

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb BLIDA I

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de Fin d'Études de

**Master en Génie des Procédés**

Spécialité : **Pharmacie Industrielle**

Thème

**Gel à Ultrasons :**  
**Formulation et Étude Technico-Économique**

**Présenté par**

BRAIK Asma

SKANDER Selma

RETIME Hassiba

**Encadrées par**

AIT-MESBAH Zahra

CHIKH Rebiha

Année universitaire 2021 /2022

## *Remerciements*

*Nous souhaitons manifester nos sincères remerciements à :*

- ❖ *الله le Tout Puissant, pour nous avoir permis d'arriver à ce niveau d'études, pour nous avoir donné beaucoup de patience et de courage pour réaliser ce mémoire.*

*Nous remercions également :*

- ❖ *Nos trois familles pour leur compréhension et leur présence tout au long de cette dure année.*
- ❖ *Mme CHIKH R. et Mme AIT-MESBAH Z., nos deux promotrices qui nous ont suivies et donné de précieux conseils pour réaliser ce travail.*
- ❖ *Les membres du jury qui ont accepté de juger et d'évaluer ce travail.*
- ❖ *Les enseignantes Mme LARIBI H., Mme BELHADJI L., Mme AYACHI N., Mme BOUDJIT D. et les doctorantes Mme GHERRAK F., Mlle Roumaïssa et Mlle Sabrina, pour leurs aide.*
- ❖ *Le personnel des laboratoires Venus, du groupe Saïdal, de Steïra Laboratoires, de Riadh Pharm, des laboratoires Gener labo et d'Eurl Grouz TEX, IANOR.*
- ❖ *A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué par leurs conseils, leurs encouragements et leurs amitiés, à l'édification de ce projet.*

## Résumé

---

### Résumé

La fabrication des gels à ultrasons est un procédé simple sur le plan de la forme, malgré ça il y a une pénurie de fabricants en Algérie et la plupart de ces produits sont importés. C'est pourquoi nous avons choisi ce sujet comme thème de mémoire.

L'objectif de notre projet est la mise au point d'une formule optimale du gel à ultrasons conforme à la normalisation et dont son coût est moins chers que celui de l'importation, dans ce cadre nous avons divisé notre travail en trois parties :

- D'abord, on a fait une étude bibliographique qui se partage en deux chapitres ; le premier s'intéresse sur les généralités des formes semi-solides et des gels, le second est centré sur tout ce qui concerne l'échographie et les gels à ultrason.
- Ensuite, la partie pratique ; nous avons procédé une formulation du gel à ultrason au niveau du laboratoire de manière compatible aux normes et avec la même qualité que les références commerciales ; et faire leurs contrôles qualité (organoleptiques ; physicochimiques et microbiologiques) avec le changement de conservateur chimique en conservateur biologique, puis nous avons confirmé la qualité de notre produit par des tests cliniques (médecins spécialistes).
- Enfin, nous avons terminé par une étude technico-économique spécifique au procédé de fabrication de notre gel (prix des matières, matériels) afin d'avoir une idée sur le choix de la formule qui réalise le coût (le moins chers) et la qualité nécessaire à la fois.

**Mots-clés :** gel à ultrason, conservateur chimique (kathon cg), conservateur biologique (chitosane), étude technico-économique.

## **Abstract**

The manufacture of ultrasound gels is a simple process in terms of form, despite this there is a shortage of manufacturers in Algeria and most of these products are imported. This is why we have chosen this subject as the theme of the memory.

The objective of our project is the development of an optimal formula of the ultrasound gel in accordance with standardization and whose cost is cheaper than that of importation, in this context we have divided our work into three parts:

- First, we did a bibliographical study which is divided into two chapters; the first focuses on the generalities of semi-solid forms and gels, the second focuses on everything related to ultrasound and ultrasound gels.
- Then, the practical part; we formulated the ultrasound gel at the laboratory level in a manner compatible with the standards and with the same quality as the commercial references; and make their quality controls (organoleptic; physicochemical and microbiological) with the change of chemical preservative into biological preservative, then we confirmed the quality of our product by clinical tests (medical specialists).
- Finally, we ended with a technical and economic study specific to the manufacturing process of our gel (price of materials, equipment) in order to have an idea of the choice of the formula which achieves the cost (the cheapest) and the necessary quality at a time.

**Keywords** : ultrasound gel, chemical preservative (kathon cg), biological preservative (chitosan), technical-economic study.

## الملخص :

يعتبر تصنيع المواد الهلامية بالموجات فوق الصوتية عملية بسيطة من حيث الشكل، على الرغم من ذلك يوجد نقص المصنعين في الجزائر ومعظم هذه المنتجات مستوردة. لهذا اخترنا هذا الموضوع ليكون موضوع المذكرة.

الهدف من مشروعنا هو تطوير الصيغة المثلى لجيل الموجات فوق الصوتية وفقاً للتوحيد القياسي والتي تكون تكلفتها أرخص من تكلفة الاستيراد، وفي هذا السياق قمنا بتقسيم عملنا إلى ثلاثة أجزاء

- أولاً قمنا بدراسة ببيولوجرافية قسمت إلى فصلين. يركز الأول على عموميات الأشكال شبه الصلبة والمواد الهلامية، بينما يركز الثاني على كل ما يتعلق بالموجات فوق الصوتية والمواد الهلامية بالموجات فوق الصوتية

ثم الجزء العملي ؛ قمنا بصياغة هلام الموجات فوق الصوتية على مستوى المختبر بطريقة متوافقة مع المعايير وبنفس جودة المراجع التجارية ؛ وإجراء ضوابط الجودة الخاصة بهم (حسية ، كيميائية فيزيائية وميكروبيولوجية) مع تغيير المادة الحافظة الكيميائية إلى مادة حافظة بيولوجية ، ثم أكدنا جودة منتجاتنا من خلال الاختبارات السريرية (المتخصصين (الطبيين).

أخيراً ، انتهينا بدراسة تقنية واقتصادية خاصة بعملية تصنيع الجل الخاص بنا (سعر المواد ، المعدات) من أجل الحصول على فكرة عن اختيار الصيغة التي تحقق التكلفة (الأرخص) و الجودة اللازمة في آن واحد .

**الكلمات المفتاحية:** هلام الموجات فوق الصوتية، مادة حافظة كيميائية (كاثون سج) ، مادة حافظة بيولوجية (شيتوزان) ، دراسة تقنية اقتصادية

## Liste des Abréviations

---

**cP** : centipoise  
**CE** : conformité européenne  
**CMIT** : méthylchloroisothiazolinone  
**Chit** : chitosane  
**DGAT** : dénombrement de germes aérobies totaux  
**DMLT** : dénombrement de moisissures et levures totale  
**ECG** : électrocardiogramme  
**EEG** : électroencéphalographie  
**EDTA** : éthylène diamine tétraacétique  
**HCSP** : haut conseil de la santé publique  
**Kath** : kathon cg  
**LCQ** : laboratoire de contrôle qualité  
**MIT** : méthylisothiazolinone  
**MRayls** : méga Rayls  
**MCR** : mesure commande régulation  
**Na CMC** : carboxyméthylcellulose de sodium  
**PVA** : alcool polyvinylique  
**pe** : plein emploi  
**PCA** : plate count agar  
**PSA** : antigène spécifique de la prostate  
**RPM** : round per minute  
**RF** : radio fréquence  
**TDI** : isocyanates de toluène  
**UFC** : unité formant colonie

# SOMMAIRE

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **PREMIERE PARTIE :ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **CHAPITRE I: GENERALITES SUR LES FORMES SEMI SOLIDES ET LES GELS**

I.1. DEFINITION DES FORMES SEMI SOLIDES .....	2
I.2. TYPES DES FORMES SEMI SOLIDES.....	2
I.3. GELS.....	3
I.4. CLASSIFICATION DES GELS.....	3
A. Classification sur la base de nature de la phase colloïdale.....	3
B. Classification sur la base de la nature du solvant.....	4
C. Classification sur la base des propriétés rhéologiques .....	5
D. Classification sur la base de la nature physique.....	5
I.5. PROPRIETES DES GELS.....	6
A. Propriétés physiques .....	6
B. Propriétés physiologiques .....	6
C. Propriétés de l'application .....	6
D. Propriétés hydrophiles.....	6
E. Propriétés rhéologiques .....	7
I.6. CARACTERISTIQUES DES GELS.....	7
I. 7. UTILISATIONS DES GELS.....	8
I. 8. COMPOSITION GENERALE DES GELS .....	9
I.9. STRUCTURE DES GELS.....	9
I.10. FABRICATION DES GELS .....	10
I.11. PARAMETRES D'EVALUATION DES GELS FORMULES .....	12
I.12. PROBLEMES RENCONTRES LORS DE LA FABRICATION DES GELS .....	14

### **CHAPITRE II: ÉCHOGRAPHIE ET GELS A ULTRASONS**

II.1. ÉCHOGRAPHIE.....	15
II.2. PRINCIPE DE L'ÉCHOGRAPHIE.....	15
II.3. SONDE DE L'ÉCHOGRAPHIE .....	16
A. Structure interne de la sonde d'échographie .....	16
B. Principe de fonctionnement.....	16
II.4. DIFFERENTES SONDES ECHOGRAPHIQUES .....	17
II.5. DESINFECTION DE LA SONDE .....	18
II.6. GEL ECHOGRAPHIQUE .....	19
II.7. DIFFERENTS TYPES DE GELS POUR ECHOGRAPHIE.....	20
II.8. CONDITIONNEMENT DES GELS D'ECHOGRAPHIE.....	20
II.9. COMPOSITION DES GELS A ULTRASONS.....	21

II.10. EXIGENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUES DES GELS A ULTRASON STERILES .....	22
A. Exigences spécifiques physico-chimiques des gels à ultrasons stériles .....	22
B. Exigences microbiologiques .....	22
II.11. ASPECT REGLEMENTAIRE .....	22
II.12. ASPECT ALLERGIQUE DES GELS POUR ECHOGRAPHIE.....	23

## **DEUXIEME PARTIE: ÉTUDE EXPERIMENTALE**

### **CHAPITRE III: MATERIELS ET METHODES**

III. 1. MATERIELS .....	24
III. 2. FORMULATION DU GEL A ULTRASON .....	31
A. Choix des références .....	31
B. Choix des matières premières .....	32
C. Essais de formulation .....	32
III.3. CONTROLES QUALITES DES PRODUITS FORMULES .....	35
A. Contrôles physicochimiques .....	35
B. Contrôles microbiologiques .....	36

### **CHAPITRE IV: RESULTATS ET INTERPRETATIONS**

IV.1. RESULTATS DU CONTROLE PHYSICOCHIMIQUE.....	39
IV.2. RESULTATS DE L'ETUDE RHEOLOGIQUE.....	40
IV.3. PREPARATION DE LA FORMULE OPTIMALE .....	42
IV.4. MODELISATION DE LA COURBE D'ECOULEMENT DU GEL OPTIMAL.....	45
IV.5. RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUES .....	46
IV.4. RESULTATS DE DES ESSAIS CLINIQUES DU GEL FORMULE.....	47

### **CHAPITRE V: ETUDE TECHNICO-ECONOMIQUE SUR LE GEL A ULTRASON FORMULE**

INTRODUCTION.....	49
V.1. ETUDE DU MARCHE .....	49
V.2. ETUDE TECHNIQUE.....	51
A. Etablissement des besoins .....	51
B. Transposition d'échelle .....	52
V.3. ETUDE ECONOMIQUE.....	55
□ Interprétation des résultats de l'étude économique... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	57

<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>58</b>
----------------------------------	-----------



## Liste des figures

---

### CHAPITRE I: GENERALITES SUR LES FORMES SEMI SOLIDES ET LES GELS

**Figure I. 1:** Représentations des structures de gel. (a) Particules flocculées dans une structure de gel à deux phases. (b) Réseau de particules ou bâtonnets allongés formant une structure de gel. (c) Fibres emmêlées telles que trouvées dans des gels de savon. (d) Régions cristallines et amorphes dans un gel de carboxyméthylcellulose ..... 10

### CHAPITRE II: ÉCHOGRAPHIE ET GELS A ULTRASONS

**Figure II. 1 :** Structure interne d'une sonde d'échographie ..... 16

**Figure II. 2 :** Principe de formation de l'image échographique d'un plan de coupe ..... 17

**Figure II. 3 :** (a) Sonde à barrette convexe, (b) sonde à barrette linéaire, (c) sonde à barrette à phase [25]. ..... 18

### CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

**Figure III. 1 :** Essais de formulation dans l'ordre, de 1 à 9 de droite à gauche ..... 34

### CHAPITRE IV : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

**Figure IV. 1:** Courbes d'écoulements des gels formulés et des références à 20°C ..... 40

**Figure IV. 2:** Variation des deux modules, de conservation  $G'$  et de perte  $G''$ , des gels en fonction de la déformation,  $T = 20^\circ\text{C}$  ..... 41

**Figure IV. 3 :** Courbes d'écoulement des gels préparés et de la référence ECOSUPERGEL le jour de leur préparation à  $T = 20^\circ\text{C}$  ..... 43

**Figure IV. 4:** Courbes d'écoulement des gels préparés et de la référence ECOSUPERGEL après un mois de leur préparation à  $T = 20^\circ\text{C}$  ..... 44

**Figure IV. 5 :** Modélisation de la courbe d'écoulement du gel optimal par le modèle de Cross à  $T = 20^\circ\text{C}$  ..... 45

**Figure IV. 6 :** Absence totale des germes aérobies sur le milieu PSA ..... 46

**Figure IV. 7:** Absence des levures et des moisissures sur le milieu Sabouraud ..... 47

### CHAPITRE V : ETUDE TECHNO-ECONOMIQUE SUR LE GEL A ULTRASONS FORMULE

**Figure V. 1:** Etapes du procédé de formulation du gel d'échographie au laboratoire ..... 51

**Figure V. 2:** Schéma de l'enchaînement suivi pour la fabrication de gels à ultrasons ..... 53

## Liste des tableaux

---

### CHAPITRE I: GENERALITES SUR LES FORMES SEMI SOLIDES ET LES GELS

Tableau I. 1 : Différents composants du gel et leurs rôles.....	9
---	---

### CHAPITRE II: ÉCHOGRAPHIE ET GELS A ULTRASONS

Tableau II. 1 : Présentation des différents composants d'un gel à ultrasons et leurs rôles .....	21
--	----

Tableau II. 2 : Exigences spécifiques physico-chimiques pour le gel à ultrasons stériles .....	22
--	----

Tableau II. 3 : Exigences spécifiques microbiologiques pour le gel à ultrasons stériles .....	22
---	----

### CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

Tableau III. 1 : Matières premières utilisées et leurs rôles.....	25
---	----

Tableau III. 2 : Produits de références .....	28
---	----

Tableau III. 3 : Propriétés physicochimiques des matières premières .....	28
---	----

Tableau III. 4 : Formules tentées .....	32
---	----

### CHAPITRE IV : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Tableau IV. 1: Propriétés physicochimiques des gels formulés et des références .....	39
--	----

Tableau IV. 2: Propriétés physicochimiques des formules optimales .....	42
---	----

Tableau IV. 3: Propriétés physicochimiques du gel soumis aux professionnels de la santé .....	43
---	----

Tableau IV. 4 : Résultats de la modélisation de la courbe d'écoulement du gel optimal par le modèle de Cross à T= 20°C .....	45
--	----

Tableau IV. 5 : Résultats du contrôle microbiologiques .....	46
--	----

Tableau IV. 6 : Présentation des résultats de l'étude clinique du gel formulé .....	48
---	----

### CHAPITRE V : ETUDE TECHNO-ECONOMIQUE SUR LE GEL A ULTRASONS FORMULE

Tableau V. 1: Quantités de gels d'échographie importées en Algérie .....	49
--	----

Tableau V. 2: Quantités de gels d'échographie produites en Algérie .....	49
--	----

Tableau V. 3: Gels d'échographie disponible sur le marché national .....	50
--	----

Tableau V. 4 : Matériel utilisé pour la préparation de gels à ultrasons .....	54
---	----

Tableau V. 5: Besoins en matières premières pour la formulation du gel à ultrasons .....	54
--	----

Tableau V. 6: Matériel de contrôles physico-chimiques .....	55
---	----

Tableau V. 7: Coût de revient du gel à ultrasons au kathon cg selon la composition .....	56
--	----

Tableau V. 8: Coût de revient du gel à ultrasons au chitosane selon la composition.....	57
---	----

## Introduction Générale

---

Le secteur de l'industrie pharmaceutique regroupe plusieurs branches : la recherche, la fabrication, la commercialisation des médicaments et des produits pharmaceutiques. Ces derniers sont définis par la loi sanitaire algérienne du 16/02/1985, qui stipule que « les produits pharmaceutiques comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les objets de pansement et tous les autres produits nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire [1] ».

Les dispositifs médicaux regroupent tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destinés par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens [2]. Comme exemples, on peut citer : un pansement qui couvre une blessure, une prothèse qui remplace une articulation abîmée, un scanner qui prend une « photo » du corps pour permettre au médecin de poser un diagnostic, un gel à ultrasons, un défibrillateur externe qui envoie une décharge électrique pour redonner un rythme cardiaque normal, etc. [3].

Dans ce travail, c'est à dispositifs médical que nous nous sommes intéressées, il s'agit des gels à ultrasons aux employés quotidiennement en clinique ou en milieu hospitalier, chez les gynécologues, les cardiologues, les radiologues, etc. En Algérie la plus grande part du marché revient aux gels importés de l'étranger, plus de 53 millions de dinars en 2021 [4], bien qu'une production locale existe, cependant, ses parts du marché sont réduites.

Ce constat nous a semblé étrange, puisque selon nos connaissances acquises au cours de notre présente formation, la fabrication d'un gel à ultrasons est relativement aisée. Nous nous sommes donc penchées sur l'étude de la possibilité de fabriquer un tel produit au laboratoire, de manière à ce qu'il soit compatible aux normes et aux besoins des professionnels. Ensuite, nous avons essayé de faire une transposition d'échelle et tenté une estimation des coûts de revient.

Première Partie

# **Étude Bibliographique**

---

## CHAPITRE I

# **Généralités sur les Formes Semi-Solides et les Gels**

### I.1. Définition des formes semi solides [5]

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses, afin d'exercer une action locale ou transdermique des principes actifs. Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène. Elles sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (des) principe(s) actif(s).

Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitués d'un système à une seule ou à plusieurs phases. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (lipophiles). La préparation peut contenir également d'autres excipients appropriés tels que des agents antimicrobiens, des antioxydants, des agents stabilisants, émulsifiants ou épaississants.

### I.2. Types des formes semi solides [6]

**A. Pommades :** ce sont des semi-solides homogènes, destinés à une application externe, sur la peau ou les muqueuses. Elles sont utilisées comme émollients, pour l'application d'ingrédients actifs sur la peau pour sa protection ou à des fins thérapeutiques ou à prophylactiques où un degré de l'occlusion est souhaitée.

