

Kajian Formulasi Sediaan Gel Mata In Situ Termosensitif untuk Pengobatan Glaukoma

Ratri Putri Chairunnisa*, Sani Ega Priani, Dina Mulyanti

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

*ratri.pe2@gmail.com, egapriani@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com

Abstract. The main treatment for glaucoma is conventional eye drops. However, these drops have limitations such as short contact time, which can result in uncontrolled intraocular pressure. To improve the effectiveness of treatment, preparations that increase contact time are needed. One preparation that can be used to overcome the weaknesses of eye drop preparations is in situ thermosensitive eye gel. The research method used to assess this is a systematic literature review of leading national and international journals from various databases. The study literature results showed that a combination polymer poloxamer 407 (15,5-24,25%)-poloxamer 188 (1,5-5%) and poloxamer 407 (16-20%)-HPMC (0,15-1%) is an optimum polymer used for in situ thermosensitive eye gel preparations.

Keywords: *Thermosensitive in situ gel, Glaucoma, Intraocular pressure.*

Abstrak. Sediaan tetes mata konvensional merupakan pilihan pengobatan utama untuk glaukoma. Namun, tetes mata memiliki kelemahan seperti waktu kontak yang singkat, sehingga dapat mengakibatkan tekanan intraokular tidak terkendali secara signifikan. Oleh karena itu, diperlukan sediaan yang dapat meningkatkan waktu kontak sehingga efek terapi dapat tercapai. Salah satu sediaan yang dapat digunakan untuk mengatasi kelemahan sediaan obat tetes mata adalah gel mata in situ termosensitif. Metode penelitian yang digunakan yaitu *systematic literature review* berdasarkan jurnal nasional dan internasional yang berasal dari *data base* bereputasi. Hasil kajian menunjukkan bahwa kombinasi poloxamer 407 (15,5-24,25%)-poloxamer 188 (1,5-5%) serta poloxamer 407 (16-20%)-HPMC (0,15-1%) merupakan kombinasi polimer yang optimum untuk sediaan gel mata in situ termosensitif. Berdasarkan hasil ini, sediaan gel mata termosensitif in situ dapat menjadi pilihan yang layak untuk pengobatan glaukoma.

Kata Kunci: *Gel in situ termosensitif, Glaukoma, Tekanan Intraokular.*

A. Pendahuluan

Glaukoma merupakan gangguan penglihatan berupa kerusakan pada saraf optik yang ditandai dengan berkurangnya sensitivitas visual sampai terjadi kebutaan yang permanen. Glaukoma terjadi karena peningkatan tekanan intraokular yang disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara proses sekresi dan reabsorpsi *aqueous humor* pada *anterior chamber*. *Aqueous humor* merupakan cairan transparan yang diproduksi oleh badan siliari dan disekresi ke dalam ruang posterior yang akan mengalir ke bilik mata bagian depan melalui *anterior chamber* [1]. Adanya penumpukan cairan *aqueous humor* pada mata dapat menyebabkan kebutaan karena saraf optik tidak dapat meneruskan informasi penglihatan menuju otak.

Langkah awal dalam pengobatan glaukoma yaitu menggunakan tetes mata yang mengandung senyawa aktif golongan analog prostaglandin seperti latanoprost, *beta blocker* seperti timolol, agonis alfa-2 seperti brimonidine, dan karbonik anhidrase seperti dorzolamide. Pengobatan glaukoma menggunakan tetes mata memiliki kelemahan yaitu, waktu kontak antara obat dengan kornea terjadi secara singkat sehingga bioavailabilitasnya rendah dan seringkali cara penggunaan tetes mata yang tidak tepat menyebabkan dosis obat menjadi tidak akurat [2].

