



## Kajian Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF)

Muhammad Sultan Ramadhan, Uci Ary Lantika\*

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.*

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 12/8/2022  
Revised : 22/11/2022  
Published : 20/12/2022



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 2  
No. : 2  
Halaman : 89-96  
Terbitan : **Desember 2022**

### ABSTRAK

Rute pemberian oral merupakan rute paling umum dan paling banyak diketahui oleh masyarakat. Namun rute oral tidak selamanya memberikan keuntungan. Beberapa permasalahan yang umum ditemui pada rute ini yaitu kesulitan menelan seperti pada tablet dan kapsul keras bagi pasien yang berisiko tersedak pada penggunaannya sehingga efek terapi tidak optimal. Sediaan orally dissolving film (ODF) merupakan sebuah penemuan baru yang memungkinkan obat dapat digunakan secara nyaman dibandingkan sediaan solida oral lainnya tanpa memerlukan bantuan air minum. Dalam rongga mulut terdapat vaskularisasi yang membuat sebagian besar obat akan memasuki sirkulasi sistemik tanpa mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Formulasi sediaan ODF terdiri atas zat aktif farmasi dan eksipien (polimer pembentuk film, plastisizer, penstimulasi saliva, pemanis, flavouring agent). Sediaan ODF yang ideal harus bersifat halus, kuat, elastis, namun memiliki waktu melarut cepat. Untuk memastikan sediaan ODF yang dihasilkan ideal perlu dilakukan uji evaluasi meliputi organoleptis, keragaman bobot, ketebalan film, waktu larut, pH sediaan, ketahanan lipat, kekuatan tarik, persen pemanjangan, penetapan kadar, transparansi, dan uji disolusi.

**Kata Kunci :** Film lapis tipis; Strip oral; Film larut cepat.

### ABSTRACT

Oral route administration is the most common route and most widely known. However, this route is not always given beneficial. Some of the problems commonly encountered in this route are difficulty swallowing such hard tablets and capsules for patients who are at risk of choking on their use so the therapeutic effect is not optimal. Orally dissolving film (ODF) is a new invention that allows drugs to be used more comfortably than other oral solid preparations without the need for drinking water. In the oral cavity, there is vascularity that allows drugs to enter the systemic circulation without undergoing first-pass metabolism in the liver. ODF formulations consist of active pharmaceutical substances and excipients (film-forming polymers, plasticizers, saliva stimulants, sweeteners, flavoring agents). The ideal ODF preparation should be smooth, strong, and elastic but has a fast dissolving time. To ensure that ODF preparation is ideal, it is necessary to carry out evaluation tests including organoleptic, weight variety, film thickness, dissolution time, surface pH, folding endurance, tensile strength, percent elongation, drug content, transparency, and dissolution test.

**Keywords :** Orally dissolving film; Oral strips; Fast dissolving film.

© 2022 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

## A. Pendahuluan

Rute pemberian obat merupakan cara obat dimasukkan dalam tubuh. Rute pemberian obat dikelompokkan menjadi 3 yaitu enteral (oral, sublingual, rektal), parenteral (intravena, intramuskular, subkutan), dan rute lainnya (inhalasi, intranasal, intrarektal, topikal, transdermal). Masing-masing rute pemberian obat mempunyai kelebihan dan kekurangan. Salah satu rute pemberian obat yang paling umum dan paling banyak diketahui oleh masyarakat adalah rute pemberian oral.

Bukan tanpa alasan bagi para industri farmasi untuk tetap menciptakan obat-obatan dengan rute pemberian oral karena memiliki kelebihan terutama dari sisi keamanan, kenyamanan, non invasif, dan biaya produksi yang murah. Sementara itu pemberian obat melalui rute oral tidak selamanya memberikan keuntungan. Menurut [1] beberapa permasalahan yang umum ditemui yaitu kesulitan menelan seperti sediaan solida (tablet dan kapsul keras) bagi pasien pediatri (anak-anak) dan geriatri (pasien lansia) yang berisiko tersedak pada penggunaannya sehingga tingkat kepatuhan pasien dalam pengobatan berkurang yang mengakibatkan efek terapi tidak optimal.

