

Kajian Formulasi dan Aplikasi Sediaan *Thermosensitive In Situ* Gel

Inne Gustiani, Sani Ega Priani, Fitrianti Darusman

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

email: Innegstni@gmail.com, egapriani@gmail.com, efit.bien@gmail.com

ABSTRACT. Thermosensitive *in situ* gel is one of the development of gel formulations. The characteristic of it is able to change the consistency from liquid to gel due to temperature changes such as when it is applied to the body. This study aims to carry out a literature review regarding the formulation and application of thermosensitive *in situ* gel formulation. The results showed that the formulation of thermosensitive *in situ* gel was carried out by adding thermosensitive polymers. Commonly used polymers for this preparation formulation are Poloxamer and Chitosan, both used singly or in combination with other polymers. Poloxamer 407, which is commonly used as a gelling agent in thermosensitive preparations *in situ*, is in the concentration range of 15% - 20%, while Chitosan is commonly used with a concentration of 2%. These formulation produce preparations with a gelation temperature in the range of 33-37 °C and gelation time in the less then 15 minutes. Thermosensitive *in situ* gel preparations can be applied to nasal, ophthalmic, injection, and vaginal preparations, with the aim to increase the contact time of the formulation when it is applied.

Keyword: Thermosensitive *in situ* gel, Poloxamer, Kitosan, Nasal, Ophthalmic, Injection, Vaginal.

ABSTRAK. *Thermosensitive in situ* gel merupakan salah satu pengembangan dari sediaan gel. Karakteristik dari sediaan ini adalah mampu berubah konsistensi dari likuid menjadi gel karena adanya perubahan suhu seperti ketika diaplikasikan pada tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan kajian literatur mengenai formulasi dan aplikasi dari sediaan *thermosensitive in situ* gel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi sediaan *thermosensitive in situ* gel dilakukan dengan menambahkan polimer-polimer yang bersifat *thermosensitive*. Polimer yang umum digunakan untuk formulasi sediaan ini yaitu Poloxamer dan Kitosan baik digunakan secara tunggal maupun dikombinasi dengan polimer lainnya. Poloxamer 407 yang umum digunakan sebagai gelling agent sediaan *thermosensitive in situ* yaitu pada rentang konsentrasi 15% - 20%, sedangkan Kitosan yang umum digunakan yaitu dengan konsentrasi 2%. Sediaan tersebut menghasilkan sediaan dengan suhu gelasi pada kisaran 33-37°C dan waktu gelasi kurang dari 15 menit. Sediaan *thermosensitive in situ* gel dapat diaplikasikan pada sediaan nasal, optalmik, injeksi, dan vaginal, dengan tujuan meningkatkan waktu kontak sediaan ketika digunakan.

Kata kunci: *Thermosensitive in situ* gel, Poloxamer, Kitosan, Nasal, Optalmik, Injeksi, Vaginal.

1 PENDAHULUAN

Saat ini banyak dikembangkan sediaan gel salah satunya yaitu bentuk *in situ* gel. Gel *in situ* merupakan sediaan cairan atau suspensi yang mengalami gelasi setelah mencapai lokasi tertentu karena adanya perubahan fisik-kimia seperti perubahan pH (*pH sensitive*), perubahan suhu (*thermosensitive*), dan perubahan ion (*Ion sensitive*) (Sunan *et al.*, 2018:1-5; Sarada K *et al.*, 2014:76-90).

Thermosensitive in situ gel merupakan pengembangan sediaan gel yang menggunakan sistem polimer yang dapat membentuk gel ketika diinduksi oleh perubahan suhu (Sunan *et al.*, 2018:1-5; Sarada, Firoz s, Padmini K, 2014:76-90). Pada penelitian ini dilakukan penelusuran studi pustaka jurnal untuk mengkaji tentang formulasi dan aplikasi dari sediaan *thermosensitive in situ* gel.

2 LANDASAN TEORI

Gel merupakan sediaan farmasi yang berbentuk semipadat terdiri dari suspensi dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Aquariushinta, 2015:74-82). Formulasi gel terdiri dari zat aktif, *gelling agent*, dan zat tambahan seperti humektan, pengawet, antioksidan dan pelarut.