Adapun pendekatan pengobatan lain untuk glaukoma dapat menggunakan sediaan gel mata in situ termosensitif yang merupakan sediaan larutan menggunakan suatu polimer termosensitif sehingga dapat mengalami perubahan menjadi gel karena adanya pengaruh suhu tubuh [3]. Polimer yang digunakan pada sediaan ini akan dipengaruhi oleh suhu. Pada suhu 20-25 °C polimer berupa larutan dan ketika suhu meningkat sampai 37 °C maka akan berubah menjadi gel. Oleh karena itu, sediaan gel mata in situ termosensitif ini cocok digunakan untuk pengobatan glaukoma karena mampu bertahan pada kornea sehingga akan meningkatkan waktu kontak antara sediaan dengan mata [4]. Kelebihan dari sediaan gel mata in situ termosensitif yaitu mampu meningkatkan akurasi dosis, mampu meningkatkan bioavailabilitas sehingga meningkatkan waktu kontak pada kornea, dapat bertahan lama didalam mata karena viskositasnya tinggi, dapat mengurangi frekuensi pemberian obat karena mekanisme pelepasan obat diperlambat, menunjukkan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan tetes mata, dan pengobatan menjadi lebih tertarget pada kornea [5].

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah jenis polimer yang optimum untuk sediaan gel mata in situ termosensitif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah jenis polimer yang optimum dalam sediaan gel mata in situ termosensitif. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perkembangan teknologi penghantaran sediaan gel mata in situ termosensitif pada pengobatan glaukoma[33].

B. Metodologi Penelitian

Metodologi penelitian yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* (SLR) atau studi literatur, berdasarkan jurnal nasional dan internasional yang telah dipublikasi sebagai sumber pustaka utama. Tahapan yang dilakukan dalam studi literatur ini meliputi pencarian artikel, penyaringan dan pemilihan artikel, ekstraksi data, dan pelaporan hasil review artikel. Pencarian artikel dilakukan melalui *database* bereputasi seperti *Science Direct*, *Springer Link*, *PubMed*, *Taylor & Francis*, *Sage Publication*, *MDPI*, *Wiley*, dan *Dovepress*. Pencarian artikel pada *database* tersebut dilakukan dengan menggunakan kata kunci pencarian seperti ‘*Thermosensitive in situ gel*’ AND ‘*Glaucoma*’ AND ‘*Intraocular pressure*’. Selain itu, dilakukan juga pencarian artikel pada *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci pencarian seperti ‘Gel in situ termosensitif’ DAN ‘Glaukoma’ DAN ‘Tekanan Intraokular’.

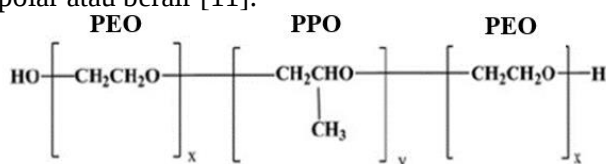
Tahap penyaringan jurnal dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi ditetapkan menggunakan jurnal penelitian yang berkaitan dengan sediaan gel mata in situ termosensitif untuk glaukoma, telah dipublikasikan 10 tahun terakhir (2013-2023), jurnal penelitian yang dapat diakses (*full text*), serta jurnal nasional dan jurnal internasional. Sementara kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu jurnal dalam bentuk *review article*, jurnal yang tidak terindeks scopus (internasional) atau tidak terindeks sinta (nasional) serta artikel mengenai gel in situ termosensitif untuk glaukoma tanpa data formulasi, karakteristik sediaan, dan uji aktivitas anti glaukoma. Berdasarkan pencarian, terdapat 12 jurnal

yang termasuk kedalam kriteria inklusi[35].

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Parameter evaluasi khas untuk sediaan gel mata in situ termosensitif adalah suhu gelasi dan waktu gelasi. Suhu gelasi merupakan suhu yang dihasilkan akibat transisi fase dari larutan menjadi gel setelah diaplikasikan pada mata yang terjadi karena peningkatan suhu dari suhu ruang menjadi suhu tubuh [6]. Uji suhu gelasi dikatakan memenuhi syarat, ketika mengalami transisi menjadi gel pada suhu 30-37 °C [7]. Waktu gelasi adalah waktu yang diperlukan untuk sediaan mengalami perubahan dari larutan menjadi gel karena adanya pengaruh suhu tubuh [8]. Waktu gelasi gel mata in situ termosensitif dikatakan memenuhi syarat jika sediaan dapat membentuk gel dalam waktu tidak lebih dari 30 detik [9].