Dalam beberapa tahun terakhir berbagai macam penelitian telah dilakukan untuk mencari alternatif sediaan solida oral. Salah satu solusi untuk mengatasi permasalahan tersebut yaitu dengan mengembangkan sistem penghantaran *Fast Dissolving Drug Delivery System* (FDDS). Contoh sediaan dari FDDS yaitu sediaan *orally dissolving film* (ODF) atau biasa dikenal dengan film lapis tipis. Mengutip dari [2] pada penggunaannya film akan melarut dengan cepat ketika terbasahi saliva tanpa bantuan air untuk menelan. Sebagian besar obat ditelan bersamaan air liur lalu diserap dari saluran pencernaan. Namun berbeda dengan sediaan ODF dimana terjadi penyerapan sebagian fraksi zat aktif melalui mukosa mulut. ODF yang ideal harus menunjukkan elastisitas, fleksibilitas, kelembutan, sifat mekanik yang memadai untuk memfasilitasi produksi, pengemasan dan aplikasinya, waktu hancur yang singkat dan rasa yang menyenangkan. Alasan sediaan ini dipilih sebagai alternatif karena bentuknya yang sangat tipis, ringan, dan fleksibilitas saat dibawa bepergian.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini yaitu: “Bagaimana kajian mengenai *orally dissolving film* (ODF) sebagai sistem penghantaran obat?”. Selanjutnya, tujuan penelitian ini yaitu mengetahui sediaan *orally dissolving film* (ODF) sebagai pendekatan baru pada bentuk sediaan obat. Pengembangan sediaan *orally dissolving film* (ODF) diharapkan memberikan alternatif dan solusi untuk sediaan tablet konvensional dan kapsul bagi para pasien dengan kenyamanan penggunaan lebih baik, onset cepat, efektif, dan efisien.

## B. Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu studi pustaka berupa jurnal penelitian dan artikel ilmiah dalam skala nasional maupun internasional selama maksimal 15 tahun terakhir (2007-2022). Pencarian pustaka diperoleh dari media online seperti *Pubmed*, *Google Scholar*, *Science Direct*, dll menggunakan kata kunci “*Orally dissolving film*”, “*Oral strips*”, “*Fast dissolving film*”, dan “*Novel drug delivery*”.

## C. Hasil dan Pembahasan

### Definisi Sediaan Orally Dissolving Film (ODF)

Sediaan film lapis tipis adalah film dengan zat aktif yang dilarutkan dalam polimer hidrofilik sehingga melekat ketika ditempatkan di atas lidah dan terhidrasi secara cepat tanpa membutuhkan air minum. Film kemudian terlarut dan dengan segera melepaskan zat aktif dari bentuk sediaanannya, sehingga zat aktif dapat dengan mudah sampai ke pembuluh darah dan nilai bioavailabilitasnya baik [3].

Secara fisiologis mukosa rongga mulut mengandung saliva yang dapat melarutkan film. Selain itu terdapat vaskularisasi pembuluh darah yang dapat menyerap obat secara cepat dengan demikian diperoleh bioavailabilitas lebih baik. Umumnya pada sediaan yang diberikan secara oral proses absorpsi terjadi di saluran cerna dan masuk ke hati sebelum disebarkan ke sirkulasi umum. *First pass metabolism* terjadi di usus atau hati membatasi efikasi banyak obat ketika diminum oral. Sediaan film lapis tipis masih berada dalam tahap pengembangan awal yang masih perlu penyempurnaan [10], [11].

