

REVIEW, APLIKASI PENGHANTARAN INTRAVAGINAL BERBASIS POLIMER TERMOSENSISITIF-MUKOADHESIF PADA SEDIAAN GEL *IN SITU*

Michrun Nisa^{1*} Adelia Dwiyanti Budi², Musdalifa², Zahratul Nahda U Ali²,
Mutiar Ampulembang², Raditusnaini², Ismail Ismail²

¹)Program Studi Diploma III Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas
Almarisah Madani, Makassar, Indonesia

²)Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah
Madani, Makassar, Indonesia;

*mnmichrunnisa84@gmail.com

ABSTRAK

Gel *in situ* termosensitif merupakan jenis sediaan *in situ* gel yang berbentuk larutan kental pada suhu ruang namun berubah menjadi gel pada suhu tubuh. Polimer yang digunakan pada formulasi gel *in situ* memiliki karakteristik khas yakni bersifat sensitif terhadap suhu. Review artikel ini bertujuan untuk melakukan kajian literatur mengenai aplikasi penghantaran obat intravaginal berbasis polimer termosensitif-mukoadhesif pada sediaan gel *in situ*. Metode Penelitian berupa penelusuran literatur jurnal ilmiah nasional dan internasional berbahasa inggris yang diakses dari Scencedirect, Researchgate, PubMed, SpringerLink, Genes MDPI dan sumber jurnal lainnya berdasarkan tahun terbitan dari tahun 2013-2021. Hasil review menunjukkan bahwa formulasi sediaan gel *in situ* termosensitif-mukoadhesif dilakukan dengan menggunakan polimer yang bersifat termosensitif. Polimer yang umum digunakan untuk formulasi sediaan ini yaitu Poloxamer 407 yang dikombinasikan dengan polimer-polimer mukoadhesif. Konsentrasi poloxamer 407 yang digunakan sebagai thermogelling agent yaitu 15% - 20% yang terbukti dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan mempertahankan sifat thermogelling pada vagina. Poloxamer 407 sebagai polimer termosensitif dapat dikombinasikan dengan carbopol, HEC, HPMC, kitosan, natrium alginate, PEG-400, polikarbofil, poloxamer 188. Kombinasi polimer tersebut sangat efektif karena stabilitas dan sifat mekaniknya yang baik serta mampu melepaskan bahan aktif untuk mendukung sistem penghantaran obat intravaginal.

Kata Kunci : Gel *in situ*, Termosensitif-Mukoadhesif, Poloxamer, Intravaginal

ABSTRACT

Thermosensitive In Situ Gel is a type of in situ gel preparation that exists as a viscous solution at room temperature but transforms into a gel at body temperature. The polymers used in the formulation of in situ gels exhibit unique characteristics, notably their temperature sensitivity. This review article aims to examine the literature on the application of thermosensitive-mucoadhesive polymer-based intravaginal drug delivery in in situ gel formulations.

The research methodology involved a comprehensive review of scientific literature from national and international journals in English, accessed through databases such as ScienceDirect, ResearchGate, PubMed, SpringerLink, MDPI, and other journal sources, with publication years ranging from 2013 to 2021. The review findings indicate that the formulation of thermosensitive-mucoadhesive in situ gel preparations employs polymers with thermosensitive properties. Commonly used polymers for this type of formulation include Poloxamer 407, often combined with mucoadhesive polymers. The concentration of Poloxamer 407 used as a thermogelling agent is typically 15%-20%, which has been shown to prolong the drug's residence time and maintain thermogelling properties in the vaginal environment. Poloxamer 407, as a thermosensitive polymer, can be combined with other polymers such as carbopol, HEC (hydroxyethyl cellulose), HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), chitosan, sodium alginate, PEG-400 (polyethylene glycol), polycarbophil, and Poloxamer 188. These polymer combinations are highly effective due to their excellent stability and mechanical properties, as well as their ability to release active ingredients, supporting the drug delivery system for intravaginal applications.