Berdasarkan **Tabel.1** dapat diketahui bahwa polimer termosensitif yang paling banyak digunakan dalam formulasi gel mata in situ termosensitif adalah poloxamer 407. Poloxamer merupakan polimer berupa surfaktan nonionik dengan rantai hidrofobik berupa sub unit propilen oksida (PPO) sebagai inti dan dua rantai hidrofilik berupa subunit polietilen oksida (PEO) yang letaknya berada di setiap ujung rantai pusat [6]. Letak PEO yang berada diantara PPO dapat memberikan sifat amfifilik pada permukaan polimer yang dijelaskan berdasarkan nilai *Hydrophilic Liphophilic Balance* (HLB) [10]. Sifat amfifilik polimer dalam larutan berair dapat menyebabkan agregasi sehingga terbentuk misel. Pembentukan misel dalam larutan merupakan hal yang penting karena berperan dalam membawa zat aktif yang bersifat hidrofobik menuju lingkungan yang bersifat polar atau berair [11].



Gambar 1. Struktur Kimia Poloxamer [12]

Berdasarkan gambar 1, ketika konsentrasi P407 semakin rendah dan konsentrasi P188 semakin meningkat maka terjadi peningkatan suhu gelasi yang signifikan. Sementara jika dilakukan peningkatan konsentrasi P407 dan penurunan konsentrasi P188 dapat menyebabkan penurunan suhu gelasi. Perbedaan suhu gelasi ini dapat terjadi karena adanya perbedaan rasio PPO dan PEO yang dimiliki oleh keduanya. Perbandingan besarnya konsentrasi PEO:PPO yang dimiliki P407 sebesar 7:3, sementara P188 sebesar 8:2. Berdasarkan rasio ini dapat diketahui bahwa kandungan PEO yang dimiliki oleh P188 sebesar 80% lebih banyak daripada P407 sebesar 70% [13], [14], [15]

Penurunan konsentrasi P407 dan peningkatan konsentrasi P188 menyebabkan peningkatan suhu gelasi, hal ini dapat terjadi karena jumlah PEO yang lebih banyak daripada jumlah PPO dapat menghasilkan banyaknya ikatan hidrogen antara senyawa yang bersifat hidrofilik pada blok PEO, sehingga dapat meningkatkan energi dalam pembentukan suhu misel untuk meningkatkan suhu transisi larutan menjadi gel. Selain itu, adanya peningkatan komposisi blok PEO dapat membuat poloxamer mampu menyerap air untuk meningkatkan bobot molekul dari PEO. Sementara adanya kandungan PPO akan menghasilkan kualitas menghambat air yang lebih baik dan mengakibatkan transisi larutan menjadi gel pada suhu yang lebih tinggi dapat dicegah [16].

Berdasarkan gambar 1, Polimer termosensitif dapat dikombinasi dengan polimer mukoadhesif seperti *Hydroxypropyl Methyl Cellulose* (HPMC). P407 banyak dikombinasikan dengan berbagai polimer mukoadhesif dengan tujuan untuk menghasilkan kemampuan pelepasan obat yang dapat dikontrol dengan baik dan meningkatkan viskositas gel yang optimum [17]. Berdasarkan gambar 1, ketika semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan maka dapat meningkatkan viskositas gel in situ dan mengurangi suhu gelasi untuk mengurangi pembentukan misel. Hal yang sama terlihat pada peningkatan konsentrasi P407 yang menyebabkan penurunan suhu gelasi [18]. Ketika dilakukan peningkatan konsentrasi HPMC dapat menyebabkan penurunan suhu yang signifikan karena kemampuan HPMC untuk melekat

pada rantai PEO melalui ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen ini dapat mempercepat terjadinya dehidrasi untuk meningkatkan viskositas dan suhu gelasi [19]. Polimer HPMC menunjukkan kerja dengan mengubah inti PPO yang mengalami dehidrasi dan mendorongnya menjadi miselisasi poloxamer [7].

