

Formulation of Low- substituted Hydroxypropyl Cellulose as an Anti-Capping Agent in Paracetamol Wet-Granulated Tablets

Arry Andika WIBAWA, Alhara YUWANDA, NOPRATILOVA, Dewi RAHMAWATI*

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Jakarta Global University, Depok, West Java, Indonesia 16412

*Corresponding author: dewi@jgu.ac.id

ABSTRACT: Paracetamol has poor flow and compressibility, this causes the potential for tablet capping in its manufacture. Low-substituted hydroxypropyl cellulose (Low HPC 11) considered in this study was used as a binder in tablets with capping potential. By wet granulation, Low HPC 11 was made with different concentrations, namely F1 0%, F2 0.5%, F3 1% and F4 2%, to determine compression behavior and the effect on the resulting tablet. The results of the evaluation showed that an increase in the concentration of Low HPC 11 caused an increase in the value of hardness, longer disintegration time, a decrease in the value of tablet friability and minimized the potential for capping of the resulting tablet. At a concentration of Low HPC 11 2% produced the best quality tablets with a hardness value of 14.65 ± 0.6 Kp, tablet friability 0.13%, disintegration time 2.73 minutes with no symptoms of capping.

KEYWORDS: paracetamol, low HPC 11, tablet capping, wet granulation.

© 2025. Published by Faculty of Pharmacy Jakarta Global University, in coordination with Directorate for Research and Community Service (LPPM) of Jakarta Global University. DOI: <https://doi.org/10.56904/jgpr.v1i01.113> Received: June 2025, accepted: June 2025, published: June 2025

PENDAHULUAN

Capping merupakan salah satu permasalahan umum dalam proses pembuatan tablet, yaitu terlepasnya sebagian segmen penampang tablet dari permukaan atas atau bawah selama atau setelah proses kompresi [1,2]. Fenomena ini sering kali terjadi pada bahan aktif yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang rendah, seperti parasetamol. Tablet parasetamol, yang umumnya mengandung dosis tinggi (500 mg per kaplet), memiliki kecenderungan alami untuk mengalami *capping* saat proses cetak langsung [3,4]. Hal ini menjadi tantangan utama dalam pengembangan formulasi tablet yang stabil secara fisik dan efektif secara terapeutik.

Beberapa pendekatan telah dilakukan untuk mengatasi *capping*, baik melalui modifikasi variabel proses seperti tekanan dan kecepatan pemadatan, maupun melalui perubahan formulasi [5,6]. Salah satu pendekatan yang banyak digunakan adalah metode granulasi basah dengan penambahan bahan pengikat untuk meningkatkan kohesi antar partikel, serta memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas serbuk [3,4]. Namun demikian, pemilihan jenis dan konsentrasi bahan pengikat sangat krusial, karena penggunaan yang berlebihan dapat menyebabkan waktu hancur yang lama, sementara penggunaan yang terlalu sedikit justru dapat memperparah *capping*.

Low-substituted hydroxypropyl cellulose (Low HPC) merupakan salah satu bahan pengikat yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan padat. Selain berfungsi sebagai binder, Low HPC juga memiliki sifat penghancur, serta telah terbukti efektif dalam metode granulasi basah maupun kempa langsung [7]. Karakteristik ukuran partikelnya yang kecil serta kandungan hidroksipropil yang tinggi membuat bahan ini menarik untuk digunakan dalam formulasi tablet parasetamol yang rawan mengalami *capping*.

Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh penggunaan *Low-substituted hydroxypropyl cellulose* (Low HPC) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik granul dan tablet parasetamol, khususnya dalam mengatasi *capping*. Penelitian ini penting untuk bidang formulasi farmasetika

karena berpotensi menawarkan alternatif solusi terhadap keterbatasan pada metode konvensional, serta dapat meningkatkan mutu sediaan tablet parasetamol yang selama ini menjadi salah satu obat bebas paling banyak digunakan. Kebaruan dari penelitian ini terletak pada optimalisasi *Low HPC* dalam konsentrasi dan metode yang belum banyak dilaporkan sebagai solusi terhadap masalah teknis tabletasi parasetamol dosis tinggi.

