



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



## **Pertimbangan Penggunaan Polimer Responsif perubahan pH dan Suhu pada Formulasi Sediaan Topikal**

*Cecep Suhandi, Yoga Windhu Wardhana\**

Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jalan Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia

\*E-mail: [y.w.wardhana@unpad.ac.id](mailto:y.w.wardhana@unpad.ac.id)

(Submit 04/05/2023, Revisi 04/05/2023, Diterima 12/05/2023, Terbit 23/05/2023)

### **Abstrak**

Berbagai metode dan strategi modifikasi untuk pengembangan sediaan topikal telah banyak diterapkan, diantaranya pemanfaatan polimer pintar atau polimer yang responsif terhadap rangsangan menjadi alternatif solusi yang menjanjikan. Kontrol pelepasan terjadi akibat rangsangan lingkungan, yaitu pH dan suhu yang menjadi faktor utama pada penghantaran sediaan secara topikal. Tinjauan pustaka ini disusun dengan tujuan untuk mengetahui perkembangan terkini dari berbagai polimer responsif pada perubahan suhu dan pH dalam penghantaran sediaan obat secara topikal. Sebanyak 63 artikel yang diperoleh melalui pencarian pada database Scopus, PubMed, dan Google Scholar memenuhi kriteria sebagai literatur dalam menyusun artikel tinjauan pustaka ini. Hasil tinjauan mengindikasikan bahwa berbagai polimer yang dapat mengalami perubahan struktural terhadap perubahan suhu dan pH telah berhasil diaplikasikan dalam penghantaran berbagai sediaan zat aktif secara topikal. Suksesnya tujuan pengendalian ini diperoleh dari pertimbangan pemilihan polimer yang sesuai pada kemampuan transformasi polimer pada perubahan pH dan suhu spesifik dimana kondisi patologis kulit berlangsung.

**Kata kunci:** Polimer Responsif Stimulus, pH, Suhu, Kulit, Topikal

## Latar Belakang

Sistem pelepasan dari obat terkendali harus mampu memulai aksinya hanya spesifik terhadap kondisi fisiologis tertentu [1]. Kondisi fisiologis spesifik menjadi faktor utama dalam pengendalian pelepasan obat bergantung pada kebutuhan tempat dan waktu. Kebutuhan tempat pelepasan dapat diperoleh melalui sistem tertarget sedangkan pengaturan waktu dikendalikan melalui sistem modulasi temporal [2]. Strategi ini sesuai dengan patologi penyakit yang memiliki ritme dan akar penyebab spesifik. Maka, penghantaran terkendali haruslah memiliki sensitivitas yang baik sesuai terhadap kondisi patologi tertentu.

Pemanfaatan terhadap polimer yang mengalami transformasi untuk pelepasan obat menjadi solusi terbaik dalam meningkatkan kepercayaan [3]. Berbagai polimer yang bersifat *biodegradable* seperti turunan karbohidrat, protein, dan asam nukleat memiliki sensitivitas yang baik terhadap beberapa rangsangan lingkungan tertentu. Protein bagaikan suatu rangkaian mekanik yang memiliki sensor untuk mendeteksi rangsangan tertentu dan mampu mengaktifkan mode transformasi secara tidak langsung untuk melepaskan obat yang terdepotisasi [4]. Selain polimer alami yang bersifat *biodegradable*, kini banyak dikembangkan polimer sintetik yang dimodifikasi agar memiliki kepekaan sensorik [5]. Terminologi untuk penyebutan jenis polimer ini telah banyak digunakan, seperti *smart polymer* (polimer pintar) dan *stimuli-responsive polymer* (polimer sensitif stimulus). Sedikit perbedaan antara jenis polimer pintar dengan polimer sensitif stimulus (*stimuli-sensitive polymer*) dimana pada polimer sensitif stimulus hanya memerlukan sedikit rangsangan untuk memulai aksi transformasinya. Perubahan pada penggunaan polimer haruslah spesifik, yakni perubahan mampu terjadi dua arah dimana saat rangsangan mulai menghilang, transformasi pun kembali ke kondisi awal sebelum adanya rangsangan [4,5].

Rangsangan yang menjadi faktor pemicu transformasi ini kemudian dibagi menjadi dua jenis, yakni rangsangan internal dan eksternal [3,6]. Rangsangan internal mencakup kondisi yang mencakup aktivitas enzim tertentu serta kondisi pH lingkungan mikro dalam fisiologi tubuh, sedangkan rangsangan eksternal meliputi energi elektromagnetik, cahaya, dan *ultrasound* yang mampu menginduksi perubahan konformasi pada polimer penghantar [7]. Rangsangan bersifat internal bila bersumber dari sifat fisiologi manusia secara alami. Rangsangan internal umumnya tidak dapat dimanipulasi, namun modifikasi dapat dilakukan terhadap polimer yang digunakan sehingga mampu memberikan aksi transformasi sesuai dengan yang diharapkan. Adapun pada jenis rangsangan eksternal, pelepasan dapat dikendalikan sesuai dengan keinginan melalui pengaturan rangsangan yang diberikan kepada pasien [3,6]. Pelepasan obat dapat dikendalikan melalui pengaturan terhadap kekuatan rangsangan eksternal yang diberikan atau melalui pengaturan terhadap lokasi dimana rangsangan tersebut diberikan pada area tubuh [6].

