

Étude de l'influence des facteurs de formulation sur les propriétés viscoélastiques d'un gel à base de Carbopol

Abdelkader Hadj Sadok¹, Nadji Moulai-Mostefa*² & Arezki Bouda³

¹ LAFPC, Université Saad Dahleb, BP. 270 Route de Soumaa, 09000 – Blida, Algeria

² LME, Université de Médéa, Ain D'Heb, 26001 Médéa, Algérie

³ CRD-SAIDAL, 35, Av. Ben Youcef Khettab, BP.09F, Mohammadia, Alger, Algérie

Révisé le 22/11/2012

Accepté le 10/12/2012

ملخص

Carbopol عبارة عن بوليمر غالبا ما يستخدم المعدل للزوجة وعامل استقرار في صياغة المستحضرات الصيدلانية ومستحضرات التجميل. يستعمل في شكل هلام، مع السواغات الأخرى لإعطاء الناتج مظهر نصف صلب. خصائصه الريولوجية، من حيث الاتساق والتماسك حساسة للغاية لعوامل الصياغة، تركيز البوليمر و عملية التصنيع كدرجة الحرارة وسرعة التحريك. وبالتالي، اقترح في سياق هذا العمل دراسة عوامل التحكم المختلفة والمتعلقة بعملية الصياغة وتحديد تأثيرها على خصائص اللزوجة المطاطية.

الكلمات المفتاحية: Carbopol - جل - صياغة - التفاعلات - لزوجة مطاطية - مخطط تجريبي

Résumé

Le carbopol est un polymère souvent utilisé comme agent viscosifiant et stabilisant dans la formulation des produits pharmaceutiques et cosmétiques. Il est introduit sous forme de gel, avec les autres excipients pour conférer au produit l'aspect semi-solide. Ses propriétés rhéologiques, en matière de consistance et de cohésion, sont très sensibles aux facteurs de formulation, à la concentration du carbopol et au procédé de fabrication à savoir, la température et la vitesse d'agitation. Ainsi, on s'est proposé dans le cadre de ce travail d'effectuer une étude de débroussaillage des différents facteurs de contrôle liés au procédé de formulation, en déterminant leur influence sur les caractéristiques viscoélastiques.

Mots clés : Carbopol – Gel – Formulation – Interactions – Viscoélasticité – Plans d'expériences.

Abstract

Carbopol is a polymer often used as viscosifying and stabilizing agent in the pharmaceutical and cosmetic product formulations. It is introduced in the form of a gel, with the others ingredients to confer a semi-solid aspect to the product. Its rheological properties, such as consistency and cohesion, are very sensitive to the formulation factors, carbopol concentration and manufacturing processes, such as temperature and stirring velocity. Thus, the aim of this work is to investigate the effects of controlling factors on the viscoelastic properties of a gel formulated with carbopol.

Keywords: Carbopol – Gel – Formulation – Interactions – Viscoelasticity – Experimental design.

*Auteur correspondant : moulai_nadji@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

Les dispersions aqueuses de polymères sont employées intensivement comme agents épaississants dans les produits cosmétiques et pharmaceutiques pour améliorer leurs propriétés rhéologiques [1, 2]. Les épaississants réticulés peuvent former un réseau structuré de microgel dans les solutions. Ces dispersions peuvent être également utilisées comme plateformes dans la formulation des médicaments à libération prolongée [3-5]. En outre, le réseau de microgel peut résister à l'effort physiologique provoqué par le mouvement de corps ou de la peau et peut adopter la forme du domaine d'application [3].

Les polymères de carbopol sont synthétiques, de structure linéaire, enroulée ou déroulée et sont classés parmi les polymères thermoplastiques. Ce sont des polymères d'acide acrylique de masse moléculaire élevée, réticulés avec les éthers polyalcoyloxyliques de sucres ou de polyalcools [6]. Ils sont par ailleurs, susceptibles de former des gels en solution aqueuse grâce à leur propriété d'hydrophilie. Toutefois, il s'avère que les propriétés mécaniques de ce gel, en matière de consistance et de cohésion au niveau de sa structure, sont très sensibles aux paramètres du procédé de fabrication [7].