### Kelebihan dan Kekurangan

Kelebihan penggunaan teknologi sediaan film lapis tipis yaitu: [1] Menghindari risiko tersedak. [2] Menghindari *first pass effect metabolism*. [3] Onset cepat. [4] Stabilitas lebih baik. [5] Tidak memerlukan air minum pada penggunaannya. [6] Kenyamanan penggunaan dan ketepatan dosis. [7] Dapat diberikan kepada pasien yang menderita disfagia (kesulitan menelan), emesis lambung, gangguan mental, pediatri, dan geriatri. [8] Dapat ditujukan untuk efek lokal maupun sistemik. [9] Fleksibilitas yang baik serta mudah dibawa bepergian, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. [10] Menutupi rasa pahit obat berkat polimer pembentuk film dan eksipien lain. [11] Mukosa oral/bukal memiliki banyak vaskularisasi sehingga obat bisa segera terserap dan memasuki sirkulasi sistemik. [12] Luas permukaan yang besar sehingga film menjadi mudah larut.

Adapun kekurangan sediaan film lapis tipis yaitu: [1] Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis tinggi. [2] Obat yang menyebabkan iritasi rongga mulut tidak dapat diformulasikan. [3] Memerlukan kemasan khusus yang mampu melindungi dari air, karena mudah terdegradasi dan sifatnya rapuh. [4] Karena sediaan ini segera terlarut, bila terjadi efek merugikan penghentian dosis sulit dilakukan. [5] Termasuk sediaan baru dan masih sedikit penelitiannya. [6] Sensitif terhadap kelembaban. [7] Memiliki tantangan dalam menyeragamkan dosis [3], [10], [12].

### Formulasi

**Tabel 1.** Formulasi

No	Bahan	Jumlah
1.	Zat aktif farmasi	5-30%
2.	Polimer pembentuk film	45%
3.	Plastisizer	0-20%
4.	Penstimulasi saliva	2-6%
5.	Pemanis	3-6%
6.	<i>Flavouring agent</i>	q.s.

### Zat aktif

Konsentrasi zat aktif yang dapat digunakan pada sediaan ODF yaitu 5-30% b/b obat, semakin kecil molekul obat maka semakin baik untuk diformulasikan. Obat yang memiliki dosis tinggi sulit dibentuk menjadi film. Beberapa kelompok obat yang dapat diformulasikan sebagai film terlarut dalam mulut diantaranya untuk pasien pediatri maupun geriatri seperti golongan anti-tussif, anti asma, anti epilepsi, ekspektoran, anti mual & muntah, pereda panas, serta anti parkinson [3].

### Polimer pembentuk film

Kunci keberhasilan terbentuknya sediaan ODF bergantung pada pemilihan jenis polimer yang tepat. Pada dasarnya polimer dapat digunakan secara tunggal ataupun dikombinasikan dengan polimer lain untuk memperbaiki karakteristik film yang dihasilkan. Polimer terbagi menjadi polimer alami sebagai contoh pullulan, pati serta turunannya, Na-alginat, maltodekstrin, gelatin, metil selulosa, Na-CMC, HEC (Hidroksietil selulosa), HPC (Hidroksiopropil selulosa), HPMC (Hidroksiopropil metil selulosa). Polimer sintesis misalnya PVA (Polivinil alkohol), PVP (Polivinil piroolidon), dan PEO (Polietilen oksida). Secara umum konsentrasi polimer dalam sediaan ODF sekitar 45% b/b obat namun bisa ditingkatkan hingga 60-65% b/b untuk menghasilkan karakteristik film yang baik [13].

Polimer yang berbeda dapat memodulasi bermacam-macam sifat film. Namun demikian terlepas dari jenis polimer yang berbeda, polimer yang digunakan harus bersifat aman, larut air, tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi rongga mulut, memiliki kemampuan pembasahan serta daya sebar yang baik, mudah ditemukan, murah, bobot molekul rendah, menghasilkan karakteristik film yang kuat, elastis, dan waktu simpan yang panjang [10].