Keywords: In situ gel, Thermosensitive-Mucoadhesive, Poloxamer, Intravaginal

PENDAHULUAN

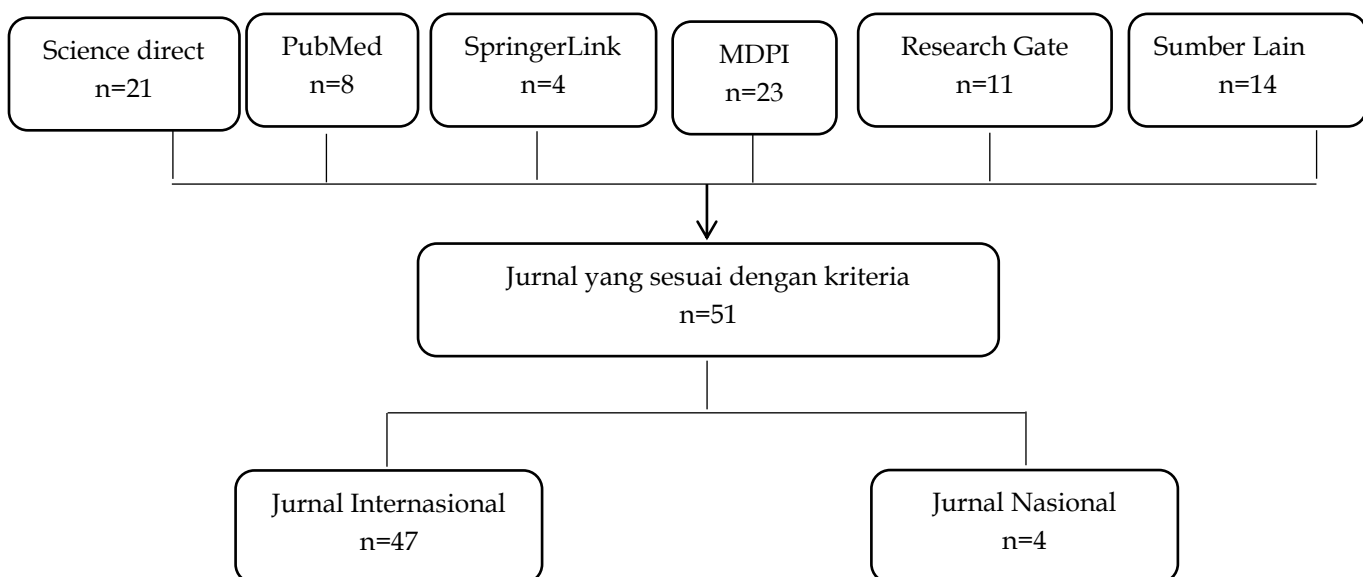
Rute pemberian obat intravaginal telah umum di gunakan selama bertahun-tahun dengan metode pengobatan infeksi vagina lokal dalam bentuk larutan vagina, gel (Mirzaeei et al., 2021), salep (Fernandes et al., 2023), krim (Davoudi-Kiakalayeh et al., 2017) pessarium, cincin, supositoria dan tablet (Gołkowska & Nartowski, 2021). Namun, untuk mengatasi keterbatasan yang berhubungan dengan pemberian obat intravaginal, yaitu waktu kontak yang singkat dengan mukosa, pengeluaran cairan vagina yang terus-menerus, volume cairan vagina yang rendah dan variabilitas anatomi dan fisiologis individu yang tinggi, diperlukan formulasi intravaginal yang baru yaitu pengembangan seperti hidrogel, film, mikro dan nanoemulsi atau sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel (Gołkowska & Nartowski, 2021).