Au niveau de la mise en œuvre de la fabrication d'un gel à base de carbopol, deux étapes peuvent être critiques si elles ne sont pas bien maîtrisées [8]. La première étape consiste en l'hydratation du carbomère qui permet le passage de l'état poudre, où la structure se trouve sous une forme enroulée très serrée de faible volume, à l'état hydraté, où le polymère commence progressivement à se dérouler et prendre du volume. Durant cette étape, le carbomère va devenir de plus en plus sensible aux contraintes mécaniques. La deuxième étape consiste en la neutralisation (étape de gélification) qui permet de former des charges négatives le long de la chaîne et, qui provoquent des forces répulsives et continuent à dérouler la structure du polymère avec augmentation de volume et de viscosité. Par conséquent, la caractérisation approfondie du comportement d'écoulement de ces systèmes en fonction de la neutralisation et de la concentration en polymère est essentielle pour évaluer les capacités des polymères de carbopol à se gélifier pour une gamme des valeurs de pH. Pour cela, on utilise des bases, telles que l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de

sodium ou l'éthylamine [8].

En raison de leur importance primordiale, les propriétés rhéologiques des gels de carbopol ont été intensivement étudiées en fonction de la concentration du polymère, du pH, et de la densité de réticulation [9-11]. Ainsi, les gels de carbopol ont été considérés comme des modèles de fluides rhéologiques essentiellement pour l'étude de la viscoplasticité. Thorgeirsdottir *et al.* [12] ont mesuré les propriétés viscoélastiques des hydrogels à base de carbopol pour applications pharmaceutiques. Ils ont démontré que ces gels se comportent comme des solides viscoélastiques. Andrews *et al.* [13] ont montré que dans ce type de systèmes, la libération de principes actifs contenus dans la matrice du gel dépend de la structure rhéologique et donc des propriétés viscoélastiques.

La plupart des études ont employé l'eau comme dissolvant. Cependant, il faut noter que le choix du solvant est important parce que les dissolvants, comme la glycérine ou le propylène glycol, peuvent modifier les caractéristiques de liaison d'hydrogène entre l'eau, le dissolvant et le polymère, affectant de ce fait le gonflement et les propriétés viscoélastiques [14].

Ainsi, notre propos est de voir comment peuvent influencer les paramètres du procédé de fabrication, en l'occurrence, sur les propriétés rhéologiques des gels à base de carbopol 940. Pour obtenir des informations sur le comportement visqueux et élastique aussi bien que la microstructure des gels topiques, des mesures de viscoélasticité ont été réalisées. Pour aboutir à cet objectif, une stratégie expérimentale s'appuyant sur la méthode des plans d'expérience a été utilisée.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Produits utilisés

Le carbopol 940 utilisé est une poudre blanche, hygroscopique, avec un poids moléculaire de 4.10^6 g.mol⁻¹. Il provient de chez Fluka. L'EDTANa₂ est de l'acide éthylène diamino-tétracéptique qui se présente sous forme de poudre blanche cristallisée, soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther. On l'utilise comme agent de conservation contre la contamination du gel. Les autres ingrédients sont de grade analytique et proviennent de chez Fluka.

2.2 Préparation des gels

On prépare une solution d'EDTANa₂ à 0.05% et on y ajoute 5 à 100 ml d'eau purifiée. On disperse la quantité de carbopol lentement sous agitation, en positionnant l'axe d'agitateur à un angle de 30° pendant 15 min. Durant cette étape, on obtient une dispersion ayant un pH acide (2-3) et une viscosité faible. Après avoir effectué le débullage de la dispersion, on lui ajoute une solution de NaOH à 180 g.L⁻¹ sous agitation (entre 100 et 500 tr/min) et on titre alors pour augmenter le pH du gel et le maintenir à une valeur neutre. L'agitateur utilisé pour la préparation des gels est de marque Hydolphe RZR 2050.

2.3 Méthodes d'analyse

Les mesures rhéologiques sont réalisées à l'aide d'un rhéomètre rotatif oscillant de marque Physica Rheolab MCR 300, relié à un thermostat, où la température est fixée à 20°C. Ce rhéomètre est piloté par un micro-ordinateur qui permet la saisie et l'analyse des résultats d'étude. La mesure du pH se fait directement sur le gel avec un pH-mètre à électrode spéciale pour les formes pâteuses. Il est de type pH/ion meter pMX 2000 (WTW).

