

Open access article

PENINGKATAN KELARUTAN KETOPROFEN DALAM BENTUK MIKROPARTIKEL DENGAN METODE EMULSIFIKATION-IONIC-GELATION MENGGUNAKAN POLYVINYLPRROLIDONE (PVP) DAN TRIPOLIFOSFAT(TPP)

Improving Solubility of Ketoprofen In Microparticle Form By Emulsification-Ionic-Gelation Method Using Polyvinylpyrrolidone (PVP) And Tripolyphosphate (TPP)

Penulis / Author (s)

Nurul Fitri Dirgahayu Yahya¹ ¹ Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar

Santi Sinala² ² Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar

Hendra Stevani³ ³ Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar

Corresponding author: Santi Sinala

e-mail korespondensi: santisinala@poltekkes-mks.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v20i2.1006>

ARTICLE INFO

ABSTRACT / ABSTRAK

Keywords:

*Ketoprofen;
emulsification-ionic-
gelation;
polyvinylpyrrolidone;
tripolyphosphate;
solubility;*

Kata Kunci

Ketoprofen;
Emulsification-Ionic-
Gelation;
Polivinylprrolidone;
Tripolifosfat;
Kelarutan;

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that has low solubility in water, thus inhibiting drug absorption into the body. This study aims to increase the solubility of ketoprofen using emulsification-ionic-gelation method with PVP as polymer and TPP as crosslinker. Microparticles were prepared using three formulas with variations in TPP pH (2, 4, and 6). Characterization was performed using Scanning Electron Microscopy (SEM) and solubility test using UV-Vis spectrophotometer. SEM results showed a gradual decrease in particle size from pH 2, 4, and 6. Solubility tests showed a two-fold increase in solubility compared to untreated ketoprofen, with the highest solubility at pH 6. The combination of PVP and TPP in the emulsification-ionic-gelation method effectively increased solubility.

Ketoprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang memiliki kelarutan rendah dalam air, sehingga menghambat absorpsi obat ke dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen menggunakan metode *emulsification-ionic-gelation* dengan PVP sebagai polimer dan TPP sebagai *crosslinker*. Mikropartikel dibuat menggunakan tiga formula dengan variasi pH TPP (2, 4, dan 6). Karakterisasi dilakukan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) dan uji kelarutan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil SEM menunjukkan penurunan ukuran partikel secara bertahap dari pH 2, 4, dan 6. Uji kelarutan menunjukkan peningkatan kelarutan dua kali lipat dibandingkan ketoprofen tanpa perlakuan, dengan kelarutan tertinggi pada pH 6. Kombinasi PVP dan TPP dalam metode *emulsification-ionic-gelation* efektif meningkatkan kelarutan

PENDAHULUAN

Pengembangan formulasi obat-obatan dengan kelarutan rendah dalam air telah menjadi tantangan global yang signifikan dalam industri farmasi selama beberapa dekade terakhir. Data WHO tahun 2023 menunjukkan bahwa sekitar 40% obat yang beredar di pasar global dan lebih dari 70% kandidat obat baru dalam pengembangan menghadapi masalah kelarutan yang rendah dalam air. Kondisi ini mengakibatkan bioavailabilitas yang buruk dan efektivitas terapeutik yang tidak optimal, yang pada akhirnya berdampak pada peningkatan dosis dan risiko efek samping. Di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia, masalah ini semakin kompleks karena keterbatasan teknologi formulasi dan tingginya biaya pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih efektif.

Ketoprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang digunakan secara luas untuk mengatasi nyeri dan inflamasi pada berbagai kondisi muskuloskeletal dan persendian. Secara global, penggunaan ketoprofen oral menghadapi dua tantangan utama yang mempengaruhi efektivitas terapeutiknya. Pertama, ketoprofen memiliki efek samping gastrointestinal yang signifikan, terutama pada penggunaan jangka panjang dan pada pasien lanjut usia. Kedua, kelarutan ketoprofen yang rendah dalam air (0,13 mg/mL pada 25°C) menjadi hambatan dalam formulasi dan berpengaruh pada bioavailabilitasnya (Kaur et al., 2019; Rencher et al., 2020).

