

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 21 décembre 2017
Par Melle Julie Dupont**

**Procédés microfluidiques d'émulsification :
Potentiel pour la pharmacie**

Membres du jury :

Président : Mme Siepmann Florence, professeur à la faculté de pharmacie de Lille 2

Directeur, conseiller de thèse : M. Thibault Roques Carmes, Maitre de conférences à L'ENSIC

Membres extérieurs : Mme Mélissa El Moudene, Docteur en pharmacie
M. Philippe Marchal, Ingénieur de recherche CNRS



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, je tiens à remercier Thibault Roques-Carmes mon directeur de thèse et mon encadrant lors de mon projet de recherche et développement. Je souhaite vivement le remercier de m'avoir accepté dans son équipe. Ses conseils, sa patience et les discussions que nous avons eues, ont permis à ce projet d'avancer, d'expérimenter de nouvelles choses et de donner forme à ma thèse.

Je souhaite remercier le Professeur Florence Siepmann, professeur à la faculté de pharmacie de Lille d'avoir accepté de présider mon jury.

Un grand merci à Melissa El Moudene qui a aimablement accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie également tous les membres du GEMICO et du LRGP que j'ai rencontré au cours mon projet pour leur accueil chaleureux. Un merci tout particulier à Philippe Marchal pour sa disponibilité, son aide précieuse et ses conseils avisés. Merci également d'être membre de mon jury.

Un merci tout particulier à ma famille et plus particulièrement mon papa, de m'avoir soutenu et encouragé pendant ces 8 années d'études. Cela n'a pas été de tout repos mais ils ont toujours su trouver les mots justes pour me faire avancer. Et comme on le dit souvent, le jeu en vaut la chandelle !

Enfin, merci à mes amis pharmaciens/ensiciéens pour cette belle aventure que nous avons eu l'occasion de partager tous ensemble. Pour nos moments de détente, de fous rires et nos soirées qui resteront de merveilleux moments.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	15
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	17
I. Les émulsions	17
I.1 Définitions.....	17
I.1.1 Généralités.....	17
I.1.2 Les différents types d'émulsions.....	18
I.1.2.1 Les émulsions simples	18
I.1.2.2 Les émulsions doubles.....	18
I.1.3 Tension superficielle et Tensioactifs	19
I.1.3.1 Tension superficielle	19
I.1.3.2 Les tensioactifs	20
I.2 Stabilité des émulsions	22
I.2.1 Murissement d'Ostwald.....	22
I.2.2 Crémage et sédimentation	24
I.2.3 Floculation	24
I.2.4 Coalescence	25
I.3 Procédés discontinus de préparation des émulsions.....	26
I.3.1 Emulsification par agitation mécanique.....	26
I.3.1.1 Etapes de fabrication.....	26
I.3.1.2 Disperseurs	27
I.3.1.3 Homogénéiseurs	27
I.3.2 Mélangeur statique	28
I.3.3 Inversion de phase.....	28
I.3.4 Emulsification membranaire.....	28

I.3.4.1	L'émulsification membranaire à flux croisé (cross-flow)	29
I.3.4.2	Pré-mélange membranaire	30
I.3.5	Autres techniques	31
I.3.5.1	Emulsification membranaire à flux croisé avec des membranes SPG 31	
I.3.5.2	Emulsification par microcanaux	31
I.3.6	Inconvénients de ces procédés de fabrication	32
I.4	Procédés continus de fabrication des émulsions	33
II.	Apports de la microfluidique	34
II.1	Généralités sur la microfluidique	34
II.1.1	Définition et essor de la microfluidique	34
II.1.2	Avantages et inconvénients	35
II.2	Ecoulement des fluides en microfluidique	36
II.2.1	Forces mises en jeu	36
II.3	Formation des gouttelettes dans un système microfluidique	39
II.3.1	Mécanisme de formation des gouttes	39
II.3.2	Influence des paramètres physico-chimique des procédés sur la formation des gouttes.....	40
II.3.2.1	Tensioactifs	40
II.3.2.2	Tension interfaciale	42
II.3.2.3	Mouillabilité.....	42
II.3.2.4	Débits des phases.....	44
II.3.2.5	Viscosités des phases	45
II.3.2.6	Géométrie et tailles canaux	46
II.4	Les différentes jonctions utilisées pour l'émulsification en microfluidique ...	46
II.4.1	Jonction en T	46
II.4.2	Jonction en Y	47
II.4.3	Jonction en croix	48

II.5	Particularités de la jonction « Flow-focusing » (FF).....	48
II.5.1	Régimes d'écoulement en jonction Flow Focusing	49
II.5.1.1	« Régime Squeezing»	49
II.5.1.2	« Régime Dripping».....	49
II.5.1.3	«Jetting regime ».....	50
II.5.2	Paramètres influant sur les régimes.....	51
III.	Applications pharmaceutiques	56
III.1	Agent anticancéreux chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) récurrent.....	56
III.2	Adjuvant de vaccins	58
III.3	Substitution de l'oxygène	59
III.4	Libération des principes actifs contenus dans les émulsions doubles.....	61
III.4.1	Gonflement et rupture de la phase huileuse	62
III.4.2	Diffusion.....	62
	ETUDE EXPERIMENTALE	64
V.	Développement de microcanaux pour la fabrication d'émulsions	64
V.1	Matériels et méthodes	64
V.1.1	PDMS	64
V.1.2	Procédés de fabrication	66
V.1.2.1	Mélange PDMS + agent réticulant.....	67
V.1.2.2	Préparation du moule	67
V.1.2.3	Coulage et démoulage du PDMS	67
V.1.2.4	Traitement au plasma et collage	68
V.2	Microsystème final.....	70
VI.	Mise en œuvre d'émulsions inverses.....	72
VI.1	Interaction fluide/ parois	72
VI.1.1	Système de mesure des angles de contact	72
VI.1.2	Résultats.....	73

VI.2	Sens de l'émulsion	75
VI.3	Effet des débits sur la taille des gouttes	77
VI.4	Effet des débits sur la distance intergouttes.....	79
VI.5	Effet du débit sur la taille des émulsions dans le canal et en sortie.....	81
VI.6	Sphéricité et monodispersité	84
VI.6.1	Sphéricité.....	84
VI.6.2	Monodispersité.....	86
VI.7	Effets du tensioactif sur la taille des émulsions	88
VII.	Mise en œuvre d'émulsions directes.....	91
VII.1	Modification des propriétés des surfaces des canaux par une solution de piranha + Dextrane.....	91
VII.1.1	Méthode.....	91
VII.1.2	Interaction fluide/paroi	95
VII.1.3	Sens de l'émulsion.....	96
VII.2	Modification des propriétés des surfaces des canaux par dépôts de polyélectrolytes.....	97
VII.2.1	Méthode.....	97
VII.2.2	Interaction fluide/Parois	99
VII.2.3	Sens de l'émulsion.....	101
VII.2.4	Résultats.....	102
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	104
	BIBLIOGRAPHIE	106
	TABLE DES FIGURES	112
	TABLE DES TABLEAUX	116

Liste des abréviations

E : eau

H : huile

|E| : phase hydrophile

|H| : phase lipophile

H/E : émulsion simple huile dans eau

E/H : émulsion simple eau dans huile

H/E/H : émulsion double huile dans eau dans huile

E/H/E : émulsion double eau dans huile dans eau

Balance HLB : Hydrophilie Lipophilie Balance

CMC : Concentration Micellaire critique

P_L : Pression de Laplace

r : rayon de courbure principal de la goutte

Re : nombre de Reynolds

u : vitesse (m/s)

d : dimension caractéristique (m)

Pe : nombre de Peclet

D : coefficient de diffusion (m^2/s)

Ca : nombre de capillaire

W_e : Nombre de Weber

L : longueur caractéristique (m)

PMMA : PolyMethylMethacrylate

Q_o : débit du fluide extérieur

Q_i : débit du fluide interne

Q_m : débit du fluide intermédiaire

CHC : Carcinome Hepatocellulaire

TACE : ChimioEmbolisation TransArtérielle

Hb : hémoglobine

RES : ReticuloEndothelial System (système réticulo-endothélial)