Tabel 1. Formulasi Polimer Sediaan Gel Mata In Situ Termosensitif

No	Zat aktif	Jenis sediaan	Polimer	Suhu gelasi (°C)	Waktu gelasi (detik)	Pustaka
1	Latanoprost	Gel in situ	Poloxamer 407 18% HPMC 1%	34,3	-	(Khattab <i>et al.</i> , 2019)
2	Latanoprost	Gel in situ	Kitosan 2% Gelatin 0,2% Gliserofosfat 44,4%	34,18	70,72	(Cheng <i>et al.</i> , 2016)
3	Betaxolol HCl	Gel in situ	Poloxamer 407 17,5% HPMC 0,5%	36,1	-	(Bachhav <i>et al.</i> , 2015)
4	Betaxolol HCl	Gel in situ	Poloxamer 407 22% Poloxamer 188 3,5% Polycarbophil 0,2%	34,8	-	(Huang <i>et al.</i> , 2016)
5	Nifedipin	Gel in situ	Poloxamer 407 19,86% HPMC 1%	30,1	40,3	(El-Feky <i>et al.</i> , 2021)
6	Brinzolamide	Gel in situ	Poloxamer 407 22% Karbopol 0,2%	32,2	-	(Li <i>et al.</i> , 2014)
7	Timolol	Gel in situ	Poloxamer 407 24,25% Poloxamer 188 1,5%	31,3	-	(Zeng <i>et al.</i> , 2018)
8	Bimatoprost	Gel in situ	Poloxamer 407 16% Poloxamer 188 5% HPMC 0,15%	37,5	-	(Sathyanarayana <i>et al.</i> , 2020)
9	Fasudil	Liposom gel in situ	Poloxamer 407 20% HPMC 0,5%	33,9	13,1	(Khallaf <i>et al.</i> , 2022)
10	Brinzolamide	Nanoemulsi gel in situ	Poloxamer 407 15,5% Poloxamer 188 1,5%	34	-	(Talaie <i>et al.</i> , 2020)
11	Brimonidine	Nanopartikel gel in situ	Poloxamer 407 17% PLGA 0,1%	36,9	21,5	(Sharma & Chauhan, 2021)
12	Carvedilol	Spanlastik gel in situ	Poloxamer 407 22% Poloxamer 188 5%	32,4	-	(Almutairy <i>et al.</i> , 2023)

Selain itu, terdapat polimer mukoadhesif lain yang dikombinasikan dengan poloxamer 407 seperti *polycarbophil*. Adanya kandungan asam akrilat pada strukturnya mampu membentuk keterikatan yang tinggi antara rantai polimer dan penghalang mukosa pada mata, untuk menghasilkan hubungan kekuatan mukoadhesif yang lebih kuat [20]. Adapun kombinasi antara poloxamer 407 dengan karbopol yang memiliki kandungan asam akrilat dengan gugus karboksilat yang akan terlepas dalam lingkungan asam dan menghasilkan pembentukan struktur yang melingkar dan fleksibel. Adanya interaksi gugus anionik antara membran mukosa yang bermuatan negatif menyebabkan terjadinya tolakan elektrostatis yang memicu pelepasan dan polimer mengalami pembengkakan sehingga akhirnya menghasilkan gel [21]. Selain itu, pada sediaan nanopartikel gel mata in situ digunakan kombinasi antara P407 dengan *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA). PLGA merupakan kopolimer sintesis dari asam laktat dan asam glikolat yang berperan dalam pengembangan nanopartikel [22]. Pada sediaan nanopartikel, PLGA dapat digunakan untuk menghasilkan permukaan bermuatan negatif karena memiliki gugus karboksilat dalam strukturnya [12].

