat plantes, minerals i altres tipus de substàncies que es trobaven a la natura per tal de tractar malalties i dolències. Si bé és cert que de vegades els remeis no funcionaven, o fins i tot podien ser contraproductius, al llarg de milers d'anys la humanitat ha anat evolucionant en el camp de la farmàcia i la medicina. Per exemple, figures com Hipòcrates o Galè van establir les bases de la preparació dels medicaments, donant lloc a la farmàcia galènica. A mesura que les societats evolucionaven, es van escriure tractats de farmàcia, com la Concòrdia de 1511. Aquest llibre, l'únic exemplar del qual està en possessió del Museu de la Farmàcia Catalana i de la UB, i que va ser trobat pel meu avi, el Prof. Dr. Josep Maria Suñé Arbussà, està considerada la primera farmacopea catalana i la segona d'Europa. En ella es fa un recopilatori de les diferents fórmules i preparats farmacèutics que es feien servir en aquella època. El món de la farmàcia seguiria evolucionant, des de la "bala màgica" descrita pel Dr. Paul Ehrlich, passant pel descobriment de la penicil·lina, fins a l'ús de nanopartícules per vehiculitzar DNA i RNA i les teràpies gèniques.

Ja a finals del segle XX podem dir que el camp del desenvolupament dels medicaments va patir una altra revolució, amb la implementació de les Normes de Correcta Fabricació (GMPs; *Good Manufacturing Practices*). Tot i així, per aquella època encara governava el “hágame según arte”, i els desenvolupaments galènics se seguïen portant a terme mitjançant prova-error, o com també es coneix, la metodologia OFAT (One-factor-at-a-time). Efectivament, es feien proves on només es modificava una variable i les altres restaven constants en base d’una hipòtesi, i després de la prova es veia si era correcte o no, i es plantejava la següent prova o referència. Per exemple, si tenim una barreja que no té una bona fluïdesa, fem la hipòtesi que podem afegir un bon lubricant o lliscant, per així millorar la fórmula. Per exemple, posem per cas que volem afegir un 0,5% de sílice col·loidal anhidre. Un cop feta la prova, es mira el temps de fluïdesa i l’angle de repòs de la barreja a comprimir, i si ha millorat, podem confirmar que anem pel bon camí. Si per contra, no ha millorat el suficient, s’hauran de plantejar noves proves en base a noves hipòtesis, i sobretot, a l’experiència del galènic formulador. M’agradaria remarcar que aquesta experiència és molt important, i no s’ha de menysprear ni renegar. A casa nostra, a l’SDM, hem treballat d’aquesta forma al llarg de quasi 30 anys, i hem tingut la gran sort de contar amb un dels millors galènics del món, m’atreviria a dir, com és el senyor Manel Roig. Sense ell, tota l’experiència i èxits que ha cultivat l’SDM en el camp de la formulació de medicaments no haguessin estat possibles. Encara haguessin estat menys possibles sense la figura clau en tot això: el meu pare, el Dr. Josep Maria Suñé Negre. Fundador de l’SDM, un excel·lent galènic, professor, mestre, però sobretot, la millor persona que he conegut mai. Sempre està disposat a ajudar a tothom, sense esperar res a canvi. Apart de ser un gran galènic i formulador, amb un coneixement espectacular de la indústria farmacèutica i tot el que la relaciona, ell és feliç ajudant als altres, i predicant amb l’empatia i la solidaritat. Soc farmacèutic gràcies a ell, i és la persona que m’ha ensenyat (i em seguirà ensenyant) tota la galènica que he anat aprenent durant aquests anys de vida.

Ara bé, el món galènic està canviant, i aquest canvi podem dir que va néixer l’1 de juny del 2009, amb la primera publicació de la ICH Q8. I aquest precisament és el tema principal del meu discurs d’entrada com a acadèmic corresponent: l’aplicació de la ICHQ8 en el desenvolupament dels medicaments.

lupament galènic de productes farmacèutics. Efectivament, l'objectiu d'aquest discurs és proporcionar una comprensió profunda de la ICH Q8 i com aquesta té com a objectiu final millorar la qualitat i seguretat dels medicaments i els seus processos de fabricació.

Capítol 1: Introducció a la ICH Q8

La *International Council of Harmonisation* (ICH) es va establir l'any 1990. El seu objectiu és harmonitzar amb un seguit de recomanacions els requisits tècnics de productes farmacèutics entre Europa, Japó i els Estats Units. Així, el que es pretenia era facilitar el desenvolupament i posterior comercialització de medicaments nous que puguin arribar a tots els mercats a nivell mundial, facilitant els registres i reduint al màxim possible les diferències reguladores entre els diferents mercats. El que està clar és que són recomanacions, i que encara falta un llarg recorregut per tenir el reconeixement mutu entre els diferents mercats. Ara bé, l'aparició de les diferents guies ICH van marcar una fita important en aquest sentit, i tots els desenvolupaments farmacèutics apliquen les recomanacions que es proposen, i que són generalment acceptades per totes les agències dels medicaments a nivell mundial.

Les recomanacions ICH cobreixen aspectes com la qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments. Totes elles s'identifiquen per la seva inicial. Per exemple, les guies relacionades amb la qualitat dels medicaments són les que tenen una “Q”, de *quality*. Les referents a la seguretat són aquelles que tenen una “S”, de *safety*. Les que tenen relació amb l'eficàcia dels medicaments són aquelles que tenen una “E”, de *efficacy*. Per últim, hi ha una sèrie de guies que són multidisciplinàries, i per això s'identifiquen per la lletra “M”.

Si ens centrem en les guies referents a la qualitat, d'on forma part la guia de la qual avui és el tema principal del meu discurs d'entrada, totes elles estan relacionades amb la qualitat del medicament, i inclouen temes tan diferents com unes recomanacions sobre com s'han de realitzar els estudis d'estabilitat, definir els valors d'acceptació d'impureses i productes de degradació, o guies relacionades amb una aproximació més flexible de la qualitat farmacèutica i la gestió del risc. En total, hi ha 14 guies relacionades amb la qualitat. Ara bé, el tema central d'avui és la ICH Q8, titulada com a *Pharmaceutical Development*. Com es pot veure, conté la “Q”, denotant que és una guia relacionada amb la qualitat del medicament, i és la número 8 en aparèixer. Com el seu nom indica, que es podria traduir com a “Desenvolupament farmacèutic”, aquesta guia té com a objectiu principal promoure un enfocament sistemàtic i racional que ajudi a desenvolupar

par els medicaments, assegurant la qualitat des de les primeres etapes del desenvolupament fins a la seva producció a escala industrial.

L'aparició d'aquesta guia, de la qual la darrera actualització es va fer el 28 de maig de 2014, va causar un paradigma en el món de la farmàcia galènica. Efectivament, aquesta nova guia recomana fer un canvi prou significatiu a l'hora de desenvolupar les fórmules amb l'aplicació del *Quality by Design* (QbD). És a dir, ja no és recomanable mirar la “qualitat per producte”, amb un anàlisi final del producte fabricat, sinó que ens recomanen conèixer al 100% la nostra formulació i procés de fabricació i definir un espai de disseny. Personalment, aquesta ICH la vaig conèixer durant el grau de farmàcia el mateix any 2014, a l'assignatura de Farmàcia Galènica III coordinada per la Dra. Pilar Pérez Lozano i la Dra. Encarna García Montoya. Ara bé, no va ser fins incorporar-me a Medichem sota les ordres de la Dra. Gemma Casadevall i la Sra. Montse Garcia que vaig començar a treballar segons QbD. Llavors només aplicàvem una part mínima de la ICH Q8, fent DoEs d'optimització durant el desenvolupament, i no ha estat fins als darrers mesos del 2024 que a l'SDM ens hem proposat fer la major part dels desenvolupaments aplicant la ICH Q8 des de bon inici, plantejant DoEs d'*screening*. Però anem per parts, què diu exactament la ICH Q8 sobre el desenvolupament farmacèutic?

L'objectiu d'aquesta guia és donar les eines per tal de poder fer un desenvolupament galènic, tant a nivell de formulació com a nivell de procés de fabricació, seguint unes aproximacions més científiques. Ara bé, això implica comprendre a fons totes les variables del nostre procés i tenir-les controlades, des de les variables dels materials a utilitzar, com les variables del procés de formulació i del procés de fabricació. La ICH Q8 et recomana incloure aquesta nova aproximació per fer els desenvolupaments en la secció P.2 del registre del medicament, és a dir, a l'apartat de “Desenvolupament farmacèutic”. A més, si es demostra un extens coneixement de la formulació i el procés de fabricació, s'obre la porta a una aprovació reguladora flexible, on es puguin fer petits canvis a nivell industrial en la composició o paràmetres de procés sense haver-los de notificar, sempre i quan estiguin dintre de l'interval estudiat i descrit profundament com a correcte. Tot això queda palès en la taula de l'apèndix 1 de la ICH Q8, plasmada en la Taula 1 d'aquest discurs, on s'exposen les diferències entre el *Mini-*

mal Approach d'un desenvolupament farmacèutic amb el *Enhanced Approach* aplicant el QbD en la seva totalitat.

Taula 1. Diferències entre el Minimal Approach i el Enhanced Approach d'un desenvolupament farmacèutic, descrit a l'apèndix 1 de la ICH Q8.

Aspecte	<i>Minimal Approaches</i>	<i>Enhanced, Quality by Design Approaches</i>
Desenvolupament farmacèutic global	- Principalment empíric. - La recerca durant el desenvolupament segueix la metodologia OFAT (one factor at a time).	- Sistemàtic, relacionant la comprensió mecanicista dels atributs dels materials i els paràmetres del procés amb els CQAs del producte farmacèutic. - Experiments multivariats per entendre el producte i el procés. - Establiment de l'espai de disseny. - Eines PAT utilitzades.
Procés de fabricació	- Fixe. - Validació principalment basada en lots inicials a gran escala. - Enfocament en l'optimització i la reproductibilitat.	- Ajustable dins de l'espai de disseny. - Enfocament de cicle de vida per a la validació i, idealment, verificació contínua del procés. - Enfocament en l'estratègia de control i la robustesa. - Ús de mètodes de control estadístic del procés.
Controls en procés	- Controls en procés (IPCs) principalment per a decisions de <i>go/no go</i>. - Anàlisi fora de línia.	- Eines PAT utilitzades amb controls de <i>feed forward</i> i <i>feedback</i> adequats. - Operacions del procés seguides i estudiant tendències per donar suport als esforços de millora contínua després de l'aprovació.
Especificacions del producte final	- Principal mitjà de control. - Basat en dades de lots disponibles en el moment del registre.	- Part de l'estratègia global de control de qualitat. - Basat en el rendiment desitjat del producte amb dades de suport rellevants.
Estratègia de control	- Qualitat del producte farmacèutic controlada principalment per intermedis (materials en procés) i proves del producte final.	- Qualitat del producte farmacèutic assegurada per una estratègia de control basada en el risc per a un producte i procés ben entesos. - Controls de qualitat desplaçats cap amunt, amb la possibilitat de proves de llançament en temps real o proves reduïdes del producte final.
Gestió del cicle de vida	- Reactiu (és a dir, resolució de problemes i acció correctiva).	- Acció preventiva. - Millora contínua facilitada.

La ICH Q8 també promou l'ús d'eines i metodologies com l'anàlisi de riscos i el disseny d'experiments. Per una banda, l'anàlisi de riscos, descrita a la ICH Q9, va ser explicada en aquesta mateixa casa el 9 de setembre de 2024 per la Dra. Maria Jesús Alonso durant el seu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent. En resum, utilitzar l'anàlisi de riscos en l'àmbit del desenvolupament farmacèutic permetrà identificar i controlar les variables crítiques que poden afectar la qualitat del medicament, permetent així un control de la formulació i el seu procés de fabricació, a l'hora que col·labora en la millora contínua, concepte que a la seva vegada constitueix el tema principal de la ICH Q10.

Un altre objectiu de la ICH Q8 és la implementació del QbD (Quality by design). Aquest enfocament implica dissenyar els medicaments tenint en compte la qualitat des del principi, en contraposició del que es fa clàssicament, conegut com a *Quality by Testing* (QbT). Efectivament, la ICH Q8 explica que la qualitat no es pot assegurar amb un anàlisi d'unes unitats aleatòries d'un lot, sinó que s'ha d'assegurar durant tota la vida del producte: des del seu disseny i desenvolupament, fins a la fabricació en rutina en els lots industrials. A la Taula 2 es poden veure les diferències bàsiques entre el QbT i el QbD. A més, a la Figura 1 es veu les diferències visuals de forma esquemàtica en el procés de desenvolupament d'un medicament entre QbT i QbD.

Taula 2. Diferències entre el QbT i el QbD (adaptat de <https://www.semanticscholar.org/paper/QUALITY-BY-DESIGN%3A-A-MODERN-APPROACH-IN-DEVELOPMENT-Bendale-Bakliwal/3d08ef7dcdf80fbaf6beffd5f794f24c2c8edae>).

<i>Quality by Testing (QbT)</i>	<i>Quality by Design (QbD)</i>
Estat actual en la major part d'empreses	Estat desitjat de fabricació per la ICH Q8
Es basa en assajos de qualitat en el producte acabat	Les proves del producte final són només per validació
Les proves superen el disseny	Les proves s'equilibren amb el disseny
L'assoliment de la qualitat mai està garantit	La qualitat sempre s'aconsegueix
No es complementa gaire amb el Quality by Review (QbR) de les agències regulatòries	Es complementa bé amb el QbR de les agències regulatòries
Consum elevat de temps, esforç i diners	Reducció de la despesa de recursos
Indecisió a causa de condicions aïllades	Planificació prudent mitjançant enfocament d'equip
Rang d'operació més estret	Rang d'operació més ampli

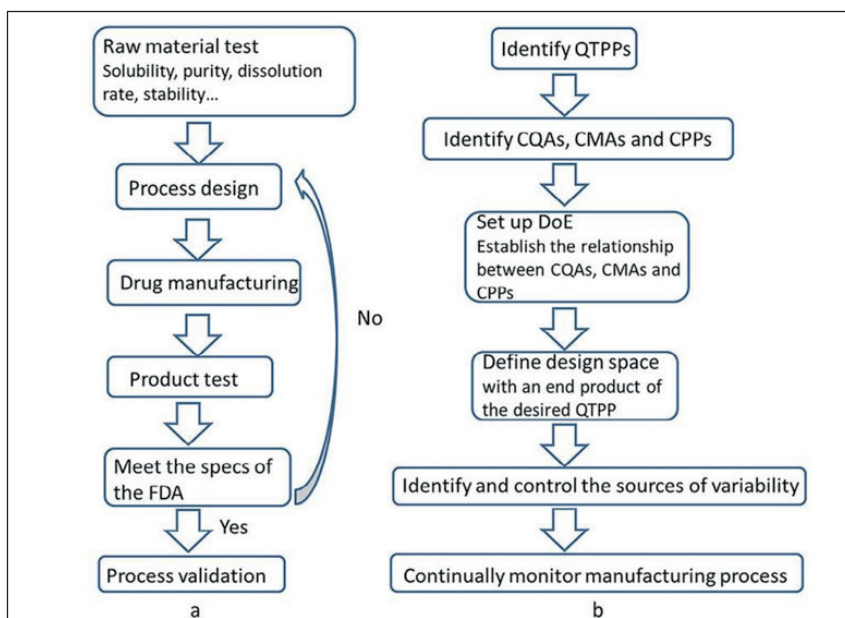


Figura 1. Diferències entre el procés de desenvolupament d'un medicament entre a) QbT, i b) QbD (extret de https://discoveryjournals.org/drug-discovery/current_issue/2023/v17/n39/e22dd1930.htm).

