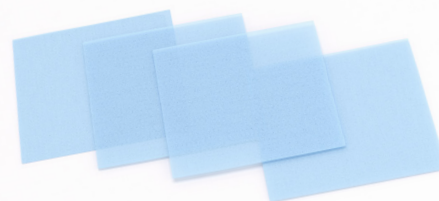


Herstellung orodispersibler Filme (ODFs) mit OrPhyllo™ und dem FagronLab™ FILM-Rx™

Dieser Leitfaden beschreibt die Herstellung orodispersibler Filme (ODFs) mit OrPhyllo™ und dem FagronLab™ FILM-Rx™. Er führt Schritt für Schritt durch den gesamten Herstellungsprozess – von der Vorbereitung bis zur Verpackung der fertigen Filme.



Prozessübersicht

Vorbereitungen

Grundlage rekonstituieren	2
Mengen berechnen	3

Herstellung

Feststoffmischung herstellen.....	5
Rezepturmischung anfertigen	5
FILM-Rx™ Applikator ausrichten	6
Rezepturmischung gießen und ausstreichen.....	6
Filme trocknen.....	7
Filme zuschneiden.....	7
Filme von der Glasplatte ablösen	9
Filme verpacken	9

Benötigte Rohstoffe, Utensilien und Geräte

- ✓ Rekonstituierte **OrPhyllo™**-Grundlage (siehe Abschnitt Grundlage rekonstituieren)
- ✓ Pharmazeutische Wirkstoffe (APIs) je nach ärztlicher Verordnung
- ✓ Mannitol (siehe Abschnitt Mengen berechnen)
- ✓ Elektronische Präzisionswaage
- ✓ Glasmörser, Reibschale und jeweils passende Stößel
- ✓ Spatel, Löffel und Wägeschälchen
- ✓ **FagronLab™ FILM-Rx™** Herstellungsset
- ✓ **Optional: FagronLab™ PM140** und Kruke mit beweglichem Boden
- ✓ **Optional:** belüfteter Trockenschrank

Vorbereitung

1. Grundlage rekonstituieren

OrPhyllo™ ist in Form eines trockenen Pulvers erhältlich, welches vor Gebrauch rekonstituiert werden muss. Diese Mischung kann für mehrere Herstellungsansätze genutzt und im Voraus angefertigt werden.

1. Mischen Sie die **OrPhyllo™**-Pulverbasis langsam mit einem Teil des Wassers und verrühren Sie die Mischung schonend.
2. Geben Sie die weiteren Bestandteile gemäß Tabelle einzeln hinzu und vermischen Sie diese vorsichtig.
3. Ergänzen Sie bei Bedarf das restliche Wasser.

Zur Herstellung kann optional der **FagronLab™ PM140** verwendet werden, um Lufteinschlüsse effizient aus der Mischung zu entfernen und ohne Wartezeit mit der Herstellung fortzufahren. Die Herstellung erfolgt für 5 min im PM140. Die Mischung ist dann direkt einsatzbereit. Wird ohne den FagronLab™ PM140 gearbeitet sollte **Simethicon** zur Entgasung zugefügt werden und die Mischung vor Nutzung über Nacht abgedeckt ruhen.

4. Füllen Sie die rekonstituierte Grundlage in eine lichtgeschützte, luftdicht verschließbare Flasche ab und etikettieren Sie diese.



Haltbarkeit nach Rekonstitution

3 Monate sowohl bei 2–8 °C als auch bei 15–25 °C

Rekonstitutionsformulierung für ODFs mit OrPhyllo™

Inhaltsstoff	Einsatzmenge (m/m)
OrPhyllo™ Pulverbasis	22,53
Polysorbat 80	1,0
Macrogol 400	3,75
Simethicon (optional)	0,5
Aqua purificata, q.s.	Ad 100

Diese Mischung ergibt 100 g einer gebrauchsfertigen halbfesten Basis für orodispersible Filme. Diese Menge ist ausreichend für durchschnittlich 350 Filme mit den Maßen 3 x 3 cm.

Vorbereitung

2. Mengen berechnen

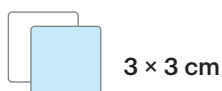
1.

**Filmgröße auf Basis der
verordneten Wirkstoff-
menge auswählen**

Die Größe des Films richtet sich nach der verordneten Wirkstoffmenge. Größere Filmdimensionen sind in der Anwendung nicht praktikabel, bei Bedarf können höhere Dosierungen durch die Einnahme mehrerer Filme ermöglicht werden.