2.4 Planification des expériences

La démarche adoptée dans ce travail est basée sur la planification des expériences. Le recours à cette méthode des plans d'expériences permet d'obtenir des modèles prévisionnels des réponses étudiées, ainsi que les conditions optimales, et ce avec un minimum d'essais et un maximum de crédibilité [15]. Compte tenu de l'objectif visé par cette étude, à savoir la détermination des effets de trois constituants, la stratégie de planification expérimentale la plus adéquate repose sur une modélisation en surface de réponse, par un modèle d'ordre 2 tenant compte de toutes les interactions entre les facteurs.

$$Y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_1^2 + a_5 X_2^2 + a_6 X_3^2 + a_7 X_1 X_2 + a_8 X_1 X_3 + a_9 X_2 X_3 \quad (1)$$

Où Y est la réponse et représente les paramètres rhéologiques et en particulier le module viscoélastique de conservation (G'_o). X₁, X₂ et X₃ sont des facteurs sans dimension, compris entre -1 et 1 et sont associés à la concentration en carbopol : [0.5-2] % m/v, à la

vitesse d'agitation [500-2000] tr/mn et à la température de débullage : [30-70] °C respectivement. Le pH est maintenu constant.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1 Analyse rhéologique

On détermine expérimentalement le comportement viscoélastique du gel en imposant une rampe de déformation de cisaillement sinusoïdale à l'échantillon. On enregistre alors une courbe donnant la variation du module de conservation (G') et du module de perte (G'') en fonction de la déformation. On admet que le gel est parfaitement élastique pour des déformations inférieures à une valeur critique γ_c , ce qui correspond à un domaine linéaire de viscoélasticité. Pour la caractérisation des gels, on utilisera les valeurs de G'_o et G''_o correspondant au plateau de viscoélasticité. Il faut souligner que le module de conservation G'_o (dans le domaine linéaire) est un paramètre rhéologique important pour l'analyse de l'état structural de la solution polymérique au repos. Il caractérise le degré de cohésion des réseaux polymériques obtenus à l'issue d'enchevêtrement ou d'interpénétration des macromolécules par effet d'interactions attractives [16].

3.2 Modélisation en surface de réponses

La matrice d'expériences choisie qui répond à la stratégie choisie est de type D-optimal. Elle renferme 16 essais dont 03 pour la reproductibilité des essais (Tab. 1). Le calcul des paramètres des modèles polynomiaux de surface de réponse s'effectue par la méthode de régression multilinéaire (MLR), en utilisant les valeurs expérimentales des réponses en fonction des concentrations des constituants [17]. Le modèle polynomial exprimant la réponse, en l'occurrence le module de conservation G'_o, en fonction des facteurs de formulation, s'écrit alors:

$$Y = 479.10 + 64.17 X_1 - 2.39 X_2 + 11.45 X_3 - 17.04 X_1^2 + 29.76 X_2^2 + 14.10 X_3^2 + 23.74 X_1 X_2 + 20.69 X_1 X_3 + 20.28 X_2 X_3 \quad (2)$$

Visiblement, la qualité de ce modèle est plus que satisfaisante, tant sur le plan ajustement que sur le plan prédiction, au vu de bonnes valeurs affichées du coefficient de régression (R² = 0.935).

Tableau 1. Matrice d'expériences

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
X_1	0.50	2.0	0.50	2.0	2.0	0.5	2.0	2.0	0.5	1.0	2.0	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
$X_2 \cdot 10^3$	5	5	2	2	5	2	2	5	1	5	1.25	2	1.25	1.25	1.25	1.25
X_3	30	30	30	30	70	70	70	56.6	70	50	50	50	30	50	50	50
Y	486	551	426	533	536	419	660	445	401	517	528	482	463	497	493	469

La comparaison entre le modèle de prédiction et les résultats expérimentaux correspondant aux mesures de $G'o$ montre une bonne adéquation entre les valeurs

expérimentales et celles prédites par le modèle (Fig.1). Ce qui signifie que le modèle présente une bonne signification statistique. Le coefficient de corrélation est très proche de 1.