Sistem penghantaran obat hidrogel mulai banyak dikembangkan salah satunya gel *in situ*. Bentuk sediaan ini menarik dikembangkan karena hanya melibatkan transisi bentuk (sol-gel) sederhana tanpa adanya reaksi kimia. Gel *in situ* termosensitif merupakan jenis sediaan gel *in situ* berbentuk larutan menggunakan sistem polimer yang dapat membentuk gel ketika diinduksi oleh perubahan suhu yaitu pada suhu ruang (25°C) berupa sediaan larutan kental namun berubah menjadi gel pada suhu tubuh (37°C) (Nakhil & Martien, 2023).

Pengembangan sistem penghantaran obat berbasis hidrogel, termasuk gel *in situ*, menjadi tren terkini dalam dunia farmasi karena keunggulannya yang inovatif dan aplikatif. Gel *in situ* termosensitif merupakan salah satu bentuk sediaan modern yang menunjukkan potensi besar dalam mempermudah aplikasi farmasi melalui mekanisme transisi bentuk (sol-gel) sederhana. Sistem gel *in situ* termosensitif menawarkan nilai praktis yang tinggi dalam penghantaran obat, terutama karena sifatnya yang mudah diaplikasikan, efisien, dan mampu meningkatkan retensi obat di lokasi aplikasi. Teknologi ini membuka peluang untuk formulasi obat yang lebih efektif, nyaman digunakan, dan berpotensi meningkatkan keberhasilan terapi bagi pasien.

METODE

Penelusuran sumber pustaka berupa literatur jurnal ilmiah nasional dan internasional berbahasa Inggris yang diakses dari Scienccdirect, Researchgate, PubMed, SpringerLink, Genes MDPI dan sumber jurnal lainnya berdasarkan tahun terbitan dari tahun 2013-2021. Pencarian dilakukan dengan kata kunci Gel *in situ*, Termosensitif-mukoadhesif, Poloxamer, Intravaginal. Setelah melakukan pengumpulan literatur dilakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi. Setelah sebagian jurnal diperoleh. Pemilihan diproses dengan diagram ringkas pada gambar 1.



Gambar 1. *Diagram Alir Seleksi Literatur Untuk Mendapatkan Jurnal Inklusi*

Skrining berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan sebelumnya, hasil pengumpulan awal diperoleh 81 jurnal dan setelah dilakukan skrining diperoleh hasil akhir jurnal ilmiah yang relevan dengan penelitian sebanyak 51 jurnal karena memenuhi syarat dan sesuai dengan kriteria tujuan review, yaitu 47 jurnal Internasional dan 4 jurnal nasional.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi gel *in situ* telah muncul sebagai salah satu sistem penghantaran obat paling inovatif karena karakteristik uniknya dalam transisi sol ke gel (Garg et al., 2024). Bentuk sediaan konvensional seperti gel biasa sebelumnya memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat bertahan lama di tempat pengaplikasian dan memerlukan pemberian dosis yang sering. *Gel in situ* mempunyai puncak penyerapan obat yang luas dan waktu tinggal obat yang lebih lama dibandingkan dengan bentuk sediaan konvensional. Formulasi gel *in situ* berbentuk cair sebelum diaplikasikan pada tubuh lalu setelah diaplikasikan pada tubuh akan mengalami gelasi untuk membentuk gel. Pembentukan gelasi ini dipengaruhi oleh adanya perubahan suhu. Mekanisme gelasi dengan perubahan suhu menggunakan polimer yang sensitif terhadap perubahan suhu yaitu poloxamer (Gustiani et al., 2020).

Gel *in situ* berbasis poloxamer merupakan sediaan yang potensial untuk sistem penghantaran obat intravaginal (Soliman et al., 2019). Poloxamer sering digunakan karena kapasitas pelarutannya yang baik, toksisitasnya yang rendah, karakteristik pelepasan obat yang baik, dan kompatibilitasnya dengan berbagai biomolekul dan eksipien kimia (Piotrowski et al., 2022). Untuk meningkatkan karakteristik mekanik gel yang dihasilkan poloxamer dikombinasikan dengan polimer mukoadhesif (Abla et al., 2023) yaitu HPMC (Deshkar & Palve, 2019), carbopol (Gustiani et al., 2020), gellan gum (Yusuf & Sopyan, 2019), kitosan (Sheshala et al., 2022), natrium alginate (Wu et al., 2019) berhasil dikombinasikan sebagai basis *in situ* gel untuk penghantaran zat aktif secara intravaginal.

