



PUBLIC SCIENTIFIC DOCUMENT

Scale-up is not enlargement

A practical framework for translating a laboratory formula into a controlled industrial process.

Prepared by	Stasinos Sikalias, Pharmacist CEO & R&D Manager
Audience	Formulation scientists, production, engineering, QA/QC, technology-transfer and client project teams
Document date	07 September 2026
Version	1.0

Educational and business-development publication. It does not replace product-specific development, risk assessment, current official guidance, regulatory review, validated methods, stability data or professional clinical judgement.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Κεντρική αρχή

Το scale-up δεν είναι πολλαπλασιασμός των ποσοτήτων. Είναι μετάφραση ενός mechanistic understanding σε εξοπλισμό, γεωμετρία, ενέργεια ανάμιξης, χρόνο, θερμοκρασία, αλληλουχία προσθηκών, hold times, filling και packaging. Η ίδια ποσοστιαία σύνθεση μπορεί να συμπεριφερθεί διαφορετικά όταν αλλάζει η κλίμακα.

Μεταβλητές που αλλάζουν με την κλίμακα

Ο λόγος επιφάνειας προς όγκο, ο ρυθμός θέρμανσης και ψύξης, το tip speed, η ισχύς ανά μονάδα όγκου, ο χρόνος κυκλοφορίας, η δημιουργία κενού ή αφρού, η διαβροχή κονιών και η ικανότητα απομάκρυνσης αέρα δεν διατηρούνται αυτόματα. Πρέπει να οριστούν κατάλληλοι Critical Process Parameters και αποδεκτά ranges.

- Working volume και γεωμετρία vessel/agitator.
- Order and rate of addition.
- Temperature history και shear exposure.
- Vacuum, nitrogen, headspace και oxidation control όπου απαιτείται.
- Bulk density, flow, segregation και humidity για στερεές μορφές.
- Filling window, viscosity ή dose-weight control.

Από το CQAs στα controls

Το development ξεκινά από τα Critical Quality Attributes του τελικού προϊόντος και συνδέει κάθε CQA με material attributes και process parameters. Η στρατηγική δεν είναι να μετριοούνται τα πάντα, αλλά να ελέγχονται όσα μπορούν να μεταβάλουν ουσιαστικά identity, strength, uniformity, dissolution/release, microbiological quality, physical stability ή patient usability.

Engineering batch και PPQ

Η engineering batch επιβεβαιώνει εξοπλισμό, sequence, sampling plan, in-process controls, yield και practical operating window. Το PPQ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρώτη προσπάθεια κατανόησης της διεργασίας. Η έκταση qualification/validation καθορίζεται με quality risk management, prior knowledge και την πραγματική πολυπλοκότητα του προϊόντος.

Τεκμηρίωση transfer

Ένα χρήσιμο transfer package περιλαμβάνει formulation rationale, raw-material controls, analytical methods/status, process flow, equipment mapping, scale-up rationale, CPP/CQA matrix, IPCs, sampling, packaging, cleaning considerations, stability commitments, deviations/open points και σαφή ownership ανά ενέργεια.

Συνήθη λάθη

Συνηθισμένα λάθη είναι η αντιγραφή χρόνων χωρίς αναφορά στην ενέργεια ανάμιξης, η χρήση διαφορετικής μορφής πρώτης ύλης χωρίς αξιολόγηση, η υποτίμηση της συσκευασίας, η υπερβολικά γρήγορη ψύξη ή πλήρωση, η μη τεκμηριωμένη αλλαγή hold time και η υπόθεση ότι μία επιτυχής παρτίδα αποδεικνύει process capability.

ENGLISH VERSION

Core principle

Scale-up is not multiplication of quantities. It is the translation of mechanistic understanding into equipment, geometry, mixing energy, time, temperature, order of addition, hold times, filling and packaging. The same percentage formula may behave differently when scale changes.

Variables that change with scale

Surface-to-volume ratio, heating and cooling rate, tip speed, power per unit volume, circulation time, vacuum or foam generation, powder wetting and deaeration capacity are not preserved automatically. Appropriate Critical Process Parameters and operating ranges must be defined.

- Working volume and vessel/agitator geometry.
- Order and rate of addition.
- Temperature history and shear exposure.
- Vacuum, nitrogen, headspace and oxidation control where relevant.
- Bulk density, flow, segregation and humidity for solid dosage forms.
- Filling window, viscosity or dose-weight control.

From CQAs to controls

Development starts from finished-product Critical Quality Attributes and connects each CQA with material attributes and process parameters. The goal is not to measure everything, but to control what may materially affect identity, strength, uniformity, release, microbiological quality, physical stability or patient usability.

Engineering batch and PPQ

The engineering batch confirms equipment, sequence, sampling, in-process controls, yield and the practical operating window. PPQ should not be the first attempt to understand the process. The extent of qualification and validation is determined through quality risk management, prior knowledge and actual product complexity.

Transfer documentation

A useful transfer package includes formulation rationale, raw-material controls, analytical-method status, process flow, equipment mapping, scale-up rationale, CPP/CQA matrix, IPCs, sampling, packaging, cleaning considerations, stability commitments, open points and clear ownership.

Common errors

Common errors include copying process times without accounting for mixing energy, changing raw-material grade without assessment, underestimating packaging, cooling or filling too rapidly, changing hold time without justification, and treating one successful batch as proof of process capability.

Selected references and standards

ICH Q8(R2), Pharmaceutical Development, International Council for Harmonisation.

ICH Q9(R1), Quality Risk Management, International Council for Harmonisation.

ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, International Council for Harmonisation.

European Commission, EudraLex Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice.

EU GMP Annex 15, Qualification and Validation.

FIP/WHO, Joint Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services.