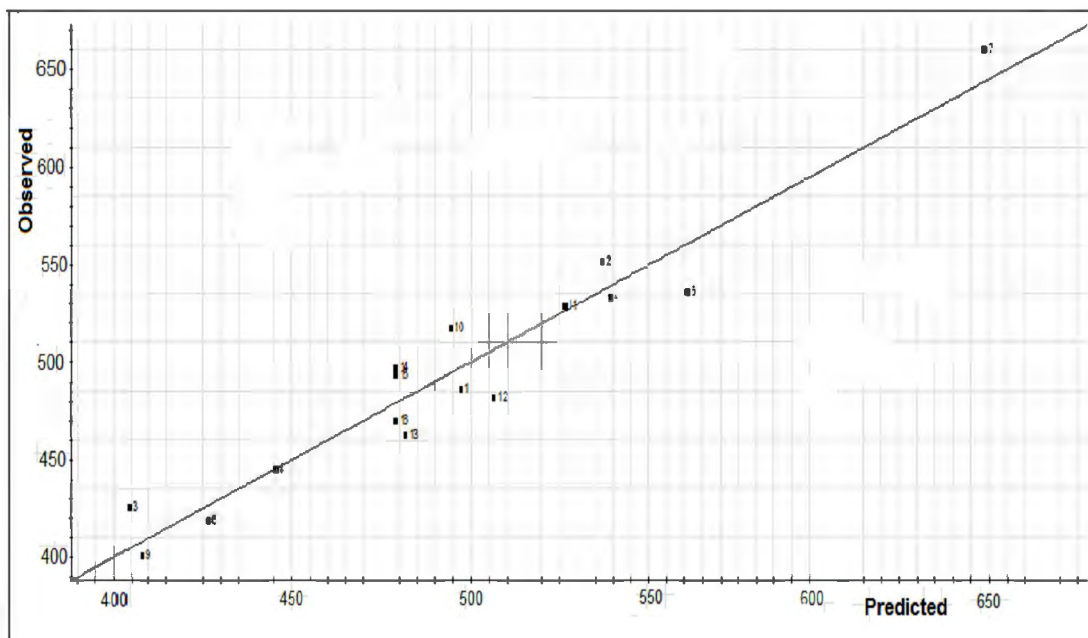


Figure 1. Comparaison des valeurs prédites et observées pour $G'o$.

La signification statistique du modèle a été évaluée en utilisant l'analyse de la variance (ANOVA). C'est une technique statistique qui subdivise la variation totale dans un ensemble de données en composantes associées à des sources spécifiques de variation dans le but de tester les hypothèses sur les paramètres du modèle [17]. Le tableau 2 montre les résultats de l'ANOVA pour la réponse choisie ($G'o$). Le rapport F est utilisé pour déterminer la signification statistique des deux réponses. La valeur F est un rapport de deux estimations

indépendantes de l'erreur expérimentale. Associé à ce rapport, la valeur de la probabilité P quantifie la probabilité de commettre une erreur en associant un effet avec un facteur donné. Cette valeur fournit également le niveau exact de la signification d'un test d'hypothèse. Les résultats obtenus montrent que le modèle est très significatif comme en témoigne la valeur de $F_{\text{statistique}}$ ($F_{\text{modèle}} = 9.353$) et la faible valeur de P ($P = 0.007$). La faible valeur de probabilité indique que le modèle est considéré comme statistiquement significatif [18].

Tableau 2. Analyse de variance (ANOVA) pour le modèle de réponse G'o.

Source	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	Valeur de F	P
Modèle (Regression)	55068.4	9	6118.71	9.353	0.007
Résidus	3925.10	6	654.18		
Erreur Pure	440.45	2	22023		

3.3 Influence des facteurs de formulation sur G'o.

L'analyse de la figure 2 montre que le carbopol influe positivement sur le module de rigidité. En effet, l'augmentation la concentration du carbopol, fait croître le nombre de chaînes macromoléculaires. Ces dernières sont chargées négativement, au vu des valeurs du potentiel zêta enregistrées dans le domaine du pH neutre (7-8). Ceci laisse supposer que ces chaînes sont déroulées et donc sont susceptibles de s'enchevêtrer, pour former un réseau ferme, générant ainsi une élévation du module de conservation G'o [19].

