

In Situ Gel Termosensitif sebagai Sistem Penghantaran Obat Pintar: Formulasi dan Aplikasi

Thermosensitive In Situ Gel as a Smart Drug Delivery System: Formulation and Application

Umaimatun Nakhil¹, Ronny Martien^{2*}, Adhyatmika²

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ronny Martien: Email: ronnymartien@ugm.ac.id

Submitted: 13-06-2023

Revised: 17-07-2023

Accepted: 17-07-2023

ABSTRAK

Sistem penghantaran obat menggunakan gel mulai banyak berkembang salah satunya in situ gel. Bentuk sediaan ini menarik untuk dikembangkan karena hanya melibatkan transisi bentuk (sol-gel) sederhana tanpa adanya reaksi kimia. In situ gel termosensitif merupakan jenis sediaan in situ gel yang berbentuk larutan pada suhu ruang namun berubah menjadi gel pada suhu tubuh. Polimer basis yang digunakan pada formulasi in situ gel memiliki karakteristik khas yakni bersifat termosensitif. Artikel review ini bertujuan untuk membahas berbagai jenis polimer termosensitif dan mekanisme gelasinya serta aplikasi bidang medis dari in situ gel termosensitif. Polimer termosensitif memiliki sifat *reverse gelation* atau mengalami gelasi pada peningkatan suhu karena pengaruh kesetimbangan gugus hidrofil dan hidrofob dalam strukturnya. Sediaan in situ gel memberikan keleluasaan penggunaan dan modifikasi profil pelepasan obat dibandingkan sediaan konvensional. Beberapa karakteristik penting yang perlu diperhatikan pada desain sediaan ini diantaranya adalah suhu gelasi, mucoadesivitas, dan reologi. Sediaan in situ gel telah dikembangkan untuk sistem penghantaran berbagai obat seperti bukal dan sublingual, nasal, dan okular.

Kata Kunci: gelasi; in situ gel; polimer; termosensitif; termoreversibel

ABSTRACT

Hydrogel drug delivery systems were rapidly developed in the past decade, one of which is in situ gel. This dosage form is getting more lights to be studied since it only involves a simple sol-gel transition without any chemical reaction. In situ thermosensitive gel is a type of in situ gel that appears as a solution at room temperature but spontaneously turns into a gel at body temperature. The polymer used in the formulation has a distinctive characteristic, which is thermosensitive. This review article aims to discuss various types of thermosensitive polymers and their gelation mechanisms as well as their medical applications. Thermosensitive polymers have the property of reverse gelation or undergo gelation at increased temperatures due to the influence of the equilibrium of hydrophilic and hydrophobic groups in their structure. In situ gel provide flexibility in the use and modification of the drug release profile compared to conventional dosage forms. Some important characteristics that need to be considered in the design of this dosage form include gelation temperature, mucoadhesiveness, and rheology. In situ gel have been developed for various drug delivery systems such as buccal and sublingual, nasal as well as ocular.

Keywords: gelation; in situ gel; polymer; thermosensitive; thermoreversible

PENDAHULUAN

Hidrogel adalah struktur gel yang terbentuk melalui pembentukan *crosslink* baik secara fisik maupun kimia antar rantai polimer. Struktur ini memiliki kelebihan dapat menahan air dalam jumlah besar tanpa kehilangan integritasnya. Sistem penghantaran obat menggunakan gel mulai banyak berkembang salah satunya in situ gel. Bentuk sediaan ini menarik untuk dikembangkan karena hanya melibatkan transisi bentuk (sol-gel) sederhana tanpa adanya reaksi kimia maupun stimulasi eksternal (Jeong et al., 2012). In situ gel merupakan desain formulasi baru yang memungkinkan sediaan menjadi gel atau *solid-like depot* setelah aplikasi baik secara injeksi maupun topical karena terstimulasi keadaan fisiologis tubuh. Bentuk sediaan ini banyak dikembangkan pada dekade terakhir karena berbagai kelebihannya. In situ gel memiliki kelebihan dibanding sediaan injeksi lepas

terkontrol lain seperti *wafer/implant* karena lebih mudah digunakan, dapat diinjeksikan pada jarum karena berbentuk larutan, dan memungkinkan pelepasan terkontrol. Sediaan in situ gel juga dapat diaplikasikan secara topikal dalam bentuk yang fleksibel seperti serum maupun *spray* karena berbentuk larutan pada dasarnya. Sediaan in situ gel dapat didesain dengan memanfaatkan berbagai stimulasi seperti ion (Bhalerao et al., 2020), pH (Upadhayay et al., 2016), maupun suhu tubuh (Chaudhari et al., 2022).

In situ gel termosensitif merupakan jenis sediaan in situ gel yang berbentuk larutan pada suhu ruang namun berubah menjadi gel pada suhu tubuh (Szalai et al., 2022). Sediaan ini dapat dibuat berbasis polimer alam seperti kitosan (Salehi et al., 2022) maupun sintetik seperti poloxamer (Szalai et al., 2022) dan poli- N-Isopropilakrilamid *copolymer* (PNIPAAM) (Izquierdo et al., 2023). Polimer mukoadesif juga sering ditambahkan untuk meningkatkan karakteristik mekanik gel yang dihasilkan (Szalai et al., 2022). Poloxamer 407 dan kitosan berhasil dikombinasikan sebagai basis in situ gel untuk penghantaran naringenin secara intranasal. Formulasi in situ gel berhasil meningkatkan bioavailabilitas naringenin dibanding sediaan konvensional (N. Ahmad et al., 2020).