Gel *in situ* adalah formulasi yang dalam bentuk cair sebelum diaplikasikan pada tubuh lalu setelah diaplikasikan pada tubuh akan mengalami gelasi untuk membentuk gel. Pembentukan gelasi ini dipengaruhi oleh adanya perubahan pH, suhu, dan ion. Mekanisme gelasi dengan perubahan pH menggunakan polimer yang sensitif terhadap perubahan pH, mekanisme gelasi dengan perubahan suhu menggunakan polimer yang sensitif terhadap perubahan suhu yaitu saat sebelum pengaplikasian dan saat diaplikasikan pada tubuh, mekanisme gelasi dengan perubahan ion menggunakan polimer yang dapat berikatan dengan ion lain untuk membentuk gel. Berbagai rute pemberian obat dengan sistem gel *in situ* seperti rute oral, nasal, optalmik, vagina, injeksi, dan rektal. *In situ* gel ini memiliki keuntungan salah satunya yaitu meningkatkan waktu kontak (Sunan *et al.*, 2018:1-5; Sarada K *et al.*, 2014:76-90; Yusuf, Lutfiah dan Iyan Sopyan, 2019: 99-106).

Thermosensitive in situ gel merupakan sediaan gel yang sebelumnya berbentuk cairan menggunakan sistem polimer yang dapat membentuk gel ketika diinduksi oleh perubahan suhu. Dimana pada suhu kamar (25°C), polimer ini adalah sediaan cairan kental dan kemudian akan berubah menjadi gel ketika suhu meningkat (37°C) (Sunan *et al.*, 2018:1-5).

Dalam sistem pembentukkan gel yang diinduksi oleh suhu, polimer responsif terhadap suhu menunjukkan ketidaksesuaian pada suhu tinggi atau rendah pada suhu larutan kritis. Karena tubuh tidak dapat mempertahankan suhu larutan kritis atas, suhu larutan kritis yang lebih rendah digunakan polimer yang mengalami interaksi polimer-polimer yang menyebabkan perubahan dalam kelarutan polimer. Polimer akan membentuk gel tidak larut di atas suhu ini dalam tubuh atau pada suhu tubuh (Kocak, *et al.*, 2020).

METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan melakukan penelusuran studi pustaka jurnal yang sudah dipublikasikan baik dalam internasional maupun nasional yang terindeks. Dimana jurnal-jurnal yang ditelusuri yaitu jurnal dengan tema gel, *in situ* gel, dan *thermosensitive in situ* gel. Kemudian dalam pembahasan yang dibahas terfokus pada *thermosensitive in situ* gel meliputi formulasi dan aplikasinya.

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Dari studi literatur yang dilakukan, terdapat beberapa contoh pengembangan sediaan *thermosensitive in situ* gel disertai keterangan polimer yang digunakan dan konsentrasinya, waktu gelasi, suhu gelasi dan juga aplikasinya.

Tabel 1 contoh pengembangan sediaan *thermosensitive in situ* gel

Nama Zat Aktif	Aplikasi Sediaan	Jenis Polimer	Konsentrasi Polimer	Suhu Gelasi	Waktu Gelasi	Pustaka
Doxorubicin	Injeksi	Poloxamer 407 Poloxamer 188	15% 6%	36,5°C	15,4 menit	Jing-ji Xuan, <i>et al.</i> , 2011
Levodopa	Nasal gel	Poloxamer 407 Alginat	18% 0,4%	33,8°C 34,3°C	43 detik 32 detik	Alipour, <i>et al.</i> , 2020
Betaxolol hydrochloride	Optalmik	Poloxamer 407 HPMC	17,5% 0,5%	36,1°C	-	Bachhav, <i>et al.</i> , 2015
Miconazole nitrat	Vaginal gel	Poloxamer 407 Karbopol 934 Polycarbophil	20% 0,2% ; 0,4% 0,2% ; 0,4%	33-34°C	1-5 menit	Hani, <i>et al.</i> , 2013
Mirtazapine	Nasal gel	Poloxamer 407 Xyloglucan	18% 1%	31,97°C	8 detik	Naresh, <i>et al.</i> , 2020
Ciprofloxacin	Optalmik	Poloxamer 407 Kitosan	15% 0,1%	37°C	-	Varshosaz, <i>et al.</i> , 2008
Insulin	Injeksi	Kitosan Gliserofosfat	2% 0,45 mol/L; 0,55 mol/L	37°C	2-4 menit	Khodaverdi, <i>et al.</i> , 2012
Doxepin	Nasal gel	Kitosan Gliserofosfat Kitosan Gliserofosfat PEG	2% 10% 2% 4,5 % 1%	37,4°C 37°C	7.32 menit 7 menit	Naik and Hema Nair, 2014
Latanoprost	Optalmik	Kitosan: Gelatin Gliserofosfat	2% : 0,2% 44,4%	34,18°C	-	Cheng, <i>et al.</i> , 2016