Berdasarkan tabel 1 terdapat polimer lain yang dapat digunakan dalam sediaan gel mata in situ termosensitif, yaitu kombinasi antara kitosan, gelatin, dan gliserofosfat. Kitosan merupakan polisakarida amino alami yang diperoleh melalui deasetilasi kitin [23]. Kitosan termasuk kationik polisakarida yang dapat berinteraksi dengan kornea dan konjungtiva. Interaksi bersifat elektrostatis karena jaringan kornea dan konjungtiva bermuatan negatif sehingga menimbulkan gaya tarik menarik untuk memberikan sifat mukoadhesif [24].

Kombinasi antara kitosan dan gliserofosfat dapat membuat proses pembentukan gel menjadi lebih mudah. Hal ini dapat terjadi karena, adanya air yang dihasilkan oleh gliserofosfat dapat memberikan perlindungan pada kitosan dalam media asam serta dapat mempertahankan kelarutannya meskipun pH larutan meningkat [21]. Selanjutnya, gelatin berperan dalam

mengurangi kelarutan sediaan dalam suhu ruang dan membuat sistem gel memiliki sistem pelepasan yang *sustained release* [25]. Gelatin akan berinteraksi dengan kitosan karena adanya ikatan elektrostatis dan ikatan hidrogen ketika kitosan bermuatan positif dan gelatin bermuatan negatif pada kondisi pH yang sesuai. Kombinasi interaksi elektrostatis dan ikatan silang kovalen membentuk kompleks gelatin-kitosan dengan karakteristik mekanik yang kuat [26]

Berdasarkan tabel 1, hasil pengujian suhu gelasi berada pada rentang 30,1-37,5 °C. Terdapat salah satu pengujian yang tidak memenuhi syarat suhu gelasi karena memberikan hasil sebesar 37,5 °C. Hal ini dapat terjadi karena kombinasi antara tiga polimer yaitu poloxamer 407, poloxamer 188, dan HPMC dapat berpengaruh terhadap suhu gelasi. Penggunaan persentase kandungan poloxamer 188 sebesar 5% dapat meningkatkan suhu gelasi secara signifikan, seharusnya konsentrasi penggunaan poloxamer 407 dan HPMC memiliki persentase yang lebih besar untuk menurunkan suhu gelasi atau persentase konsentrasi poloxamer 188 seharusnya kurang dari 5% sehingga memberikan hasil suhu gelasi yang memenuhi syarat [34].

Parameter selanjutnya yaitu pengujian waktu gelasi. Berdasarkan pengamatan pada tabel 1, waktu gelasi akan menjadi lebih cepat ketika konsentrasi poloxamer semakin meningkat. Hal tersebut dapat terjadi karena jumlah poloxamer yang tinggi dapat meningkatkan pembentukan misel dari PPO sehingga waktu gelasi menjadi cepat dan memiliki struktur gel yang kuat, namun menghasilkan suhu gelasi yang rendah. Larutan akan menjadi gel dalam waktu yang sangat singkat saat terpapar oleh suhu gelasi dengan tujuan untuk mencegah eliminasi yang cepat oleh air mata [27]. Adapun pengaruh penggunaan polimer mukoadhesif, yaitu ketika konsentrasi polimer mukoadhesif meningkat maka waktu gelasi menjadi lebih lama karena viskositas gel meningkat [19]. Selain itu, waktu gelasi menjadi lebih lama karena dapat dipengaruhi oleh adanya ikatan silang secara elektrostatis antara kitosan, gliserofosfat, dan gelatin dan adanya sifat mukoadhesif pada kitosan sehingga mempengaruhi waktu gelasi menjadi lebih lama [8].