Q_{eau} : Débit de la phase aqueuse

Q_{huile} : Débit de la phase huileuse

ΔE : variation d'énergie

H₂O₂ : Eau oxygénée

H₂SO₄ : Acide sulfurique

KOH : Hydroxyde de potassium

PAH : Poly(allylamine hydrochloride)

PAA : Poly(acrylic acid)

NAOH : Hydroxyde de sodium

HCL : Acide chlorydrique

Lettres Grecques

γ : tension interfaciale du liquide (N/m)

ρ : masse volumique (kg/m³)

μ : viscosité dynamique (Pa.s)

θ : angle de contact (°C)

σ_{SV} : force de contact liquide/vapeur

σ_{SL} : force de contact solide/liquide

σ_{LV} : force de contact solide/vapeur

Indices :

c : phase continue

d : phase dispersée

g : gouttes

Introduction

Dans la vie quotidienne, de nombreux produits sont des émulsions, c'est-à-dire des systèmes dispersés liquide/liquide. C'est le cas du lait, de la mayonnaise ou encore de la vinaigrette qui sont des émulsions dites naturelles. Les émulsions ont de multiples applications et sont rencontrées dans de nombreux domaines notamment en médecine avec les vaccins, en pharmacie via les crèmes et pommades, en cosmétiques par les shampoings et lotions, dans les peintures et les carburants (émulsions d'eau dans du gazole).

Les émulsions sont ainsi devenues d'un intérêt majeur pour les industriels car elles permettent de transporter, sous forme liquide et majoritairement aqueuse, des produits qui ne sont solubles que dans l'huile. Par exemple, les crèmes pour application cutanée sont plus précisément des émulsions dont la phase organique peut contenir des constituants et dans le domaine biomédical, les émulsions sont utilisées dans la vectorisation de principes actifs hydrophobes. Ainsi, avec l'augmentation des principes actifs hydrosolubles et peu perméables, on note un intérêt grandissant pour les émulsions doubles. Ces systèmes encore peu utilisés en pharmacie permettent d'encapsuler des molécules solubles dans l'eau ou même un principe actif dans leur phase interne (cas des émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E)). Ces émulsions sont également constituées d'une phase intermédiaire agissant comme une membrane et d'une phase externe. De nombreuses études sont donc en cours afin de mettre au point des systèmes stables.

Par ailleurs, les émulsions sont généralement formées à l'aide d'un apport d'énergie, fournit la plupart du temps par un système de dispersion manuelle ou mécanique majoritairement. Ces procédés discontinus de fabrication d'émulsions sont très coûteux en énergie, c'est pourquoi de nouveaux modes de fabrication émergent. C'est le cas de la microfluidique, science relativement jeune qui a notamment pu se développer grâce aux besoins de l'analytique, de la biologie moléculaire et de la micro-électronique. En effet, la microfluidique met en jeu l'écoulement des fluides dans des microcanaux et permet d'obtenir des émulsions monodisperses, de taille contrôlée et reproductible.

Les applications pharmaceutiques concernent principalement les émulsions doubles. Nous avons donc cherché à fabriquer et maîtriser la fabrication d'émulsions simples,

directes et inverses, qui sont la première étape, primordiale lors de la mise en œuvre d'émulsions dans ces systèmes. Nous avons ainsi développé des systèmes microfluidiques constitués de deux jonctions flow-focusing afin de réaliser des émulsions simples, directes et inverses. Bien que notre matériau utilisé soit facile d'utilisation et permette la fabrication de microréacteur rapide, le PDMS est hydrophobe ce qui n'est favorable que pour la formation d'émulsions inverses E/H. En effet, lorsque les parois de tels microsystemes sont hydrophobes, on obtient des gouttes d'eau dans de l'huile et à l'inverse, lorsque les parois sont hydrophiles, on obtient des gouttes d'huile dans de l'eau. Nos systèmes microfluidiques ont donc des propriétés de surface bien spécifiques qui contrôlent le sens de l'émulsion. C'est pourquoi dans un premier temps nous nous sommes intéressés aux émulsions inverses afin d'avoir une caractérisation complète de ces dernières. Puis, dans un second temps, via deux différentes méthodes de traitements de surface, nous avons fabriqué des émulsions directes. Ces études ont pour but de montrer la faisabilité et la reproductibilité des émulsions simples. L'objectif étant par la suite d'adapter les traitements de surface afin d'obtenir des émulsions doubles.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Les émulsions

I.1 Définitions

I.1.1 Généralités

Une émulsion est définie comme un système où un liquide est dispersé en fines gouttelettes dans un autre liquide. Ces deux liquides doivent être non miscibles (Figure 1). Le liquide se trouvant dispersé sous la forme de fines gouttelettes est appelé phase dispersée (ou discontinue), tandis que l'autre liquide dans laquelle les gouttelettes diffusent est appelé phase continue (ou dispersante). Les émulsions sont donc des systèmes dispersés.

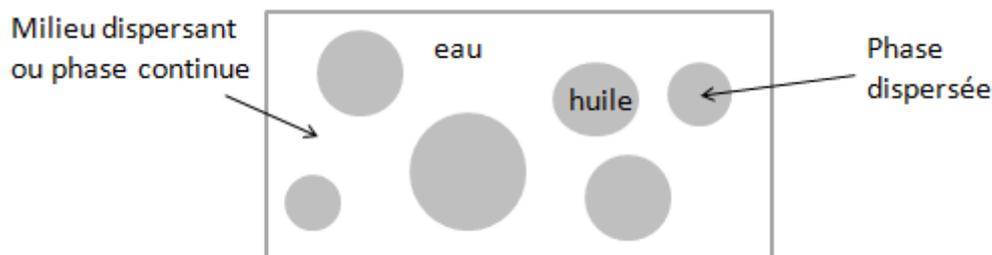


Figure 1 : Schéma explicatif des phases

Les émulsions sont rencontrées dans de nombreux domaines tels que l'alimentaire, la cosmétique, la pharmacie, le pétrole... Ceci peut s'expliquer par les différents types d'émulsions que l'on peut trouver [1] :

- Les émulsions dites « naturelles » tel que le lait, la vinaigrette ;
- les émulsions se formant temporairement au cours de certaines étapes de procédés industriels (extraction liquide-liquide, polymérisation en émulsion) ;
- les émulsions indésirables se formant lors de certains procédés que l'on va chercher à casser, se formant par exemple lors d'exploitation de gisements pétrolier. Ce phénomène est également rencontré dans des procédés d'usinage, de dégraissage, de déshuilage d'eaux de rejets avant évacuation ;
- les émulsions formulées qui sont les plus couramment rencontrées

Leur gamme d'utilisation est très variée du fait de leur facilité de formation mais également de par leur nombreuses textures : fluide, crémeuse, gélifiée... expliquant

notamment leur grand intérêt dans la cosmétique (hygiène-beauté) ou l'agroalimentaire.



Figure 2 : Différents types de texture des émulsions

I.1.2 Les différents types d'émulsions

Une émulsion est dans la plupart du temps composée de deux phases : une phase hydrophile appelée eau [E] et une phase lipophile, appelée huile [H].

- La phase hydrophile [E], appelée également phase aqueuse, contient de l'eau et des composés solubles en phase aqueuse appelés composés hydrosolubles.
- La phase lipophile [H], aussi appelée phase grasse, phase huileuse ou phase organique, est constituée d'un mélange d'ingrédients d'origines variées. Elle peut être composée d'huiles, de graisses et/ou de cires qui, à température ambiante se trouvent respectivement sous forme liquide, semi-solide et solide. Des substances synthétiques peuvent aussi être utilisées.

I.1.2.1 Les émulsions simples

Selon la pharmacopée, il existe 2 formes d'émulsions simples :

- Les émulsions directes : émulsions huile dans eau H/E dans lesquelles les gouttelettes d'huile sont dispersées dans de l'eau.
- Les émulsions inverses : émulsions eau dans huile, E/H.