METODE

Proses pembuatan tablet dimulai dengan pembuatan larutan *chlorphenamine maleate* dalam *aqua purificata* menggunakan *turbo mixer*. Campuran zat aktif (*Paracetamol*, *Phenylephrine HCl*, dan *Dextromethorphan HBr*), *povidone*, dan MCC kemudian digranulasi dengan menambahkan larutan tersebut dalam *high shear granulator* hingga terbentuk massa basah yang optimal, ditandai dengan hasil uji *banana break*. Granul kemudian dikeringkan menggunakan *fluid bed dryer* hingga kadar air mencapai 2–3%, lalu diayak menggunakan *cone mill* (mesh 1,143 mm) untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam. Campuran fase luar terdiri dari *croscarmellose sodium*, *colloidal silicon dioxide*, *talcum*, *magnesium stearate*, dan *Low HPC 11* dengan variasi konsentrasi 0%, 0,5%, 1%, dan 2%, yang dicampurkan menggunakan *drum mixer* untuk menghasilkan *mixed-granule*. Selanjutnya, campuran dikompresi menjadi tablet menggunakan mesin *rotary* dengan cetakan kaplet oval 730 mg (Tabel 1).

Mixed-granule yang dihasilkan dievaluasi berdasarkan parameter kecepatan alir, sudut diam, kompresibilitas, kadar lembab, dan distribusi ukuran partikel. Evaluasi ini dilakukan berdasarkan metode yang telah dipublikasikan sebelumnya [3,4,8]. Tablet yang terbentuk kemudian diuji meliputi uji organoleptik, keseragaman bobot, ukuran, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur sesuai standar parameter mutu sediaan padat [9,10].

Tabel 1. Komposisi Pertablet Tiap Formula Penelitian

No	Nama Bahan	F1	F2	F3	F4	Jumlah	Fungsi
1	Paracetamol	500	500	500	500	mg	Analgesik dan antipiretik
2	CTM	2	2	2	2	mg	Antihistamin, sedative
3	Phenylephrine HCl	10	10	10	10	mg	Dekongestan
4	Dextromethorphan HBr	10	10	10	10	mg	Antitusiv
5	Low HPC 11	0	0.5	1	2	%	Anti capping
6	Povidone	1.8	1.8	1.8	1.8	%	Pengikat
7	Croscarmellose Sodium	1	1	1	1	%	Penghancur
8	Talcum	2	2	2	2	%	Glidan
9	Colloidal Silicon Dioxide	0.3	0.3	0.3	0.3	%	Glidan
10	Magnesium Stearate	1	1	1	1	%	Lubrikan
11	Microcrystalline Cellulose	22.5	22	21.5	20.5	%	Pengisi
12	Aqua Purificata	115	115	115	115	ml	Pelarut

F1: *Low HPC* 0%
F2: *Low HPC* 0,5%
F3: *Low HPC* 1%
F4: *Low HPC* 2%

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Evaluasi Granul

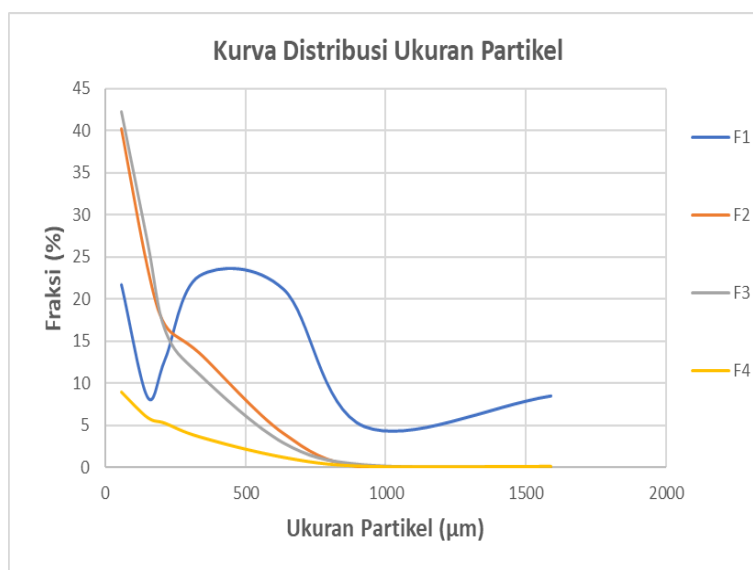
Evaluasi sifat alir granul menunjukkan bahwa kecepatan alir meningkat seiring bertambahnya konsentrasi *Low HPC*. Formula F1 (0%) memiliki kecepatan alir 7,2 g/s, sedangkan F4 (2%) mencapai 12 g/s. Nilai sudut diam juga menurun dari 28,43° (F1) menjadi 22,03° (F4), menandakan sifat alir yang semakin baik. Kompresibilitas menunjukkan penurunan dari 20,75% (F1) menjadi 13,04% (F4), mencerminkan peningkatan dalam kemampuan pemadatan. Seluruh formula memiliki kadar lembab antara 2,33%–2,51%, berada dalam rentang yang disyaratkan (Tabel 2).

2. Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel (Gambar 1) menunjukkan bahwa seluruh formula mengandung lebih dari 10% serbuk halus (<180 μm), yang dapat meningkatkan risiko cacat seperti *capping*. Kandungan serbuk halus tertinggi ditemukan pada F3 dan F2, masing-masing sebesar 42,22% dan 40,56%.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Kecepatan Alir, sudut diam, kompresibilitas dan kadar lembab granul

Formula	Jenis Evaluasi			
	Kecepatan alir (g/s)	Sudut Diam (°)	Kompresibilitas (%)	Kadar Lembab (%)
F1	7,2	28,43	20,75	2,51
F2	10,3	27,53	17,78	2,33
F3	11,11	23,62	17,02	2,44
F4	12	22,03	13,04	2,34



Gambar 1. Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel

3. Evaluasi Tablet

Semua tablet berbentuk kaplet, berwarna putih, memiliki rasa pahit dan sedikit berbau (Tabel 3). Rata-rata bobot tablet berkisar antara 730,89–731,69 mg, dengan deviasi standar tertinggi pada F2 ($\pm 1,50$ mg) dan terendah pada F4 ($\pm 0,40$ mg). Ukuran tablet (ketebalan) juga konsisten dengan deviasi rendah, berkisar 6,03–6,06 mm. Kekerasan tablet meningkat signifikan dari F1 ke F4, dengan F1 rata-rata 5,13 Kp dan F4 mencapai 15,05 Kp (Tabel 4). Nilai kerapuhan menurun dari 0,31% (F1) ke 0,11% (F4), dan semua formula berada di bawah batas maksimal 1%. Seluruh formula memiliki waktu hancur <15 menit, namun cenderung meningkat seiring penambahan Low HPC, dari 32,17 detik (F2) menjadi 33,33 detik (F4) (Tabel 5).

Tabel 3. Hasil Evaluasi Organoleptik Tablet

Evaluasi Organoleptik	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Bentuk	Kaplet	Kaplet	Kaplet	Kaplet
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih
Rasa	Pahit	Pahit	Pahit	Pahit
Bau	Sedikit Berbau	Sedikit Berbau	Sedikit Berbau	Sedikit Berbau

Penambahan *Low-substituted Hydroxypropyl Cellulose (Low HPC)* sebagai bahan pengikat terbukti memiliki peran signifikan dalam meningkatkan mutu fisik tablet parasetamol, terutama dalam mencegah cacat mekanik berupa *capping*. Berdasarkan hasil penelitian (Tabel 6), hanya Formula 4 (F4) yang mengandung Low HPC sebesar 2% yang mampu menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi (14,65 Kp), waktu hancur memadai, serta tidak mengalami *capping*. Sementara itu, F1 tanpa Low HPC mengalami *capping* yang jelas, sedangkan F2 dan F3 menunjukkan potensi *capping* pada nilai tekanan tertentu.

Hasil ini menunjukkan bahwa keberadaan *Low HPC* sebagai bahan pengikat memiliki kontribusi penting dalam memperbaiki sifat rekat antar partikel granul, meningkatkan kohesivitas, dan menghasilkan massa granul yang lebih kompak saat dikempa. Hal ini sejalan dengan teori bahwa bahan pengikat digunakan dalam formulasi tablet untuk meningkatkan daya kohesi antar partikel serbuk sehingga dapat meningkatkan kekompakan dan daya tahan tablet [3,4,11]. Selain itu, penggunaan *Low HPC* juga telah dilaporkan mendukung proses pembentukan tablet melalui kempa langsung dan granulasi basah, serta dapat berperan sebagai penghancur sekunder [7].