En resum, i com a conclusió de la primera part d'aquest discurs, els objectius principals de la ICH Q8 són promoure un enfocament sistemàtic i basat en la ciència per al desenvolupament farmacèutic, fomentar l'ús d'eines i metodologies avançades, implementar el concepte de "Qualitat per Disseny" (QbD) i assegurar una col·laboració efectiva entre les parts interessades. Aquests objectius contribueixen a garantir que els productes farmacèutics siguin segurs, eficaços i de qualitat per als pacients a nivell mundial.

Capítol 2: Desenvolupament galènic segons la ICH Q8

En aquesta segona part del discurs, veurem l'aplicació de la ICH Q8 en el desenvolupament galènic d'un medicament. Així, començarem parlant i definint el QTPP (Quality Target Product Profile) i els CQAs (Critical Quality Attributes). A continuació, parlarem dels CPPs (Critical Process Parameters), CMAs (Critical Material Attributes) i explicarem l'aplicació de les eines de gestió de risc i metodologies per tal de poder fer dissenys d'experiments (DoE) i definir els espais de disseny. Després, comentarem les estratègies de control i la gestió del cicle de vida del medicament. Per últim, es comentarà breument les recomanacions per presentar el desenvolupament dut a terme segons ICH Q8 en el registre del medicament.

A més, per fer més entenedora les explicacions, en cada apartat s'anirà posant un exemple pràctic d'un desenvolupament en el meu grup de recerca. En concret, aquest desenvolupament es va dur a terme en la tesi (co-dirigida per mi mateix) del ja Dr. Ronny Vargas Monge, actual professor de Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Costa Rica. La seva tesi doctoral, titulada “Desarrollo de Nanopartículas Lipídicas para vehiculizar siRNA a través de la Barrera Hematoencefálica”, va consistir en el desenvolupament d'unes nanopartícules lipídiques funcionalitzades amb pèptids, per tal d'assolir el *targeting* actiu al cervell. Per tant, els pèptids provats tenien l'objectiu de travessar la Barrera Hematoencefàlica (BHE), per tal de poder alliberar l'agent terapèutic en la seva majoria en el cervell. En aquest cas, el biofàrmac era un RNA, per tal de poder fer teràpies RNA en malalties avui en dia incurables. Actualment, aquesta línia de recerca segueix el seu curs, i actualment conta amb dues doctorandes dedicades a aquest tema.

2.1. Quality Target Product Profile (QTPP)

La ICH Q8 defineix en la seva secció 2.1 el *Quality Target Product Profile*, o com l'anomenaré a partir d'ara, el QTPP. Així, el QTPP podria ser definit com una descripció prospectiva dels atributs de qualitat que el medicament ha de complir per satisfer les necessitats del pacient i els requisits reguladors. Dit d'una manera més informal, podríem dir que és com una “carta als reis”. Efectivament, quan co-

mença un projecte nou en el departament de desenvolupament galènic d'una empresa, de les primeres coses que es fa és definir el QTPP, és a dir, definir les característiques físiques, químiques, biològiques o altres que, quan es troben dintre d'un rang controlat, asseguruen la qualitat desitjada. Totes elles són necessàries per tal d'obtenir un medicament que tingui la qualitat marcada en tots els àmbits, tant a nivell terapèutic, d'eficàcia, seguretat, estabilitat, comercial i atributs físics i/o químics. Així, per establir el QTPP, cal considerar molts factors diferents. Els exemples que et posa la ICH Q8 són els següents: ús previst en entorns clínics, via d'administració, forma farmacèutica, sistemes d'alliberació, dosi, condicionament primari i secundari desitjat, alliberació del fàrmac i atributs que afecten les característiques farmacocinètiques (per exemple, dissolució, farmacodinàmica) adequats a la forma farmacèutica del medicament en desenvolupament, i per últim, criteris de qualitat del producte farmacèutic (per exemple, esterilitat, puresa, estabilitat i alliberament del fàrmac) adequats per al producte comercialitzat previst.

Com a exemple pràctic, a la Taula 3 es posa el QTPP de l'exemple que es seguirà en el present discurs. Aquesta taula, i tota la informació al llarg del discurs relacionada amb aquest exemple, està extreta de la tesi doctoral del Dr. Ronny Vargas Monge (referir-se a la bibliografia).

Taula 3. Definició del QTPP per la formulació de nanopartícules lipídiques per la vehiculització de siRNA a través de la BHE (continua a la pàgina següent).

Element del QTPP	Objectiu	Justificació
Tipus d'administració	Parenteral, intravenosa	Aquesta via permet una administració directa al torrent sanguini oferint un primer control sobre la distribució. Aquesta tècnica redueix la invasivitat associada a altres mètodes d'administració cap al SNC.
Forma farmacèutica	Solució col·loidal de nanopartícules	Aquesta forma farmacèutica facilita l'administració parenteral de solucions físicament estables, assegurant consistència en la dosi administrada.

Tipus de vector	Vector no viral. Nanopartícules lipídiques, NLC	Aquest tipus de vehicle presenta una menor immunogenicitat comparat amb altres tipus de vectors. Les nanopartícules lipídiques ofereixen un major grau de seguretat i biocompatibilitat que altres nanoestructures. La seva composició estructural proporciona una protecció robusta al siRNA, la qual cosa és crucial per a la seva estabilitat i posterior efectivitat de silenciament.
Lloc d'activitat	Sistema nerviós central	Objectiu estratègic del grup de recerca. Això es deu a l'impacte, prevalença i complexitat de les malalties del SNC. Les nanopartícules representen una solució prometedora per superar els desafiaments de transport imposats per la BHE.
Tipus de direccionament (targeting)	Direccionament (targeting) actiu amb pèptids en superfície	El direccionament actiu ofereix un major control i reproductibilitat en l'acumulació de nanopartícules, i una major especificitat en poder ser dirigit a cèl·lules o receptors específics.
Indicació terapèutica	Silenciament genètic	D'acord amb els objectius estratègics i experiència prèvia del grup. A més, aquest tipus de teràpies permetrien modular l'expressió de gens específics implicats en patologies del SNC. El silenciament genètic ofereix el potencial d'abordar malalties sense tractament o de maneig limitat per teràpies convencionals.
Aparença	Compleix amb la monografia de la PhEur sobre partícules visibles (2.9.20) i subvisibles (2.9.19)	El compliment normatiu garanteix la qualitat i seguretat, minimitzant riscos d'irritació o reaccions adverses en l'administració parenteral.
Identificació de components	Identificar els components incorporats en la fórmula	Permet valorar la reproductibilitat del procés de fabricació, i també és una eina per avaluar la disponibilitat superficial de components clau per al procés de funcionalització per al direccionament actiu.
Mida de partícula	< 100 nm	És àmpliament acceptat que l'activitat <i>in vivo</i> de les nanopartícules depèn de la seva mida. Particularment, una mida inferior a 100 nm facilitaria el pas a través de la BHE.
Índex de polidispersitat	< 0,2	Un rang estret de mida de partícula és desitjable per a un efecte <i>in vivo</i> homogeni. La informació bibliogràfica indica que valors inferiors a 0,2 milloren els paràmetres de rendiment biològic de les nanopartícules.

Potencial zeta	> 10 mV < 40 mV	Segons la bibliografia, aquest valor de potencial zeta millora la interacció amb membranes biològiques, permet mantenir l'estabilitat col·loidal i millora la biocompatibilitat de les formulacions de nanopartícules.
Eficiència d'encapsulació	> 90%	Correspon al valor de referència per a l'encapsulació d'àcids nucleics en aquest tipus de fabricats amb lípids ionitzables. A més, aquesta eficiència permet maximitzar resultats amb un menor consum de material (siRNA).
Contingut de siRNA	Apte per a efecte de silenciament en teixit diana sense donar lloc a efectes adversos	La quantitat de siRNA ha de ser calibrada per garantir una resposta biològica eficaç, sense excedir-se o ser insuficient. Això requereix una avaluació detallada de la resposta en termes de la quantitat (a determinar en etapes posteriors).
Eficiència de transfecció <i>in vitro</i>	> 90% de cèl·lules objectiu	Un percentatge elevat de transfecció demostra la capacitat del vehicle per assolir i entrar en cèl·lules diana. Aquesta característica d'alta eficiència de transfecció estableix la validesa per, posteriorment, avaluar el silenciament gènic.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Bloquejar o reduir l'expressió d'un gen específic	El compliment d'aquest atribut és fonamental per assolir un dels objectius principals del projecte. Amb aquest atribut s'observa l'impacte inhibitori i es valida l'eficàcia del vehicle per protegir i alliberar el siRNA, establint una base sòlida per avançar cap a estudis preclínics en animals.
Permeabilitat cap al cervell	Formulació capaç de creuar la BHE	La capacitat de creuar la BHE correspon a l'objectiu i repte principal d'aquest projecte de recerca. El compliment d'aquest atribut és crucial no només per al transport de siRNA cap al SNC, sinó per establir una base per vehicular de manera efectiva molècules terapèutiques per tractar trastorns neurodegeneratius, desordres psiquiàtrics i tumors cerebrals.
Esterilitat	Compleix amb la monografia de la PhEur sobre esterilitat (2.6.1)	L'esterilitat és requerida per assegurar la bioseguretat minimitzant el risc per al pacient o els subjectes d'estudi.

Absència de citotoxicitat	Biocompatible	Com que les nanopartícules tenen una citotoxicitat intrínseca, és important assegurar la seva biocompatibilitat en les concentracions administrades. Per tant, s'ha de garantir que no es produeixin reaccions tòxiques en els cultius i organismes d'assaig a les concentracions requerides per observar efecte terapèutic i biodistribució.
Estabilitat	Mínim un mes	Una estabilitat d'almenys un mes assegura la seva utilitat per a les aplicacions durant les fases preliminars dels estudis preclínic. En cas de resultats prometedors per a aplicacions clíniques, es faran estudis addicionals per optimitzar la formulació i estendre la vida útil, realitzant una reformulació i un replantejament del QTPP (possiblement redefinint la forma farmacèutica final i afegint estudis de liofilització).
Condicions d'emmagatzematge	Entre 2 i 8 °C	Assegurar condicions d'estabilitat dins d'aquest rang de temperatura redueix l'estès fisicoquímic de la formulació. També facilita la gestió logística pel manteniment de mostres durant els assajos preclínic.

2.2. Atributs Crítics de Qualitat (CQA)

El següent pas que fa la ICHQ8 és definir els *Critical Quality Attributes* (CQA). Aquests són totes aquelles propietats o característiques físiques, químiques, biològiques o microbiològiques que haurien d'estar dins d'uns límits, rangs o distribució apropiats, per tal de poder assegurar la qualitat del producte requerida i desitjada. Els CQA poden fer referència tant a propietats dels principis actius, com dels excipients, materials intermedis generats en el procés (per exemple, un granulat previ a la seva compressió) o al medicament final. Exemples de CQA a nivell de principi actiu o excipient podrien ser, per exemple, la mida de partícula o la densitat aparent. A nivell de medicament, podria ser la uniformitat de contingut o el pH de la formulació a desenvolupar.

Així, aquests CQA són els que haurem d'identificar i definir per tal de poder saber què avaluar i controlar com a resposta durant el procés de desenvolupament. Per portar-ho a terme, el que es fa normalment

és confeccionar un llistat de tots els atributs de qualitat, i mitjançant un *Quality Risk Management*, basat en el coneixement previ, experiència o en proves experimentals, s'identifiquen amb la corresponent justificació aquells que són crítics en el medicament que es vol desenvolupar, essent els crítics aquells que, si varien significativament, impacten clarament a la qualitat del producte. Aquells que es considerin crítics, i que per tant seran CQA, seran els atributs que s'utilitzaran al llarg del desenvolupament per comprovar si les proves de formulació i/o procés donen com a resultat un medicament que compleixi els requisits, que recordem que en part estaran definits en el QTPP. Per tant, queda palès que els CQA estaran directament relacionats amb el QTPP definit prèviament. Dit de forma abreujada, tenir clar un QTPP ajudarà a identificar aquells CQA que hem de monitoritzar durant tot el desenvolupament. Per exemple, si en el QTPP definim un comprimit que volem que alliberi el més ràpidament el principi actiu a l'estómac perquè pugui solubilitzar-se, absorbir-se i fer l'efecte terapèutic el més ràpidament possible, els CQA que podrien estar relacionats serien el temps de disgregació i el perfil de dissolució a pH de 1,2. És important tenir clar que la llista de potencials CQAs poden ser modificats a mesura que el coneixement del nostre producte i procés va augmentant durant el desenvolupament.

A continuació, s'indiquen els CQA de l'exemple que s'està utilitzant per aquest discurs. Com en el cas del QTPP, els CQAs es van definir recolzats per una extensa recerca bibliogràfica i per l'experiència prèvia del nostre grup d'investigació, i basant-se en els atributs de qualitat que creiem que podien impactar en el QTPP per tal de determinar si aquests atributs són crítics o no. Els CQA identificats serien els següents:

- Aparència
- Identificació dels components
- Mida de partícula
- Índex de Polidispersitat (PDI)
- Potencial Zeta
- Eficiència d'encapsulació
- Contingut de siRNA
- Eficiència de transfecció *in vitro*
- Capacitat de silenciament *in vitro*

- Permeabilitat al cervell
- Citotoxicitat
- Seguretat en animals

2.3. Risk Assessment (RA)

El RA és una eina científica molt utilitzada en el món farmacèutic, i que està descrita en la ICH Q9. Com s'ha comentat anteriorment, aquesta ICH va ser explicada en aquesta mateixa casa el 9 de setembre de 2024 per la Dra. Maria Jesús Alonso durant el seu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent. En l'aplicació del RA en el QbD, aquesta eina pot ajudar a identificar quins atributs de material i paràmetres de procés poden tenir potencialment un efecte en els CQA del producte. Així, la ICH Q8 recomana aplicar aquesta eina de RA a l'inici del desenvolupament galènic, i repetir-lo tantes vegades com faci falta a mesura que es va obtenint informació i coneixement del producte. El RA inicial està basat en el coneixement previ del producte i en uns resultats inicials experimentals.

Per aplicar aquesta eina, el primer pas és identificar els atributs crítics de material (CMA), i els paràmetres crítics de procés (CPP). Per tant, s'identifiquen aquelles variables de partida i es categoritzen segons si tenen un risc alt, mitjà o baix en els CQA prèviament identificats. Primer, s'identifiquen les variables de material i formulació. Per una banda, podria ser les característiques de l'API, tal com la mida de partícula, la densitat aparent o el polimorf, si posem un exemple a aplicar en comprimits. Sobre característiques de la formulació, es podria parlar sobre quin grau de cel·lulosa microcristal·lina es vol fer servir (PH 101 o PH102, per exemple), el % de estearat de magnesi, o el % de disgregant, per exemple. Posteriorment, s'identifiquen les variables de procés. Un altre cop, si fem referència al procés de compressió, podríem parlar de la força de compressió, l'aplicació o no de precompressió, la velocitat de la màquina, o la velocitat de les pales de càrrega o filomàtic, per exemple. Un cop identificades totes les variables de procés, es categoritzen segons si tenen un impacte alt, mig o baix en els CQA prèviament identificats, tot degudament justificat. Un cop acabat aquest procés, s'identifiquen aquelles variables que tenen un risc alt en un o més CQA, i durant el desenvolupament es faran

proves per avaluar l'impacte real d'aquestes variables en la qualitat del producte, per tal de comprovar si realment tenen un impacte alt (o no), i si podem definir un espai de disseny per tal de controlar-los. Al final, l'objectiu és aconseguir un nivell superior de coneixement i enteniment del procés.