Auf einer Glasplatte des **FagronLab™ FILM-Rx™** können in einem Durchgang bis zu 24 ODFs der Größe 3 x 3 cm oder 12 ODFs der Größe 3 x 6 cm hergestellt werden.

Für 0 – 50 mg Wirkstoff



Für 51 – 100 mg Wirkstoff



2.

**Menge an rekonstituierter
OrPhyllo™ Mischung
ermitteln**

Benötigte Menge rekonstituierter
OrPhyllo™ Mischung
216 mg pro einzelnen Film
(entspricht 60 mg in Trockenmasse)

Benötigte Menge rekonstituierter
OrPhyllo™ Mischung
432 mg pro einzelnen Film
(entspricht 120 mg in Trockenmasse)

3.

**Anteil an Wirkstoff und
Mannitol ermitteln**

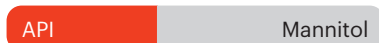
Für eine gleichbleibende Filmqualität muss die Gesamtmenge an Feststoffen bei der Herstellung von orodispersiblen Filmen in der rekonstituierten OrPhyllo™-Basis immer konstant sein. Nur so werden ein zuverlässiges Aushärten und eine definierte Auflösungsgeschwindigkeit gewährleistet.

Als inerter Füllstoff kommt für ODFs Mannitol zum Einsatz. Die Gesamtmenge des Feststoffanteils setzt sich anteilig zusammen aus der Wirkstoffmenge (API) und der Mannitolmenge.

Die konstante Feststoffmenge pro Film
in der Größe 3x3 cm ist **50 mg**.

Beispiel 1:

20 mg API + 30 mg Mannitol = 50 mg
Feststoffanteil je Film



Beispiel 2:

45 mg API + 5 mg Mannitol = 50 mg
Feststoffanteil je Film



Die konstante Feststoffmenge pro Film
in der Größe 3x6 cm ist **100 mg**.

Beispiel 1:

75 mg API + 25 mg Mannitol = 100 mg
Feststoffanteil je Film



Beispiel 2:

100 mg API + 0 mg Mannitol = 100 mg
Feststoffanteil je Film



4.

**Herstellungszuschläge
von 20% berücksichtigen**

Berücksichtigen Sie bei der
Berechnung aller Komponenten einen
Herstellungszuschlag von 20%.

Berücksichtigen Sie bei der
Berechnung aller Komponenten einen
Herstellungszuschlag von 20%.

Vorbereitung

Beispielberechnungen

Beispiel für die Berechnung von 30 Filmen in der Größe 3 x 3 cm mit 30 mg API je Film:

$$(900 \text{ mg API} \times 1,2) + (600 \text{ mg Mannitol} \times 1,2) + (6.480 \text{ mg Basis} \times 1,2) = 9,576 \text{ g Rezepturmasse inkl. Zuschläge}$$

API
30 x 30 mg = 900 mg API
(zzgl. 20% Zuschlag)

Mannitol
50 mg - 30 mg = 20 mg
20 mg x 30 = 600 mg Mannitol
(zzgl. 20% Zuschlag)

Rekonstituierte OrPhyllo™ Basis
216 mg x 30 = 6.480 mg
(zzgl. 20% Zuschlag)

Beispiel für die Berechnung von 60 Filmen in der Größe 3 x 6 cm mit 100 mg API je Film:

$$(6 \text{ g API} \times 1,2) + (0 \text{ mg Mannitol}) + (25,92 \text{ g Basis} \times 1,2) = 38,3 \text{ g Rezepturmasse inkl. Zuschläge}$$

API
60 x 100 mg = 6.000 mg
(entspricht 6 g)
(zzgl. 20% Zuschlag)

Mannitol
100 mg - 100 mg = 0 mg

Rekonstituierte OrPhyllo™ Basis
432 mg x 60 = 25.920 mg
(entspricht 25,92 g)
(zzgl. 20% Zuschlag)

Beispiel für die Berechnung von 8 Filmen in der Größe 3 x 3 cm mit 0,5 mg API je Film:

$$(4 \text{ mg API} \times 1,2) + (396 \text{ mg Mannitol} \times 1,2) + (1.728 \text{ mg Basis} \times 1,2) = 2.553,6 \text{ mg Rezepturmasse inkl. Zuschläge}$$

API
8 x 0,5 mg = 4 mg
(zzgl. 20% Zuschlag)

Mannitol
50 mg - 0,5 mg = 49,5 mg
49,5 mg x 8 = 396 mg
(zzgl. 20% Zuschlag)

Rekonstituierte OrPhyllo™ Basis
216 mg x 8 = 1.728 mg
(zzgl. 20% Zuschlag)

Herstellung

1. Feststoffmischung herstellen

Wiegen Sie Wirkstoff und Mannitol entsprechend der Berechnung ein. Mischen und zerkleinern Sie beide Komponenten sorgfältig in einer Reibschale, bis eine feine und homogene Pulvermischung vorliegt.