Berdasarkan kebutuhan penggunaan polimer responsif stimulus dalam penghantaran

obat, penghantaran zat aktif topikal dengan aksi lokal menjadi perhatian utama [6]. Perlunya aksi lokal dari obat yang spesifik hanya diharapkan terjadi pada area yang bermasalah dapat diatasi dengan pemanfaatan polimer responsif stimulus. Kondisi lingkungan fisiologis khas dari bagian tubuh yang mengalami gangguan menjadi faktor utama dalam aplikasinya. Dari berbagai mekanisme stimulus yang dapat digunakan, stimulus perubahan suhu dan pH menjadi pilihan utama dan sederhana untuk pemanfaatan polimer responsif stimulus dalam penghantaran sediaan topikal [3,7]. Melihat besarnya potensi dari polimer responsif perubahan suhu dan pH dalam aplikasi sediaan topikal, maka disusunlah tinjauan pustaka ini. Tinjauan pustaka ini disusun untuk mempelajari perkembangan terkini mengenai pemanfaatan polimer responsif perubahan suhu dan pH dalam penghantaran zat aktif obat secara topikal.

## Metode

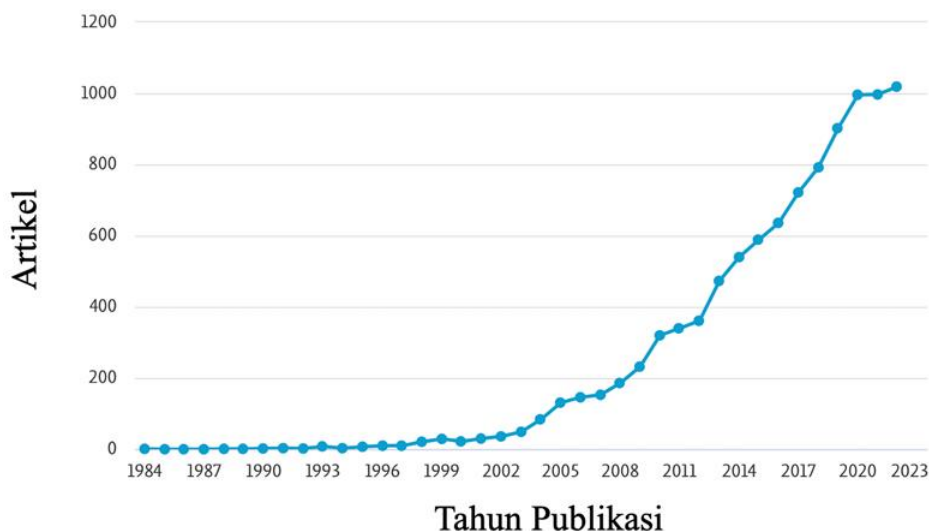
Penyusunan tinjauan pustaka ini dilakukan secara naratif terhadap artikel yang relevan. Pencarian dilakukan pada database artikel Scopus, PubMed, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel meliputi “Smart Polymer AND Topical”, “Polymer Responsive Stimuli AND Topical”, dan “Polymer Sensitive Stimuli AND Topical”. Pada pemilihan artikel, tidak digunakan batasan waktu tahun artikel terpublikasi untuk meningkatkan cakupan bahasan sesuai dengan tujuan peninjauan pustaka.

### *Karakteristik Kulit Manusia untuk Penerapan Sediaan Topikal berbasis Polimer Responsif Rangsangan*

Kulit manusia merupakan lapisan terluar dari susunan fisiologis manusia yang dapat berfungsi pula sebagai rute alternatif penghantaran obat disamping aplikasi per oral maupun parenteral. Keuntungan lainnya seperti kemudahan penggunaan sediaan obat akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaannya. Pertimbangan lainnya, penggunaan obat secara topikal banyak dikaitkan dengan efek samping sistemik yang lebih rendah. Selain itu, aplikasi obat secara topikal memberikan keunggulan tersendiri dalam pengobatan terlokalisasi [8]. Pelepasan hanya terlokalisasi pada area aplikasi sediaan dapat dicapai melalui penerapan strategi pelepasan terkendali yang dibantu polimer yang responsif terhadap rangsangan.

Pelepasan obat pada permukaan kulit bergantung pada karakteristik fisikokimia bahan aktif farmasi yang terkandung. Umumnya obat tidak akan mengalami permasalahan penetrasi jika memiliki berat molekul yang rendah (<500 Da), titik leleh rendah (<200°F), dan polaritas ideal (Log P berkisar pada nilai 1-3) [9,10]. Selain itu, pelepasan obat juga dipengaruhi oleh kondisi eksternal, baik secara alami maupun buatan. Sesuai sifat fisikokimia bahan aktif maka kecocokan dengan kondisi lingkungan berbeda-beda. Namun demikian, kondisi patologis di kulit sulit untuk dimodifikasi agar bersesuaian dengan zat aktif tersebut. Dengan demikian perlu penyesuaian lain yaitu melalui faktor formulasi, sehingga zat aktif dapat direkayasa agar pelepasannya terkendali pada kondisi lingkungan kulit atau rangsangan eksternal tertentu [11].

