

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Uraian Bahan

2.1.1 Vitamin B6 (Piridoksin Hidroklorida)

Nama kimia : *piridoksol hidroklorida* [58-56-0]

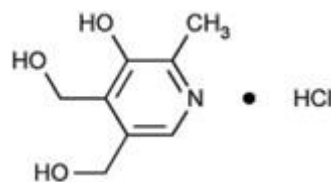
Rumus Molekul : $C_8H_{11}NO_3.HCl$

Berat Molekul : 205,64

Pemerian : Hablur atau serbuk hablur putih atau hampir putih; stabil di udara; secara perlahan-lahan dipengaruhi oleh cahaya matahari

Kelarutan : Mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter . larutan mempunyai pH lebih kurang 3.

Struktur kimia Piridoksin Hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur kimia Piridoksin Hidroklorida

Piridoksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 115,0% $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pada orang dewasa kebutuhan vitamin B6 adalah 100 mg per hari dan pada ibu hamil yang mengalami *morning sickness* bisa mengonsumsi vitamin B6 sebanyak 10-25 miligram tiga kali per hari. Berdasarkan data World Health Organization (WHO) 2013 jumlah kejadian *emesis gravidarum* mencapai 12,5% jumlah kehamilan di dunia. *Emesis gravidarum* yang tidak teratasi akan berlanjut menjadi hiperemesis gravidarum. Terapi obat farmakologis sesuai kewenangan bidan yaitu

dengan memberikan vitamin B6 (pyridoxine). Vitamin B6 diperlukan untuk menghasilkan serotonin, suatu neurotransmitter yang dapat meningkatkan suasana hati dan pikiran positif sehingga menurunkan *emesis gravidarum*.

2.1.2 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) atau hipromelosa adalah O-metilasi dan O-(2-hidroksipropilasi). HPMC dikenal sebagai polimer pembentuk film dan memiliki penerimaan yang sangat baik. Bahan yang memiliki kelas lebih rendah dari HPMC seperti Methocel E3, E5, dan E15 secara khusus digunakan sebagai pembentuk film karena viskositas yang rendah. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang memiliki sifat pembentukan film dengan *acceptability* yang baik. Dikarenakan sifat HPMC yang sedikit rapuh serta permukaan yang sedikit kasar, HPMC sering dikombinasikan dengan pembentuk film lain.

Polimer HPMC memiliki *glass transition temperatures* yang tinggi dan diklasifikasi sesuai dengan bahan tambahan dan viskositasnya yang akan berdampak pada hubungan suhu dan kelarutan.

2.1.3 Polivinil Alkohol (PVA)

PVA berwarna putih, bentuk seperti serbuk granul, rasa hambar, tembus cahaya, tidak berbau, larut dalam air. Larut dalam air, sangat sedikit larut dalam etanol 95%, tidak larut dalam pelarut organik. Polivinil alkohol stabil jika disimpan dalam wadah kedap udara, ditempat sejuk dan kering. Polivinil alkohol terdegradasi secara lambat pada suhu 100°C dan terdegradasi secara cepat pada suhu 200°C. Polivinil alkohol mengalami reaksi khas dengan gugus hidroksi sekunder, seperti esterifikasi. Terurai dengan asam kuat, larut dalam asam lemah dan basa. Inkompatibel pada konsentrasi tinggi dengan garam anorganik, terutama sulfat dan fosfat, Gelling polivinil alkohol dapat terjadi jika adanya borak Polivinil alkohol akan stabil jika terpapar cahaya. PVA salah satu polimer yang mempunyai sifat hidrofolik dan sebagai perekat. PVA dapat digunakan sebagai lapisan tipis yang sensitif.

2.1.4 Propilen Glikol

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_3H_8O_2$. Pemerian berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, menyerap air pada udara lembab. Dapat bercampur dengan air, aseton, dan kloroform. Memiliki kelarutan larut dengan eter dalam beberapa minyak esensial, tidak bercampur dengan minyak lemak.

Propilen glikol digunakan sebagai plasticizer atau bahan tambahan untuk meningkatkan ketahanan suatu polimer. Propilen glikol larut dalam air dan tercampur dengan alkohol, aseton, kloroform, dan pelarut organik lainnya. Propilen glikol juga memiliki kapasitas untuk menahan sejumlah besar panas sebelumnya mendidih dan menurunkan titik beku air. Selain itu, propilen glikol adalah higroskopis.