Tabel 1. Hasil penelitian mengenai rute penghantaran intravaginal dari beberapa zat aktif dengan bentuk sediaan gel *In Situ*

Bahan Aktif	Jenis Penghantaran	Jenis Polimer	Indikasi	Pustaka
Vorikonazol	Termosensitif-Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Poloxamer 188 HPMC	Vaginal candidiasis	(Deshkar & Palve, 2019)
Vorikonazol	Termosensitif-Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Poloxamer 188 Natrium Alginat	Candidiasis	(Querobino et al., 2019)
<i>Lactobacillus crispatus</i>	Termosensitif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Natrium Alginat Polikarbofil	Gonorrhea	(N'Guessan Gnaman et al., 2020)
Klotrimazol	Termoreversibel Gel	PEG-400 Poloxamer 407 Poloxamer 188	Infeksi Vagina	(Patil et al., 2020)
Mikonazol Nitrat	Termosensitif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Karbopol 934 Polycarbophil	Candidiasis	(Gustiani et al., 2020)
Metronidazol	Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Natrium Alginat Kitosan	Vaginosis Bakterial	(Tentor et al., 2020)
Tinidazol	Termosensitif-Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 HPMC E100	Vaginosis Bakterial	(Nikhar et al., 2020)
Auranofil	Termosensitif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Kitosan	Trichomoniasis	(Zhang et al., 2020)
Seknidazol	Termosensitif-Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Kitosan	Trichomoniasis	(Argenta et al., 2021)
Itrakonazol	Termosensitif-Bioadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Poloxamer 188 HPMC HEC	Vulvovaginal candidiasis	(Permana et al., 2021)
Caspofungin	Termoreversibel	Poloxamer 407 Kitosan	Vulvovaginal candidiasis	(Pérez-González et al., 2021)
<i>Lactobacillus gesseri</i>	Termosensitif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Poloxamer 188	Infeksi Vagina	(Zhao et al., 2022)
Obat-obatan Vagina	Termosensitif-Mukoadhesif <i>In Situ</i>	Poloxamer 407 Natrium alginat	Infeksi Vagina	(N'guessan-Gnaman et al., 2024)

Pada Tabel 1 penelitian Deshkar & Palve, 2019 dilakukan pengembangan formulasi gel *in situ* termosensitif dengan zat aktif vorikonazol untuk penanganan vaginal candidiasis. Pada formulasi gel *in situ* vorikonazol digunakan kombinasi polimer yaitu poloxamer 407 sebagai polimer termosensitif, poloxamer 188 dan HPMC yang memiliki kemampuan membentuk gel yang baik. Formulasi pembentuk gel *in situ* berbentuk cair selama pemberian dan mengalami transisi fase ke bentuk gel di rongga vagina sebagai akibat dari perubahan kimia atau fisik yang disebabkan oleh respons terhadap lingkungan vagina. Penambahan polimer mukoadhesif pada gel poloxamer meningkatkan kekuatan mekanik gel yang lemah dan memberikan mukoadhesi (Deshkar & Palve, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Querobino et al., 2019, yaitu pengembangan formulasi vorikonazol-organogel berdasarkan penggabungan fase minyak dalam fase berair poloxamer-natrium alginat termosensitif yang diindikasikan untuk infeksi candidiasis. Sistem pembentukan gel *in situ* untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam vagina dan meningkatkan bioavailabilitasnya dengan menggunakan formulasi kombinasi polimer yaitu poloxamer 407, poloxamer 188 dan natrium alginate. Poloxamer mampu menunjukkan perilaku termoreversibel dalam larutan air, sedangkan natrium alginat mampu meningkatkan sifat mekanik dan mukoadhesif gel termosensitif (poloxamer) (Querobino et al., 2019).

