

## STUDIUL REOLOGIC AL UNOR POLIETILENGLICOL GELURI UTILIZATE CA BAZE DE UNGUENT

L. Adam, Zamfira Csath Stinzel, Viorica Ardeleanu

Intre noile substante auxiliare oficializate in Farmacopeea Româna VIII figurează și polietilenglicolii (PEG), care în funcție de gradul de polimerizare, respectiv greutatea moleculară, pot fi preparate lichide, semisolide sau solide.

PEG-urile lichide se utilizează ca solvenți, cele solide pot fi întrebuințate ca baze de supozitoare, iar derivații lichizi, asociați cu anumite cantități de produși semisolizi sau solizi, formează geluri utilizate ca baze de unguent.

Dat fiind că F. R. VIII nu oficializează nici o bază cu PEG-uri, ne-am propus să studiem comparativ gelurile de PEG prevăzute de farmacopeile străine sau preconizate de diferiți autori, pentru a contribui la cunoașterea mai completă a proprietăților acestor baze. În vederea propunerii oficializării celei mai corespunzătoare în ediția următoare a farmacopeii. În lucrarea de față prezentăm rezultatele obținute privind studiul consistenței acestor geluri.

Consistența este una dintre caracteristicile cele mai importante ale unguentelor, care este determinată de o serie întreagă de proprietăți (forma și mărimea moleculelor, forțele de adeziune și coeziune intermoleculare etc.). Aprecierea consistenței până nu de mult se realiza folosind unele calificative parvenite prin simțurile tactile (onctuos, plastic, maleabil etc.), foarte subiective. În ultimul timp, se duce o muncă intensă pentru a găsi metode mai precise, care să permită caracterizarea consistenței prin valori numerice. Astfel, se utilizează tot mai frecvent metodele reologice, prin care se studiază curgerea, deformarea continuă a substanțelor sub acțiunea forțelor de forfecare (1—9, 11, 12, 14, 15, 19, 20).

Dintre diferitele probe reologice propuse pentru caracterizarea consistenței, în cercetările noastre am efectuat determinarea viscozității, a penetrației și a capacității de întindere, considerind că acestea sînt cele mai importante.

### Material și metodă

Am studiat următoarele 7 baze de unguent (tabelul nr. 1), dintre care primele 6 sînt oficializate sau preconizate de diferiți autori, iar a 7-a este o formulă întocmită de noi pentru a compara comportarea gelului format din polimerii cu diferență mare în greutatea moleculară.

Determinarea viscozității s-a efectuat cu un viscosimetru rotațional Rheotest, tip RV, livrat de firma Medingen (R.D.G.) (fig. nr. 1), care permite determinări de viscozitate între 10 și 10<sup>7</sup> cP, la tensiuni de forfecare ( $\tau$ ) între 110 și 3·10<sup>4</sup> dyn/cm<sup>2</sup>. Aparatul poate funcționa la 24 trepte de viteză, gradientul de viteză (D) variind între 0.1667 și 1310 sec<sup>-1</sup>.

Determinarea gradului de penetrație s-a efectuat cu un penetrometru cu con tip ASTM (12) oficializat în USP VI. Greutatea conului a fost de 30 g și rezultatele s-au exprimat în zecimi de mm. denumiți „grade de penetrație“.

Determinările s-au efectuat la 25±0,5 °C.

Capacitatea de întindere s-a studiat cu extensometrul Del Pozo (17) la greutatea de 75—125—275 și 575 g. S-a luat în lucru cite 1 cm<sup>3</sup> unguent; rezultatele sînt redată în diametrul petelor formate, exprimate în mm.

#### 1. Determinarea viscozității și întocmirea curbelor de curgere (reograme).

La temperatura camerei toate gelurile au fost atît de consistente, încît nu s-a putut efectua determinări pentru a putea compara viscozitatea gelurilor