2.1.5 Asam Sitrat

Asam sitrat berwujud Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granulat sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Struktur kristalnya ortorombik.

Asam sitrat sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; sangat sukar larut dalam eter, Asam sitrat akan kehilangan air dari proses kristalisasi diudara atau ketika dipanaskan sekitar $40^{\circ}C$ disimpan ditempat sejuk Asam sitrat dapat digunakan sebagai saliva stimulating agent (Ashok Pawar & Kamat, 2017).

2.1.6 Polisorbat 80 (Tween 80)

Polisorbat 80 adalah ester dari sorbitol dan anhidrida yang berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilena oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol. Polisorbat 80 memberikan pemerian cairan seperti minyak, jernih berwarna kuning muda hingga coklat muda, memberikan bau khas lemah. Polisorbat stabil untuk elektrolit dan asam lemah dan basa; saponifikasi bertahap terjadi dengan asam kuat dan basa. Polisorbat bersifat higroskopik dan harus

diperiksa kandungan airnya sebelum digunakan dan dikeringkan jika perlu. Penyimpanan yang lama dapat menyebabkan pembentukan peroksida.

2.1.7 Sorbitol

Sorbitol merupakan gula alkohol yang paling banyak digunakan sebagai pengganti sukrosa di Indonesia, sorbitol memiliki tingkat kemanisan lebih rendah jika dibandingkan dengan sukrosa. Sorbitol memiliki pemerian warna putih, rasa manis, tidak berbau, serbuk, granul atau lempengan, higroskopis, warna putih, rasa manis. Kelarutannya sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, metanol dan asam asetat. Tingkat kemanisan sorbitol sebesar 0,5 sampai dengan 0,7 kali tingkat kemanisan sukrosa dengan nilai kalori sebesar 2,6 kkal/g atau setara dengan 10,87 kJ/g. Sorbitol tidak menimbulkan efek toksik, sehingga aman dikonsumsi manusia dan tidak menyebabkan karies gigi serta sangat bermanfaat sebagai gula bagi penderita diabetes dan diet rendah kalori.

2.2 *Emesis gravidarum*

Mual dan muntah pada kehamilan biasanya dimulai pada kehamilan minggu ke-9 sampai ke-10, memberat pada minggu ke-11 sampai ke-13. Hanya pada 1-10 % kehamilan gejala berlanjut melewati minggu ke-20 sampai ke-22. Pada 0,3-2% kehamilan terjadi hiperemesis gravidarum yang menyebabkan ibu harus ditatalaksana dengan rawat inap. *Hiperemesis gravidarum* jarang menyebabkan kematian, tetapi angka kejadiannya masih cukup tinggi. Hampir 25% pasien *hiperemesis gravidarum* dirawat inap lebih dari sekali. Terkadang, kondisi *hiperemesis* yang terjadi terus-menerus dan sulit sembuh membuat pasien depresi. Pada kasus-kasus ekstrim, ibu hamil bahkan dapat merasa ingin melakukan terminasi kehamilan.

Mual muntah pada kehamilan merupakan keadaan dimana ibu hamil mengalami keadaan mual bahkan muntah. Hal ini biasanya terjadi pada awal kehamilan (Trimester I) namun ada beberapa juga terjadi lebih dari tiga bulan kehamilan. Mual muntah pada ibu hamil biasa terjadi pada pagi hari dan sering disebut dengan *Morning Sickness* namun bagi beberapa ibu ada juga yang terjadi pada sore ataupun malam hari. Mual dan muntah merupakan hal fisiologis dalam kehamilan, namun jika tidak ditangani dengan benar, maka hal ini bisa menjadi mual muntah yang berlebihan atau sering disebut dengan istilah *Hyperemesis Gravidarum*.

Terapi obat farmakologis sesuai kewenangan bidan yaitu dengan memberikan vitamin B6 (piridoksin hidroklorida). Vitamin B6 diperlukan untuk menghasilkan serotonin ataupun dopamin, suatu neurotransmitter yang dapat meningkatkan suasana hati dan pikiran positif sehingga menurunkan *emesis gravidarum*. Defisiensi vitamin B6 menyebabkan kadar serotonin rendah sehingga saraf panca indera akan semakin sensitif yang menyebabkan ibu mudah mual muntah.