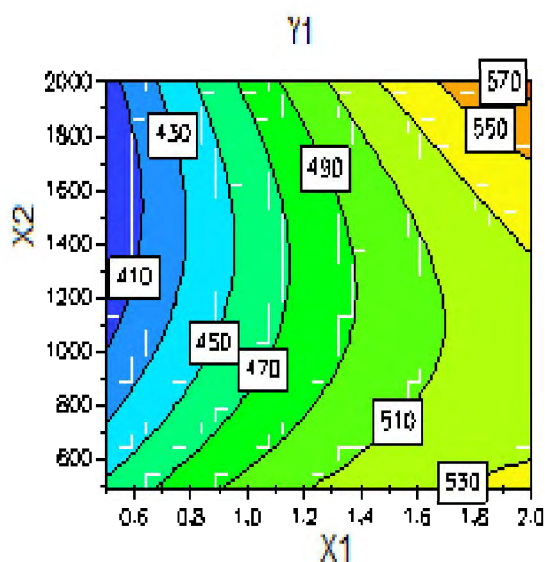


Figure 2. Influence de la concentration du carbopol et de la vitesse d'agitation sur G'o.

En neutralisant la solution polymérique (acide initialement) par l'électrolyte basique (NaOH), le polymère génère des charges négatives le long des chaînes macromoléculaires du carbopol par la dissociation des groupements carboxyliques : $\text{COOH} \rightarrow \text{COO}^- + \text{H}^+$.

Le polymère sera doté de groupements anioniques COO^- d'une part, et d'autre part, l'ion libéré d'hydrogène H^+ forme avec OH^- de l'eau, H_2O . Ainsi, pour un $\text{pH} \geq 7$, les macromolécules sont déjà déployées, si bien que le pH dans ce domaine ne porte plus de modifications supplémentaires à la conformation des chaînes.

Par ailleurs, l'accroissement de la concentration en carbopol, engendre un effet positif de la vitesse de mélange sur la rigidité du réseau polymérique. Ceci est dû au nombre important de macromolécules qui ne peut que s'enchevêtrer avec l'augmentation de la vitesse et de la température. Il résulte dans tous les cas de figure une augmentation de G'o. Lorsque la concentration de carbopol est faible, la vitesse ne présente pas une influence significative.

La figure 3 montre les effets combinés de la concentration du carbopol et de la température sur G'o. On remarque que l'effet de la température de débullage est conditionné par le niveau de la concentration du carbopol, dans le sens où, pour des faibles quantités du polymère, l'effet de la température de débullage n'est pas important. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus par Weber *et al.* [20]. Ils ont trouvé que pour de faibles valeurs de la concentration du carbopol, les valeurs mesurées de G'o sont insensibles à la température.

Pendant, pour les fortes concentrations, l'effet devient positif. Ce phénomène peut être justifié à l'échelle structurale, par le fait que pour une faible concentration de carbopol, le réseau polymérique n'est pas dense, si bien que les macromolécules sont plus au moins regroupées en pelotes dispersées. En augmentant la température de débullage, les macromolécules vont acquérir une énergie cinétique importante et donc un mouvement brownien important. Ce dernier engendrera la dispersion des macromolécules regroupées en pelotes, ce qui conduit à un relâchement de la

structure qui se manifeste par une réduction du module de conservation $G'o$.

L'augmentation de la concentration du carbopol génère un effet positif de la température de débullage sur $G'o$. Ainsi, du fait que le milieu polymérique est fortement concentré, les chaînes macromoléculaires sont quasiment en contact et forment un réseau polymérique.

Par augmentation de la température de débullage, le mouvement brownien des chaînes favorise certainement la cohésion de ce réseau qui devient plus rigide.

Des corrélations entre la température et les propriétés rhéologiques des gels de carbopol ont été proposées par plusieurs auteurs [21-23]. Cependant Weber *et al.* [20] ont montré qu'il existe une dépendance entre la concentration du polymère, la température et le module d'élasticité $G'o$.

Ils ont postulé que les molécules gonflées de carbopol induisent un comportement élastique.

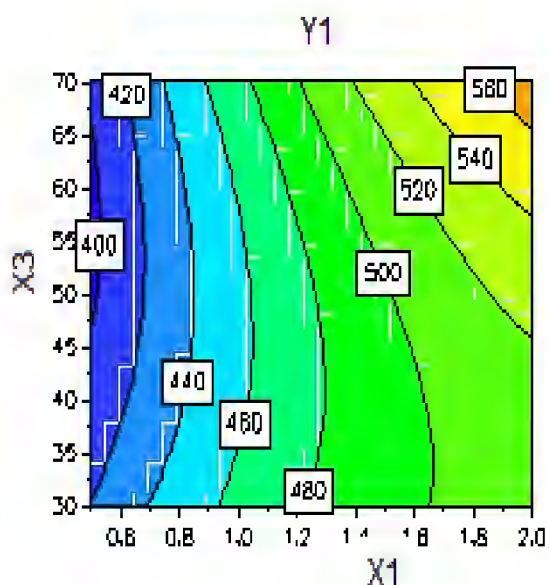


Figure 3. Influence de la concentration du carbopol et de la température sur $G'o$.