Penelitian lain mengkombinasikan poloxamer 407 dan poloxamer 188 dengan polimer mukoadesif hidoksi propilmetil selulosa (HPMC) untuk menghantarkan itraconazol secara okular. Formulasi ini meningkatkan waktu retensi dan bioavailabilitas obat (Permana et al., 2021). *Injectable* in situ gel juga berhasil diformulasikan dengan basis PNIPAAM-PEG untuk menghantarkan sediaan-sediaan injeksi (Bonnet et al., 2020; Thomas et al., 2010). Review mengenai potensi dan aplikasi sediaan in situ gel telah banyak dilakukan akan tetapi diperlukan review mengenai berbagai polimer yang dapat digunakan sebagai basis sediaan in situ gel dan kajian mekanisme gelling yang terjadi. Artikel ini berfokus pada berbagai polimer yang dapat dikembangkan sebagai basis sediaan in situ gel termosensitif beserta kajian mekanisme gelling yang terjadi.

METODE

Artikel ini merupakan jenis artikel review. Penyusunan artikel dilakukan melalui koleksi, reduksi, dan analisis terhadap jurnal yang diunduh dari 3 portal yakni ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus. Referensi direduksi berdasarkan relevansi topik dan kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi: artikel ditulis dalam Bahasa Inggris dan dapat diakses secara penuh. Kata kunci yang digunakan pada pencarian referensi meliputi: *polymeric in situ gel AND mucoadhesive; thermoresponsive in situ gel AND lower critical solution temperature; sol-gel transition AND polymer*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Polimer Termosensitif

Polimer termosensitif merupakan salah satu polimer pintar yang membuka peluang pengembangan jenis sediaan baru di dunia kefarmasian. Polimer ini sensitif terhadap perubahan suhu lingkungannya dan mengalami transisi sol-gel pada suhu tertentu. Modifikasi jumlah dan jenis polimer basis menjadi dasar desain sediaan in situ gel termosensitif. Umumnya suhu gelasi sangat bergantung pada proporsi dan jenis polimer serta aditif yang digunakan (Kolawole et al., 2019).

Polimer termosensitif dapat digunakan dalam formulasi tunggal maupun kombinasi dengan polimer lain untuk menyesuaikan target suhu gelasi serta *site of action* obat. Pemanfaatan sifat termosensitif polimer sebagai basis in situ gel telah banyak diteliti sebagai sistem penghantaran obat parenteral seperti bukal (Vigani et al., 2019) dan sublingual (Allam et al., 2022), nasal (Nižić et al., 2019), dan ocular (J. Lai & Luo, 2017). In situ gel termosensitif menutupi kekurangan sediaan-sediaan konvensional yang memiliki waktu retensi singkat. Sistem in situ gel termosensitif berbentuk larutan pada suhu kamar dan suhu penyimpanan namun mengalami transisi menjadi gel karena perubahan suhu di tempat penggunaannya. Bagian selanjutnya dari artikel ini akan menggarisbawahi beberapa jenis polimer dengan karakteristik termosensitif beserta mekanisme gelasi yang terjadi.

Polimer Alam

Umumnya polimer alam dapat mengalami transisi sol-gel pada pengaruh suhu. Fenomena *thermoreversible gelation* terjadi pada beberapa polimer alam seperti gelatin dan beberapa jenis polimer turunan polisakarida. Agarose (Liao et al., 2023), Amilosa (Yuan & Ai, 2022), dan Karagenan (Díaz et al., 2019) adalah beberapa contoh polimer polisakarida, yang mengalami gelasi pada suhu

rendah. Pada suhu tinggi rantai polimer memiliki konformasi yang random sehingga larut di air. Akan tetapi pada suhu rendah rantai polimer mengalami renaturasi membentuk struktur *triple helix* atau *double helix* sehingga menginduksi nukleasi dan terjadi gelasi. Namun demikian, beberapa polimer alam dan modifikasinya menunjukkan proses gelasi yang terbalik dan mengalami gelasi pada suhu yang lebih tinggi (Díaz et al., 2019).

Selulosa dan Kitosan

Polimer golongan selulosa secara alami tidak larut dalam air. Tetapi dengan modifikasi gugus hidrofil beberapa turunan selulosa dapat larut dalam air. Sifat ini kemudian dapat dimanfaatkan untuk memodifikasi kesetimbangan gugus hidrofil dan hidrofob pada struktur polimer. Turunan selulosa dapat mengalami transisi sol-gel bila kesetimbangan gugus hidrofil dan hidrofob mencapai perbandingan yang optimum. Suhu gelasi tergantung pada tingkat substitusi gugus hidroksil pada selulosa. Air akan mengalami penurunan kemampuan solvasi pada suhu yang lebih tinggi dan membuat interaksi polimer-polimer menjadi lebih dominan sehingga mampu melawan entropi pelarutan (*dissolving force*) dari pelarut dan memicu gelasi. Metil selulosa dan hidroksipropil selulosa adalah contoh polimer yang mengalami gelasi pada suhu yang lebih tinggi (Carvalho et al., 2022; Sanz et al., 2015).