I.1.2.2 Les émulsions doubles

Les émulsions doubles sont des émulsions d'émulsions comportant simultanément des émulsions H/E et E/H conduisant soit à des émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E) soit à des émulsions huile dans eau dans huile (H/E/H).

Chaque globule dispersé dans l'émulsion double forme une structure vésiculaire contenant des compartiments aqueux simples ou multiples séparés de la seconde phase aqueuse par une phase huileuse.

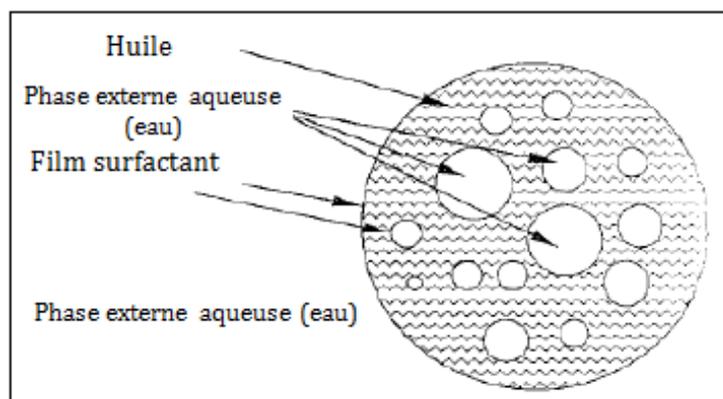


Figure 3 : Schéma d'une émulsion double E/H/E

Tout comme les émulsions simples, il existe 2 types d'émulsions doubles :

- Les émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E), dans lesquelles une émulsion E/H est dispersée sous forme de gouttelettes dans une phase aqueuse. Les gouttelettes d'huile sont ainsi entourées d'une phase aqueuse, et à leur tour entourent une ou plusieurs gouttelettes d'eau. Leur fabrication nécessite deux agents tensio-actifs : un hydrophobe destiné à stabiliser l'interface de l'émulsion interne E/H et un hydrophile pour stabiliser l'interface externe des globules d'huile.
- Les émulsions huile dans eau dans huile (H/E/H), dans lesquelles une émulsion H/E est dispersée dans une phase huileuse. Dans ce système d'émulsion, la phase aqueuse (hydrophile) sépare la phase huileuse interne et externe.

Les émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E) sont les plus couramment utilisées car elles comportent des domaines d'applications plus larges [2].

I.1.3 Tension superficielle et Tensioactifs

I.1.3.1 Tension superficielle

Une émulsion étant formée de 2 phases immiscibles, les molécules à l'interface des liquides n'étant pas entourées de molécules de même nature, elles ne sont pas en équilibre. Il se développe donc une force à l'interface qui va avoir pour effet de

contracter la surface de contact afin de stabiliser cette interface. Cette force s'appelle la tension interfaciale. Elle existe au niveau de toute interface entre deux milieux différents (deux solides, deux liquides, ou entre un liquide et un solide). On peut également la définir indifféremment comme une énergie par unité de surface, ou comme une force par unité de longueur. L'unité de mesure de la tension superficielle est le newton par mètre (N/m) ou le J/m^2 . Plus elle est élevée, plus l'énergie nécessaire pour fabriquer de la surface sera importante et donc plus il sera difficile de générer une goutte.

I.1.3.2 Les tensioactifs

Les tensioactifs ou surfactants sont des molécules amphiphiles possédant une partie hydrophile et une partie lipophile. La tête hydrophile forme des liaisons hydrogènes et ioniques avec la phase hydrophile tandis que la queue forme des liaisons de Van der Waals et des interactions hydrophobes avec la phase lipophile.

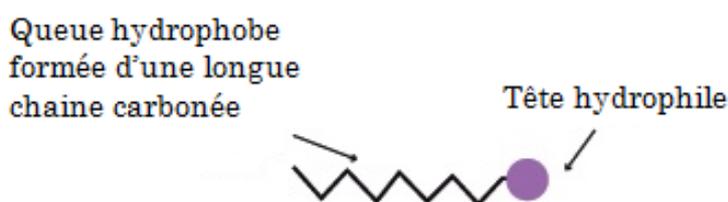


Figure 4 : Schéma simplifié d'un tensioactif

Ils ont 3 propriétés importantes en termes de fabrication et de stabilité des émulsions :

- Ils diminuent la tension superficielle ce qui facilite la formation des gouttelettes et empêche la recombinaison immédiate de la goutte
- Ils diminuent le gradient de pression au niveau de l'interface ce qui a pour effet de stabiliser les gouttelettes par effet de répulsion entre elles
- Ils stabilisent les gouttes en les empêchant d'interagir entre elles

La balance HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) a été développée par William C. Griffin en 1949. Elle permet d'estimer le rapport hydrophile/lipophile et surtout de choisir un tensioactif en fonction du sens de l'émulsion choisie.

L'échelle va de 1 à 20. La valeur du HLB est élevée lorsque la fraction hydrophile est prédominante et, inversement, elle est faible si la molécule est plus lipophile qu'hydrophile. La connaissance du HLB facilite le choix du tensioactif au moment de l'emploi.

Le tableau suivant présente les différents rôles que les tensioactifs peuvent jouer en fonction de leur HLB (Tableau 1) :

Tableau 1 : Rôle des tensioactifs en fonction du HLB

Valeur du HLB	Rôle
3 à 6	Emulsifiants E/H
8 à 18	Emulsifiants H/E

A partir d'une certaine concentration en tensioactifs appelée concentration micellaire critique (CMC), les tensioactifs vont avoir tendance à former des agglomérats appelés micelles. Dans de l'eau, les extrémités lipophiles du surfactant sont tournées vers l'intérieur de la micelle tandis que les extrémités hydrophobes forment l'interface de la micelle avec le solvant. Dans un solvant organique, par exemple de l'huile, l'arrangement est inversé (Figure 5).

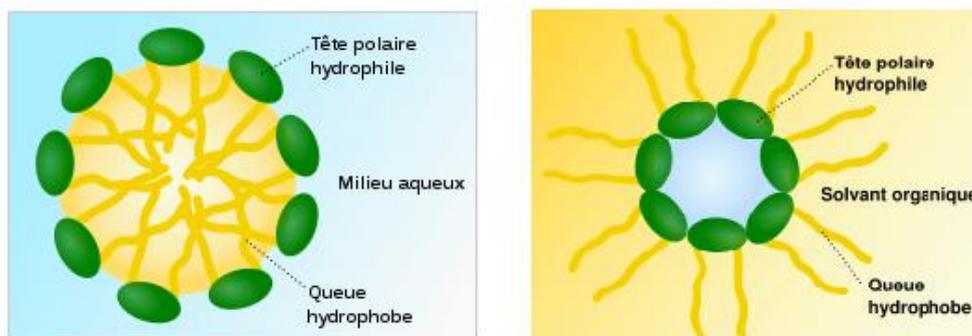


Figure 5 : Schéma d'une micelle. a- micelle directe; b- micelle inverse

En présence des deux phases non miscibles, le tensioactif s'absorbe à l'interface liquide-liquide et va ainsi modifier la tension superficielle. Cette dernière va diminuer jusqu'à atteindre une valeur minimale qu'elle conservera malgré une concentration faible en tensioactif (CMC) : le tensioactif n'est plus assez concentré pour former des micelles et remplir la totalité de la surface du liquide.