Berbagai strategi modifikasi merancang formulasi dibuat agar mampu menyesuaikan dengan kondisi lingkungan atau rangsangan dimaksud. Diantaranya melalui penggunaan perangkat eksternal seperti *ultrasound*, *microneedle*, tindakan laser, dan muatan listrik untuk menginduksi pelepasan obat dari sediaannya [12,13]. Akan tetapi, metode ini banyak menunjukkan kekurangan serta faktor keamanan yang lebih berisiko diantaranya potensi terhadap merusak struktur fisiologi kulit. Beberapa upaya telah banyak diusulkan untuk mengurangi risiko ini yakni diantaranya melalui efek peningkatan penetrasi obat melalui penambahan *penetration enhancer*. *Penetration enhancer* adalah bahan kimia yang secara efektif dapat menghilangkan resistensi penghalang stratum korneum [14]. Mereka memudahkan obat untuk mencapai aliran darah. Dengan berinteraksi dengan lipid antar sel melalui proses fisik seperti ekstraksi, fluidisasi, gangguan yang ditingkatkan, dan pemisahan fase, *penetration enhancer* dapat meningkatkan pengangkutan molekul obat kecil ke dalam kulit [15]. Namun penggunaan *enhancer*, juga memiliki keterbatasan, karena dapat mengganggu homeostasis kulit [16,17]. Kini, harapan terhadap modifikasi formulasi mengarah pada pemanfaatan polimer responsif rangsangan yang lebih bersifat *biodegradable*, *modifiable*, dan berkondisi spesifik [18]. Penelitian mengenai pemanfaatan jenis polimer yang responsif stimulus yang senantiasa mengalami peningkatan tren dari tahun ke tahun (Gambar 1) menjadi bukti nyata bahwa kebutuhan dalam informasi mengenai pemanfaatan jenis polimer ini, khususnya dalam penghantaran topikal sangatlah diperlukan. Melalui keunikan dari sifat fisiologis internal tubuh seperti pH dan suhu yang bervariasi, maka pemilihan polimer tepat yang responsif terhadap perubahan pH dan suhu menjadi prinsip utama dalam pemanfaatan polimer responsif stimulus dalam penghantaran obat terkendali.



**Gambar 1.** Tren penelitian mengenai polimer responsif stimulus: kecenderungan dalam publikasi. Data berasal dari Scopus [19]

#### *Polimer responsif pada perubahan pH untuk Topikal*

Pada umumnya kulit yang sehat akan memiliki pH yang relatif rendah pada kisaran nilai 4-6. Perubahan pada anatomis kulit yang diakibatkan oleh perubahan patologi kulit juga

mengubah kondisi lingkungan kulit, termasuk pH kulit [17,20]. Diantaranya, pada kondisi peradangan akibat allergen ataupun mikroorganisme dapat mengubah nilai pH kulit [21-27]. Dalam kondisi inflamatif ini, kulit akan memiliki pH yang berada pada kisaran nilai 7,1-7,3 [28]. Mengingat pada proses penyembuhan luka terjadi perubahan pH yang signifikan sesuai dengan tahapan proses penyembuhan luka, maka perubahan pH bersifat gradual mulai dari pH 5,7 hingga 7,6 [29]. Oleh karenanya, pemilihan jenis polimer sesuai kondisi patologis kulit diperlukan untuk memaksimalkan strategi formulasi pelepasan obat secara terkendali.

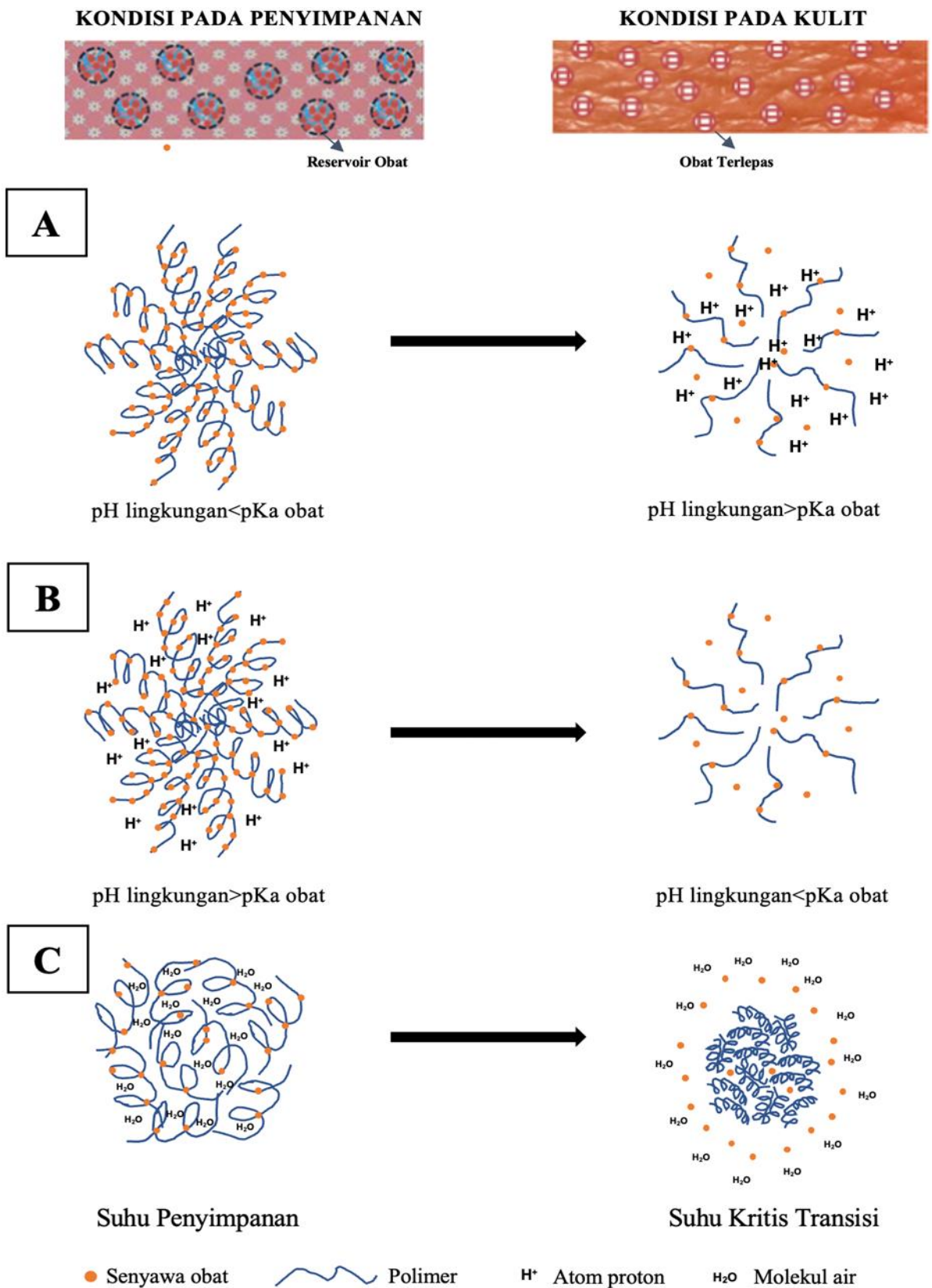
Polimer yang responsif terhadap pH bertransformasi sesuai tingkat kemampuannya dalam melepas dan menangkap proton dari lingkungan. Berikut ini contoh berbagai jenis polimer responsive perubahan pH beserta aplikasi penggunaannya secara topikal (Tabel 1).