**Plastisizer**

Plastisizer juga menentukan keberhasilan pembuatan ODF dimana komposisi plastisizer maksimal 20% berat keseluruhan. Beberapa contoh plastisizer yang banyak digunakan yaitu gliserol, propilen glikol (PPG), manitol, makrogol, dietil ftalat, sorbitol, tributil sitrat, trietil sitrat, dan ester asam sitrat. Plastisizer berperan dalam ketahanan mekanis sediaan ODF seperti pada uji evaluasi kekuatan tarik film dan meningkatkan persen pemanjangan film. Secara umum plastisizer bekerja dengan menurunkan temperatur transisi kaca pada sediaan ODF, sehingga terjadi perubahan sifat pada film menjadi elastis dari yang semula kaku [14].

**Penstimulasi saliva**

Penstimulasi saliva digunakan untuk memacu kelenjar ludah agar produksi air liur yang dihasilkan lebih banyak, dengan begitu sediaan ODF mudah hancur dan film dapat segera melarut. Diketahui pada rongga mulut terdapat kelenjar parotid yang berperan dalam menghasilkan saliva. Pemberian asam menstimulasi produksi air liur, adapun contoh penstimulasi saliva yaitu asam sitrat, asam askorbat (vitamin C), asam malat, asam laktat, dan asam tartarat [3], [10].

**Pemanis dan perisa**

Penambahan pemanis pada sediaan ODF bertujuan untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan karena sediaan ODF akan hancur dan larut dengan segera pada rongga mulut sehingga perlu memiliki rasa yang enak. Perisa digunakan untuk menutupi bau obat karena *after taste* setelah sediaan dikonsumsi akan menempel pada rongga mulut sekitar 10 menit. Penggunaan perisa sebisa mungkin disesuaikan dengan kebutuhan pasien, pasien geriatri lebih menyukai perisa jeruk dan mint [3], [13].

**Beberapa contoh ODF yang dibuat pada skala laboratorium dengan polimer tertentu**

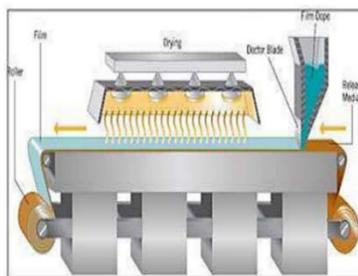
**Tabel 2.** Beberapa contoh ODF yang dibuat pada skala laboratorium dengan polimer tertentu

No	Zat aktif	Polimer	Plastisizer	Kesimpulan
1.	Glimepirid yang dikompleks inklusi betasiklodekstrin	HPMC E5 LV	PEG 400	Rasa pahit dapat tertutupi, waktu larut cepat kurang dari 1 menit, jumlah obat yang terdisolusi lebih tinggi (12).
2.	Bisoprolol fumarat	Kombinasi HPMC E15 dan Maltodekstrin	PEG 400	Meningkatkan pembentukan film pada sediaan ODF dan memiliki waktu melarut cepat (13).
3.	Nikotin hydrogen tartrat	Maltodekstrin	Gliserol	Menutupi rasa kurang enak dari zat aktif dan memiliki kenyamanan penggunaan lebih baik (11).

**Metode Pembuatan**

Metode pembuatan sediaan ODF terbagi menjadi 5 metode yaitu tuang pelarut, tuang semi-solid, ekstruksi lebur panas, dispersi solid, dan penggilingan yang akan dijelaskan secara rinci dibawah ini.

**Tuang pelarut (*Solvent casting*)**



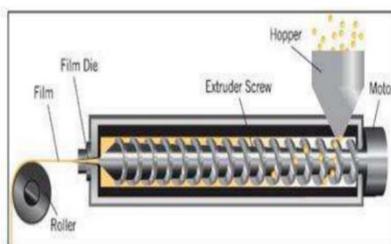
**Gambar 1.** Tuang Pelarut

Metode tuang pelarut paling banyak dipilih dalam pembuatan sediaan ODF karena pembuatannya mudah, serbaguna, dan tidak memerlukan peralatan khusus. Proses pembuatan ODF dengan metode tuang pelarut terdiri dari tiga proses yang diawali dengan persiapan larutan homogen, pengeringan film pada suhu 50°C, kemudian film dipotong sesuai ukuran dan dosis [10], [14].