Tabelul nr. 1  
Compoziția gelurilor studiate

Nr. gelului	Formula	Preconizat sau oficializat
I	PEG 1500+propilenglicol (85+15)	Popescu (16)
II	PEG 400+PEG 4000 (60+40)	Ö. A. IX, USP XVI
III	PEG 400+PEG 4000+Alc. cetyl. (47,5+47,5+5)	Praescrip, magist. (Schweiz. Apothekerverein) (18)
IV	PEG 400+PEG 4000+SPAN 40+ H <sub>2</sub> O (45+45+1+9)	Münzel (13)
V	PEG 400+PEG 1500+PEG 4000 (57,5+20+22,5)	Schulte (19)
VI	PEG 400+PEG 1500 (50+50)	F. Ung. VI. DAB VI, 3 Nachtrag
VII	PEG 200+PEG 8000 (60+40)	—

la diferite tensiuni de forfecare. S-a încercat să se lucreze cu toate probele la aceeași temperatură, însă diferențele de viscozitate au fost atât de mari, că au depășit capacitățile aparatului. De aceea am fost nevoiți să efectuăm determinările la  $37^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$  și la  $43^{\circ}\pm 1,0^{\circ}\text{C}$ . Pentru a urmări influența temperaturii, în unele cazuri, s-au făcut determinări și la temperaturi apropiate.

S-a lucrat (afară de un singur caz) cu vasul „H” al aparatului, la gradientele de viteze cuprinse între 0,1667/sec și 27/sec, însă în unele cazuri (de ex. baza IV), viscozitatea mare nu a permis lucrarea la gradientele de viteză peste 5,6 sau în alte cazuri la trepte de viteze mai înalte, deoarece apărea fenomenul de „glisare”, care face imposibilă determinările.

Probele au fost introduse în aparat în stare topită, la  $50^{\circ}$ — $55^{\circ}$ , apoi s-au temperat cel puțin 30', timp în care aparatul funcționa la treapta de viteză minimă ( $D=0,1667/\text{sec}$ ) pentru a nu distruge structura gelului. Determinările s-au făcut atât la trepte de viteză crescînde, cît și la cele descrescînde. Rezultatele sînt prezentate în figurile 2—8. Menționăm că tensiunea de forfecare ( $\tau$ ) care apare la treapta de viteză minimă ( $D=0,1667/\text{sec}$ ), în mod convențional am considerat-o „prag de curgere”.

Din graficul nr. 2 reiese că gelul nr. I la  $37^{\circ}$  are „pragul de curgere” sub  $1000 \text{ dyn cm}^{-2}$ , iar la gradientul de viteză maxim ( $D=27/\text{sec}$ ), tensiunea de forfecare este de cca.  $8000 \text{ dyn cm}^{-2}$ . Curba descendentă aproape se suprapune curbei ascendente, deci în condițiile noastre de lucru nu are loc o distrugere a structurii gelului. La  $35^{\circ}$  însă pragul de curgere este de cca.  $2800 \text{ dyn cm}^{-2}$ , iar la  $D=27$ , este cca.  $15500 \text{ dyn cm}^{-2}$ . Deci baza este mult mai viscoasă și curba descendentă este mai distanțată de cea ascendentă. Din această reogramă reiese dependența mare a consistenței de temperatură.

Baza II (fig. nr. 3) este mult mai viscoasă: la temperatura de  $43^{\circ}$ , deja la  $D=5,4$ , tensiunea de forfecare ( $>26.000 \text{ dyn cm}^{-2}$ ) se apropie de limita superioară a aparatului. „Pragul de curgere” este de cca.  $15000 \text{ dyn cm}^{-2}$ . La  $45^{\circ}$ , acest prag scade în jur de 9000 și tensiunea de forfecare depășește numai la  $D=16,2$  valoarea de  $25000 \text{ dyn cm}^{-2}$ .

La baza nr. III („pragul de curgere”= $13660$  la  $43^{\circ}$ ) la gradientele de viteză mică, tensiunea de forfecare crește mult (la  $D=1,8$  „ $\tau$ ” depășește deja 20000), însă la trepte de viteză mai înaltă, crește relativ mai puțin. Curba

descendentă, distanțată de cea ascendentă, arată o distrugere semnificativă a structurii gelului sub acțiunea de forfecare.

Baza nr. IV deși conține și apă, este mai consistentă decît cea precedentă. La 43° „pragul de curgere“ este peste 15000, iar la  $D=5,4$  valoarea tensiunii de forfecare este peste 27000 dyn cm<sup>-2</sup>.