Berdasarkan hasil kajian literatur, sediaan gel mata in situ termosensitif dapat dibuat dengan kombinasi antara polimer termosensitif ataupun kombinasi dengan polimer mukoadhesif lain. Persentase polimer poloxamer yang dapat dikombinasikan yaitu P407 (15,5-24,25%)-poloxamer 188 (1,5-5%) dan poloxamer 407 (16-20%) – HPMC (0,5-1,5%). Polimer termosensitif seperti poloxamer memiliki sifat yang lebih sensitif terhadap suhu sehingga mampu menghasilkan waktu gelasi yang lebih cepat daripada polimer kitosan.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi literatur, sediaan gel mata in situ termosensitif untuk pengobatan glaukoma sudah dikembangkan untuk zat aktif seperti latanoprost, betaxolol HCl, nifedipine, brinzolamide, timolol, bimatoprost, fasudil, brimonidine, dan carvedilol sehingga diperoleh kesimpulan yaitu, pengembangan sediaan gel mata in situ termosensitif untuk pengobatan glaukoma dapat dibuat menggunakan kombinasi polimer termosensitif dengan polimer lainnya (polimer termosensitif atau polimer mukoadhesif). Kombinasi polimer yang paling banyak digunakan adalah kombinasi polimer termosensitif poloxamer 407 (15,5-24,25%)-poloxamer 188 (1,5-5%) dan kombinasi poloxamer 407 (16-20%)-HPMC (0,15-1%).

Acknowledge

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Terimakasih saya ucapkan kepada bapak Dr. apt. Suwendar, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung. Kepada Ibu apt. Sani Ega Priani., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Serta yang telah meluangkan waktu, memberikan arahan, ilmu, dan nasihat yang berarti sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Aranaz, M., Costas-Rodríguez, M., Lobo, L., García, M., González-Iglesias, H., Pereiro, R., & Vanhaecke, F. (2022). Homeostatic Alterations Related to Total Antioxidant Capacity, Elemental Concentrations and Isotopic Compositions in Aqueous Humor of Glaucoma Patients. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03467-5>/Published
- [2] Singh, M., Dev, D., & Prasad, D. N. (2021). A Recent Overview: In Situ Gel Smart Carriers for Ocular Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(6-S), 195–205. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i6-s.5147>.
- [3] Arora, K., Singh, L., & Author, C. (2023). Formulation Development And Characterization Of In Situ Gel Containing Bimatoprost For The Treatment Of Glaucoma. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 14(02), 1986–2001. <https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.02.247>.
- [4] Insan, S. K., Iyan, S., Wahyu, A. A., Nuraini, H., Fikri, D. A., & Anggun, N. (2018). Preformed Gel vs In Situ Gel: A Review. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(8), 1–5. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.098155>.
- [5] Cassano, R., Di Gioia, M. L., & Trombino, S. (2021). Gel-based Materials for Ophthalmic Drug Delivery. In *Gels*, 7,(3). <https://doi.org/10.3390/gels7030130>.
- [6] Almutairy, B. K., Khafagy, E. S., & Abu Lila, A. S. (2023). Development of Carvedilol Nanoformulation-Loaded Poloxamer-Based In Situ Gel for the Management of Glaucoma. *Gels*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/gels9120952>.
- [7] Irmia, T., Ghica, V. M., Popa, L., Anuta, V., Arsene, L. A., Pîrvu, D. E. C. (2018). Strategies for Improving Ocular Drug Bioavailability and Corneal Wound Healing with Chitosan-Based Delivery Systems. *Polymers*, 10, (1221).
- [8] Chen, Y., Lee, J. H., Meng, M., Cui, N., Dai, C. Y., Jia, Q., Lee, E. S., & Jiang, H. B. (2021). An Overview On Thermosensitive Oral Gel Based on Poloxamer 407. In *Materials*. 14(16). <https://doi.org/10.3390/ma14164522>.
- [9] Yadav, M., Guzman-Aranguéz, A., Perez de Lara, M. J., Singh, M., Singh, J., & Kaur, I. P. (2019). Bimatoprost Loaded Nanovesicular Long-Acting Sub-Conjunctival In-Situ Gelling Implant: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Materials Science and Engineering*, 103. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.05.015>.
- [10] Dewan, M., Adhikari, A., Jana, R., & Chattopadhyay, D. (2023). Development, Evaluation and Recent Progress of Ocular In Situ Gelling Drug Delivery Vehicle Based on Poloxamer 407. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 88, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104885>.
- [11] Russo, E., & Villa, C. (2019). Poloxamer hydrogels for biomedical applications. In *Pharmaceutics*. 11(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120671>.
- [12] Shubhra, Q. T. H., Tóth, J., Gyenis, J., & Feczko, T. (2014). Poloxamers for Surface Modification of Hydrophobic Drug Carriers and Their Effects on Drug Delivery. *Polymer Reviews*, 54(1), 112–138. <https://doi.org/10.1080/15583724.2013.862544>.
- [13] Huang, W., Zhang, N., Hua, H., Liu, T., Tang, Y., Fu, L., Yang, Y., Ma, X., & Zhao, Y. (2016). Preparation, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ophthalmic Thermosensitive In Situ hydrogel of Betaxolol Hydrochloride. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 83, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.024>.
- [14] Zeng, Y., Chen, J., Li, Y., Huang, J., Huang, Z., Huang, Y., Pan, X., & Wu, C. (2018). Thermo-sensitive Gel In Glaucoma Therapy for Enhanced Bioavailability: In vitro Characterization, In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study. *Life Sciences*, 212, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.050>.
- [15] Abdeltawab, H., Svirskis, D., Hill, A. G., & Sharma, M. (2022). Increasing the Hydrophobic Component of Poloxamers and the Inclusion of Salt Extend the Release of Bupivacaine from Injectable In Situ Gels, While Common Polymer Additives Have Little Effect. *Gels*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/gels8080484>.