Seguint l'exemple fet en el nostre grup de recerca, a la Taula 4 i Taula 5 es mostren les anàlisis de riscos pels paràmetres de formulació i procés identificats en la fabricació de nanopartícules lipídiques per vehiculitzar RNA a través de la BBB. Les justificacions s'adjunten a la secció d'Annexes, de la Taula S1 a la Taula S14.

Taula 4. Anàlisi de riscos per paràmetres de formulació de nanopartícules lipídiques per la vehiculització de siRNA a través de la BHE.

CQA	Paràmetres de formulació								
	Composició general de la fase lipídica	Lípid maleimida		Agent de funcionalització			Solucions també per fabricació i purificació		Quantitat de siRNA a incorporar
		Tipus	%	Tipus	Proporció maleimida/pèptid	Composició del Medi d'incubació	Composició	pH	
Aparença	Mig	Baix	Baix	Mig	Mig	Mig	Alt	Alt	Baix
Identificació de components	Alt	Alt	Mig	Alt	Baix	Baix	Baix	Baix	Mig
Mida de partícula	Alt	Baix	Baix	Mig	Mig	Mig	Alt	Alt	Mig
Índex de polidispersitat (PDI)	Alt	Baix	Baix	Baix	Baix	Baix	Alt	Alt	Baix
Potencial zeta	Alt	Alt	Alt	Alt	Alt	Alt	Alt	Alt	Baix
Eficiència d'encapsulació	Alt	Baix	Baix	Baix	Baix	Baix	Mig	Alt	Alt
Contingut de siRNA	Mig	Baix	Baix	Baix	Baix	Baix	Mig	Alt	Alt
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Alt	Mig	Alt	Alt	Alt	Alt	Baix	Alt	Baix
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Alt	Mig	Alt	Alt	Alt	Alt	Mig	Alt	Alt
Permeabilitat cap al cervell	Mig	Alt	Alt	Alt	Alt	Alt	Baix	Mig	Baix
Citotoxicitat	Alt	Baix	Baix	Mig	Mig	Mig	Baix	Baix	Baix
Seguretat en animals	Alt	Baix	Baix	Mig	Mig	Mig	Mig	Mig	Baix

Taula 5. Anàlisi de riscos per paràmetres de procés de nanopartícules lipídiques per la vehiculització de siRNA a través de la BHE.

CQA	Paràmetres de procés					
	Barreja microfluidica			Diàlisi / purificació		Temps d'incubació (per funcionalizació)
	Flux total	Proporció de flux	Tipus i disseny del xip de barreja	Execució de diàlisi	Duració del protocol de purificació	
Aparença	Alt	Alt	Mig	Alt	Mig	Mig
Identificació de components	Baix	Baix	Baix	Baix	Baix	Mig
Mida de partícula	Alt	Alt	Alt	Alt	Mig	Mig
Índex de polidispersitat (PDI)	Alt	Alt	Alt	Alt	Mig	Mig
Potencial zeta	Mig	Mig	Mig	Alt	Mig	Alt
Eficiència d'encapsulació	Mig	Mig	Mig	Baix	Mig	Mig
Contingut de siRNA	Mig	Mig	Mig	Baix	Alt	Mig
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Baix	Baix	Baix	Mig	Baix	Mig
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Baix	Baix	Baix	Mig	Mig	Mig
Permeabilitat cap al cervell	Mig	Mig	Mig	Mig	Mig	Alt
Citotoxicitat	Baix	Baix	Baix	Alt	Mig	Mig
Seguretat en animals	Baix	Baix	Baix	Alt	Mig	Mig

2.4. Espai de disseny i Disseny d'Experiments (DoE)

L'espai de disseny podria ser definit com l'interval multidimensional que combina els paràmetres del procés i els atributs del producte que assegurin la qualitat. És a dir, defineix la relació que hi ha entre els inputs del procés (CMA i CPP) i els CQA. Aquest espai de disseny podrà ser definit només si durant el desenvolupament es fan certes proves i anàlisi estadístic per donar suport a la seva definició. Per tant, esdevé de vital importància que des d'un bon inici es tinguin ben definides les variables que tenen un potencial risc elevat a afectar en els CQA del producte, i els estudis vagin dirigits a explicar l'impacte real. Una mala anàlisi de riscos inicials conduirà a invertir molt de temps en realitzar estudis en inputs de procés que realment no tenien un impacte en els CQA. Encara més important, un mal disseny dels experiments a realitzar donarà uns resultats no fiables.

Així, tot aquest procés i experiments per definir l'espai de disseny han d'estar descrits en el registre del medicament quan es presenti a les autoritats, com es veurà més endavant. A més, el coneixement guanyat durant els estudis realitzats també han d'estar descrits en la submissió. En altres paraules, es necessita presentar els resultats i l'anàlisi estadística de les dades que justifiquin l'espai de disseny que es voldrà presentar. Per últim, els paràmetres de procés i atributs de materials que no han estat modificats durant el desenvolupament s'hauran de remarcar i justificar.

Un cop identificades les variables crítiques de material i procés, com podem definir una sèrie de proves experimentals per tal de conèixer el seu impacte en els CQA? I encara més important, com ho podem fer de forma ràpida, eficient, i gastant el mínim de recursos possible? Per realitzar aquesta part, que és aquella que té un impacte econòmic més important per l'empresa, sembla evident que el clàssic “un sol factor a la vegada” (OFAT; *one-factor-at-a-time*) no seria ni molt menys una forma de treballar eficient. Aquí és on prenen molta importància les eines matemàtiques i estadístiques que els farmacèutics/ques hauríem de conèixer i saber aplicar. En concret, l'eina més emprada per encarar aquesta part del QbD és el Disseny d'Experiments (DoE; *Design of Experiments*). El DoE és una eina sistemàtica que permet planificar i executar l'estudi dels CMA i CPP a partir d'un disseny

determinat. Aquesta metodologia facilita la recopilació d'informació sobre el comportament dels CQA davant diferents configuracions de CMA o CPP. Mitjançant estudis estructurats d'*screening* i optimització, el DoE permet obtenir interferències significatives, inclòs amb un nombre més reduït d'experiments que el clàssic prova/error. Això, que a primeres sembla molt més complex, i sobretot costós a nivell de temps i diners per l'empresa, a la llarga redueix els *timings* del desenvolupament i els recursos invertits, mentre que augmenta de forma molt significativa el coneixement que s'obté en l'avaluació de les respostes i resultats. Ara bé, uns DoEs mal plantejats o una anàlisi estadística mal aplicada pot donar lloc a conclusions errònies, i llavors s'haurà invertit un temps i diners sense retorn en coneixement del producte a desenvolupar. Per tant, sembla evident que una bona formació dels galènics del present i futur esdevé clau per tal de poder aplicar de forma correcta totes aquestes eines que s'estan explicant en aquest discurs. A continuació, s'explicarà de forma resumida la diferència entre els DoEs de *screening* i els d'optimització.

2.4.1. Disseys d'experiments (DoE) d'*screening* i d'optimització

Per una banda, es pot plantejar aplicar en el desenvolupament de nous medicaments DoEs d'*screening*. El seu objectiu és, a partir d'una anàlisi de riscos inicial, confirmar amb dades experimentals quins factors o variables tenen un impacte significatiu en els CQAs d'aquell medicament en concret que s'està desenvolupant. Per tant, és una eina que s'aplica a les primeres etapes del desenvolupament galènic. A diferència d'altres estratègies més lentes i menys eficients, com el mètode OFAT, el DoE d'*screening* permet explorar diversos factors simultàniament, el que comporta un estalvi considerable de temps i recursos si s'aplica correctament. A nivell de dissenys, són típics els dissenys factorials fraccionats i els dissenys de Plackett-Burman. Tots dos dissenys són ideals per avaluar un gran nombre de factors amb un nombre relativament petit d'experiments. Per tant, per exemple, si tenim 6 factors identificats en el RA inicial que podrien tenir un impacte alt en els meus CQA, faig una sèrie d'experiments inicials veient diferents combinacions dels 6 factors, per veure quins són els que realment tenen un impacte crític en els meus CQA. Però el que és important és que no farem experiments provant totes les combinacions de les

6 variables, ja que serien masses experiments. Per exemple, si per cada variable vull estudiar dos nivells, això suposaria 64 experiments. Això seria un disseny factorial complet de 26, on el 2 representa el nombre de nivells per variable, i el 6 el nombre de variables a estudiar. Així, sembla evident que és impossible fer 64 experiments, ja que suposarien diversos mesos de durada i molts diners invertits. Per això, en el DoE d'*screening* s'aplica un disseny factorial fraccionat o un disseny de Placket-Burman, on no s'estudien totes les combinacions possibles (Figura 2, panell 1). Així, per exemple, amb la realització de 6, 12 o 18 experiments on es proven diferents combinacions de les 6 variables, es poden obtenir uns resultats suficients perquè, amb una anàlisi estadística correcta, puguem determinar quines d'aquests 6 variables són les que realment m'estan tenint un impacte alt en els meus CQA. Tot i això, s'han de fer varies consideracions:

1. Es recomana que les proves a realitzar es seleccionin amb l'ajuda de programes estadístics experts i especialitzats en aquest camp. Així, en aquests programes es poden introduir totes les variables que es volen estudiar, els nivells i les respostes (CQA). El mateix programa farà una proposta de nombre d'assajos segons la fiabilitat que es vulgui dels resultats, i les combinacions a provar. Aquestes combinacions consideren més d'una variable per experiment, per tant s'estudien moltes variables a la vegada.
2. Quants més experiments es facin, més fiabilitat tindran les conclusions que s'extrauran després de l'anàlisi estadística. De fet, els programes estadístics que s'utilitzen diuen quina fiabilitat tindran aquests resultats amb el nombre d'experiments fets (per exemple, un 70, 80 o 90%). S'ha de trobar el compromís entre fiabilitat i nombre d'experiments per tal de poder avançar el desenvolupament galènic de forma eficient.

Un bon plantejament del DoE d'*screening* i una bona anàlisi estadística permetran obtenir uns resultats i unes conclusions fiables, i ajudarà a la presa de decisions per tal de continuar el desenvolupament. Efectivament, després d'aquest DoE d'*screening* es podran identificar quins 2 o 3 factors dels 6 estudiats són els que realment impacten de forma més crítica en els CQA. Per tant, a les següents fases es centraran els experiments en estudiar aquests 2 o 3 factors crítics, i no pas

els 6 identificats inicialment. Ara bé, és evident que un mal plantejament des d'un inici del DoE, o una mala anàlisi estadística, conduirà a unes conclusions errònies, i per tant s'haurà fet una inversió de temps i diners que no hauran donat bons fruits. En conclusió, una mala aplicació dels DoEs d'*screening* pot comportar un augment del temps de desenvolupament i dels costos, ja que s'haurà de tornar a començar el procés. Per altra banda, una bona aplicació reduirà els temps i els costos, a més que no hi haurà aquella sensació de “perdre el temps” com quan es fa l'estratègia OFAT, on si no dones amb la “tecla” correcta, el desenvolupament es pot allargar àdhuc anys, ja que no tens una guia científica i estadística que t'estigui justificant els experiments que s'estan duent a terme de forma completament objectiva.

Un cop completada aquesta fase, el desenvolupament es pot moure a la següent etapa d'optimització, on es busca la millor combinació possible de les variables crítiques identificades prèviament en el DoE d'*screening* per tal d'obtenir els resultats desitjats, i tenir els CQA controlats per tal que compleixin especificacions. Això es farà mitjançant un DoE d'optimització. A diferència del DoE d'*screening*, on l'objectiu era identificar, després del RA, quines variables eren les realment importants pel seu efecte en els CQA, en el DoE d'optimització s'estudia com aquests factors interactuen entre ells i com influeixen de manera conjunta sobre les respostes desitjades.

En el DoE d'optimització sí que és important estudiar profundament les interaccions entre les variables; per tant s'hauran de provar totes les combinacions possibles. Per això, idealment no s'haurien d'estudiar moltes variables, ja que sinó els estudis es poden allargar durant molts mesos amb la inversió econòmica corresponent. Un bon DoE d'optimització permetrà detectar no només efectes lineals entre les variables, sinó també curvatures, que normalment s'escapen si no es realitza aquest tipus d'estudis. En aquest cas, la metodologia recomanada seria la de resposta de superfícies (RSM).

La RSM és l'eina més recomanada per optimitzar i fer robust el producte desenvolupat. Aquesta eina, que normalment es coneixen per noms específics, com el disseny Box-Behnken o el Central Composite Design (CCD), és especialment útil quan es detecten curvatures en les interaccions entre les variables. De fet, alguns dissenys de RSM poden considerar-se com uns dissenys factorials complets de dos ni-

vells per cada factor (per tant, un 2^2 o 2^3 , depenent del nombre de variables), però amb punts centrals i axials per mostrejar nivells addicionals sense necessitat de realitzar un disseny factorial complet en tots els nivells (Figura 2, panells 2 i 3). Els punts centrals són aquells que representen les condicions centrals de l'experiment, és a dir, el punt mig entre els 2 nivells a estudiar de cada variable. Per altra banda, els punts axials són punts fora del cub factorial a estudiar, i són claus per poder detectar efectes de curvatura de forma més eficient. En definitiva, seria com fer un disseny factorial de 2 nivells afegint punts axials i punts centrals replicats, el que serien 4 experiments dels punts factorials (2^2), 4 punts axials ($-\alpha 0$), ($+\alpha 0$), ($0, -\alpha$), ($0, +\alpha$), i entre 3 i 5 repeticions del punt central (0,0). Tot plegat serien entre 9 i 13 experiments. Una altra alternativa, tot i menys recomanable, seria fer un estudi de 3 nivells, on el punt central dels nivells siguin les condicions corresponents mig dels dos extrems. Això, amb dues variables, voldria dir 9 experiments (3^2).

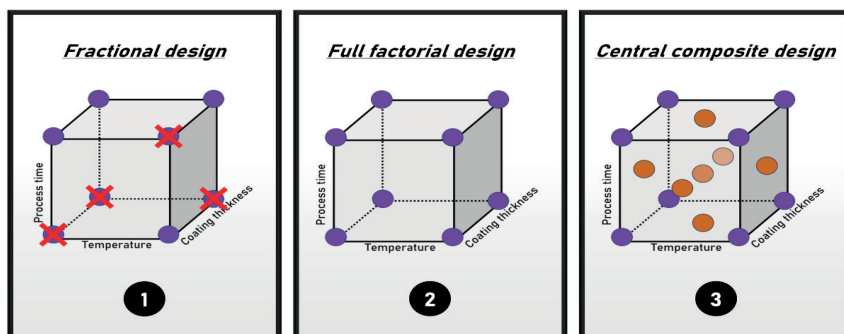


Figura 2. Diferents metodologies per plantejar DoEs: 1) Disseny factorial fraccionat, 2) Disseny factorial complet, i 3) Central Composite Design (imatge extreta de <https://www.experimentaldesignhub.com/blog/advanced-doe-plans-part-1/>).