Baza nr. V. preconizată de Schulte și colab. (19) are proprietăți intermediare între bazele studiate. La 37° „pragul de curgere“ a fost de cca. 4500 și la  $D=14,2$  valoarea lui  $\tau$  depășește 14000. Schulte a obținut următoarele praguri de curgere: la 20°=6069, la 30°=4058, la 40°=1214 dyn cm<sup>-2</sup>, deci mai reduse decît noi, însă rezultatele sînt destul de apropiate, ceea ce denotă o bună reproductibilitate a determinărilor.

Baza nr. VI. a fost cea mai puțin viscoasă, consistența fiind mult influențată de temperatură. La 37° determinările s-au putut realiza numai în vasul „S<sub>1</sub>“ al aparatului Rheotest, tensiunea de forfecare fiind numai 158 dyn cm<sup>-2</sup> la  $D=1,5$ /sec, iar la  $D=27$  sec =508,5 dyn cm<sup>-2</sup>. În acest caz determinările s-au putut efectua și la  $D=243$ /sec, cînd valoarea lui  $\tau =2143,2$ .

La 30°, se comportă ca un gel pseudoplastic cu pragul de curgere la 2800 și cu tensiunea de forfecare în jur de 21000 dyn cm<sup>-2</sup> la gradientul de viteză  $D=27$ /sec.

Baza nr. VII, este destul de viscoasă, însă viscozitatea scade brusc la gradiențele de viteze mai înalte: la 43° pragul de curgere este la 2400 dyn, iar la  $D=27$ ,  $\tau$  abia depășește 8500 dyn cm<sup>-2</sup>. Determinările efectuate la 40 și 45°C arată diferențe relativ mici față de valorile obținute la 43°.

Menționăm că determinările reologice le-am repetat și după 20 de săptămîni, dar reogramele obținute s-au deosebit foarte puțin de cele obținute cu bazele recent preparate. Însă, această constatare nu o considerăm ca semnificativă pentru că bazele au fost topite înainte de introducerea în cilindrul viscozimetrului și chiar dacă s-au petrecut modificări structurale în timpul depozitării, în urma topirii structura inițială s-a putut restabili.

Tabelul nr. 2

„Pragul de curgere“ (tensiunea de forfecare) și viscozitatea aparentă (cvasiviscozitatea) la gradientul de viteză  $D=0,1667$  sec<sup>-1</sup>

Nr. bazei	Temp. °C	„Pragul de curgere“ (dyn. cm <sup>-2</sup> )	Viscozitatea aparentă (10 <sup>3</sup> cP)
I	35	2789	1673
	37	967	584
II	43	15080	9046
	45	9105	5480
III	43	13660	8196
IV	43	15365	9213
V	37	4554	2732
VI	30	2789	1673
	37*	158	1053
VII	40	4554	2732
	43	4269	2560
	45	3700	2220

\* Determinarea s-a făcut la  $D=1,5$  sec<sup>-1</sup>

## 2. Determinările modificării în timp a gradului de penetrație și a capacității de întindere a bazelor.

Pentru a urmări modificarea consistenței în timpul depozitării s-au determinat gradele de penetrație și capacitățile de întindere a bazelor la prepa-



