



9 772686 250000
e-ISSN : 2686-2506

Sistem Penghantaran Sediaan Optalmik dengan In Situ Gel

Amelia Nur Halimah^{1,*}, Nurhabibah¹, Iyan Sopyan²

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut
Jl. Jati No. 42B Tarogong - Garut

²Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45363

*E-mail: amelianurh48@gmail.com

(Submit 2/6/2020, Revisi 11/6/2020, Diterima 30/7/2020)

Abstrak

Sediaan gel in situ optalmik merupakan sediaan yang diberikan dalam bentuk cair kemudian bergeser ke dalam fase gel karena adanya pemicu tertentu seperti pH, suhu, dan keberadaan ion. Sediaan optalmik konvensional seperti larutan, salep, dan suspensi memiliki beberapa kekurangannya seperti waktu kontak yang singkat dengan kornea dan penglihatan kabur ketika pemakaian. Pembuatan sediaan gel in situ bertujuan untuk mengatasi kekurangan sediaan optalmik konvensional karena lebih nyaman digunakan dan waktu kontak dengan kornea lebih lama. Beberapa evaluasi terhadap gel in situ optalmik dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan yang dibuat telah memenuhi standar dan aman digunakan.

Kata Kunci: Sistem penghantaran obat, gel in situ, optalmik

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
 - Macam-macam sistem gel in situ optalmik
 - Evaluasi sediaan gel in situ optalmik
 - Formulasi gel in situ optalmik dengan berbagai polimer
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Mata merupakan organ target yang ideal untuk pengobatan topikal. Namun mata sebenarnya terlindungi oleh beberapa lapisan untuk mencegah masuknya zat atau partikel asing, pertama oleh kelopak mata dan aliran air mata dan kemudian oleh kornea, yang membentuk barier fisik-biologis. Ketersediaan hayati yang buruk dari obat-obatan berbentuk tetes mata konvensional disebabkan oleh tingginya pengeluaran air mata yang menyebabkan eliminasi obat menjadi cepat pada selaput *precornial*.

Masalah bioavailabilitas pada bentuk sediaan ini dapat diatasi dengan penambahan zat aktif berlebih pada formulasi. Namun upaya ini berpotensi berbahaya jika larutan obat dari mata terserap secara sistemik dari saluran nasolakrimal^{1,2,3}.

Cara lain untuk memperpanjang waktu tinggal dari zat aktif yang dimasukkan dan meningkatkan bioavailabilitas sediaan optalmik adalah dikembangkannya berbagai sediaan mata seperti salep, suspensi dan gel. Sistem penghantaran obat okular seperti salep dan suspensi belum digunakan secara luas karena beberapa kekurangannya seperti penglihatan kabur ketika pemakaian sediaan⁴.

Perbaikan yang relatif sederhana namun penting dari beberapa sediaan optalmik konvensional dapat dicapai menggunakan sistem penghantaran obat berdasarkan konsep pembentukan gel *in situ*. Bentuk sediaan gel *in situ* merupakan solusi untuk meningkatkan waktu kontak obat di pra-kornea⁵. Sistem penghantaran obat gel *in situ* optalmik terdiri dari sistem transisi fasa yang diberikan dalam bentuk cair kemudian bergeser ke dalam fase gel. Larutan yang diberikan di kantung mata akan membentuk gel karena respons terhadap beberapa rangsangan pada polimer. Oleh karena itu, sistem gel *in situ* memiliki keuntungan ganda dari formulasi cair yang mudah diatur bersamaan dengan waktu tinggal gel⁶. Waktu kontak sediaan *in situ* gel optalmik ini dapat diperpanjang dengan penambahan polimer pembentuk gel ke larutan sehingga viskositas sediaan ini meningkat juga. Sistem penghantaran *in situ* awalnya diberikan dalam bentuk larutan viskositas rendah ke kantung mata konjungtiva. Bila bersentuhan langsung dengan lingkungan mata, perubahan polimer menyebabkan pembentukan gel. Sistem ini bersifat pseudoplastik yang menyerupai cairan air mata dan karenanya kurang menimbulkan efek iritasi dibandingkan salep optalmik. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan untuk sediaan gel *in situ* optalmik, yaitu kapasitas pembentukan gel, pH, sterilitas, jernih, pelepasan obat diperpanjang, viskositas, permeabilitas, dan isotonisitas⁷.