I.2 Stabilité des émulsions

Par définition, une émulsion n'est pas un système à l'équilibre thermodynamique (égalité des potentiels chimiques entre les deux phases). Les principaux phénomènes responsables de l'instabilité des émulsions sont résumés sur le Tableau 2 et également schématisés sur la Figure 6:

Tableau 2 : Phénomènes et causes des instabilités des émulsions

Phénomènes	Causes
Murissement d'Ostwald	Solubilité de la phase dispersée dans la phase dispersante
Crémage et sédimentation	Différence de densité entre les 2 phases
Floculation	Répulsions insuffisantes entre les gouttelettes
Coalescence	Rapprochement des gouttelettes et rupture du fil interfacial

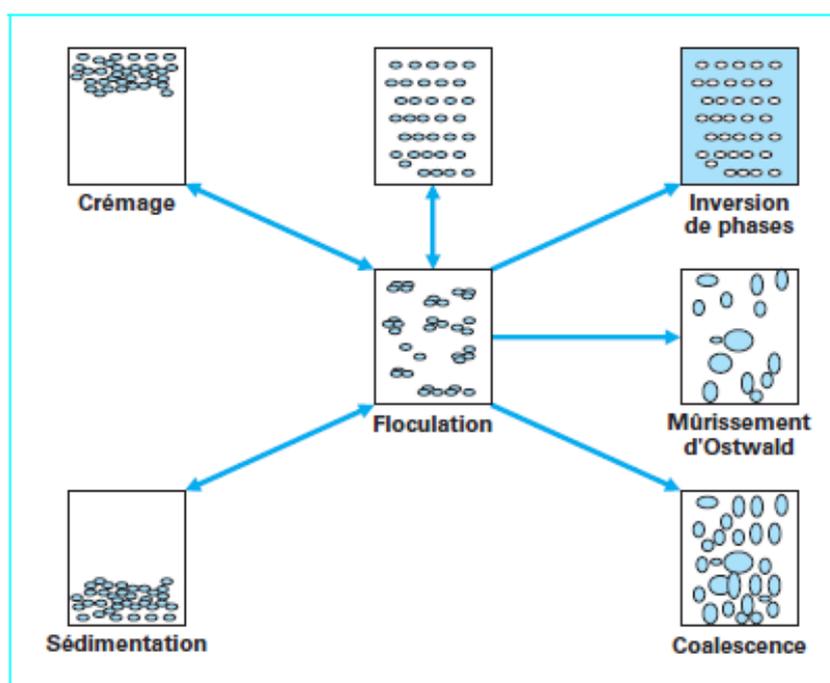


Figure 6 : Phénomènes intervenant dans la déstabilisation des émulsions (d'après B. Abismail et coll.)

I.2.1 Murissement d'Ostwald

On parle ici de murissement car lors de ce phénomène, les gouttelettes les plus petites diffusent dans les plus grosses, au travers de la phase continue (Figure 7).

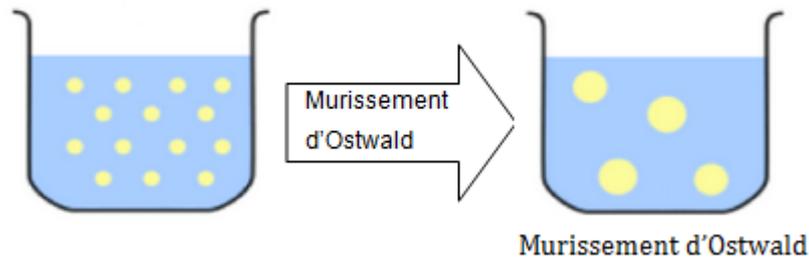


Figure 7 : Murissement d'Ostwald

Ce phénomène est dû à la différence de pression à l'intérieur des gouttes et plus particulièrement à la pression de Laplace s'exerçant à l'interface de la goutte. Elle représente la différence de pression entre la phase convexe et concave de la goutte.

$$P_L = \frac{2\gamma}{r}$$

Avec P_L pression de Laplace (Pa)

γ tension interfaciale (N/m)

r rayon de courbure principaux de la goutte

La pression de Laplace est donc proportionnelle à la tension interfaciale et inversement proportionnelle à la taille des gouttes. Elle est très élevée pour des petites gouttes et faible pour des gouttes de taille plus importante. Les petites gouttes sont donc difficilement fragmentables d'où leur diffusion dans les plus grosses.

En effet, pour des gouttelettes allant de 50 à 200 nm, le mûrissement d'Ostwald se révèle être le principal mécanisme de déstabilisation. Lorsqu'il commence à se produire, il est presque quasi impossible à arrêter car il tend à diminuer l'énergie en réduisant au minimum la surface interfaciale [3].

Ce phénomène peut être maîtrisé grâce à :

- Une homogénéisation de la taille des gouttelettes ;
- Il peut être retardé ou interrompu par l'addition de composants qui sont pauvres ou insolubles dans la phase continue.

I.2.2 Crémage et sédimentation

L'origine de ces deux phénomènes résulte d'une différence de densité entre les phases dispersées et dispersantes.

Dans le phénomène de crémage les gouttelettes vont migrer de la phase dispersée vers le haut (émulsion H/E) tandis que dans le phénomène de sédimentation elles vont migrer vers le bas (émulsion E/H).

La taille, la différence de densité entre les deux phases et la pesanteur vont être des paramètres influant sur la migration des gouttelettes. En effet, le crémage a lieu si la densité de la phase dispersée est supérieure à celle de la phase dispersante et dans le cas inverse, il y a sédimentation (Figure 8).

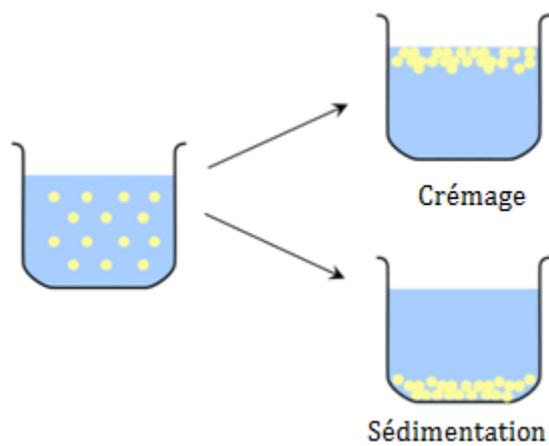


Figure 8 : Phénomènes de crémage et sédimentation

Ces deux phénomènes peuvent être contrôlés en augmentant la viscosité de la phase dispersante ou en utilisant un agent de texture. Ils sont également réversibles: si l'on ré-agite l'émulsion celle-ci retrouve son aspect initial.

Sur le long terme, ces phénomènes concentrent localement les gouttes et accélèrent les instabilités telles que la coalescence.

I.2.3 Flocculation

La flocculation commence dans les émulsions dès que l'agitation est arrêtée. Les agrégats commencent à se former très rapidement : en effet leur temps de formation est compris entre quelques fractions de secondes et plusieurs secondes, en fonction de la concentration de la phase aqueuse interne. Cependant, leur structure dans les émulsions E / H et la vitesse de leur formation dépendent de la concentration de la phase dispersée.

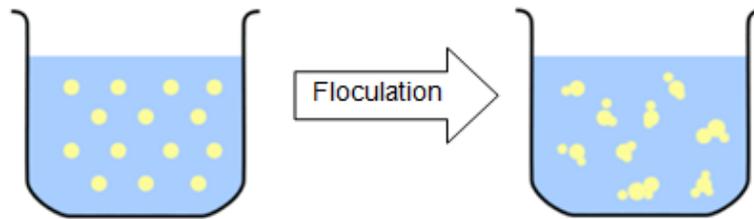


Figure 9 : Phénomène de flocculation

Pour des gouttes aqueuses ayant une taille comprise entre 100 et 300 nm, le mouvement brownien est la principale raison de la flocculation. En effet, si des particules entrent en collision cela conduit à la formation d'agrégats contenant des centaines de gouttelettes. Ces agrégats peuvent avoir une forme sphérique compacte. Dans ce cas, une augmentation de la taille des agrégats conduit à leur sédimentation et à la séparation de la phase organique de l'émulsion. De plus, ces agrégats peuvent être des structures ramifiées qui occupent presque la totalité du volume des émulsions H/E ou E/H [4].

Cependant, la flocculation peut être maîtrisée :

- En augmentant la viscosité de la phase dispersante car si elle est plus épaisse cela diminue la vitesse de collision entre les gouttelettes ;
- En ajoutant des tensioactifs

C'est également un phénomène réversible : l'agitation permet de remettre les gouttes en suspension.