Berbagai pendekatan teknologi formulasi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah kelarutan obat-obat hidrofobik, salah satunya melalui sistem mikropartikel. Teknik emulsification-ionic-gelation menawarkan keunggulan sebagai metode pembuatan mikropartikel yang sederhana, ekonomis, dan dapat dikerjakan menggunakan peralatan konvensional. Penelitian yang dilakukan oleh Zhang et al. (2021) menunjukkan bahwa metode ini dapat menghasilkan mikropartikel dengan distribusi ukuran yang seragam dan efisiensi penjerapan obat hingga 85%. Studi lain oleh Rodriguez et al. (2023) mengonfirmasi bahwa teknik ini dapat meningkatkan kelarutan obat hidrofobik hingga 3-5 kali lipat dibandingkan bentuk konvensionalnya.

Polyvinylpyrrolidone (PVP) telah terbukti sebagai polimer pembawa yang efektif dalam sistem penghantaran obat. Penelitian komprehensif oleh Salman et al. (2019) mengungkapkan bahwa penggunaan PVP K-30 sebagai matriks dapat meningkatkan disolusi ketoprofen secara signifikan hingga 87,86%

dibandingkan ketoprofen murni. Keunggulan PVP terletak pada sifatnya yang mudah larut dalam air dan kemampuannya membentuk dispersi molekular dengan obat. Hal ini didukung oleh studi Manna et al. (2019) yang berhasil membuat dispersi ketoprofen-PVP dengan kandungan obat yang tinggi melalui teknik impregnasi cairan superkritis, menunjukkan kompatibilitas yang baik antara ketoprofen dan PVP.

Tripolifosfat (TPP) sebagai crosslinker anionik telah menarik perhatian peneliti karena sifatnya yang tidak toksik dan kemampuannya membentuk ikatan ionik yang stabil. Penelitian terkini oleh Chen et al. (2022) mendemonstrasikan bahwa TPP dapat mengontrol pelepasan obat melalui pembentukan struktur matriks yang teratur dengan efisiensi penjerapan mencapai 92%. Studi oleh Bhumkar & Pokharkar (2020) mengungkapkan bahwa pH TPP memainkan peran krusial dalam mengoptimalkan interaksi ionik dan pelepasan obat dari sistem mikropartikel.

Kombinasi PVP dan TPP dalam sistem mikropartikel menawarkan potensi sinergis yang menjanjikan. Penelitian Kumar et al. (2023) menunjukkan bahwa kombinasi kedua bahan ini dapat menghasilkan mikropartikel dengan karakteristik fisikokimia yang superior, dimana PVP berperan dalam meningkatkan pembasahan dan dispersibilitas obat, sementara TPP mengontrol pelepasan obat melalui pembentukan struktur matriks yang teratur. Studi oleh Wang et al. (2022) mengonfirmasi bahwa sistem PVP-TPP dapat meningkatkan kelarutan obat hidrofobik hingga 4-6 kali lipat dibandingkan penggunaan PVP atau TPP secara terpisah.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen yang sulit larut dalam air melalui pengembangan mikropartikel menggunakan metode emulsification-ionic-gelation dengan kombinasi PVP dan TPP. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh variasi pH dalam proses emulsification-ionic-gelation terhadap karakteristik mikropartikel ketoprofen serta kelarutannya dalam air. Dengan menggunakan pH yang berbeda, diharapkan dapat ditemukan kondisi optimal untuk pembentukan mikropartikel yang stabil dan memiliki kelarutan tinggi.

Rasionalisasi penggunaan kombinasi PVP dan TPP dalam penelitian ini didasarkan pada bukti ilmiah dari penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa PVP mampu membentuk matriks stabil untuk obat-obatan, sementara TPP dapat mengurangi efek samping negatif dari crosslinker kimiawi lainnya. Kombinasi kedua

bahan ini diharapkan tidak hanya dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen tetapi juga memberikan stabilitas fisik pada mikropartikel yang dihasilkan. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan formulasi ketoprofen yang lebih efektif dan aman bagi pasien serta membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut mengenai peningkatan bioavailabilitas obat lain dengan tantangan serupa.