**Tabel 1.** Polimer responsif perubahan pH beserta aplikasinya secara topikal

| Jenis Polimer                      | pH Transisi | Zat Aktif                                                                          | Penggunaan                               | Referensi |
|------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|
| Kitosan                            | 5,5-6,5     | Bleomisin                                                                          | Terapi kanker kulit                      | [30]      |
|                                    | ~6,0        | Kitosan                                                                            | Dermatitis atopik                        | [31]      |
|                                    | ~6,5        | Kitosan                                                                            | Pembalut luka                            | [32]      |
| N-(2-hidroksipropil) metakrilamida | ~6,5        | Deksametason                                                                       | Pengobatan inflamasi terlokalisasi       | [33]      |
| Eudragit E100                      | ~5,0        | Retinol                                                                            | Penghantaran sediaan kosmetik            | [34]      |
|                                    | ~7,4        | Piroksikam                                                                         | Penghantaran obat secara transdermal     | [35]      |
|                                    | ~5,0        | Metotreksat                                                                        | Terapi psoriasis                         | [36]      |
| Asam hialuronat                    | ~7,0        | Isoliquiritigenin                                                                  | Pengobatan lesi kulit secara transdermal | [37]      |
|                                    | ~7,0        | Luteolin                                                                           | Pengobatan psoriasis secara transdermal  | [38]      |
|                                    | ~4,6        | Vitamin A, D, dan E                                                                | Penyembuhan luka bakar                   | [39]      |
| CMC                                | 7,0-9,0     | Naringenin                                                                         | Dermatitis atopik                        | [40]      |
| Alginat                            | ~7,4        | Rifamisin dan <i>basic fibroblast growth factor (bFGF)</i>                         | Penyembuhan luka                         | [41]      |
| Poli(asam akrilat)                 | 6,7-7,9     | <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF)</i> | Penyembuhan luka                         | [42]      |

|                                                               |          |                            |                                                   |      |
|---------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|---------------------------------------------------|------|
|                                                               | ~8,0     | Hidrogel poli asam akrilat | Penanganan luka kronis                            | [43] |
|                                                               | 7,0-10,0 | Hidrogel poli asam akrilat | Antibakteri pada luka                             | [44] |
| Poli(asam metakrilat)                                         | ~5,0     | Prednisolon                | Penghantaran obat secara transdermal              | [45] |
|                                                               | ~5,0     | Liposom                    | Penghantaran sediaan kosmetik                     | [46] |
| Poli(asam maleat)                                             | 5,5-7,5  | Terbinafin                 | Penghantaran obat secara lokal transdermal        | [47] |
| Poli(asam itanoat)                                            | 3,85-7,4 | Ion perak (Ag)             | Penanganan infeksi bakteri pada kulit             | [48] |
| <i>p</i> (DMAEMA)- <i>b</i> - <i>p</i> (DMAEMA-co-BMA-co-PAA) | ~4,1     | Fluorescein                | Penghantaran obat secara oral biofilm             | [49] |
| Ko-polimer jaringan poliakrilamid dan asam metakrilat         | 6,0-10,0 | Tobramisin                 | Penghantaran transdermal pada luka infeksi kronis | [50] |

Jenis polimer yang responsif pada perubahan pH dikategorikan ke dalam jenis polimer anionik dan polimer kationik. Adapun polimer nonionik tidak termasuk ke dalam polimer yang responsif terhadap perubahan pH karena tidak memiliki kemampuan baik dalam menerima maupun mendonorkan proton ( $H^+$ ) [52]. Polimer anionik memiliki ciri khas pada gugus fungsi yang dominan merupakan gugus karboksilat ( $-COOH$ ). Polimer anionik juga memiliki karakteristik nilai pKa berkisar pada nilai mendekati empat [47]. Adapun polimer kationik ditandai dengan gugus amina ( $-NH_3$ ) yang dominan. Nilai pKa dari polimer kationik umumnya berada pada sekitaran nilai 6,5 [48]. Peran penghantaran zat aktif pada kedua jenis polimer ini terjadi akibat induksi dari proton ( $H^+$ ) di lingkungan yang mengubah konformasi polimer [52]. Adapun gambaran mengenai mekanisme pelepasan obat dari matriks polimer anionik dan kationik akibat perubahan pH dapat dilihat pada Gambar 2A dan 2B secara berturut-turut.