Com a mode d'exemple, i seguint el cas plantejat que va ser el tema principal de la tesi doctoral del Dr. Ronny Vargas Monge, a la Figura 3 i la Figura S1 (annexes) es mostren part dels resultats després de l'anàlisi estadística corresponents als DoEs plantejats en la investigació. Aquesta recerca va donar lloc a la detecció de que la diàlisi era un paràmetre crític de procés, fet que no havia estat descrit prèviament

en la bibliografia i en l'estat de l'art. De fet, era una part del procés de fabricació a la qual s'acostumava a no donar importància. Sense el desenvolupament realitzat segons ICH Q8 i l'aplicació de les eines de RA i DoEs aquest resultat hagués passat del tot inadvertit pel grup d'investigació. Aquest descobriment va ser publicat l'any 2023 a la prestigiosa revista indexada *Colloid and Interface Science Communications* (Vargas et al, Coll Int Sci Comm, 2023).

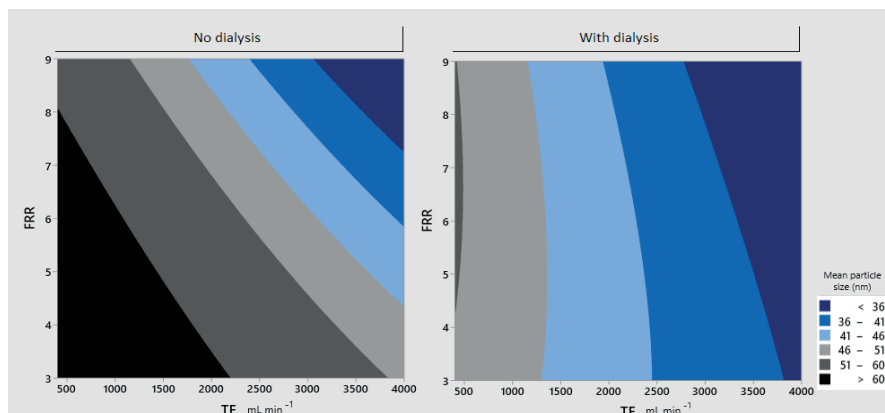


Figura 3. Gràfic de contorn de la distribució de la mida de partícula de les nanopartícules lipídiques. La realització de la diàlisi canvia l'efecte combinat del flux total (TF) i la relació de cabal (FRR) sobre la mida de les nanopartícules. El procés de purificació implica una mida mitjana de partícules més baixa i una influència reduïda del valor FRR.

En conclusió, totes aquestes eines i models matemàtics permetran dues coses: i) optimitzar les condicions de fabricació per tal que les respostes (CQA) donin els resultats més òptims de forma robusta (dintre d'especificacions), i ii) donar fórmules matemàtiques que permeten predir respostes amb condicions hipotètiques no testades experimentalment, així com per entendre com petits canvis en els factors estudiats poden afectar en els CQA. Dit d'una altra manera, tot això ens permetrà definir l'espai de disseny, és a dir, aquell espai multi-dimensional de condicions de procés dins del qual es garanteix que el producte complirà amb les especificacions de qualitat establertes. Si durant l'estudi s'ha demostrat que les variables afecten de forma crítica als CQA, i que petits canvis d'aquestes variables donen com a resposta un producte fora d'especificacions, ja se sabrà que aquestes variables hauran d'estar monitoritzades durant la fabricació dels lots comercials, i que no es pot permetre que se surtin dels límits esta-

blerts. Això assegurarà un lots de qualitat amb una taxa molt baixa (o inexistent) de rebutjos.

2.4.2. Repercussions reguladores de l'Espai de Disseny

Tot aquest procés fins al moment descrit té com a objectiu conèixer molt millor la teva formulació i el teu procés de fabricació. Ara bé, quines avantatges té treballar d'aquesta forma durant el desenvolupament? La primera avantatge és evident: desenvolupar un medicament de forma que coneguis perfectament la teva formulació i procés de fabricació donarà com a resultat un producte robust, que en els lots comercial donarà sempre, o pràcticament sempre, uns resultats dintre d'especificacions. Per tant, es redueixen al mínim el nombre de lots rebutjats per problemes en la fórmula o fabricació. Ara bé, la segona avantatge és encara més sucosa per la indústria: tenir un medicament desenvolupat al complet mitjançant les eines del QbD pot permetre potencialment fer canvis en la formulació i/o procés de fabricació post-aprovació sense necessitat d'obrir desviacions ni notificar-ho a l'agència reguladora pertinent. Ara bé, per arribar a aquest punt fan falta aplicacions completes de la ICH Q8, fet que no és molt habitual encara en l'actualitat. Per fer això realitat, s'han de complir una sèrie de condicions, que s'explicaran a continuació.

Primer de tot, i com a requisit essencial, en el mòdul 3.2.P.2 del registre del medicament s'ha d'explicar en detall que s'ha treballat mitjançant QbD, aplicant les eines prèviament descrites. Així, s'hauran de detallar els espais de disseny en termes de rangs de CMA i CPPs, o encara millor, mitjançant complexes equacions matemàtiques que relacionin les variables. La ICH Q8 també contempla poder aportar una anàlisi de dades històriques que donin suport i contribueixin a l'espai de disseny establert. Referent a la presentació dels espais de disseny, la mateixa ICH Q8 diu que presentar els espais de disseny per separat per cada variable és normalment més fàcil i simple que les equacions matemàtiques complexes que relacionin totes les variables. Ara bé, també descriu que aquestes equacions més complexes normalment aporten una flexibilitat operacional superior.

Segon, la ICH Q8 especifica que quan es descriguin els espais de disseny, l'empresa hauria de considerar el tipus de flexibilitat ope-

racional que desitgi. Dit d'una altra forma, la ICH diu que l'espai de disseny es pot desenvolupar a qualsevol escala, sigui laboratori, pilot o industrial. Ara bé, que no és acceptable justificar un espai de disseny a nivell industrial si s'ha desenvolupat a nivell de laboratori, a no ser que estigui degudament justificat. En altres paraules, l'empresa ha de justificar la rellevància de l'espai de disseny desenvolupat a petita escala o a escala pilot en relació a l'espai de disseny proposat a nivell industrial durant la fabricació comercial, i discutir els potencials riscos en el procés d'escalat. Així, si es proposa que l'espai de disseny descrit és aplicable a diferents escales de fabricació, s'haurà de descriure aquest espai en termes que posin de rellevància la independència del paràmetre a l'escala del lot. Exemples que podrien encaixar en aquest escenari podrien ser alguns paràmetres de la formulació, com ara el tipus de cel·lulosa microcristal·lina a utilitzar, el percentatge de disgregant o la concentració de la solució aglutinant si es tracta d'un procés d'obtenció de comprimits prèvia granulació per via humida. Per altra banda, els paràmetres de procés són difícils de justificar entre escales, ja que els rangs dependran de cada equip, i aquest es veu influenciat pel model i escala de fabricació. Una recomanació de la ICH Q8 seria buscar variables que siguin independents a l'escala, com per exemple el “shear rate” en un procés de barreja, més que no pas la velocitat de barreja. També podria ser recomanable expressar els resultats amb variables adimensionals o models que incloguin l'escala del lot.

Tercer, la ICH Q8 comenta que pot ser útil explorar i determinar els límits reals de fracàs, és a dir, aquell límit a partir del qual aquell CPP o CMA ja no dona un producte de qualitat, ja que algun dels CQAs ha caigut fora d'especificacions. Tot i que la mateixa ICH diu que determinar i demostrar aquests límits de fracàs no és essencial per establir els espais de disseny, és recomanat trobar-los.

Per últim, la ICH Q8 fa molt d'èmfasi en que no s'ha de confondre els termes “espai de disseny” i “rangs d'acceptabilitat demostrats” (*proven acceptable ranges*). Mentre l'espai de disseny és una combinació multidimensional d'interaccions de les variables estudiades (CMA i CPP) que han demostrat donar un producte de qualitat, els rangs d'acceptabilitat demostrats són uns rangs que descriuen que en aquest interval descrit el resultat serà un producte que compleix amb

els criteris de qualitat, sempre i quan la resta de paràmetres es mantinguin constants. És a dir, mentre l'espai de disseny relaciona totes les variables, el rang d'acceptabilitat demostrat es basa en mantenir totes les variables constants menys la que s'està estudiant, i per tant no s'ha descrit la seva relació amb les altres variables dintre d'aquest rang. Si bé és cert que la ICH Q8 descriu que els rangs d'acceptabilitat demostrats poden aportar un coneixement útil sobre el procés, no es poden extrapolar en un espai de disseny, i per tant no donaran flexibilitat reguladora.

Així, si realment s'ha aconseguit desenvolupar un medicament definint de forma clara i demostrada uns espais de disseny correcte, la ICH Q8 descriu que, un cop aprovat el medicament i els espais de disseny descrits en el registre, fabricar dintre els límits dels espais de disseny no es consideraran canvis, evitant així haver d'obrir desviacions ni notificar a l'organisme regulador pertinent sobre cap canvi a realitzar. Ara bé, treballar fora de l'espai de disseny es considerarà un canvi, havent d'iniciar un procés de canvi post-aprovació del procés de fabricació del medicament.

Com a conclusió, sembla evident les avantatges que aporta treballar completament sota la ICH Q8 a nivell regulador. Ara bé, val a dir que arribar al punt de poder definir espais de disseny i no rangs d'acceptabilitat demostrats és difícil. De fet, la major part d'empreses aconsegueixen definir aquests darrers, i per això medicaments que hagin aconseguit la flexibilitat reguladora explicada continuen sent la minoria dels registres presentats.

2.5. Estratègia de control

Un cop s'han aplicat totes les eines prèviament descrites per tal de poder descriure amb èxit els espais de disseny del procés de fabricació del medicament, la ICH Q8 dedica un apartat a l'estratègia de control. Aquesta estratègia és un component fonamental en la gestió de la qualitat en la indústria farmacèutica. Així, implica la implementació de mesures i procediments durant la fabricació dels medicaments per tal d'assegurar la qualitat del medicament final. Tot això és obligat descriure-ho en la secció P.2 del dossier a presentar a les

entitats reguladores, tal com s'explicarà més endavant. Clàssicament, les estratègies de control es fonamentaven en els controls en procés (IPC; *in-process controls*) i els controls de l'API i excipients rebuts per part del proveïdor, així com dels materials intermedis (per exemple, un granulat previ a compressió) i el material de condicionament. Ara bé, cada cop més es recomana la implementació d'altres eines PAT (*Process Analytical Technology*) per tal de poder tenir estratègies de control més fiables i exhaustives. Al final, la ICH Q8 explica que les eines i controls establerts com a estratègia de control han d'estar basats en el coneixement previ generat durant el desenvolupament del medicament final, la seva formulació i el seu procés de fabricació, i per tant controlar mitjançant aquesta estratègia tots aquells CMA i CPP descrits com a crítics. Concretament, la ICH Q8 contempla, però no limita, les següents possibles estratègies de control:

- Control dels inputs dels materials de partida, basat en el coneixement del seu impacte en la qualitat del producte final. Això pot incloure, per exemple, el control de la mida de partícula o les densitats de l'API i/o algun excipient clau concret.
- Especificacions del producte.
- Controls per a les operacions unitàries que tenen un impacte en el processament posterior o en la qualitat del producte (per exemple, l'impacte de l'assecat en la degradació, o de la distribució de la mida de partícula del granulat en la dissolució).
- Controls en procés (IPCs).
- Monitoratge de certs paràmetres o variables en temps real, així com l'aplicació d'eines de predicció i/o intel·ligència artificial en temps real.

Per establir una bona estratègia de control serà clau partir d'un desenvolupament galènic dut a terme que segueixi les recomanacions de la ICH Q8 prèviament explicades, per tal de generar un coneixement exhaustiu del medicament, i així de poder identificar aquelles variables que impactaran en els CQAs del producte. Tots aquells CMA i CPP descrits com a crítics s'hauran d'estudiar a fons, per tal d'entendre el seu efecte a la perfecció sobre els CQA, i així poder definir unes estratègies de control adients per evitar que el producte resultant caigui fora d'especificacions. Si es defineix una estratègia de control que sigui fiable i robusta, es podria arribar al punt de poder minimitzar al

màxim l'anàlisi del producte final per comprovar la seva qualitat, ja que durant el procés de fabricació les estratègies de control hauran demostrat que el producte ja està donant la qualitat desitjada. A més, un complet coneixement del producte podria fer que el procés de fabricació fos flexible, per exemple, a algun CMA identificat com a crític. Per exemple, es podria fer un procés de barreja diferent depenent de la mida de partícula concret d'aquell lot d'API.

És important considerar l'aplicació de noves eines PAT per tal de poder definir l'estratègia de control, i que aquesta no estigui només fonamentada en els IPCs clàssics de la indústria farmacèutica. En aquest punt, és important introduir els analitzadors de procés (*process analyzers*). Aquest tipus d'eines PAT són instruments que permeten mesurar paràmetres crítics del medicament en temps reals durant la fabricació del lot. Així, serviran per poder monitoritzar en temps real el procés, i fins i tot poden servir per establir el final d'un determinat procés de fabricació, o per ajustar els paràmetres de procés en temps real segons sigui necessari per evitar producte fora d'especificacions. Per últim, poden reduir la necessitat de mostres i anàlisis de laboratori, accelerant els controls *go/no go* i els controls IPC.

Els analitzadors de procés es poden dividir en 3 categories segons la seva ubicació en el procés de fabricació:

- *At-line*: es requereix retirar una mostra del procés de fabricació i s'analitza a prop del procés.
- *On-line*: la mostra es desvia per analitzar-se, però després aquesta mateixa mostra torna al procés de fabricació. Un exemple seria una mostra d'un reactor on s'està preparant una solució aquosa, la qual es retira mitjançant un circuit i passa per un espectrofotòmetre per veure el percentatge d'API dissolt, i un cop llegit, la mostra torna al reactor.
- *In-line*: l'anàlisi es fa directament sobre el procés productiu, sense necessitat d'extreure mostra. Un exemple seria un pHmetre en línia en un reactor que llegeix el pH en temps real d'una solució aquosa.

La ICH Q8 introdueix la idea que, amb l'aplicació correcta i exhaustiva d'estratègies de control, es podria arribar a donar suport a l'alliberació en temps real (*real time release testing*). Per exemple,

la mateixa ICH exposa que l'assaig de disgregació podria servir per evitar fer els perfils de dissolució en formes farmacèutiques sòlides d'alliberació immediata que tinguin APIs d'elevada solubilitat. Un altre exemple que posa la guia és l'aplicació de l'assaig d'uniformitat de dosi en temps real, mitjançant l'ús d'una balança en línia acoblada a un lector NIR per mirar la superfície del comprimit per poder veure la uniformitat mitjançant IR dels components de la formulació. Això estalviaria haver de fer l'assaig en el producte final de la forma clàssica, ja que durant el procés es podria monitoritzar aquest paràmetre per comprovar que compleix especificacions. El que s'ha de tenir en compte és que l'alliberació en temps real pot substituir l'anàlisi del producte final, però no substitueix la revisió ni el control de qualitat establert per GMPs per tal de poder alliberar el lot.

Un altre punt que la ICH Q8 especifica que diferents estratègies de control son compatibles dintre del mateix procés de fabricació d'un medicament concret, mentre sigui explicat de forma clara en el registre del medicament. Per exemple, pot haver un element d'estratègia de control que es fonamenti en els assajos del producte final, mentre que un altre element pot dependre de l'anàlisi en temps real. Un exemple serien unes càpsules on s'analitzen el pes del 100% d'unitats durant el procés de fabricació, mentre que els perfils de dissolució es miraran en un control final de producte.