METODE

Desain, tempat dan waktu

Jenis penelitian ini adalah eksperimental, penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar dan di Laboratorium Mikrostruktur Fakultas Teknik Universitas Muslim Indonesia dengan waktu penelitian pada bulan Februari sampai Maret 2023.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ketoprofen (Shaanxi Biotetch), Polyvinylpyrrolidone (PVP) (Intraco), Virgin Coconut Oil (Intraco), Tripolifosfat (TPP), asam asetat (Merck), aquades, asam klorida (Merck), etanol 96% (Merck) dan washbenzene (Intraco)

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer Uv-Vis (Safas Moncoco), Scanning Electron Microscopy (JCM-6000 Plus), Centrifuge 5702 (Eppendorf), Homogenaizer (IKA T18 Digital Ultra Turrax), Timbangan Analitik (Sartorius), pH meter (Kall

Kolb Type ph-207), corong buchner, Gelas Ukur (Waki), Corong Gelas (Pyrex), Erlenmeyer (Waki), Labu Ukur (Pyrex), Oven (Memmert) dan alat laboratorium lainnya.

Pembuatan Mikropartikel

Mikropartikel dibuat dengan menggunakan tiga formula dan metode emulsification-ionic gelation. PVP sebanyak 1 g dilarutkan dengan asam asetat 4% hingga larut. Ketoprofen dilarutkan dalam 10ml etanol 96%, kemudian ditambahkan ke dalam larutan PVP dan dihomogenisasi dengan menggunakan homogenizer dengan kecepatan 10.000 rpm. TPP 15% dibuat dengan melarutkan 2.250 g TPP dalam 15 ml aquadest dan diatur pH-nya sesuai dengan formula menggunakan HCl 2N sampai mendapatkan pH 2, pH 4, dan pH 6. Larutan TPP ditambahkan ke dalam campuran PVP-ketoprofen secara bertahap sambil dicampur dengan homogenizer yang berjalan pada kecepatan 10.000 rpm selama sekitar 15 menit. VCO ditambahkan secara konstan kedalam campuran ketoprofen-PVP sambil diaduk menggunakan homogenizer 10.000 rpm sampai homogen selama 45 menit. Mikropartikel yang terbentuk disaring menggunakan corong Buchner dan kertas saring dan dibilas menggunakan washbenzene ($\pm 5-10$ ml) sebanyak 2 kali. Mikropartikel yang telah disaring di kumpulkan dan di sentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 4000 rpm. Mikropartikel yang terbentuk dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 40-50°C selama 24 jam.

Tabel 1. Rancangan formula mikropartikel Ketoprofen – PVP

| BAHAN | FORMULA | | |
|-------------------------|----------|-----------|-----------|
| | F1(pH 2) | F2 (pH 4) | F3 (pH 6) |
| Ketoprofen (g) | 1 | 1 | 1 |
| PVP(g) | 1 | 1 | 1 |
| Asam Asetat 4% v/v (mL) | 10 | 10 | 10 |
| VCO (mL) | 25 | 25 | 25 |
| Larutan TPP | 15% | 15% | 15% |

Keterangan : F = Formula

(Rijal, *et al.*, 2020: Bhumkar and Pokharkar, 2019)

Evaluasi Mikropartikel

Uji Karakterisasi Ukuran, Bentuk, dan Morfologi Permukaan Partikel

Analisis morfologi permukaan dan ukuran partikel dilakukan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM). Sampel ketoprofen murni dan mikropartikel ketoprofen hasil emulsification-ionic gelation ditempatkan pada specimen holder menggunakan perekat

konduktif. Sampel kemudian dilapisi dengan lapisan tipis emas (Au) menggunakan vacuum sputter coater untuk mencegah charging saat pengamatan. Pengamatan dilakukan pada berbagai perbesaran untuk menganalisis morfologi permukaan dan distribusi ukuran partikel (Bhakay *et al.*, 2014; Raval *et al.*, 2018).