Hinweis: Verwenden Sie nach Möglichkeit mikronisierte Wirkstoffe, um eine homogene Rezepturmischung zu erhalten.

2. Rezepturmischung anfertigen

Herstellung mit dem FagronLab™ PM140

Überführen Sie die Feststoffmischung in eine **FagronLab™ PM140 Kruke** mit beweglichem Boden und ergänzen Sie die nötige Masse der bereits vorbereiteten rekonstituierten **OrPhyllo™** Basis.

Mischen Sie die Komponenten mit einem kleinen Spatel sorgfältig durch und schließen Sie die Kruke. Setzen Sie die Kruke nun in den **FagronLab™ PM140** ein und führen Sie eine Mischung und Entlüftung durch (30 Sekunden). Die Mischung ist danach fertig zur weiteren Verarbeitung.



Herstellung von Hand

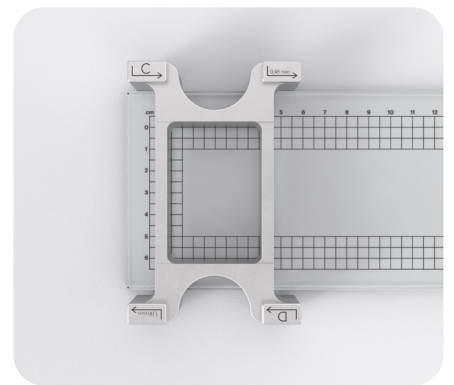
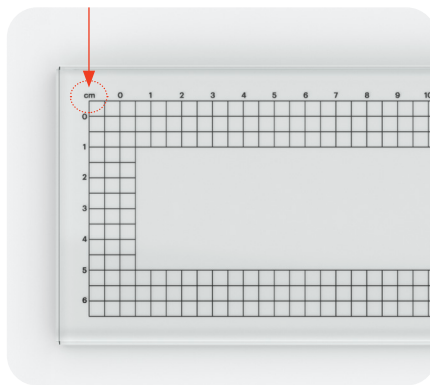
Überführen Sie die Feststoffmischung in ein Becherglas oder eine Fantaschale und ergänzen Sie die nötige Masse der bereits vorbereiteten rekonstituierten **OrPhyllo™** Basis. Mischen Sie die Komponenten mit einem kleinen Spatel oder einem Pistill sorgfältig und langsam durch. Achten Sie darauf möglichst wenig Luft einzuarbeiten und dennoch eine homogene Mischung zu erzeugen. Decken Sie die Mischung ab und lassen Sie diese für mind. 60 Minuten stehen. Luftblasen sollen an die Oberfläche steigen und vor dem Ausgießen vorsichtig entfernt werden.



Herstellung

3. FILM-Rx™ Applikator ausrichten

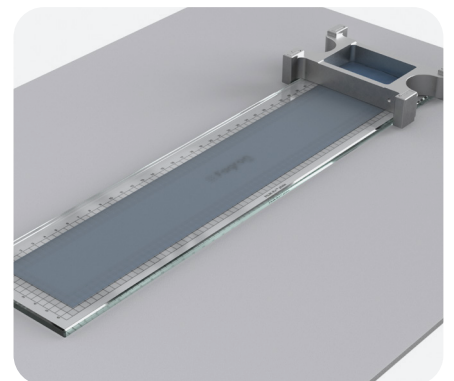
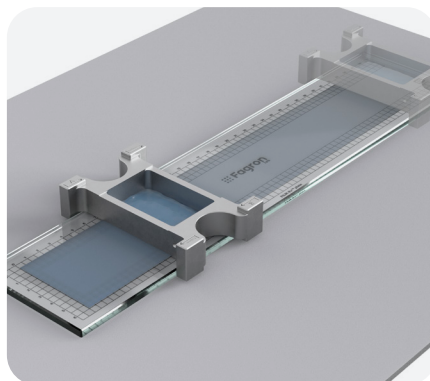
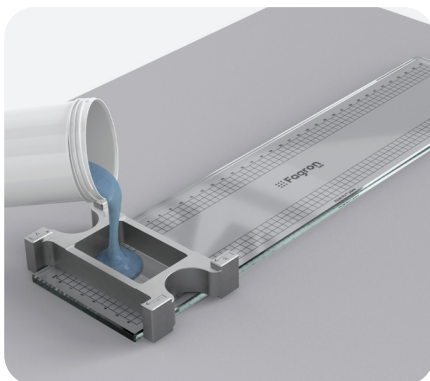
1. Platzieren Sie die Glasplatte auf der Silikonmatte, um Verrutschen zu vermeiden und Unebenheiten auszugleichen.
2. Positionieren Sie den **FILM-Rx™** Applikator am linken Rand der Glasplatte. Richten Sie die Außenkante der Applikatorecke bündig mit der Ausrichtungsmarkierung aus.
3. Kontrollieren Sie, dass die Innenkante der Aussparung auf der äußersten Zentimetermarkierung der Glasplatte liegt. Dadurch entsteht der erforderliche Überstand, der später einen sauberen Schnitt bei 0 cm ermöglicht.
4. Wählen Sie für ODFs die **Schichtdicke C (0,48 mm)**. Der Applikator hat in den Ecken entsprechende Markierungen eingraviert. Für die korrekte Schichtdicke muss sich die passende Einstellung oben links befinden. Die Pfeilmarkierung zeigt dabei nach rechts (aufsteigende Skala der Glasplatte).