**B. Crèmes :** ce sont des semi-solides macroscopiquement homogènes, préparations consistant en une émulsion opaque. Leur consistance et leur rhéologie dépendent du type d'émulsion, soit eau-dans-huile (e/h) ou huile-dans-eau (h/e) et de la nature des solides dans la phase interne. Les crèmes sont destinés à être appliquées sur la peau ou certaines muqueuses pour leur protection, à des fins thérapeutiques ou prophylactiques, notamment où un effet occlusif n'est pas nécessaire.

**C. Gels :** ce sont généralement des préparations homogènes claires et semi-solides, constituées d'une phase liquide dans une matrice polymérique tridimensionnelle, avec réticulation physique ou parfois chimique à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

**D. Pâtes :** ce sont des semi-solides homogènes contenant de fortes concentrations de substances poudreuses insolubles dispersées dans une base appropriée. Les pâtes sont généralement moins grasses, plus absorbantes et plus rigides en consistance que les pommades, en raison de la grande quantité d'ingrédients en poudre présents. Quelques pâtes

sont constituées d'une seule phase, comme les pâtes hydratées et d'autres sont constitués d'un matériau épais et rigide qui ne coule pas à la température du corps. Les pâtes doivent bien adhérer à la peau. Dans de nombreux cas, elles forment un film protecteur qui contrôle l'évaporation de l'eau.

### I.3. Gels

Un gel peut être défini comme un solide déformable et élastique, formé par un assemblage de particules colloïdales (polymère), de gouttes ou de macromolécules reliées les unes aux autres ; il peut également être défini comme un liquide semi-solide. Les gels sont constitués d'au moins deux composants :

**A. Le Gélifiant :** c'est le composé dispersé ou solubilisé formant le réseau du gel. Il présente une mobilité réduite, tout comme un solide.

**B. Le Solvant :** ce composé possède un comportement de type liquide [7].

Le Polymère forme un réseau tridimensionnel grâce à des liaisons covalentes ou non covalentes (gels chimiques ou physiques, respectivement) dans le milieu de l'autre composant (liquide) dans lequel la quantité minimale de liquide est suffisante pour assurer les propriétés élastiques du gel, bien qu'elle puisse dépasser des dizaines à des centaines de fois la quantité de polymère [8].

### I.4. Classification des Gels [9,10]

Les gels peuvent être classés en fonction des phases colloïdales, de la nature du solvant utilisé, de la nature physique et des propriétés rhéologiques.

#### A. Classification sur la base de nature de la phase colloïdale

**A.1. Gels inorganiques (systèmes à deux phases) :** si la taille de la partition de la phase dispersée est relativement grande et forme la structure tridimensionnelle dans tout le gel, un tel système se compose de floccules de petites particules plutôt que de floccules plus gros, dans ce cas, le système n'est pas toujours stable. Il doit être semi-solide thixotrope au repos et devenir liquide sous agitation.

**A.2. Gels organiques (systèmes à une phase) :** ceux-ci sont constitués de grosses molécules organiques existant sur les brins torsadés dissous dans une phase continue.

Ces plus grandes molécules organiques, qui sont soit des polymères naturels ou synthétiques, sont appelés agents gélifiants, ils ont tendance à s'emmêler les uns avec les autres par leur mouvement aléatoire ou liés ensemble par les forces des parois de Van Der Waals.

## **B. Classification sur la base de la nature du solvant**

**B.1. Hydrogels (à base d'eau) :** est un réseau de chaînes polymères hydrophiles, que l'on trouve rarement sous forme de gel colloïdal dans lequel l'eau est le milieu de dispersion. Ce sont des réseaux de polymères naturels ou synthétiques très absorbants. Ils présentent également un degré de souplesse propre au tissu naturel, du fait de leur importante teneur en eau. Ils sont utilisés dans :

- ❖ Systèmes d'administration de médicaments à libération prolongée.
- ❖ Administration rectale de médicaments et diagnostic.
- ❖ Des puits recouverts d'hydrogel ont été utilisés pour la culture cellulaire.
- ❖ Echafaudages dans l'ingénierie tissulaire.
- ❖ Comme détecteur de sensibilité à l'environnement.
- ❖ Lentilles de contact (hydrogels de silicone, polyacrylamides, polyacon).
- ❖ Sondes médicale ECG.
- ❖ Pansement de cicatrisation, par exemple : gélatine, dérivés de cellulose et gel de poloxamère.

**B.2. Organogels (avec un solvant non aqueux) :** est un matériau solide thermoréversible non cristallin et non vitreux composé d'une phase organique liquide piégée dans un réseau réticulé 3D. Le liquide peut être, par exemple, une huile végétale, un solvant organique ou une huile minérale. La solubilité et la taille des particules du structurant sont des caractéristiques significatives pour les propriétés élastiques et la fermeté de l'organogel. Fréquemment, ces systèmes sont basés sur l'auto-assemblage des molécules structurantes.

**B.3. Xérogels :** ce sont des solides formés à partir d'un gel par séchage avec retrait illimité. Ils conservent fréquemment une porosité élevée (15 à 50%) et une grande surface (150 à 900 m<sup>2</sup>/g), ainsi qu'une très petite taille de pores (1 à 10 nm). Lorsque le solvant est éliminé dans des conditions supercritiques, le réseau ne rétrécit pas et un matériau hautement poreux et à faible densité connu sous le nom d'aérogel est produit. Le traitement thermique d'un xérogel à



température plus élevée produit un frittage visqueux et transforme efficacement le gel poreux en un verre épais ; par exemple, cellulose sèche et feuilles de polystyrène et de gélatine.

### C. Classification sur la base des propriétés rhéologiques

Habituellement, les gels présentent des propriétés d'écoulement non newtoniennes. Ils sont classés en :

**C.1. Gels plastiques :** par exemple, les suspensions floculées d'hydroxyde d'aluminium présentent un écoulement plastique et le tracé du rhéogramme donne la valeur de rendement des gels au-dessus de laquelle le gel élastique se déforme et commence à s'écouler.

**C.2. Gels pseudo-plastiques :** par exemple, une dispersion liquide de gomme adragante, d'alginate de sodium, de Na-CMC etc., présente un écoulement pseudo-plastique. La viscosité de ces gels diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement, sans seuil d'écoulement. Le rhéogramme résulte d'une action de cisaillement sur les molécules à longue chaîne des polymères linéaires. Au fur et à mesure que la contrainte de cisaillement augmente, les molécules désarrangées commencent à aligner leur axe longitudinal dans la direction de l'écoulement avec la libération du solvant de la matrice de gel.

**C.3. Gels thixotropes :** les liaisons entre les particules de ces gels sont très faibles et peuvent être rompues par agitation. La solution résultante redeviendra un gel en raison de la collision et de la liaison des particules (la transformation isotherme réversible gel-sol-gel). Cela se produit dans un système colloïdal avec des particules non sphériques pour construire une structure de type échafaudage. Par exemple, Kaolin, bentonite, agar, etc.

### D. Classification sur la base de la nature physique

**D.1. Gels élastiques :** les gels d'agar, de pectine, de gomme de guar et d'alginate présentent un comportement élastique. Les molécules fibreuses étant liées au point de jonction par des liaisons relativement faibles comme les liaisons hydrogène et l'attraction dipolaire. Si la molécule possède un groupe -COOH libre, une liaison supplémentaire a lieu par un pont salin de type -COO-X-COO entre deux réseaux de brins adjacents, par exemple, Alginate et Carbopol.

**D.2. Gels rigides :** Ceux-ci peuvent être formés à partir d'une macromolécule dans laquelle la charpente est liée par des liaisons de valence primaires. Par exemple, dans le gel de silice, les

molécules d'acide silique sont maintenues par une liaison Si-O-Si-O pour donner une structure polymère possédant un réseau de pores.

### **I.5. Propriétés des gels [9,11, 12, 13]**

#### **A. Propriétés physiques**

- ❖ Texture lisse
- ❖ Apparence élégante
- ❖ Non déshydratants
- ❖ Transparents et translucides
- ❖ Non gras
- ❖ De nature semi-solide
- ❖ Le gel topique ne doit pas coller

#### **B. Propriétés physiologiques**

- ❖ Non irritants
- ❖ Non altérants du fonctionnement membrane/peau
- ❖ Miscibles avec les sécrétions cutanées
- ❖ Faibles indices de sensibilisation
- ❖ Il doit contenir un agent antimicrobien approprié.

#### **C. Propriétés de l'application**

- ❖ Facilement applicable avec une libération efficace du médicament.
- ❖ Lavabilité aqueuse élevée.

#### **D. Propriétés hydrophiles**

La capacité d'absorption d'eau des bases oléagineuses et eau-dans-huile peut être exprimée en termes d'indice d'eau, défini en 1935 par Casparis et Meyeras comme étant la quantité maximale d'eau retenue (partiellement émulsionnée) par 100 g d'une base à 20 °C.

Le test consiste à ajouter des incréments d'eau à la base fondue et à triturer jusqu'à refroidissement du mélange. Lorsqu'il n'y a plus d'eau absorbée, le produit est placé au réfrigérateur pendant plusieurs heures, retiré et laissé revenir à température ambiante. Le matériau est ensuite frotté sur la dalle jusqu'à ce que l'eau n'exsude plus, et enfin, la quantité d'eau restant dans la base est déterminée.

## E. Propriétés rhéologiques

Les gels présentent différentes propriétés rhéologiques, ils ne s'écoulent pas à de faibles contraintes de cisaillement mais subissent des déformations réversibles comme les solides élastiques.

Lorsqu'une contrainte de cisaillement caractéristique, appelée limite d'élasticité est dépassée, ils s'écoulent comme des liquides. Les contraintes d'élasticité sont généralement causées par des réseaux structurels s'étendant sur l'ensemble d'un système. Pour rompre un tel réseau, il faut des contraintes qui ne produisent aucun écoulement mais uniquement des déformations élastiques. Lorsque la limite d'élasticité est dépassée, le réseau est en partie rompu et un écoulement se produit.

### I.6. Caractéristiques des Gels [13, 14]

#### A. Gonflement

Les gels peuvent gonfler et absorber le liquide avec une augmentation de volume. Cela peut être considéré comme la phase initiale de la dissolution. Le solvant pénètre dans la matrice du gel de telle sorte que les interactions gel-gel sont remplacées par des interactions gel-solvant. Un gonflement limité est généralement le résultat d'un certain degré de réticulation dans la matrice de gel qui empêche la dissolution totale. Un tel gel gonfle fortement lorsque le mélange solvant possède un paramètre de solubilité comparable à celui du gélifiant.

#### B. Synérèse

De nombreux systèmes de gel subissent une contraction au repos. Le liquide interstitiel est exprimé en se collectant à la surface du gel. Ce processus, appelé synérèse, n'est pas limité aux hydrogels organiques, mais a également été observé dans les organogels et les hydrogels inorganiques. Typiquement, la synérèse devient plus prononcée lorsque la concentration de polymère diminue.

Le mécanisme de contraction a été lié à la relaxation des contraintes élastiques développées lors de la prise du gel. Lorsque ces contraintes sont soulagées, l'espace interstitiel disponible pour le solvant est réduit, forçant l'expression du fluide. Des effets osmotiques ont été impliqués, car le pH et la concentration d'électrolyte influencent la synérèse des gels composés de gélatine ionique ou de gomme de graines de psyllium.

### C. Vieillissement

Les systèmes colloïdaux présentent généralement une agrégation spontanée lente. Ce processus est appelé vieillissement. Dans les gels, le vieillissement se traduit par la formation progressive d'un réseau dense de gélifiant. Ce processus est similaire au processus de gélification d'origine et se poursuit après la gélification initiale, puisque le milieu fluide est perdu dans le gel nouvellement formé.

### D. Structure

La rigidité d'un gel provient de la présence d'un réseau formé par l'interclusion des particules des gélifiants. La nature de la particule et le type de forces responsables des liaisons déterminent la structure du réseau et les propriétés du gel.

### E. Rhéologie

Les solutions des agents gélifiants et la dispersion du solide floculé sont pseudo-plastiques, c'est-à-dire qu'elles présentent un comportement d'écoulement non newtonien, caractérisé par une diminution de la viscosité avec une augmentation du taux de cisaillement. La structure des particules inorganiques dispersées dans l'eau est perturbée par une contrainte de cisaillement appliquée, due à la rupture de l'association inter particulaire présentant une plus grande tendance à s'écouler. De même, pour les macromolécules, la contrainte de cisaillement appliquée aligne les molécules dans la direction de la contrainte, les redressant et diminuant la résistance à l'écoulement.

## I. 7. Utilisations des gels [14]

- En tant que systèmes d'administration de médicaments par voie orale.
- Pour les médicaments topiques, appliqués directement sur la peau, les muqueuses ou les yeux.
- Sous forme de médicaments à action prolongée, injectés par voie intramusculaire ou implantés dans le corps.
- En tant que liants dans la granulation des comprimés, colloïdes protecteurs dans les suspensions, épaississants dans les liquides oraux et bases de suppositoires.
- Dans les cosmétiques comme les shampoings, les parfums, les dentifrices et les préparations pour le soin de la peau et des cheveux.
- Lubrifiant pour cathéters
- Bases pour les tests de patch

- Gel NaCl pour électrocardiographie
- Gel de fluorure de sodium et d'acide phosphorique pour la prophylaxie des soins dentaires

### I. 8. Composition générale des gels [15]

**Tableau I. 1 :** Différents composants du gel et leurs rôles

COMPOSANT	EXEMPLES
<b>Solvant</b>	Eau purifiée
<b>Co-solvants</b>	Alcool, glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycol 400
<b>Agent gélifiant</b>	- Protéines (gélatine, collagène) - Polysaccharides (xanthine, agar, pectine, etc.) - Dérivés de cellulose (méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, etc.) - Carbomère (carbopol 934, carbopol 940, carbopol 941), alcool polyvinylique, polyéthylène et ses copolymères, polyacrylamide, poloxamère, bentonite, mono-oléate de sorbitane.
<b>Agent de neutralisation</b>	Sels tampons (phosphate, citrate, etc.)
<b>Conservateurs</b>	Parabènes, composés phénoliques, etc.
<b>Antioxydants</b>	Métabisulfite de sodium, formaldéhyde sulfoxylate de sodium, etc.
<b>Arômes/ Édulcorants</b>	Édulcorants : saccharose, glucose liquide, glycérol, sorbitol, saccharine sodique, aspartame, etc. Saveurs : butterscotch, abricot, pêche, vanille, menthe gaulthérie, cerise, menthe, anis, arômes d'agrumes, framboise

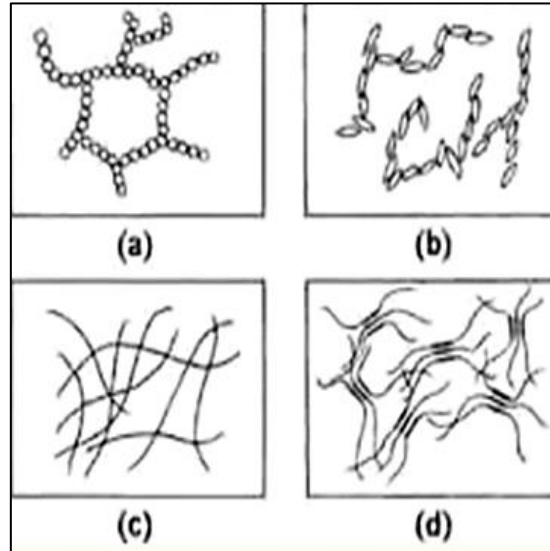
### I.9. Structure des gels [13]

La rigidité d'un gel découle de la présence d'un réseau formé par l'imbrication de particules de gélifiant. La nature de la particule et le type de forces responsables des liaisons, qui détermine la structure du réseau et les propriétés du gel.

Les particules individuelles du colloïde hydrophile peuvent consister en un agrégat sphérique ou isométrique de petites molécules, ou macromolécules simples. Les agencements possibles de telles particules dans un réseau de gel sont illustrés par la figure I.1. Dans les macromolécules linéaires, le réseau est composé de molécules intriquées, dont le point de

contact peut être soit relativement petit, soit constitué de plusieurs molécules alignées dans un ordre cristallin.

Les forces d'attraction responsables de la liaison entre les particules d'agent gélifiant peuvent aller de fortes valences primaires, comme dans les gels d'acide silicique, aux liaisons hydrogènes plus faibles et aux forces de Van Der Waals. La nature plus faible de ces dernières forces est indiquée par le fait qu'une légère augmentation de la température provoque souvent la liquéfaction du gel.



**Figure I. 1:** Représentations des structures de gel. (a) Particules flocculées dans une structure de gel à deux phases. (b) Réseau de particules ou bâtonnets allongés formant une structure de gel. (c) Fibres emmêlées telles que trouvées dans des gels de savon. (d) Régions cristallines et amorphes dans un gel de carboxyméthylcellulose [16]

### I.10. Fabrication des gels [10]

Les gels sont normalement préparés à l'échelle industrielle à température ambiante. Cependant, peu de polymères nécessitent un traitement spécial. Les gels peuvent être préparés par les méthodes suivantes :

- A. Changements thermiques
- B. Flocculation
- C. Réaction chimique

### A. Changements thermiques

Les polymères solvatés (colloïdes lipophiles) lorsqu'ils sont soumis à des changements thermiques provoquent la gélification. De nombreux générateurs d'hydrogène sont plus solubles dans l'eau chaude que dans l'eau froide. Si la température est réduite, le degré d'hydratation est diminué et une gélification a lieu (Refroidissement d'une solution chaude concentrée produira un gel). Par exemple, la gélatine, l'oléate de sodium d'agar, la gomme de guar, les dérivés de cellulose, etc.

Contrairement à cela, certains matériaux, comme l'éther de cellulose doit leur solubilité dans l'eau à la liaison hydrogène avec l'eau. L'élévation de la température de ces solutions perturbera la liaison hydrogène donnant une solubilité réduite, ce qui entraînera une gélification. Par conséquent, cette méthode ne peut pas être adoptée pour préparer des gels en tant que méthode générale.