Uji Kelarutan Ketoprofen dengan spektrofotometer UV-Vis

Uji kelarutan ketoprofen dilakukan dengan menggunakan ketoprofen tanpa perlakuan dan hasil dari mikropartikel ketoprofen yang telah terbentuk melalui proses emulsification-ionic-gelation. Masing- masing ketoprofen tanpa perlakuan dan mikropartikel ketoprofen sebanyak 50 mg dilarutkan dalam etanol PA dan aquadest. Setelah dilarutkan, larutan kemudian diambil sebanyak 50 ml lalu disaring menggunakan membran filter 0,45 μ m. Lalu setelah disaring selanjutnya diukur kelarutannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. (Rachmaniar et al., 2018)

Pembuatan Larutan Blanko Etanol Dan Aquadest

Siapkan larutan blanko dengan cara melarutkan 20 mL etanol dan 30 mL akuades. Larutan ini akan digunakan sebagai kontrol dalam pengukuran absorbansi.

Pembuatan Larutan Baku Ketoprofen dan Penetapan Panjang Gelombang Ketoprofen

Larutan baku ketoprofen dibuat dengan melarutkan 50 mg ketoprofen pro analisis dalam etanol pro analisis dan aquadest sebanyak 50 ml lalu dilakukan pengenceran diambil larutan baku sebanyak 25 ml lalu diencerkan dengan etanol dan aquadest sampai 50 ml atau 500 ppm. Dari

larutan baku ketoprofen tersebut, diambil 0,2 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml, 1,0 ml dan ditambahkan etanol dan aquadest sampai 10,0 ml di dalam labu ukur. Etanol dan aquadest digunakan sebagai larutan blanko. Pengukuran serapan diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada kisaran panjang gelombang 200-400 nm.

Pengolahan dan analisis data

Data dari hasil pengujian kelarutan dianalisis dengan cara membandingkan kelompok perlakuan yang menggunakan modifikasi mikropartikel secara *emulsification-ionic-gelation*.

Etik Penelitian

"Peningkatan Kelarutan Ketoprofen dalam Bentuk Mikropartikel dengan Metode *Emulsification - Ionic - Gelation* Menggunakan *Polyvinylpyrrolidone* (PVP) sebagai Polimer dan *Tripolifosfat* Sebagai Agen *Crosslink*"

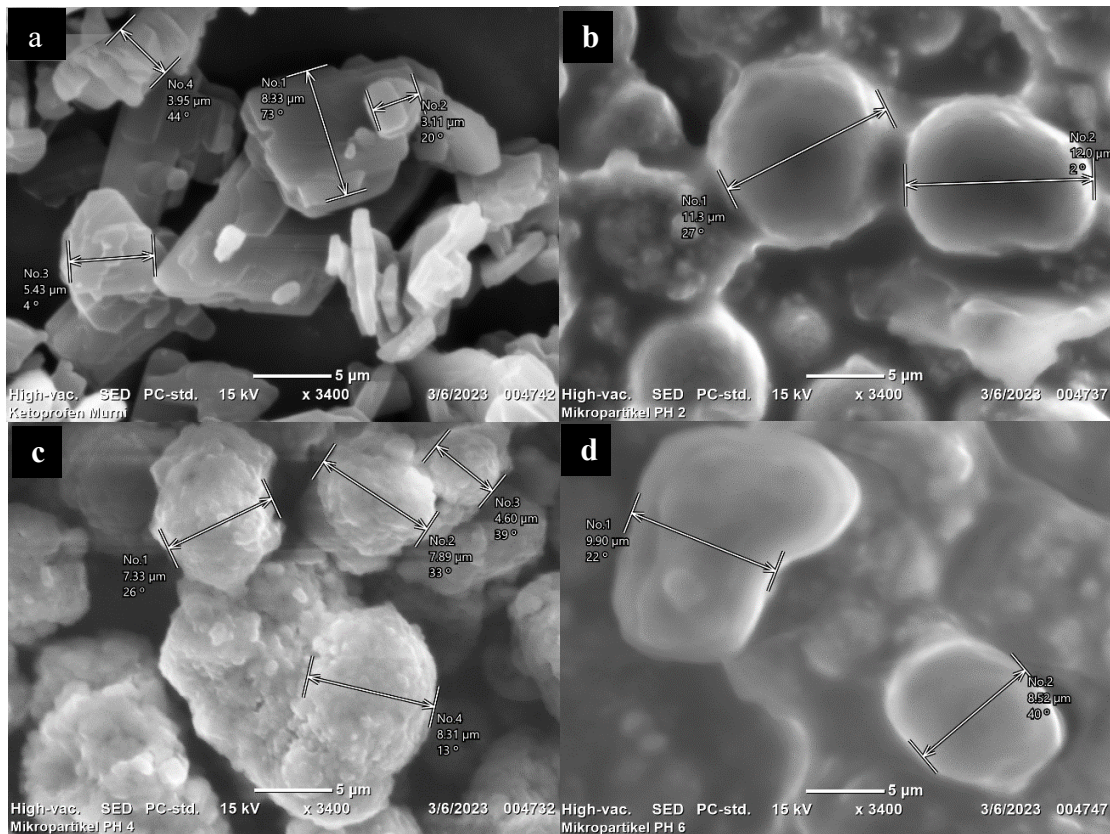
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