Metode

Metode pengumpulan data untuk penulisan artikel tinjauan ini dilakukan melalui instrumen pencarian *online* terbitan internasional ataupun nasional. Artikel didapat dari database elektronik seperti *Elsevier Journal*, *Research Gate*, NCBI dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*Ophthalmic in situ gel*”.

Adapun studi literatur dilakukan dengan menelaah artikel dan jurnal ilmiah yang dipublikasi secara nasional maupun internasional dalam 10 tahun terakhir, yaitu antara tahun 2010-2020, terkait *in situ* gel optalmik.

Hasil dan Pembahasan

*Macam-macam sistem gel *in situ* optalmik*

Sistem Tergantung Suhu (*Temperature Dependent System*)

Sistem ini umum digunakan dalam formulasi gel *in situ*. Gel *in situ* yang menggunakan sistem ini berbentuk cairan pada suhu kamar (20-25°C) dan mengalami gelasi ketika kontak dengan cairan tubuh (35-37°C). Contoh polimer yang digunakan dalam sistem ini adalah chitosan, pluronik, tetronik, *xyloglucans*, hidroksipropilmethyl selulosa (HPMC), poloxamer^{8,9}.

Sistem Tergantung pH (*pH Dependent System*)

Semua polimer yang sensitif terhadap pH mengandung gugus asam atau basa yang dapat menerima atau melepaskan proton sebagai respons terhadap perubahan pH lingkungan. Polimer dengan sejumlah besar gugus yang dapat terionisasi dikenal sebagai polielektrolit. *Swelling* gel *in situ* meningkat ketika pH eksternal meningkat dalam kasus kelompok asam lemah (anionik), tetapi berkurang jika polimer mengandung kelompok basa (kationik) lemah. Transisi cairan ke bentuk gel terjadi ketika pH naik dari 4,2 ke 7,4; pada pH yang lebih tinggi polimer membentuk ikatan hidrogen dengan musin yang mengarah pada pembentukan gel *in situ*. Contoh polimer yang digunakan dalam sistem ini adalah getah selulosa asetat flatat (CAP), karbopol, asam polimacrilat (PMMA), polietilena glikol (PEG), pseudolatexes^{10, 11}.

Sistem Teraktivasi oleh Ion (*Ion Activated System*)

Polimer dapat mengalami transisi fase dengan adanya berbagai ion. Beberapa polisakarida termasuk dalam kelas polimer yang peka terhadap ion. Contohnya adalah alginat dan *gellan gum* yang dapat membentuk gel karena adanya kation mono atau divalen dalam cairan laktimal^{12,13}.

Evaluasi Sediaan Gel *In Situ Optalmik*

Uji Organoleptis

Uji organoleptis yang dilakukan meliputi penampilan umum sediaan seperti warna, bau, serta kejernihan yang dilihat dari partikel-partikel yang tersuspensi. Kejernihan formulasi sebelum dan sesudah pembentukan gel dapat ditentukan dengan pemeriksaan visual di bawah lampu neon dengan latar belakang putih dan hitam¹⁴.

Uji Kapasitas Pembentukkan Gel

Evaluasi kapasitas pembentukkan gel bertujuan untuk mengidentifikasi komposisi terbaik yang dapat digunakan sebagai sistem gel *in situ*. Evaluasi ini dapat dilakukan dengan dua metode. Metode pertama dilakukan dengan mencampur 20 µL sediaan gel *in situ* yang dibuat dengan 2 mL cairan mata buatan (*simulated tear fluid*) yang disesuaikan dengan suhu pada mata yaitu 35°C ± 1°C. Berikut adalah komposisi cairan mata buatan yang digunakan untuk uji kapasitas pembentukkan gel.

Tabel 1. Komposisi cairan mata buatan

No.	Komposisi	Jumlah
1.	Natrium klorida	0,67 gram
2.	Natrium bikarbonat	0,2 gram
3.	Kalsium klorida	0,008 gram
4.	Air deionisasi	Ditambah hingga 100 ml

Metode kedua dilakukan dengan memasukkan setetes sediaan gel *in situ* ke dalam vial yang berisi 2 mL larutan dapar fosfat pH 7,4^{15,16}.