Selanjutnya, N'Guessan Gnaman et al., 2020 melakukan penelitian mengenai kemanjuran gel vaginal pada *Neisseria gonorrhoeae*. Kombinasi poloxamer 407 dan natrium alginat dinilai sebagai matriks untuk zat aktifnya sehingga diperoleh gel vaginal yang sensitif terhadap suhu dengan sifat mekanik yang memadai dan mampu menghambat *Neisseria gonorrhoeae*. Suhu gelasi dan karakteristik reologi dari formulasi ini cocok untuk pemberian intravaginal menggunakan hidrogel termosensitif yang mengandung 21,5% poloxamer 407, 1% natrium alginat (N'Guessan Gnaman et al., 2020).

Gustiani et al., 2020 dalam penelitiannya menunjukkan bahwa sediaan mikonazol nitrat gel vaginal digunakan untuk jamur *candidiasis* pada vaginal. Sediaan mikonazol nitrat diformulasikan dengan menggunakan polimer

termosensitif yaitu 20% poloxamer 407 dan kombinasi polimer bioadhesif yaitu 0,2% karboopol 934 dan 0,4% polycarbophil. Polimer bioadhesif ini membantu sediaan obat untuk menempel pada membran mukosa vaginal yang menunjukkan suhu gelasi dan waktu gelasi nya baik (Gustiani et al., 2020).

Tentor et al., 2020 melakukan pengembangan sistem penghantaran obat intravaginal yang terdiri dari bahan mukoadhesif yaitu 3,16% natrium alginat dan 0,5% kitosan yang menunjukkan kemampuan untuk menghantarkan zat aktif secara intravaginal dengan baik. Natrium Alginat sering digunakan dalam sistem penghantaran obat karena adanya kalsium dan kation divalen lainnya yang memiliki kemampuan dalam membentuk hidrogel. Kitosan memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan alginat melalui interaksi elektrostatik karena sifat antimikroba dan mukoadhesifnya. Kombinasi polimer tersebut sangat efektif untuk penghantaran intravaginal karena stabilitas dan sifat mekanik yang baik serta mampu melepaskan bahan aktif melalui sistem penghantaran obat intravaginal (Tentor et al., 2020)

Nikhar et al., 2020 melakukan pengembangan formulasi gel *in situ* termosensitif mukoadhesif dengan menggunakan poloxamer yang menunjukkan reaksi termoresponsif dalam air. Polimer ini memiliki kompatibilitas yang baik dengan pelepasan bahan aktif yang diperpanjang. Formulasi *in situ* gel dengan polimer termosensitif yang memiliki sifat mukoadhesif rendah untuk meningkatkan sifat mukoadhesif polimer seperti HPMC yang mampu meningkatkan sifat mukoadhesif dan karakteristik mekanik formulasi *in situ* gel dan memberikan waktu tinggal yang lama. Dari pengujian tersebut formulasi dengan kombinasi 20% poloxamer 407 dan 0,5% HPMC E100 menunjukkan sifat mekanik dan kekuatan mukoadhesif yang baik dan sangat efektif untuk pengobatan vaginosis bakterialis (Nikhar et al., 2020).

Argenta et al., 2021 melakukan formulasi sediaan hidrogel termosensitif dan mukoadhesif yang terdiri dari 20% poloxamer 407, 1% poloxamer 188 dan 1-2,5% kitosan menghasilkan hydrogel yang menunjukkan suhu transisi sol-gel lebih tinggi dari 30 °C dan pembentukan gel yang cepat. Kitosan mempengaruhi jaringan polimer dan kekuatan mukoadhesi hidrogel. Dari hasil pengujian menunjukkan bahwa hidrogel tersebut memiliki karakteristik yang sesuai untuk

tetap berada di area vagina yang menghasilkan pengobatan trikomoniasis lokal yang efektif (Argenta et al., 2021).