Per últim, la ICH Q8 diu que l'adopció de tots aquests principis fins ara explicats poden servir com a suport per justificar enfocaments alternatius per a l'establiment d'especificacions i criteris d'acceptació als descrit a les ICH Q6A i Q6B.

2.6. Gestió del cicle de vida del producte i millora contínua

La gestió del cicle de vida d'un medicament representa una peça clau dins de l'enfocament de QbD promogut per la ICH Q8. Efectivament, aquest concepte estableix que, durant el cicle de vida del medicament, les empreses farmacèutiques tenen oportunitats per implementar accions per tal de millorar la qualitat del producte, fent referència directa a la ICH Q10.

Si durant un període de temps hi ha una correcta i exhaustiva monitorització del procés de fabricació del medicament, es pot relacionar el rendiment del procés amb els paràmetres amb els que s'ha fabricat, així com comprovar i establir relacions amb l'espai de disseny descrit. Això pot incloure fer una anàlisi de tendències per guanyar coneixement amb els lots fabricats durant la producció rutinària d'un medicament en concret. Tot aquest coneixement generat i analitzat mitjançant models matemàtics pot permetre reforçar l'espai de disseny descrit en el moment del registre del medicament, o pel contrari, per poder fer ajustos que assegurin una major qualitat del medicament de cara a un futur.

Així, aquesta gestió del cicle de vida del medicament pot ajudar a ampliar, reduir i redefinir l'espai de disseny establert prèviament durant el desenvolupament i presentat al registre. Ara bé, canvis en els espais de disseny estan subjectes als requeriments reguladors de cada agència en concret, requerint notificacions o aprovacions segons la jurisdicció corresponent.

En conclusió, la gestió del cicle de vida del medicament dins de l'ICH Q8 promou una cultura de millora contínua, on les decisions es fonamenten en dades robustes reals de lots comercials, i on la qualitat del medicament és dissenyada i assegurada al llarg de tota la seva vida útil.

2.7. Presentació del desenvolupament farmacèutic fet per QbD en el Document Tècnic Comú (CTD)

A nivell regulador, el desenvolupament farmacèutic es presenta en la secció P.2 del mòdul 3 del CTD. La ICH Q8 especifica una sèrie de recomanacions sobre on incorporar cada part del QbD en aquesta secció. Si bé no deixen de ser recomanacions que es poden aplicar o no, sí que la ICH Q8 explica que l'empresa que presenta el registre ha d'indicar clarament on es pot trobar la diferent informació dintre d'aquesta secció P.2. Les recomanacions que fa són les següents:

- 1. Anàlisi de Riscos i desenvolupament de la formulació i el procés de fabricació:** Com a exemple, es proposa que els RA i les relacions entre els CMA i els CPP amb els CQAs poden ser

inclosos en les seccions P.2.1, P.2.2 i P.2.3. Per altra banda, els RA relacionant els paràmetres de fabricació amb els CQAs es poden incloure en la secció P.2.3.

2. **Espai de disseny:** aquesta part es pot dividir en tres:
 - a. Es recomana incloure aquesta informació al mateix lloc on es defineixi el procés de fabricació i els controls en procés, és a dir, a la secció P.3.3. Si es considera adient, es pot donar informació addicional en la secció P.3.4, secció on està inclosa l'explicació sobre els controls dels passos crítics i els productes intermedis.
 - b. La informació generada per poder establir aquests espais de disseny es poden explicar en les seccions P.2.1, P.2.2 i P.2.3, ja que és informació generada durant els estudis fets durant el desenvolupament de la fórmula i el procés de fabricació.
 - c. La relació entre els espais de disseny i les estratègies de control es poden discutir en la secció P.5.6, on s'inclouen les justificacions de les especificacions del medicament desenvolupat.
3. **Estratègies de control:** igual que en el punt anterior, aquesta informació es recomana d'incloure en la secció P.5.6. Ara bé, informació detallada sobre controls en procés i dels materials de partida hauran de ser també explicades en les seccions del CTD corresponents. Per exemple, inputs de l'API en la secció S, inputs dels excipients en la secció P.5, descripcions del procés de fabricació i controls en procés en la secció P.3.3, o controls dels passos crítics i productes intermedis en la secció P.3.4.
4. **Informació relativa a l'API:** si durant el desenvolupament es detecta que CQAs de l'API tenen un impacte en els CQA del medicament final, es recomana fer-ne una discussió en la secció P.2.1 del desenvolupament del medicament.

Capítol 3: Beneficis i desafiaments en l'aplicació de la ICH Q8

Un cop explicada la ICH Q8, i com es podria aplicar a la vida real, es farà una avaluació dels possibles beneficis de la seva implementació, així com quines són les dificultats i desafiaments per fer que això sigui una realitat cada cop més present en els desenvolupaments galènics actuals. Així, aquesta secció intentarà explicar aquests dos punts, per tal de que es pugui fer una valoració de si val la pena o no aplicar-la en la realitat de les empreses farmacèutiques catalanes.

3.1. Beneficis de la implementació de la ICH Q8

Tal com s'ha explicat anteriorment, les avantatges de la ICH Q8 estan relacionades amb la millora significativa de la qualitat dels medicaments que arriben al mercat, optimització dels processos de fabricació i assegurar el compliment regulador. A continuació, s'explicaran amb detall cadascun d'aquests punts.

3.1.1 Millora de la qualitat del producte

Desenvolupar un medicament aplicant des de bon inici el QbD ajuda a obtenir un producte del qual el coneixement que es té és molt més extens en comparació amb els desenvolupaments clàssics aplicant el OFAT. A més, assegurarà l'obtenció d'una fórmula i procés de fabricació robust, que assegurï que tots els lots fabricats compleixin les especificacions. Això té un impacte en els següents punts:

- *Disminució dels lots rebutjats*: un desenvolupament robust donarà lloc a productes que estiguin dintre d'especificacions de forma consistent entre lots, i que, per tant, el nombre de lots rebutjats seran molt menors.
- *Disminució de la retirada de lots*: si s'assegura que el medicament es fabrica per uns processos que donen de forma robusta la qualitat desitjada, s'assegura que no hi haurà retirades de lots causades per defectes de la qualitat independents d'errors humans.
- *Seguretat i eficàcia del medicament que arriba al mercat*: els

dos punts anteriors desemboquen en aquest punt final. Efectivament, el medicament desenvolupat serà tan robust, i hi haurà estratègies de control tan exhaustives i fiables que al final s'assegura que els medicaments que arriben al mercat tenen la qualitat requerida. És a dir, que els medicaments que el pacient es pren siguin segurs, eficaços i estables, que al cap i a la fi és l'objectiu fonamental de la farmàcia galènica.

3.1.2. Optimització del processos de fabricació

Si es poden descriure amb èxit uns espais de disseny, i no pas uns rangs d'acceptabilitat demostrats, això dona unes avantatges clares a nivell de la fabricació industrial:

- *Flexibilitat en la fabricació:* el fet de que es tingui un espai de disseny permet poder canviar les condicions de treball depenent d'algunes variables de procés i/o materials. Per exemple, es pot definir un procés de barreja diferent depenent de la mida de partícula de l'API. Això només és possible si el desenvolupament es fa sota QbD i es defineixen amb èxit els espais de disseny.
- *Eficàcia operativa i reducció de temps i costos:* l'aplicació de controls basats en l'anàlisi de riscos i de la monitorització en temps real dels processos de fabricació ajuda a evitar la dependència a l'anàlisi del producte final, així com implementa millores in situ en el procés que resulten en menys obertures de desviacions, per exemple. Tot això resulta en processos de fabricació més ràpids, reduint a la vegada la inversió econòmica. Un exemple de la millora de l'eficàcia operativa i reducció de costos està explicat en la tesi doctoral defensada pel Dr. Albert Galí Serra l'any 2015, on, mitjançant una anàlisi retrospectiva i l'aplicació de la ICH Q8, va poder reduir costos, directes i indirectes, en un procés de recobriment d'uns comprimits ja comercialitzats a nivell industrial.

3.1.3 Compliment regulador

Tal com s'ha comentat anteriorment, tot el desenvolupament fet segons QbD ha de quedar reflectit en el CTD presentat a les agències

reguladores pertinents. Aquestes agències veuen amb molt bons ulls que es facin els desenvolupaments segons ICH Q8, i encara que no és pas obligatori la seva aplicació, és altament recomanada per la Agència Europea del Medicament (EMA). A més, això ajudarà a l'aplicació de la ICH Q10 sobre la millora contínua.

3.2. Desafiaments per la implementació de la ICH Q8

Tot i els evidents beneficis d'aplicar la ICH Q8, és evident que molt poques empreses l'apliquen en la seva totalitat, i la majoria apliquen només una petita part per poder fer un registre on s'hagi aplicat una part del QbD. De fet, el que és més habitual és fer DoEs d'optimització, ja que molt poques empreses estan disposades a treballar mitjançant DoEs d'*screening*. Per exemple, a l'SDM, on fem desenvolupaments per moltes empreses farmacèutiques diferents, seguim treballant en la seva majoria inicialment per la metodologia OFAT, posteriorment fent DoEs d'optimització. Així, no ha estat fins a finals del 2024 que hem començat a fer desenvolupaments plantejats des de bon inici mitjançant DoEs de *screenings*. Fins i tot, alguna vegada ho hem plantejat als laboratoris, que ens han notificat que prefereixen treballar amb la forma clàssica de la metodologia OFAT seguit, si aplica, de DoEs d'optimització (tampoc no tots els laboratoris el volen fer). Per altra banda, l'aplicació dels analitzadors de procés també és quelcom que no és habitual veure en les fàbriques del nostre país, on la majoria d'IPCs són els clàssics, i es confia encara en el QbT. Es podria dir que hi hauria tres motius principals de la difícil aplicació del QbD en l'actualitat, que s'explicaran a continuació.

3.2.1. Resistència al canvi

Si hi ha quelcom que caracteritza a moltes empreses, siguin de l'àmbit públic o privat, farmacèutic o no, és que en tot moment tots hem escoltat allò de “que sempre s'ha fet així i ha anat bé, per tant millor no canviar-ho”. Aquesta resistència al canvi impedeix implementar noves eines de millora en qualsevol sector, quan a vegades es podria millorar la qualitat o eficiència d'un procés. Així, la implementació de la ICH Q8 en la seva totalitat no és una excepció, i es pot trobar amb una resistència al canvi en els departaments d'I+D de les empreses

farmacèutiques pel simple fet que estan acostumats a treballar mitjançant la metodologia OFAT.

3.2.2. Formació del personal

Relacionat amb el punt anterior, moltes vegades la resistència al canvi pot venir degut a un desconeixement de l'eina o metodologia nova que es vol introduir. En aquest cas, l'aplicació de la ICH Q8 requereix d'una formació molt concreta i profunda, sobretot en farmàcia galènica i estadística aplicada a la farmàcia.

Per una banda, per poder fer totes les anàlisis de riscos, i saber detectar les variables crítiques d'un desenvolupament, es requereix un ampli coneixement i experiència en la formulació galènica d'aquella forma farmacèutica en concret. Per altra banda, tenir unes bases profundes d'estadística aplicada a la farmàcia és vital per tal de poder plantejar i analitzar els DoEs, ja que un mal disseny i/o interpretació donaria lloc a conclusions errònies.

Tota aquesta formació malauradament no es dona a cap grau universitari de farmàcia de l'Estat Espanyol, i a molts pocs cursos de postgrau o màster. Per una banda, l'estadística que s'ensenya a la carrera de farmàcia de la UB es fa a 1r curs, i no contempla en el seu pla docent el plantejament de DoEs d'*screening* ni d'optimització, així com tampoc contempla les diferents metodologies per poder-los fer. També és cert que això seria interessant veure-ho als últims anys de carrera, on ja s'hagués explicat la ICH Q8, la qual cosa es fa a l'assignatura Farmàcia Galènica III de l'actual pla d'estudis del Grau de Farmàcia de Barcelona. De fet, cal remarcar que en el màster que dirigeixo amb el Dr. Josep Maria Suñé Negre sobre "Farmàcia Industrial i Galènica (FIG)" vam introduir fa 3 cursos acadèmics un mòdul exclusiu sobre ICH Q8, explicant amb detall com fer desenvolupaments galènics mitjançant QbD i aplicant DoEs. Aquest mòdul, d'una durada de 36 hores, inclou tant els coneixements galènics i estadístics, i està liderat per la Dra. Gemma Casadevall i el Sr. Miquel Romero, ambdós experts en l'aplicació de la ICH Q8. Aquest mòdul, tot i que encara l'hem de millorar i cada any anem introduint petits canvis per perfeccionar-lo, inclou una part teòrica i una part pràctica, on l'alumnat ha de fer un DoE de procés en uns comprimits de baixa dosi fabricats

per compressió directa. Així, el punt clau és trobar l'espai de disseny en el procés de barreja i compressió per tal d'obtenir una uniformitat de contingut que compleixi especificacions. Per altra banda, també destacar el postgrau “d'Aplicació Pràctica de l'Estadística en els Processos de la Indústria Farmacèutica i Afins”, dirigit per la Dra. Encarna Garcia i el Sr. Miquel Romero. En aquest postgrau es forma de manera profunda als professionals de la indústria farmacèutica en l'aplicació de l'estadística en diferents processos del medicament.

En conclusió, una formació del personal d'I+D és clau i fonamental per tal de poder aplicar correctament la ICH Q8. Si aquesta formació no existeix, tots els esforços de temps i econòmics invertits poden ser contraproductius, ja que una mala aplicació de la ICH Q8 dona lloc a conclusions errònies, fet que pot allargar i encarir el procés de desenvolupament d'un medicament. En canvi, una bona aplicació el farà més ràpid, econòmic i el medicament desenvolupat serà d'una qualitat molt superior.

3.2.3. Necessitat d'inversió en noves tecnologies

El tercer punt inclou la inversió de noves tecnologies per part de l'empresa. Per una banda, per poder plantejar i analitzar DoEs fa falta el següent:

- *Llicències per tot l'equip d'I+D de programes estadístics especialitzats*: per tal de plantejar i analitzar els DoEs per part de l'equip galènic, disposar d'aquests softwares és vital. Aquests programes no són gratuïts, i comprar les llicències és un pas necessari per tal de poder aplicar correctament la ICH Q8. Al mercat hi ha diversos softwares específics per aplicar a indústria farmacèutica.
- *Tenir uns equips a I+D instrumentalitzats*: per tal de poder analitzar les variables de procés i les respostes, es necessiten equips que puguin donar totes aquestes dades. Per exemple, una màquina de comprimir que no proporciona les forces de compressió, no es pot modificar la velocitat de la màquina, que no mesura el *dwell time* o no pot fer força de precompressió no serà apte per poder fer DoEs de compressió. Per tant, renovar els equips també és un requisit indispensable per aplicar la ICH Q8.

Per altra banda, per tal de poder aplicar les estratègies de control prèviament descrites també requereix una gran inversió al departament de producció. Efectivament, si es vol mesurar variables en línia, sigui la uniformitat d'una barreja o la humitat en línia d'un procés d'assecat, representarà una inversió en sondes NIR o Raman, per exemple. Aquests equips, que no són econòmics, a més s'han de validar a nivell informàtic, així que cal fer la validació de la relació entre la resposta que donen i les especificacions del producte que es volen proposar. Aquest procés no és fàcil, i requereix de nou inversió de temps, diners i formació del personal.