I.2.4 Coalescence

La coalescence se produit lorsqu'il y a une rupture du film protecteur de la phase continue. Ceci est dû à un rapprochement des gouttes qui va tendre à réduire le film mince sous l'effet de la pression exercée sur les gouttes. Les gouttelettes vont alors fusionner pour donner des gouttelettes de taille supérieure. A terme, on peut voir apparaître une rupture de l'émulsion ou un déphasage (Figure 10).

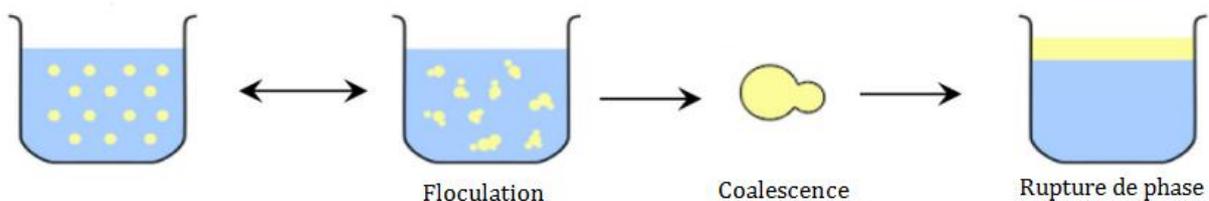


Figure 10 : Phénomène de coalescence ou rupture de phase

Afin de limiter ce phénomène, il est donc préférable d'utiliser un tensioactif qui va renforcer le film protecteur en augmentant l'élasticité interfaciale.

I.3 Procédés discontinus de préparation des émulsions

La fabrication des émulsions nécessite un apport d'énergie extérieur qui est le plus souvent mécanique mais peut également être sonore, électrique ou autre.

Les procédés d'émulsification sont le plus souvent classés selon le mécanisme qu'ils mettent en jeu. On distingue 2 grandes catégories [5]:

- Ceux générant un cisaillement : ils regroupent principalement les mobiles spécifiques à l'émulsification (turbines et hélices), les dispositifs à rotor stator et les broyeurs colloïdaux;
- les procédés faisant appel à un phénomène de cavitation tels que les techniques ultrasonores et homogénéisateurs haute pression.

I.3.1 Emulsification par agitation mécanique

I.3.1.1 Etapes de fabrication

Les différentes étapes de fabrication d'une émulsion sont données sur la figure suivante :

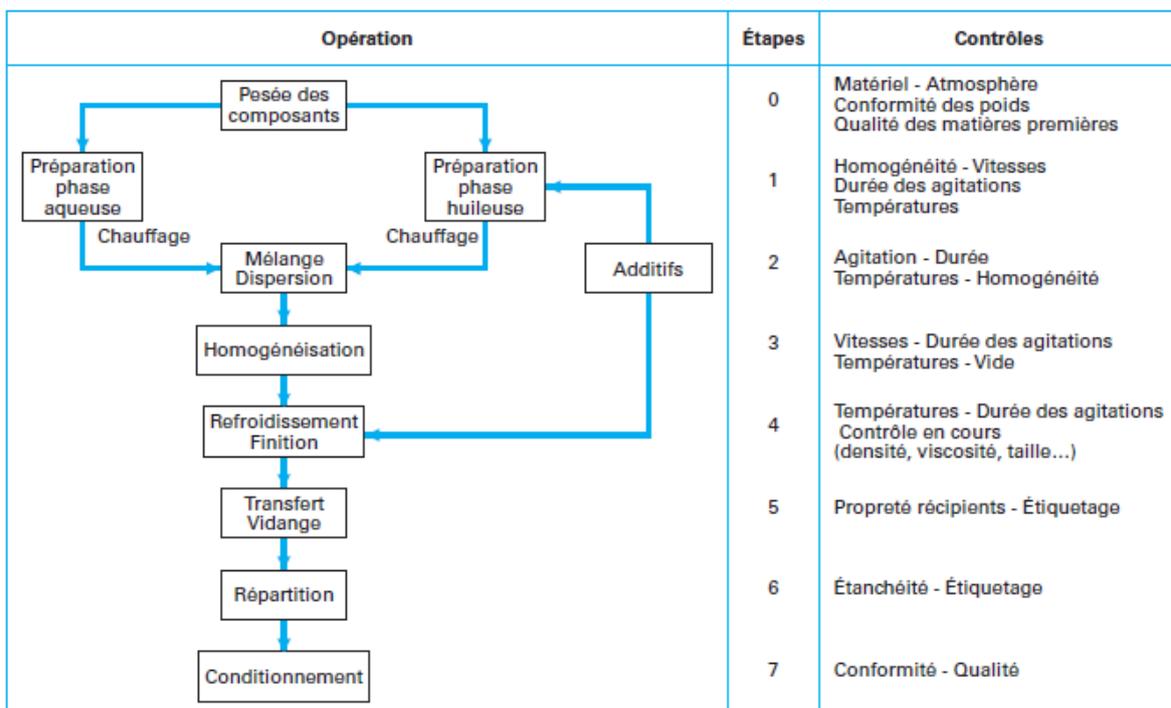


Figure 11 : Etapes de fabrication d'une émulsion [5]

On retrouve 2 grandes étapes successives [5]:

- Une étape de pré-émulsification : il s'agit de la mise en suspension de gouttelettes de la phase dispersée dans la phase continue (étape de dispersion-mélange). Le plus souvent, la phase à disperser est introduite progressivement dans la phase continue où l'on impose une agitation mécanique. Cela va donner des gouttes de taille d'environ 100 μm ;
- Une étape d'homogénéisation : les gouttes générées à la première étape étant trop grosses, le but est ici de réduire leur taille afin de pouvoir stabiliser l'émulsion.

Le système de dispersion choisi doit provoquer un cisaillement suffisamment important afin d'assurer une bonne dispersion, une bonne circulation et un transport de liquide pour que l'ensemble du volume puisse traverser la zone de dispersion en un temps donné ou temps de passage [1-5].

1.3.1.2 Disperseurs

L'objectif principal des disperseurs est d'assurer un bon cisaillement afin de favoriser la rupture des gouttes. La circulation est aussi un paramètre important à prendre en compte car celle-ci influe sur la distribution de taille. En effet, lorsque les gouttes s'éloignent de l'agitateur et donc de la zone de cisaillement, elles vont avoir tendance à coalescer.

On choisira préférentiellement des mobiles tels que la turbine de type Rushton ou la turbine à pales inclinées générant un fort cisaillement.

Les gouttes fabriquées auront une taille comprise entre 10 et 100 μm [5].

1.3.1.3 Homogénéiseurs

Les homogénéiseurs permettent d'obtenir la granulométrie souhaitée ainsi qu'une bonne stabilité. Pour cela, les mobiles utilisés auront un fort taux de cisaillement. Celui le plus utilisé est le système rotor-stator où le liquide est aspiré dans la tête de travail, traverse les lames du rotor et du stator où il va subir un fort cisaillement avant d'être expulsé et ressortir.

Les gouttes produites sont relativement petites, de l'ordre du micromètre. C'est pourquoi ces systèmes sont utilisés directement ou après une étape de pré-émulsification [5].

I.3.2 Mélangeur statique

Un mélangeur statique est composé d'un ensemble d'éléments immobiles placés bout à bout dans un tube. Chaque élément présente une structure géométrique rigide particulière divisant le flux et le recombinaison. Généralement, les fluides sont mis en contact grâce au mouvement radial ayant lieu dans les mélangeurs, et ils circulent à l'aide d'une pompe.

Ce système possède un cisaillement et une répartition granulométrique homogènes donnant ainsi des émulsions relativement fines (de l'ordre de 1 μm de diamètre) [5].