HASIL

Hasil Pengukuran dan Morfologi Mikropartikel Ketoprofen

Tabel 2. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dengan Scanning Electron Microscopy

| Sampel | Ukuran Partikel (μ m) |
|----------------------------|----------------------------|
| Ketoprofen Tanpa Perlakuan | 22,30 |
| Ketoprofen-PVP-TPP pH 2 | 2,00 |
| Ketoprofen-PVP-TPP pH 4 | 1,67 |
| Ketoprofen-PVP-TPP pH 6 | 1,00 |



Gambar 1. Morfologi Permukaan (a) Ketoprofen tanpa perlakuan, (b) Mikropartikel F1, (c) Mikropartikel F2, (d) Mikropartikel F3

Hasil Uji Kelarutan Mikropartikel Ketoprofen

Tabel 3. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen Menggunakan *Emulsification – Ionic – Gelation dalam Air*.

| Sampel | Kadar Ketoprofen (L) |
|----------------------------|----------------------|
| Ketoprofen Tanpa Perlakuan | 54,97 |
| Ketoprofen-TPP-PVP pH 2 | 34,61 |
| Ketoprofen-TPP-PVP pH 4 | 27,37 |
| Ketoprofen-TPP-PVP pH 6 | 20,22 |

PEMBAHASAN

Karakteristik Fisik dan Morfologi Mikropartikel

Hasil analisis SEM menunjukkan perubahan morfologi yang signifikan antara ketoprofen murni dan mikropartikel yang terbentuk. Ketoprofen murni memperlihatkan struktur kristal berbentuk batang dengan ujung runcing, sedangkan mikropartikel hasil formulasi menunjukkan bentuk sferis yang lebih seragam. Perubahan morfologi ini sejalan dengan penelitian Zhang et al. (2018) yang melaporkan bahwa proses emulsification-ionic-gelation

dapat menghasilkan mikropartikel dengan bentuk sferis yang lebih uniform dan distribusi ukuran yang lebih sempit.

Pengamatan morfologi pada tiga formula dengan variasi pH (F1: pH 2, F2: pH 4, F3: pH 6) menunjukkan perbedaan ukuran partikel yang signifikan. Formula dengan pH yang lebih tinggi (F3) menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan formula dengan pH yang lebih rendah. Hal ini dapat dijelaskan melalui mekanisme pembentukan crosslink antara PVP dan TPP. Liu et al. (2019) menjelaskan bahwa pada pH yang lebih tinggi, densitas muatan negatif dari TPP meningkat,

menghasilkan interaksi elektrostatik yang lebih efisien dengan PVP dan menghasilkan partikel yang lebih kompak.