Les effets combinés de la vitesse du mélange et de la température de débullage sont présentés sur la figure 4.

On remarque que l'effet propre de la température de débullage et ses différentes interactions avec le carbopol est important.

A cet effet, il est judicieux d'évaluer les effets de la température à diverses valeurs de la concentration en carbopol et de la vitesse de mélange.

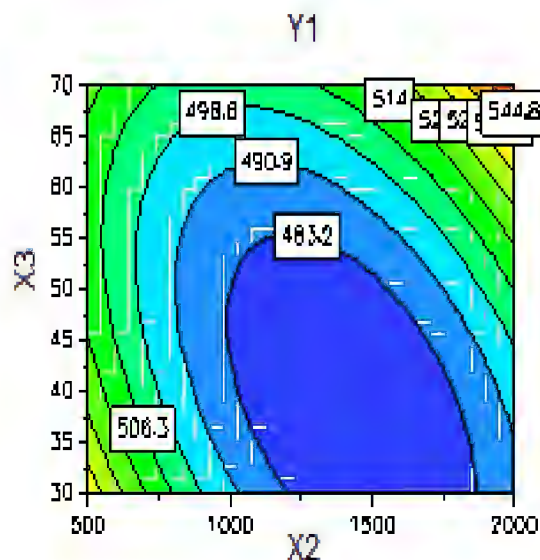


Figure 4. Influence de la vitesse d'agitation et de la température sur $G'o$.

Il semble que pour une température inférieure à 55 °C et une vitesse de mélange inférieure à 1250 tr/mn, la température n'a pas beaucoup d'influence sur $G'o$. Cependant, au-delà de 55 °C, l'augmentation de la température fait augmenter $G'o$. Ceci est dû au nombre important de macromolécules qui ne peut que s'enchevêtrer avec l'augmentation de la vitesse et de la température. Il résulte, dans tous les cas de figure, une augmentation de $G'o$. Par ailleurs, il apparaît que pour des vitesses comprises entre 1200 et 1800 tr/mn et pour des températures inférieures à 55 °C, la valeur de $G'o$ est minimale.

4. CONCLUSION

La maîtrise du procédé de fabrication des gels à base de polymère, reste une tâche difficile pour le formulateur, vu le nombre important de facteurs susceptibles de porter des modifications sur leur comportement rhéologique. D'où la nécessité d'analyser les effets de ces facteurs et leurs interactions, à l'image des concentrations des éléments figurés, les vitesses d'agitation et la température de débullage. De ce fait, les informations relatives aux effets des facteurs et à leurs interactions ont été mises en évidence. Ainsi, la concentration en carbopol a l'effet le plus important sur la cohésion de la structure du gel, traduite par le module de conservation $G'o$. L'effet de la température de débullage sur la rigidité du réseau polymérique est tributaire de la concentration en carbopol et de la vitesse

d'agitation du mélange. Il faut donc souligner que les gels de carbopol sont en fait des systèmes complexes où le couplage entre les propriétés physicochimiques et thermorhéologiques n'est pas parfaitement élucidé. Une complète compréhension de ce couplage ouvrira de nouvelles perspectives pour concevoir de nouveaux matériaux thermosensibles et qui trouveront de nombreux débouchés dans les industries des polymères et pharmaceutique.