### B. Flocculation

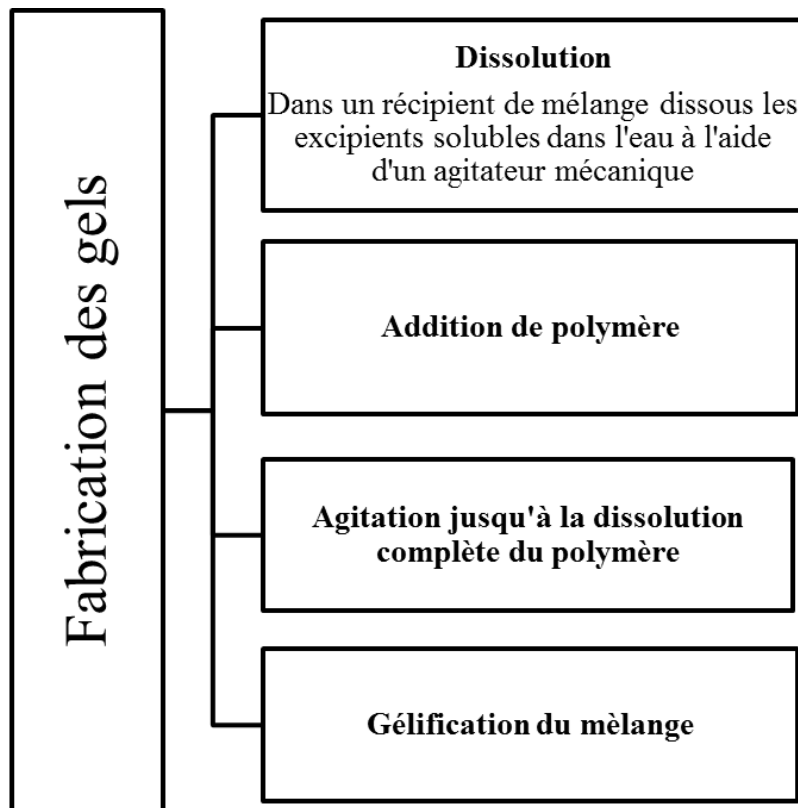
Ici, la gélification est produite en ajoutant une quantité juste suffisante de sel pour provoquer une précipitation partielle, mais insuffisante pour provoquer une précipitation complète. Il est essentiel d'assurer un mélange rapide pour éviter une forte concentration locale de précipité.

Par exemple, une solution d'éthylcellulose et de polystyrène dans du benzène peut être gélifiée par mélange rapide avec des quantités appropriées d'un non-solvant tel que l'éther de pétrole. L'ajout de sels à une solution hydrophobe provoque une coagulation, une gélification est rarement observée. Les gels formés par la méthode de flocculation ont un comportement thixotrope. Les colloïdes hydrophiles tels que la gélatine, les protéines et l'acacia ne sont affectés que par une concentration élevée d'électrolytes, lorsque l'effet est de "saler", le colloïde et la gélification ne se produisent pas.

### C. Réaction chimique

Dans cette méthode, le gel est produit par interaction chimique entre le soluté et le solvant. Par exemple, le gel d'hydroxyde d'aluminium peut être préparé par interaction en solution aqueuse d'un sel d'aluminium et de carbonate de sodium et une concentration accrue de réactifs produira une structure de gel. Peu d'autres exemples impliquant une réaction chimique entre le PVA, les cyanoacrylates avec l'éther de glycérol, l'isocyanates de toluène (TDI) et le disocyanate-4,4 de di phénylméthane (MDI) réticulent la chaîne polymérique.

Cet organigramme présente les différentes étapes de préparation des gels : [15]



### I.11. Paramètres d'évaluation des gels formulés [17,18]

#### A. Mesure du pH

Le pH peut être déterminé à l'aide d'un pH-mètre numérique, en dissolvant 1 g de gel dans 100 mL d'eau distillée, le mélange est conservé 2 h. La mesure du pH se fait trois fois, on considère la valeur moyenne.

#### B. Teneur en PA

On mélange 1 g de gel avec 100 mL de solvant approprié. On filtre la solution mère. Puis on prépare les aliquotes de concentration différente par des dilutions appropriées et on passe à l'analyse, suivant la nature du PA.

#### C. Mesure de la viscosité

Elle est réalisée à l'aide du viscosimètre Brookfield.



#### D. Tartinabilité

Cette mesure indique l'étendue de la zone sur laquelle le gel se répand facilement lors de l'application sur la peau ou la partie affectée. La puissance thérapeutique dépend aussi de la valeur d'étalement. Le temps en secondes pris par deux lames pour glisser du gel placé entre les lames sous la direction d'une certaine charge est exprimé en capacité d'étalement. Moins le temps nécessaire à la séparation de deux lames est important, meilleure est la capacité d'étalement. La formule suivante est utilisée pour calculer la tartinabilité :

$$\text{Tartinabilité (S)} = M \times L / T$$

Où :

M : poids lié à la glissière supérieure

L : longueur des lames de verre

T : temps mis pour séparer les lames

#### E. Mesure de l'extrudabilité

Les gels sont introduits dans des tubes pliables, après avoir été placés dans un récipient. L'extrudabilité est déterminée en termes de poids requis pour extruder un ruban de gel de 0,5 cm en 10 secondes.

#### F. Tolérance cutanée

Pour l'étude de la tolérance cutanée aux gels, on utilise des cobayes, cochons d'Inde ou lapins. Les animaux sont nourris avec l'alimentation animale standard avec un accès sans limite à l'eau.

#### G. Mesure de la stabilité

Elle est réalisée par cycle de congélation-décongélation. A une température de 4°C pendant 1 mois, puis à 25°C pendant 1 mois et puis à 40°C pendant 1 mois. Ensuite, le gel est exposé à température ambiante. On note ensuite l'exsudat liquide séparé.

#### H. Homogénéité

Le gel est placé dans un récipient, puis son homogénéité est examinée par inspection visuelle.

## I. Présence de particules sablonneuse

Les échantillons de gel sont examinés au microscope pour vérifier la présence de toute matière particulaire visible sous microscope optique.

### I.12. Problèmes rencontrés lors de la fabrication des gels [19]

Lors de la fabrication de gels, un certain nombre de problèmes peuvent être rencontrés :

- Les poudres de faible densité, comme le carbopol, peuvent être difficiles à incorporer dans les liquides avec un agitateur traditionnel, ce qui peut entraîner des problèmes d'émission de poussière et d'aération.

- L'aération doit être minimisée car l'air induit est très difficile à éliminer. Cela provoque un trouble dans les gels clairs et des problèmes lorsque l'emballage est rempli en volume plutôt qu'en poids.

- De longs temps de traitement sont souvent nécessaires pour assurer une dispersion uniforme.

- Le plein rendement potentiel est difficile à atteindre avec une agitation classique; de nombreuses formulations contiennent des niveaux inutilement élevés de carbomères pour compenser cela.

- Lors de l'utilisation d'un équipement de mélange classique pour mélanger les phases, une stratification peut se produire, en particulier lorsqu'il existe une grande différence dans la viscosité des phases. Cela conduit à de longs temps de mélange, une mauvaise consistance et des variations d'un lot à l'autre.

## CHAPITRE II

# **Échographie et Gels à Ultrasons**

## II.1. Échographie

L'échographie est une technique d'imagerie médicale qui repose sur l'utilisation d'ultrasons, des ondes sonores inaudibles, indolores et non invasives, qui permettent de «visualiser» l'intérieur du corps. Elle est très largement utilisée pour le diagnostic de nombreuses pathologies, mais aussi pour le guidage visuel lors d'autres examens, comme des biopsies [20].

L'échographie est utilisée pour de très nombreuses indications, car elle peut être pratiquée sur n'importe quelle partie du corps : échographie cardiaque, rénale, pelvienne, des vaisseaux sanguins, du cerveau (échographie transfontanellaire du nouveau-né), de la prostate, de la thyroïde, etc. Elle est également un outil indispensable lors du suivi de grossesse, car elle permet de suivre le développement du fœtus et de dépister de nombreuses anomalies fœtales [20].

L'échographie permet de visualiser tout ce qui est invisible à l'œil nu ou aux rayons X. Elle a été conçue dans l'objectif de détecter une infection, une malformation ou même une tumeur. Notons qu'elle fait appel à une machine appelée échographe et qu'elle est pratiquée par du personnel médical qualifiés [21].

## II.2. Principe de l'échographie

L'échographie repose exclusivement sur les ondes de compression et sur leur réflexion aux cours de leur propagation dans le milieu, elle permet ainsi de réaliser des images morphologiques des organes par reconstruction des échos réfléchis par les tissus biologiques.

Les ondes de compression utilisées en échographie sont des ultrasons, c'est à dire des ondes de compression dont la fréquence est trop élevée pour être audibles par l'oreille humaine. Typiquement, on utilise des ultrasons de fréquence supérieure au mégahertz, ce qui permet d'obtenir des longueurs d'onde et donc des résolutions d'imagerie inférieures au millimètre [22].

Le principe de l'échographie repose sur l'exploration du corps humain à l'aide d'ondes ultrasonores. L'image obtenue correspond aux différences d'absorption des ultrasons par les tissus. La piézoélectricité, phénomène fondamental de transduction électromécanique, est mise en œuvre pour la production et la détection d'ultrasons [23].

### II.3. Sonde de l'échographie

La sonde constitue un élément essentiel de la chaîne d'acquisition d'une image échographique. En effet, elle conditionne en grande partie la qualité de l'image.

#### A. Structure interne de la sonde d'échographie

Une sonde d'échographie est composée d'un ou de plusieurs cristaux piézoélectriques (transducteurs), d'un matériel d'amortissement, qui joue un rôle primordial dans la genèse de l'impulsion ultrasonore, d'un liquide dans le cas des sondes à balayage mécanique et d'une enveloppe protectrice [24]. La figure 2 montre les éléments essentiels de la sonde d'échographie.

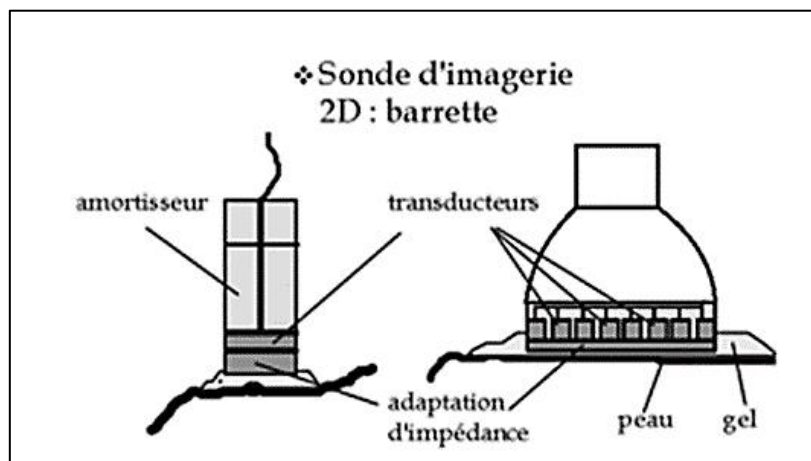


Figure II. 1 : Structure interne d'une sonde d'échographie [24].

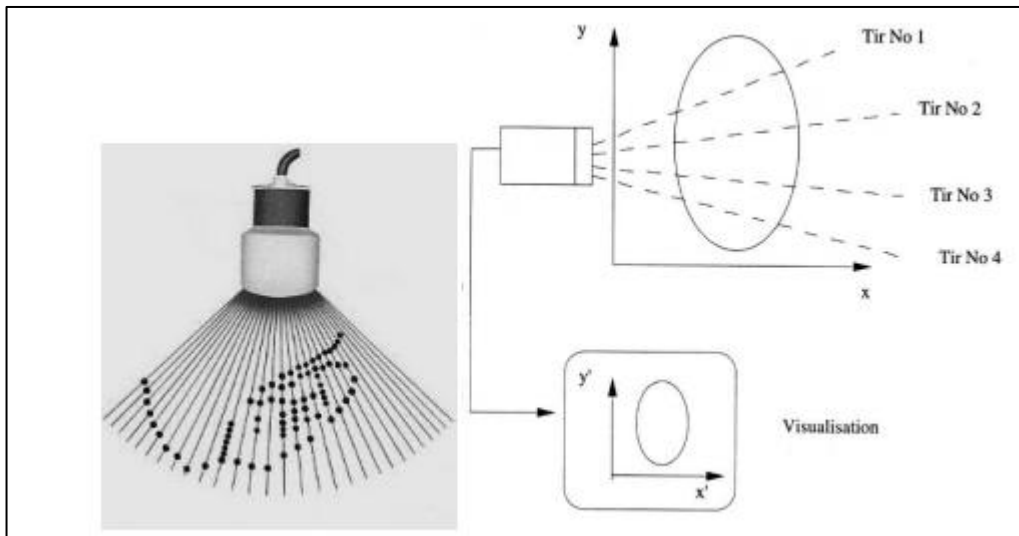
#### B. Principe de fonctionnement

On compte trois fonctionnements de la sonde d'échographie pour faire un examen : émission et réception, focalisation et balayage de l'espace.

**Formation d'image :** L'échographie conventionnelle consiste à focaliser successivement les ultrasons (par application de retards à l'émission) pour concentrer l'énergie dans une petite zone de l'image.

Les échos sont ensuite enregistrés par l'appareil, ce sont les signaux RF. Ces signaux sont ensuite traités dans une étape de Beamforming pour reconstruire l'image [22].

L'image est formée en ligne de tir par ligne de tir. Sur chaque ligne de tir, un écho est caractérisé par son amplitude et son temps de réception.



**Figure II. 2 :** Principe de formation de l'image échographique d'un plan de coupe [23].

#### II.4. Différentes sondes échographiques [24]

**A. La sonde linéaire :** Dotée de cristaux assemblés de façon linéaire, cette sonde a pour but l'envoi de hautes fréquences (entre 9 et 15 MHz) en un seul point. L'image obtenue est d'une excellente résolution et permet une étude de la zone approfondie. Toutefois, bien qu'elle soit très pratique dans l'exploration d'organes de petites tailles ou de parties profondes, son champ de vision n'est que peu étendu.

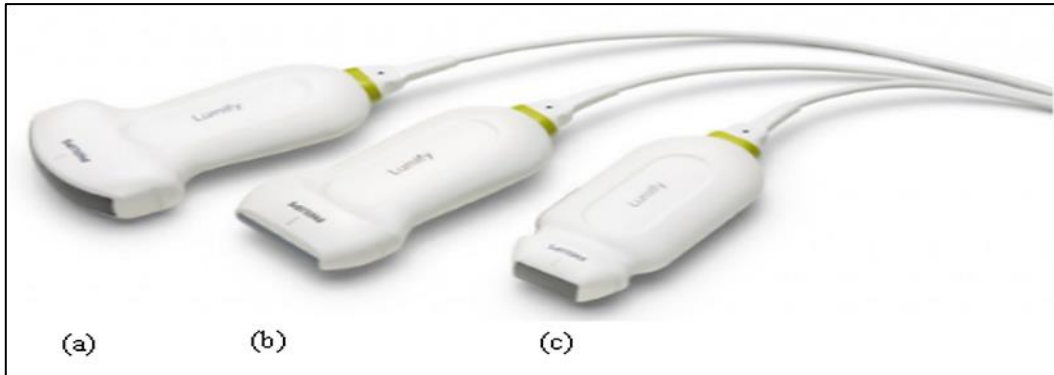
**B. La sonde courbée ou « convexe » :** cette dernière est composée de cristaux assemblés sur une barrette recourbée et possède une surface de contact réduite, permettant l'obtention d'une image plus étendue ; elle est régulièrement employée lors d'échographies abdominales. Les fréquences utilisées avec cette sonde sont basses (entre 3 et 7 MHz) et n'ont pas une qualité d'imagerie aussi performante qu'avec une sonde linéaire.

Il est à noter que la sonde « microconvexe » existe également. Celle-ci permet, grâce à une surface de contact plus petite que la sonde échographique convexe, d'accéder à des zones plus réduites, tout en utilisant des fréquences basses.

**C. Sonde endocavitaire:** comme son nom l'indique, la sonde endocavitaire doit être insérée dans une cavité pour effectuer son office. Généralement, c'est celle que l'on retrouve chez les gynécologues lors des examens de l'utérus. De la même façon, elle est aussi utilisée

pour détecter les pathologies éventuelles de la prostate. Ce ne sont pas ses seuls domaines d'action, mais ils en sont les principaux.

Qu'elles soient à balayage manuel, mécanique ou électronique, les sondes échographiques sont sans danger sur les humains.



**Figure II. 3 :** (a) Sonde à barrette convexe, (b) sonde à barrette linéaire, (c) sonde à barrette à phase [25].

## II.5. Désinfection de la sonde [26]

### A. Méthodes de désinfection de bas niveau

L'objectif n'est pas d'obtenir un dispositif stérile, mais un dispositif ne contenant pas d'agent biologique représentant un risque pour les patients suivants. Cet état de «non-stérilité et de non-pathogénicité » n'est pas clairement défini du fait de la difficulté à le caractériser.

Une désinfection, quel que soit son niveau, ne peut être efficace qu'après un nettoyage correct de la sonde d'échographie, effectué en suivant les recommandations du HCSP.

Une désinfection de bas niveau est possible en cas d'utilisation d'une gaine et de l'absence de contact direct avec des liquides biologiques. Elle est réalisée avec un textile imprégné de détergent-désinfectant. Cette lingette à usage unique, marquée CE, doit être issue d'un conditionnement adapté à l'activité journalière permettant de garantir un taux d'imprégnation suffisant.

### B. Méthodes de désinfection de niveau intermédiaire

En l'absence de gaine ou en cas de contact avec des liquides biologiques, notamment en cas de rupture, une désinfection intermédiaire est obligatoire. Celle-ci comprend également la désinfection du manchon de la sonde.

Il existe de nombreuses méthodes permettant de réaliser une désinfection de niveau intermédiaire. Du fait de leur toxicité, les agents désinfectants constituent un risque pour les patients (peau et irritation des muqueuses) et le personnel. Ils peuvent compromettre la procédure clinique elle-même (par exemple, endommager les gamètes ou les embryons en cas de fécondation in vitro). Ils peuvent également endommager certaines sondes. La simple utilisation de produits abrasifs, tels que l'alcool, peut endommager la sonde.

La procédure de désinfection, définie par le fabricant et devant être respectée, peut être très lourde (nettoyage, trempage, nettoyage-trempage), dans des locaux spécifiques adaptés (ventilation, surfaces de travail résistantes en acier inoxydable ou en plexiglas), avec protection des personnels (lunettes, blouse à manches longues imperméable, gaine protectrice pour le bas des jambes) avec contrôle qualité de la solution et registre.

## II. 6. Gel échographique

Le gel d'échographie, également appelé gel pour ultrasons, est indispensable pour l'examen médical d'échographie. Il permet une meilleure visualisation mais aussi, par ses propriétés lubrifiantes, d'effectuer des mouvements plus fins et réguliers. Ces deux qualités permettent de balayer et d'observer les zones anatomiques [27].

Le gel est utilisé pour une raison très technique. En effet, Il permet d'éliminer le maximum de bulles d'air présentes sur la peau. Ces bulles en question peuvent perturber la fréquence des ultrasons, ce qui peut rendre l'examen plus complexe. Le gel d'échographie est donc utilisé afin de faciliter l'émission ainsi que la réception de ces ondes. [28].