I.3.3 Inversion de phase

Il s'agit de la transformation d'une émulsion H/E en émulsion E/H ou inversement. Différents mécanismes peuvent être à l'origine de ce phénomène :

- Une variation de température ;
- Une variation de la composition : par exemple, si l'on ajoute à une phase huileuse contenant un tensioactif lipophile une phase aqueuse contenant un tensioactif hydrophile, ou encore par un apport d'un volume important de la phase initialement dispersée.

I.3.4 Emulsification membranaire

Il s'agit d'une méthode relativement récente qui s'est énormément développée au cours de ces quinze dernières années. C'est une technique très intéressante compte tenu de sa faible consommation d'énergie, d'un excellent contrôle de la taille et de la distribution de taille des gouttelettes.

Nous avons vu que les émulsions simples peuvent être préparées dans des conditions de cisaillement élevée afin d'obtenir de petites gouttelettes (par exemple, par agitation mécanique). En revanche, les émulsions doubles sont réalisées avec un cisaillement moindre afin d'éviter la rupture des gouttelettes internes [6]. En effet, un cisaillement élevé provoquerait une diffusion interne dans les gouttelettes, ce qui

augmenterait la fréquence des collisions, et donc, la coalescence des gouttelettes internes avec la phase aqueuse externe [7].

Les contraintes de cisaillement étant douces lors de l'émulsification membranaire, il s'agit donc d'un procédé intéressant pour leur fabrication. Les émulsions doubles y sont préparées par émulsification des émulsions simples, avec un excès de phase aqueuse ou huileuse selon qu'elles soient E/H/E ou H/E/H, respectivement.

Deux modes de fonctionnement sont utilisés : l'émulsification membranaire à flux croisé et le pré-mélange membranaire.

1.3.4.1 L'émulsification membranaire à flux croisé (cross-flow)

Dans ce mode de fonctionnement, l'émulsion primaire est formée par émulsification membranaire. La phase à disperser est pressée à travers une membrane microporeuse tandis que la phase continue s'écoule le long de la surface de la membrane. Les gouttelettes se forment à travers les pores. Elles se détachent quand elles ont atteint une taille critique. Lorsque les pores ne sont pas cylindriques, une force importante intervient: il s'agit de la force résultant de la déformation de la phase destinée à être dispersée au niveau du pore. Cette force peut devenir dominante dans certains cas.

Par cette méthode on fixe la taille des gouttes qui seront plus grandes que le plus petit des rayons des pores.

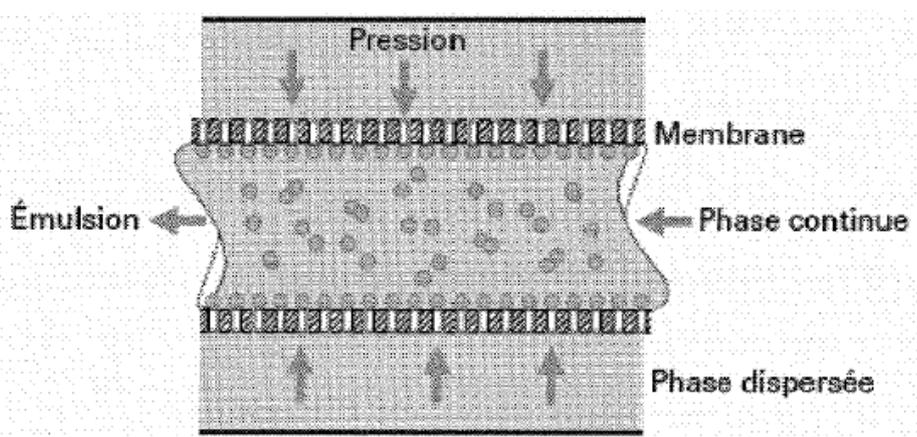


Figure 12 : Représentation schématique d'une émulsification simple à flux croisé

Puis la solution contenant l'émulsion simple est elle-même pressée à travers les pores de la membrane formant ainsi l'émulsion double (Figure 13) [8].

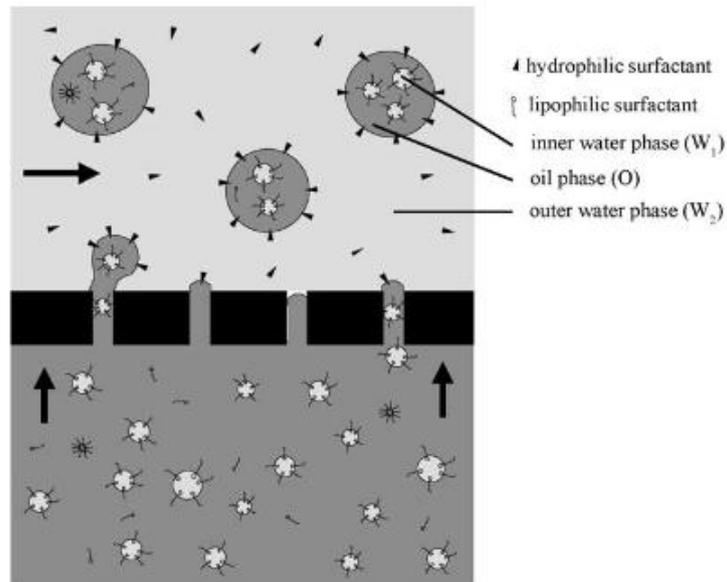


Figure 13 : Représentation schématique d'une émulsification double à flux croisé

1.3.4.2 Pré-mélange membranaire

Un premier pré-mélange grossier est réalisé comportant des émulsions simples. Il est ensuite poussé à travers une membrane. Après le passage des grosses gouttelettes à travers cette membrane, les gouttelettes se décomposent en gouttelettes plus fines et sont doublées. La distribution de la taille des gouttelettes obtenue est légèrement plus large que celles obtenues avec la méthode d'émulsification membranaire à flux croisé (cross-flow).

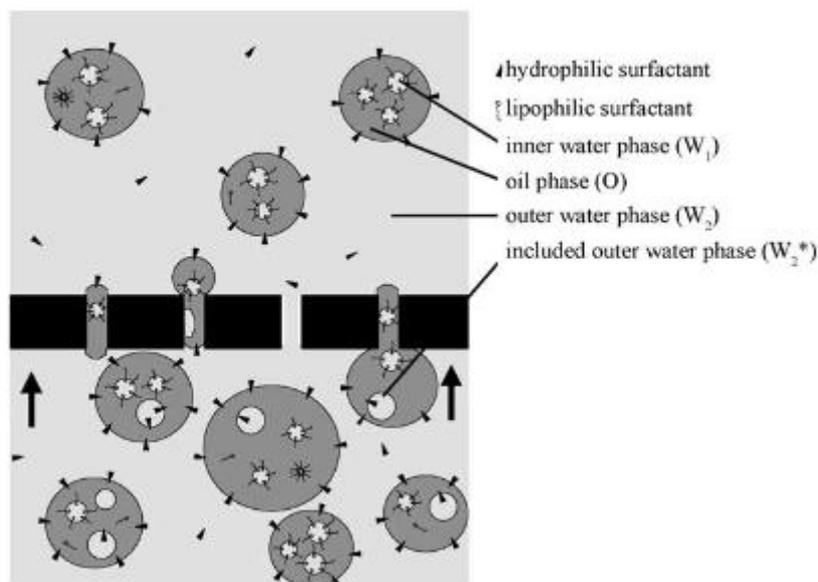


Figure 14 : Représentation schématique d'une émulsification double par pré-mélange membranaire

Pour ces deux mécanismes de formation, il est très important que la membrane reste constamment mouillée par la phase continue afin que les gouttelettes se forment et se séparent bien.

Un inconvénient notable de cette technique est le faible flux de la phase dispersée provoqué par la petite perméabilité hydraulique de la plupart des membranes utilisées. Cependant, le flux de la phase dispersée peut être augmenté en utilisant une membrane ayant une faible résistance hydraulique [8].