Fig. nr. 1

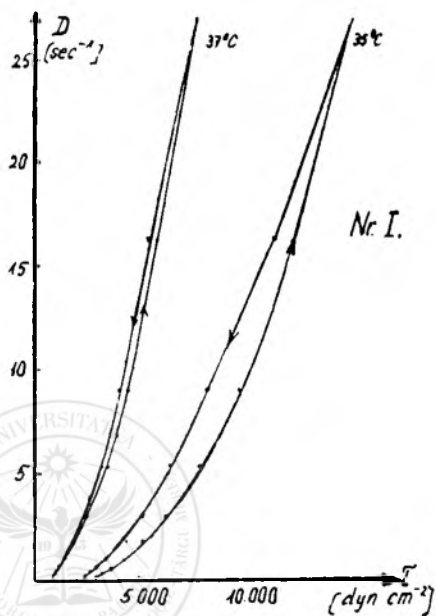


Fig. nr. 2

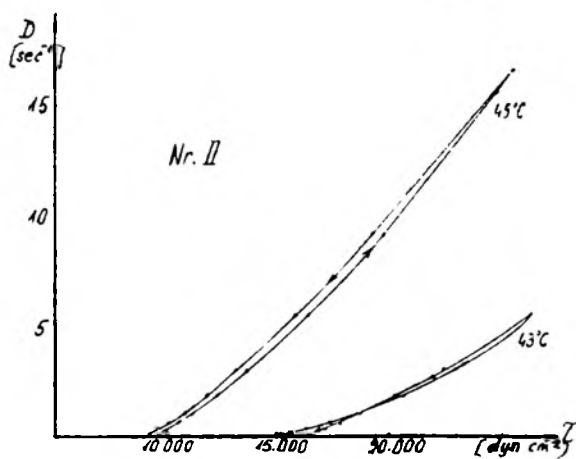


Fig. nr. 3

L. ADĂM ȘI COLAB : STUDIUL REOLOGIC AL UNOR POLIETILENGLICOL-  
GELURI UTILIZATE CA BAZE DE UNGUENT

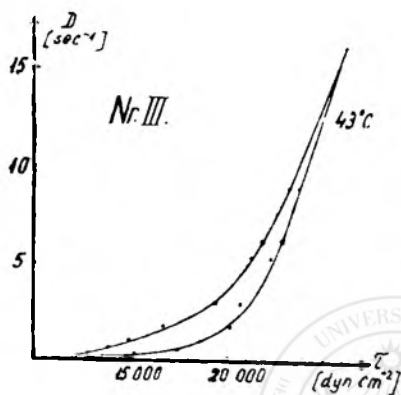


Fig. nr 4

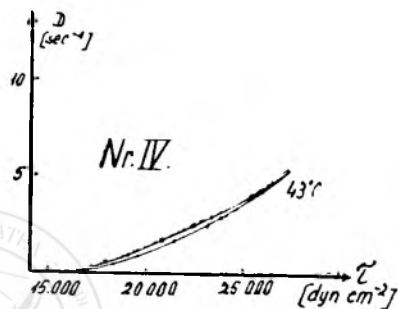


Fig. nr. 5

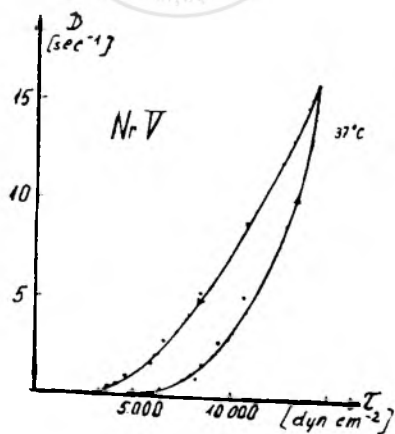


Fig. nr. 6

I. ADAM ȘI COLAB.: STUDIUL REOLOGIC AL UNOR POLIETILENGLICOL-  
GELURI UTILIZATE CA BAZE DE UNGUENT

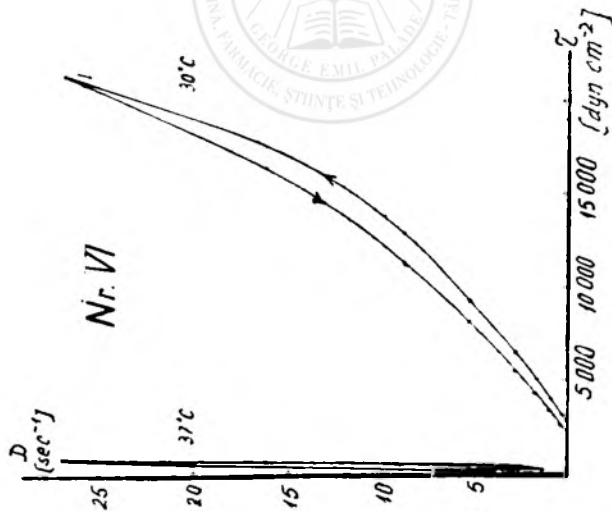


Fig. nr. 7

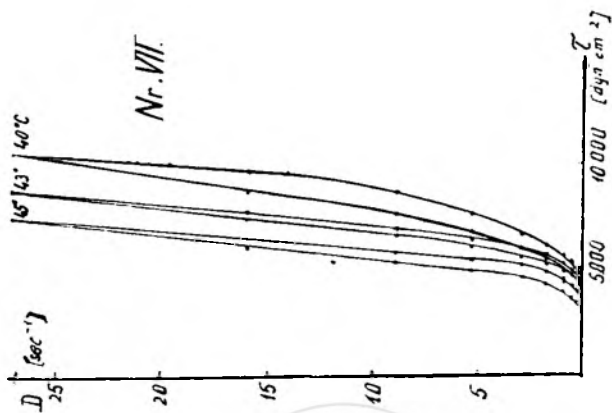


Fig. nr. 8

rare, apoi la 1—3—7 și 20 de săptămâni după preparare. Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelele nr. 3 și 4.