Dans le milieu sportif, l'électrostimulation des muscles, dont l'objectif final est de sculpter et raffermir le corps, requiert aussi l'utilisation de gels échographiques aux propriétés conductrices [27].

Le gel d'échographie a généralement une texture résistante, dense et ne se liquéfie pas au contact de la peau. Il est non gras pour éviter de tacher, hydrosoluble, hypoallergique, non corrosif, non irritant et non abrasif [27].

Enfin, utiliser un gel pour échographie sans parabène est préférable lorsque les individus ont un terrain allergisant sensible.

Pour une image de bonne qualité, un gel à haute viscosité est recommandé. En effet, le gel aura une meilleure tenue et permettra une meilleure transmission des ultrasons [29].



## II.7. Différents types de gels pour échographie

### A. Le gel à ultrasons stérile

Le gel d'échographie stérile est recommandé pour les applications diagnostiques et thérapeutiques des ultrasons qui requièrent un produit stérile. En d'autres mots, le choix du praticien se porte sur le gel à ultrasons stérile lorsqu'il réalise un geste invasif. Complètement aqueux et à haute viscosité, son utilisation est appréciée en imagerie médicale, car réputé pour sa meilleure qualité d'image. Il est aussi un excellent conducteur d'ultrasons et il est généralement doté d'un double emballage pour préserver sa forte consistance. Il est incolore, non irritant, ne tache pas et n'endommage pas les électrodes des appareils [30].

### B. Le gel à ultrasons non-stérile

Les gels non stériles sont utilisés pour des gestes échographiques plus courants. La raison évoquée par les praticiens est que la sonde a une meilleure tenue, indispensable à tous les types d'examen. Les images obtenues à partir de l'usage du gel non stérile sont sans artéfacts, donc vivement recommandées dans le cas des procédures exigeant un gel visqueux. Doté d'une formule unique, il est bactériostatique, non irritant et anallergique. Certaines formulations sont non spermicides et sans formaldéhyde. En règle générale, le gel à ultrasons non-stérile est considéré comme le standard mondial des transmissions ultrasonores. Soluble dans l'eau, il est facile à utiliser et simple à nettoyer.

Par ailleurs, le praticien peut également porter son choix sur un gel d'échographie coloré ou transparent. Le gel à ultrasons bleu par exemple, permet de s'assurer rapidement que la sonde a été convenablement nettoyée. Le gel coloré a aussi l'avantage d'être plus visible dans un espace sombre [30].

## II. 8. Conditionnement des gels d'échographie

Ils se présentent sous des conditionnements variés : en spray, en flacon de 250 mL, en container de 5 L ou en sachet unidose (stérile ou non), colorés ou incolores [31]

Une lettre circulaire recommande de jeter les flacons tous les jours après usage. De ce fait, il est préconisé d'utiliser des flacons de faible volume, généralement de 250 mL.

En ce qui concerne les autres conditionnements, tous les sachets de gels stériles doivent être utilisés pour la présence de plaie cutanée, cicatrice opératoire récente ou pendant

la réalisation d'une biopsie ou ponction. Également pour l'examen endo-rectal, vaginal et d'échographie préopératoire [29].

### II.9. Composition des gels à ultrasons

Les gels d'échographie sont composés principalement d'eau purifiée et de matière gélifiante, de conservateurs et quelquefois de colorants, mais sans produits chimiques nocifs. En fonction de l'examen, le gel à ultrasons peut être visqueux et stérile. Sur la peau, il facilite le déplacement normal de l'applicateur, et fonctionne comme un médium dans la transmission des ultrasons à travers le corps. Côté acoustique, le gel d'échographie convient parfaitement à une large gamme de fréquences émises par la sonde de l'échographe [31].

Le tableau ci-dessus présente les différents composants d'un gel à ultrasons [32,33].

**Tableau II. 1 :** Présentation des différents composants d'un gel à ultrasons et leurs rôles

COMPOSANT	ROLE
- Carbomère (carbopol934, carbopol 940, carbopol 941, carbopol 1342, carbopolcopolymer, carbopolhomopolymer, carbopolinterpolymer), Polymère vinylique, Chlorure de magnésium, Xanthane	Agent gélifiant
Triéthanolamine, hydroxyde de sodium	Agent alcalinisant
Kathon CG (Combinaison de méthylisothiazolinone et méthylchloroisothiazolinone), chitosane, alcool benzylique, mono propylène glycol	Agent de conservation antimicrobien
Mono propylène glycol, glycérine.	Agent humectant
Eau déminéralisée, eau purifiée.	Solvant
EDTA ou acide éthylène diamine tétra-acétique, nitrate de magnésium.	Agent stabilisant
Acide acétique.	Agent acidifiant

## II.10. Exigences physico-chimique et microbiologiques des gels à ultrasons stériles

### A. Exigences spécifiques physico-chimiques des gels à ultrasons stériles [34]

Le gel à ultrasons doit être conforme aux exigences spécifiques physico-chimiques données dans le tableau II.2, lorsqu'il est testé conformément aux méthodes d'essai qui y sont prescrites.

**Tableau II. 2 :** Exigences spécifiques physico-chimiques pour le gel à ultrasons stériles

CARACTERISTIQUE	EXIGENCE
pH (net)	5,9 – 6,3.
Densité, g/mL	1,00 – 1,02 g/mL.
Viscosité (Brookfield, LVT, h.4, vel.0.3, 22°C)	800– 200 Pa.s.
Impédance acoustique	1,62 MRayls.
Efficacité (à partir de 0,5 MHz)	> 99,5%.

### B. Exigences microbiologiques [32]

**Tableau II. 3 :** Exigences spécifiques microbiologiques pour le gel à ultrasons stériles

CARACTERISTIQUE	EXIGENCE
Aérobies totales	<10 UFC/ml.
Mycoses et levures	<10 UFC/ml.
Pathogènes (Staphylococcus aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli)	Absence.

## II.11. Aspect réglementaire [35]

Selon le chapitre 30 (section VI) des règlements 2016 algérienne, règle 4, page 168, 173, les gels à ultrasons sont classés comme des produits pharmaceutiques.

« 4- Ne sont compris dans le code n° 30.06 que les produits suivants qui devront être classés dans cette position et non dans une autre position de la nomenclature :

- ❖ les préparations présentées sous forme de gels, conçues pour être utilisées en médecine humaine ou vétérinaire comme lubrifiants pour certaines parties du corps lors des

opérations chirurgicales ou des examens médicaux ou comme agent de couplage entre le corps et les instruments médicaux »

### II.12. Aspect allergique des gels pour échographie [36]

- ❖ **Eczéma de contact:** Les eczémas de contact, encore appelés dermatites de contact, sont des maladies inflammatoires cutanées fréquentes qui surviennent sur le site de contact avec des molécules chimiques non protéiques. D'exceptionnelles manifestations cutanées allergiques peuvent être observées après application d'un gel d'échographie. L'allergie de contact au gel d'échographie, reste rare mais doit être connue en raison de l'importance des réactions cliniques qui peuvent être très pénibles pour les patients, et les médecins devraient être conscients de cette possibilité, car il peut affecter davantage la gestion médicale. La prévention des récurrences consiste à utiliser un autre gel lors des échographies ultérieures, après avoir isolé l'allergène responsable.

Deuxième Partie

# Étude Expérimentale

---

## CHAPITRE III

# **Materiels et Méthodes**

Dans ce chapitre, nous listerons d'abord le matériel et les matières premières que nous avons utilisées, ensuite nous donnerons les critères qui ont motivé notre choix, puis nous passerons aux essais de formulation afin de mettre au point un mode opératoire optimisé pour la préparation de la formule finale du gel à une plus grande échelle et, enfin, nous indiquerons les contrôles qualités effectués (physico-chimiques et microbiologiques).

### III. 1. Matériels

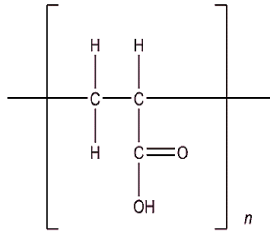
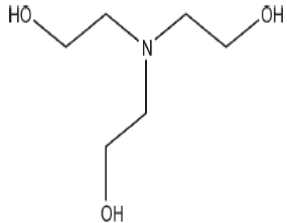
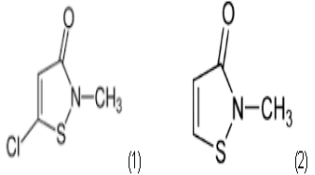
#### A. Matériels de laboratoire

- ✓ Balance analytique (ae ADAM).
- ✓ Homogénéiseur Ultrarurrax (Wise Tis).
- ✓ Plaque d'agitation (DIAB).
- ✓ Agitateur à hélice (IKA RW16 basic).
- ✓ Rhéomètre « Anton Paar ».
- ✓ pH mètre « Ohaus, Mettler toledo, Hanna ».
- ✓ Pycnomètre.
- ✓ Viscosimètre « Brookfield ».
- ✓ Verrerie courante de laboratoire.

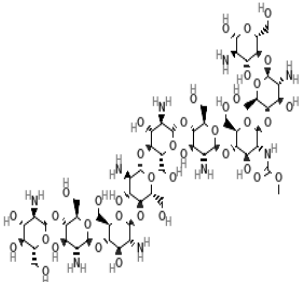
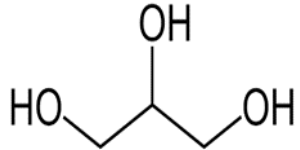
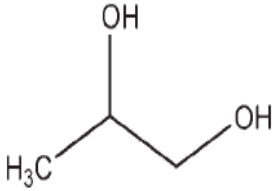
#### B. Matières premières [32, 33, 37,38]

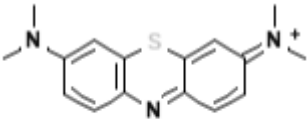
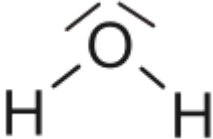
Nous listerons les matières premières utilisées et leurs rôles dans la formulation dans le tableau III.1 ci-dessous :

Tableau III. 2 : Matières premières utilisées et leurs rôles

Matière	Rôle	Formule Brute	Formule Développée	Concentration D'utilisation (%)
<b>Carbopol 940</b>	modificateur de rhéologie; agent gélifiant	$[C_3H_4O_2]_n$		0, 5–2,0
<b>Triéthanolamine</b>	Agent alcalinisant	$C_6H_{15}NO_3$		2 à 4
<b>Kathon CG</b> ( Méthylisothiazolinone + Méthylchloro- isothiazolinone)	un agent de conservation actif contre les bactéries, les levures et les champignons.	$C_4H_4C_1NOS$ / $C_4H_5NOS$		ne doit pas dépasser 0,1





<b>Chitosane</b>	bio conservateur	$C_{56}H_{103}N_9O_{39}$		0,1
<b>Glycérine</b>	Agent de conservation antimicrobien, cosolvant, émollient, humectant, plastifiant, solvant, agent de tonicité.	$C_3H_8O_3$		Conservateur antimicrobien $\geq 20$ Émollient $\geq 30$ Véhicule en gel aqueux 5,0–15,0 Véhicule en gel non aqueux 50,0–80,0 Humectant $\geq 30$
<b>glycol de propylène</b>	Agent de conservation antimicrobien, désinfectant, humectant, plastifiant, solvant, agent stabilisant, cosolvant miscible à l'eau.	$C_3H_8O_2$		Humectant Topiques $\approx 15$ Solutions de conservation, semi-solides 15–30

<b>Bleu de méthylène</b>	Colorant, antioxydant, agent antimicrobien, agent neuroprotecteur		 Cl <sup>-</sup>	0,25
<b>Eau déminéralisée</b>	Solvant	H <sub>2</sub> O		q.s.p

**C. Produits de référence [39]**

Nous montrerons ci-dessous, les références choisies parmi les gels en vente sur le marché national :

**Tableau III. 3 : Produits de références**

Référence	Forme	Payé	Marque	Flacon
Référence 1	Gel à ultrason commercial 1	Italie	ECO SUPERGEL	
Référence 2	Gel à ultrason commercial 2	Turque	KONIX	

**D. Propriétés physiques et chimiques matières premières [32, 33,40]**

Dans le tableau suivant sont données les propriétés physicochimiques des matières premières.

**Tableau III. 4 : Propriétés physicochimiques des matières premières**

Matières Première	Propriétés
<b>Carbomère</b>	<p>- Les carbomères sont des poudres hygroscopiques de couleur blanche, "duveteuses", acides et hygroscopiques, avec une légère odeur caractéristique. Un Carbomère granulaire est également disponible (Carbopol 71G).</p> <p>-Masse moléculaire : <math>7.10^5</math> à <math>4.10^9</math> g/mol g/mol</p> <p>-Acidité/alcalinité :</p> <p>pH = 2,5 – 4,0 pour une dispersion aqueuse à 0,2 % p/v ; pH = 2,5 – 3,0 pour une dispersion aqueuse acrypol 1 % p/v.</p> <p>- Densité (en vrac) : 0,2 g/cm<sup>3</sup> (poudre), 0,4 g/cm<sup>3</sup> (granulé).</p> <p>- Densité (tarudée) : 0,3 g/cm<sup>3</sup> (poudre) ; 0,4 g/cm<sup>3</sup> (granulé).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constante de dissociation : <math>pK_a = 6,0 - 0,5</math></li> <li>- Température de transition vitreuse : <math>100 - 105^\circ\text{C}</math></li> <li>- Point de fusion : la décomposition se produit en 30 minutes à <math>260^\circ\text{C}</math>.</li> </ul>
<b>(CMIT/MIT) « Kathon CG »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La substance active (CMIT/MIT) est un mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et de 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one, dans une proportion de 3:1. Généralement, le CMIT/MIT est commercialisé sous forme de solutions aqueuses, la plupart du temps à 14 % m/m. Ces solutions commerciales contiennent au moins un stabilisant en faible concentration.</li> <li>- La solution aqueuse de CMIT/MIT (à 14 % m/m) est de couleur jaune pâle, avec une légère odeur âcre.</li> <li>- Le CMIT/MIT est très soluble dans l'eau, l'acétone et les alcools. Les substances CMIT et MIT sont également très solubles dans l'eau (respectivement 1 et 4 g/mL).</li> <li>- Etat Physique        liquide</li> <li>- Masse molaire : 263</li> <li>- Point de fusion : <math>35,1^\circ\text{C}</math></li> <li>- Point d'ébullition : se décompose à partir de <math>97^\circ\text{C}</math></li> <li>- Densité : <math>1,420\text{ g/cm}^3</math> à <math>25^\circ\text{C}</math></li> <li>- Pression de vapeur : <math>2,2\text{ Pa}</math> à <math>20^\circ\text{C}</math>, <math>3,8\text{ Pa}</math> à <math>25^\circ\text{C}</math></li> </ul>
<b>Chitosane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le chitosane est un produit naturel contenu dans les pinodes de Didymella, Il est utilisé dans les hydrogels pour soigner les plaies.</li> <li>- Masse moléculaire : <math>1526,5\text{ g/mol}</math></li> </ul>
<b>Glycérine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La glycérine est un liquide clair, incolore, inodore, visqueux et hygroscopique, avec un goût sucré, environ 0,6 fois plus sucré que le saccharose.</li> <li>- Masse moléculaire : <math>92,09\text{ g/mol}</math></li> <li>- Point d'ébullition <math>290^\circ\text{C}</math> (avec décomposition)</li> <li>-Densité <math>1,2656\text{ g/cm}^3</math> à <math>15^\circ\text{C}</math>; <math>1,2636\text{ g/cm}^3</math> à <math>20^\circ\text{C}</math>; <math>1,2620\text{ g/cm}^3</math> à <math>25^\circ\text{C}</math>.</li> <li>- Point d'éclair <math>176^\circ\text{C}</math> (coupe ouverte)</li> <li>- Hygroscopicité : hygroscopique.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Point de fusion : 17,8°C</li> <li>- Solubilité de la glycérine.</li> </ul> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Solvant</th> <th style="text-align: left;">Solubilité à 20°C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acétone</td> <td>Légèrement soluble</td> </tr> <tr> <td>Benzène</td> <td>Pratiquement insoluble</td> </tr> <tr> <td>Chloroforme</td> <td>Pratiquement insoluble</td> </tr> <tr> <td>Éthanol (95%)</td> <td>Soluble</td> </tr> <tr> <td>Éther</td> <td>1 sur 500</td> </tr> <tr> <td>Acétate d'éthyle</td> <td>1 sur 11</td> </tr> <tr> <td>Méthanol</td> <td>Soluble</td> </tr> <tr> <td>Huiles</td> <td>Pratiquement insolubles</td> </tr> <tr> <td>Eau</td> <td>Soluble</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité à 20°C	Acétone	Légèrement soluble	Benzène	Pratiquement insoluble	Chloroforme	Pratiquement insoluble	Éthanol (95%)	Soluble	Éther	1 sur 500	Acétate d'éthyle	1 sur 11	Méthanol	Soluble	Huiles	Pratiquement insolubles	Eau	Soluble
Solvant	Solubilité à 20°C																				
Acétone	Légèrement soluble																				
Benzène	Pratiquement insoluble																				
Chloroforme	Pratiquement insoluble																				
Éthanol (95%)	Soluble																				
Éther	1 sur 500																				
Acétate d'éthyle	1 sur 11																				
Méthanol	Soluble																				
Huiles	Pratiquement insolubles																				
Eau	Soluble																				
<b>Glycol de propylène</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le propylène glycol est un liquide transparent, incolore, visqueux, pratiquement inodore, liquide, au goût sucré et légèrement âcre rappelant celui de la glycérine.</li> <li>- Masse moléculaire : 76,09 g/mol</li> <li>- Point d'ébullition 188°C ;</li> <li>- Densité 1,038 g/cm<sup>3</sup> à 20°C ;</li> <li>- Limite inférieure, 2,6 % v/v dans les airs. ;</li> <li>- Point éclair 99°C (coupe ouverte) ;</li> <li>- Chaleur de combustion 1803,3 kJ/mol (431,0 kcal/mol) ;</li> <li>- Chaleur de vaporisation 705,4 J/g (168,6 cal/g) à p.e ;</li> <li>- Point de fusion -59°C,</li> <li>- Solubilité : miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éthanol (95%), la glycérine et l'eau; soluble à 1 pour 6 parties d'éther; non miscible avec de l'huile minérale légère ou des huiles fixes, mais dissout certains huiles essentielles.</li> <li>- Chaleur spécifique 2,47 J/g (0,590 cal/g) à 20°C.</li> <li>- Tension superficielle 40,1 mN/m (40,1 dynes/cm) à 258 °C.</li> <li>- Densité de vapeur (relative) 2,62 (air = 1)</li> <li>- Pression de vapeur 9,33 Pa (0,07 mmHg) à 20°C.</li> <li>- Viscosité (dynamique) 58,1 mPa.s (58,1 cP) à 20°C.</li> </ul>																				
<b>Bleu de méthylène</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cristaux ou poudre verte foncée avec un éclat ressemblant à du</li> </ul>																				

	<p>bronze. Les solutions dans l'eau ou l'alcool ont une couleur bleue foncée /colorant bleu de méthylène sans zinc, légère odeur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masse moléculaire : 319,9 g/mol</li> <li>- Point de fusion 100 à 110 °C (avec décomposition)</li> <li>- Solubilité dans l'eau : 43 600 mg/L à 25 °C, soluble dans l'éthanol, le chloroforme, légèrement soluble dans la pyridine, insoluble dans l'éther éthylique, soluble dans l'acide acétique glacial et le glycérol, insoluble dans le xylène et l'acide oléique, dans l'éthanol 2 % et dans l'acétone 0,5 %</li> <li>- Stabilité / durée de conservation : stable dans les conditions de stockage recommandées</li> </ul>
--	---

### III. 2. Formulation du gel à ultrasons

Afin formuler un gel à ultrasons, nous avons suivi les étapes ci-dessous :

#### A. Choix des références

D'abord, nous avons procédé à l'inspection de produits similaires disponibles sur le marché algérien. Notre recherche s'est portée sur les différentes marques, nationales et étrangères. Suite à cette étude, nous avons sélectionné deux gels à ultrasons que nous avons pris comme références. Le choix a été dicté par la popularité de ces deux marques parmi les professionnels de l'échographie.