I.3.5 Autres techniques

I.3.5.1 Emulsification membranaire à flux croisé avec des membranes SPG

Mine et al. ont été les premiers à signaler la possibilité de produire des émulsions doubles (E/H/E) par émulsification membranaire avec du verre poreux Shirasu (SPG). Ils ont utilisé un microfluidiseur pour la première émulsion E/H et les membranes SPG pour produire l'émulsion double. Ils ont constaté que la membrane doit être hydrophile. De plus, elle doit avoir des pores de taille moyenne d'au moins deux fois le diamètre des gouttelettes d'eau de l'émulsion primaire E/H. Si ce n'est pas le cas, les gouttelettes seront rejetées par la membrane. Par ailleurs, la concentration des gouttelettes d'eau internes pour la fabrication d'émulsions E/H/E doit être comprise entre 30 et 50% volumique. Cependant, Okochi et Nakano ont obtenu de bons résultats avec une proportion plus faible [8].

Il s'agit d'une méthode fiable et reproductible donnant des émulsions stables dès lors que des tensioactifs sont utilisés.

Un inconvénient de cette méthode par rapport aux méthodes classiques est la longue durée de fabrication des émulsions en raison des faibles flux. Cet aspect pourrait être un problème si la stabilité des principes actifs utilisés est faible.

I.3.5.2 Emulsification par microcanaux

C'est un nouveau procédé utilisé pour la production d'émulsions monodisperses. Les gouttelettes obtenues sont bien plus monodispersées que par rapport au procédé par agitation mécanique ou par émulsification membranaire.

Lors de ce procédé, de petits microcanaux non cylindriques sont formés dans une plaque de silicium. Les gouttelettes sont produites en forçant la phase dispersée à

passer à travers les microcanaux. Cette technique se sert donc de la tension interfaciale, des avantages de l'échelle micrométrique et de la force motrice pour former les gouttelettes.

Ce procédé est intéressant pour la production d'émulsions doubles car les gouttelettes sont formées via le faible cisaillement par écoulement de la phase continue.

Un inconvénient de cette méthode, qui doit encore être amélioré, est son faible débit de production d'émulsion [8].

I.3.6 Inconvénients de ces procédés de fabrication

- Aspect énergétique

Afin de fabriquer des émulsions, les systèmes évoqués précédemment, en particulier ceux nécessitant une agitation mécanique, sont très coûteux en énergie. Ceci s'explique notamment par l'énergie fournie par la turbine ainsi que par le cisaillement nécessaire afin de fragmenter les gouttelettes. Cette énergie est transmise par le système de dispersion et est répartie en dissipation visqueuse au sein du liquide, en énergie dissipée utilisée pour la fragmentation ainsi qu'en énergie interfaciale. Le cisaillement va dissiper une partie importante de l'énergie fournie par la turbine. L'énergie mécanique va être dissipée sous forme de chaleur, d'où l'importance de refroidir la formulation au cours de l'émulsification afin de contrôler la température. On peut également citer la pression de Laplace, qui comme l'énergie interfaciale, est présente au niveau des interfaces, et présente une part d'énergie à apporter à notre système [1].

Il est à préciser que la consommation énergétique d'un mobile est à relier au type d'écoulement qu'il met en œuvre dans la cuve [5]. La température est aussi un des paramètres importants car elle va influencer la qualité de l'émulsion. En effet, la température peut jouer sur la viscosité du milieu mais peut aussi modifier l'énergie libre interfaciale [1].

- Taille des émulsions

En général, dans une émulsion, les gouttelettes de la phase dispersée n'ont pas une taille unique. C'est pourquoi on parle de distribution granulométrique. Ce paramètre est important car il a un impact sur la stabilité de l'émulsion (notamment le murissement). Il est bien établi que les procédés mécaniques entraînent une forte

répartition des tailles. En revanche, la microfluidique semble produire des émulsions monodisperses

I.4 Procédés continus de fabrication des émulsions

De nombreux progrès ont été effectués depuis 1990 en terme de procédés et de compréhension des phénomènes physico-chimique. Il est donc possible de concevoir de nouveaux modes opératoires basés sur de nouveaux modes ou échelles de production. L'objectif premier est ici de produire en réduisant la consommation énergétique, dans de plus petits volumes, avec une plus grande efficacité et en minimisant l'impact environnemental en utilisant moins de solvants en réduisant par exemple, le nombre d'étapes de production [9]. Dans certains cas, cela peut notamment faire appel aux microtechnologies telles que la microfluidique, mettant en œuvre des procédés continus. Le mode de fabrication est celui utilisé dans cette thèse et il est développé dans la partie expérimentale.

Les systèmes de procédés fonctionnant en continu possèdent de nombreux avantages tels qu'une consommation moindre en énergie, d'une distribution en taille homogène et contrôlée, ce qui n'est pas le cas des systèmes discontinus.

Cependant, la mise en œuvre du procédé continu est beaucoup plus lourde que celle du procédé discontinu. En effet, il faut prendre en compte le système des pompes, qui doivent être adaptées aux viscosités des produits, ainsi que le système de contrôle des débits. Ce sont donc des systèmes encore peu répandus mais ayant de forts potentiels.

II. Apports de la microfluidique

II.1 Généralités sur la microfluidique

II.1.1 Définition et essor de la microfluidique

La microfluidique désigne la science qui étudie l'écoulement des fluides dans des canaux de taille micrométrique. Elle désigne également la technologie de fabrication de systèmes microfluidiques, c'est à dire de systèmes constitués de canaux de taille de quelques dizaines à quelques centaines de micromètres.

Cette science est apparue dans les années 1990, profitant de l'essor du domaine de la miniaturisation. Ce concept a d'ailleurs conduit à l'émergence des technologies microfluidiques. Elle s'est donc principalement développée grâce à quatre grands domaines : l'analyse moléculaire, la biodéfence, la biologie et la microélectronique moléculaire [10].

- Dans l'analyse moléculaire, son application s'est portée dans la microanalyse qui peut utiliser de petits échantillons et de faibles volumes de réactifs, d'effectuer des séparations et des détections avec une haute résolution couplée à une forte sensibilité, sur un temps assez court et ce à faible prix.
- La biodéfense a pour sa part, participé à son développement afin de contrer les armes chimiques et biologiques, toutes deux constituant les principales menaces militaires et terroristes après la fin de la guerre froide.
- La troisième contribution a été la biologie. En effet, depuis les années 1980, la génomique connaît un grand essor du fait du séquençage à haut débit de l'ADN.
- Enfin, concernant la microélectronique, les espoirs se sont portés sur les MEMS (micro electromechanical systems) par intégrations d'éléments mécaniques et électroniques sur des supports communs miniaturisés.

De nos jours, la microfluidique se développe encore et possède de nombreuses applications aussi bien en recherche qu'au niveau industriel. On trouve par exemple :

- La chimie analytique (chromatographie, électrophorèse...);
- La biologie (dépistage de drogue, classement de cellules,...) ;
- La micro-électronique ;
- La médecine ;
- La cosmétique;

- L'industrie pharmaceutique

Il est à souligner que le développement de ces systèmes est prometteur dans le domaine de la biomédecine. En effet, dans des secteurs de fortes demandes comme par exemple dans les essais biologiques, ils peuvent trouver leurs applications dans le suivi de la réponse du patient face à une thérapie, dans le développement de tests pour le dépistage à domicile, pour une utilisation aux premiers stades de la maladie (détection précoce de biomarqueurs), dans la prédiction du comportement de nouveaux médicaments chez l'homme. C'est également le cas dans le domaine pharmaceutique, développé dans la partie III.

II.1.2 Avantages et inconvénients

De manière générale, la microfluidique présente certains avantages:

- Thermique : la taille microscopique des canaux facilite les transferts de chaleur, ainsi que le contrôle de la température. En effet, la surface spécifique de ces systèmes est de l'ordre de 10 à 50 000 m²/m³ contre 100 à 400 m²/m³ dans les systèmes classiques ;
- Sécuritaire : le contrôle thermique permet la prévention des emballements et des risques d'explosion ;
- Intensification : passage d'un procédé discontinu à continu par exemple.