4. Rezepturmischung gießen und ausstreichen

1. Füllen Sie die Rezepturmischung langsam in die Aussparung des Applikators ein und achten Sie darauf, dass die Fläche komplett bedeckt ist. Etwaige oberflächliche Luftblasen können Sie mit einem kleinen Spatel entfernen.
2. Ziehen Sie den Applikator nun gleichmäßig in einem Zug über die Glasplatte, damit eine gleichmäßige Filmschicht entsteht.
3. Heben Sie den Applikator am Ende der Glasplatte vorsichtig ab.

Hinweis: Anfang und Ende des Films sind evtl. ungleichmäßig. Dies ist berücksichtigt und die entsprechenden Bereich werden in Schritt 6 *Filme schneiden* entfernt.



Herstellung

5. Filme trocknen

Bei Raumtemperatur

Trocknen Sie den Film über Nacht bei Raumtemperatur in einem Laminar-Air-Flow oder vor Partikeln und Staub geschützt.

Im Trockenschrank

Trocknen Sie den Film 40 Minuten bei 40 °C in einem belüfteten Trockenschrank.

Hinweis: Nach vollständiger Trocknung verbleibt der Filmstreifen zum Schneiden auf der Glasplatte. Der Filmstreifen darf vorher nicht entfernt werden. Der Film wird erst von der Glasplatte entfernt, nachdem er zurechtgeschnitten wurde.

6. Filme schneiden

1. Platzieren Sie die Glasplatte erneut auf der Silikonmatte, um ein Verrutschen zu vermeiden.
2. Setzen Sie die Klinge mithilfe der Klingenhalterung in den **FILM-Rx™**-Cutter ein.

Hinweis: Entfernen Sie die Klinge aus Sicherheitsgründen nach jedem Gebrauch, indem Sie Druck auf den flexiblen Abschnitt des Klingenhalters ausüben und die Klinge wie abgebildet nach oben ziehen.

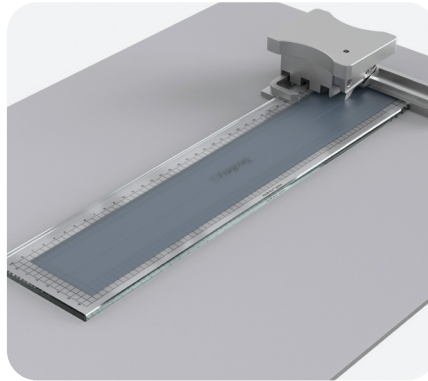
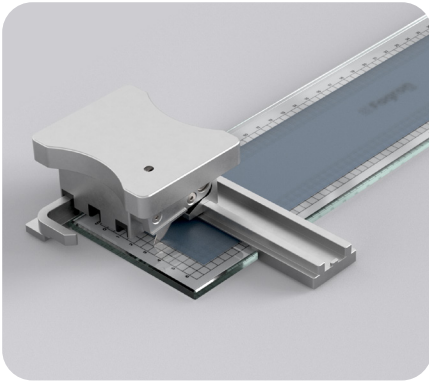


Herstellung

Horizontalen Schnitt durchführen (nur bei Filmen der Größe 3 x 3 cm)