Tabel 4. Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot, Ukuran dan Kekerasan

Formula	Jenis Evaluasi		
	Keseragaman Bobot (mg)	Keseragaman Ukuran (mm)	Kekerasan Tablet (Kp)
F1	731,8 ±1.24	6,01 ±0.4	5,61 ±0.8
F2	732,5 ±1.22	6,04 ±0.3	10,41±0.8
F3	731,6 ±1.98	6,05 ±0.3	10,36 ±0.7
F4	731,5 ±0.72	6,02 ±0.2	14,65 ±0.6

Tabel 5. Hasil Evaluasi Kerapuhan dan Waktu Hancur

Formula	Jenis Evaluasi	
	Kerapuhan Tablet (%)	Waktu Hancur (menit)
F1	0,38	1,25
F2	0,22	2,25
F3	0,24	2,25
F4	0,13	2,73

Tabel 6. Hasil Evaluasi Parameter *Setting* Mesin Cetak *Rotary*

Formula	Bobot (mg)	Tebal (mm)	Kekerasan (Kp)	Skala		Keterangan
				<i>Precompression</i>	<i>Compression</i>	
F1	730	6,5	5	4,2	10,3	Potensi <i>Capping</i>
		6,1	7	9,6	33	<i>Capping</i>
		6,3	5	3,7	9,8	OK
F2	730	6,1	10	4,51	14,86	OK
		6,3	14	18	47	Potensi <i>Capping</i>
		6,3	5	3,7	9,2	OK
F3	730	6,3	10	4,48	14,5	OK
		6,3	14	17	44	Potensi <i>Capping</i>
		6,1	5	2,14	8,8	OK
F4	730	6,1	10	4,02	11,3	OK
		6,1	14	16	40	OK
		6,1	14	16	40	OK

Pada evaluasi sifat alir granul, semua formula menunjukkan kecepatan alir dan sudut diam yang baik hingga sangat baik, yang penting untuk menjamin konsistensi pengisian ruang kempa dalam mesin tabletasi [8,12]. Namun, Formula 1 menunjukkan kompresibilitas yang rendah, yang berdampak pada rendahnya kekerasan tablet dan kejadian *capping*. Rendahnya daya tekan dapat disebabkan oleh buruknya kohesi antar partikel karena tidak adanya bahan pengikat dalam formulasi F1.

Distribusi ukuran partikel granul menunjukkan bahwa seluruh formula memiliki fraksi serbuk halus (>10%), terutama pada ukuran partikel <180 µm. Kandungan serbuk halus berlebih ini berpotensi menyebabkan *capping* dan *lamination* selama tabletasi [13,14]. Meskipun demikian, hanya F1 yang mengalami *capping* nyata, menandakan bahwa keberadaan bahan pengikat tetap menjadi faktor dominan dalam mengontrol integritas tablet dibandingkan distribusi partikel semata.

Evaluasi tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan farmakope untuk keseragaman bobot, ukuran, dan kerapuhan tablet [10]. Namun, nilai kekerasan tablet meningkat secara signifikan seiring peningkatan konsentrasi *Low* HPC, dari 5,6 Kp pada F1 menjadi 14,6 Kp pada F4. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya bahwa peningkatan kadar pengikat linear berbanding lurus dengan kekerasan tablet, selama kadar optimum belum terlampaui [15].

Waktu hancur semua tablet masih memenuhi kriteria tablet konvensional (<15 menit), meskipun terjadi peningkatan waktu hancur seiring bertambahnya kadar *Low* HPC. Hal ini dapat dijelaskan oleh peningkatan densitas dan kekompakan tablet yang menghambat penetrasi air, sehingga waktu disintegrasi pun lebih panjang [9]. Namun peningkatan ini masih berada dalam batas yang dapat diterima dan tidak mengganggu bioavailabilitas obat secara klinis.

Evaluasi terhadap parameter *setting* mesin *rotary tableting* menunjukkan bahwa peningkatan kadar *Low* HPC menyebabkan penurunan kebutuhan tekanan kompresi untuk menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi. Ini merupakan temuan penting karena tekanan yang lebih rendah akan mengurangi beban mekanik pada mesin, memperpanjang usia mesin dan mengurangi risiko kerusakan komponen [16]. Selain itu, peningkatan kemampuan kompresibilitas massa granul juga menunjukkan bahwa *Low* HPC berperan dalam memfasilitasi proses tabletasi secara efisien.

Secara keseluruhan, penelitian ini mendemonstrasikan bahwa formulasi dengan penambahan *Low* HPC 2% memberikan performa fisik terbaik, baik dari aspek sifat granul maupun tablet. Hal ini memperkuat literatur sebelumnya mengenai peran penting *Low* HPC dalam tabletasi, namun dengan penekanan pada bentuk sediaan multikomponen (parasetamol, fenilefrin, CTM, dan DMP) yang memiliki tantangan kompresibilitas tersendiri. Dengan demikian, penelitian ini memiliki nilai kebaruan dalam menegaskan bahwa pengoptimalan bahan pengikat seperti *Low* HPC perlu disesuaikan dengan karakteristik bahan aktif dan metode produksi yang digunakan.