Les deux références choisies sont donc, tel que sous cité :

- ❖ Référence 1 : gel à ultrasons ECO SUPERGEL de fabrication italienne : composition non indiquée.
- ❖ Référence 2 : gel à ultrasons KONIX de fabrication turque, composé de
  - Eau déminéralisée
  - Carbomère
  - Triéthanolamine
  - Mono propylène glycol
  - Alcool benzylique
  - Méthylchloroisothiazolinone
  - Méthylisothiazolinone

**B. Choix des matières premières : [41, 42, 43, 44, 45, 46,39]**

Nous avons procédé à une recherche bibliographique, principalement dans les brevets d'invention et les sites des fabricants. Cette recherche nous a menées à un panel de matières premières susceptibles d'être utilisées dans la fabrication de gels à ultrasons. Suivant la disponibilité des matières premières, nous avons arrêté notre liste à ce qui suit :

- ❖ Carbomère (carbopol 940)
- ❖ Triéthanolamine
- ❖ Propylène glycol
- ❖ Kathon CG (methychloroisothiazoline et methylisothiazoline)
- ❖ Eau déminéralisée (qsp 100%)
- ❖ Colorant bleu de méthylène.

À cause de la non disponibilité de propylène glycol, nous avons été contraintes à le remplacer par de la glycérine.

**C. Essais de formulation**

Pour choisir la première formule, nous nous sommes inspirées des brevets et des formules des produits de référence. Au fur et à mesure des résultats obtenus, nous avons ajusté notre formule jusqu'à arriver à deux formules que nous avons jugées optimales, en les comparant aux références. Dans le tableau suivant, sont listées toutes les formules que nous avons tentées.

**Tableau III. 5 : Formules tentées**

<b>FORMULES PRELIMINAIRES</b>	
<b>Formule</b>	<b>Composition</b>
<b>1</b>	Carbopol 0,35% Propylène glycol 15 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>2</b>	Carbopol 0,45% Propylène glycol 15 g

	kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>3</b>	Carbopol 0,5% Propylène glycol 15 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>4</b>	Carbopol 0,75% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>5</b>	Carbopol 1% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>6</b>	Carbopol 1,2% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Eau distillée
<b>7</b>	Carbopol 0,5% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M Bleu de méthylène 3 gouttes Eau distillée
<b>FORMULES OPTIMALES</b>	
<b>8</b>	Carbopol 0,5% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g

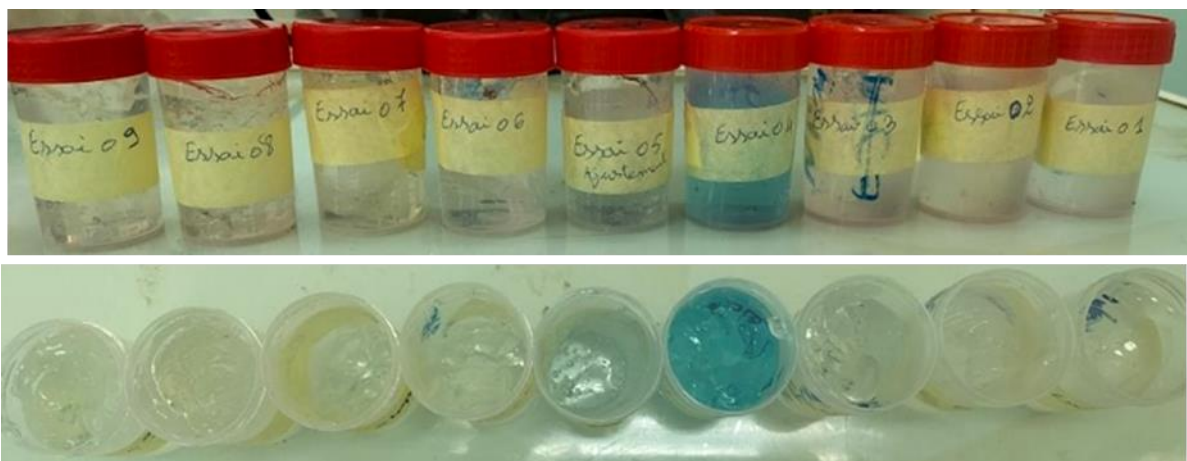


	Solution de TEA 0,5 M 4,63 g Bleu de méthylène 3 gouttes Eau distillée
<b>9</b>	Carbopol 0,5% Propylène glycol 18 g kathon cg 0,1 g Solution de TEA 0,5 M 4,63 g Eau distillée

### ❖ Procédé de préparation du gel à ultrasons

Le mode opératoire que nous avons adopté pour préparer le gel a été optimisé au fur et à mesure de la récolte des résultats. A la fin, nous avons arrêté le mode opératoire suivant, pour une quantité de 100 g de gel.

- ✓ Pesée des matières premières
- ✓ Dispersion du carbomère : dans un bécher de 100 mL, nous avons dispersé le carbopol avec 70 g d'eau sous homogénéisation pendant 8 min.
- ✓ Le mélange est ensuite mis sous une faible agitation (agitateur à hélice) et nous lui avons incorporé la solution de TEA goutte à goutte jusqu'au début de la gélification. A ce stade, nous avons rajouté au mélange, progressivement, 18 g de propylène glycol et 0,1 g de kathon cg et nous avons continué l'agitation pendant 20 min. Nous avons ensuite continué à rajouter le TEA jusqu'à l'obtention du gel.
- ✓ Nous avons complété avec une quantité d'eau distillée suffisante pour 100 g.



**Figure III. 1** : Essais de formulation dans l'ordre, de 1 à 9 de droite à gauche

Une fois la formule optimale trouvée, nous aurions aimé préparer le gel à ultrasons à une échelle semi-pilote pour la soumettre à l'appréciation des professionnels de la santé. Faute de matériel adapté, nous avons été contraintes de ne préparer que des quantités de 200g.

A chaque médecin, deux gels différents ont été remis aux médecins, l'un avec du kathon cg et l'autre avec du chitosane. Nous leur avons demandé de mentionner le questionnaire (annexe 3).

**Remarque** : certaines personnes ne supportent pas le méthylisothiazolinone, Les réactions allergiques les plus courantes apparaissent dans les 72 heures qui suivent le contact avec le produit et prennent la forme : de plaques rouges, de démangeaisons et d'eczéma de contact, la flore cutanée de l'épiderme peut être déséquilibrée. Ce conservateur est interdit en Europe depuis avril 2016 dans les cosmétiques non rincés [47]

Dans ce cas, Il est recommandé d'utiliser des produits biologiques certifiés pour limiter tout risque de réaction allergique. Le chitosane, est un choix prometteur dans le domaine médical et pharmaceutique, à la faveur de ses propriétés. Pour cette raison nous avons pensé remplacer dans notre formule le kathon cg par ce bio conservateur.

### III.3. Contrôles qualités des produits formulés

#### A. Contrôles physicochimiques

##### ❖ Mesure du pH

Nous avons mesuré le pH des préparations par un pH-mètre muni d'une électrode spécifique pour les gels.

##### ❖ Mesure de la densité

Par un pycnomètre. Nous avons réalisé trois pesées, généralement à la même température(T).

$$d = \frac{\text{masse volumique de gel}}{\text{masse volumique de l'eau}} = \frac{\frac{m_2 - m_1}{V_p}}{\frac{m_3 - m_1}{V_p}} = \frac{m_2 - m_1}{m_3 - m_1}$$

m1 : masse du pycnomètre vide (propre et sec)

$m_2$  : masse du pycnomètre rempli de gel

$m_3$  : masse du pycnomètre rempli de la substance de référence qui est l'eau distillée.

$V_p = 25\text{mL}$ : volume intérieur du pycnomètre

#### ❖ Mesure de la viscosité

Nous avons mesuré la viscosité des préparations par un viscosimètre Brookfield, aux laboratoires Venus. Il détermine la viscosité en utilisant une résistance mécanique qui agit dans le sens contraire du mouvement de rotation de la broche.

#### ❖ Rhéologie

Nous avons réalisé la caractérisation rhéologique des gels à l'aide d'un rhéomètre à contraintes et déformations imposées MCR 302 Anton Paar, GmbH. Le système utilisé possède une géométrie plan-plan avec  $\phi = 25\text{ mm}$  à  $20\text{ °C}$ . Les résultats expérimentaux ont été analysés par le logiciel Rheoplus US 200.

Les courbes d'écoulements sont données en termes de viscosité apparente,  $\eta_{app}$  (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement ( $\gamma$ ) ( $\text{s}^{-1}$ ) dans une rampe croissante en vitesse de cisaillement de  $0,001\text{ s}^{-1}$  à  $1000\text{ s}^{-1}$ .

### B. Contrôles microbiologiques [48]

Contrôle de pureté microbienne des préparations pharmaceutiques pour administration par voie cutanée et buccale (préparation pâteuse) :

#### ➤ Equipements et matériels

- ✓ Hotte à flux laminaire
- ✓ Pipettes graduées de 100 mL et 1 mL stériles
- ✓ Boîtes de pétri de 90 mm de  $\emptyset$
- ✓ Solution tampon DE : Neutralizing Broth pH  $7,6 \pm 0,2$
- ✓ Milieu gélose PCA (gélose glucosée à l'extrait de levure)
- ✓ Milieu gélose sabouraud dextrosé
- ✓ Etuve réglée à  $30 - 35\text{ °C}$
- ✓ Etuve réglée à  $20 - 25\text{ °C}$
- ✓ Bain marie réglée à  $100\text{ °C}$
- ✓ Bain marie réglée à  $45\text{ °C}$
- ✓ Pipettes pasteur

- ✓ Bec bunsen

### Méthodes : DGAT et DMLT

- ✓ Méthode par ensemencement en profondeur

- Faire fondre au bain marie à 100°C le milieu gélose PCA et le milieu gélose sabouraud dextrosé – gélose en desserrant légèrement les fermetures et les maintenir dans le bain marie en surfusion à 40 - 45°C

- Préparer une solution de 10 g du produit à examiner dans 90 mL de la solution tampon de Neutralizing Broth pH  $7,6 \pm 0,2$  (solution A).

- Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autres taux de dilution peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.

- Prélever 4 fois 1 mL de la solution A préparée et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90 mm de Ø.

- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au DGAT 15 mL à 20 mL du ½ gélosé PCA et dans les 2 boîtes restantes destinées au DMLT 15 à 20 mL de ½ sabouraud dextrosé - gélosé.

- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélosé, sans faire de bulles et sans mouiller les couvercles des boîtes.

- Incuber les boîtes PSA à 30 - 35°C pendant 3 jours et les boîtes sabouraud dextrosé - gélosé à 20 - 25°C pendant 5 jours.

- ✓ Lecture : le nombre de germes aérobies totaux (DGTA) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenus avec la ½ PCA. Si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce ½, elles sont comptabilisées dans le DGAT : le nombre total de levures et moisissure (DLMT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenu avec le milieu Sabouraud dextrosé - gélosé ; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le DLMT. Si l'on prévoit que le DLMT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, le ½ Sabouraud dextrosé - gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé.

---

- Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boites, faire la moyenne et déduire le nombre d'unités formant colonie par gamme de produit.

## CHAPITRE IV

# **Résultats et Interprétations**

Dans ce chapitre, nous donnerons les résultats des contrôles physicochimiques (aspect, couleur, odeur, pH, densité, viscosité et comportement rhéologique) et microbiologiques (DGAT, DLMT) des produits de références ECOSUPERGEL et KONIX, et de nos formules. Nous comparerons les résultats, ensuite nous passerons aux tests cliniques effectués par les médecins spécialistes (radiologues, cardiologues, gynécologues) dont nous récolterons les avis au moyen d'un questionnaire qui leur a été remis, et enfin, nous terminerons par une interprétation globale.

#### IV.1. Résultats du contrôle physicochimique

**Tableau IV. 1:** Propriétés physicochimiques des gels formulés et des références

Produit	pH	Densité	Viscosité (mPa.s)	Aspect, couleur, odeur
Ecosupergel	5,58	1	76000	Gel de couleur bleue, transparent, liquide, odeur de ses matières premières, sans parfum
KONIX	6,45	0,99	75000	Gel de couleur bleue, transparent, visqueux, odeur de ses matières premières, sans parfum
Formule 1	7,30	1,10	////	Gel incolore, transparent, liquide sur la peau, odeur de ses matières premières, sans parfum
Formule 2	5	0,96		Gel incolore, transparent, liquide sur la peau, odeur de ses matières premières, sans parfum
Formule 3	5,69	1,13	////	Gel incolore, transparent, peu visqueux, odeur de ses matières premières, sans parfum
Formule 4	5,51	0,71		Gel incolore, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières sans parfum
Formule 5	5,41	0,62	////	Gel incolore ou légèrement jaunâtre, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières, sans parfum
Formule 6	5,80	0,60	////	Gel incolore, transparent, visqueux, avec l'odeur à ses matières premières sans parfum
Formule 7	5,45	1,18	////	Gel bleu, transparent, visqueux, avec l'odeur à ses matières premières sans parfum

D'après les différentes mesures des propriétés physicochimiques des gels, nous constatons :

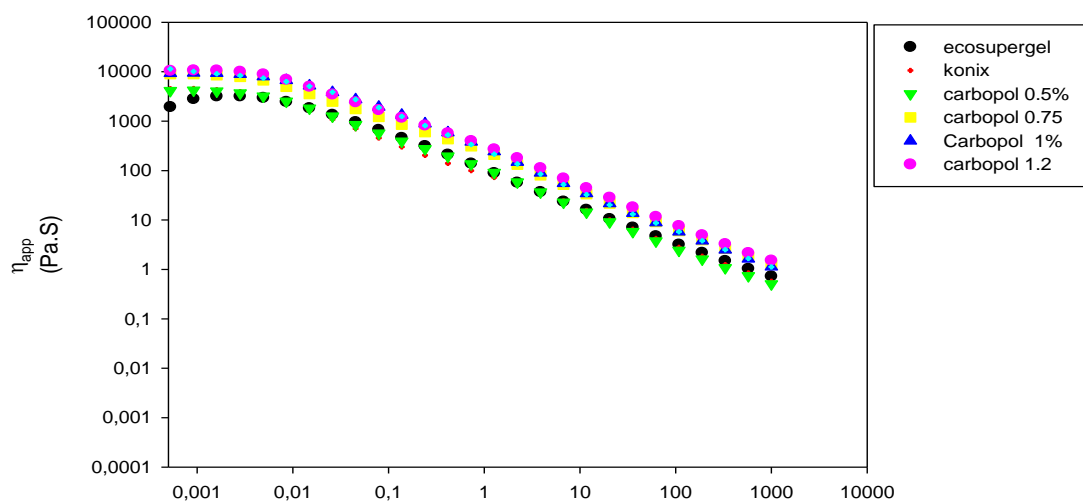
- ✓ Les pH des formules préparées sont compris entre 5,5 et 6,5, tout comme les pH des références, à l'exception des formules 1 et 2
- ✓ Les densités des formules sont comprises entre 0,6 et 1,2 alors que les densités des références sont 0,99 et 1.
- ✓ Les viscosités des références sont 75000 et 76000 mPa.s

## IV.2. Résultats de l'étude rhéologique

Les formules 1 et 2 ont été écartées dès le départ, sans même recourir à l'étude de leurs comportements rhéologiques. En effet, il nous a suffi juste d'une analyse organoleptique pour nous rendre compte que ces deux gels étaient trop liquides et très différents des références.

La formule 3 a été également écartée car sa texture, bien que moins liquide que celles des formules 1 et 2, elle est restée toujours plus liquide que les références.

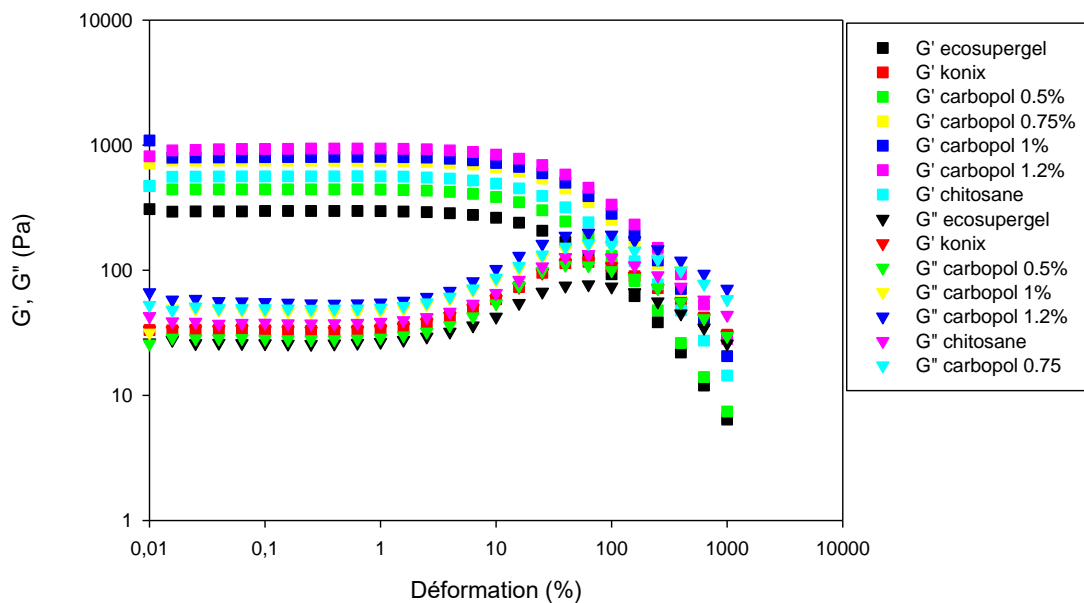
Les courbes d'écoulements des formules 4, 5, 6 et 7 ont été tracées avec le logiciel Sigma Plot et sont regroupées, avec les courbes d'écoulements des deux références, dans la figure suivante :



**Figure IV. 1:** Courbes d'écoulements des gels formulés et des références à 20°C.



Cette figure montre que tous les gels présentent un comportement rhéologique identique au comportement des références, à toutes les vitesses de cisaillement. En effet, ces gels ont tous un comportement newtonien dans la région des faibles cisaillements, avec une viscosité apparente située entre 1000 et 10000 Pa.s. Cette viscosité se voit chuter aux moyens et forts cisaillements, ce qui est synonyme d'un bon écoulement et étalement lors de l'utilisation du gel. On note toutefois l'absence d'une deuxième région newtonienne dans la région des viscosités élevées.