Reverse gelation juga terjadi pada kombinasi kitosan dengan dinatrium gliserol fosfat (GP). Larutan kitosan (91% deasetilasi) 200 mg pada 9 ml HCl 0,1 M dan GP 560 mg/mL air menghasilkan larutan yang jernih dan homogen pada pH netral dan suhu ruang. Larutan mengalami gelasi saat suhu dinaikkan mendekati 37°C. Suhu gelasi ditentukan oleh derajat deasetilasi dari kitosan namun tidak dipengaruhi berat molekulnya. Semakin tinggi derajat deasetilasinya, semakin rendah suhu gelasinya. Kitosan tidak dapat larut dalam larutan pada pH netral, namun dapat larut dalam pelarut asam berair karena adanya tolakan elektrostatis antara rantai polisakarida. Namun, penambahan garam dasar, seperti garam GP, memungkinkan peningkatan pH tanpa menyebabkan pengendapan atau pembentukan gel secara langsung pada suhu sekitar 5-15 °C ($T < T_{sol-gel}$). Dengan adanya garam ini, larutan kitosan dapat dinetralkan berkat keasaman gugus fosfat dan gliserol dalam molekul tersebut, yang memberikan penyangga ideal untuk gugus amina kitosan. Hal ini memungkinkan pembentukan lapisan hidrasi yang mempertahankan kitosan dalam larutan pada pH netral dan suhu rendah. Namun, saat suhu mendekati suhu fisiologis, larutan kitosan akan berubah menjadi gel karena melemahnya lapisan hidrasi (Filion & Buschmann, 2013; Maiz-Fernández et al., 2020).

Karagenan

Karagenan adalah salah satu polimer alam yang bersifat termosensitif dan *ion activated copolymer*. Karagenan merupakan ester tersulfatasi dari galaktosa dan 3,6-galaktosa anhidrat. Karagenan mengalami gelasi pada peningkatan suhu dan adanya ion positif seperti K^+ , Na^+ , Mg^{2+} maupun Ca^{2+} . Sifat alami karagenan yang merupakan polimer anionic dengan muatan -1 pada setiap residu disakarida mengalami transisi konformasi karena interaksi dengan *counter ion*-nya (Vigani et al., 2019).

Polimer Sintetik

Sifat termosensitif dari polimer sintetik umumnya terjadi karena kesetimbangan gugus-gugus hidrofil dan hidrofob pada rantai polimer. Rata-rata polimer sintetik yang bersifat termosensitif merupakan ko-polimer yang terdiri dari lebih dari 1 macam monomer. Suhu gelasi ditentukan oleh jenis dan rasio monomer dalam rantai polimer. Polimer yang memiliki rasio gugus hidrofobik lebih tinggi biasanya memiliki suhu gelasi yang relatif lebih rendah dibanding polimer dengan rasio gugus hidrofob yang lebih rendah (Chaudhari et al., 2022).

Poloxamer

Poloxamer merupakan salah satu polimer cangkuk terbaru di dunia farmasi. Poloxamer banyak digunakan di industri farmasi dengan berbagai nama dagang. Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF, Jerman) memproduksi poloxamer dengan nama dagang Pluronic, Kolliphor, dan Lutrol (Corazza et al., 2022; Fiqri et al., 2022; Zhao et al., 2022). Croda (Inggris) memproduksi poloxamer

dengan nama dagang Synperonic (Giuliano et al., 2021), dan Sigm-Aldrich memproduksi poloxamer dengan nama generiknya (Silva et al., 2023). Setiap perusahaan dapat memiliki grade atau kualitas poloxamer yang berbeda-beda, dengan sifat dan aplikasi yang berbeda pula, tergantung pada proses produksinya. Pemilihan grade poloxamer yang tepat harus disesuaikan dengan kebutuhan aplikasi yang diinginkan.

Poloxamer merupakan polimer non-ionik yang terdiri dari 3 blok kopolimer yakni 2 blok poli etilen oksida (PEO) dan 1 blok poli propilen oksida (PPO) (Corazza et al., 2022). Poloxamer memiliki beberapa grade yang tergantung dari perbandingan susunan kopolimernya. Poloxamer 407 dan Poloxamer 188 merupakan seri yang paling banyak digunakan pada sediaan gel terutama pada penggunaan di mata. Keduanya memberikan sediaan yang jernih, kelarutan dalam air yang baik, dan viskositas yang proporsional terhadap konsentrasinya (Fiqri et al., 2022).

Mekanisme transisi sol-gel larutan poloxamer sebenarnya terjadi karena penurunan kelarutan polimer dalam air. Poloxamer larut pada air dengan suhu dingin dan dapat tersolvasi dengan baik di media. Ketika suhu dinaikkan kelarutan polimer perlahan menurun hingga pada titik suhu kritis polimer akan saling berinteraksi. Blok poli(propilenoksida) yang merupakan bagian hidrofobik dari poloxamer akan berinteraksi dengan gaya *van der waals* membentuk inti misel. Di sisi lain, blok poli(etilenoksida) akan menjadi dinding misel yang berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen. Apabila suhu terus meningkat kelarutan misel akan turun dan ikatan hidrogen gugus PEO dan air putus. Pemutusan ikatan hidrogen membuat misel mengalami dehidrasi sehingga gugus PEO berinteraksi dengan gugus PEO lain pada misel. Hal tersebut memicu agregasi misel membentuk struktur gel yang lebih kompak. Suhu dimana misel mulai membentuk struktur gel disebut suhu gelasi (N. Ahmad et al., 2020; Brambilla et al., 2022; Corazza et al., 2022).

N-Isopropilakrilamid Ko-polimer (NiPAAM)

N-Isopropilakrilamid ko-polimer (NiPAAM) termasuk jenis polimer yang mengalami presipitasi pada peningkatan suhu. Hal tersebut terjadi karena adanya kesetimbangan dan perbandingan yang optimal dari gaya intermolekular antara polimer dengan solven serta antar polimer. Suhu dimana perbandingan gaya intermolekul tersebut menyebabkan transisi sol-gel disebut suhu gelasi (Bonnet et al., 2020; Izquierdo et al., 2023).