Results should be clear and concise. Text, tables and figures must show minimal overlap, and must be internally consistent. Tables and figures should be designed to maximize the presentation and comprehension of the experimental data. Attention should be paid to the matter of significant figures (usually, no more than three). The same data should not be presented in more than one figure or in both a figure and a table. As a rule, interpretation of the results should be reserved for the discussion section of a Research Article, but under some circumstances it may be desirable to combine results and discussion in a single section.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan *Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose* (*Low* HPC) berperan penting dalam meningkatkan mutu fisik tablet, khususnya dalam mengatasi masalah *capping* dan memperbaiki kekompakan tablet. Penggunaan *Low* HPC juga berdampak positif terhadap sifat alir granul dan kestabilan proses cetak tablet secara keseluruhan.

Temuan ini menggarisbawahi pentingnya pemilihan bahan pengikat yang tepat dalam formulasi tablet dengan kandungan zat aktif tinggi, serta mendukung efisiensi dan keberhasilan proses manufaktur sediaan padat. Formulasi dengan konsentrasi *Low* HPC yang tepat dapat menjadi strategi efektif dalam menghasilkan tablet yang stabil, kuat, dan sesuai standar mutu.

Acknowledgements: This research was supported by Faculty of Pharmacy, Jakarta Global University.

Author contributions: Concept – D.W, N; Design – D.W, N; Supervision – D.W, N, A.Y; Resources – D.W, A.Y; Materials – D.W, A.Y; Data Collection and/or Processing – A.A.W; Analysis and/or Interpretation – A.A.W, D.W, N; Literature Search – A.A.W; Writing – A.A.W; Critical Reviews – A.A.W, D.W, N, A.Y.

Conflict of interest statement: The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENSI

1. Paul S, Sun CC. Gaining Insight Into Tablet Capping Tendency From Compaction Simulation. *Int J Pharm* 2017;524:111–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.073>.
2. Imayoshi Y, Ohsaki S, Nakamura H, Watano S. Elucidation of the Capping Mechanism During the High-Speed Tableting Process Based on FEM Simulation and Fracture Mechanics Analysis. *J Pharm Sci* 2025;114:103784. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.103784>.
3. Alfred Fahr. *Voigt's Pharmaceutical Technology*. John Wiley & Sons; 2018.
4. Rudolf Voigt, Alfred Fahr. *Voigt Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf*. 13th ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2021.
5. Xu X, Vallabh CKP, Hoag SW, Dave VS, Cetinkaya C. Early Detection of Capping Risk in Pharmaceutical Compacts. *Int J Pharm* 2018;553:338–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.052>.
6. Kalies A, Heinrich T, Leopold CS. A Novel Approach to Avoid Capping and/or Lamination by Application of External Lower Punch Vibration. *Int J Pharm* 2020;580:119195. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119195>.
7. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. UK: The Pharmaceutical Press; 2009.
8. Kevin M.G. Taylor, Michael E. Aulton. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 6th ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2021.
9. Lachman L, A. Lieberman H, L. Kanig J. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 4th ed. Mumbai: Varghese Publishing House; 2012.
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. 3rd ed. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1979.
11. Arndt O-R, Kleinebudde P. Influence of Binder Properties on Dry Granules and Tablets. *Powder Technol* 2018;337:68–77. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.04.054>.
12. Shah DS, Moravkar KK, Jha DK, Lonkar V, Amin PD, Chalikwar SS. A Concise Summary of Powder Processing Methodologies for Flow Enhancement. *Heliyon* 2023;9:e16498. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.
13. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. vol. 2. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1990.
14. Skelbæk-Pedersen AL, Vilhelmsen TK, Wallaert V, Rantanen J. Investigation of the Effects of Particle Size on Fragmentation During Tableting. *Int J Pharm* 2020;576:118985. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118985>.
15. Batra A, Thongsukmak A, Desai D, Serajuddin ATM. The Effect of Process Variables and Binder Concentration on Tableability of Metformin Hydrochloride and Acetaminophen Granules Produced by Twin Screw Melt Granulation with Different Polymeric Binders. *AAPS PharmSciTech* 2021;22:154. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02018-6>.
16. Kakimi K, Niwa T, Danjo K. Influence of Compression Pressure and Velocity on Tablet Sticking. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2010;58:1565–8. <https://doi.org/10.1248/cpb.58.1565>.