Dalam formulasi *thermosensitive in situ gel* pada umumnya sama dengan formulasi sediaan gel biasa yaitu terdapat *gelling agent*, humektan, pengawet, dan pelarut. Namun dalam formulasinya komponen yang penting adalah *gelling agent* yang digunakan. *Gelling agent* merupakan bahan atau polimer yang akan membentuk jaringan struktural yang merupakan faktor pembentuk gel dalam sistem sediaan gel. *Gelling agent* dalam sistem *thermosensitive in situ gel* berbeda dengan gel biasa dimana polimer yang digunakan memiliki mekanisme membentuk gel ketika dimodifikasi suhu. Ada berbagai jenis polimer yang digunakan dalam sistem *thermosensitive in situ gel*, yang paling umum digunakan adalah Poloxamer dan Kitosan.

Poloxamer merupakan suatu kopolimer triblock yang terdiri dari unit polypropylenoxide (PPO) dan polyethylenoxide (PEO). Pada kopolimer ini yang menjadi center yaitu polypropylenoxide (PPO) yang bersifat hidrofobik diapit oleh dua polyethylenoxide (PEO) yang bersifat hidrofilik (Giuliano, *et al.*, 2018:1-26). Struktur poloxamer memiliki bersifat ampifilik sama seperti surfaktan. Dimana molekul

poloxamer dikelilingi oleh lapisan hidrasi pada suhu rendah, sementara peningkatan suhu menginduksi kerusakan ikatan hidrogen antara pelarut berair dan rantai hidrofilik kopolimer. Desolvasi ini akan membuat interaksi hidrofobik di antara blok PPO, dan pembentukan misel. Miselisasi ini merupakan langkah pembentuk gel. Konsentrasi poloxamer sesuai dengan penggunaannya sebagai *gelling agent* sebesar 15-50% (Giuliano, *et al.*, 2018:1-26; Dumortier, *et al.*, 2006: 2709-2728; Rowe, R.C., Paul, J.S., dan Marian, 2009).

Pada penelitian Jing-ji Xuan, *et al.*, 2011, dilakukan pengembangan formulasi *thermosensitive in situ* sediaan injeksi dengan zat aktif doxorubin. Pada Formulasi injeksi Doxorubicin digunakan kombinasi polimer yaitu poloxamer 407 dan poloxamer 188 sebagai *gelling agent* termoresponsif *in situ* nya. Kombinasi polimer poloxamer 188 terhadap poloxamer 407 akan mengoptimalkan transisi temperatur pembentukan cairan ke gel. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa sediaan injeksi doxorubicin yang memiliki sistem *thermosensitive* injeksi gel yang diharapkan yaitu sediaan injeksi

dengan formulasi doxorubicin 0,6%, poloxamer 407 15%, poloxamer 188 6% dan HCl 0,1% (Dumortier, *et al.*, 2006: 2709-2728; Jing-ji Xuan, *et al.*, 2011: 305-311)

Pada penelitian yang dilakukan Alipour, *et al.*, 2020 terdapat 2 formulasi dengan polimer poloxamer 407 tunggal dan juga dikombinasi poloxamer 407 dengan alginat. Poloxamer tunggal dan kombinasi pada formula sediaan nasal Levodopa untuk mengetahui efek penambahan polimer termoresponsif dan mukoadhesif. Dalam hal ini polimer mukoadhesifnya yaitu alginat. Penambahan alginat ini untuk membantu polimer poloxamer 407 untuk membentuk gel pada hidung. Dari hasil pengujian dalam penelitian ini di dapatkan konsentrasi poloxamer 407 tunggal untuk sediaan nasal levodopa yaitu 20% dan untuk kombinasi yaitu Poloxamer 407 18% dan Alginat 0,4 %.