**Figure IV. 2:** Variation des deux modules, de conservation  $G'$  et de perte  $G''$ , des gels en fonction de la déformation,  $T = 20^\circ\text{C}$

D'après les courbes de viscoélasticité, nous pouvons remarquer qu'aux faibles déformations, un palier qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, où  $G'$  et  $G''$  sont constants et ne dépendent pas de la sollicitation. Dans ce domaine, le comportement élastique prédomine, le produit se comporte donc comme un solide viscoélastique. Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que  $G'$  diminue et intercepte  $G''$  (point gel) et par conséquent, au-delà de ce point de gel se comporte comme un liquide viscoélastique.

Pour ce point de gel une valeur de contrainte seuil ( $\tau_0$ ) est associée, en deçà de laquelle le comportement est élastique et au-delà de laquelle le comportement est plastique. Ceci est le comportement typique d'un gel.

A la suite de ces résultats, bien que toutes les formules ont un comportement identique aux deux références, la formule 7 en est la plus proche. C'est pour cette raison que nous avons opté pour une formule de gel à ultrasons à 0,5% de carbopol et à 18 g de propylène glycol.

Le pH et la densité de la formule 7, sont également proches des valeurs obtenues pour les références, deux critères supplémentaires qui ont motivé le choix de cette formule.

### IV.3. Préparation de la formule optimale

Une fois la formule optimale trouvée, nous avons préparé deux versions de cette formule, 100 g de gel transparent et 100 g de gel bleu.

**Tableau IV. 2:** Propriétés physicochimiques des formules optimales

Formule	pH	Densité	Viscosité	Aspect, Couleur, Odeur
8	5,76	1	////	Gel bleu, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières, sans parfum
9	5,60	0,97	////	Gel incolore, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières, sans parfum

Ces deux préparations précédentes nous ont permis de confirmer les résultats de la formule optimale. Une fois la confirmation obtenue, nous avons préparé plusieurs échantillons de 200 g de cette dernière formule, uniquement dans sa version bleue, afin de les soumettre à l'appréciation des professionnels de la santé, à qui nous avons demandé de remplir un questionnaire d'évaluation de la qualité du produit.

Cette formule sélectionnée a été préparé dans deux versions différentes, chacune avec conservateur différent : le Kathon cg et le chitosane.

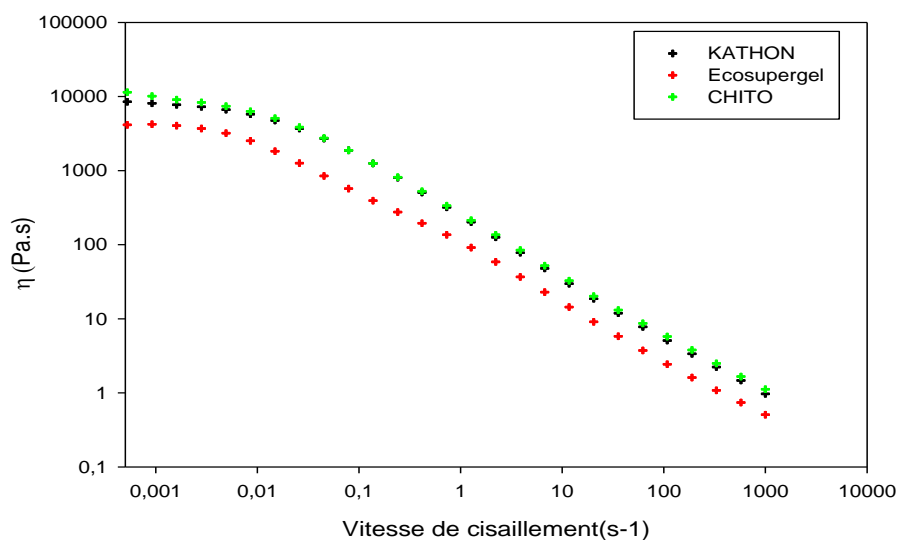
D'autre part, vue l'épuisement de notre stock de propylène glycol, certains échantillons ont été préparé avec de la glycérine.

**Tableau IV. 3:** Propriétés physicochimiques du gel soumis aux professionnels de la santé

Conservateur	Agent humectant	pH	Densité	Viscosité (mPa.s)	Aspect, Couleur, Odeur
<b>Kathon Cg</b>	glycérine	5,60	0,97	71000	Gel de couleur bleue, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières, sans parfum
	propylène glycol	5,40			
<b>Chitosane</b>	glycérine	5,78	0,95	80000	Gel de couleur bleue, transparent, visqueux, avec l'odeur de ses matières premières sans parfum
	propylène glycol	5,45			

Les propriétés physico chimiques de ces échantillons sont également très proches de celles des références (gels commerciaux ECOSUPERGEL, KONIX) et des exigences spécifiques d'un gel à ultrasons stérile (II.10).

Une comparaison des courbes d'écoulement de ces derniers gels préparés avec du propylène (gel avec kathon cg et gel avec chitosane) avec la courbe d'écoulement d'une des références (ECOSUPERGEL), est illustrée sur la figure suivante :

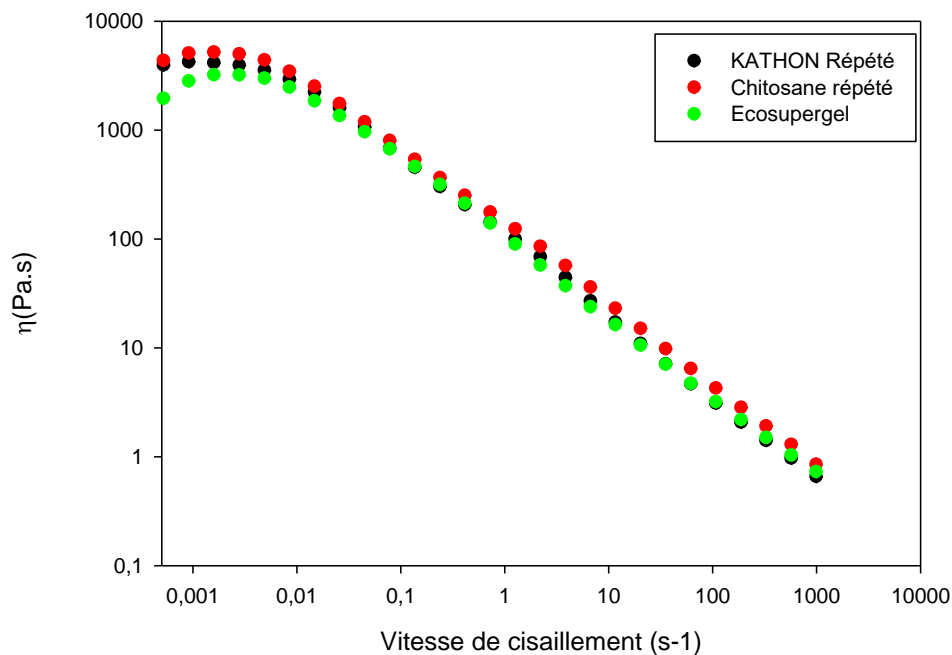


**Figure IV. 3 :** Courbes d'écoulement des gels préparés et de la référence Ecosupergel le jour de leur préparation à T= 20°C

De cette figure, il apparait que la nature du conservateur utilisé n'influe pas sur la courbe d'écoulement du gel ; en effet, les deux gels avec les différents conservateurs ont des courbes d'écoulement superposées. D'un autre côté, les résultats sont identiques à ceux de la première formule optimale préparée, donc les résultats sont reproductibles.

Comparés à la référence, nos deux échantillons ont exactement le même comportement rhéologique, sauf qu'en tout point, les viscosités de nos échantillons sont supérieures à la viscosité de la référence (30 % environ).

Après 1 mois de leurs préparations, les mêmes échantillons ont été soumis à l'étude rhéologique et les résultats sont donnés dans la figure IV.4.



**Figure IV. 4:** Courbes d'écoulement des gels préparés et de la référence Ecosupergel après un mois de leur préparation à T= 20°C

Nous constatons qu'après un mois de conservation de nos échantillons préparés, leurs courbes d'écoulement se sont rapprochées de celle de la référence et conduits à des gels similaires sur le plan rhéologique. D'autre part, toutes les viscosités, celles des deux échantillons et celles de la référence, ont baissé après un mois, ceci ne pourrait être expliqué que par un défaut de réglage de la température du rhéomètre.

IV.4. Modélisation de la courbe d'écoulement du gel optimal

La modélisation a été réalisée avec le logiciel Statistica, suivant le modèle de Cross :

$$\frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^P}$$

$\dot{\gamma}$  : vitesse de déformation  $s^{-1}$

$\eta_0$  : viscosité à  $\dot{\gamma} \rightarrow 0$  [Pa.s] .

$\eta_\infty$  : viscosité à  $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$  [Pa. s] .

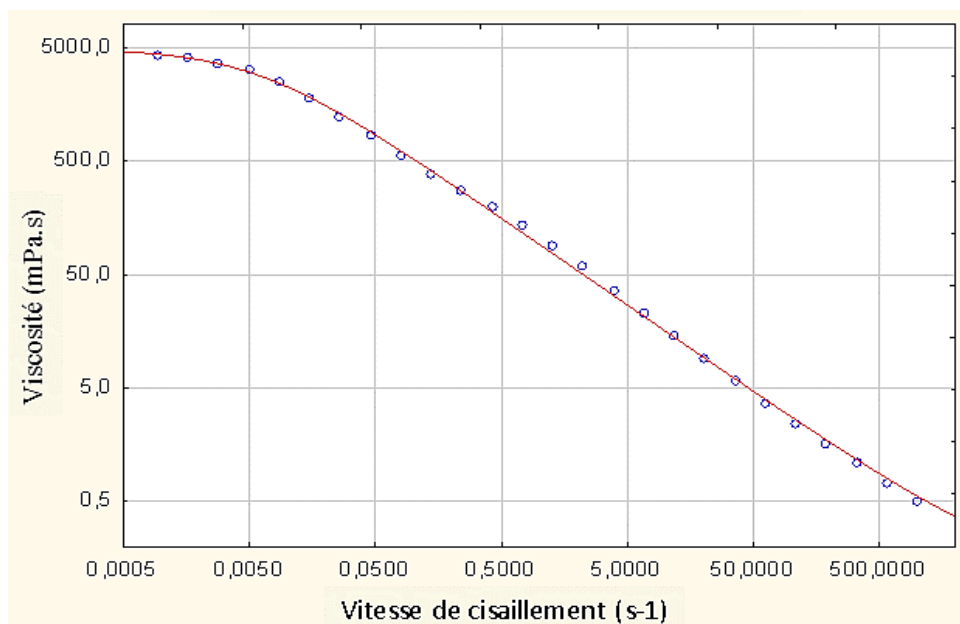
K : constante de Cross.

P : exposant de Cross  $P > 0$ .

**Remarque :** On peut simplifier le modèle de Cross, en remplaçant  $\eta_\infty$  par 0, étant donné que la valeur de cette dernière est très petite devant  $\eta_0$ .

**Tableau IV. 4 :** Résultats de la modélisation de la courbe d'écoulement du gel optimal par le modèle de Cross à T= 20°C

R= 0,999 Variance explained : 99,848%			
$\eta_\infty$	$\eta_0$	K	P
0,099740	4909,949	175,3059	0,768826



**Figure IV. 5 :** Modélisation de la courbe d'écoulement du gel optimal par le modèle de Cross à T= 20°C

Nous avons modélisé les courbes d'écoulement de plusieurs de nos échantillons préparés avec la formule optimale, les résultats obtenus montrent :

- ❖ Tous les essais présentent un coefficient de détermination  $R^2$  très proche de 1 (0,997-0,999) (Annexe 2).
- ❖ Tous les gels ; formule optimale et références, ont des viscosités apparentes au repos de l'ordre  $10^3$  mPa.s et aux cisaillements infinis de l'ordre de  $10^{-2}$ .

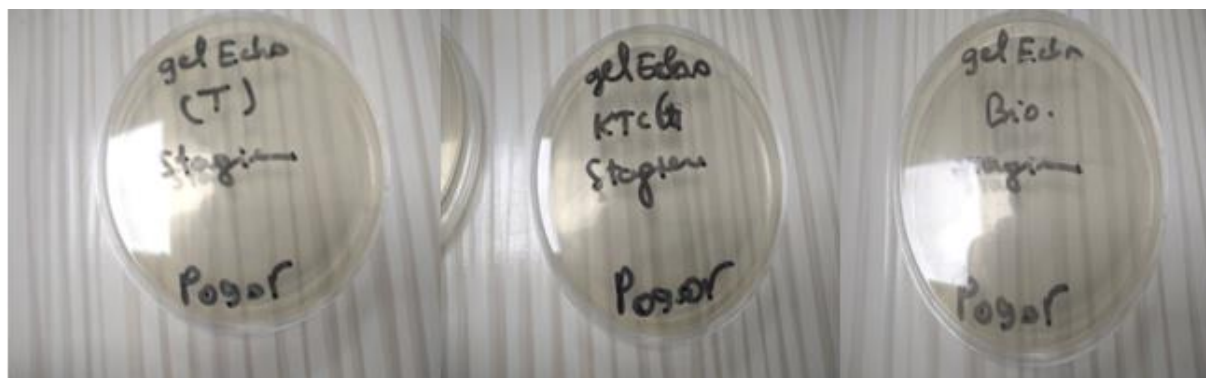
Donc sur le plan rhéologique, ces gels présentent un comportement newtonien dans la région des faibles cisaillements et non newtonien (rhéofluidifiant) dans la 2ème région où les vitesses des cisaillements augmentent.

#### IV.5. Résultats du contrôle microbiologiques

Un contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques semi-solides a été effectué selon la méthodologie recommandée par la Pharmacopée Européenne (2014). Les résultats de ce contrôle du gel à ultrason que nous avons formulé avec les deux conservateurs qui sont : Kathon cg et le chitosane par rapport à la référence Ecosupergel sont regroupés dans le tableau IV.5.

**Tableau IV. 5 :** Résultats du contrôle microbiologiques

Germes	Résultats
Germes aérobies mésophiles	Absence
Levures et moisissures	Absence



**Figure IV. 6 :** Absence totale des germes aérobies sur le milieu PSA



**Figure IV. 7:**Absence des levures et des moisissures sur le milieu Sabouraud

D'après les résultats, nous remarquons une absence totale des germes, à savoir les germes aérobies mésophiles (Figure IV.6), et les levures et moisissures (Figure IV.7) dans notre gel (chitosane, Kathon cg) et dans la référence Ecosupergel.

Ces résultats nous permettent d'affirmer que nos préparations sont conformes à la référence du point de vue microbiologique, et cela est dû à l'efficacité du conservateur (kathon cg et le chitosane).

Le chitosane est un conservateur antimicrobien et antifongique qui permet d'inhiber la croissance de nombreux parasites et microorganismes. De plus, ce conservateur ne pose aucun problème dans le cas où la partie sur laquelle le gel à ultrasons est appliqué a des problèmes dermique (brulures, acné, etc.) [49]. D'autres part, le chitosane est parfaitement stable et ne montre aucune dégradation bactérienne de sa solution diluée même après 5 ans ; la conservation d'un gel à ultrasons avec du chitosane peut durer plus de 3 ans [50].

Le Kathon cg est un agent microbio qui inhibe la prolifération des bactéries, des champignons et des algues [51]. Il est stable au moins un an à température ambiante et au moins 6 mois à 50 °C [52] et peut conserver un gel à ultrasons pendant presque 2 ans.

#### IV.4. Résultats des essais cliniques du gel formulé

Dans cette partie de travail, nous exposons sous forme de tableau les résultats d'une série de questionnaires d'évaluation que nous avons demandés à des médecins spécialistes (radiologues, cardiologues, gynécologues) de remplir après avoir testé le gel à ultrasons que nous avons formulé.

**Tableau IV. 6 :** Présentation des résultats de l'étude clinique du gel formulé

Formule	Appréciation Questions posée	Très bon	Bon	Ni bon ni mauvais	mauvais
Kathon cg	Ecoulement du gel à partir du flacon	33,33%	66,66%		
	Etalement sur la peau	100%			
	Mobilité de la sonde avec le gel sur la peau	83,33%	16,66%		
	Qualité de l'image obtenue	83,33%	16,66%		
	Facilité de nettoyage de la sonde	100%			
	Facilité de nettoyage de la peau	100%			
	Stabilité pendant la période d'essai	100%			
Chitosane	Ecoulement du gel à partir du flacon.	50%	50%		
	Etalement sur la peau	100%			
	Mobilité de la sonde avec le gel sur la peau	100%			
	Qualité de l'image obtenue	50%	50%		
	Facilité de nettoyage de la sonde	100%			
	Facilité de nettoyage de la peau	100%			
	Stabilité pendant la période d'essai	100%			

D'après ces résultats, il apparaît que le gel que nous avons formulé convient parfaitement à 100% des médecins qui l'ont testé, sur le plan de la facilité de l'étalement sur la peau et sur la facilité de son nettoyage, que ce soit sur la peau ou sur la sonde elle-même (mention très bon). Pour ce qui est de l'écoulement du gel à partir du flacon, de la mobilité de la sonde sur la peau et la qualité de l'image, certains utilisateurs ont apposé la mention 'bien', ce qui, en soi, est déjà un bon résultat.



CHAPITRE V

**Étude Technico-Économique sur le  
Gel à Ultrasons Formulé**

**Introduction.**

Après la formulation du gel d'échographie et l'évaluation de sa qualité par rapport aux gels commercialisés, il nous a paru intéressant de compléter ce travail par une étude technico-économique pour estimer son prix de revient et le comparer au prix des gels disponibles sur le marché national.