Terdapat 3 parameter penilaian visual kapasitas pembentukan gel:

(+) Gel terbentuk dalam beberapa menit dan meleleh dengan cepat.

(++) Gel segera terbentuk dan bertahan selama beberapa jam.

(+++) Gel segera terbentuk dan bertahan berjam-jam¹⁷.

Uji pH

Pengukuran pH dilakukan terhadap seluruh sediaan yang dibuat. Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter. Sebelum penggunaan, pH meter dikalibrasi terlebih dahulu pada larutan penyangga pH 4 dan 7. Kemudian setiap formulasi diperiksa dengan mendispersikan 2,5 gram sediaan dalam 25 ml aquadest murni dan dilakukan pengujian pH dengan pH meter. Batas rentang pH yang diharapkan agar sediaan gel *in situ* stabil adalah 5 - 7,4¹⁸.

Uji Viskositas

Sediaan gel *in situ* optalmik yang dibuat harus memiliki viskositas yang optimum agar mudah dikeluarkan dari kemasan ke mata berupa tetesan cair, yang nantinya akan mengalami transisi fase *sol-to-gel* dengan cepat. Viskositas sediaan ini dapat diukur menggunakan viskometer *Brookfield*. Sediaan yang telah dibuat, dituangkan ke dalam *sample container* viskometer *Brookfield*. Viskositas diukur pada kecepatan 20 rpm dengan nomor spindel 4. Viskositas sediaan gel *in situ* optalmik harus pada rentang 5 cPs sampai 100 cPs^{19,20}.

Uji Iritasi pada Mata

Untuk uji iritasi mata, kelinci Albino (kelinci Newzealand putih) digunakan sebagai spesies uji. Satu mata digunakan untuk pengujian; sedangkan mata sebelahnya digunakan sebagai kontrol yang tidak ditetesi sediaan. Pengujian dilakukan dengan cara meneteskan 40µL ke dalam konjungtiva mata bagian bawah, terjadinya kedipan normal diperbolehkan.

Pengamatan dilakukan pada 1, 24, 48, 72 jam sampai satu minggu setelah pemberian sediaan. Diamati juga ada atau tidaknya kemerahan, kedipan mata yang berlebihan, mata berair, serta gejala klinik pada kornea, iris, atau konjungtiva^{21,22}.

Uji Isotonisitas

Isotonisitas merupakan karakteristik penting dari sediaan optalmik. Isotonisitas harus dipertahankan untuk mencegah kerusakan jaringan atau iritasi pada mata. Sediaan dicampur dengan beberapa tetes darah dan diamati di bawah mikroskop pada pembesaran 45 kali dan dibandingkan dengan larutan NaCl 0,9% standar yang menggambarkan sifat isotonic^{23,24}.

Uji Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Difusi *in vitro* umumnya dievaluasi menggunakan silinder kaca yang dirancang khusus terbuka di kedua ujungnya dan membran selofan semi-permeabel / membran dialisis. Membran selofan yang sebelumnya direndam semalam dalam cairan air mata buatan, dipasang dengan cara diikat dan diapit antara kompartemen donor dan penerima. Alikuot larutan donor sebanyak 0,5 mL ditempatkan di atas membran selofan. Aliquot medium diambil sebanyak 3 mL pada interval waktu yang dipilih dan diisi kembali oleh 3 mL cairan air mata buatan yang baru disiapkan melalui tempat pengambilan sampel (*sampling port*) untuk dianalisis. Sampel diencerkan dan dianalisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang yang ditentukan²⁵.

Uji Sterilitas

Pengujian ini dilakukan dengan cara mengamati kekeruhan media pertumbuhan kemudian dibandingkan dengan kontrol positif dan negatif. Menurut Farmakope India dan Farmakope Inggris, media pertumbuhan mikroba yang digunakan adalah media tioglikolat dan media kasein sari kacang kedelai (*soybean casein digest medium*). Pengujian ini dilakukan dengan teknik kerja aseptik untuk menghindari kontaminasi dari lingkungan. Metode yang digunakan adalah inokulasi langsung dengan cara menginokulasi sampel ke dalam media cair dan media diinkubasi dengan perbandingan 1:10. Waktu inkubasi dapat dilakukan 7-14 hari dengan suhu yang berbeda; medium tioglikolat (30 – 35°C) dan media sari kacang kedelai (20 – 25 °C) untuk mengidentifikasi pertumbuhan mikroba anaerob dan aerob^{26,27}.