N-Isopropilakrilamid ko-polimer (NiPAAM) homopolymer dan turunannya mengalami gelasi pada suhu di atas 32°C. Di bawah suhu gelasi, entalpi sistem didominasi oleh ikatan hidrogen antara gugus polar pada polimer dengan air sehingga polimer dapat larut. Di sisi lain pada suhu gelasi entropi sistem didominasi interaksi hidrofobik antar rantai polimer sehingga memicu pengendapan polimer dan terjadilah gelasi. Selama peningkatan suhu terjadi dehidrasi gugus isopropil dan meningkatkan interaksi hidrofobik antar polimer. Suhu gelasi dari NiPAAM dapat dikontrol atau dimodifikasi dengan mencangkok polimer dengan kopolimer lain dengan hidrofobisitas tertentu. Semakin hidrofob kopolimer yang dicangkokkan semakin rendah suhu gelasi dari polimer (U. Ahmad et al., 2019; Bonnet et al., 2020).

PEG/PLGA Ko-polimer

Salah satu kelas kopolimer termogelling biodegradable yang paling banyak dipelajari adalah triblock tersusun ABA-A PLGA-PEG-PLGA atau triblok tersusun B-A-B PEG-PLGA-PEG. Perilaku *thermogelling* mereka pertama kali dijelaskan oleh Jeong dan rekan pada tahun 1999 untuk PEG-PLGA-PEG dan oleh Zentner dan rekan pada tahun 2001 untuk PLGA-PEG-PLGA. PLGA-PEG-PLGA menunjukkan suhu gelasi 30°C pada konsentrasi yang tinggi. Pada suhu yang lebih tinggi PLGA-PEG-PLGA mengalami penurunan kelarutan karena menurunnya afinitas polimer terhadap air. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya agregasi rantai polimer. Agregasi lebih lanjut menyebabkan pertumbuhan misel dan memicu transisi sol-gel dari polimer. Mekanisme yang terjadi mirip seperti yang terjadi pada poloxamer. PLGA-PEG-PLGA ko-polimer banyak dikembangkan untuk formulasi *injectable* in situ gel dengan desain sediaan *extended-release*. Ketoprofen dan Spironolakton diformulasikan dalam bentuk *injectable* in situ gel. Ketoprofen dapat dihantarkan secara kontinyu selama 2 minggu. Sedangkan Spironolakton yang lebih lipofil dihantarkan selama 2 bulan (Cespi et al., 2021; Jeong et al., 2012; Zentner et al., 2001).

Karakterisasi in situ gel termosensitif

Suhu Gelasi

Konsentrasi polimer basis mempengaruhi suhu gelasi secara langsung, semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka semakin rendah suhu gelasi sediaan (Salehi et al., 2022; Verekar et al., 2020). Pada konsentrasi yang sama, polimer dengan rasio gugus hidrofil dan hidrofob yang berbeda, dapat memiliki suhu gelasi yang berbeda. Poloxamer 407 memiliki suhu gelasi yang lebih rendah dibanding poloxamer 188 pada konsentrasi yang sama. Hal ini dikarenakan poloxamer 407 memiliki rasio polipropilen oksida (PPO) : polietilen oksida (PEO) yang lebih tinggi dibanding poloxamer 188 (3:7 dan 2:8). Gugus PPO merupakan bagian hidrofobik dari poloxamer yang bertanggung jawab atas penurunan suhu gelasi sehingga poloxamer dengan proporsi PPO lebih tinggi akan memiliki suhu gelasi lebih rendah (Khattab et al., 2019). Selain itu, kombinasi dengan polimer lain juga dapat merubah suhu gelasi sistem. Kombinasi poloxamer dengan hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) diketahui dapat menurunkan suhu gelasi karena dapat mempercepat dehidrasi misel poloxamer dengan menarik air (Khattab et al., 2019; Permana et al., 2021).

Mukoadhesivitas

Mukoadhesivitas merupakan karakteristik krusial bagi in situ gel karena berkaitan dengan waktu retensi obat di tempat aksi. Mukoadhesivitas yang baik membuat gel tidak mudah tererosi sehingga waktu kontak sediaan dengan tempat aksinya menjadi lebih lama. Polimer mukoadesif seperti HPMC (Khattab et al., 2019; Permana et al., 2021; Szalai et al., 2022), kitosan (N. Ahmad et al., 2020; Salehi et al., 2022; Verekar et al., 2020), asam hialuronat (Zhao et al., 2022), dan alginate (Allam et al., 2022) diketahui meningkatkan mukoadhesivitas sehingga gel lebih melekat pada lapisan mucus. Selain sifat mukoadesifnya, polimer seperti kitosan dan karageenan seringkali ditambahkan pada formulasi karena memiliki aktivitas *wound healing* (Khodaei et al., 2023; Upadhayay et al., 2016). Pemanfaatan polimer ini pada formulasi in situ gel bukal dan sublingual membantu penyembuhan luka pada lesi periodontitis. Akan tetapi perlu diperhatikan bahwa konsentrasi polimer-polimer mukoadesif perlu dioptimasi karena pada titik tertentu cenderung meningkatkan viskositas secara drastis (Allam et al., 2022; Viganı et al., 2019).

Reologi

Reologi merupakan salah satu karakteristik yang penting untuk sediaan in situ gel termosensitif. Sediaan diharapkan tetap berbentuk larutan pada suhu ruang dengan viskositas rendah untuk memudahkan penanganan dan penggunaan. Disisi lain sediaan diharapkan dapat segera mengalami gelasi pada suhu yang ditargetkan dan membuat obat memiliki waktu retensi yang lebih panjang pada *site of action* nya. Waktu retensi yang lebih Panjang memungkinkan peningkatan bioavailabilitas obat dan mengurangi frekuensi penggunaan. Storage modulus (G') dan loss modulus (G'') adalah karakteristik reologi yang menggambarkan elastisitas dan viskositas suatu zat. Zat elastis dapat Kembali ke bentuk semula setelah adanya gaya atau deformasi, sedangkan zat viskus memiliki resistensi terhadap aliran sehingga cenderung mempertahankan posisinya. Selama kenaikan suhu in situ gel termosensitif mengalami perubahan elastisitas dan viskositas dari larutan ($G'' > G'$) menjadi gel ($G' > G''$) (Kolawole et al., 2019).