**V.1. Etude du marché**

Malgré nos multiples recherches auprès de différentes administrations nationales (ministère de la santé, ministère du commerce, douanes algériennes), très peu de données statistiques nous ont été communiquées sur les quantités de gels à ultrasons fabriquées localement ou importées. Les données que nous avons pu récolter sont résumées dans les tableaux V.1 et V.2 ci-dessous.

**Tableau V. 1:** Quantités de gels d'échographie importées en Algérie [1]

Année	Valeur (DA)	Poids (kg)
2020	13,6 millions	89 379,5
2021	53,03 millions	49 084

**Tableau V. 2:** Quantités de gels d'échographie produites en Algérie [53,54]

Année	Fabricant	Marque	Quantité (Kg)
2019	Laboratoire Riadh Pharm (Chlef)	Imagel	Environ 25 000
2019	STEIRA Laboratoire (Chlef)	Steichogel	Environ 30000
2020	STEIRA Laboratoire (Chlef)	Steichogel	Environ 2000 à 3000

Nous avons recensé les différents gels se trouvant sur le marché et nous avons fait une étude comparative des prix entre le gel fabriqué localement et celui importé et le tout est résumé dans le Tableau V.3.

**Tableau V. 3:** Gels d'échographie disponible sur le marché national [53, 54, 55]

<b>Pays d'origine</b>	<b>Marque</b>	<b>Contenance</b>	<b>Prix (DA)</b>
Italie	Ecosupergel	5 L	1300
France	Parker Aquasonic 100	5 L	1200
Spain	Quick-Eco Gel (Staricare)	5 L	1500
Italie	Ultrasound Transmission Gel	5 L	1400
Turquie	Ultrasound Gel Konix	5 L	1400
Algérie	Perfect Wave	5 L	1100
Algérie	Imagel	5 L	800
Algérie	Steichogel	5 L	720

A partir des données des Tableaux V.1, V.2 et V.3, nous constatons que les importations de gels d'échographie ont diminué de presque la moitié de 2020 à 2021 ce qui est très intéressant et bénéfique pour le pays, mais les quantités importées restent tout de même presque équivalentes aux quantités fabriquées localement. Il apparait également que les produits importés sont plus chers pour une qualité équivalente.

Le gel à ultrasons est un produit simple et facile à produire, alors nous nous sommes posé la question sur les raisons de son importation et la possibilité de le produire nous-même. Notre objectif est de faire une évaluation de la chaîne de fabrication du gel (procédé et contrôle qualité), en tenant compte des besoins en équipements, matières premières, et matériels de contrôle nécessaire à l'échelle industrielle pour un mini projet d'une unité pharmaceutique spécialisée dans la préparation de gel à ultrasons. Cette étude de faisabilité technique sera complétée par une estimation des coûts, représentant ainsi l'aspect économique.

V.2. Etude technique

A. Etablissement des besoins

Avant de projeter la fabrication du gel d'échographie que nous avons formulé au laboratoire, nous avons repris en détail les différentes étapes du procédé représenté dans la Figure V.1.

Ainsi, nous avons relevé tous les besoins en matières premières à l'échelle laboratoire (environ 1 kg) afin de faire les prévisions pour une transposition d'échelle (environ 100 kg).

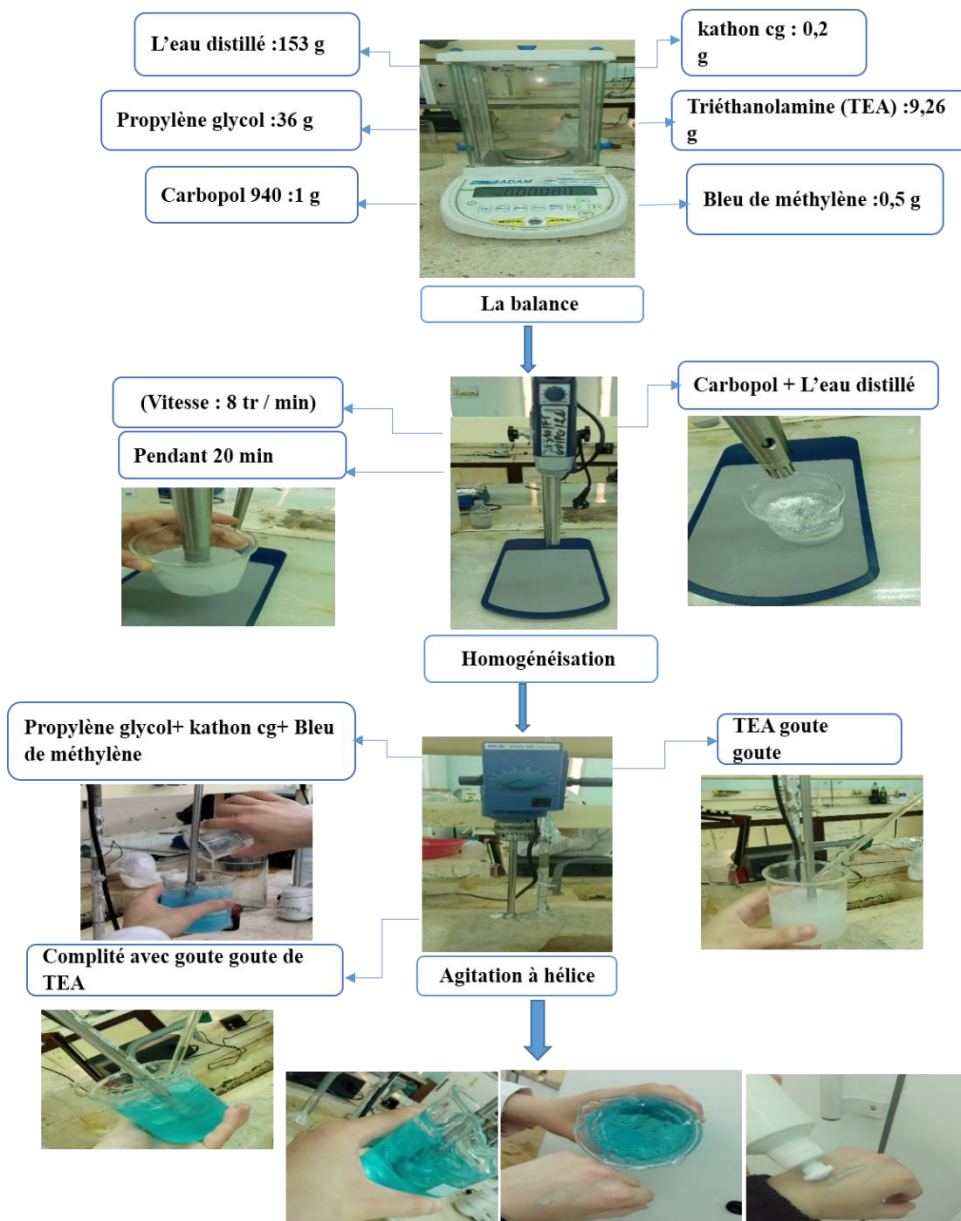


Figure V. 1: Etapes du procédé de formulation du gel d'échographie au laboratoire

## B. Transposition d'échelle

Le gel d'échographie est un dispositif médical et son développement, sa fabrication et sa mise sur le marché doivent répondre aux mêmes exigences que celles d'un produit pharmaceutique; il doit être enregistré au niveau du ministère de la santé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (ISO 13485).

Pour la réalisation d'une unité de production pharmaceutique, différentes études préliminaires doivent être réalisées comme l'étude du marché (besoins) et l'analyse des risques (faisabilité).

En ce qui concerne notre mini-projet, nous nous sommes limitées dans notre étude de faisabilité technico-économique aux besoins en matières premières et matériel nécessaires pour la fabrication du gel à ultrasons et son contrôle, afin d'estimer son coût. Les aspects de la conformité de l'infrastructure (site de production) aux bonnes pratiques de fabrication, la qualification du matériel de production et de contrôle, ainsi que les validations ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 [56], ne seront pas abordés dans notre étude. Pour la réalisation de cette étude, et sur la base du procédé général proposé et présenté en Figure V.2, nous avons défini les équipements nécessaires pour la fabrication de gels à ultrasons à l'échelle industrielle.

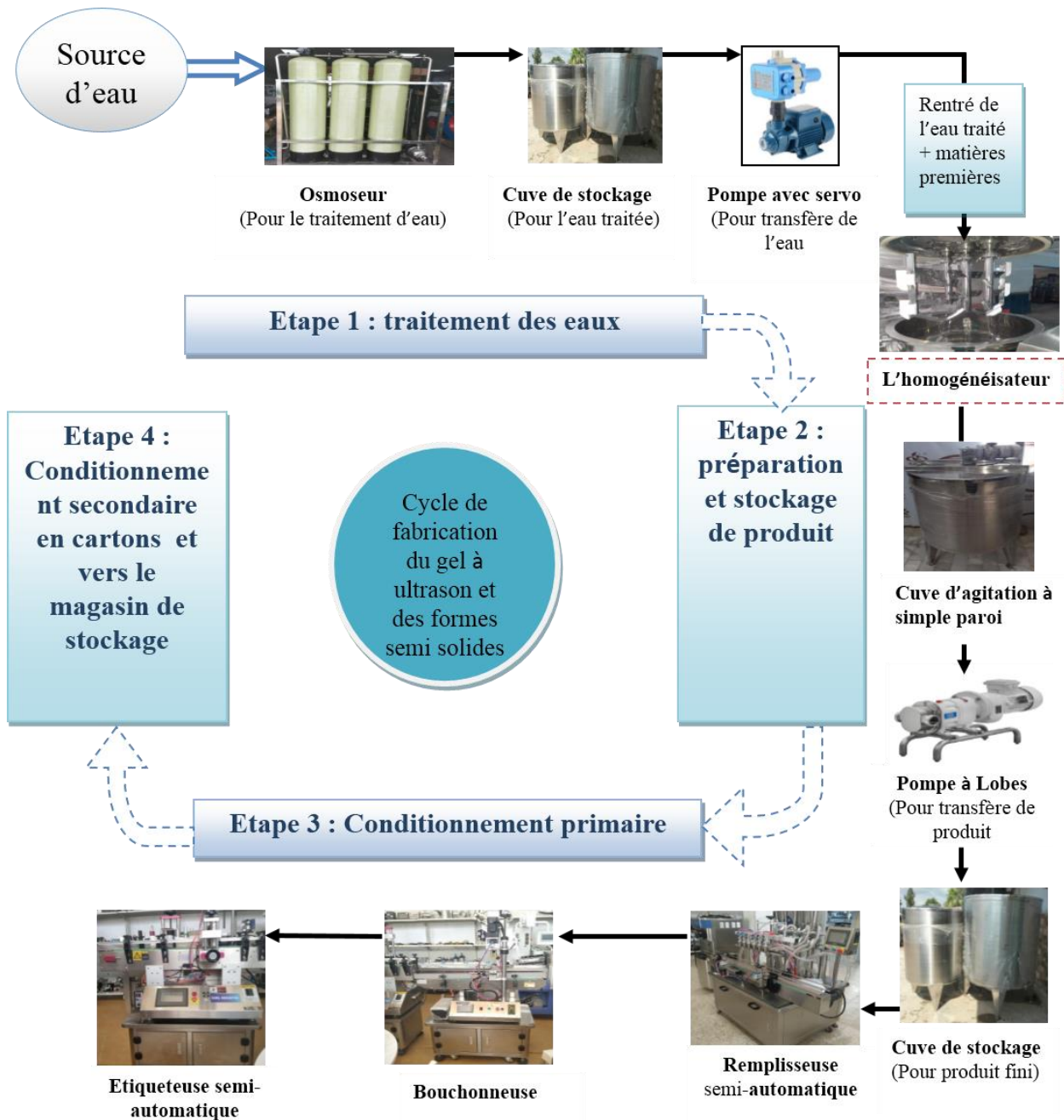


Figure V. 2: Schéma de l'enchainement suivi pour la fabrication de gels à ultrasons

**Tableau V. 4 :** Matériel utilisé pour la préparation de gels à ultrasons

<b>Equipement</b>	<b>Prix (DA)</b>	<b>Référence ou/et origine</b>
Unité de traitement de l'eau 1000 L/h (Osmoseur)	1 400 000	Chine  EURL GROUZ TEX
Pompe à eau avec servomoteur MKP62-EC1 MARQUIS	97 200	
Cuve de stockage (500 L/1000 L) de l'eau	250 000 370 000	
Homogénéiseur (100 L) sous vide	3 500 000	
Cuve d'agitation à simple paroi	250 000	
Pompe à Lobes Rotative Monobloc	250 000	
Cuve de stockage (500 L/1000 L) de produit	250 000 370 000	
Remplisseuse de produit visqueux	147 000	
Bouchonneuse semi-automatique	145 000	
Etiqueteuse semi-automatique	160 000	

**Tableau V. 5:** Besoins en matières premières pour la formulation du gel à ultrasons

<b>MP</b>	<b>Forme</b>	<b>Prix (DA)</b>	<b>Fournisseur</b>
Carbomère (Carbopol 940)	Poudre blanche	2500 / Kg	Girene
Kathon cg	Liquide	2500 / L	
Triéthanolamine	Liquide	700 / L	
Propylène glycol	Liquide	1100 / L	
Glycérine	Liquide	500 / L	

Chitosane	Gel	1025,87 / L (-Acide acétique 1170 / L - chitosane 2800 / Kg)	
Eau	Liquide	1000 / 5000 L 0,2 / L	
Bleu de méthylène	Liquide	14265,16 / 0,5 L 28530,32 / L	Fa. Bernd Kraft GmbH
Bleu alimentaire	Liquide	5680,38 / 100 L 56,8 / L	Eden labo

**Tableau V. 6:** Matériel de contrôles physico-chimiques

Matériel	Prix (DA)	Marque	Référence
Balance de précision	170 000	KERN	La société générale laboratoire (Blida)
Balance analytique	40 000		
pH-mètre	150 000	HAAN	
Densimètre	400 000	CHACH (Almo)	
Viscosimètre automatique	1 200 000	Brookfield	

En ce qui concerne le contrôle microbiologiques, il doit être réalisé dans le strict respect des conditions d'hygiène et de sécurité (milieu stérile) exigé par l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11. Nous projetons de faire ce contrôle en prestation (sous-traitance).

### V.3. Etude économique

L'estimation totale du coût du projet, en tenant compte du matériel (production et contrôle qualité) et des matières premières est résumée comme suit :

- Coût total des équipements de production : **6 449 200 DA**
- Coût total du matériel de contrôles physico chimiques : **1 920 000 DA**
- Coût du contrôle microbiologie (sous-traitance) : **6000 DA**

Le coût total des équipements (production et contrôles) serait de **8 125 200 DA**



Nous avons estimé le prix de revient du gel d'échographie que nous avons formulé avec toutes les modifications que nous avons réalisées au niveau du laboratoire sur les matières premières afin de comparer son coût de revient à celui des produits importés.

**Tableau V. 7:** Coût de revient du gel à ultrasons au kathon cg selon la composition

MP	Qté MP pour 5 L de gel	Prix MP pour 5 L de gel (DA)	Coût 5 L de gel	Coût de 100 L de gel (20 bidon de 5L)
Carbopol 940	25 g	62,5	1584,68	31693,58
Kathon cg	5 MI	12.5		
Triéthanolamine	231,5 mL	162,05		
Propylène glycol	900 mL	990		
Eau	3843 mL	1		
Bleu de méthylène	12,5 mL	356,63		

❖ Coût avec du bleu alimentaire au lieu du bleu de méthylène

Bleu alimentaire		Gel	
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	Qté	Prix (DA)
12,5 mL	1	5 L	1229,05
		100 L (20 bidon de 5 L)	24581

❖ Coût avec de la glycérine au lieu du propylène glycol

Glycérine (avec bleu de méthylène)		Gel	
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	Qté	Prix (DA)
900 mL	450 DA	5 L	1044,68
		100 L (20 bidon de 5 L)	20 893,58
<b>Glycérine (avec bleu alimentaire)</b>		5 L	689,05
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	100 L (20 bidon de 5 L)	13 781
900 mL	450 DA		

**Tableau V. 8:** Coût de revient du gel à ultrasons au chitosane selon la composition

<b>Chitosane (avec bleu de méthylène)</b>		<b>Gel</b>	
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	Qté	Prix (DA)
5 mL	5,13	5 L	1521,06
		100 L (20 bidon de 5 L)	30421,18 DA
<b>Chitosane (avec bleu alimentaire)</b>		5 L	1221,68 DA
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	100 L (20 bidon de 5 L)	24433,6 DA
5 mL	5,13		

❖ Coût avec de la glycérine au lieu du propylène glycol

<b>Glycérine (avec bleu de méthylène)</b>		<b>Gel</b>	
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	Qté	Prix (DA)
900 mL	450 DA	5 L	1037,31
		100 L (20 bidon de 5 L)	20746,18
<b>Glycérine (avec bleu alimentaire)</b>		5 L	681,68
Qté pour 5 L de gel	Prix (DA)	100 L (20 bidon de 5 L)	13633,6 DA
900 mL	450 DA		

D'après les résultats de l'étude économique réalisée, et avec les différents calculs effectués pour évaluer les coûts pour chacune des formules, nous constatons que la formule à base de **glycérine, chitosane et bleu alimentaire** est la moins chère par rapport aux autres formulations, pour une qualité physico-chimique équivalente, elle pourrait être retenue comme formule de choix pour la fabrication d'un gel d'échographie à l'échelle industrielle.

Si on fait une comparaison du prix de revient du gel issue de cette formule avec les prix moyen des gels disponibles sur le marché (Prix moyen gel importé = 1360 Da et Prix moyen gel local = 873,33 Da), il ressort que le gel que nous avons formulé serait très compétitif et pourrait facilement être vendu (Prix du gel formulé 'glycérine, chitosane et bleu alimentaire' = 681,68 Da).

# **Conclusion Générale**

## Conclusion Générale

---

Dans le cadre de minimalisation de l'importation des dispositifs de santé, qui coûte à l'état des sommes énormes en devise, nous avons essayé de préparer un gel à ultrasons à l'échelle laboratoire, en veillant ce qu'il réponde aux normes et satisfasse les attentes des professionnels de la santé.

Après plusieurs essais de formulation au labo, nous avons trouvé la forme optimale, que nous avons choisi de préparer selon deux variantes différentes : la première avec un conservateur chimique «kathon cg » et la deuxième avec un bio conservateur « le gel de chitosane ».

Pour vérifier les conformités de nos formules, nous avons eu recours aux contrôles qualités physico-chimiques et microbiologiques. Les résultats obtenus, ont révélé que nos formules sont compatibles avec les caractéristiques des produits de références.et les exigences spécifiques.

Afin de nous assurer de la qualité de nos produits formulés, Nous les avons mises à l'épreuve en sollicitant plusieurs médecins spécialistes qui ont bien voulu les tester pour nous et répondre à un questionnaire d'évaluation de nos produits, après quelques jours de son utilisation.