Uji Homogenitas

Berdasarkan penelitian, pemeriksaan homogenitas sediaan gel *in situ* optalmik dapat dilakukan dengan meletakkan sediaan di antara dua kaca objek kemudian diamati keseragaman partikel di bawah cahaya. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah seluruh zat yang digunakan dalam formula sudah menyebar atau homogen²⁸.

Uji Stabilitas

Pengujian stabilitas bertujuan untuk mengetahui waktu penyimpanan dan penggunaan suatu sediaan. Sampel ditempatkan di ruang iklim (*climatic chamber*) dengan suhu 40 °C dan kelembaban 75% selama sekitar satu bulan. Setelah satu bulan, sampel dianalisis terkait pH, viskositas, kejernihan, viskositas, dan pelepasan obat secara *in vitro*^{29,30}.

Analisis Tekstur

Konsistensi dan kekompakan gel *in situ* dinilai dengan menggunakan penganalisa profil tekstur (*texture profile analyzer*) yang menunjukkan kekuatan dan kemudahan gel dalam pemberian *in vivo*. Nilai kelengketan gel yang lebih tinggi diperlukan untuk mempertahankan kontak intim dengan permukaan lendir. Analisis tekstur memberikan informasi tentang sifat mekanik sampel, yaitu kekerasan, kompresibilitas, dan daya rekat. Sifat-sifat ini dapat langsung berkorelasi dengan parameter sensorik *in vivo*, oleh karena itu penting dalam pengembangan produk dengan sifat yang diinginkan yang berkontribusi terhadap penerimaan dan kepatuhan pasien. Sediaan yang dirancang untuk penggunaan oftalmik harus mudah dikeluarkan dari kemasan, memiliki daya sebar yang baik pada permukaan kornea dan melekat pada lapisan mukosa tanpa disintegrasi, untuk memperpanjang waktu kontak^{31,32}.

Uji Skintigrafi *In Vivo*

Gamma scintigraphy adalah teknik yang baik untuk uji *in vivo* waktu retensi optalmik. Meskipun kelinci adalah model hewan yang umum direkomendasikan untuk evaluasi formulasi sediaan optalmik, sukarelawan manusia lebih disukai untuk penelitian ini karena perbedaan fisiologis antara kelinci dan manusia, terutama kecepatan berkedip³³.

Formulasi Gel *In Situ* Optalmik dengan Berbagai Polimer

Beberapa jurnal menjelaskan sistem pembentukan gel *in situ* optalmik yang diinduksi suhu, pH, dan ion. Setiap sistem memiliki kelebihan dan kekurangannya sendiri. Pemilihan bahan untuk pembuatan gel *in-situ* tergantung pada sifat intrinsik dan penggunaan terapeutiknya.

Sistem Gel *In Situ* Optalmik yang Diinduksi Suhu

Tais G, et al., (2010), memformulasikan gel *in situ* optalmik dengan basis poloxamer dan kitosan sebagai agen mukoadhesif. Formula dengan perbandingan polimer yang berbeda-beda dievaluasi viskositas, tekstur, dan sifat mukoadhesifnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula yang terdiri dari poloxamer 16% (b/v) - kitosan 1% (b/v) memiliki kemampuan gelasi yang optimal pada suhu 32°C serta tekstur dan sifat mukoadhesif yang baik³⁴.

Indrajeet G, et al., (2010), memformulasikan dan mengevaluasi gel *in situ* optalmik gatifloxacin menggunakan basis natrium alginat dan berbagai polimer mukoadhesif seperti poloxamer 407, carbopol 974P, dan *hydroxyethyl cellulose* (HEC). Mereka menguji efek gabungan dari dua variabel formulasi independen dalam persiapan gel *in situ* dengan menggunakan desain faktorial 3². Formulasi yang dikembangkan menunjukkan pelepasan obat yang berkelanjutan hingga 6 jam³⁵.