Capítol 4: Reflexió final i conclusions

Un dels meus mentors galènics, el Sr. Manel Roig, em va ensenyar que per ser un bon galènic és vital fer-se constantment una pregunta: Per què? El motiu està clar. Si ens volem dir científics, hem de saber el per què de les coses. És a dir, per què una barreja flueix millor si se li afegeix sílice col·loidal anhidre, per què l'amorfització ajuda a que un principi actiu cristal·lí administrat en una forma farmacèutica sòlida oral tingui millors nivells plasmàtics, per què les nanopartícules lipídiques amb lípids ionitzables han donat millor resultat que aquelles formulacions que tenen lípids catiònics. Aquesta base essencial de la farmàcia galènica, que no hem d'oblidar mai, és l'arrel del naixement de la ICH Q8: hem de desenvolupar els medicaments seguint un raonament científic, sabent el per què de tot el que fem, i coneixent el nostre procés de fabricació i la nostra fórmula a la perfecció.

Personalment, porto 10 anys treballant com a galènic, i en aquest temps he vist una evolució clara de l'aplicació de la ICH Q8. Si en els meus inicis molt poques empreses aplicaven cap part d'aquesta guia, i de fet era estrany escoltar parlar als galènics d'anàlisi de riscos o de fer DoEs d'optimització, l'any 2025 podem dir que el nombre d'empreses que apliquen les eines d'anàlisi de riscos i fan DoEs d'optimització és molt més elevat. Per tant, és evident que en 10 anys hem fet un creixement exponencial a nivell de l'aplicació de la ICH Q8. Ara bé, encara queda molt camí per recórrer, i poder definir clarament espais de disseny que permetin la flexibilitat reguladora és quelcom que encara poques empreses han aconseguit aplicar. Els següents passos seria que els galènics dels propers anys ens acostuméssim a treballar des de bon inici amb DoEs d'*screening*, i tenir una formació molt més sòlida en estadística aplicada al desenvolupament de medicaments. Per això, esdevé clau els papers de les universitats per tal d'aconseguir aquests reptes. No ens hem d'oblidar que tenim el privilegi de ser professors d'una carrera professionalitzadora, on el gran problema dels nostres estudiants és saber a quin camp es volen dedicar a l'acabar, si a investigació mitjançant un doctorat, si anar a la indústria farmacèutica i a quin departament, si fer el FIR o treballar en una oficina de farmàcia. Si parlem de la carrera de Farmàcia a la UB, tenim la sort d'estar en un ambient industrial envejable, ja que més del 55% de la indústria farmacèutica de l'estat espanyol està situada a Catalunya.

Per això, formar als estudiants en la indústria esdevé clau pel nostre sector, i és quelcom que les associacions d'estudiants i les empreses farmacèutiques ens demanen constantment. Explicar com aplicar la ICH Q8 a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona és clau per la seva aplicació real en les empreses del nostre país, i esdevenir així un país capdavanter en el sector farmacèutic.

Com a professor d'universitat vinculat a la indústria farmacèutica, em sento responsable d'aconseguir aquests reptes. He tingut com a exemples al meu avi i el meu pare, que han donat la seva vida professional a intentar formar els millors farmacèutics mitjançant l'excel·lència docent. En honor a ells, i dedicant-los aquest discurs d'entrada com a acadèmic corresponent, intentaré donar el millor de mi per fer arribar els coneixements que avui he explicat en aquest discurs en les meves tasques com a professor de la UB. Efectivament, explicar com fer els desenvolupaments galènics seguint les recomanacions de la ICH Q8 ha de ser un dels punts forts de les nostres assignatures en Farmàcia Galènica. Només així aconseguirem formar galènics que formulin els millors medicaments possibles, permetent l'arribada al mercat de medicaments amb les característiques que els pacients necessiten i es mereixen: medicaments segurs, eficaços i estables. Dit d'una altra manera, medicaments de qualitat.

Bibliografia

1. Alonso Pérez MJ: Avaluació de riscos de la qualitat en la indústria farmacèutica i afins. Discurs llegit en l'acte d'ingrés con Acadèmica Corresponent a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya el dia 9 de setembre de 2025. GAM Digital. Barcelona, 2025
2. Guia ICH Q8 (R2) "Pharmaceutical development – Scientific Guideline". Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline> i <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
3. Vargas Monge, Ronny. "Desarrollo de Nanopartículas Lipídicas para Vehiculizar siRNA a través de la Barrera Hematoencefálica" [Tesi Doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2025.
4. Galí Serra, Albert. "Optimización en la fabricación de medicamentos según ICH Q8, ICH Q9 y Q10: aplicación a comprimidos recubiertos mediante diseño experimentla de datos retrospectivos" [Tesi Doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2015.
5. Vargas R, Romero M, Berasategui T, Narváez-Narváez DA, Ramírez P, Nardi-Ricart A, García-Montoya E; Pérez-Lozano P; Suñé-Negre JM; Moreno-Castro C; Hernández-Munain C, Suñé C; Suñé-Pou M. "Dialysis is a key factor modulating interactions between critical process parameters during the microfluidic preparation of lipid nanoparticles". *Colloid and Interface Science Communications*. 54, 100709 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2023.100709>
6. Romero-Obon M, Pérez-Lozano P, Rouaz-El Hajoui K, Suñé-Pou M, Nardi-Ricart A, Suñé-Negre JM, García-Montoya E "Methods for Developing a Process Design Space Using Retrospective Data". *Pharmaceutics*. 15:11, 2629 (2023). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112629>
7. Beg S, Aqil M, editors. "Pharmaceutical quality by design: principles and Applications". 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
8. Rathore AS, Mhatre R, editors. "Quality by design for biophar-

- maceuticals: principles and case studies". Hoboken (NJ): Wiley; 2009.
9. Lionberger, R.A., Lee, S.L., Lee, L. et al. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *AAPS J* 10, 268–276 (2008). <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9026-7>
 10. Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A. et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS J* 16, 771–783 (2014). <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
 11. Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 3412-3425 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>
 12. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*, 27, 26-34 (2009). <https://doi.org/10.1038/nbt0109-26>
 13. Walsh, I., Myint, M., Nguyen-Khuong, T., Ho, Y. S., Ng, S. K., & Lakshmanan, M. Harnessing the potential of machine learning for advancing “Quality by Design” in biomanufacturing. *mAbs*, 14(1) (2022). <https://doi.org/10.1080/19420862.2021.2013593>
 14. Alam T. Quality by design based development of nanostructured lipid carrier: a risk based approach. *Explor Med*. 3:617–38 (2022). <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00118>
 15. Mohite P, Gholap A, Pardeshi S, Puri A, Rajpu T. Quality by Design in Pharmaceutical Development: Current Advances and Future Prospects. *Software and Programming Tools in Pharmaceutical Research*. pp 68-107 (2024). <https://doi.org/10.2174/97898152230191240101>
 16. Bonaccorso A, Russo G, Pappalardo F, Carbone C, Puglisi G, Pignatello R, Musumeci T. Quality by Design tools reducing the gap from bench to bedside for nanomedicine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 169, 144-155 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.10.005>

ANNEXES

Taula S1. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació de tipus de lípid maleimida.

CQA	Justificació del risc associat a la composició de la fase lipídica
Aparença	L'aparença de la suspensió de nanopartícules podria veure's indirectament afectada per la composició específica utilitzada, la qual influeix en la mida de les partícules. Atès que la mida de partícula és avaluada directament sota un altre CQA amb un altre nivell de risc més alt, el risc associat a l'aparença es considera mitjà.
Identificació de components	Es considera un risc alt perquè la naturalesa química dels components afecta la capacitat d'identificació i la idoneïtat de l'aplicació de certes tècniques analítiques.
Mida de partícula	El risc es considera alt ja que en la preparació per mescla microfluídica, la mida i distribució de mida de les nanopartícules depèn de la mida (pes molecular) de cadascun dels excipients.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	El potencial zeta depèn dels grups moleculars exposats a la superfície de les nanopartícules. Per tant, la composició qualitativa i quantitativa de les nanopartícules té un impacte directe en la composició superficial d'aquestes. El risc es considera alt.
Eficiència d'encapsulació	L'eficiència d'encapsulació és un paràmetre que depèn de la interacció adequada entre el lípid ionitzable i el siRNA (també depenent de la proporció N/P, que depèn de la quantitat de lípid ionitzable). Per aquesta raó es considera un risc alt.
Contingut de siRNA	Igual que es va esmentar per a l'eficiència d'encapsulació, el contingut de siRNA depèn d'una interacció adequada entre el lípid ionitzable i el siRNA. No obstant això, té un efecte més directe el paràmetre de Quantitat de siRNA a incorporar (taula XX) i la fase aquosa, i per aquest motiu el risc respecte a la composició de la fase lipídica es considera mitjà.
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Aquests paràmetres són indicadors de l'eficàcia de la formulació, i són el principal resultat de les proves de rendiment. La composició òptima de fosfolípids assegura una fusió adequada amb membranes cel·lulars, mentre que la proporció adequada de lípid ionitzable assegura l'encapsulació i l'alliberament oportú del siRNA. Per tant, el risc es considera alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	
Permeabilitat al cervell	La revisió de la literatura científica mostra que la composició lipídica és un dels diversos factors que poden influir en la capacitat de les nanopartícules per travessar la BHE. El risc es considera mitjà.
Citotoxicitat	Els excipients a provar han demostrat àmpliament la seva citotoxicitat i bioseguretat, recolzades a més per la seva eficàcia clínica. No obstant això, l'efecte puntual amb la formulació específica és desconegut i, per tant, es considera que el risc és alt.
Seguretat en animals	

Taula S2. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació del percentatge del lípid maleimida.

CQA	Justificació del risc associat al percentatge de lípid maleimida
Aparença	Els percentatges habitualment emprats de lípid funcional no corresponen a la majoria dins de la composició de la nanopartícula. Per tant, aquest paràmetre pràcticament no afegeix un risc addicional que afecti l'aparença final de la suspensió, per la qual cosa el risc es considera baix.
Identificació de components	El percentatge afegit de l'excipient, en cas de ser molt baix, podria afectar la detectabilitat del material. Per tant, el risc es considera mitjà.
Mida de partícula	Anàleg al que es va justificar per a l'aparença, i al que s'indica a la taula X4 (tipus de lípid maleimida) per a aquest mateix atribut, els lípids emprats per a la funcionalització mostren una compatibilitat que en la pràctica no afegeixen un risc addicional que afecti la mida i la distribució de la mida de partícula, per la qual cosa el risc es considera baix.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	D'acord amb la funció que compleix, el percentatge de lípid funcional impacta en la distribució i disponibilitat de grups maleimida a la superfície de la nanopartícula i, eventualment, dels pèptids de modificació. Per tant, el risc de l'impacte d'aquest paràmetre de formulació en aquest CQA és alt.
Eficiència d'encapsulació	Com es va indicar per al tipus de lípid maleimida (taula X4), aquests atributs estan associats a la quantitat de lípid ionitzable, no així a la del lípid maleimida. La incorporació d'aquest últim no es realitzarà a expenses del lípid ionitzable, per la qual cosa s'espera que l'impacte en aquests atributs sigui baix, i de la mateixa manera es considera baix el risc associat.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	La quantitat de lípid maleimida (i indirectament, del pèptid de forma eventual) és crítica per a la capacitat de les cèl·lules per interactuar amb les cèl·lules diana. Atès que aquests aspectes són crítics per a l'efectivitat terapèutica, es considera que és un risc alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	
Permeabilitat al cervell	La funció del lípid maleimida és brindar la possibilitat de realitzar modificacions superficials amb l'objectiu de millorar la permeabilitat cap al cervell. Per tant, es considera un risc alt.
Citotoxicitat	Igual que es va considerar amb el paràmetre de tipus de lípid maleimida (taula X4), es considera que els lípids funcionals emprats per a la funcionalització mostren una compatibilitat que en la pràctica no afegeixen un risc addicional que afecti la citotoxicitat i bioseguretat, per la qual cosa el risc es considera baix.
Seguretat en animals	

Taula S3. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació del tipus d'agent de funcionalització.

CQA	Justificació del risc associat al tipus d'agent de funcionalització
Aparença	El tipus d'agent és una de les variables que pot afectar les propietats fisicoquímiques de la suspensió col·loidal i, per tant, l'aparença de la forma farmacèutica. Per tant, el risc per a aquest paràmetre es considera mitjà.
Identificació de components	Cada material específic, particularment cada pèptid diferent que s'utilitzi per a la funcionalització, tindrà unes característiques estructurals que poden causar diferències en la facilitat per poder identificar cada estructura amb les tècniques analítiques disponibles.
Mida de partícula	El tipus de pèptid pot influir en la mida mateixa de la nanopartícula així com en les interaccions interparticulars, podent afectar la mida a partir del mateix prototip. Per això es considera que és un risc mitjà.
Índex de polidispersitat	Encara que pot ser indirectament influenciat pels canvis en la mida fruit de la funcionalització, es considera que la uniformitat de mides és més dependent de la uniformitat de la nanopartícula base. Per tant, en termes del tipus d'agent de funcionalització es considera com un risc baix.
Potencial zeta	Els canvis en el tipus d'agent de funcionalització produiran canvis en les propietats de càrrega superficial de les nanopartícules i, per tant, aquest risc es considera alt.
Eficiència d'encapsulació	Aquests són atributs associats a les interaccions durant la fabricació de la nanopartícula base, abans de la funcionalització. Per tant, el risc associat es considera baix.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Els diferents pèptids (agent de funcionalització) podrien manifestar diverses capacitats per interactuar amb les cèl·lules diana. Atès que aquests aspectes són crítics per a l'efectivitat terapèutica, es considera que és un risc alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	
Permeabilitat al cervell	Una de les principals hipòtesis d'aquest treball és que la utilització de diferents pèptids tindrà efectes diferenciadors pel que fa a la capacitat de les nanopartícules per travessar la BHE, per tant es considera un risc alt.
Citotoxicitat	Els diferents agents de funcionalització podrien induir canvis en la biocompatibilitat, principalment per canvis en la biodistribució i en la interacció mateixa amb les cèl·lules de l'organisme. Possiblement afectant l'acumulació de les nanopartícules, més que canviant la seva toxicitat intrínseca. Per tant, es considera un risc mitjà.
Seguretat en animals	

Taula S4. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació de proporció maleimida/pèptid.