*Polimer responsif pada perubahan Suhu untuk Topikal*

Mekanisme pelepasan obat yang terjadi pada polimer responsif perubahan suhu bergantung pada suhu kritis transisi yang mampu melepaskan kandungan air yang terperangkap bersamaan dengan kandungan zat aktif obat (Gambar 2C). Berbagai polimer termoresponsif dikembangkan dalam bentuk sediaan hidrogel atau nanogel, untuk penghantaran obat yang dikontrol oleh suhu melalui rute kulit terangkum dalam Tabel 2.

**Tabel 2.** Polimer responsif perubahan Suhu beserta aplikasinya secara topikal

| Jenis Polimer               | Suhu Transisi | Zat Aktif                                                                   | Penggunaan                                            | Referensi |
|-----------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| Kitosan                     | 32-38°C       | Deksketoprofen                                                              | Pelepasan obat terkendali pada penanganan nyeri lokal | [53]      |
| Kitosan-Gelatin             | 34 °C         | 5-fluorourasil                                                              | Penghantaran obat berskala nano pada kulit            | [54]      |
| Poloksamer                  | ~25°C         | Paromomisin                                                                 | Pengobatan Leishmania                                 | [55]      |
|                             | 37 °C         | Hidrogel poloksamer                                                         | Dermatitis atopik                                     | [56]      |
|                             | 37 °C         | Fluorokrom                                                                  | Inflamasi pada kulit dan penyembuhan luka             | [57]      |
|                             | 32 °C         | Asetamidofenol dan etorikoksib                                              | Luka bakar                                            | [58]      |
|                             | 32-42 °C      | Ciprofloksasin dan deksametason                                             | Pengobatan otitis media                               | [59]      |
| Poli(N-isopropilakrilamida) | 30-34 °C      | Nanopartikel emas                                                           | Pembalutan luka                                       | [60]      |
|                             | 35-36 °C      | Vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF) | Penyembuhan luka                                      | [42]      |
|                             | ~41 °C        | Dye (Atto Oxa12 ester)                                                      | Peningkat penetrasi obat                              | [61]      |

|                                                 |        |                                |                                                             |      |
|-------------------------------------------------|--------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|
|                                                 | ~32 °C | Luteolin                       | Terapi Psoriasis                                            | [38] |
| Poli(N-isopropilmetakrilamid)                   | 34 °C  | Asetamidofenol dan etorikoksib | Peningkat penetrasi obat                                    | [58] |
| Poli(etil glisidil eter-ko-metil glisidil eter) | ~34 °C | Eudragit E                     | Pengobatan pada inflamasi kulit                             | [62] |
| Poli(etilen glikol) metakrilat                  | >35 °C | Liposom                        | Penghantaran kosmetik                                       | [46] |
| Poli(N-vinil kaprolaktam)                       | 35 °C  | Curcumin                       | Penghantaran obat secara transdermal untuk penanganan nyeri | [63] |

## Kesimpulan

Kulit menjadi salah satu pintu alternatif dalam penghantaran bahan aktif obat, terutama pada patologi terlokalisasi. Rintangan utama pada peluang ini akibat sulitnya mengakses permukaan kulit serta mengatur agar pelepasan dapat optimal terjadi pada area kontak. Sistem penghantaran melalui pelepasan terkendali obat dengan menggunakan polimer yang responsif terhadap rangsangan berpotensi mengatasi permasalahan tersebut. Uraian diatas menunjukkan pemanfaatan polimer yang responsif terhadap rangsangan ke dalam bentuk sediaan nanogel ataupun hidrogel untuk mengendalikan pelepasan obat sesuai rangsangan dari kondisi lingkungan dan patologi kulit.

Jenis rangsangan eksternal yang digunakan untuk mengatur peran polimer dalam penghantaran topikal adalah kemampuan perubahan terhadap pH dan suhu (termoregulasi). Untuk menyesuaikan kondisi kulit pada setiap jenis patologis penyakit berbeda-beda, maka pemilihan jenis polimer harus didasarkan pada kemampuannya untuk merespon perubahan kondisi lingkungan pH maupun suhu. Kemajuan dalam eksplorasi dan pemanfaatan polimer pintar ini diharapkan mampu menjadi solusi dalam permasalahan penghantaran obat secara topikal.