Sistem Gel *In Situ* Optalmik yang Diaktivasi Ion

Aparna B, et al., (2011), memformulasikan dan mengevaluasi gel *in situ* optalmik dorzolamide hidroklorida 2% (b/v) sebagai agen antiglaukoma. Natrium alginat konsentrasi 1% dan 2% (b/v) digunakan sebagai *gelling agent* dikombinasikan dengan *hydroxy propyl cellulose* konsentrasi 0,1%, 0,2%, dan 0,3% (b/v) sebagai agen penambah viskositas. Uji pelepasan obat secara *in vitro* menunjukkan bahwa kombinasi natrium alginat – HPC memiliki waktu tinggal di kornea lebih lama dibandingkan penggunaan natrium alginat atau HPC secara tunggal. Sediaan yang dibuat kemudian dievaluasi untuk uji difusi *in vitro*, viskositas dan isotonisitas. Sediaan efektif secara terapi, stabil dan memberikan pelepasan obat berkelanjutan selama 10 jam. Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan yang dikembangkan dapat menjadi alternatif selain sediaan oftalmik konvensional³⁶.

Sistem Gel *In Situ* Optalmik yang Diinduksi pH

Saikh A, et al., (2015), memformulasikan dan mengevaluasi gel *in situ* optalmik olopatadine hidroklorida sebagai antihistamin pada alergi konjungtivitis. Kombinasi basis yang digunakan adalah carbopol 974 dan HPMC E50LV sebagai agen penambah viskositas. Formula yang optimum terdiri dari carbopol 974 dengan konsentrasi 0,3% b/v dan HPMC E50LV dengan konsentrasi 1% w/v menghasilkan gel yang jernih, memiliki kapasitas gel yang baik, steril dan pelepasan obat lebih dari 6 jam. Formula tersebut menghasilkan gel yang jernih pada uji kejernihan dengan pH 7,4³⁷.

Lekhraj V, et al., (2010), meneliti gel *in situ* optalmik dari flurbiprofen, berdasarkan gelasi *in situ* yang diaktivasi ion dan diinduksi-pH. Gel *in situ* flurbiprofen dibuat dengan metode dispersi sederhana menggunakan natrium alginat dan karbopol bersama dengan HPMC dan kemudian dievaluasi untuk pH, kapasitas pembentuk gel, viskositas, isotonisitas, *in vitro* dan *in vivo*. Formulasi yang dikembangkan menunjukkan pelepasan obat yang berkelanjutan hingga 5 jam³⁸.

Kesimpulan

Sediaan gel *in situ* optalmik merupakan sediaan yang diberikan dalam bentuk cair kemudian bergeser ke dalam fase gel dengan tujuan meningkatkan waktu kontak dengan mata dan meningkatkan efektivitas obat. Polimer-polimer yang digunakan dalam pembuatan gel *in situ* optalmik dapat berubah fase menjadi gel karena adanya pemicu seperti suhu, ion, atau pH. Beberapa evaluasi terhadap gel *in situ* optalmik dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan yang dibuat telah memenuhi standar dan aman digunakan.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Allah SWT dan kepada keluarga yang telah mendukung penyelesaian artikel tinjauan ini.