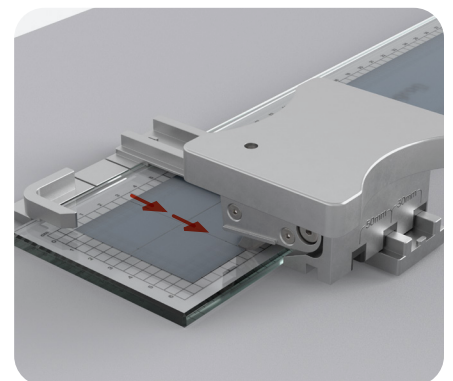
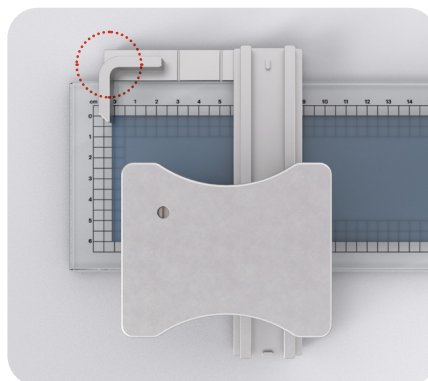
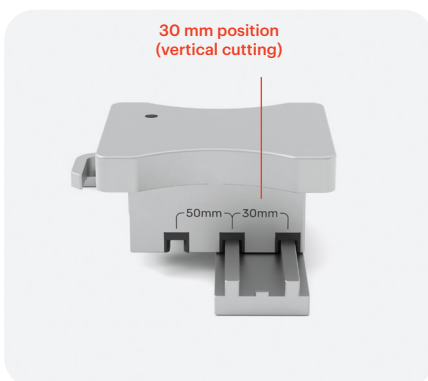
1. Positionieren Sie den FILM-Rx™ Cutter horizontal in der Führungsschiene auf der Glasplatte.
2. Führen Sie den Cutter in einem gleichmäßigen Zug über die gesamte Glasplatte.

Hinweis: Der horizontale Schnitt erfolgt automatisch auf einer Höhe von 3 cm. Dieser Schritt ist nur für Filme mit dem Format 3 x 3 cm notwendig.



Vertikale Schnitte durchführen

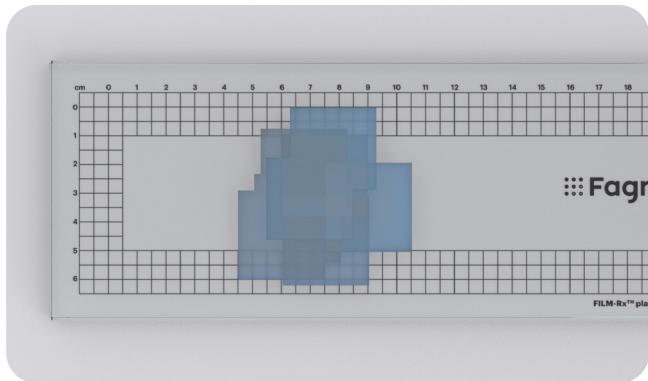
1. Setzen Sie den Cutter für 3 x 3 cm- und 3 x 6 cm-Filme in die 30-mm-Position der Führungsschiene ein. Die Führungsschiene besitzt zwei Orientierungsrillen, welche die Führungshöhe der Klinge anzeigen. Die linke der beiden Rillen entspricht dabei der Einstellung für 30 mm.
2. Richten Sie die linke Rille (30 mm) exakt auf der 0-cm-Markierung aus, um den linken Überstand des Films zu entfernen. Ziehen Sie den Cutter dann gleichmäßig von oben nach unten.
3. Richten Sie die Führungsschiene nun mit dem Anzeiger nacheinander auf 0 cm, 3 cm bzw. 6 cm aus, um die Filme zuzuschneiden.
4. Führen Sie den Cutter immer wieder in einem ruhigen Zug von oben nach unten über den Film.
5. Wiederholen Sie den Vorgang bis zum rechten Rand und entfernen Sie anschließend den rechten Überstand.



Herstellung

7. Filme von der Glasplatte ablösen

Die Filme können nun einzeln und vorsichtig von der Glasplatte gelöst werden. Verwenden Sie bei Bedarf einen dünnen Spatel als Hilfsmittel.



8. Filme verpacken

Jeder Film wird nun in Trennpapier eingeschlagen, um ein Aneinanderhaften zu verhindern.

Legen Sie einen oder mehrere in Trennpapier eingeschlagene Filme in das wiederverschließbare Sachet ein und verschließen Sie dieses.



Hinweis für den Patienten: Das Trennpapier muss vor der Anwendung immer entfernt werden.