## Daftar Pustaka

1. Li, J.; Mooney, D.J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater.* **2016**, *1*, 16071.
2. Qiu, Y.; Park, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *53*, 321–39
3. Kost, J.; Langer, R. Responsive polymeric delivery systems *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *46* 125–48

4. Galaev, I.Y.; Mattiasson, B. 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine *Trends Biotechnol.* **1999**, 17 335–40
5. Kumar, A.; Srivastava, A.; Galaev, I.Y.; Mattiasson, B. Smart polymers: physical forms and bioengineering applications *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32 1205–37
6. Schmal-johann, B. Thermo- and pH- responsive polymers in drug delivery *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2006**, 58 1655–70
7. Wells, C.M.; Harris, M.; Choi, L.; Murali, V.P.; Guerra, F.D.; Jennings, J.A. Stimuli-Responsive Drug Release from Smart Polymers. *J Funct Biomater.* **2019**, 10, 34.
8. Javadzadeh, Y.; Azharshekoufeh Bahari, L. Therapeutic Nanostructures for Dermal and Transdermal Drug Delivery. In *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*; Elsevier: Oxford, UK, 2017; pp. 131–146. ISBN 978-0-323-52727-9.
9. Bos, J.D.; Meinardi, M.M.H.M. The 500 Dalton Rule for the Skin Penetration of Chemical Compounds and Drugs: The 500 Dalton Rule for Skin Penetration of Chemical Compounds and Drugs. *Exp. Dermatol.* **2000**, 9, 165–169.
10. Hadgraft, J. Skin Deep. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, 58, 291–299.
11. Ahmad, U.; Ahmad, Z.; Khan, A.; Akhtar, J.; Singh, S.; Ahmad, F. Strategies in Development and Delivery of Nanotechnology Based Cosmetic Products. *Drug Res.* **2018**, 68, 545–552.
12. Alkilani, A.; McCrudden, M.T.; Donnelly, R. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics* **2015**, 7, 438–470.
13. Ramadon, D.; McCrudden, M.T.C.; Courtenay, A.J.; Donnelly, R.F. Enhancement Strategies for Transdermal Drug Delivery Systems: Current Trends and Applications. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2021**.
14. Barry, B.W. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *JCR*, **1987**, 6, 85-97.
15. Moghadam, S.H.; Saliq, E.; Wettig, S.D.; Dong, C.; Ivanova, M.V.; Huzil, J.T.; Foldvari, M. Effect of Chemical Permeation Enhancers on Stratum Corneum Barrier Lipid Organizational Structure and Interferon Alpha Permeability. *Mol. Pharmaceutics*, **2013**, 10, 2248–2260.
16. Dhamecha, D.; Rajendra, V.; Rathi, A.; Ghadlinge, S.; Saifee, M.; Dehghan, M. Physical Approaches to Penetration Enhancement. *Int. J. Health Res.* **2011**, 3, 57–70.
17. Draelos, Z.K. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*; Wiley Blackwell: Oxford, UK, 2016; ISBN 978-1-118-65546-7.

18. Kováčik, A.; Kopecná, M.; Vávrová, K. Permeation Enhancers in Transdermal Drug Delivery: Benefits and Limitations. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2020**, *17*, 145–155.
19. Scopus—Analyze Search Results. Available online: <https://www.scopus.com/term/analyzer.uri?sid=eccbd060cb4b915e1349f6c38e2014b6&origin=resultslist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28polymer+responsive+stimuli%29&sort=cp-f&sdt=cl&sot=b&sl=41&count=9854&analyzeResults=Analyze+results&cluster=scopubyr%2c%222023%22%2cf&txGid=8eaae18fe576ea237c92180d4a3f900a> (accessed on 5 February 2023).
20. Lambers, H.; Piessens, S.; Bloem, A.; Pronk, H.; Finkel, P. Natural Skin Surface PH Is on Average below 5, Which Is Beneficial for Its Resident Flora. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2006**, *28*, 359–370.
21. Rippke, F.; Schreiner, V.; Doering, T.; Maibach, H.I. Stratum Corneum PH in Atopic Dermatitis: Impact on Skin Barrier Function and Colonization with Staphylococcus Aureus. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2004**, *5*, 217–223.
22. Danby, S.G.; Cork, M.J. pH in Atopic Dermatitis. In *Current Problems in Dermatology*; Surber, C., Abels, C., Maibach, H., Eds.; S. Karger AG: Basel, Switzerland, 2018; Volume 54, pp. 95–107. ISBN 978-3-318-06384-4.
23. Eberlein-König, T.; Schäfer, J.; Huss, B. Skin Surface PH, Stratum Corneum Hydration, Trans-Epidermal Water Loss and Skin Roughness Related to Atopic Eczema and Skin Dryness in a Population of Primary School Children: Clinical Report. *Acta Derm. Venereol.* **2000**, *80*, 188–191.
24. Sparavigna, A.; Setaro, M.; Gualandri, V. Cutaneous PH in Children Affected by Atopic Dermatitis and in Healthy Children: A Multicenter Study. *Skin Res. Technol.* **1999**, *5*, 221–227.
25. Seidenari, S.; Francomano, M.; Mantovani, L. Baseline Biophysical Parameters in Subjects with Sensitive Skin. *Contact Dermat.* **1998**, *38*, 311–315.
26. Runeman, J.; Faergemann, O.; Larkö, B. Experimental Candida Albicans Lesions in Healthy Humans: Dependence on Skin PH. *Acta Derm. Venereol.* **2000**, *80*, 421–424.
27. Schürer, N. pH and Acne. In *Current Problems in Dermatology*; Surber, C., Abels, C., Maibach, H., Eds.; S. Karger AG: Basel, Switzerland, 2018; Volume 54, pp. 115–122. ISBN 978-3-318-06384-4.
28. Bullock, A.J.; Garcia, M.; Shepherd, J.; Rehman, I.; Sheila, MN. Bacteria induced pH changes in tissue-engineered human skin detected non-invasively using Raman confocal spectroscopy. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2020**, *55*, 158–171.