Daftar pustaka

1. Anshul S, Renu S. A review on levofloxacin in Situ-Gel formulation. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(1):37-41.
2. Gupta H, Jain S, Mathur R, Mishra P, Mishra AK, Velpandian T. Sustained ocular drug delivery from a temperature and pH triggered novel in situ gel system. *Drug Deliv.* 2007;14(8):507-515. doi:10.1080/1071754070160642
3. Jünemann AGM, Chorągiewicz T, Ozimek M, Grieb P, Rejdak R. Drug bioavailability from topically applied ocular drops. Does drop size matter? *Ophthalmol J.* 2016;1(1):29-35. doi:10.5603/oj.2016.000
4. Shashank Nayak N, Sogali BS, Thakur RS. Formulation and evaluation of pH triggered in situ ophthalmic gel of Moxifloxacin hydrochloride. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4(2):452-459.
5. Saini R, Saini S, Singh G, Banerjee A. in Situ Gels- a New Trends in Ophthalmic Drug Delivery Systems. *Int J Pharma Sci Res.* 2015;6(5):886-890.
6. Kotreka UK, Davis VL, Adeyeye MC. Development of topical ophthalmic In Situ gelforming estradiol delivery system intended for the prevention of age-related cataracts. *PLoS One.* 2017;12(2):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0172306
7. Zafar A, Um J, Dm S. DESIGN AND EVALUATION OF IN-SITU OPHTHALMIC GEL CONTAINING CARBOPOL AND METHYLCELLULOSE AS VISCOSITY MODIFIER. 2010;9(1):17-21.
8. A.P. Patil*, A.A. Tagalpallewar, G.M. Rasve, A.V. Bendre PGK. A NOVEL OPHTHALMIC DRUG DELIVERY SYSTEM: IN-SITU GEL. *Int J Pharm Sci Res.* 2012;3(9):4432-4438. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.5(10).4432-3
9. Qi H, Chen W, Huang C, et al. Development of a poloxamer analogs/carbopol-based in situ gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin. *Int J Pharm.* 2007;337(1-2):178-187. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.12.038.
10. Balasubramaniam J, Kant S, Pandit JK. In vitro and in vivo evaluation of the Gelrite gellan gum-based ocular delivery system for indomethacin. *Acta Pharm.* 2003;53:251-261
11. Al-Kinani AA, Zidan G, Elsaied N, Seyfoddin A, Alani AWG, Alany RG. Ophthalmic gels: Past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:113-126. doi:10.1016/j.addr.2017.12.017
12. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, et al. Thermosensitive eyedrops containing platelet lysate for the treatment of corneal ulcers. *Int J Pharm.* 2012;426(1-2):1-6. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.12.059

13. Li P, Wang S, Chen H, et al. A novel ion-activated in situ gelling ophthalmic delivery system based on κ-carrageenan for acyclovir. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018;44(5):829-836. doi:10.1080/03639045.2017.1414232
14. Pandit JK, Bharathi D, Srinatha A, Ridhurkar DN, Singh S. Long acting ophthalmic formulation of indomethacin: Evaluation of alginate gel systems. *Indian J Pharm Sci.* 2007;69(1):37-40. doi:10.4103/0250-474X.32105
15. Alase P. Sustained ophthalmic delivery of gatifloxacin from In situ gelling system. *R C Doijad*, F V Manvi, V S N Malleswara Rao Prajaka Alase.* 2006;68(6):814-818.
16. Yassir Al-Bazzaz F, Al-Kotaji M. Ophthalmic in-situ sustained gel of ciprofloxacin, preparation and evaluation study. *Int J Appl Pharm.* 2018;10(4):153-161. doi:10.22159/ijap.2018v10i4.26885
17. Kanoujia J, Sonker K, Pandey M, Kymonil KM, Saraf SA. Formulation and characterization of a novel pH-triggered *in-situ* gelling ocular system containing Gatifloxacin. *Int Curr Pharm J.* 1970;1(3):43-49. doi:10.3329/icpj.v1i3.9661
18. Bhoyar BS, Agnihotrh V V., Bodhankar MM. A noval thermoreversible phase transition system with flux enhancers for ophthalmic application. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011;3(4):367-370.
19. Dhaval M, Devani J, Parmar R, Soniwala MM, Chavda J. Formulation, and optimization of microemulsion based sparfloxacin in-situ gel for ocular delivery: In vitro and ex vivo characterization. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;55(September 2019):101373. doi:10.1016/j.jddst.2019.101373
20. Patel A. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J Pharmacol.* 2013;2(2):47. doi:10.5497/wjp.v2.i2.47
21. Jones DS, Lawlor MS, David Woolfson A. Examination of the flow rheological and textural properties of polymer gels composed of poly(methylvinylether-comaleic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone): Rheological and mathematical interpretation of textural parameters. *J Pharm Sci.* 2002;91(9):2090-2101. doi:10.1002/jps.10195
22. Asasutjarit R, Thanasanchokpibull S, Fuongfuchat A, Veeranondha S. Optimization and evaluation of thermoresponsive diclofenac sodium ophthalmic in situ gels. *Int J Pharm.* 2011;411(1-2):128-135. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.054
23. Askarkar SS, Gupta KR. Design and Evaluation of Ophthalmic Delivery of Bepotastine Besilate From Eye Drop. *Pharm Methods.* 2016;7(2):104-111. doi:10.5530/phm.2016.7.16
24. Nayak K, Misra M. PEGylated microemulsion for dexamethasone delivery to posterior segment of eye. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2020;0(0):000. doi:10.1080/09205063.2020.1740964