Zhang et al., 2020 melakukan penelitian pengembangan formulasi hidrogel untuk terapi topikal yang efektif terhadap infeksi trichomoniasis pada vagina. Polimer termoresponsif seperti poloxamer 407 dan poloxamer 188 dalam gel akan berbentuk cair pada suhu kamar tetapi berikatan silang menjadi jaringan yang sangat kental pada suhu tubuh. Zat aktif yang ditanamkan dalam hidrogel termosensitif untuk pemberian intravaginal diperkirakan akan berkontribusi dalam mencapai tingkat obat lokal yang sangat efektif dengan paparan sistemik minimal. Dari penelitian tersebut menyatakan bahwa pengobatan topikal bisa sangat efektif dalam menghilangkan infeksi trikomonad vagina (Zhang et al., 2020).

Selanjutnya N'guessan-Gnman et al., 2024 melakukan penelitian hidrogel sistem penghantaran obat intravaginal dengan mengkombinasikan poloxamer 407 dan natrium alginate untuk penanganan infeksi vagina. Poloxamer 407 digunakan untuk mempertahankan sifat thermogelling setelah pengenceran dengan cairan vagina dan natrium alginate mampu meningkatkan elastisitas formulasi dalam keadaan cair. Campuran poloxamer 407 pada konsentrasi 18,5-21,5% dan natrium alginat 1% merupakan sistem penghantaran obat yang peka terhadap suhu dengan peningkatan elastisitas dan sifat reologi yang efektif pada pemberian intravaginal (N'guessan-Gnman et al., 2024).

Kemudian Pérez-González et al., 2021 melakukan pengembangan formulasi caspofungin untuk pengobatan vulvovaginal candidiasis dengan menggunakan kombinasi polimer poloxamer 407 dan kitosan. Kitosan digunakan karena sifat mukoadhesifnya dan poloxamer 407 digunakan untuk memanfaatkan potensi keuntungan terkait peningkatan konsentrasi obat untuk memberikan efek lokal. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa hidrogel yang mengandung 20% poloxamer dan 2% tersebut merupakan formulasi yang stabil, sesuai dan aman untuk pengobatan vulvovaginal candidiasis (Pérez-González et al., 2021).

Permana et al., 2021 melakukan pengembangan formulasi penargetan lokal gel vagina bioadhesif-thermosensitif *in situ* yang dikombinasikan dengan sistem gel-flake yang dibuat menggunakan polimer poloxamer 407, poloxamer 188, dan

HPMC. Poloxamer 407 dan Poloxamer 188 sebagai agen pembentuk gel dengan penambahan HPMC sebagai polimer mukoadhesif. Dari hasil penelitian dinyatakan bahwa gel vagina *in situ* yang diperoleh dan 15% poloxamer 407, 5% poloxamer 188 dan 0,2% HPMC berpotensi untuk meningkatkan kemanjuran zat aktif dalam mengobati kandidiasis vagina (Permana et al., 2021).