Vitamin B6 adalah senyawa kompleks yang terdiri dari tiga senyawa terkait, piridoksin (PN), piridoksal (PL) dan piridoksamin (PM), dan turunan terfosforilasinya, piridoksal 5'-fosfat (PLP). Meskipun senyawa ini secara teknis disebut sebagai vitamin B6, istilah vitamin B6 umumnya digunakan secara bergantian dengan salah satunya, piridoksin. Vitamin B6, terutama dalam bentuk

koenzim aktif biologis piridoksal 5'-fosfat, terlibat dalam berbagai reaksi biokimia, termasuk metabolisme asam amino dan glikogen, sintesis asam nukleat, hemoglobin, sphingomyelin dan sphingolipid lainnya, dan sintesis neurotransmitter serotonin, dopamin, norepinefrin dan asam gamma-aminobutyric (GABA).

Emesis dikoordinasi oleh pusat muntah dalam medulla oblongata, sumber stimulasi yang penting dari pusat muntah adalah *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) pada daerah postrema. CTZ bisa distimulasi oleh toksin atau obat dalam sirkulasi, karena CTZ tidak dilindungi oleh sawar darah otak. CTZ memiliki banyak reseptor dopamine (D2). Menurunnya serotonin dalam darah akan meningkatkan terjadinya mual dan muntah. Fungsi serotonin adalah mencegah berlangsungnya mual dan muntah secara berlebihan yang dapat mengganggu keseimbangan elektrolit dan mengakibatkan dehidrasi.

2.3 Orodispersible Film (ODF)

2.3.1 Pengertian

Oral dissolving film (ODF), *Oral Fast Dissolving Films* (OFDF), *Orodispersible film*, atau *Oral Thin Film* (OTF) adalah bentuk sediaan film yang sangat tipis, yang penggunaannya diletakkan di atas lidah pasien atau jaringan mukosa di mulut, kemudian film terbasahi oleh saliva sehingga cepat hancur dan larut untuk melepaskan zat aktif pada rongga mulut kemudian diabsorpsi. Pengembangan bentuk sediaan *Orodispersible Film* (ODF) dimaksudkan sebagai alternatif sediaan tablet, kapsul dan sirup untuk pasien pediatrik dan geriatrik yang mengalami kesulitan dalam menelan bentuk sediaan padat konvensional (Galgatte dkk., 2013)

Bentuk sediaan film terlarut cepat atau disebut *Orodispersible Film* (ODF) sering dipilih karena bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan fleksibel daripada bentuk tablet sehingga dapat mengatasi masalah kenyamanan aplikasi pada pasien. *Orodispersible film* (ODF) merupakan sediaan yang menggunakan polimer larut air (umumnya hidrokoloid yang dapat berupa polimer bioadesif) yang memungkinkan

sediaan untuk cepat terhidrasi, melekat, atau larut ketika ditempatkan diatas lidah atau rongga mulut untuk menyediakan efek lokal atau sistemik yang cepat.

Sistem penghantaran sediaan ini hanya ditempatkan pada lidah pasien atau jaringan oro-mukosa. Langsung basah oleh air liur karena adanya polimer hidrofilik dan eksipien lainnya, film ini dengan cepat terhidrasi dan larut untuk melepaskan obat untuk penyerapan oro-mukosa.

Tabel 2.1 Formulasi umum sediaan *Orodispersible Film* (ODF)

Ingredients	Amount	Examples
<i>Drug</i>	5-30 %	<i>Antiallergic, antiemetic, antiepileptic, antimigrant</i>
<i>Water soluble polymer</i>	45 %	<i>HPMC, Pullulan, polyvinyl pyrolidone gelatin, maltodextrins</i>
<i>Plastisizer</i>	0-20 %	<i>Glycerol, polyethylene glycol, etc</i>
<i>Surfactant</i>	<i>q.s</i>	<i>Tween 80, sodium lauryl sulfate.</i>
<i>Sweetening agents</i>	3-6 %	<i>Saccharin, aspartam, sukrosa</i>
<i>Saliva stimulating agents</i>	2-6 %	<i>Citiric acid, malic acid, and ascorbic acid</i>
<i>Flavouring agent</i>	<i>q.s</i>	<i>US FDA approved flavors</i>

2.3.2 Kelebihan dan Kekurangan ODF

Sediaan *Orodispersible Film* (ODF) memiliki kelebihan dan kekurangan, Beberapa kelebihan dari sediaan *Orodispersible Film* (ODF) sebagai berikut : (Muhammad Sultan Ramadhan, 2022)

- ODF dapat diberikan tanpa bantuan air.
- Untuk obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah pada saluran cerna dan untuk menghindari *first pass metabolism* yang cepat di hati.
- Dapat mencegah lingkungan yang asam di dalam lambung
- Dapat dipakai untuk pemberian lokal maupun sediaan sistemik

- e. Fleksibel dan mudah dibawa kemana mana, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.
- f. Cocok diberikan untuk pasien geriatrik maupun pediatrik, dimana pada umumnya memiliki kesulitan menelan, gangguan mental, atau pasien yang sedang dalam keadaan cairan berkurang atau mual

Beberapa kekurangannya sebagai berikut :

- a. Obat dengan dosis tinggi tidak dapat diformulasi dalam bentuk ODF.
- b. Memerlukan pengemasan yang khusus untuk stabilitas dan keamanan produk
- c. Memerlukan kemasan yang khusus, karena mudah terdegradasi dan sifatnya rapuh.
- d. *Packaging* yang mahal
- e. Karena sediaan ini terlarut cepat, maka penghentian dosis tidak mungkin untuk dilakukan.
- f. Termasuk sediaan yang baru dan belum banyak penelitiannya

2.4 Bahan Formulasi *Orodispersible Film* (ODF)

2.4.1 Bahan aktif

ODF memiliki prospektif untuk mengirimkan berbagai bahan aktif. Tetapi ukuran menjadi keterbatasan sediaan ini. Dosis besar sulit untuk dimasukkan ke dalam film. Komposisi bahan aktif hanya berkisar 5 hingga 30% b/b dari berat film dimana bahan aktif akan tersebar secara merata. Molekul dosis kecil adalah kandidat terbaik untuk dimasukkan dalam OFDF. Multivitamin hingga 10% b/b berat film kering dimasukkan ke dalam film dengan waktu pelarutan kurang dari 60 detik. Beberapa bahan obat yang memiliki rasa pahit jika akan dibuat dalam bentuk ODF, maka rasa pahit tersebut harus ditutupi dengan baik. Metode sederhana untuk menutupi rasa pahit bahan aktif obat adalah mencampur dengan bahan tambahan yang memiliki rasa yang menyenangkan (Kalyan and Bansal, 2012).

Dalam pendistribusian bahan aktif yang larut dalam air, konsistensi tidak menjadi masalah. Sebaliknya, bahan aktif yang tidak larut dalam air harus didispersikan secara merata untuk mencapai keseragaman sediaan yang dapat diterima.

Beberapa golongan obat dapat diformulasikan sebagai film yang larut dalam mulut, misalnya antitusif, ekspektoran, anti asma, anti epilepi, anti emetik, antipiretik, dan anti parkinson (Hendge, 2014).

2.4.2 Polimer Pembentuk Film

Polimer dapat digunakan secara tunggal maupun dikombinasi dengan polimer lain untuk memodifikasi properti dari film. Integritas dari sediaan ODF bergantung pada sifat polimer dan konsentrasi polimer tersebut. Pada umumnya konsentrasi polimer yang digunakan dalam formulasi ODF berkisar antara 45% b/b dari berat total film yang sudah kering, namun konsentrasi dapat ditingkatkan hingga 60-65% b/b untuk mendapatkan film dengan karakteristik yang diinginkan (Chauhan dkk., 2018).

Tabel 2.2 Sifat Fisikokimia dari macam - macam jenis polimer sintesis

Polymer	Water solubility	pH	Moisture	Molecular weight (kDa)
Hidroxypropyl cellulose	Soluble in water	5-8	1.6	50.000-1.250.000
Hidroxypropyl methylcellulose	Soluble in cold water	5-8	1.6	50.000-1.250.000
Sodium carboxymethylcellulose	Viscous colloidal solution	6-8	10	90.000 – 700.000
Polyvinil alkohol	Readily soluble	5-8	5	20.000-200.000
Polyethylene oxide	Readily soluble	8-10	<1	Variable About 45.000
Kollicoat	>50% in water	6-7		

Pemilihan polimer merupakan salah satu parameter paling kritis dan penting dalam keberhasilan preparasi film oral karena kekuatan tariknya, yang bergantung pada jenis dan jumlah film yang digunakan.

Karakteristik ideal dari polimer pembentuk film :

- Polimer harus larut dalam air
- Harus memiliki berat molekul yang rendah.
- Polimer harus memiliki kemampuan yang baik dalam membentuk film.

- d. Tidak menyebabkan iritasi pada mukosa mulut, tidak toksik dan tanpa zat pengotor.
- e. Harus memiliki kemampuan pembasahan yang baik sehingga dapat mempercepat pelepasan zat aktif.

2.4.3 Plasticizer

Plasticizer merupakan unsur penting dalam film karena memberikan fleksibilitas film dan mengurangi kerapuhan film. Dengan menurunkan suhu transisi gelas polimer, hal ini meningkatkan karakteristik pembentukan film secara dramatis. Dengan penambahan bahan pemlastis maka kekuatan mekanik dan kekuatan tarik film akan meningkat. Pemilihan *plasticizer* tergantung pada kompatibilitasnya dengan polimer dan juga jenis pelarut yang digunakan dalam pembuatan film. penggunaan bahan pemlastis (*plasticizer*) yang tidak tepat dapat mengakibatkan lapisan film strip pecah, pecah, dan terkelupas. Juga telah diamati bahwa penggunaan bahan pemlastis tertentu mungkin mempengaruhi tingkat penyerapan obat.

Sifat aliran polimer akan lebih baik dengan penggunaan plastisizer dan meningkatkan kekuatan polimer tersebut. Konsentrasi *plasticizer* yang umum digunakan adalah 0 hingga 20% b/b dari berat film. Contoh *plasticizer* yang sering digunakan antara lain polietilen glikol (PEG), propilen glikol, gliserol, dietil ftalat, trietil sitrat, tributil sitrat (Bala dkk., 2013).

2.4.4 Zat penstimulasi Saliva

Zat penstimulasi saliva atau saliva stimulating agent digunakan untuk meningkatkan produksi saliva yang akan membantu dalam mempercepat desintegrasi ODF. Umumnya asam yang biasa digunakan sebagai bahan tambahan pada makanan dapat dimanfaatkan sebagai zat penstimulasi saliva. Misalnya asam sitrat, asam malat, asam laktat, asam askorbat dan asam tartrat. Bahan ini dapat digunakan tunggal atau dalam kombinasi antara 2 - 6% b/b dari berat film

2.4.5 Zat Pemanis

Zat pemanis merupakan bagian utama sebagian besar produk makanan atau bentuk sediaan farmasi yang hancur atau larut dalam rongga mulut (Desu, et al., 2013). Umumnya pemanis digunakan dalam konsentrasi 3 - 6% b/b dari berat film secara tunggal ataupun kombinasi.

Pemanis alami serta pemanis buatan memiliki kemampuan yang baik untuk digunakan dalam ODF. Alkohol polihidrat seperti sorbitol, mannitol, dan isomalt dapat digunakan secara kombinasi karena mereka memberikan tambahan rasa yang baik di mulut (Hemavathy dkk., 2022)

2.4.6 Surfaktan

Ini digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan sifat pembasahan film untuk melepaskan obat dalam hitungan menit. Surfaktan juga berfungsi sebagai zat pelarut atau zat pembaasah dalam formulasi sehingga film larut dengan cepat dan melepaskan zat aktif pada rongga mulut. Ada banyak surfaktan yang digunakan yaitu benzalkonium klorida, natrium lauril sulfat, benzathonium klorida, tween dan polaxamer.

2.4.7 Zat pemberi rasa

Zat pemberi rasa atau flavouring agents diperlukan untuk menutupi rasa pahit atau rasa yang tidak enak dari obat sehingga rasa obat yang tidak enak dapat ditutupi dan masyarakat akan lebih menyukainya. Jumlah zat pemberi rasa yang diperlukan untuk menutupi rasa tergantung pada jenis rasa dan kekuatan rasanya. Penerimaan sediaan ODF oleh individu sangat tergantung pada kualitas rasa dalam beberapa detik pertama setelah sediaan dikonsumsi. Jumlah *flavouring agent* atau zat perasa yang diperlukan untuk menutupi rasa tergantung pada jenis rasa dan kekuatannya. Lebih disukai penambahan hingga 10% b/b dalam formulasi (Kalyan & Bansal, 2012)

Zat perasa dapat dipilih dari minyak sintesis, oleo resin, ekstrak yang berasal dari berbagai bagian tanaman seperti daun, buah dan bunga. Zat perasa dapat digunakan secara tunggal ataupun kombinasi. Contoh zat perasa dari minyak antara lain;

minyak peppermint, minyak kayu manis, minyak spearmint, dan minyak pala. Contoh zat perasa dari buah antara lain; vanili, kakao, kopi, cokelat dan jeruk. Apel, raspberry, ceri, nanas adalah beberapa contoh dari jenis *essence* buah.

2.5 Metode Pembuatan *Orodispersible film* (ODF)

Ada 5 Teknik umum dalam pembuatan film, yaitu metode *solvent casting*, metode *semisolid casting*, metode *solid dispersion extrusion*, metode *hot melt extrusion*, dan metode *rolling*.

2.5.1 Metode *Solvent Casting*

Metode *solvent casting* atau pengecoran pelarut adalah metode yang paling umum digunakan untuk membuat ODF karena persiapannya yang sederhana, biaya pemrosesan yang rendah, dan kemudahan penerapannya. Dalam metode ini, polimer larut air membentuk larutan kental dan homogen dengan bahan obat. Eksiipien lainnya dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, kemudian kedua larutan dicampur dan diaduk. Larutan kemudian dituang ke dalam cawan petri dan dikeringkan (Arya, et al., 2012).

2.5.2 Metode *Semisolid Casting*

Dalam metode semisolid casting, pertama-tama disiapkan polimer pembentuk film yang larut dalam air. Larutan yang dihasilkan ditambahkan ke dalam larutan polimer tidak larut asam (misalnya selulosa asetat ftalat, selulosa asetat butirat). Kemudian sejumlah plastisizer ditambahkan sehingga terbentuk massa gel. Massa gel dituang ke dalam cetakan. Ketebalan film adalah sekitar 0,015- 0,05 inci. Rasio polimer tidak larut asam dengan polimer pembentuk film harus 1: 4 (Arya, et al., 2012).

2.5.3 Metode *solid dispersion extrusion*

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan semua komponen tanpa bahan obat. Kemudian dikempa bersama dengan bahan obat hingga menjadi dispersi solid. Dispersi solid dibentuk ke dalam film menggunakan cetakan (Arya, et al., 2012).

2.5.4 Metode *Hot-melt extrusion*

Ekstrusi kombinasi yang menggabungkan obat, polimer, dan eksipien pada suhu tinggi untuk menghasilkan massa homogen yang kemudian dituang untuk membentuk film halus dikenal sebagai ekstrusi lelehan panas atau *hot-melt extrusion*. Ini adalah proses bebas pelarut. Namun, karena suhu tinggi yang digunakan selama ekstrusi, prosedur ini memiliki keterbatasan dalam pengolahan senyawa termolabil.

Dalam metode ini bahan obat dicampur dengan bahan pembawa dalam bentuk solid. Kemudian campuran tersebut ditekan dengan alat penekan dimana alat penekannya memiliki panas. Campuran tersebut akan mencair dan membentuk film (Arya dkk., 2010)

2.5.5 Metode *Rolling*

Pembuatan *orodispersible film* dengan metode ini dengan cara larutan atau suspensi yang mengandung obat digulung ke dalam pembawa. Pelarut utamanya air serta campuran air dan alkohol. Film dikeringkan di atas penggulung dan dipotong sesuai bentuk dan ukuran yang diinginkan (Arya, et al., 2012). Pelarut yang biasa digunakan dalam metode ini adalah air dan/atau campuran air/alkohol. Melalui prosesor geser tinggi, senyawa aktif dan komponen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarut berair. Campuran kental dipindahkan ke roller pembawa dan digulung. Film yang dihasilkan dibuat dengan cara dipotong sesuai ukuran yang diinginkan dan kemudian dikeringkan secara terkendali. (Visser, 2017)