CQA	Justificació del risc associat a la proporció maleimida/pèptid
Aparença	La proporció maleimida-pèptid afecta l'eficiència de la funcionalització, no així el percentatge total màxim possible (que està més lligat a la quantitat de lípid maleimida). De manera que pot tenir influència en la densitat total, però no és el paràmetre més crític i per això es considera un risc mitjà.
Identificació de components	L'excés de pèptid no té influència en la quantitat total adherida a la superfície, la qual és la que està subjecta a identificació. Per tant, el risc associat a la identificació de components es considera baix.
Mida de partícula	La quantitat total de pèptid a la superfície pot influir en l'agregació de les nanopartícules base. De manera anàloga al que s'ha exposat per a l'atribut d'aparença, la proporció maleimida/pèptid pot influir en aquesta quantitat màxima, però no és el paràmetre més crític, comparat per exemple amb la quantitat de lípid maleimida. Per tant, es considera un risc mitjà.
Índex de polidispersitat	Anàleg al que s'indica per al paràmetre de lípid maleimida, l'índex de polidispersitat pot ser indirectament influenciat pels canvis en la mida fruit de la funcionalització. No obstant això, es considera que la uniformitat de mides és més dependent de la uniformitat de la nanopartícula base, per tant, en termes de la proporció maleimida/pèptid es considera com un risc baix.
Potencial zeta	La quantitat total de pèptid a la superfície pot influir en les propietats de càrrega superficial de la nanopartícula i es considera un risc alt.
Eficiència d'encapsulació	Aquests són atributs associats a les interaccions durant la fabricació de la nanopartícula base, abans de la funcionalització. Per tant, el risc associat es considera baix.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	La proporció maleimida pèptid és crítica per poder determinar la densitat efectiva de funcionalització a la superfície de les nanopartícules, la qual és un factor essencial per a la interacció adequada amb les cèl·lules diana. Hi ha una incertesa quant a la quantitat òptima de funcionalització necessària per a un efecte terapèutic, que eleva el nivell de risc avaluat. Per això es considera un risc alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	
Permeabilitat al cervell	De forma anàloga al que s'ha exposat per a l'eficiència de transfecció i la capacitat de silenciament, la incertesa sobre quins nivells de densitat de funcionalització són els òptims, i el possible efecte de la proporció maleimida/pèptid en aquests nivells d'expressió, es considera que el risc és alt.
Citotoxicitat	L'expressió de diferents nivells d'agent de funcionalització podria induir canvis en la biocompatibilitat, principalment per canvis en la biodistribució i en la interacció mateixa amb les cèl·lules de l'organisme. Possiblement afectant l'acumulació de les nanopartícules, més que canviant la seva toxicitat intrínseca. Per tant, es considera un risc mitjà.
Seguretat en animals	

Taula S5. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació de composició del medi d'incubació.

CQA	Justificació del risc associat a la composició del medi d'incubació
Aparença	A causa del seu impacte en l'eficiència de la funcionalització, el paràmetre de composició del medi d'incubació pot afectar indirectament l'aparença final, com un dels paràmetres involucrats en l'aparença i per tant es considera un risc mitjà.
Identificació de components	El medi d'incubació no forma part de la nanopartícula final i no està subjecte a identificació, per tant el risc és baix.
Mida de partícula	De manera anàloga al que s'ha justificat per a l'atribut d'aparença, la composició del medi d'incubació pot influir en l'eficiència de la funcionalització i d'aquesta manera influir en la mida de la partícula juntament amb altres paràmetres involucrats i per tant es considera un risc mitjà.
Índex de polidispersitat	Encara que podria influir indirectament per l'eficiència de la funcionalització, es considera que la uniformitat de mides és més dependent de la uniformitat de la nanopartícula base. Per tant, en termes de la composició del medi d'incubació es considera com un risc baix.
Potencial zeta	En potencialment afectar l'eficiència de la funcionalització, la composició del medi d'incubació pot afectar les propietats superficials de la nanopartícula i, per tant, impactar en el potencial zeta. Per això es considera que el risc és alt.
Eficiència d'encapsulació	Aquests són atributs associats a les interaccions durant la fabricació de la nanopartícula base, abans de la funcionalització. Per tant, el risc associat es considera baix.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	La proporció maleimida pèptid és crítica per poder determinar la densitat efectiva de funcionalització a la superfície de les nanopartícules, la qual és un factor essencial per a la interacció adequada amb les cèl·lules diana. Hi ha una incertesa quant a la quantitat òptima de funcionalització necessària per a un efecte terapèutic, que eleva el nivell de risc avaluat. Per això es considera un risc alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	
Permeabilitat al cervell	De forma anàloga al que s'ha exposat per a l'eficiència de transfecció i la capacitat de silenciament, la incertesa sobre quins nivells de densitat de funcionalització són els òptims, i el possible efecte de la composició del medi d'incubació, es considera que el risc és alt.
Citotoxicitat	L'expressió de diferents nivells d'agent de funcionalització podria induir canvis en la biocompatibilitat, principalment per canvis en la biodistribució i en la interacció mateixa amb les cèl·lules de l'organisme. Possiblement afectant l'acumulació de les nanopartícules, més que canviant la seva toxicitat intrínseca. Per tant, es considera un risc mitjà.
Seguretat en animals	

Taula S6. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació de composició de les solucions tampó per la fabricació i purificació.

CQA	Justificació del risc associat a la composició de les solucions tampó per la fabricació i purificació
Aparença	La composició de les solucions tampó utilitzades per a la fabricació (fase aquosa) i la purificació de les nanopartícules correspon al tipus de sal i concentració utilitzada. Aquestes poden influir en l'estabilitat col·loïdal de la suspensió afectant així l'aparença. Per això es considera un risc alt.
Identificació de components	Les fases aquoses no formen part de la nanopartícula final, per tant no estan subjectes a identificació. Per aquest motiu el risc és baix.
Mida de partícula	A causa de les variacions en la càrrega iònica de la suspensió, la composició de les solucions tampó pot afectar l'aglomeració i, per tant, la mida i la uniformitat de la mida de les nanopartícules. Tant en la seva fase de fabricació com en la purificació. Per tant, es considera un risc alt.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	Els ions presents en les solucions tampó afecten la manera en què les nanopartícules creen la capa iònica al seu voltant i, per tant, impacten en el potencial zeta. Per aquest motiu es considera un risc alt.
Eficiència d'encapsulació	L'existència d'una solució tampó és essencial perquè es pugui donar l'encapsulació de siRNA durant la fase de formació de les nanopartícules. No obstant això, el pH, més que la composició, és un factor més crític. Per aquest motiu, la composició de les solucions tampó de fabricació es considera un risc mitjà.
Contingut de siRNA	Per la seva influència en l'eficiència d'encapsulació, aquesta composició de les solucions tampó també pot afectar el contingut de siRNA. Per tant, es considera un risc mitjà.
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	L'eficiència de transfecció està lligada a la composició de la nanopartícula mateixa, que està lligada a la composició de la fase lipídica més que a la de la fase aquosa. Per tant, es considera un risc baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	La influència sobre la capacitat de silenciament està associada a la influència que té sobre l'eficiència d'encapsulació i el contingut de siRNA. Per tant, i com ja s'ha justificat per a cadascun d'aquests atributs, el risc per a la composició de les solucions tampó es considera baix.
Permeabilitat al cervell	La permeabilitat cap al cervell depèn de la composició lipídica de la nanopartícula base i de les característiques de funcionalització. Per tant, el risc associat a les solucions tampó de fabricació es considera baix.
Citotoxicitat	Encara que la composició del tampó pot tenir un efecte en la citotoxicitat, s'utilitzaran compostos relativament compatibles. D'altra banda, la citotoxicitat està més associada a la composició de la nanopartícula en si mateixa i, per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	La seguretat en animals representa un risc intermedi, ja que l'osmolaritat de la solució final depèn de les solucions tampó utilitzades per a la purificació final. Per tant, es considera un risc intermedi.

Taula S7. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació del pH de les solucions també utilitzades per la fabricació i purificació.

CQA	Justificació del risc associat al pH de les solucions també per la fabricació i purificació
Aparença	El pH de la solució aquosa utilitzada en la fabricació influirà en la interacció entre les partícules lipídiques, en canviar el grau d'ionització del lípid ionitzable. De la mateixa manera, la càrrega de la nanopartícula i la seva tendència a repel·lir-se o aglomerar-se es veuran afectades en gran mesura pel pH del medi. Per tant, es considera un risc alt.
Identificació de components	Les fases aquoses no formen part de la nanopartícula final, per tant no estan subjectes a identificació. Per aquest motiu el risc és baix.
Mida de partícula	El que es justifica per a l'aparença és conseqüència dels efectes directes en la mida de la partícula. Per tant, el pH de les solucions de fabricació i purificació afectaran directament la mida de la partícula i la polidispersitat de les mateixes, per la qual cosa es considera un risc alt.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	D'acord amb el justificat en els atributs anteriors, s'ha establert que el pH del medi afectarà de manera important les característiques de càrrega superficial. Per tant, representa un risc alt per a l'atribut del potencial zeta.
Eficiència d'encapsulació	Per a una adequada encapsulació del siRNA, es requereix un control del pH durant la fabricació per assegurar que el lípid ionitzable està en la seva forma catiònica, i així pugui interactuar amb el siRNA. Per tant, el paràmetre de pH en la solució de fabricació és crític per a l'eficiència d'encapsulació.
Contingut de siRNA	L'adequada ionització del lípid ionitzable és crítica per a la formació i també l'estabilitat dels complexos lípid siRNA. Per tant, el pH de les fases aquoses és crític i representa un risc alt per al contingut de siRNA.
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	El pH pot alterar la càrrega i l'estructura superficial de les nanopartícules i, per tant, pot modificar la capacitat d'aquestes per travessar membranes cel·lulars. Per això es considera que el risc és alt.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	A més d'afectar la capacitat d'entrar a les cèl·lules, el pH durant les diferents fases de la preparació de nanopartícules influirà en l'estabilitat del complex siRNA i en la capacitat d'encapsulació. Per tant, es categoritza com un risc alt.
Permeabilitat al cervell	En modificar les característiques superficials de la nanopartícula, aquest paràmetre impactarà la permeabilitat cap al cervell. No obstant això, aquest és un atribut en el qual altres paràmetres, com la funcionalització mateixa, tindran un impacte més crític i, per tant, el pH de les fases aquoses es considera un risc mitjà.
Citotoxicitat	Tot i que valors de pH extrem poden ser perjudicials per a les cèl·lules, l'atribut de citotoxicitat està més associat a la composició de la nanopartícula en si mateixa i, per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	El pH pot afectar la toxicitat localitzada en l'aplicació de la injecció. Per tant, es considera un risc mitjà.

Taula S8. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre de formulació de quantitat de siRNA a incorporar.

CQA	Justificació del risc associat a la quantitat de siRNA a incorporar
Aparença	Les característiques relacionades amb l'atribut d'aparença estan més afectades per altres components de la nanopartícula, com la matriu lipídica i els elements superficials. Per tant, es considera un risc baix.
Identificació de components	La quantitat incorporada pot afectar la detectabilitat del siRNA, depenent de la sensibilitat de la prova. Per tant, es considera un risc baix.
Mida de partícula	L'encapsulació de material dins de la nanopartícula pot generar canvis en la mida de la nanopartícula relacionats amb la quantitat. Per tant, es considera un risc mitjà.
Índex de polidispersitat	L'impacte de la quantitat de siRNA sobre l'índex de polidispersitat es considera un risc baix, en comparació amb altres paràmetres ja analitzats en aquesta secció.
Potencial zeta	El potencial zeta és influenciat per la composició superficial de la nanopartícula més que pel contingut intern. Per tant, el risc associat a aquest atribut és baix.
Eficiència d'encapsulació	La quantitat de siRNA, i en particular, la quantitat relativa a la quantitat de lípid ionitzable, controlada a través del paràmetre de la proporció nitrogen/fosfat (pN/P) condiciona l'obtenció d'una encapsulació eficient. Per tant, es considera un risc alt.
Contingut de siRNA	El contingut de siRNA és directament dependent de la quantitat de siRNA que s'incorpori. Representa, per tant, un risc alt.
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	L'eficiència de transfecció és un atribut que depèn principalment de la composició de la matriu lipídica i les seves característiques superficials, més que del seu contingut. Per tant, es considera un risc baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	L'adequat efecte terapèutic de silenciament depèn que la quantitat apropiada de siRNA sigui vehiculitzada adequadament. Per tant, el paràmetre de quantitat de siRNA representa un risc alt en relació amb aquest atribut de qualitat.
Permeabilitat al cervell	La quantitat de siRNA no representa un paràmetre crític per a aquest atribut, que està més relacionat amb les propietats superficials de les nanopartícules.
Citotoxicitat	La citotoxicitat està relacionada amb la composició global de la nanopartícula i no amb la quantitat de siRNA (a menys que silenciï un procés crític per a la cèl·lula). Per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	Quan s'estiguin silenciant gens que expressen o donen lloc a condicions patològiques i no a processos vitals, la seguretat en animals no està associada a la quantitat de siRNA, sinó a la composició general de les nanopartícules. Per tant, es considera un risc baix.

Taula S9. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de procés de flux total.

CQA	Justificació del risc associat al flux total
Aparença	El flux total és reportat a la literatura com un dels paràmetres més importants per a la mida de les partícules. L'aparença de la forma farmacèutica és resultat de l'estabilitat col·loidal i la mida d'aquestes partícules i, per tant, es considera un risc alt.
Identificació de components	El flux total no incideix en la presència de diferents components en la suspensió final i, per tant, es considera un risc baix per a aquest atribut de qualitat.
Mida de partícula	La literatura disponible estableix una clara relació entre aquests atributs de qualitat i el paràmetre de flux total. Principalment per l'efecte de la velocitat de barreja i la velocitat de nucleació de les nanopartícules. De fet, és un dels dos paràmetres crítics de procés més importants, i els dos atributs de qualitat més comunament reportats. Per tant, es considera un risc particularment alt.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	El flux total afectarà l'eficàcia de la barreja dins del xip microfluidic. Canvis en el flux podran impactar en l'empaquetament i la interacció dels components i, per tant, podrien, eventualment, impactar en el potencial zeta. Es considera un risc mitjà.
Eficiència d'encapsulació	Degut als canvis en l'eficàcia de la barreja, el flux total pot impactar les interaccions del lípid ionitzable durant la barreja i, per tant, afectar la seva capacitat per generar complexos lípid-siRNA. Per això es considera un risc mitjà.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Tot i que es va assenyalar un risc mitjà en l'afectació de les característiques superficials, aquest és només un dels diversos factors que poden afectar la transfecció. L'eficiència de transfecció està més relacionada amb la composició mateixa de la nanopartícula. Per tant, es considera un risc baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	El flux total pot afectar indirectament la capacitat de silenciament, pels seus efectes en el contingut de siRNA (risc mitjà). No obstant això, la capacitat de silenciament en si mateixa depèn més de l'estabilitat del complex i la capacitat de alliberament, que són més dependents de la composició de la nanopartícula. Per això es considera un risc baix.
Permeabilitat al cervell	De manera indirecta, pel seu efecte en la mida de partícula i polidispersitat, el flux total pot tenir un efecte respecte a la permeabilitat cap al cervell. Per això es considera un risc mitjà.
Citotoxicitat	La citotoxicitat està relacionada amb la composició de la nanopartícula mateixa més que amb les condicions de procés. Per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	La seguretat de la preparació està relacionada amb la composició de les nanopartícules i les característiques de la suspensió, i possiblement no hi hagi influència del flux. El risc es considera baix.

Taula S10. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de procés de la proporció del flux.