Selanjutnya, Bachhav, *et al.*, 2015 melakukan pengembangan sediaan optalmik dengan zat aktif. Betaxolol hydrochloride. Poloxamer dan HPMC dalam formulasi di kombinasi agar kekuatan gelasi yang disebabkan oleh temperatur oleh Poloxamer 407 diperkuat oleh sifat mukoadesif dari HPMC. Dari pengujian pada penelitian tersebut didapatkan bahwa sediaan optalmik memiliki sistem *thermosensitive in situ* gel yang diharapkan yaitu kombinasi Poloxamer 407 17,5% dan HPMC 0,5%

Hani dan H.G Shivakumar, 2013 melakukan pengembangan sediaan Miconazole nitrate vaginal gel untuk jamur *candidiasis* pada vaginal. Dimana sediaan vaginal gel Miconazole nitrate 1% diformulasikan dengan menggunakan polimer termosensitif yaitu poloxamer 407 20% dan dikombinasi dengan polimer bioadhesif yaitu Karbopol 934 dan Polycarbophil. Polimer bioadhesif ini membantu sediaan obat untuk menempel pada membran mukosa vaginal. Karbopol 934 dan Polycarbophil digunakan dengan berbagai konsentrasi. Dari pengujian tersebut formulasi dengan kombinasi Poloxamer 407 20%, Karbopol 934 0,2% dan Polycarbophil 0,2% dan kombinasi Poloxamer 407 20%, Karbopol 934 0,2%, dan Polycarbophil 0,4% menunjukkan suhu gelasi dan waktu gelasi nya baik.

Naresh, *et al.*, 2020 melakukan pengembangan sediaan nasal gel. Mirtazapine dalam formulasi yang digunakan yaitu 150 mg, kemudian

digunakan Poloxamer 407 sebagai polimer yang bersifat termoresponsif. Poloxamer 407 ini dikombinasi dengan Xyloglucan yang merupakan polimer mukoadhesif yang membantu dalam sediaan nasal. Dari penelitian tersebut formula yang memiliki sifat termosensitif yang diharapkan yaitu formula dengan konsentrasi Poloxamer 407 18% dan Xyloglucan 1%.

Kemudian terdapat pengembangan sediaan optalmik dengan zat aktif Ciprofloxacin yang dilakukan oleh Varshosaz, *et al.*, 2008 menggunakan kombinasi polimer poloxamer 407 dan kitosan. Dimana poloxamer 407 merupakan polimer termosensitif dan penambahan kitosan untuk meningkatkan viskositas. Dari penelitian tersebut formulasi *eye-drop* dengan sistem *thermosensitive in situ* gel yang baik yaitu dengan menggunakan konsentrasi poloxamer 407 15% dan kitosan 0,1%.

Kitosan merupakan polisakarida linier yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang suku *crustaceae* seperti udang, lobster, dan kepiting (Gong, *et al.*, 2013: 79-94; S.Supper, *et al.*, 2013: 1-19). Pembentukan gelasi kitosan diinduksi oleh perubahan pH dan perubahan suhu. Kitosan tidak dapat digunakan sebagai polimer termosensitif tunggal, akan tetapi seperti yang ditunjukkan oleh (Chenite *et al.*, 1999), larutan kitosan menjadi termoresponsif pada pH fisiologis dengan penambahan gliserofosfat (GP). Pada pH netral, kitosan dalam larutan homogen dan jernih pada suhu kamar, dan menjadi gel dengan cepat pada suhu tubuh. Mekanisme pembentuk gel ini terjadi karena gelasi larutan kitosan yang didorong oleh asosiasi hidrofobik dari molekul kitosan netral, yang dapat ditingkatkan dengan pengaruh kitosan pada air pada suhu yang lebih tinggi (Sarada K, *et al.*, 2014: 76-90; Gong, *et al.*, 2013: 79-94; Supper, *et al.*, 2013).