Pe baza acestor indici bazele II, V, VI și VII sînt mai moi, avînd capacitatea de întindere și valoarea gradului de penetrație mai ridicat. În cursul unei depozități de 20 de săptămâni, acești indici, cu excepția bazei nr. II, s-au redus puțin, indicînd o ușoară tendință de întărire. La baza nr. II s-a observat o întărire mai accentuată a masei. Bazele nr. I, III și IV au fost deja la preparare mai consistente decît celelalte, iar bazele nr. III și IV arată și o tendință mai pronunțată de întărire în cursul depozității.

Tabelul nr. 3  
Grade de penetrație la  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (30 g/10 secunde)

Ung. nr.	La prep.	1 săpt.	3 săpt.	7 săpt.	20 săpt.
I	45	41	40	36	35
II	82	79	67	54	48
III	57	46	44	34	28
IV	50	47	39	30	22
V	79	73	73	64	61
VI	99	96	92	96	87
VII	66	65	61	61	55

Trebuie însă menționat, că între viscozitățile determinate la temperaturi mai ridicate ( $37^\circ$  respectiv  $43^\circ$ ) și capacitatea de întindere, respectiv grade de penetrație există o corelație la bazele nr. III, IV, V, VI și VII, baza nr. I însă la care viscozitatea la  $37^\circ$  este redusă, are capacitatea de întindere și grad de penetrație mic la  $25^\circ$ , iar baza nr. II care chiar la  $43^\circ$  grade este încă foarte viscoasă, are o capacitate de întindere bună și gradul de penetrație ridicat la  $25^\circ$ .

### Concluzii

1. Viscozitatea gelurilor studiate a fost atît de ridicată, încît nu s-a putut determina cu viscosimetrul rotațional Rheotest tip RV, la temperatura ambiantă de  $25^\circ$ .
2. La temperatura de  $37^\circ$  au avut „prag de curgere“ sub  $5000 \text{ dyn/cm}^2$  gelurile nr. I, V și VI. La celelalte geluri, chiar la  $43^\circ$ , aceste valori erau cuprinse între  $4000$  și  $15000 \text{ dyn/cm}^2$ .
3. Gelul cel mai puțin viscos la  $37^\circ$  a fost gelul nr. VI (PEG 400+PEG 1500 aa.), avînd „pragul de curgere“  $150 \text{ dyn/cm}^2$ . Însă cvuaviscozitatea acestui gel depinde în mare măsură de temperatură, căci la  $30^\circ$  „pragul de curgere“ era da  $2789 \text{ dyn/cm}^2$ .
4. La temperatura de  $43^\circ$  gelul nr. IV s-a dovedit a fi cel mai viscos.
5. La gelul nr. VII (la temperatura de  $43^\circ$ ) se reduce brusc cvuaviscozitatea cu ridicarea gradientului de viteză.
6. Între gradele de penetrație, capacitatea de întindere și „pragul de curgere“ există o corelație la gelurile III—VII: la viscozități mai reduse corespund grade de penetrație și capacități de întindere mărite și invers. În cazul gelului I însă la  $37^\circ$  cvuaviscozitatea este relativ redusă, totuși la  $25^\circ$  gradul de penetrație și capacitatea de întindere este tot redusă, iar la gelul nr. II. din contră, capacitatea de întindere și gradul de penetrație este destul de ridicat cu toate că cvuaviscozitatea este mare chiar la  $43^\circ$ .
7. Bazele nr. II, III și IV arată o tendință semnificativă de întărire în timpul depozității.