29. Schneider, L.A.; Korber, A.; Grabbe, S.; Dissemond, J. Influence of PH on Wound-Healing: A New Perspective for Wound-Therapy? *Arch. Dermatol. Res.* **2007**, *298*, 413–420.
30. Sahu, P.; Kashaw, S.K.; Kushwah, V.; Sau, S.; Jain, S.; Iyer, A.K. PH Responsive Biodegradable Nanogels for Sustained Release of Bleomycin. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4595–4613.
31. Jung, S.-M.; Yoon, G.H.; Lee, H.C.; Jung, M.H.; Yu, S.I.; Yeon, S.J.; Min, S.K.; Kwon, Y.S.; Hwang, J.H.; Shin, H.S. Thermodynamic Insights and Conceptual Design of Skin-Sensitive Chitosan Coated Ceramide/PLGA Nanodrug for Regeneration of Stratum Corneum on Atopic Dermatitis. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 18089.
32. Zhu, L.; Bratlie, K.M. PH Sensitive Methacrylated Chitosan Hydrogels with Tunable Physical and Chemical Properties. *Biochem. Eng. J.* **2018**, *132*, 38–46.
33. Libánská, A.; Randárová, E.; Lager, F.; Renault, G.; Scherman, D.; Etrych, T. Polymer Nanomedicines with Ph-Sensitive Release of Dexamethasone for the Localized Treatment of Inflammation. *Pharmaceutics*. **2020**, *12*, 700.
34. Klee, S.K.; Farwick, M.; Lersch, P. Triggered Release of Sensitive Active Ingredients upon Response to the Skin's Natural PH. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2009**, *338*, 162–166.
35. Qindeel, M.; Ahmed, N.; Sabir, F.; Khan, S.; Ur-Rehman, A. Development of novel pH-sensitive nanoparticles loaded hydrogel for transdermal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* **2019**, *45*, 629-641.
36. Asad, M.I.; Khan, D.; Rehman, A.U.; Elaissari, A.; Ahmed, N. Development and In Vitro/In Vivo Evaluation of pH-Sensitive Polymeric Nanoparticles Loaded Hydrogel for the Management of Psoriasis. *Nanomaterials (Basel)*. **2021**, *11*, 3433.
37. Kwon, S.S.; Kong, B.J.; Park, S.N. Physicochemical Properties of PH-Sensitive Hydrogels Based on Hydroxyethyl Cellulose–Hyaluronic Acid and for Applications as Transdermal Delivery Systems for Skin Lesions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *92*, 146–154.
38. Kim, A.R.; Lee, S.L.; Park, S.N. Properties and in Vitro Drug Release of PH- and Temperature-Sensitive Double Cross-Linked Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Hyaluronic Acid/Poly (N-Isopropylacrylamide) for Transdermal Delivery of Luteolin. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *118*, 731–740.
39. Soriano-Ruiz, J.L.; Calpena-Campmany, A.C.; Silva-Abreu, M.; Halbout-Bellowa, L.; Bozal-de Febrer, N.; Rodríguez-Lagunas, M.J.; Clares-Naveros, B. Design and Evaluation of a Multifunctional Thermosensitive Poloxamer-Chitosan-Hyaluronic Acid Gel for the Treatment of Skin Burns. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *142*, 412–422.

40. Park, S.H.; Shin, H.S.; Park, S.N. A Novel PH-Responsive Hydrogel Based on Carboxymethyl Cellulose/2-Hydroxyethyl Acrylate for Transdermal Delivery of Naringenin. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *200*, 341–352.
41. Shi, M.; Zhang, H.; Song, T.; Liu, X.; Gao, Y.; Zhou, J.; Li, Y. Sustainable Dual Release of Antibiotic and Growth Factor from PH-Responsive Uniform Alginate Composite Microparticles to Enhance Wound Healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 22730–22744.
42. Banerjee, I.; Mishra, D.; Das, T.; Maiti, T.K. Wound PH-Responsive Sustained Release of Therapeutics from a Poly(NIPAAm-Co- AAc) Hydrogel. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2012**, *23*, 111–132.
43. Koehler, J.; Wallmeyer, L.; Hedtrich, S.; Goepferich, A.M.; Brandl, F.P. PH-Modulating Poly(Ethylene Glycol)/Alginate Hydrogel Dressings for the Treatment of Chronic Wounds. *Macromol. Biosci.* **2017**, *17*, 1600369.
44. Zhu, J.; Han, H.; Ye, T.-T.; Li, F.-X.; Wang, X.-L.; Yu, J.-Y.; Wu, D.-Q. Biodegradable and PH Sensitive Peptide Based Hydrogel as Controlled Release System for Antibacterial Wound Dressing Application. *Molecules* **2018**, *23*, 3383.
45. Mavuso, S.; Marimuthu, T.; Kumar, P.; Kondiah, P.P.D.; du Toit, L.C.; Choonara, Y.E.; Pillay, V. In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Evaluation of a Dual PH/Redox Responsive Nanoliposomal Sludge for Transdermal Drug Delivery. *J. Pharm. Sci.* **2018**, *107*, 1028–1036.
46. Yamazaki, N.; Sugimoto, T.; Fukushima, M.; Teranishi, R.; Kotaka, A.; Shinde, C.; Kumei, T.; Sumida, Y.; Munekata, Y.; Maruyama, K.; et al. Dual-Stimuli Responsive Liposomes Using PH- and Temperature-Sensitive Polymers for Controlled Transdermal Delivery. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1507–1518.
47. Şen, M.; Uzun, C.; Güven, O. Controlled Release of Terbinafine Hydrochloride from PH Sensitive Poly(Acrylamide/Maleic Acid) Hydrogels. *Int. J. Pharm.* **2000**, *203*, 149–157.
48. Vuković, J.S.; Perić-Grujić, A.A.; Mitić-Culafić, D.S.; Božić-Nedeljković, B.D.; Tomić, S.L. Antibacterial Activity of PH-Sensitive Silver(I)/Poly(2-Hydroxyethyl Acrylate/Itaconic Acid) Hydrogels. *Macromol. Res.* **2020**, *28*, 382–389.
49. Zhou, J.; Horev, B.; Hwang, G.; Klein, M.I.; Koo, H.; Benoit, D.S. Characterization and optimization of pH-responsive polymer nanoparticles for drug delivery to oral biofilms. *J Mater Chem B.* **2016**, *4*, 3075-3085.
50. Jiang, H.; Ochoa, M.; Waimin, J.F.; Rahimi, R.; Ziaie, B. A pH-regulated drug delivery dermal patch for targeting infected regions in chronic wounds. *Lab Chip.* **2019**, *19*, 2265-2274.
51. Annegarn, M.; Dirksen, M.; Hellweg, T. Importance of pH in Synthesis of pH-Responsive Cationic Nano- and Microgels. *Polymers* **2021**, *13*, 827.