Aplikasi Sistem In Situ Gel pada Berbagai Jenis Sediaan Sediaan Bukal dan Sublingual

In situ gel termosensitif mengandung ekstrak *hibiscus sabdariffa* 0,2% berbasis karagenan behasil diformulasikan sebagai sediaan buccal untuk mengobati lesi Periodontal (Viganı et al., 2019). Penelitian lain memformulasikan meloxicam (obat antiinflamasi non steroid) dan minosiklin HCl (antimikroba) dengan basis poloxamer untuk tujuan yang sama. Formulasi in situ gel termosensitif berbasis poloxamer memungkinkan pelepasan meloxicam terkontrol hingga 7 hari dan efektif mengurangi inflamasi pada periodontitis (Kassem et al., 2014).

Formulasi sediaan bukal menambahkan polimer-polimer mukoadesif untuk meningkatkan waktu retensi sediaan. Beberapa polimer seperti karbopol, HPMC, HPC, dan kitosan digunakan sebagai zat aditif baik tunggal maupun kombinasi sebagai polimer mukoadesif. Beberapa zat aktif

Tabel I. Aplikasi In Situ Gel Termosensitif untuk Bukal dan Sublingual

Obat	Polimer	Indikasi	Referensi
Sildenafil	Poloxamer 407, Karbopol (C934P)	Aprodisiaka	(Fabri et al., 2011)
Dexametason	Xanthan Gum, Alginates, Poloxamer 407	Lesi periodontal	(Diaz-Salmeron et al., 2021)
Moxifloksasin	Poloxamer 188,407, HPMC	Periodontitis	(Sheshala et al., 2019)

HPMC: Hidroksipropilmetil Selulosa

Tabel II. Aplikasi In Situ Gel Termosensitif untuk Okular

Obat	Polimer	Indikasi	Referensi
Ketorolac tromethamine	Pluronic® F127, HPMC K4M	<i>Postoperative ocular inflammation</i>	(Morsi et al., 2016)
Fluconazole	Kitosan, Poloxamer	Fungal keratitis	(Gratieri et al., 2011)
Latanoprost	Poloxamer, HPMC	Glukoma	(Khatab et al., 2019)
Cefazoline	Poloxamer 407, Poloxamer 188, Asam hialuronat	Infeksi mata	(Fiqui et al., 2022)

HPMC: Hidroksipropilmetil Selulosa; Pluronic F127: Merk dagang Poloxamer 407

yang berhasil diformulasikan dalam bentuk in situ gel termosensitif untuk terapi intranasal ditunjukkan oleh Tabel I.

Sediaan Optalmik/Ocular

Bentuk sediaan paling umum untuk terapi optalmik adalah tetes mata. Selain penggunaan yang praktis, tetes mata juga memungkinkan obat untuk kontak langsung dengan jaringan target. Kelemahan sediaan ini adalah waktu retensi obat yang rendah. Pergantian air mata menyebabkan pengenceran obat dan *wash off*, sedangkan eliminasi konjungtiva dan drainase nasolacrimal menyebabkan retensi mucosal yang rendah sehingga menurunkan efektifitas pengobatan (Chaudhari et al., 2022).

In situ gel termosensitif diformulasikan untuk mengatasi kelemahan tetes mata konvensional. Sediaan diaplikasikan secara topikal seperti tetes mata pada umumnya dan akan membentuk gel pada suhu fisiologis di permukaan mata. Gel akan meningkatkan waktu retensi dan membentuk deposit di *cul-de-sac*, memungkinkan sediaan untuk terlepas secara perlahan (*extended-release*) (Huang et al., 2016). Pilocarpin diformulasikan dalam in situ gel termosensitif berbasis gelatin/PNIPAAm untuk meningkatkan waktu retensi dan bioavailabilitas okularnya. Sediaan dibuat dengan mencangkok gelatin ke PNIPAAm dengan variasi rasio molar dari asam merkptoasetat/NIPAAm. Hasil menunjukkan formulasi dengan rasio molar 1:0,05; 1:0,25; dan 1:1,25 memiliki suhu gelasi berturut-turut $31,4 \pm 0,2^\circ\text{C}$; $32,7 \pm 0,1^\circ\text{C}$, dan $33,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Rasio molar asam merkptoasetat/NIPAAm mempengaruhi berat molekul polimer-polimer cangkok. Hasil tersebut menunjukkan bahwa berat molekul polimer mempengaruhi suhu gelasi sediaan (J. Y. Lai, 2013). Beberapa zat aktif yang berhasil diformulasikan dalam bentuk in situ gel termosensitif untuk terapi intranasal ditunjukkan oleh Tabel II.