Khodarverdi, *et al.*, 2012 melakukan formulasi sediaan *thermosensitive in situ* gel menggunakan polimer kitosan yang dikombinasi dengan gliserofosfat (Kitosan/GP). Larutan netral dari kombinasi kitosan/GP akan berbentuk cairan pada suhu ruang dan akan membentuk gel pada suhu fisiologis tubuh. Didapatkan konsentrasi Kitosan yang baik digunakan yaitu 2% dan Gp dengan konsentrasi 0,45mol/L dan 0,55mol/L menunjukkan pelepasan insulin yang berkepanjangan dan stabilitas insulin yang

dilepaskan dengan suhu gelasinya 37°C. Sehingga sistem pembentukan gel *in situ* ini dapat digunakan sebagai sistem pengiriman pelepasan terkontrol insulin.

Naik and Hema Nair, 2014 melakukan pengembangan sediaan menggunakan sistem *thermosensitive in situ* melalui intranasal Doxepin. Pada penelitian dibuat 2 formulasi yaitu Kitosan/Gp dan Kitosan/Gp dengan penambahan PEG. Penambahan PEG dalam formula ini menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang lebih kuat. Dari penelitian tersebut 2 formulasi yaitu Kitosan/Gp dengan konsentrasi 2%/10% dan Kitosan/Gp konsentrasi 2%/4,5% dengan penambahan PEG 1% merupakan formula yang memiliki sifat *thermosensitif* yang diharapkan. Dengan suhu gelasinya 2 formulasi ini yaitu 37,4°C dan 37°C dapat dilihat bahwa penambahan PEG ini dapat menurunkan suhu gelasi dari sediaan. Sehingga masuk pada rentang suhu gelasi tubuh pada umumnya yaitu 25°C – 37°C.

Kemudian Cheng, *et al.*, 2016 melakukan pengembangan sediaan optalmik dengan zat aktif Latanoprost dimana dalam formulasinya Kitosan dan Gliserofosfat ditambahkan Gelatin. Dalam penelitian ini, gelatin ditambahkan ke *thermosensitif* berbasis kitosan untuk meningkatkan kekuatan mekanik dan sifat gelasi. Dari penelitian tersebut formulasi optalmik yang baik yaitu dengan konsentrasi Kitosan 2%, Gelatin 0,2% dan Gliserofosfat 44,4% dengan suhu gelasinya yaitu 34,18°C.

Sediaan *thermosensitive in situ* gel merupakan sediaan yang sedang dikembangkan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengembangkan sediaan dengan sistem *thermosensitive in situ* gel dengan beberapa zat aktif dan rute pemberiannya. Sistem *thermosensitive in situ* gel ini dapat dibuat sediaan yaitu untuk rute nasal, optalmik, vaginal, dan injeksi seperti yang tertera pada **Tabel 1** dengan tujuan untuk meningkatkan waktu kontak yang lebih lama, dan menjadi sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol.

4 KESIMPULAN

Sediaan *thermosensitive in situ* gel terbentuk dengan penambahan polimer yang memiliki sistem perubahan ketika dimodifikasi oleh suhu seperti Poloxamer dan Kitosan baik dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi dengan polimer

lainnya. Poloxamer umum digunakan yaitu Poloxamer 407 dengan rentang konsentrasi 15-20%, serta Kitosan yang umum digunakan dengan konsentrasi 2%. Sediaan *thermosensitive in situ* gel dapat diaplikasikan pada sediaan nasal, optalmik, injeksi, dan vaginal

SARAN

Penelitian eksperimental perlu dilakukan untuk mengembangkan sediaan *thermosensitive in situ* gel dengan berbagai rute pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