REFERENCES

- [1] Sjöberg M., Bergström L., Larsson A. & Sjöström E., 1999. The effect of polymer and surfactant adsorption on the colloidal stability and rheology of kaolin dispersions, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol. 159 (1), 197-208.
- [2] Kim J.Y., Song J.Y., Lee E.J. & Park S.K., 2003. Rheological properties and microstructures of carbopol gel network system, *Colloid & Polymer Science*, Vol. 281, 614-623.
- [3] Yonese M., 2001. Sustained drug delivery by gels. In Y. Osada and K. Kajiwara (eds.), *Gels Handbook*. Vol.3, Academic Press, San Diego, CA, pp. 230-240.
- [4] Ding S., 1998. Recent developments in ophthalmic drug delivery, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Vol. 1, 328-335.
- [5] Tang C., Yin L., Yu J., Yin C. & Pei Y., 2007. Swelling behavior and biocompatibility of carbopol-containing super-porous hydrogel composites, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 104 (7), 2785-2791.
- [6] Junginger H.E. & Verhoef J.C., 1998. Macromolecules as safe penetration enhancers for hydrophilic drugs—a fiction, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Vol.1, 370-376.
- [7] Taberner T.S., Martín-Villodre A., Pla-Delfina J.M. & Vicente Herraes J., 2002. Consistency of Carbopol 971-P NF gels and influence of soluble and cross-linked PVP, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 233 (1-2), 43-50
- [8] BF Goodrich Company Technical literature: Carbopol Resin Handbook, 1991
- [9] Tamburic S. & Craig D.Q.M., 1995. Rheological evaluation of polyacrylic acid hydrogels, *Pharmaceutical Sciences*, Vol. 1, 107-109.
- [10] Fresno M.J.C., Ramirez A.D. & Jimenez M.M., 2002. Systematic study of the flow behavior and mechanical properties of Carbopol (R) Ultrez (TM) 10 hydroalcoholic gels, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 54 (3), 329-335.
- [11] Romanko T.V., Murinov Y.I. & Romanko V.G., 2009. Optimization of rheological properties of an adsorption vaginal gel based on carbopol, *Russian Journal of Applied Chemistry*, Vol. 82 (8), 1488-1493.
- [12] Thorgeirsdóttir T.O., Kjønixsen A.L., Knudsen K.D., Kristmundsdóttir T. & Nystrom B., 2005. Viscoelastic and structural properties of pharmaceutical hydrogels containing monocaprin, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 59 (2), 333-342.
- [13] Andrews G.P., Donnelly L., Jones D.S., Curran R.M., Morrow R.J., Woolfson A.D. & Malcolm R.K., 2009. Characterization of the rheological, mucoadhesive, and drug release properties of highly structured gel platforms for intravaginal drug delivery, *Biomacromolecules* Vol. 10 (9), 2427-2435.
- [14] Chu J.S., Yu D.M., Amidon G.L., Weiner N.D. & Goldber A.H., 1992. Viscoelastic properties of polyacrylic acid gels in mixed solvents, *Pharmaceutical Research*, Vol. 9 (12), 1659-1663.
- [15] Schimmerling P., Sisson, J.C. & Zaidi A., 1998. *Pratique des plans d'expérience*. Ed. Lavoisier, Paris.
- [16] Rebiha M., Moulai-Mostefa N. & HadjSadok A., 2011. Propriétés physicochimiques et rhéologiques d'un mélange aqueux de biopolymères et d'un tensioactif non ionique, *Revue Sciences & Technologie, Synthèse*, Vol. 23, 99-106.
- [17] Myers R.H. & Montgomery R.C., 2002. *Response surface methodology, process and product optimization using design experiment*, Ed. Wiley, New York.
- [18] Phadke M.S., 1989. *Quality Engineering Using Robust Design*, Prentice Hall, New Jersey.
- [19] Islam M.T., Rodriguez-Hornedo N., Ciotti S. & Ackermann C., 2004. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH, *Pharmaceutical Research*, Vol. 21 (7), 1192-1199.
- [20] Weber E., Moyers-González M. & Burghilea T.I., 2012. Thermorheological properties of a Carbopol gel under shear, *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, Vol. 183, 14-24.
- [21] Fresno Contreras M.J., Ramírez Diéguez A. & Soriano J.M.M., 2001. Viscosity and temperature relationship in ethanol/water mixtures gelified with Carbopol Ultrez 10. *Il Farmaco*, Vol. 56 (5-7), 443-445.
- [22] Owen Derek H., Peters J.J., Lavine M.L. & Katz D.F., 2003. Effect of temperature and pH on contraceptive gel viscosity, *Contraception* Vol. 67 (3), 57-64.
- [23] Todica M., Pop C.V., Udrescu L. & Pop M., 2010. Rheological behavior of some aqueous gels of Carbopol with pharmaceutical applications, *Chinese Physics Letters*, Vol. 27 (1), 018201-1-018201-4.