Rute nasal banyak dikembangkan sebagai sistem penghantaran alternatif berbagai molekul kecil dan makromolekul biologis seperti peptida, protein, maupun vaksin. Terapi beberapa penyakit seperti rhinitis, asma, dan sinusitis juga memanfaatkan *nasal drug delivery system* karena efikasinya yang tinggi. Beberapa dekade terakhir *nasal drug delivery system* juga digunakan untuk menghantarkan obat ke otak karena tingginya vaskularisasi di mukosa nasal (Karavasili & Fatouros,

Tabel III. Aplikasi In Situ Gel Termosensitif untuk Intranasal

Obat	Polimer	Indikasi	Referensi
Clozapine	Pluronic F127, Pluronic F68	Skizofrenia	(Abdulla et al., 2021)
Sumatruptan	Poloxamer 407, Poloxamer 108, Karageenan	Migrain	(Cirri et al., 2021)
Fenobarbital	Poloxamer 407, Kitosan	Kejang	(Alami-Milani et al., 2021)
Rasagiline Mesylate	Poloxamer 407, HPMC	Parkinson	(Omar et al., 2019)
Insulin	Kitosan, Gelatin, Poloxamer	Diabetes	(Bahmanpour et al., 2021)

HPMC: Hidroksipropilmetil Selulosa; Pluronic F127: merk dagang Poloxamer 407; Pluronic F68: merk dagang Poloxamer 18

2016; Vigani et al., 2020). Kitosan / beta-gliserofosfat dioptimasi sebagai basis in situ gel termosensitif untuk menghantarkan asam traneksamat secara nasal. Formula optimum diperoleh dengan komposisi kitosan 2% dan beta-gliserofosfat 49% b/v dan mengalami gelasi pada suhu 33°C. Waktu gelasi yang dibutuhkan adalah 5 menit. Hasil menunjukkan formula tersebut sesuai dengan kondisi fisiologis rongga nasal. Hasil pengujian viskoelastisitas sediaan juga menunjukkan elastis modulus sediaan meningkat dari 0,03 Pas (sebelum gelasi) menjadi 168 Pas (setelah gelasi). Efikasi obat juga meningkat dengan penutupan luka yang 6 kali lebih cepat dibanding kontrol larutan asam traneksamat. Hal tersebut menunjukkan potensi in situ gel termosensitif sebagai sediaan nasal (Gholizadeh et al., 2019). Beberapa zat aktif yang berhasil diformulasikan dalam bentuk in situ gel termosensitif untuk terapi intranasal ditunjukkan oleh Tabel III.

KESIMPULAN

Pemanfaatan polimer pintar sebagai in situ gel termosensitif memberikan peluang keleluasaan penggunaan dan modifikasi pelepasan obat. Sediaan dapat dibuat dengan polimer alam maupun sintetik. Pengaturan konsentrasi polimer dan rasio gugus-gugus hidrofil dan hidrofob dapat dilakukan untuk memodifikasi suhu gelasi serta karakteristik gel yang dihasilkan. Fleksibilitas yang ditawarkan membuat sediaan dapat diaplikasikan dalam berbagai sistem penghantaran obat terutama topikal dan injeksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Bapak Dr.rer.nat. Ronny Martien, M.Si. dan Bapak Dr. Apt. Adhyatmika, M. Biotech yang telah membantu dalam memberikan masukan maupun saran selama penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla, N. A., Balata, G. F., El-ghamry, H. A., & Gomaa, E. (2021). Intranasal delivery of Clozapine using nanoemulsion-based in-situ gels: An approach for bioavailability enhancement. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(12), 1466–1485.
- Ahmad, N., Ahmad, R., Ahmad, F. J., Ahmad, W., Alam, M. A., Amir, M., & Ali, A. (2020). Poloxamer-chitosan-based Naringenin nanoformulation used in brain targeting for the treatment of cerebral ischemia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 500–517. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.11.008>
- U., Sohail, M., Ahmad, M., Minhas, M. U., Khan, S., Hussain, Z., Kousar, M., Mohsin, S., Abbasi, M., Shah, S. A., & Rashid, H. (2019). Chitosan based thermosensitive injectable hydrogels for controlled delivery of loxoprofen: development, characterization and in-vivo evaluation. *International Journal of Biological*