Tabelul nr. 4

Capacitatea de întindere ( $25^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ) (75—175—275—575 g) ( $\varnothing$  în mm)

Nr. bazei	Prep.	1 săpt.	3 săpt.	7 săpt.	20 săpt.
I	23,7	23,4	21,6	21,3	21,3
	25,8	26,8	25,4	25,3	25,1
	28,4	28,6	27,4	27,8	27,5
	31,8	33,3	31,3	31,3	31,2
II	30,4	28,4	24,6	23,0	22,0
	31,4	32,0	28,4	28,2	27,4
	34,0	34,2	31,0	30,0	29,6
	38,4	38,4	35,2	34,0	33,4
III	24,6	23,4	21,0	19,4	20,0
	28,2	26,4	22,6	22,4	21,2
	29,4	28,6	25,6	25,6	23,6
	33,4	32,4	30,2	29,2	27,6
IV	22,4	23,6	21,2	20,6	18,2
	26,0	26,6	24,0	23,0	20,4
	28,4	29,0	26,4	25,6	22,0
	32,0	32,2	30,6	29,2	26,6
V	24,0	23,2	24,0	25,4	24,0
	26,6	31,0	28,4	29,2	28,6
	29,4	33,2	31,0	31,6	31,0
	34,2	40,2	35,0	35,6	35,6
VI	32,0	31,2	32,0	33,0	33,4
	36,0	35,4	36,0	36,4	38,0
	38,0	38,0	38,2	39,0	41,4
	43,2	40,0	43,2	43,0	46,0
VII	29,4	24,4	24,2	23,6	20,0
	32,2	27,6	28,6	28,0	24,6
	34,4	29,4	31,0	31,6	27,4
	38,4	33,0	34,0	35,4	32,4

8. Considerăm că cerințelor practicii farmaceutice, în majoritatea cazurilor, corespund cel mai bine bazele nr. V și VI.

Sosit la redacție: 22 iunie 1971.

#### Bibliografie

1. BEACA MARIETA: Practica farm. (1969), 2, 2, 57; 2. CHRISTOFF K., DRAGANOVA L.: Pharmazie (1967), 22, 4, 208; 3. CHRISTOFF K.: Pharmazie (1967), 22, 5, 251; 4. ERŐS I., KEDVESSY GY.: Sci. Pharm. (1969), 37, 1, 2; 5. ERŐS I., KEDVESSY GY.: Acta Pharm. Hung. (1969), 39, 4, 164; 6. ERŐS I.: Gyógyszerészet (1970), 14, 6, 201; 7. ERŐS I., KATA M., KEDVESSY GY.: Acta Pharm. Hung. (1970), 40, 2, 64; 8. FÉNYINÉ DEMÉNY MÁRTA și colab.: I. Gyógyszerészet (1965), 9, 9, 321; II. idem (1965), 9, 10, 368; 9. FÉNYINÉ și colab.: Gyógyszerészet (1965), 9, 11, 422; 10. GSTIRNER F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960; 11. KASSEM M. A., MATTHA A. G.: Ph. Acta Helv. (1970), 45, 1, 18, 28; 12. MARTIN A. N., MANDAR G. S., CHUN A. H. C.: Rheology, in Advances in Pharmaceutical Sciences, vol. I. Academic Press London—New York,



1964, 2; 13. MÜNDEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E.: Galenisches Praktikum  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959; 14. MÜNDEL K., BERNIES  
K. U.: Ph. Acta Helv. (1970), 45, 2, 3, 4, 5, 111; 15. POPESCU C., NEGOIȚĂ STELA,  
ZUBCOV DUMITRA, GHORGHINIU ELENA: Farmacia (1969), 17, 3, 173; 16. PO-  
PESCU C. și colab.: Farmacia (1962), 10, 3, 149; 17. POZO OJEDA, SUNÉ AR-  
BUSSA: Galenica Acta (1955), 8, 7; cit. MÜNDEL (13); 18. Praescriptiones Magistra-  
les. Schweizerische Apothekerverein (1956) (cit. Gstirner, 10); 19. SCHULTE K. E.,  
KASSEM M. A.: Pharm. Acta Helv. (1963), 38, 1, 34; 2, 86; 3, 162; 6, 358; (1964),  
39, 2, 77; 6, 383; 20. SCHWEIGER A., POPOVICI V., SPITZER A.: Farmacia (1962),  
10, 4, 193.

---