- [16] Fakhari, A., Corcoran, M., Schwarz, A. (2017). Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407. *Heliyon*, e00390.
- [17] Sathyanarayana, S. D., Rompicherla, N. C., Vadakkepushpakath, A. N., & Nayak, P. (2020). Development of Thermosensitive Ophthalmic in Situ Gels of Bimatoprost for Glaucoma Therapy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(2), S154–S162. <https://doi.org/10.5530/ijper.54.2s.71>.
- [18] Khallaf, A. M., El-Moslemany, R. M., Ahmed, M. F., Morsi, M. H., & Khalafallah, N. M. (2022). Exploring a Novel Fasudil-Phospholipid Complex Formulated as Liposomal Thermosensitive in situ Gel for Glaucoma. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 163–181. <https://doi.org/10.2147/IJN.S342975>.
- [19] Khattab, A., Marzok, S., & Ibrahim, M. (2019). Development of Optimized Mucoadhesive Thermosensitive Pluronic Based In Situ Gel for Controlled Delivery of Latanoprost: Antiglaucoma efficacy and stability approaches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101134>.
- [20] Bruschi, M. L., Borghi-Pangoni, F. B., Junqueira, M. V, De, S. B., & Ferreira, S. (2017). Chapter 12 - Nanostructured Therapeutic Systems with Bioadhesive and Thermoresponsive Properties. In *Nanostructures for Novel Therapy*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46142-9/00012-8>.
- [21] Agrawal, M., Saraf, S., Saraf, S., Dubey, S. K., Puri, A., Gupta, U., Kesharwani, P., Ravichandiran, V., Kumar, P., Naidu, V. G. M., Murty, U. S., Ajazuddin, & Alexander, A. (2020). Stimuli Responsive In Situ Gelling System for Nose-to Brain Drug Delivery. In *Journal of Controlled Release*. 327: 235–265.
- [22] Konatham, M., Gorle, M. T., Pathakala, N., Bakshi, V., Mamidisetti, Y. D., Chinthakindi, P., & Jadi, R. K. (2021). In situ gel polymers: A Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(1), 86–90. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i1.39504>
- [23] Harugade, A., Sherje, A. P., & Pethe, A. (2023). Chitosan: A Review on Properties, Biological Activities and Recent Progress in Biomedical Applications. In *Reactive and Functional Polymers*, 191.
- [24] Cheng, R., Xu, T., Wang, C., & Gan, C. (2021). The Stabilization and Antioxidant Performances of Coenzyme Q10-Loaded Niosomes Coated by PEG and Chitosan. *Journal of Molecular Liquids*, 325. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115194>
- [25] Chatterjee, S., Hui, P. C. L., & Kan, C. wai. (2018). Thermoresponsive Hydrogels and Their Biomedical Applications: Special Insight Into Their Applications in Textile Based Transdermal Therapy. In *Polymers*, 10 (5). <https://doi.org/10.3390/polym10050480>.
- [26] Hamzah, A., Sitompul, L. L., Putri, F. N. I., Soeprijanto., Widjaja, A. (2019). Synergistic Effect of Two Type Cellulase Immobilized on Chitosan Microparticle as Biocatalyst for Coconut Husk Hydrolysis. *Indones. J. Chem*, 19(2), 495-502.
- [27] Sharma, P. K., & Chauhan, M. K. (2021). Optimization and Characterization of Brimonidine Tartrate Nanoparticles-loaded In Situ Gel for the Treatment of Glaucoma. *Current Eye Research*, 46(11), 1703–1716. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1916037>.
- [28] Cheng, Y. H., Tsai, T. H., Jhan, Y. Y., Chiu, A. W. H., Tsai, K. L., Chien, C. S., Chiou, S. H., & Liu, C. J. L. (2016). Thermosensitive Chitosan-Based Hydrogel as a Topical Ocular Drug Delivery System of Latanoprost for Glaucoma Treatment. *Carbohydrate. Polymers*, 144, 390–399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.080>.
- [29] Bachhav, H. D. , Savkare, A. , Karmarkar, R. , & Derle, D. (2015). Development of Poloxamer Based Thermosensitive In Situ Ocular Gel of Betaxolol Hydrochloride. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(6), 287–291.
- [30] El-Feky, Y. A., Fares, A. R., Zayed, G., El-Telbany, R. F. A., Ahmed, K. A., & El-Telbany, D. F. A. (2021). Repurposing of Nifedipine Loaded In Situ Ophthalmic Gel as a Novel Approach for Glaucoma Treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 142. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112008>.