- Macromolecules*, 129, 233–245.
- Alami-Milani, M., Salatin, S., Rayeni, F. S., & Jelvehgari, M. (2021). Preparation and in vitro evaluation of thermosensitive and mucoadhesive hydrogels for intranasal delivery of phenobarbital sodium. *Therapeutic Delivery*, 12(6), 461–475.
- Allam, A. A., Eleraky, N. E., Diab, N. H., Elsabahy, M., Mohamed, S. A., Abdel-Ghaffar, H. S., Hassan, N. A., Shouman, S. A., Omran, M. M., Hassan, S. B., & Eissa, N. G. (2022). Development of Sedative Dexmedetomidine Sublingual In Situ Gels: In Vitro and In Vivo Evaluations. *Pharmaceutics*, 14(2).
- Bahmanpour, A. H., Ghaffari, M., Milan, P. B., Moztarzadeh, F., & Mozafari, M. (2021). Synthesis and characterization of thermosensitive hydrogel based on quaternized chitosan for intranasal delivery of insulin. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68(2), 247–256.
- Bhalerao, H., Koteswara, K., & Chandran, S. (2020). Design, optimisation and evaluation of in situ gelling nanoemulsion formulations of brinzolamide. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 529–547.
- Bonnet, M., Trimaille, T., Brezun, J. M., Feron, F., Gignes, D., Marqueste, T., & Decherchi, P. (2020). Motor and sensitive recovery after injection of a physically cross-linked PNIPAAm-g-PEG hydrogel in rat hemisectioned spinal cord. *Materials Science and Engineering C*, 107(April 2019).
- Brambilla, E., Locarno, S., Gallo, S., Orsini, F., Pini, C., Farronato, M., Thomaz, D. V., Lenardi, C., Piazzoni, M., & Tartaglia, G. (2022). Poloxamer-Based Hydrogel as Drug Delivery System: How Polymeric Excipients Influence the Chemical-Physical Properties. *Polymers*, 14(17).
- Carvalho, J. D. dos S., Rabelo, R. S., & Hubinger, M. D. (2022). Thermo-rheological properties of chitosan hydrogels with hydroxypropyl methylcellulose and methylcellulose. *International Journal of Biological Macromolecules*, 209(November 2021), 367–375.
- Cespi, M., Bonacucina, G., Tiboni, M., Casettari, L., Cambriani, A., Fini, F., Perinelli, D. R., & Palmieri, G. F. (2021). Insights in the rheological properties of PLGA-PEG-PLGA aqueous dispersions: Structural properties and temperature-dependent behaviour. *Polymer*, 213(October 2020).
- Chaudhari, P., Shetty, D., & Lewis, S. A. (2022). Recent progress in colloidal nanocarriers loaded in situ gel in ocular therapeutics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 71(April).
- Cirri, M., Maestrelli, F., Nerli, G., Mennini, N., D'ambrosio, M., Luceri, C., & Mura, P. A. (2021). Development of a cyclodextrin-based mucoadhesive-thermo-sensitive in situ gel for clonazepam intranasal delivery. *Pharmaceutics*, 13(7).
- Corazza, E., di Cagno, M. P., Bauer-Brandl, A., Abruzzo, A., Cerchiara, T., Bigucci, F., & Luppi, B. (2022). Drug delivery to the brain: In situ gelling formulation enhances carbamazepine diffusion through nasal mucosa models with mucin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 179(September), 106294.
- Diañez, I., Gallegos, C., Brito-de la Fuente, E., Martínez, I., Valencia, C., Sánchez, M. C., Diaz, M. J., & Franco, J. M. (2019). 3D printing in situ gelification of κ -carrageenan solutions: Effect of printing variables on the rheological response. *Food Hydrocolloids*, 87(August 2018), 321–330.
- Diaz-Salmeron, R., Toussaint, B., Huang, N., Bourgeois Ducournau, E., Alviset, G., Goulay Dufaÿ, S., Hillaireau, H., Dufaÿ Wojcicki, A., & Boudy, V. (2021). Mucoadhesive poloxamer-based hydrogels for the release of HP- β -cd-complexed dexamethasone in the treatment of buccal diseases. *Pharmaceutics*, 13(1), 1–26.
- Fabri, F. V., Cupertino, R. R., Hidalgo, M. M., Monteiro Weffort De Oliveira, R. M., & Bruschi, M. L. (2011). Preparation and characterization of bioadhesive systems containing propolis or sildenafil for dental pulp protection. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(12), 1446–1454.
- Filion, D., & Buschmann, M. D. (2013). Chitosan-glycerol-phosphate (GP) gels release freely diffusible GP and possess titratable fixed charge. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 813–819.
- Fiqri, M. Al, Alhidayah, Nirmayanti, Athiyyah, U., Layadi, P., Angeleve Fadjar, T. G., & Permana, A. D. (2022). Enhanced localization of cefazolin sodium in the ocular tissue using thermosensitive-mucoadhesive hydrogels: Formulation development, hemocompatibility and in vivo irritation studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 76(August).
- Gholizadeh, H., Messerotti, E., Pozzoli, M., Cheng, S., Traini, D., Young, P., Kourmatzis, A., Caramella, C.,

- & Ong, H. X. (2019). Application of a Thermosensitive In Situ Gel of Chitosan-Based Nasal Spray Loaded with Tranexamic Acid for Localised Treatment of Nasal Wounds. *AAPS PharmSciTech*, 20(7), 1–12.
- Giuliano, E., Fresta, M., & Cosco, D. (2021). Development and characterization of poloxamine 908-hydrogels for potential pharmaceutical applications. *Journal of Molecular Liquids*, 337.
- Gratieri, T., Gelfuso, G. M., De Freitas, O., Rocha, E. M., & Lopez, R. F. V. (2011). Enhancing and sustaining the topical ocular delivery of fluconazole using chitosan solution and poloxamer/chitosan in situ forming gel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 320–327.
- 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.
- Izquierdo, S., Melia Rodrigo, M., Gonzalez-Arellano, C., Benito, J. M., Fernández, J. M. G., Mendicuti, F., & Marcelo, G. (2023). In situ preparation of PNIPAM biphasic hydrogels. *European Polymer Journal*, 192(April).
- Jeong, B., Kim, S. W., & Bae, Y. H. (2012). Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 154–162.
- Karavasili, C., & Fatouros, D. G. (2016). Smart materials: In situ gel-forming systems for nasal delivery. *Drug Discovery Today*, 21(1), 157–166.
- Kassem, A. A., Ismail, F. A., Naggar, V. F., & Aboulmagd, E. (2014). Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSciTech*, 15(4), 1021–1028.
- 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(June).
- Khodaei, T., Nourmohammadi, J., Ghaee, A., & Khodaii, Z. (2023). An antibacterial and self-healing hydrogel from aldehyde-carrageenan for wound healing applications. *Carbohydrate Polymers*, 302(November 2022).
- Kolawole, O. M., Lau, W. M., & Khutoryanskiy, V. V. (2019). Chitosan/ β -glycerophosphate in situ gelling mucoadhesive systems for intravesical delivery of mitomycin-C. *International Journal of Pharmaceutics*, 468(February), 1–10.
- Lai, J., & Luo, L. (2017). Chitosan-g-poly (N-isopropylacrylamide) copolymers as delivery carriers for intracameral pilocarpine administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 113, 140–148.
- Lai, J. Y. (2013). Biodegradable in situ gelling delivery systems containing pilocarpine as new antiglaucoma formulations: Effect of a mercaptoacetic acid/ N-isopropylacrylamide molar ratio. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 1273–1285.
- Liao, J., Wang, Y., Hou, B., Zhang, J., & Huang, H. (2023). Nano-chitin reinforced agarose hydrogels: Effects of nano-chitin addition and acidic gas-phase coagulation. *Carbohydrate Polymers*, 313(April).
- Maiz-Fernández, S., Guaresti, O., Pérez-Álvarez, L., Ruiz-Rubio, L., Gabilondo, N., Vilas-Vilela, J. L., & Lanceros-Mendez, S. (2020). β -Glycerol phosphate/genipin chitosan hydrogels: A comparative study of their properties and diclofenac delivery. *Carbohydrate Polymers*, 248(July). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116811>
- Morsi, N., Ghorab, D., Refai, H., & Teba, H. (2016). Ketorolac tromethamine loaded nanodispersion incorporated into thermosensitive in situ gel for prolonged ocular delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 506(1–2), 57–67.
- Nižić, L., Ugrina, I., Špoljarić, D., Saršon, V., Kučuk, M. S., Pepić, I., & Hafner, A. (2019). Innovative sprayable in situ gelling fluticasone suspension: Development and optimization of nasal deposition. *International Journal of Pharmaceutics*, 563(April), 445–456.
- Omar, M. M., Eleraky, N. E., El Sisi, A. M., & Hasan, O. A. (2019). Development and evaluation of in-situ nasal gel formulations of nanosized transferosomal sumatriptan: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 4413–4430.