- Alipour, *et al.* (2020). *In Situ Thermosensitive Gel of Levodopa: Potential Formulation for Nose to Brain Delivery in Parkinson Disease, Trends in Pharmaceutical Sciences*, Volume 6, No.2, Hal 97-104.
- Aquariushinta, Nutrisia. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Vol.5, No.2, Hal 74-82.
- Bachhav, *et al.* (2015). Development of Poloxamer Based Thermosensitive *In Situ* Ocular Gel of Betaxolol Hydrochloride, *IJPPS*, Volume 7, No.6, Hal 287-291.
- Cheng, *et al.* (2016). Thermosensitive Chitosan-Based Hydrogel As a Topical Ocular Drugdelivery System of Latanoprost for Glaucoma Treatment, *Carbohydrate Polymers*, Hal 390-399.
- Dumortier, *et al.* (2006). A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics, *Pharmaceutical Research*, Vol.23, No.12, Hal 2709-2728.
- Giuliano, Elena, *et al.* (2018). Mucosal Applications of Poloxamer 407 Based Hydrogels: An Overview, *Pharmaceutics*, Volume 10, No.159, Hal 1-26.
- Gong, *et al.* (2013). Thermosensitive Polymeric Hydrogels As Drug Delivery Systems, *Current Medicinal Chemistry*, No.20, No.1, Hal 79-94.
- Hani dan H.G Shivvakumar, (2013). Development of Miconazole Nitrate Thermosensitive Bioadhesive Vaginal Gel for Vaginal Candidiasis, *AJADD*, Hal 358-368.
- Hemendrasinh and Dhruvi P. Mehta. (2015). A Review on Pharmaceutical Gel, *ASIJPS*,

- Jing-Ji Xuan, *et al.* (2011). Development of Thermosensitive Injectable Hydrogel with Sustained Release of Doxorubicin: Rheological Characterization and In Vivo Evaluation in Rats, *Drug Delivery*, Volume 18, No 5, Hal 305–311.
- Khodaverdi, *et al.* (2012). *In Vitro* Insulin Release from Thermosensitive Chitosan Hydrogel, *AAPS PharmSciTech*, Volume 13, No.2, Hal 460-466.
- Kocak, *et al.* (2020). *In Situ* Forming pH and Thermosensitive Injectable Hydrogels to Stimulate Angiogenesis: Potential Candidates for Fast Bone Regeneration Applications, *Int. J. Mol. Sci*, Vol.21, No.1633, Hal 1-26.
- Naik and Hema Nair. (2014). Formulation and Evaluation of Thermosensitive Biogels for Nose to Brain Delivery of Doxepin, *BioMed Research International*, Hal 1-10.
- Naresh, *et al.* (2020). Xyloglucan Based Nasal *In Situ* Gel Formulation of Mirtazapine for Treatment of Depression, *IJPER*, Volume 54, No.2, Hal 210-219.
- Sarada, Firoz s, Padmini K. (2014). *In Situ* Gelling System: A Review, *IJCPR*, Vol.5, No.4, Hal 76-90.
- Sudjono Tanti A., Mimin Honniasih, dan Yunita R.P. (2012). Pengaruh Konsentrasi Gelling Agent Carbomer 934 dan HPMC pada Formulasi Gel Lendir Bekicot (*Achatina Fulica*) Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar pada Punggung Kelinci, *Pharmacon*, Volume 13, No.1, Hal 6-11.
- Sunan, *et al.* (2018). Preformed Gel VS *In Situ* Gel: A Review, *IRJP*, Vol.9, No.9, Hal 1-5.
- Supper, Stephanie, *et al.* (2013). Thermosensitive Chitosan/Glycerophosphate-Based Hydrogel and its Derivatives in Pharmaceutical and Biomedical Applications, *Expert Opin. Drug Deliv*, Volume 11, No.2, Hal 1-19.
- Varshosaz, *et al.* (2008). Designing of a Thermosensitive Chitosan/Ploxamer *In Situ* Gel for Ocular Delivery of Ciprofloxacin, *The Open Drug Delivery Journal*, Hal 61-70.
- Verma, *et al.* (2013). Topical Gels as Drug Delivery Systems: A Review, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, Vol.23, No.2, Hal 374- 382.

Yusuf, Lutfiah dan Iyan Sopyan. (2019). Review: *In Situ* Gel Optalmik, *Majalah Farmasetika*, Vol.4, No.4, Hal 99-1 06.