25. Sirish Vodithala, Sadhna Khatry, Nalini Shastri MS. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THERMOREVERSIBLE OCULAR GELS OF KETOROLAC TROMETHAMINE. *Int J Biopharm.* 2010;1(1):39-45.
26. Kurniawansyah IS, Sulistyaningsih, Ramadhani N. The activity of dosage injection in gentamicin sulphate in NaCl and dextrose-NaCl infusion against bacillus subtilis ATCC 6633 and klebsiella pneumoniae ATCC 2357. *Int J Appl Pharm.* 2018;10(1):53-58. doi:10.22159/ijap.2018v10i1.21256
27. Abdul Malik P, S S. pH-induced in situ gelling system of an anti-infective drug for sustained ocular delivery. *J Appl Pharm Sci.* 2014;4(10):92-96. doi:10.7324/JAPS.2014.40117
28. Kaur LP, Garg R, Gupta GD. Development and evaluation of topical gel of minoxidil from different polymer bases in application of alopecia. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010;2(SUPPL. 3):43-47.
29. D S, Lahoti S. Formulation and Evaluation of Polyox / HPMC Based In Situ Gel Formulation for Levofloxacin hemihydrate Ophthalmic Delivery. *Int J Pharm Sci Invent.* 2014;4(6):38-43.
30. Balasingam R, Khan A, Thinakaran R. Formulation of in Situ Gelling System for Ophthalmic Delivery of Erythromycin. *Int J Students' Res Technol Manag.* 2017;5(3):01-08. doi:10.18510/ijsrmtm.2017.531
31. Yang Z, Peng H, Wang W, Liu T. Improved Texture Analysis for Hydrogel Characterization: Gel Cohesiveness, Adhesiveness, and Hardness. *J Appl Polym Sci.* 2010;116(5):2658-2667. doi:10.1002/app
32. Walewijk A, Cooper-White JJ, Dunstan DE. Adhesion measurements between alginate gel surfaces via texture analysis. *Food Hydrocoll.* 2008;22(1):91-96. doi:10.1016/j.foodhyd.2007.05.005
33. Ameeduzzafar, Imam SS, Bukhari SNA, Ali A. Preparation and evaluation of novel chitosan: gelrite ocular system containing besifloxacin for topical treatment of bacterial conjunctivitis: scintigraphy, ocular irritation and retention assessment. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2018;46(5):959-967. doi:10.1080/21691401.2017.1349779
34. Gratieri T, Gelfuso GM, Rocha EM, Sarmento VH, de Freitas O, Lopez RFV. A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;75(2):186-193. doi:10.1016/j.ejpb.2010.02.011
35. Gonjari ID, Karmarkar AB, Khade TS, Hosmani AH, Navale RB. Use of factorial design in formulation and evaluation of ophthalmic gels of gatifloxacin: Comparison of different mucoadhesive polymers. *Drug Discov Ther.* 2010;4(6):423-434.

36. Bhalerao A V, Singh SS. International Journal of Pharma and Bio Sciences IN SITU GELLING IN SITU GELLING OPHTHALMIC DRUG DELIVERY SYSTEM FOR GLAUCOMA. 2013;(April 2011).
37. Shaikh A, Farheen T, Shahi S. pH triggered in-situ gel: Formulation development and evaluation of in situ ophthalmic gel of olopatadine hydrochloride. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2015;35(1):180-185.
38. Verma L, Sakir M, Singh N, Mehra R, Mehan S. International Journal Of Pharma Professional ' s DEVELOPMENT OF PHASE CHANGE SOLUTIONS FOR OPHTHALMIC DRUG DELIVERY BASED ON ION ACTIVATED AND PH. 2010;1(October).