KESIMPULAN

Sediaan sediaan gel *in situ* berbasis polimer termosensitif merupakan sediaan yang sedang dikembangkan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengembangkan sediaan dengan sistem gel *in situ* menggunakan polimer termosensitif-mukoadhesif dengan beberapa zat aktif melalui sistem penghantaran obat intravaginal. Sistem gel *in situ* termosensitif ini dapat dibuat dengan menggunakan kombinasi polimer termosensitif poloxamer 407 dengan beberapa polimer yang bersifat mukoadhesif seperti carbopol, HEC, HPMC, kitosan, natrium alginate, PEG-400, polikarbofil, poloxamer 188 yang tertera pada **Tabel 1** dengan tujuan untuk meningkatkan waktu kontak yang lebih lama, dan menjadi sediaan dengan sistem pelepasan terkontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu proses penulisan article review ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abla, K. K., Domiati, S., El Majzoub, R., & Mehanna, M. M. (2023). Propranolol-Loaded Limonene-Based Microemulsion Thermo-Responsive Mucoadhesive Nasal Nanogel: Design, In Vitro Assessment, Ex Vivo Permeation, and Brain Biodistribution. *Gels*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/gels9060491>
- Argenta, D. F., Bernardo, B. da C., Chamorro, A. F., Matos, P. R., & Caon, T. (2021). Thermosensitive hydrogels for vaginal delivery of secnidazole as an approach to overcome the systemic side-effects of oral preparations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 159(January). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105722>
- Davoudi-Kiakalayeh, A., Mohammadi, R., Pourfathollah, A. A., Siery, Z., & Davoudi-Kiakalayeh, S. (2017). Alloimmunization in thalassemia patients:

- New insight for healthcare. *International Journal of Preventive Medicine*, 8, 1–6.
<https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM>
- Deshkar, S. S., & Palve, V. K. (2019). Formulation and development of thermosensitive cyclodextrin-based in situ gel of voriconazole for vaginal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 277–285.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.023>
- Fernandes, L., Costa, R., Henriques, M., & Rodrigues, M. E. (2023). Simulated vaginal fluid: Candida resistant strains' biofilm characterization and vapor phase of essential oil effect. *Journal of Medical Mycology*, 33(1), 101329.
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101329>
- Garg, A., Agrawal, R., Chauhan, C.S., Deshmukh, R. 2024. In-situ gel: A smart carrier for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 652.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123819>
- Gołkowska, A. M., & Nartowski, K. P. (2021). Emulsion-Based Multicompartment Vaginal Drug Carriers: From Nanoemulsions to Nanoemulgels. *Int. J.Mol. Sains*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126455>
- Gustiani, I., Priani, S. E., & Darusman, F. (2020). Kajian Formulasi dan Aplikasi Sediaan Thermosensitive In situ Gel. *Prosiding Farmasi*, 6(2), 597–602.
- Mirzaeei, S., Zangeneh, M., Veisi, F., Parsa, S., & Hematti, M. (2021). Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *Journal of Medicine and Life*, 14(2), 250–256.
<https://doi.org/10.25122/jml-2019-0160>
- N'guessan-Gnoman, K. C., Tuo-Kouassi, A. N., Aka-Any-Grah, S., Chougouo Kengne-Nkuitchou, R. D., Anin, A. L., Lia, A. J., N'Guessan, A., & Dallly, I. (2024). Gels Containing Poloxamer 407 and Sodium Alginate as Vehicles for Vaginal Administration. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 14(1), 20–28. <https://doi.org/10.22270/jddt.v14i1.6348>
- N'Guessan Gnoman, K. C., Bouttier, S., Yeo, A., Aka Any-Grah, A. A. S., Geiger, S., Huang, N., Nicolas, V., Villebrun, S., Faye-Kette, H., Ponchel, G., Koffi, A. A., & Agnely, F. (2020). Characterization and in vitro evaluation of a vaginal gel containing *Lactobacillus crispatus* for the prevention of gonorrhea. *International Journal of Pharmaceutics*, 588(April), 119733.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119733>
- Nakhil, U., & Martien, R. (2023). *In Situ Gel Termosensitif sebagai Sistem Penghantaran Obat Pintar : Formulasi dan Aplikasi*. 19(3), 449–458.
- Nikhar, S. R., Bansode, D. A., & Mahadik, K. R. (2020). Thermosensitive In Situ Gel Of Tinidazole In Treatment Of Bacterial Vaginosis: Formulation And Evaluation. *International Journal of Ayurveda*, 8(1).
- Patil, M. V, Jadhav, R. L., Shaikh, S. N., & Belhekar, S. N. (2020). *Formulation and Evaluation Thermoreversible Gel of Antifungal Agent for Treatment of Vaginal Infection*. 32(2), 58–66. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2020/v32i230404>