**Tuang semi-solid (*Semi-solid casting*)**

Metode ini merupakan metode alternatif yang dapat dipilih pada pembuatan sediaan ODF. Pembuatan ODF dilakukan dengan mencampur polimer larut air dengan larutan asam dengan rasio perbandingan 1:4, lalu ditambahkan plastisizer lalu dikeringkan dalam cetakan dan film segera dipotong [14].

**Ekstruksi lebur panas (*Hot melt extruction*)**



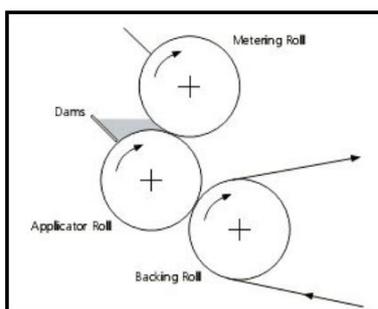
**Gambar 2.** Ekstruksi lebur panas

Metode ini sebenarnya bukan metode yang spesifik dalam pembuatan sediaan ODF karena metode ini juga dapat digunakan pada pembuatan bentuk sediaan lain seperti granulasi tablet, sediaan lepas lambat, dan sediaan transdermal & transmukosal. Pada metode ini terdiri dari peralatan yang membuat obat melebur dan diekstrusi. Metode ini memungkinkan pada skala industri karena proses pengoperasi dapat diotomatisasi. Metode ini juga cocok diterapkan pada zat aktif yang memiliki stabilitas kurang baik terhadap air, hanya saja tidak semua zat aktif dapat dibentuk menjadi sediaan ODF dengan metode ini karena suhu pembuatan yang tinggi dikhawatirkan menyebabkan rusaknya zat aktif [3], [14].

**Dispersi solid**

Pada pembuatannya komponen yang tidak bercampur diekstruksi dengan zat aktif kemudian dispersi padat dibentuk menjadi film [10].

**Penggilingan (Rolling)**



**Gambar 3.** Penggilingan

Metode ini dilakukan dengan penggulangan larutan yang mengandung polimer, zat aktif, dan eksipien lain. Larutan yang telah digulung kemudian dikeringkan di atas alat penggulang sehingga ketika kering maka film dapat dipotong dan dicetak sesuai ukuran [13].

## Evaluasi Sediaan Orally Dissolving Film (ODF)

### Organoleptis

Evaluasi organoleptis meliputi warna, bau, rasa, dan evaluasi psikofisik lainnya. Metode pengujian organoleptis dapat dilakukan secara *in vivo* (relawan) dan *in vitro* menggunakan teknologi sensor perasa. Metode *in vitro* dapat mewakili indra perasa karena memiliki keakuratan yang tinggi [13].

### Keragaman bobot

Uji keragaman bobot berkaitan dengan penyebaran zat aktif dalam sediaan ODF. Uji ini mengacu pada sediaan tablet yaitu dengan menimbang sebanyak 20 sediaan ODF kemudian ditentukan penyimpangan bobot dan nilai rata-rata bobotnya. Nilai standar deviasi dari pengukuran keragaman bobot harus kurang dari 6% [13]

### Ketebalan film

Ketebalan film diukur dengan alat mikrometer kaliper digital pada 5 titik yang berbeda kemudian dihitung rata-ratanya. Tebal film harus seragam karena secara langsung berbanding lurus dengan akurasi dosis film. Studi relawan menyatakan bahwa film yang berukuran  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  memiliki ketebalan maksimal  $100 \mu\text{m}$  sedangkan film yang berukuran  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  memiliki ketebalan maksimal  $350 \mu\text{m}$  [15].