CQA	Justificació del risc associat a la proporció de flux
Aparença	La proporció de flux (FRR per les seves sigles en anglès) es reporta en la literatura com un dels paràmetres més importants per a la mida de les partícules. L'aparença de la forma farmacèutica és resultat de l'estabilitat col·loidal i la mida d'aquestes partícules i, per tant, es considera un risc alt.
Identificació de components	Tot i que el FRR podria influir en les quantitats finals dels components lipídics, no incideix en la seva presència o proporció de manera que pugui afectar la seva identificació. Per tant, es considera un risc baix.
Mida de partícula	La literatura disponible estableix una clara relació entre aquests atributs de qualitat i el paràmetre de FRR. Aquest pot afectar la velocitat i la formació de les nanopartícules i, per tant, la seva mida i dispersitat. De fet, és un dels dos paràmetres crítics de procés més importants, i els dos atributs de qualitat més comunament reportats. Per tant, es considera com un risc particularment alt.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	El paràmetre de FRR pot afectar el potencial zeta, podent afectar la composició superficial de la nanopartícula, tot i que la composició tindrà un efecte predominant sobre aquest atribut. Per això es considera que el risc és mitjà.
Eficiència d'encapsulació	En vista que pot afectar l'eficàcia de la barreja, el paràmetre de FRR pot impactar les interaccions del lípid ionitzable durant la barreja i, per tant, afectar la seva capacitat per generar complexos lípid-siRNA. Per això es considera un risc mitjà.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	L'eficiència de transfecció està més relacionada amb la composició mateixa de la nanopartícula. Tot i que el paràmetre de FRR podria afectar-la indirectament per canvis de característiques superficials (potencial zeta). Per tant, es considera un risc baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	El paràmetre de FRR pot afectar indirectament la capacitat de silenciament, pels seus efectes en el contingut de siRNA (risc mitjà). No obstant això, la capacitat de silenciament en si depèn més de l'estabilitat del complex i la capacitat de alliberament, que són més dependents de la composició de la nanopartícula. Per això es considera un risc baix.
Permeabilitat al cervell	Igual que en el cas del flux total, podria afectar de manera indirecta, pel seu efecte en la mida de la partícula i la polidispersitat, la permeabilitat cap al cervell. Per això es considera un risc mitjà.
Citotoxicitat	La citotoxicitat està relacionada amb la composició de la nanopartícula mateixa més que amb les condicions de procés. Per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	La seguretat de la preparació es relaciona amb la composició de les nanopartícules i les característiques de la suspensió, i possiblement no hi hagi influència del paràmetre de FRR. El risc es considera baix.

Taula S11. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de procés de tipus i disseny del xip de barreja.

CQA	Justificació del risc associat al disseny del xip de barreja
Aparença	El tipus de xip impacta en l'eficiència i la velocitat de la barreja. Tot i que podria tenir un efecte sobre la mida de la partícula i de manera indirecta sobre l'aparença fina, es considera un risc mitjà.
Identificació de components	El tipus de xip no influeix en la presència o proporció dels components lipídics, per la qual cosa es considera un risc baix.
Mida de partícula	En impactar la velocitat i l'eficiència de la barreja, pot afectar la formació de les nanopartícules, la seva mida i dispersitat. Per tant, es considera un risc alt per a aquests atributs de qualitat.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	Tot i que l'eficiència i la velocitat de la barreja podrien afectar l'empaquetament dels lípids i la composició superficial de la nanopartícula, podrien alterar de forma moderada el potencial zeta. En considerar-se que la composició de la fase lipídica tindrà un efecte predominant, es considera que el risc del tipus de xip és mitjà.
Eficiència d'encapsulació	El disseny del xip pot tenir impacte en aquests atributs a causa del seu efecte en la dinàmica de la barreja. Per tant, igual que s'ha justificat per als altres paràmetres que influeixen en la barreja (flux total i FRR), podria impactar les interaccions del lípid ionitzable durant la barreja i, per tant, afectar la seva capacitat per generar complexos lípid-siRNA. Per tant, de la mateixa manera es considera un risc mitjà.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Tot i que les condicions de barreja podrien afectar la distribució de materials dins de la nanopartícula, afectant així les seves característiques de fusogenicitat i característiques superficials, l'eficiència de transfecció està més relacionada amb la composició. Per tant, es considera un risc baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	El paràmetre de disseny del xip pot afectar indirectament la capacitat de silenciament, pels seus efectes en el contingut de siRNA (risc mitjà). No obstant això, la capacitat de silenciament en si depèn més de l'estabilitat del complex i la capacitat d'alliberament, que són més dependents de la composició de la nanopartícula. Per això es considera un risc baix.
Permeabilitat al cervell	Igual que en el cas del flux total i FRR, el disseny del xip podria afectar de manera indirecta la permeabilitat cap al cervell, pel seu efecte en la mida de la partícula i la polidispersitat. Per això es considera un risc mitjà.
Citotoxicitat	La citotoxicitat està relacionada amb la composició de la nanopartícula mateixa més que amb les condicions de procés. Per tant, es considera un risc baix.
Seguretat en animals	La seguretat de la preparació es relaciona amb la composició de les nanopartícules i les característiques de la suspensió, i possiblement no hi hagi influència del paràmetre de disseny del xip. El risc es considera baix.

Taula S12. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de procés d'execució de la diàlisi.

CQA	Justificació del risc associat a l'execució de la diàlisi
Aparença	La purificació de les nanopartícules mitjançant diàlisi generarà un canvi en la composició iònica de la suspensió, podent afectar la tendència de les nanopartícules a aglomerar-se o repel·lir-se i, per tant, podria afectar l'aparença final. Per això es considera un risc alt.
Identificació de components	La identificació es realitza sobre la fase dispersa de la forma final, que correspon a les nanopartícules mateixes. Per tant, el risc de l'execució o no d'aquest procés és baix.
Mida de partícula	L'execució de la diàlisi podria generar canvis en la mida observada, ja que podria facilitar o reduir la capacitat de les nanopartícules a aglomerar-se. Per tant, es considera un risc mitjà.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	D'acord amb el justificat en aquesta taula per als atributs anteriors, els canvis en les condicions iòniques del medi afectaran de manera important les interaccions electrostàtiques de la nanopartícula. Per tant, aquest paràmetre representa un risc alt per al potencial zeta.
Eficiència d'encapsulació	Aquests atributs es defineixen durant el procés de fabricació de la nanopartícula base. Per tant, el risc que el procés de purificació impacti en ells és baix, a menys que es prolongui en el temps.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	Pel seu efecte en el potencial de les nanopartícules i la seva biocompatibilitat (justificat més endavant en aquesta taula), l'execució de la diàlisi podria afectar de manera indirecta l'eficiència de transfecció. Per tant, es considera un risc mitjà.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Pels seus efectes en l'eficiència de transfecció i els seus possibles efectes en l'estabilitat estructural de la nanopartícula, es considera que l'execució de la diàlisi té un efecte mitjà en la capacitat de silenciament.
Permeabilitat al cervell	De la mateixa manera que el seu impacte en la transfecció, la purificació de les nanopartícules podria impactar la permeabilitat cap al cervell. No obstant això, com s'ha justificat en taules anteriors, aquest és un atribut en el qual altres paràmetres, com la funcionalització mateixa, tindran un impacte més crític. Per tant, l'execució de la purificació es considera un risc mitjà.
Citotoxicitat	L'execució de la purificació pot tenir un impacte important en la citotoxicitat de la preparació, ja que té entre els seus objectius eliminar la resta d'etanol de l'etapa de fabricació i assegurar així un medi biocompatible. Per tant, es considera un risc alt.
Seguretat en animals	Sota el mateix argument justificat per a la citotoxicitat, l'execució de la diàlisi és crítica per a la biocompatibilitat i l'administració en animals d'experimentació. Per tant, es considera un risc alt.

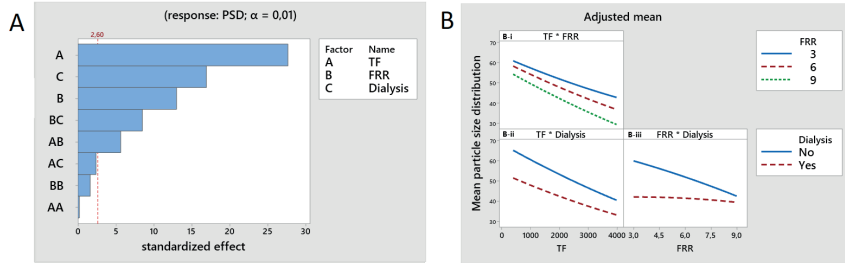
Taula S13. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de duració del protocol de la diàlisi.

CQA	Justificació del risc associat a la duració de la diàlisi
Aparença	La durada de la diàlisi pot permetre una major o menor estabilització de les nanopartícules, la qual cosa podria afectar l'aparença final de la formulació, sobretot si apareixen aglomerats. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Identificació de components	La identificació es realitza sobre la fase dispersa de la forma final, que correspon a les nanopartícules mateixes. Per tant, el risc és baix.
Mida de partícula	La durada del procés de purificació podria afectar la mida de les partícules en cas que existeixi inestabilitat física i una aglomeració no controlada. De la mateixa manera, això provocaria una reducció en la homogeneïtat de la mida. Es considera que el risc és mitjà.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	La durada podria influir en l'estabilitat de les interaccions iòniques entre la nanopartícula i el medi, però no canviaria significativament aquesta distribució superficial. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Eficiència d'encapsulació	La durada de la diàlisi podria afectar l'eficiència d'encapsulació si, per una durada prolongada no optimitzada, provoca pèrdua del material encapsulat.
Contingut de siRNA	Una durada prolongada de la diàlisi, no optimitzada, podria provocar fugites del material intern, reduint així el contingut de siRNA. Per aquest motiu, es considera un risc alt.
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	L'eficiència de transfecció està lligada a la composició de la nanopartícula, més que al medi on es troba. Per tant, es considera que el risc és baix.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Els possibles efectes sobre la capacitat de silenciament de la durada del procés de diàlisi estan associats al risc de reducció en el contingut de siRNA. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Permeabilitat al cervell	La durada de la diàlisi pot tenir efectes en les característiques fisicoquímiques de les nanopartícules i, per tant, afectar la seva capacitat per travessar la BHE. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Citotoxicitat	La diàlisi té com a objectiu principal millorar la biocompatibilitat de la suspensió de nanopartícules. Assolir un equilibri és necessari per garantir aquesta compatibilitat amb els medis de cultiu cel·lular i la seguretat d'administració. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Seguretat en animals	

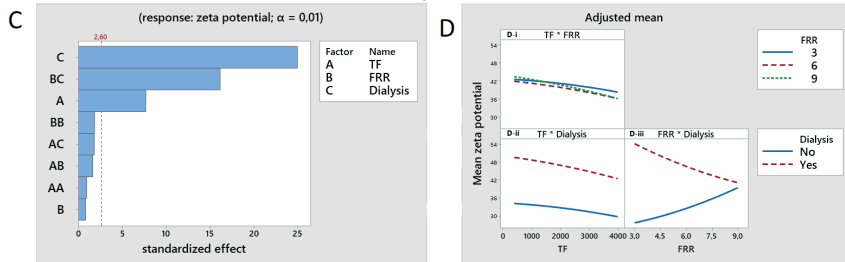
Taula S14. Justificació de l'RA inicial pel paràmetre crític de temps d'incubació durant la funcionalització.

CQA	Justificació del risc associat al temps d'incubació
Aparença	Igual que el procés de purificació, una exposició prolongada en el procés de funcionalització pot afectar l'aparença per una possible aglomeració de les partícules. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Identificació de components	El grau en què els elements de funcionalització siguin incorporats es veurà influenciat pel temps d'incubació. De manera que, depenent d'aquest temps, la identificació podria veure's afectada si no s'assoleixen nivells de contingut suficients per a la sensibilitat de les proves a aplicar. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Mida de partícula	La quantitat total de pèptid a la superfície pot influir en l'agregació de les nanopartícules base. El temps d'incubació influeix en l'eficiència de funcionalització. També el temps d'exposició pot afectar l'estabilitat per processos d'aglomeració, afectant no només la mida sinó també la dispersitat. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Índex de polidispersitat	
Potencial zeta	La quantitat de pèptid que s'aconsegueixi acoblar en la incubació incidirà directament en la càrrega superficial de les nanopartícules i, per tant, en el potencial zeta. Per tant, es considera que el risc és alt.
Eficiència d'encapsulació	Igual que es va assenyalar amb la durada del procés de diàlisi, una exposició prolongada, no optimitzada, podria provocar pèrdua del material encapsulat, afectant el contingut i l'eficiència. Per aquest motiu, es considera que el risc és mitjà.
Contingut de siRNA	
Eficiència de Transfecció <i>in vitro</i>	L'eficiència de transfecció podria veure's afectada pel temps d'incubació si la quantitat d'agent de funcionalització afecta la interacció amb les cèl·lules diana. En aquest cas, es considera que el risc és mitjà.
Capacitat de silenciament <i>in vitro</i>	Es considera un risc mitjà per la combinació entre l'impacte en el contingut de siRNA i l'eficiència de transfecció. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Permeabilitat al cervell	A causa que el procés de funcionalització té com a objectiu impactar en l'atribut de permeabilitat cap al cervell, s'espera que aquest paràmetre d'incubació tingui un impacte que correspon a un risc alt.
Citotoxicitat	L'expressió de diferents nivells d'agent de funcionalització podria induir canvis en la biocompatibilitat, principalment per canvis en la biodistribució i en la interacció mateixa amb les cèl·lules de l'organisme. Possiblement afectant l'acumulació de les nanopartícules, més que canviant la seva toxicitat intrínseca. Per tant, es considera que el risc és mitjà.
Seguretat en animals	

Particle size distribution



Zeta potential



Polidispersity index

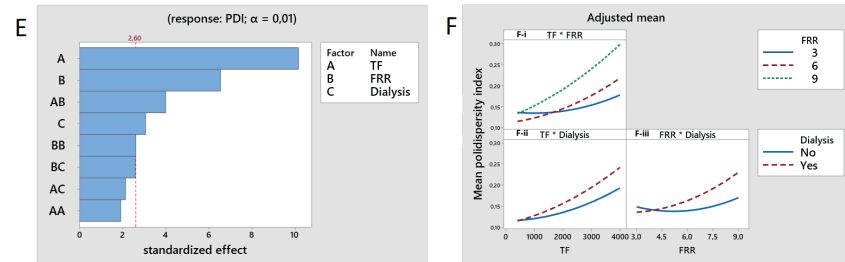


Figura S1. Gràfics de Pareto per a efectes estandarditzats i gràfics d'interacció de cada atribut de qualitat crític del disseny de resposta superficial. A) Els efectes estandarditzats per a la distribució de la mida de les partícules (PSD) mostren efectes significatius per al flux total (TF), la diàlisi, la relació de cabal (FRR) i les interaccions entre FRR * diàlisi i TF * diàlisi (en ordre decreixent de contribució). B) Trama d'interacció per a PSD. Les línies no paral·leles del panell inferior dret (B-iii) representen la forta interacció entre la FRR i la diàlisi. Les línies vermelles a B-iii no mostren gairebé cap diferència entre els valors de FRR, mentre que la línia blava mostra una disminució de PSD a mesura que augmenten els valors de FRR. C) Els efectes estandarditzats de la diàlisi, la interacció diàlisi*FRR i la TF mostren efectes significatius per al potencial zeta (en ordre descendent de contribució). D) Les línies de D-iii (convergent a valors alts de FRR) mostren una forta interacció ja que el FRR afecta depèn del procés de diàlisi. Els panells D-i i D-ii són gairebé paral·lels i no representen cap interacció entre factors. E) Efectes estandarditzats per a l'índex de polidispersitat (PDI) mostra efectes significatius per a TF, FRR, la interacció TF*FRR, la diàlisi i l'efecte quadràtic de la FRR (en ordre decreixent de contribució). El valor de l'efecte estandarditzat per a FRR*FRR és de 2.6117 (límit de significació a 2.600) mentre que el valor de la interacció de diàlisi*FRR és de 2.59281. F) El panell F-i mostra una forta interacció entre TF i FRR. En particular, les diferències més evidents es poden veure a un FRR de 3.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA