

## **PENANGANAN PERMASALAHAN SIFAT HIGROSKOPIS PADA FORMULASI SEDIAAN TABLET**

### ***HANDLING HYGROSCOPIC PROBLEM IN TABLET FORMULATIONS***

**Oke Setiawan Gosepa<sup>1</sup> dan Hestiary Ratih<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia.

\*Email korespondensi: hestiary.ratih@lecture.unjani.ac.id

#### **Abstrak**

Sebagian besar bahan aktif farmasi (BAF) bersifat sangat higroskopis dalam bentuk padatan. Higroskopisitas yang tinggi dapat menimbulkan beberapa permasalahan antara lain terjadinya perubahan sifat fisikokimia pada bahan aktif. Perubahan sifat fisiko kimia tersebut dapat berdampak pada usia simpan sediaan tablet sehingga menjadi lebih singkat. Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai penanganan pada proses produksi sediaan tablet yang memiliki sifat padatan bahan baku higroskopis. Metode penyusunan kajian literatur ini bersumber dari 42 artikel yang berasal dari artikel jurnal nasional maupun internasional yang telah terbit pada sepuluh tahun terakhir (2014-2024), artikel yang terkumpul dilakukan seleksi dan identifikasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil kajian penelusuran pustaka terkait dengan upaya yang dapat dilakukan dalam penanganan permasalahan sifat higroskopis padatan farmasi pada formulasi sediaan tablet, antara lain yaitu, dengan teknik penyalutan film, teknik enkapsulasi (dengan *spray-drying/freeze-drying* dan koaservasi kompleks), teknik ko-proses (*co-process*), dan rekayasa kristal (*co-crystal*). Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa beberapa teknik dalam memodifikasi sifat fisik bahan aktif farmasi pada formulasi sediaan tablet dapat menangani permasalahan sifat higroskopis bahan aktif dengan meningkatkan pengendalian higroskopisitas suatu padatan sehingga dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif.

**Kata kunci:** Formulasi, higroskopis, penanganan, sediaan, tablet.

#### **Abstract**

*The majority of active pharmaceutical ingredients (API) are highly hygroscopic in solid form. High hygroscopicity can cause several problems, including changes in the physicochemical properties of active ingredients which can cause difficulties in formulating a preparation such as tablets, so that this can affect the shelf life of tablet preparations which become shorter. This literature review aims to find out the formulation handling in the production process of tablet preparations that have the characteristics of highly hygroscopic solids. The method of preparing this literature review comes from 42 articles originating from national and international journal articles that have been published in the last ten years (2014 - 2024), the collected articles were selected and identified based on the inclusion and exclusion criteria. The results of the literature search review related to efforts that can be made in handling the problem of hygroscopic properties of pharmaceutical solids in tablet dosage formulations,*

*including film coating techniques, encapsulation techniques (by spray-drying/freeze-drying and complex coacervation), co-process techniques, and crystal engineering (co-crystal). Based on the literature review that has been conducted, it can be concluded that several techniques in modifying the physical properties of active pharmaceutical ingredients in tablet formulations can handle the problem of the hygroscopic nature of active ingredients by increasing the control of hygroscopicity of a solid so as to increase the stability of active ingredients.*

**Keywords:** *Formulation, hygroscopic, handling, preparation, tablets.*

## PENDAHULUAN

Mayoritas bahan aktif farmasi (API) memiliki sifat higroskopis yang tinggi dalam bentuk padatan, hal ini dapat menimbulkan beberapa permasalahan, antara lain terjadinya perubahan sifat fisikokimia yang dapat menyebabkan kesulitan dalam formulasi tablet, sehingga masa simpan sediaan padat menjadi lebih singkat (Zheng *et al.* 2019, Koumbogle *et al.* 2023). Higroskopisitas, atau yang sering disebut sebagai “sensitivitas kelembaban”, merupakan sifat suatu padatan yang membuatnya rentan untuk menyerap atau mengikat uap air dari udara di sekitarnya. Sifat ini menunjukkan seberapa besar padatan tersebut dapat menarik dan menyimpan kelembaban dari lingkungannya, yang seringkali dapat mempengaruhi stabilitas dan karakteristik fisik suatu padatan. Padatan yang sangat higroskopis umumnya memiliki gugus fungsional polar atau bersifat hidrofilik (Malaki and Varma 2023).

Sediaan padat yang memiliki bahan higroskopis yang tinggi memiliki berbagai macam dampak antara lain: terjadinya penguraian obat karena adanya reaksi kimia yang tidak diinginkan seperti hidrolisis, yang menurunkan suhu transisi gelas dan

membentuk pengotor dan mengurangi jumlah bahan aktif dalam formulasi; terjadinya transisi fasa yang menurunkan suhu transisi gelas dan bertindak sebagai pemlastis dalam padatan amorf; serta pembasahan sediaan padatan akibat serapan uap air yang berakibat tidak hanya pada stabilitasnya namun juga pada sifat aliran, kompaktilitas dan akurasi takaran, sehingga menimbulkan tantangan besar pada formulasi dan penanganannya.

Beberapa tantangan formulasi sediaan tablet yang higroskopis adalah pada tahapan produksi seperti penggilingan serbuk, pembuatan tablet, dan uji daya alir serbuk, dimana padatan higroskopis dapat menempel pada mesin penggilingan dan hopper, sehingga menyebabkan pengurangan ukuran serbuk dan aliran serbuk menjadi terhambat, serta pada saat kompresi tablet, padatan higroskopis dapat menempel pada *punch* dan menyebabkan penggumpalan (Anbarasan *et al.* 2019, Apeji *et al.* 2022).

Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai upaya penanganan pada proses produksi sediaan tablet yang memiliki sifat padatan bahan baku higroskopis. Teknik-teknik tersebut antara lain

penyalutan film, enkapsulasi dengan pengeringan semprot dan pengeringan beku, koaservasi kompleks, pemrosesan bersama dengan eksipien, dan rekayasa kristal (Khadka *et al.* 2014, Patel *et al.* 2015, Yang *et al.* 2017, 2019, Markwalter and Prud'homme 2018, Zheng *et al.* 2019, Aguilar-Toala *et al.* 2022, Koumbogle *et al.* 2023).

## **METODE PENELITIAN**

### **Metode**

Studi penyusunan artikel ini menggunakan metode penelusuran artikel dari berbagai referensi meliputi pada jurnal nasional maupun internasional, dengan bantuan mesin pencarian yang bersumber dari database *Google Scholar*, *PubMed* dan *Scimedirect*, yang berhubungan dengan penanganan permasalahan sifat higroskopis pada formulasi sediaan tablet.

Pencarian referensi dilakukan dengan menggunakan beberapa istilah atau kata kunci, yaitu: penanganan, permasalahan, sifat higroskopis, formulasi, dan sediaan tablet. Artikel jurnal yang dikumpulkan berjumlah 42 jurnal dan dilakukan penapisan berdasarkan publikasi 10 tahun terakhir (2014 – 2024) dan menetapkan beberapa artikel jurnal berdasarkan kelengkapan dan kesesuaian terhadap kriteria dan tema studi literatur. Analisis data untuk dievaluasi dilakukan dengan menggunakan analisis deskriptif. Diagram alur dalam identifikasi dan kajian dari beberapa artikel disajikan pada Gambar 1.

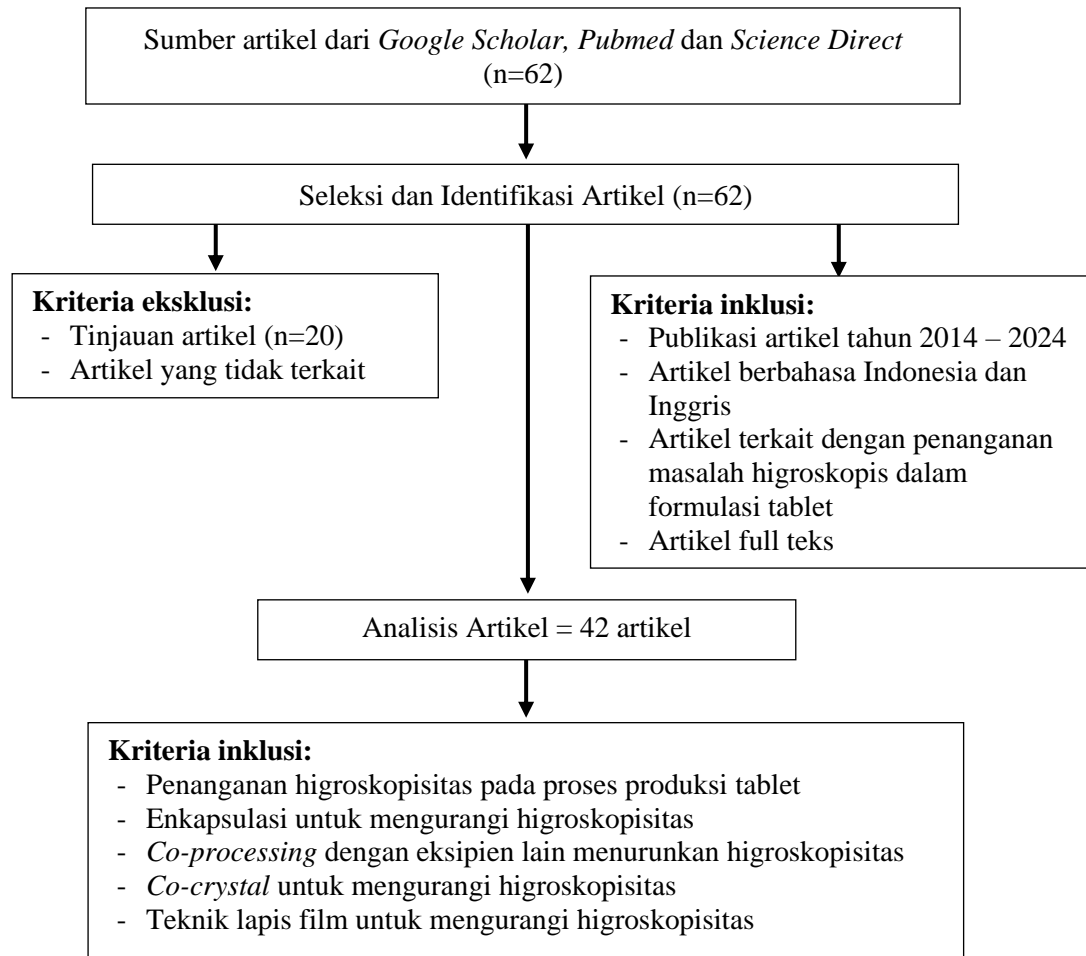
## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Penanganan higroskopisitas pada sediaan tablet**

#### **a) Penyalutan film**

Membentuk film penghalang kelembaban di sekitar inti sediaan padat adalah metode yang paling umum untuk melindungi inti higroskopis dari kontak dengan uap air di sekitarnya (Mikhailov and Vlasenko 2020). Hal ini memberikan banyak keuntungan, seperti pemrosesan yang cepat, pemanfaatan ruang yang kecil, potensi otomatisasi, sifat film mekanis yang lebih baik dan kemudahan penyesuaian untuk kebutuhan formulasi spesifik. Secara umum, terdapat tiga jenis teknik penyalutan film, yaitu: (1) penyalutan dengan pelarut air, (2) penyalutan dengan pelarut organik, dan (3) penyalutan serbuk kering (Yang *et al.* 2019, Zheng *et al.* 2019, Ng *et al.* 2022).

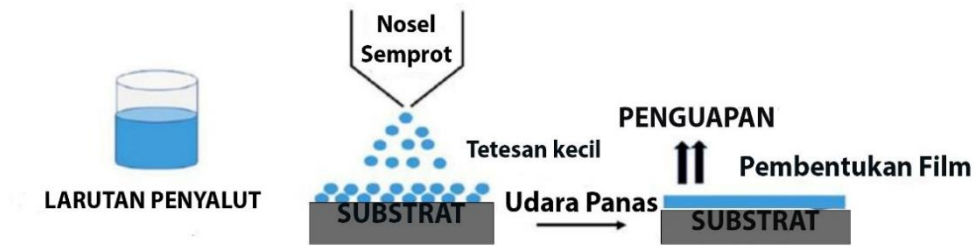
Polimer yang larut dalam air dilarutkan untuk membentuk larutan penyalut, sedangkan untuk polimer yang tidak larut dalam air, partikel mikro didispersikan untuk membentuk suspensi. Demikian pula untuk polimer yang larut dalam pelarut organik dilarutkan dalam pelarut organik untuk membentuk larutan penyalut. Larutan penyalut atau suspensi yang diperoleh kemudian disemprotkan ke inti sediaan melalui *nozzle* atomisasi dan proses pemanasan selanjutnya untuk menguapkan pelarut dan memungkinkan polimer menyatu menjadi film penyalut kontinu (Ficzere *et al.* 2022). Ilustrasi skema sederhana yang menjelaskan proses penyalutan disajikan pada Gambar 2.



**Gambar 1.** Diagram alur proses identifikasi dan analisis tinjauan artikel.

Proses penyalutan dilakukan melalui *pan coating* untuk inti padat yang lebih besar seperti tablet dan kapsul, atau *fluidized bed dryer* untuk inti padat yang lebih kecil seperti pelet, pil, dan serbuk (Jiang *et al.* 2022). Meskipun penyalutan dengan pelarut organik dapat melapisi dengan kecepatan proses yang lebih cepat dan keseragaman penyalut film yang lebih baik (Yang *et al.* 2019), lapisan ini mulai dihilangkan dengan penyalutan pelarut

air karena keterbatasannya seperti mudah terbakar, mudah meledak, toksisitas, masalah lingkungan, kesulitan dalam mengendalikan sisa pelarut dalam film, dan sistem pemulihan pelarut yang mahal, keterbatasan seperti waktu pemrosesan yang lama dan penggunaan energi yang tinggi. Selain itu, penyalut pelarut air tidak cocok untuk bahan aktif yang sangat sensitif terhadap kelembaban (Seo *et al.* 2020).



**Gambar 2.** Ilustrasi proses pembentukan film (Yang *et al.* 2019)

Secara umum, sebagian besar polimer pembentuk film untuk penahan kelembaban adalah polimer sintetik, yang dapat diklasifikasikan menjadi polimer yang larut dalam air, tidak larut dalam air (Nyamweya 2021). Beberapa polimer larut air yang umum digunakan adalah polivinil alkohol (PVA) dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC). Dengan kelarutan yang tinggi dalam air, polimer ini tidak mempengaruhi pelepasan obat dan sifat terapeutik zat aktif. Namun, polimer ini memiliki masa kadaluarsa yang relatif lebih pendek dibandingkan polimer yang tidak larut dalam air karena kerentanannya yang lebih tinggi terhadap degradasi oleh kelembaban lingkungan dalam penyimpanan.

Polimer yang tidak larut dalam air dapat mengubah pelepasan obat menjadi pelepasan yang berkelanjutan atau terkontrol. Permeabilitas air yang rendah membantu menjadi penghalang kelembaban. Polimer tidak larut air yang umum digunakan adalah etil selulosa

(Wasilewska and Winnicka 2019). Pemanfaatan teknik pelapisan tersebut dirangkum dalam Tabel 1.

#### **b) Enkapsulasi**

Enkapsulasi adalah proses melapisi produk dengan bahan dinding untuk melindunginya dari kondisi buruk lingkungan. Metode enkapsulasi merupakan teknik untuk menyalut dan melindungi fungsi terapeutiknya, mengontrol pelepasannya, menutupi rasa tidak enak, meningkatkan kelarutan, dan menggabungkannya ke dalam sistem kering (Hussain *et al.* 2018). Enkapsulasi juga dapat membantu pengurangan higroskopisitas untuk memperpanjang umur simpan dan kemudahan persiapan. Zat aktif yang terbungkus dalam struktur partikel adalah inti, dan tersebar dalam matriks bahan dinding. Beberapa teknik enkapsulasi yang umum adalah pengeringan semprot, pengeringan beku, dan koaservasi (Aguilar-Toala *et al.* 2022).

**Tabel 1.** Teknik pelapisan film untuk mengurangi higroskopisitas.

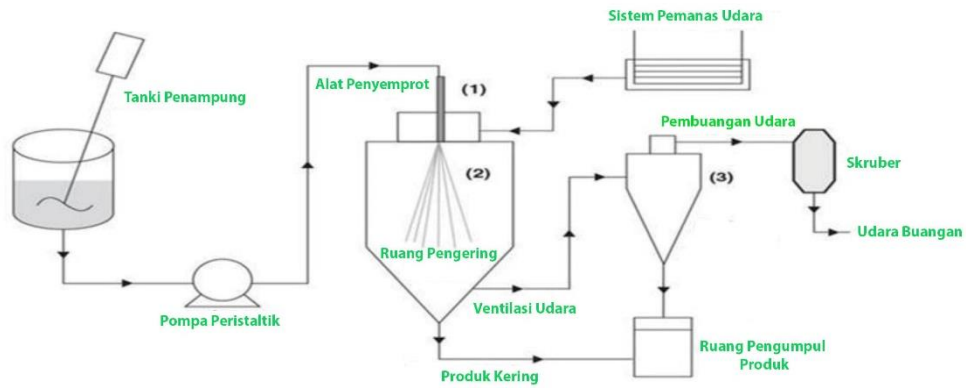
BAF	Teknik	Bahan Film	Hasil	Referensi
Asam sitrat/Natrium bikarbonat berbuih tablet	<i>Fluid Bed</i>	Polivinilpirolidon (PVP)	Konstanta laju penyerapan air (dalam 15 menit) tablet bersalut (0,34-0,50) lebih rendah dibandingkan butiran tidak bersalut (0,67) dan vitamin C ET komersial (0,71), menunjukkan penurunan higroskopis.	(Zheng <i>et al.</i> 2019, Himawan <i>et al.</i> 2023)
Ranitidin Hidroklorida	<i>Pan Coating</i>	Eudragit ®E PO Eudragit ®E RLPO	Tablet salut Eudragit RLPO 10% dan Eudragit E PO 10% menyerap lebih sedikit kelembapan pada semua kondisi yang diuji. Dalam 350 jam pada 75% RH, terserap 15-20% dibandingkan dengan tablet tidak dilapisi dengan kadar 45-50%, dalam 200 jam pada suhu kamar (RT) , menyerap kelembaban 4-6% dibandingkan dengan tablet tidak dilapisi dengan kadar 8-10%. Dalam 170 jam pada 75% RH, terserap 10-15% dibandingkan dengan formulasi dipasaran RANTEC 300 pada 35-40%	(Patel <i>et al.</i> 2015, Rashid <i>et al.</i> 2023)
Tablet kalsium klorida	<i>Pan Coating</i>	Zat lipofilik : Asam Stearat (SA) pembentukan film yang larut dalam air Polimer : Hidroksipropil selulosa (HPC) Bahan aktif permukaan polimer (PSAA)	Kombinasi polimer ini membantu menurunkan permeabilitas air pada film dibandingkan dengan individu film komponen, Dimana HPC: SA: PSAA dengan perbandingan 62:25:10 mempunyai kadar air yang paling rendah, laju transmisi uap pada 60 gram/m <sup>2</sup> . Tablet yang tidak dilapisi memiliki daya serap air tertinggi melalui massa pengujian dibandingkan dengan tablet salut. HPC: SA: PSAA dengan rasio 62: 25:10 memiliki kemampuan penyegelan tertinggi, dengan penambahan bobot hanya 3,5% pada RT/75% RH setelah 168 jam dibandingkan dengan 10%	(Penhasi <i>et al.</i> 2017)

			untuk tablet yang tidak dilapisi	
Aspirin (Asam Asetilsalisilat)	<i>Pan Coating</i>	Lak	Tablet salut lak memiliki tingkat penyerapan air jauh lebih rendah 12,1% dibanding tablet salut HPMC sebesar 19,2%. pada 100% RH. Perbedaannya tidak terlalu terlihat pada 75% RH dengan tingkat serapan 3,0% dibandingkan dengan tablet berlapis HPMC pada 4,2%. Hal ini menunjukkan bahwa lak memiliki potensi kelembaban yang lebih tinggi dibandingkan HPMC terutama pada RH tinggi. Perbedaan antara stabilitas obat tidak terlalu mencolok. tingkat pelapisan lak jauh lebih rendah dari tablet berlapis HPMC	(Penhasi <i>et al.</i> 2017, Fu <i>et al.</i> 2020)
Diklofenak	<i>Pan Coating</i>	Zat hidrofobik : Rodin terhidrogenasi (HR) Pemlastis Hidrofilik : Gliserol (GLY) Hidrofobik : Dibutil secabate (DBS)	Pemlastik hidrofilik GLY tidak kompatibel dengan HR hidrofobik karena sifat yang berlawanan. Film HR diplastisasi dengan DBS memberikan tingkat air yang sangat rendah tingkat transmisi uap (10-5 gram cm/cm <sup>2</sup> /24 jam) yang sangat rendah dibandingkan Lak	(Jeganathan <i>et al.</i> 2016, El Mabrouki and Kaukhova 2022)

1) *Enkapsulasi dengan spray drying*

*Spray drying* adalah konversi larutan cair, emulsi atau suspensi menjadi bahan kering melalui satu Langkah (Piñón-Balderrama *et al.* 2020). Ilustrasi sederhana dari proses pengeringan semprot ditunjukkan pada Gambar 3. Singkatnya, bahan kering diproduksi dengan atomisasi cairan di bawah aliran udara panas yang dengan cepat menghilangkan kelembapan,

menciptakan bahan partikulat padat yang dipisahkan melalui siklon dan diterima dalam wadah. Keuntungan *spray drying* adalah hemat biaya, waktu pengerjaan singkat, dan dapat menurunkan berat/volume produk (Aguilar-Toala *et al.* 2022). Namun, karena peningkatan suhu selama atomisasi, bahan yang sensitif terhadap panas dapat mengalami denaturasi atau degradasi (Markwalter and Prud'homme 2018).

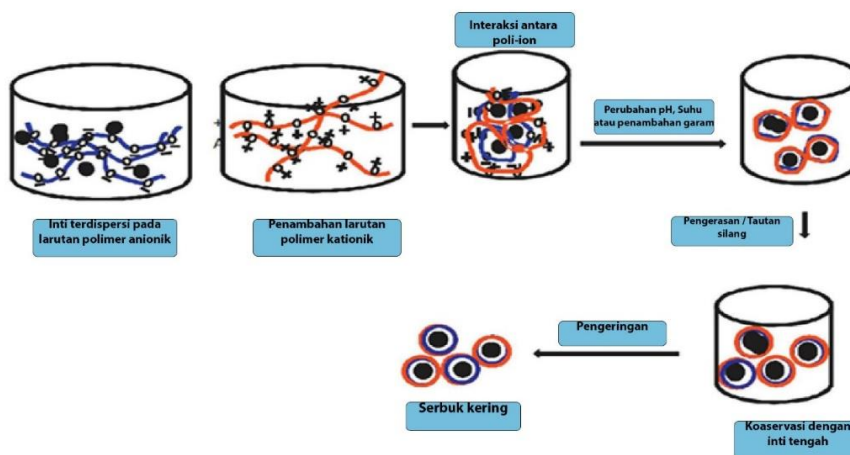


**Gambar 3.** Ilustrasi mekanisme pengeringan semprotan (*spray drying*) (1) alat penyemprot, (2) tetesan yang disemprotkan, (3) *chamber* pengumpulan produk (Santos *et al.* 2018, Ng *et al.* 2022).

## 2) *Enkapsulasi dengan koaservasi*

Mikroenkapsulasi dengan koaservasi dicapai dengan pemisahan fase satu atau lebih makromolekul dari larutan awal diikuti dengan pembungkusan fase ini secara seragam di sekitar bahan zat aktif yang tersuspensi atau teremulsi dalam media yang sama. Ada dua jenis proses koaservasi, yaitu koaservasi sederhana dan koaservasi kompleks (Frent *et al.* 2022). Proses koaservasi sederhana

adalah ketika satu polimer terlibat dan koaservasi terbentuk melalui mekanisme dehidrasi melalui penambahan garam pengikat silang atau cairan desolvasi. Proses koaservasi yang kompleks terjadi ketika dua atau lebih muatan berlawanan polimer membentuk interaksi ionik atau elektrostatis yang mengarah pada pemisahan dasar dan pembentukan koaservat, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Ilustrasi proses koaservasi yang kompleks (Timilsena *et al.* 2019).



Koaservasi yang kompleks lebih menarik karena proses yang sederhana, biaya yang lebih rendah, stabilitas, dan

reproduktivitas dengan efisiensi tinggi untuk enkapsulasi (Roy *et al.* 2018).

**Tabel 2.** Enkapsulasi dengan koaservasi untuk mengurangi higroskopisitas.

BAF	Teknik	Bahan Film	Hasil	Referensi
Aspartam	Emulsi ganda koaservasi yang kompleks pengeringan beku	Gelatin/Gum Arab	Higroskopisitas berada pada kisaran 10,73-13,43 g/100 g untuk semua formulasi, tanpa perbedaan yang signifikan dari formulasi bebas aspartame sbesar 10,86 g/100 g	(Guo <i>et al.</i> 2021, Ji <i>et al.</i> 2021)
Mildronat	Emulsi ganda koaservasi yang kompleks dikeringkan pada suhu sekitar suhu	Poli (asam laktat) (PLA) atau tidak dapat terurai secara hayati Polistirena (PS)	Lapisan polimer menurunkan higroskopisitas mildronate dalam jangka Panjang (76% RH pada 168 jam) lebih dari dua kali lipat, dari 66,28% menjadi 26,18% pada PLA dan 22,04% di PS	(Guo <i>et al.</i> 2021)

**c) Co-processing**

Bentuk sediaan padat biasanya terdiri dari bahan aktif ditambah dengan eksipien berbeda untuk membantu preparasi dan fungsi terapeutiknya. Eksipien yang ditambahkan sebagian besar harus bersifat inert dalam hal efek terapeutik, dan tidak boleh menghasilkan perubahan yang tidak diinginkan seperti perubahan fase atau stabilitas bahan aktif selama pembuatan dan penyimpanan (Jain *et al.* 2023). Contoh teknik pemrosesan bersama yang umum adalah granulasi basah, pelarutan, pencampuran fisik, *freeze drying*, pengeringan oven, pengeringan *fluidized bed dryer* Perkembangan mengenai formulasi dengan eksipien ditabulasikan sebagai Tabel 3.

**d) Rekayasa kristal (Co-crystal)**

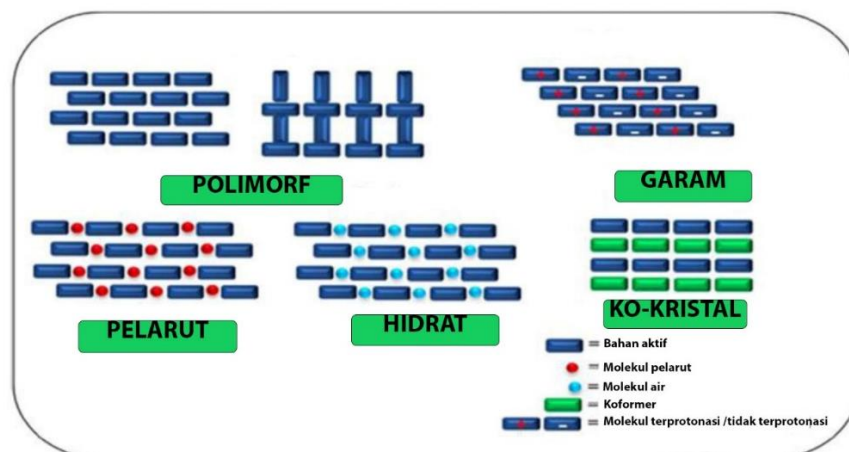
Struktur suatu padatan mempengaruhi sifat-sifatnya, stabilitas fisik zat aktif dapat ditingkatkan dengan perubahan pengaturan pengemasan kristal melalui rekayasa kristal untuk pembentukan kristal yang berbeda seperti garam, polimorf, hidrat, solvat dan ko-kristal, seperti yang diilustrasikan pada Gambar 4. Namun, beberapa struktur kristal ini mungkin mengalami keterbatasan (Xie *et al.* 2024). Hanya molekul dengan gugus yang dapat terionisasi yang dapat membentuk garam, atau hidrat dan solvat tidak stabil karena kerentanan air atau pelarut hilang dari struktur seiring waktu. Sebaliknya, banyak bahan aktif dapat membentuk ko-kristal dengan ko-pembentuk yang sesuai. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, ko-kristal telah diamati menjadi salah satu metode paling populer yang digunakan untuk

meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif, melalui modifikasi struktur kristal tanpa mengubah fungsi terapeutiknya. Ko-kristal adalah sistem multikomponen yang terdiri dari dua atau lebih

komponen bahan aktif dan pembentuk bersama dalam rasio stoikiometri, terikat melalui interaksi non-ionik dan non-kovalen seperti ikatan hidrogen dalam kisi kristal (Gupta *et al.* 2023).

**Tabel 3.** Pemrosesan bersama dengan eksipien untuk mengurangi higroskopisitas.

BAF	Teknik	Eksipien	Hasil	Referensi
Nitrofurantoin anhidrat	Granulasi basah	Amorf: Hidroksipropil tersubstitusi rendah selulosa (HPC) pati yang telah dipregelatinisasi Sebagian amorf : selulosa Mikrokristalin Silisifikasi (MCC) Kristal : $\alpha$ - laktosa monohidrat	Hanya eksipien yang menghambat pembentukan hidrat obat pada kadar air tinggi. Eksipien <i>amorf</i> Sebagian higroskopis menghambat pembentukan hidrat obat pada suhu rendah isi air. Eksipien kristal adalah tidak mampu mengendalikan hidrat pembentukan obat.	(Gupta <i>et al.</i> 2023)
Aspirin (Asam Asetilsalisilat)	Campuran Fisik	Selulosa dengan kristalinitas tinggi (HCC) Selulosa mikrokristalin (MCC) Selulosa kristalinitas rendah (LCC) Laktosa	Degradasi obat meningkat dengan selulosa HCC dan MCC dengan kristalinitas tinggi. Dulu terendah dan menurun dengan jumlah LCC yang lebih tinggi kadar airnya lebih tinggi.	(Veronica <i>et al.</i> 2020, Gupta <i>et al.</i> 2023)



**Gambar 5.** Ilustrasi perbedaan bentuk padatan kristal bahan aktif farmasi (Guo *et al.* 2020, Ng *et al.* 2022)

Banyak penelitian tentang pembentukan kokristal telah dilaporkan, dan penelitian terkait pengendalian higroskopisitas dirangkum dalam Tabel 4. Ko-kristalisasi dari obat-obatan untuk mengendalikan higroskopisitas telah ditinjau diterbitkan pada tahun 2020, menyebutkan bahwa kelarutan *co-former* dalam air adalah yang terpenting, karena sejumlah kecil *co-former* yang sangat larut dalam air dapat berdampak drastis terhadap higroskopisitasnya. Faktor lain yang dihipotesiskan untuk stabilitas fisik yang lebih baik adalah pengemasan kristal yang efisien. Tinjauan tersebut juga menyebutkan bahwa perbedaan jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen dalam suatu

senyawa dapat menyebabkan ketidakjenuhan ikatan hidrogen dalam kristal, yang menyebabkan pembentukan hidrat.

Selain itu, beberapa penelitian menyoroti pengurangan higroskopisitas sebagai hasil dari pengaturan pengemasan kristal, dimana zat aktif higroskopis dikemas jauh dari paparan kelembaban lingkungan. Persiapan ko-kristal tersebar luas dan terutama dibagi menjadi teknik berbasis larutan seperti penguapan pelarut, metode antisolven, kristalisasi pendingin, reaksi ko-kristalisasi, dan teknik berbasis padat seperti *neat grinding*, *liquid-assisted grinding*, dan *melting crystallization* (Gupta *et al.* 2023).

**Tabel 4.** Ko-kristalisasi sebagai metode untuk mengurangi higroskopisitas.

BAF	Teknik	Ko- Kristal	Hasil	Referensi
Isosorbida (ISO)	Penguapan pelarut	Piperazin (PZ) Hidroklorotiazid (HCT) 3,5-dihidroksibenzoat asam (35DHBA) Asam galat (GaA)	RH kritis kokristal pada 56-85% RH lebih tinggi dibandingkan ISO pada 48% RH. Pada 95% RH, ISO dan ISO-PZ dicairkan, sedangkan ISO-HCT, ISO-35DHBA dan ISO-GA tetap solid.	(Watanabe <i>et al.</i> 2021, Li <i>et al.</i> 2024)
Natrium Valproat (VAL)	Penguapan pelarut dan berbantuan cairan menggiling	Karbamazepin (CBM) Trometamin (TMA)	TMA-VAL hamper tidak menyerap air pada <1% hingga 75% RH setelah 1 minggu natrium VAL terserap 70,02%. CBM-VAL diserap < 10% pada 100% RH setelah 1 minggu, sedangkan natrium VAL terserap 144,69%.	(Singh <i>et al.</i> 2023)
Levofloksasin (LVFX)	Penggilingan rapi	Metacetamol (AMAP)	Dalam penyerapan uap dinamis, LVFX menyerap air sebesar 2,2% menjadi hidrat Ketika RH meningkat	(Shinozaki <i>et al.</i> 2019, Sakhiya and Borkhataria 2024)

			dari 0% menjadi 10%. LVFX-AMAP menyerap air sebesar 0,3% pada 95% RH, menunjukkan sifatnya yang non-higroskopis property.
L-asam laktat (LA)	Kristalisasi leleh	D-triptofan (DT) 3-nitrobenzamid (3-N)	Dalam penyerapan uap dinamis, LA mengalami <i>deliquescent</i> dan mengalami peningkatan bersih sebesar 1,3157 g/g sampel antara 0% hingga 90% RH, dibandingkan dengan sedikit peningkatan massa kokristal pada 0,0017 g/g sampel LA- DT dan 0,0299 g/g sampel untuk LA-3-N, visual observasi di 96% RH mengkonfirmasi <i>deliquescence</i> LA, dan bagaimana keduanya ko-kristal tetap sama

## KESIMPULAN

Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai upaya penanganan pada proses produksi sediaan tablet yang memiliki sifat padatan bahan baku higroskopis. Teknik-teknik yang digunakan dalam upaya tersebut antara lain teknik penyalutan film, teknik enkapsulasi (*spray-drying/freeze-drying* dan ko-aservasi kompleks), teknik ko-proses (*co-process*), dan rekayasa kristal (*co-crystal*). Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa beberapa teknik dalam memodifikasi sifat fisik bahan aktif farmasi pada formulasi sediaan tablet dapat menangani permasalahan sifat higroskopis bahan aktif dengan

meningkatkan pengendalian higroskopisitas suatu padatan sehingga dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan atau publikasi artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar-Toala, J.E., Quintanar-Guerrero, D., Liceaga, A.M., and Zambrano-Zaragoza, M.L., 2022. Encapsulation of bioactive peptides: A strategy to improve the stability, protect the nutraceutical bioactivity and support their food applications. *RSC Advances*, 12 (11), 6449–6458.
- Anbarasan, A., Nataraj, J., Shanmukhan,

- N., and Radhakrishnan, A., 2019. Effect of Hygroscopicity on Pharmaceutical Ingredients, Methods to Determine and Overcome: An Overview. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 11 (1), 6–10.
- Apeji, Y.E., Kaigama, R.T., Ibrahim, S.H., Anyebe, S.N., Abdussalam, A.O., and Oyi, A.R., 2022. Tableting Performance of Maize and Potato Starches Used in Combination as Binder/Disintegrant in Metronidazole Tablet Formulation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19 (5), 513–520.
- Ficzere, M., Mészáros, L.A., Kállai-Szabó, N., Kovács, A., Antal, I., Nagy, Z.K., and Galata, D.L., 2022. Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning. *International Journal of Pharmaceutics*, 623 (April).
- Frent, O.D., Vicas, L.G., Duteanu, N., Morgovan, C.M., Jurca, T., Pallag, A., Muresan, M.E., Filip, S.M., Lucaciu, R.L., and Marian, E., 2022. Sodium Alginate—Natural Microencapsulation Material of Polymeric Microparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (20), 12108.
- Fu, M., Blechar, J.A., Sauer, A., Al-Gousous, J., and Langguth, P., 2020. In vitro evaluation of enteric-coated hpmc capsules—Effect of formulation factors on product performance. *Pharmaceutics*, 12 (8), 1–17.
- Guo, C., Zhang, Q., Zhu, B., Zhang, Z., Ma, X., Dai, W., Gong, X., Ren, G., and Mei, X., 2020. Drug-Drug Cocrystals Provide Significant Improvements of Drug Properties in Treatment with Progesterone. *Crystal Growth and Design*, 20 (5), 3053–3063.
- Guo, M., Sun, X., Chen, J., and Cai, T., 2021. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11 (8), 2537–2564.
- Gupta, M.M., Chatterjee, A., and Kumawat, T., 2023. Troubleshooting the Poor Flow Problem of Valsartan Drug Powder Using the Crystallo-Co-Agglomeration Technique. *Cureus*, 2023 (5), 1–6.
- Himawan, A., Anjani, Q.K., Detamornrat, U., Vora, L.K., Permana, A.D., Ghanma, R., Naser, Y., Rahmawanty, D., Scott, C.J., and Donnelly, R.F., 2023. Multifunctional low temperature-cured PVA/PVP/citric acid-based hydrogel forming microarray patches: Physicochemical characteristics and hydrophilic drug interaction. *European Polymer Journal*, 186 (October 2022), 111836.
- Hussain, S.A., Abdelkader, H., Abdullah, N., and Kmaruddin, S., 2018. Review on microencapsulation with Chitosan for pharmaceuticals applications. *MOJ Current Research & Reviews*, 1 (2), 77–84.
- Jain, S., Kaur, S., Rathi, R., Nagaich, U., and Singh, I., 2023. Application of co-processed excipients for developing fast disintegrating tablets: A review. *Polymers in Medicine*, 53 (1), 59–68.
- Jeganathan, B., Prakya, V., and Deshmukh, A., 2016. Preparation and Evaluation of Diclofenac Sodium Tablet Coated with Polyelectrolyte Multilayer Film Using Hypromellose Acetate Succinate and Polymethacrylates for pH-Dependent, Modified

- Release Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 17 (3), 578–587.
- Ji, R., Cui, H., Duhoranimana, E., Hayat, K., Yu, J., Hussain, S., Usman Tahir, M., Zhang, X., and Ho, C.T., 2021. Co-encapsulation of L-ascorbic acid and quercetin by gelatin/sodium carboxymethyl cellulose coacervates using different interlayer oils. *Food Research International*, 145 (April), 110411.
- Jiang, S.L., Papageorgiou, L.G., Bogle, I.D.L., and Charitopoulos, V.M., 2022. Investigating the Trade-Off between Design and Operational Flexibility in Continuous Manufacturing of Pharmaceutical Tablets: A Case Study of the Fluid Bed Dryer. *Processes*, 10 (3), 454.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., and Lee, J., 2014. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 (6), 304–316.
- Koumbogle, K., Gosselin, R., Gitzhofer, F., and Abatzoglou, N., 2023. Moisture Behavior of Pharmaceutical Powder during the Tableting Process. *Pharmaceutics*, 15, 1652.
- Li, P., Zhang, G., Zhou, Z., Sun, Y., Wang, Y., Yang, Y., and Zhang, X., 2024. The Effect of Solvents on the Crystal Morphology of Isosorbide Mononitrate and Its Molecular Mechanisms. *Molecules*, 29 (2), 367.
- El Mabrouki, H. and Kaukhova, I.E., 2022. Formulation and Development of Aqueous Film Coating for Moisture Protection of Hygroscopic *Herniaria glabra* L. Tablets. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19 (2), 153–160.
- Malaki, M. and Varma, R.S., 2023. Wetting of MXenes and Beyond. *Nano-Micro Letters*, 15 (1), 1–13.
- Markwalter, C.E. and Prud'homme, R.K., 2018. Design of a Small-Scale Multi-Inlet Vortex Mixer for Scalable Nanoparticle Production and Application to the Encapsulation of Biologics by Inverse Flash NanoPrecipitation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (9), 2465–2471.
- Mikhailov, E.F. and Vlasenko, S.S., 2020. High-humidity tandem differential mobility analyzer for accurate determination of aerosol hygroscopic growth, microstructure, and activity coefficients over a wide range of relative humidity. *Atmospheric Measurement Techniques*, 13 (4), 2035–2056.
- Ng, L.H., Ling, J.K.U., and Hadinoto, K., 2022. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*, 14, 2025.
- Nyamweya, N.N., 2021. Applications of polymer blends in drug delivery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7 (1).
- Patel, P., Dave, A., Vasava, A., and Patel, P., 2015. Formulation and characterization of sustained release dosage form of moisture sensitive drug. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5 (2), 92.
- Penhasi, A., Elias, M., Eshtauber, E., Naiman-Nissenboim, H., Reuveni, A., and Baluashvili, I., 2017. A novel hybrid solid dispersion film coat as a moisture barrier for

- pharmaceutical applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 40 (May), 105–115.
- Piñón-Balderrama, C.I., Leyva-Porras, C., Terán-Figueroa, Y., Espinosa-Solís, V., Álvarez-Salas, C., and Saavedra-Leos, M.Z., 2020. Encapsulation of active ingredients in food industry by spray-drying and nano spray-drying technologies. *Processes*, 8 (8), 889.
- Rashid, A., Khalid, S.H., Irfan, M., Asghar, S., Rizg, W.Y., Sabei, F.Y., Alfayez, E., Alkharobi, H., Safhi, A.Y., Hosny, K.M., Arshad, M.S., and Khan, I.U., 2023. In Vitro and In Vivo Evaluation of Composite Oral Fast Disintegrating Film: An Innovative Strategy for the Codelivery of Ranitidine HCl and Flurbiprofen. *Pharmaceutics*, 15 (7), 1987.
- Roy, S., Siddique, S., Majumder, S., Abdul, M.I.M., Ur Rahman, S.A., Lateef, D., Dan, S., and Bose, A., 2018. A systemic approach on understanding the role of moisture in pharmaceutical product degradation and its prevention: Challenges and perspectives. *Biomedical Research (India)*, 29 (17), 3336–3343.
- Sakhiya, D.C. and Borkhataria, C.H., 2024. A review on advancement of cocrystallization approach and a brief on screening, formulation and characterization of the same. *Heliyon*, 10 (7), e29057.
- Santos, D., Maurício, A.C., Sencadas, V., Santos, J.D., Fernandes, M.H., and Gomes, P.S., 2018. Spray Drying: An Overview. In: *Biomaterials - Physics and Chemistry - New Edition*. 1–36.
- Seo, K.S., Bajracharya, R., Lee, S.H., and Han, H.K., 2020. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*, 12 (9), 1–20.
- Shinozaki, T., Ono, M., Higashi, K., and Moribe, K., 2019. A Novel Drug-Drug Cocrystal of Levofloxacin and Metacetamol: Reduced Hygroscopicity and Improved Photostability of Levofloxacin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108 (7), 2383–2390.
- Singh, M., Barua, H., Jyothi, V.G.S.S., Dhondale, M.R., Nambiar, A.G., Agrawal, A.K., Kumar, P., Shastri, N.R., and Kumar, D., 2023. Cocrystals by Design: A Rational Cofomer Selection Approach for Tackling the API Problems. *Pharmaceutics*, 15 (4), 1161.
- Timilsena, Y.P., Akanbi, T.O., Khalid, N., Adhikari, B., and Barrow, C.J., 2019. Complex coacervation: Principles, mechanisms and applications in microencapsulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 121 (1), 1276–1286.
- Veronica, N., Liew, C.V., and Heng, P.W.S., 2020. Insights on the role of excipients and tablet matrix porosity on aspirin stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 580 (March), 119218.
- Wasilewska, K. and Winnicka, K., 2019. Ethylcellulose-a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development. *Materials*, 12 (20), 3386.
- Watanabe, T., Ito, M., Suzuki, H., Terada, K., and Noguchi, S., 2021. Reduced deliquescency of isosorbide by cocrystallization and mechanisms for hygroscopicity. *International Journal of Pharmaceutics*, 607 (April), 120959.
- Xie, Y., Gong, L., Tao, Y., Zhang, B.,

- Zhang, L., Yang, S., Yang, D., Lu, Y., and Du, G., 2024. New Cocrystals of Ligustrazine: Enhancing Hygroscopicity and Stability. *Molecules*, 29 (10), 1–16.
- Yang, Q., Ma, Y., Zhu, J., Chow, K., and Shi, K., 2017. An update on electrostatic powder coating for pharmaceuticals. *Particuology*, 31, 1–7.
- Yang, Q., Yuan, F., Xu, L., Yan, Q., Yang, Y., Wu, D., Guo, F., and Yang, G., 2019. An update of moisture barrier coating for drug delivery. *Pharmaceutics*, 11 (9).
- Zheng, X., Wu, F., Hong, Y., Shen, L., Lin, X., and Feng, Y., 2019. Improvements in sticking, hygroscopicity, and compactibility of effervescent systems by fluid-bed coating. *RSC Advances*, 9 (54), 31594–31608.