- Permana, A. D., Utami, R. N., Layadi, P., Himawan, A., Juniarti, N., Anjani, Q. K., Utomo, E., Mardikasari, S. A., Arjuna, A., & Donnelly, R. F. (2021). Thermosensitive and mucoadhesive in situ ocular gel for effective local delivery and antifungal activity of itraconazole nanocrystal in the treatment of fungal keratitis. *International Journal of Pharmaceutics*, 602(March).
- Salehi, R., Ebrahimi-Hosseinzadeh, B., Hatamian-Zarmi, A., Sahraeian, R., Alvandi, H., Mokhtari-Hosseini, Z. B., & Ansari, E. (2022). In situ forming thermosensitive vaginal hydrogels containing curcumin-loaded polymeric nanoparticles with their sustained release: rheological measurements and cytotoxicity effect on cervix cancer cell. *Iranian Polymer Journal (English Edition)*, 31(12), 1495–1510.
- Sanz, T., Falomir, M., & Salvador, A. (2015). Reversible thermal behaviour of vegetable oil cellulose ether emulsions as fat replacers. Influence of glycerol. *Food Hydrocolloids*, 46, 19–27.
- Sheshala, R., Quah, S. Y., Tan, G. C., Meka, V. S., Jnanendrappa, N., & Sahu, P. S. (2019). Investigation on solution-to-gel characteristic of thermosensitive and mucoadhesive biopolymers for the development of moxifloxacin-loaded sustained release periodontal in situ gels. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(2), 434–443.
- Silva, A. R. S. T., Costa, A. M. B., Jain, S., Severino, P., Scher, R., Nunes, R. S., Souto, E. B., & Dolabella, S. S. (2023). 3-Carene-loaded poloxamer micelles against Leishmania: Development, characterization and in vitro proof-of-concept. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 82(December 2022), 104376.
- Szalai, B., Jójárt-Laczkovich, O., Kovács, A., Berkó, S., Balogh, G. T., Katona, G., & Budai-Szűcs, M. (2022). Design and Optimization of In Situ Gelling Mucoadhesive Eye Drops Containing Dexamethasone. *Gels*, 8(9).
- Thomas, J. D., Fussell, G., Sarkar, S., Lowman, A. M., & Marcolongo, M. (2010). Synthesis and recovery characteristics of branched and grafted PNIPAAm-PEG hydrogels for the development of an injectable load-bearing nucleus pulposus replacement. *Acta Biomaterialia*, 6(4), 1319–1328.
- Upadhayay, P., Kumar, M., & Pathak, K. (2016). Norfloxacin loaded pH triggered nanoparticulate in-situ gel for extraocular bacterial infections: Optimization, ocular irritancy and corneal toxicity. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15(1), 3–22.
- Verekar, R. R., Gurav, S. S., & Bolmal, U. (2020). Thermosensitive mucoadhesive in situ gel for intranasal delivery of Almotriptan malate: Formulation, characterization, and evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58(December 2019).
- Vigani, B., Rossi, S., Gentile, M., Sandri, G., Bonferoni, M. C., Cavalloro, V., Martino, E., Collina, S., & Ferrari, F. (2019). Development of a mucoadhesive and an in situ gelling formulation based on κ -carrageenan for application on oral mucosa and esophagus walls. II. Loading of a bioactive hydroalcoholic extract. *Marine Drugs*, 17(3).
- Vigani, B., Rossi, S., Sandri, G., Bonferoni, M. C., Caramella, C. M., & Ferrari, F. (2020). Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics*, 12(9), 1–29.
- Yuan, T. Z., & Ai, Y. (2022). Pasting and gelation behaviors and in vitro digestibility of high-amylose maize starch blended with wheat or potato starch evaluated at different heating temperatures. *Food Hydrocolloids*, 131(April).
- Zentner, G. M., Rathi, R., Shih, C., McRea, J. C., Seo, M. H., Oh, H., Rhee, B. G., Mestecky, J., Moldoveanu, Z., Morgan, M., & Weitman, S. (2001). Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 72(1–3), 203–215.
- Zhao, Y., Wang, T., Chen, Z., Ren, H., Song, P., Zhu, Y., Liang, S., & Tzeng, C. (2022). Development and Evaluation of a Thermosensitive In Situ Gel Formulation for Intravaginal Delivery of Lactobacillus gasseri. *Pharmaceutics*, 14(9).