### Waktu larut

Film harus larut dengan segera ketika ditempatkan diatas lidah sehingga obat dapat terdisolusi dan diabsorpsi agar memberikan efek kerja. Karena belum ada acuan yang jelas untuk syarat waktu larut film maka mengacu pada sediaan *orally disintegrating tablet* (ODT) waktu hancur/larut maksimal 30 detik [16]. Namun dalam jurnal yang dimuat oleh [17] menyatakan ODF merupakan sediaan lapis tipis yang dapat hancur/larut kurang dari 1 menit.

### pH sediaan

Uji pH dapat dilakukan dengan pH meter atau dengan indikator pH universal. pH yang diperoleh harus mendekati netral seperti pada pH rongga mulut agar tidak menyebabkan iritasi pada rongga mulut. Pengukuran dengan pH meter dilakukan dengan membasahi film sebanyak 1-2 mL menggunakan aquadest kemudian elektroda ditempatkan di atas film, sedangkan pengukuran dengan menggunakan indikator pH universal ditempatkan diatas sediaan ODF sehingga akan berubah warna indikatornya [12].

### Ketahanan lipatan (Folding endurance test)

Uji dilakukan untuk melihat tingkat fleksibilitas dari film. Film dikatakan memiliki fleksibilitas yang sangat baik bila memiliki nilai lipatan lebih dari 300. Pengukuran dilakukan dengan melipat film dengan sudut  $180^\circ$  secara berulang-ulang pada titik yang sama hingga film terputus [15].

### Kekuatan tarik (Tensile strength test)

Film akan ditarik hingga terputus menggunakan tenselometer, gaya yang diperlukan untuk memutuskan film didefinisikan sebagai kekuatan tarik. Nilai kekuatan tarik diperoleh melalui persamaan dibawah [15] :

$$\text{Kekuatan tarik: } \frac{\text{Gaya yang diberikan (kg)}}{\text{Tebal} \times \text{sisi film (mm}^2\text{)}}$$

### Persen pemanjangan (Percent elongation test)

Ketika sampel ditarik mengakibatkan perpanjangan sampel dan karenanya terjadinya peregangan. Pengukuran elongasi dilakukan untuk memperkirakan elastisitas polimer. Parameter ini menunjukkan kemampuan material untuk meregang tanpa mengalami kerusakan. Perhitungan persen pemanjangan dilakukan dengan persamaan dibawah [15] :

$$\% \text{ pemanjangan: } \frac{\Delta L}{L_0}$$

### Penetapan kadar (*Drug content*)

Penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang sama dalam setiap film untuk memastikan ketepatan pada proses pengerjaan. Penyimpangan dari kadar rata-rata menandakan kandungannya tidak seragam. Untuk menilai penetapan kadar dalam film biasanya dilakukan selama 3 kali pengukuran. Kandungan obat dalam film harus berada pada rentang 85-115% [15].

### Transparansi

Uji transparansi film dilakukan dengan instrument spektrofotometer UV sederhana. Film diambil dan ditempatkan dalam kuvet spektrofotometer dan dianalisis pada 600nm. Transparansi dapat dihitung dengan menggunakan rumus dibawah [3] :

$$\text{Transparansi} = (\log T600)/B = -\epsilon c$$

### Uji disolusi

Alat yang digunakan berupa disolusi keranjang atau peralatan dayung. Pemilihan media disolusi umumnya menggunakan buffer fosfat pH 6,8. Suhu media dipertahankan pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Sampel obat terlarut kemudian dikumpulkan pada interval waktu yang telah ditentukan lalu dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis atau dengan instrument HPLC [13].

## D. Kesimpulan

Sediaan *orally dissolving film* (ODF) merupakan sistem penghantaran baru dalam bidang farmasi yang memungkinkan obat dapat larut dengan cepat tanpa bantuan air minum. Sediaan ODF memiliki banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan solida lain karena menawarkan dari sisi kemudahan teknik produksi dan evaluasi. Namun demikian tidak semua zat aktif dapat dibentuk menjadi sediaan ODF, penambahan eksipien lain perlu ditambahkan agar dapat membentuk sediaan ODF.