De ces évaluation, il est ressorti que les médecins spécialistes étaient satisfaits par les deux variantes de gels que nous leur avons proposées, mais ils ont préférés la formule avec le bio conservateur, par rapport sa viscosité.

Enfin, nous avons complété ce travail par une étude technico-économique à l'échelle industrielle. Nous avons constaté que la formulation avec de la glycérine et du chitosane est moins cher que les produit de l'importation avec la même qualité.

L'utilisation du gel que nous avons formulé par différents médecins dans différentes spécialités (radiologie, cardiologie, gynécologie) a donné de la crédibilité à notre travail, surtout après leurs remarques motivantes sur notre produit (tableau IV.6).

## Référence Bibliographiques

---

- 1- Journal officielle de la république algérienne. *Loi n° 85-05 relative à la protection et à la promotion de la santé (TITRE V 'Chapitre' I)*. p.122, alger- Algérie ,16 février 1985, N°8.
- 2- Ministère de la solidarité et de la santé. *Les dispositifs médicaux Code de la santé publique (article L.5211-1) (implants, prothèses...)*.France, 2021.
- 3- AFMPS (l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé). *Qu'est-ce qu'un dispositif médical*. Belgique ,2020.
- 4- La douane algérienne
- 5- Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, Éditions Masson, 9e édition, Paris- France, 2009.
- 6- A, Bora. S, Deshmukh. K, Swain. *Recent advances in semisolid dosage form*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 01 Septembre 2014.
- 7- Springinsfeld, F. *Mécanismes de gélification et comportement rhéologique d'émulsions d'alcanes partiellement cristallisés*. Thèse de doctorat, université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2009.
- 8- Rogovina L. Z., Vasil'ev V. G., Braudo E. E. *Definition of the concept of polymer gel*. Journal Polymer Science Series C. September 2008.
- 9- Loyd, V. A., Nicholas, G. P., & Howard C. A. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams. 2011
- 10- Niyaz, B.B., Kalyani, P., Divakar, G. *Formulation and Evaluation of Gel containing Fluconazole-Antifungal Agent*. International Journal of Drug Development & Research. 3.4 (2011) : 109-128.
- 11- Piyush Tripathi .*Pharmaceutical gels: in summarized form*. Journal Pharmacy Infopedia.1 Juillet 2013.
- 12- Ofner, C.M., Dan Klech-Gelotte, C. M. *“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”*. Informa Healthcare Inc. USA. 2007
- 13- Cooper and Gunn. *“Disperse systems. In: Carter SJ, editor. Tutorial Pharmacy”*. CBS Publishers and Distributors.2000

- 14- Zatz, J.L., et al. "*Pharmaceutical dosage form: Disperse system*". Marcel Dekker.2005
- 15- Hemendrasinh Rathod, J. Dhruvi Mehta, P. *A Review on Pharmaceutical Gel*. International Journal of Pharmaceutical Sciences. Octobre 2015.
- 16- Martin Sinko, P.J., Singh, Y. "Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical sciences". 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willdns. 2006
- 17- Kaur LP., et al. "Development and evaluation of topical gel of minoxidil from different polymer bases in application of alopecia". International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2.3 (2010) : 43-47.
- 18- Goyal S., et al. "Novel Anti-Inflammatory Topical Herbal Gels Containing Withania somnifera and Boswellia serrata". International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives 2.4 (2011): 1087-1094.
- 19- Silverson *.Des solutions pour vos applications de mélange les plus difficiles en Cosmétiques et Soins, Comment fabriquer du gelhydro alcoolique*. Consulté le 19/01/2022. <https://www.silverson.fr/images/uploads/documents/Comment-fabriquer-du-gel-hydroalcoolique-2020.pdf> 2020.
- 20- Passeport Santé. *Définition de l'échographie*. Consulté le 19/01/2022 <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux/operations/Fiche.aspx?doc=examen-echographie> Aout 2015.
- 21- EDM medical Imaging. *L'échographie*. Consulté 19/01/2022 de <https://www.gel-echographie.fr/echographie/>
- 22- M.Tanter, « Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo », Thèse de doctorat, Université Paris, 2008.
- 23- G.Senlis, « mise au point de suspensions thermo-fusibles Compatibles avec un procédé de prototypage Rapide de type impression pour la réalisation De structures céramiques de formulation 0,9pbmg 0, 33nb0, 66o3 (pmn)-0,1 pbtio3 (pt) », Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2003.
- 24- J.Michel, « Échographie de contraste et microcirculation tissulaire abdominale Aspects fondamentaux et Applications cliniques », Thèse de doctorat, Université de Reims champagne Ardenne, 2009.

- 25- L.Al-bassit, « Structures mécaniques a modules sphériques optimisées pour un robot médical de télé-échographie mobile », Thèse de doctorat, Université d'Orléans.2005.
- 26- Coquel Ph. *Le risque infectieux en échographie gynécologique (hors interventionnel)*.Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique. Elsevier Masson SAS.2017
- 27- EDM medical Imaging par Laurent. *Quelles sont les différences entre les gels EEG, ECG et ceux pour l'échographie ?* Consulté 19/01/2022 de <http://www.edm-imaging.com/quelles-sont-les-differences-entre-les-gels-eeg-ecg-et-ceux-pour-lechographie.2017>
- 28- EDM medical Imaging.*Gels d'échographie*. Consulté 19/01/2022 de <https://www.gel-echographie.fr/gel-echographie-sterile-et-non-sterile/>
- 29- EDM medical Imaging par Sophie. *Quel type de gel choisir pour les échographies*. Consulté le 20/01/2022 de <http://www.edm-imaging.com/choisir-gel-pour-echographie2017>.
- 30- Lemoine Medical. *Quel type de gel ultrason choisir pour une échographie ?* Consulté 19/01/2022 de [https://www.lemoine-medical.fr/blog/news/quel-type-de-gel-ultrason-choisir-pour-une-echographie-?fbclid=IwAR34w9CvFDxW\\_ZJkHRtJCAmVHcekT57WpQaAUTpORw9t9rETKQmNOmYGM-w](https://www.lemoine-medical.fr/blog/news/quel-type-de-gel-ultrason-choisir-pour-une-echographie-?fbclid=IwAR34w9CvFDxW_ZJkHRtJCAmVHcekT57WpQaAUTpORw9t9rETKQmNOmYGM-w) ,2019.
- 31- Distrimed. Gel médical. Consulté 19/01/2022 de [https://www.distrimed.com/index.php?cPath=80\\_126](https://www.distrimed.com/index.php?cPath=80_126)
- 32- R, Rowe. P, J, Sheskey. M, E, Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. London, Chicago, Pharmaceutical Press.2009.
- 33- National Library of Medicine. (2022). *Explorez la chimie*. Bethesda, États-Unis de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 34- Telic group consulté par IANOR. *Spécifications techniques 'gel stérile pour ultrason '*. Novembre 2017
- 35- Ministère des finances, direction générale des douanes. *Tarif douanier*. Douanes algériennes - 2016 –

- 36- Fihmi, N. Elmrah ,A. Dikhaye,S. & Zizi,N. *Eczéma de contact allergique au gel échographie : à propos d'un cas*. The Pan African Medical Journal. 06/10/2014
- 37- Laribi-Habchi, H. Saadoune, Z. Amrouche, Z. *Conception and Evaluation of a Biopolymer Cream Extracted from a Marine Biomass—Anti-Infectious Effect and Healing of Chronic Wounds*. Advance in Biological Research, 2021.
- 38- Kavalier, F. *Qu'est-ce que méthylchloroisothiazolinone ?* Consulté le 28/02/2022 de <https://genialsante.com/methylchloroisothiazolinone-utilisations-et-effets-secondaires/>,2022.
- 39- Service commercial des parapharmaceutiques : Larbaa, Boufarik.
- 40- INRS. *CMIT / MIT Fiche toxicologique n° 290*. Mars 2021.
- 41- Hadj-Sadok, A. Moulai-Mostefa, N. & Bouda, A. Etude de l'influence des facteurs de formulation sur les propriétés viscoélastiques d'un gel à base de Carbopol. *Revue des Sciences et de la Technologie Synthèse* 26 : 96 -102 .2013
- 42- Frédéric Bosler. *Gel approprié à la transmission d'ondes ultrasoniques, procédé de fabrication dudit gel et poche le contenant*. European Patent Office.
- 43- Cristian Scurtescu. Vishal Kanda. Pascal Bisson. *Gel ultrasonique interne*. International application published with international search report.2014.
- 44- Rita Kathleen Chew .Richard Lawrence Mahan. *Ultrasound transmission gel*. United States Patent. 2012.
- 45- Matériel médical. *Gel échographie Turkuaz stérile 20ml (boite distributrice de 48)*. Consulté le 18/05/2022 de <https://www.materielmedical.fr/4725-gel-echographie-turkuaz-sterile-20ml-boite-distributrice-de-48.html>
- 46- Derxo medical .*Gel ultrason blanc medi'gel 250 ml*. Consulté le 18/05/2022 de <https://www.drexcomedical.fr/gel-echographique/187-gel-ultrason-blanc-medi-gel-250-ml.html>
- 47- Ooreka. *Méthylisothiazolinone : attention aux risques d'allergies*. Consulté le 24/01/2022 de <https://allergies.ooreka.fr/astuce/voir/335566/methylisothiazolinone>
- 48- Pharmacopée européenne 2014/ 8<sup>ème</sup> édition.



- 49- ZEMMOURI, H. *Utilisation du chitosane comme agent flocculant dans le traitement des eaux*. Laboratoire de Biotechnologie Environnementale et Génie des procédés, Ecole Nationale polytechnique, Alger, Algérie. 2008
- 50- BOUDOUAIA, N. *Modification, caractérisation et valorisation d'un matériau d'origine naturelle le chitosane pour la dépollution des eaux*. Thèse de doctorat en sciences, université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbes, 2020.
- 51- Nicoletti. Boghossian, V. Gurevitch, F. Borland, R. & Morgenroth, P. *The antimicrobial activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones ('Kathon' CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)*. Journal of Hospital Infection .1993
- 52- Rohm. Haas. ; Personal Care. *Kathon™ CG A safe, effective, globally approved preservative for rinse-off products*. The Ingredients of Creativity, U.S.A, 2002.
- 53- Statistiques commerciales des LABORATOIRES RIADH PHARM, EURL
- 54- Statistiques commerciales de STEIRALABORATOIRES
- 55- <https://www.ouedkniss.com/alger-cheraga-algerie-medical-gel-%C3%A9cho-d25069604>
- 56- D.Martin -Directeur général de l'ANSM- . *Guide des bonnes pratiques de fabrication*. France , 2020.
-

# ANNEXES

## Annexe 1 : Courbes d'écoulement des différents essais réalisées

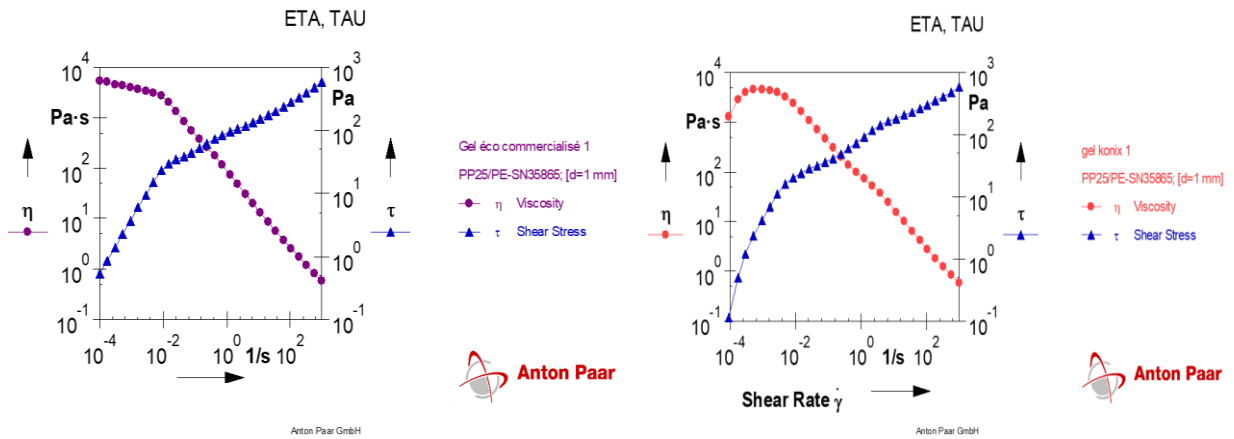


Figure 1. Courbes d'écoulement des références ECOSUPERGEL, Konix à T= 20°C.

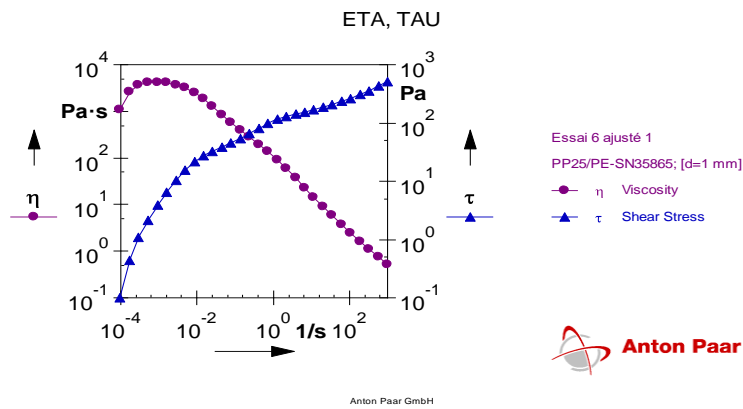
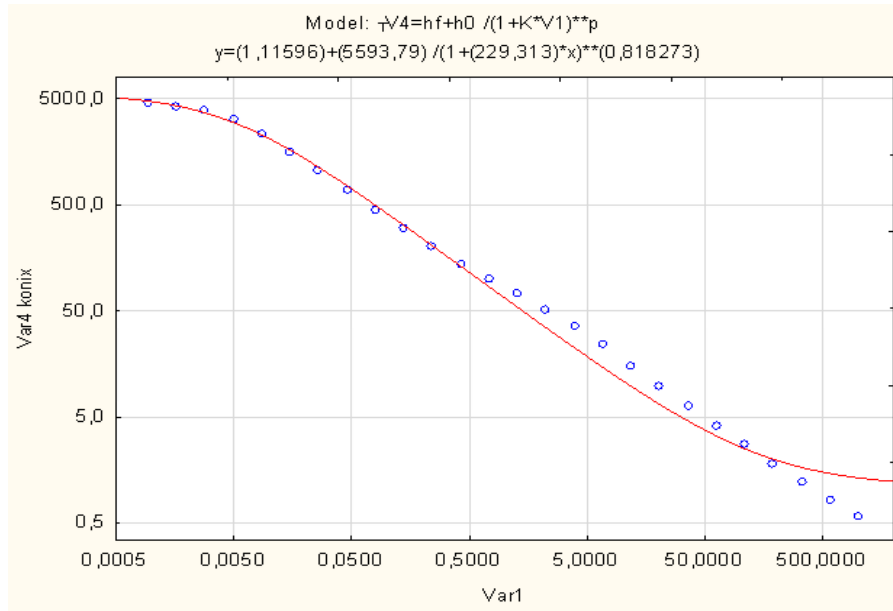


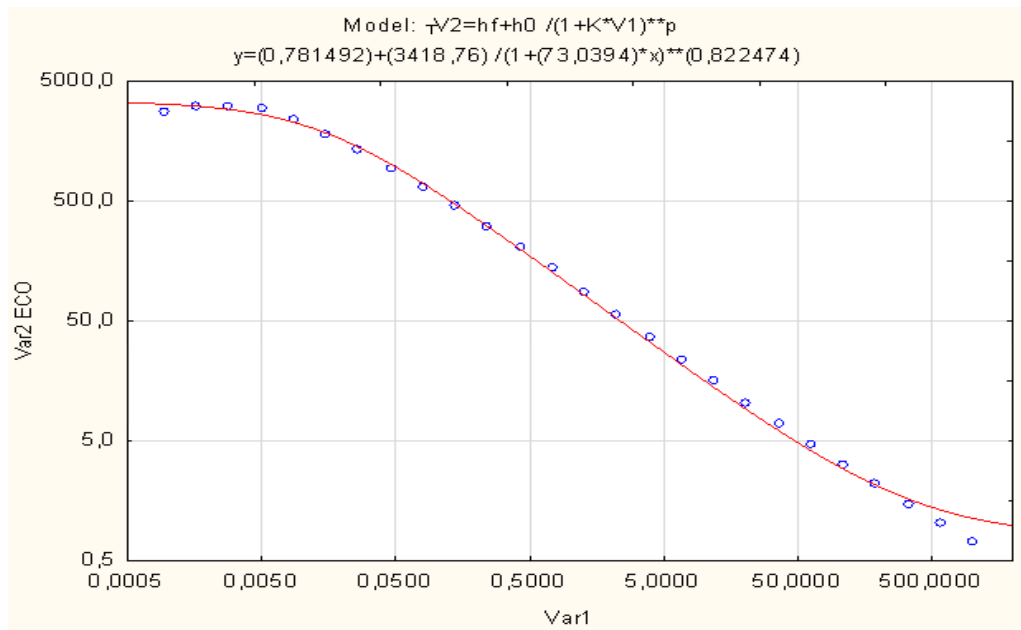
Figure 2. Courbes d'écoulement de la formule optimale à T= 20°C.

**Annexe 2 : Modélisation des courbes d'écoulement des références  
avec le modèle de Cross**



**Figure 1 : gel KONIX à T=20°C**

	Model: $V4 = hf + h0 / (1 + K * V1)^{**p}$ (graphes statistica) Dep. var: Var4 konix Loss: $((OBS - PRED)^{**2}) / OBS$ Final loss: 81,187263837 R= ,99862 Variance explained: 99,724%			
N=26	Hf	h0	K	p
Estimate	1,115962	5593,786	229,3131	0,818273



**Figure 2** : gel Ecosuergel à T=20°C

	Model: $V2 = hf + h0 / (1 + K * V1)^{**p}$ (graphes statistica) Dep. var: Var2 ECO Loss: $((OBS - PRED)^{**2}) / OBS$ Final loss: 151,51252185 R= ,99399 Variance explained: 98,802%			
N=26	hf	h0	K	p
Estimate	0,781492	3418,755	73,03940	0,822474

### Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation des gels pour échographie

	<b>Très bon</b>	<b>Bon</b>	<b>Ni bon ni mauvais</b>	<b>mauvais</b>
Ecoulement du gel à partir du flacon.				
Étalement sur la peau				
Mobilité de la sonde avec le gel sur la peau				
Qualité de l'image obtenue				
Facilité de nettoyage de la sonde				
Facilité de nettoyage de la peau				
Stabilité pendant la période d'essai				