- [31] Li, J., Liu, H., Liu, I. I., Cai, N. C., Xin, X. H., Liu, W. (2014). Design and Evaluation of a Brinzolamide Drug-Resin in Situ Thermosensitive Gelling System for Sustained Ophthalmic Drug Delivery. *Chem. Pharm. Bull*, 62(10), 1001-1008.
- [32] Talaei, S., Mahboobian, M. M., & Mohammadi, M. (2020). Investigating the Ocular Toxicity Potential and Therapeutic Efficiency of In Situ Gel Nanoemulsion Formulations of Brinzolamide. *Toxicology Research*, 9(4), 578–587. <https://doi.org/10.1093/TOXRES/TFAA066>.
- [33] B. K. Apriliyani, Sani Ega Priani, and Aulia Fikri Hidayat, “Rancangan Pengembangan Sediaan Nanospraygel in situ Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) untuk Pengobatan Kandidiasis Oral,” *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 1, pp. 64–72, Oct. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i1.187.
- [34] Nurwahida Yani and Suwendar, “Studi Literatur Aktivitas Antelmintik dari Biji Pinang (*Areca catechu* L.),” *J. Ris. Farm.*, pp. 97–104, 2022, doi: 10.29313/jrf.v2i2.1271.
- [35] D. Y. Divia Yurisca and Mentari Luthfika Dewi, “Formulasi Sediaan Sabun Wajah Gel Mengandung Bahan Alam Sebagai Antijerawat,” *J. Ris. Farm.*, pp. 121–128, 2023, doi: 10.29313/jrf.v3i2.3282.