- Pérez-González, N., Febrer, N. B. De, Calpena-Campmany, A. C., Nardi-Ricart, A., Rodríguez-Lagunas, M. J., Morales-Molina, J. A., Soriano-Ruiz, J. L., Fernández-Campos, F., & Clares-Naveros, B. (2021). New formulations loading caspofungin for topical therapy of vulvovaginal candidiasis. *Gels*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/gels7040259>
- Permana, A. D., Utomo, E., Pratama, M. R., Amir, M. N., Anjani, Q. K., Mardikasari, S. A., Sumarheni, S., Himawan, A., Arjuna, A., Usmanengsi, U., & Donnelly, R. F. (2021). Bioadhesive-Thermosensitive in Situ Vaginal Gel of the Gel Flake-Solid Dispersion of Itraconazole for Enhanced Antifungal Activity in the Treatment of Vaginal Candidiasis. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 13(15), 18128–18141. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03422>
- Piotrowski, M., Maras, P., Kadłubowski, S., & Kozicki, M. (2022). Study of the Optimal Composition and Storage Conditions of the Fricke-XO-Pluronic F-127 Radiochromic Dosimeter. *Materials*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/ma15030984>
- Querobino, S. M., de Faria, N. C., Vigato, A. A., da Silva, B. G. M., Machado, I. P., Costa, M. S., Costa, F. N., de Araujo, D. R., & Alberto-Silva, C. (2019). Sodium alginate in oil-poloxamer organogels for intravaginal drug delivery: Influence on structural parameters, drug release mechanisms, cytotoxicity and in vitro antifungal activity. *Materials Science and Engineering C*, 99(January), 1350–1361. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.036>
- Sheshala, R., Wai, N. Z., Said, I. D., Ashraf, K., Lim, S. M., Ramasamy, K., & Zeeshan, F. (2022). Poloxamer and Chitosan-Based In Situ Gels Loaded with Orthosiphon stamineus Benth. Extracts Containing Rosmarinic Acid for the Treatment of Ocular Infections. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(6), 671–680. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.40121>
- Soliman, K. A., Ullah, K., Shah, A., Jones, D. S., & Singh, T. R. R. (2019). Poloxamer-based in situ gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications. *Drug Discovery Today*, 24(8), 1575–1586. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.036>
- Tentor, F., Siccardi, G., Sacco, P., Demarchi, D., Marsich, E., Almdal, K., Bose Goswami, S., & Boisen, A. (2020). Long lasting mucoadhesive membrane based on alginate and chitosan for intravaginal drug delivery. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(3). <https://doi.org/10.1007/s10856-020-6359-y>
- Wu, Y., Liu, Y., Li, X., Kebebe, D., Zhang, B., Ren, J., Lu, J., Li, J., Du, S., & Liu, Z. (2019). Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.04.008>
- Yusuf, L., & Sopyan, I. (2019). Review : In Situ Gel Optalmik. *Farmasetika.Com*

- (Online), 4(4), 99–106. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i4.23065>
- Zhang, Y., Jolla, L., Miyamoto, Y., Jolla, L., Ihara, S., Jolla, L., Foundation, A. L., Yang, J. Z., Jolla, L., Zuill, D. E., Jolla, L., Angsantikul, P., Jolla, L., Zhang, Q., Jolla, L., Gao, W., Jolla, L., Zhang, L., Jolla, L., ... Jolla, L. (2020). *Composite thermoresponsive hydrogel with auranofin-loaded nanoparticles for topical treatment of vaginal trichomonad infection*. 2(12), 1–23. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900157>.Composite
- 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). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091934>