## Daftar Pustaka

- [1] H. . Ansel, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat*. Jakarta: Penerbit UI Press, 2005.
- [2] R. Asija, S. Manmohan, G. Avinash, and B. Shailendra, "Orodispersible Film: A Novel Approach for Patient Compliance," *Int. J. Med. Pharm. Res.*, vol. 1, no. 4, pp. 386–390, 2013.
- [3] T. R. Fajria and R. F. Nuwarda, "Teknologi Sediaan Oral Lapis Tipis Terlarut Cepat (Fast Dissolving Film)," *Maj. Farmasetika*, vol. 3, no. 3, p. 58, May 2018, doi: 10.24198/farmasetika.v3i3.23341.
- [4] D. P. Sari and F. Ferdiansyah, "Variasi Frekuensi Alel Terkait Polimorfisme CYP4F2 dan CYP2C9 (\* 2 , \* 3 ) pada Berbagai Etnis di Dunia : Review," *Indones. J. Appl. Sci.*, vol. 7, pp. 73–76, 2017, doi: <https://doi.org/10.24198/v7i3.8599.g8140>.
- [5] T. Zhang, K. Yu, and X. Li, "Cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2 (CYP4F2) rs1558139, rs2108622 polymorphisms and susceptibility to several cardiovascular and cerebrovascular diseases," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1186/s12872-018-0763-y.
- [6] M. D. Caldwell *et al.*, "CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose," *Blood First Ed. Pap. J.*, vol. 111, no. 8, pp. 4106–4113, 2008, doi: 10.1182/blood-2007-11-122010.The.
- [7] M. G. McDonald, M. J. Rieder, M. Nakano, C. K. Hsia, and A. E. Rettie, "CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant," *Mol. Pharmacol.*, vol. 75, no. 6, pp. 1337–1346, 2009, doi: 10.1124/mol.109.054833.
- [8] M. L. Alvarellos, K. Sangkuhl, R. Daneshjou, M. Whirl-carrillo, R. B. Altman, and T. E. Klein, "PharmGKB summary : very important pharmacogene information for CYP4F2," *Lippincott Williams & Wilkins*, vol. 25, pp. 41–47, 2015, doi: 10.1097/FPC.0000000000000100.
- [9] L. N. Al-eitan, A. Y. Almasri, A. H. Alnaamneh, H. A. Aman, and N. N. Alrabadi, "Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 18, pp. 826–834, 2021, doi: 10.7150/ijms.51546.

- [10] J. M. Joshua, R. Hari, F. K. Jyothish, and S. . Surendran, *Fast Dissolving Oral Thin Films: An Effective Dosage Form For Quick Releases. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2016.
- [11] N. N. and V. Nurilawati, *Farmakologi. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Kemenkes RI*. 2017.
- [12] B. Bhyan, S. Jangra, M. Kaur, and H. Singh, “Orally Fast Dissolving Films: Innovations in Formulation and Technology,” *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2011.
- [13] M. Irfan, S. Rabel, Q. Bukhtar, M. I. Qadir, F. Jabeen, and A. Khan, “Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 24, no. 5, pp. 537–546, 2015, doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.024.
- [14] U. M. Musazzi, G. M. Khalid, F. Selmin, P. Minghetti, and F. Cilurzo, “Trends In The Production Methods Of Orodispersible Films,” *Int. J. Pharm.*, 2019.
- [15] K. Wasilewska and K. Winnicka, “How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications,” *Acta Pharm.*, 2019.
- [16] S. Kalyan and M. Bansal, “Recent Trends In The Development Oral Dissolving Film,” *Int. J. PharmTech*, 2012.
- [17] U. M. Musazzi, G. M. Khalid, F. Selmin, P. Minghetti, and F. Cilurzo, “Trends in the production methods of orodispersible films,” *Elsevier B.V.*, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118963.