52. Dong, P.; Sahle, F.F.; Lohan, S.B.; Saeidpour, S.; Albrecht, S.; Teutloff, C.; Bodmeier, R.; Unbehauen, M.; Wolff, C.; Haag, R.; et al. PH-Sensitive Eudragit® L 100 Nanoparticles Promote Cutaneous Penetration and Drug Release on the Skin. *J. Control Release* **2019**, *295*, 214–222.
53. Castillo-Henríquez, L.; Sanabria-Espinoza, P.; Murillo-Castillo, B.; Montes de Oca-Vásquez, G.; Batista-Menezes, D.; Calvo-Guzmán, B.; Ramírez-Arguedas, N.; Vega-Baudrit, J. Topical Chitosan-Based Thermo-Responsive Scaffold Provides Dexketoprofen Trometamol Controlled Release for 24 h Use. *Pharmaceutics*. **2021**, *13*, 2100.
54. Nawaz, A.; Ullah, S.; Alnuwaiser, M.A.; Rehman, F.U.; Selim, S.; Al Jaouni, S.K.; Farid, A. Formulation and Evaluation of Chitosan-Gelatin Thermosensitive Hydrogels Containing 5FU-Alginate Nanoparticles for Skin Delivery. *Gels* **2022**, *8*, 537.
55. Brugués, A.P.; Naveros, B.C.; Calpena Campmany, A.C.; Pastor, P.H.; Saladrigas, R.F.; Lizandra, C.R. Developing Cutaneous Applications of Paromomycin Entrapped in Stimuli-Sensitive Block Copolymer Nanogel Dispersions. *Nanomedicine* **2015**, *10*, 227–240.
56. Wang, W.-Y.; Hui, P.; Wat, E.; Ng, F.; Kan, C.-W.; Lau, C.; Leung, P.-C. Enhanced Transdermal Permeability via Constructing the Porous Structure of Poloxamer-Based Hydrogel. *Polymers* **2016**, *8*, 406.
57. Rancan, F.; Giulbudagian, M.; Jurisch, J.; Blume-Peytavi, U.; Calderón, M.; Vogt, A. Drug Delivery across Intact and Disrupted Skin Barrier: Identification of Cell Populations Interacting with Penetrated Thermoresponsive Nanogels. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, *116*, 4–11.
58. Indulekha, S.; Arunkumar, P.; Bahadur, D.; Srivastava, R. Thermoresponsive Polymeric Gelatin On-Demand Transdermal Drug Delivery System for Pain Management. *Mater. Sci. Eng. C* **2016**, *62*, 113–122.
59. Shau, P.A.; Dangre, P.V.; Potnis, V.V. Formulation of Thermosensitive in situ Otic Gel for Topical Management of Otitis Media. *Indian J Pharm Sci.* **2015**, *77*, 764-770.
60. Arafa, M.G.; El-Kased, R.F.; Elmazar, M.M. Thermoresponsive Gels Containing Gold Nanoparticles as Smart Antibacterial and Wound Healing Agents. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 13674.
61. Osorio-Blanco, E.R.; Rancan, F.; Klossek, A.; Nissen, J.H.; Hoffmann, L.; Bergueiro, J.; Riedel, S.; Vogt, A.; Rühl, E.; Calderón, M. Polyglycerol-Based Thermoresponsive Nanocapsules Induce Skin Hydration and Serve as a Skin Penetration Enhancer. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 30136–30144.

62. Lin, S.-Y.; Chen, K.-S.; Run-Chu, L. Design and Evaluation of Drug-Loaded Wound Dressing Having Thermoresponsive, Adhesive, Absorptive and Easy Peeling Properties. *Biomaterials* **2001**, 22, 2999–3004.
63. Pham, L.; Dang, L.H.; Truong, M.D.; Nguyen, T.H.; Le, L.; Le, V.T.; Nam, N.D.; Bach, L.G.; Nguyen, V.T.; Tran, N.Q. A Dual Synergistic of Curcumin and Gelatin on Thermal-Responsive Hydrogel Based on Chitosan-P123 in Wound Healing Application. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, 117, 109183