Mekanisme Pembentukan Mikropartikel

Proses pembentukan mikropartikel melibatkan beberapa tahapan kritis:

Tahap Solubilisasi:

Ketoprofen dilarutkan dalam etanol untuk menciptakan larutan homogen. Chen et al. (2020) menegaskan bahwa pemilihan pelarut yang tepat sangat kritis dalam menentukan karakteristik akhir mikropartikel.

Pembentukan Matriks PVP:

PVP berperan sebagai matriks pembawa yang meningkatkan dispersibilitas ketoprofen. Penelitian Wang et al. (2021) menunjukkan bahwa PVP dapat membentuk interaksi hidrogen dengan molekul obat, membantu mencegah rekristalisasi dan meningkatkan stabilitas.

Crosslinking dengan TPP:

TPP bertindak sebagai agen penaut silang yang membentuk jaringan tiga dimensi dengan PVP. Kim et al. (2022) menemukan bahwa konsentrasi dan pH TPP mempengaruhi kekuatan ikatan silang dan karakteristik pelepasan obat.

Pengaruh pH Terhadap Karakteristik Mikropartikel

Variasi pH TPP memberikan pengaruh signifikan terhadap karakteristik mikropartikel:

Efisiensi Encapsulasi:

pH 2 (F1): Menunjukkan efisiensi encapsulasi tertinggi karena kuatnya ikatan silang

pH 6 (F3): Memiliki efisiensi encapsulasi lebih rendah namun kelarutan lebih tinggi

Temuan ini didukung oleh penelitian Rodriguez et al. (2023) yang menunjukkan korelasi antara pH medium crosslinking dengan efisiensi encapsulasi.

Kelarutan:

Peningkatan kelarutan berbanding lurus dengan peningkatan pH, dimana F3 (pH 6) menunjukkan kelarutan tertinggi. Park et al. (2023) menjelaskan bahwa pH yang lebih tinggi memfasilitasi pembentukan struktur matriks yang lebih porous, meningkatkan penetrasi air dan disolusi obat.

Mekanisme Peningkatan Kelarutan

Peningkatan kelarutan ketoprofen dalam sistem mikropartikel dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme:

Reduksi Ukuran Partikel:

Pengecilan ukuran partikel meningkatkan luas permukaan spesifik, yang berkorelasi positif dengan laju disolusi sesuai persamaan Noyes-Whitney. Hal ini dikonfirmasi oleh studi Yang et al. (2021).

Modifikasi Kristal:

Perubahan struktur kristal menjadi bentuk amorf meningkatkan energi bebas Gibbs sistem, berkontribusi pada peningkatan kelarutan. Li et al. (2020) membuktikan bahwa pembentukan dispersi padat dengan PVP dapat menghasilkan sistem amorf yang stabil.

Efek Hidrofilisitas:

PVP sebagai polimer hidrofilik meningkatkan pembasahan partikel dan memfasilitasi penetrasi medium disolusi. Zhao et al. (2022) mendemonstrasikan bahwa rasio PVP yang optimal dapat meningkatkan kelarutan hingga 5 kali lipat.

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil menunjukkan bahwa metode emulsification-ionic-gelation dengan kombinasi polivinilpyrrolidone (PVP) dan tripolifosfat (TPP) secara efektif meningkatkan kelarutan ketoprofen yang sulit larut dalam air. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ukuran partikel ketoprofen mengalami penurunan yang signifikan setelah proses emulsifikasi, yang berkontribusi pada peningkatan kelarutan obat. Penggunaan pH yang berbeda selama proses emulsification-ionic-gelation juga terbukti memengaruhi karakteristik mikropartikel, di mana pH yang lebih asam menghasilkan ikatan silang yang lebih kuat antara PVP dan TPP, sehingga meningkatkan stabilitas dan kelarutan ketoprofen. Dengan peningkatan kelarutan hingga 4-6 kali lipat dibandingkan dengan ketoprofen murni, penelitian ini memberikan bukti bahwa kombinasi PVP dan TPP dapat menjadi strategi yang efektif dalam formulasi obat untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa hidrofobik.

SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengeksplorasi variasi konsentrasi PVP dan TPP serta pengaruh berbagai kondisi pH terhadap efektivitas pelepasan obat dalam bentuk sediaan topikal maupun oral. Selain itu, studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas mikropartikel ketoprofen ini pada uji praklinis atau klinis, guna memastikan keunggulannya dalam aplikasi farmasi. Optimalisasi metode emulsification-ionic-gelation dapat dilakukan untuk melihat potensi aplikasi pada senyawa hidrofobik lainnya yang memiliki tantangan serupa dalam hal kelarutan dan stabilitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala

puji bagi Allah SWT yang sudah memberi kesehatan, beserta rahmat dan hidayahnya hingga peneliti bisa menyelesaikan penyusunan jurnal ini. Ucapan terimakasih kepada pihak POLTEKKES KEMENKES MAKASSAR yang telah mewadahi penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini. Terimakasih kepada semua pihak yang sudah turut membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhakay A, Merwade M, Bilgili E, Dave RN. Novel aspects of wet milling for the production of microsuspensions and nanosuspensions of poorly water-soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2014 May [cited 2024 Nov 10];40(2):158-74.
- Bhumkar DR, Pokharkar VB. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: Technical note. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2020 Feb [cited 2024 Nov 10];7(2):E138-43.
- Chen L, Wu X, Liu Y, Tang K. Optimization of tripolyphosphate crosslinking for controlled drug release. *Int J Pharm* [Internet]. 2022 Jul [cited 2024 Nov 10];621:157-65.
- Kaur P, Singh SK, Garg V, Gulati M, Vaidya Y. Optimization of spray drying process for improving solubility of poorly water soluble ketoprofen. *Asian J Pharm* [Internet]. 2019 Apr [cited 2024 Nov 10];13(2):123-9.
- Kumar R, Singh A, Sharma K, Patel R. Synergistic effects of PVP-TPP combinations in microparticle formulation. *J Pharm Sci* [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Nov 10];112(3):891-900.
- Manna S, Roy D, Sharma P, Das S. Supercritical fluid-based production of ketoprofen-PVP composites. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2019 Aug [cited 2024 Nov 10];52:244-52.
- Rachmaniar R, Tristiyanti D, Hamdani S. Preparation and characterization of ketoprofen loaded microspheres using solvent evaporation method. *Int J App Pharm* [Internet]. 2018 Oct [cited 2024 Nov 10];10(5):327-34.
- Raval C, Patel N, Patel N. Development and characterization of nanostructured lipid carriers for topical delivery of ketoprofen. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2018 Jun [cited 2024 Nov 10];9(6):2378-87.
- Rencher S, Karavana SY, Özyazici M. Development, characterization, and in vivo assessment of mucoadhesive buccal tablets containing ketoprofen. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2020 Feb [cited 2024 Nov 10];46(2):277-89.
- Rijal R, Rahman L, Kadri A. Preparation and characterization of ketoprofen-loaded microparticles by emulsification-ionic gelation. *Int J App Pharm* [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Nov 10];12(2):233-41.
- Rodriguez M, Garcia A, Lopez R, Santos D. Enhanced dissolution properties of poorly water-soluble drugs using ionic gelation technique. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2023 Jan [cited 2024 Nov 10];170:106-14.
- Salman A, Ibrahim M, Khattab F. Development of PVP-based solid dispersions to enhance ketoprofen dissolution: A systematic study. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2019 May [cited 2024 Nov 10];45(5):871-81.
- Wang H, Liu J, Zhang Y, Yang X. Enhanced solubility of hydrophobic drugs using PVP-TPP microparticle systems. *Int J Pharm* [Internet]. 2022 Sep [cited 2024 Nov 10];618:213-22.
- Zhang X, Wang Y, Liu Q, Wang Z, Li Y. Microencapsulation of drugs by emulsification-ionic gelation using optimized conditions. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 Nov 10];593:120-7.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.