Dans le cadre de la fabrication d'émulsions, on peut en souligner d'autres :

- La taille des gouttelettes varie dans une large gamme en fonction des débits des phases continues et dispersées ;
- Il y a une grande reproductibilité de la taille des gouttelettes. La dispersion des tailles est de l'ordre de quelques pourcents contrairement aux procédés d'émulsification classiques qui présentent une forte dispersion de tailles de gouttes.

Ainsi, en diminuant les dimensions des systèmes de formation des émulsions, il devient possible de créer des gouttelettes individuelles, parfaitement calibrées tout en réduisant fortement l'énergie nécessaire à la production des émulsions. Le résultat obtenu est une émulsion monodisperse dont la taille des gouttes est maîtrisée.

Cependant de nombreux problèmes restent encore à résoudre :

- L'encrassement : Le nettoyage est également complexe. Les canaux microscopiques sont très difficiles à nettoyer et le colmatage peut très vite survenir.
- Le mélangeage : les régimes d'écoulements sont bien souvent laminaires et peu propices au mélangeage contrairement aux systèmes macroscopiques.
- La connaissance des phénomènes physico-chimique pouvant se produire à cette échelle n'est pas totale. Par conséquent, les analyses et émulsions produites par ces systèmes ne sont pas encore complètes.

II.2 Ecoulement des fluides en microfluidique

La microfluidique s'intéresse à de petits volumes de fluides, et permet de travailler à l'échelle infiniment petite. Ces systèmes permettent d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec de plus gros échantillons (notamment pour le domaine de l'analyse biologique).

II.2.1 Forces mises en jeu

Dans un système microfluidique, les forces prédominantes à l'origine de la formation des gouttelettes sont les forces visqueuses et les forces capillaires. Cependant, le changement d'échelle dû à la miniaturisation entraîne de nombreux bouleversements qui peuvent être caractérisés par plusieurs nombres adimensionnels.

- **Le nombre de Reynolds**

L'écoulement des fluides est généralement caractérisé par 2 régimes : laminaire et turbulent. Dans le régime laminaire le mouvement du fluide est lisse et constant alors que le régime turbulent se caractérise par des tourbillons et des fluctuations de débits.

Cependant, dans les microcanaux, la vitesse des fluides est de l'ordre du centième par seconde et par définition, les dimensions caractéristiques sont de l'ordre du micromètre. Le nombre de Reynolds comparant les forces d'inerties aux forces de viscosité y est donc faible (généralement inférieur à 1).

$$Re = \frac{\text{force d'inertie}}{\text{force de viscosité volumique}} = \frac{\rho * u * d}{\mu}$$

Avec : ρ : masse volumique (kg/m^3)

u : vitesse (m/s)

d : dimension caractéristique (m)

μ : viscosité dynamique (Pa.s)

L'écoulement est quasiment toujours laminaire et les forces visqueuses dominent les forces d'inerties.

Tableau 3 : Régime d'écoulement en fonction du Reynolds dans une conduite

	Re < 1	1 < Re < 2000	2000 < Re < 3000	Re > 3000
Régime d'écoulement	Régime de stokes	Régime laminaire	Régime intermédiaire	Régime turbulent

- **Le nombre de Peclet**

De manière générale, les systèmes microscopiques engendrent des phénomènes très différents de ceux observés macroscopiquement. Par exemple, des forces de surface négligeables à l'échelle macroscopique peuvent devenir primordiales à l'échelle microscopique. Le rapport des forces de surface sur les forces de volumes va évoluer tout comme l'inverse de la longueur caractéristique du système. On observe donc une importante croissance des effets de surface quand la taille du système diminue. De ce fait, la surface spécifique et la surface d'échange augmentent. Par conséquent les gradients de température et de concentration vont être plus rapidement homogénéisés.

Les faibles nombres de Reynolds vont tendre à augmenter la part de diffusion dans les mélanges, ce qui peut être un avantage ou un inconvénient selon les applications. L'ajustement de la vitesse de circulation des fluides va permettre d'adapter le nombre de Peclet en fonction des besoins, pour favoriser la diffusion ou la convection.

Le nombre de Peclet est défini de la façon suivante:

$$Pe = \frac{\text{convection}}{\text{diffusion}} = \frac{u * d}{D}$$

Avec : u : vitesse (m/s)

d : dimension caractéristique (m)

D : coefficient de diffusion (m^2/s)

On remarque que le nombre de Peclet dépend de la vitesse de circulation. On peut donc la modifier afin de favoriser soit les phénomènes de convection soit ceux de diffusion.

- **Le nombre capillaire**

Du fait de la faible largeur des canaux, les forces superficielles ne peuvent plus être négligées. Le nombre de capillaire représente le rapport des forces de viscosité sur les forces superficielles. Il compare l'impact des effets de viscosité par rapport aux effets de surface.

$$Ca = \frac{\text{forces de viscosité}}{\text{forces superficielles}} = \frac{\mu * u}{\gamma}$$

Avec : μ : la viscosité dynamique du fluide (Pa.s)

u : vitesse (m/s)

γ : tension superficielle du liquide (N/m)

Généralement, le nombre capillaire varie de 10^{-4} à 1 car la tension superficielle est de l'ordre du mN/m et la vitesse des fluides est faible (de l'ordre du cm/s).

Lors d'un déséquilibre des forces capillaires, il est possible d'observer la formation de gouttelettes de plus petites tailles appelées gouttelettes satellites.

La géométrie de canaux employée est déterminante pour la gamme de nombre capillaire et pour la gamme de débits permettant de former des gouttelettes.

Il existe 2 cas limites dans le cas des microsystèmes :

- Petits Ca : la tension superficielle domine et les gouttes sont sphériques ou ont une forme imposée par les raccordements aux parois ;
- Ca modérés : les structures subissent des déformations produites par les forces visqueuses. L'écoulement agit sur les morphologies des gouttes en tentant d'aligner les interfaces selon les lignes de courant.

- **Nombre de Weber**

Il permet de caractériser l'écoulement du fluide à l'interface d'un système multiphasique. Il compare les effets inertiels sur les effets capillaires.

$$We = \frac{\rho * L * u^2}{\gamma}$$

Avec : ρ : la masse volumique du fluide (kg/m^3)

L : longueur caractéristique (m)

u : vitesse (m/s^1)

γ : tension superficielle du liquide (N/m)

Si une goutte a un nombre de Weber important, les effets inertiels seront prédominants sur la tension superficielle et la goutte sera alors instable. Lorsqu'elle subira un impact, elle se scindera en plusieurs petites gouttes.

II.3 Formation des gouttelettes dans un système microfluidique

II.3.1 Mécanisme de formation des gouttes

La formation des gouttelettes se fait au niveau de l'intersection entre la phase dispersée et la phase continue. La phase dispersée va s'étendre sous forme de jet pour ensuite s'amincir et former un « cou » qui va se rompre grâce aux forces exercées sur le fluide afin de donner une gouttelette [11-12].



Figure 15 : Gouttelette en formation

La rupture du cou de la gouttelette a pour conséquence la formation d'une gouttelette (Figure 15) mais peut aussi aboutir à la formation d'une ou plusieurs gouttelettes plus petites appelées gouttelettes satellites (Figure 16).

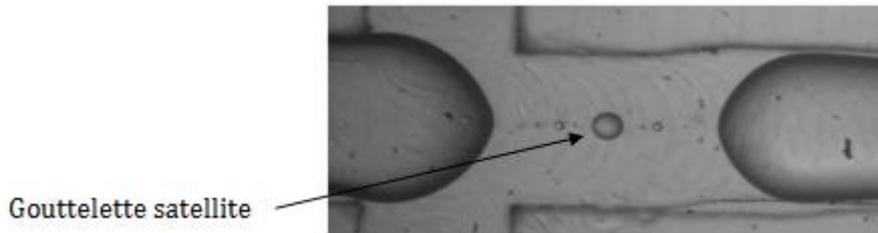


Figure 16 : Gouttelette satellite

Concernant les gouttelettes satellites, on observe une augmentation de leur taille avec le nombre capillaire de la phase continue. Cependant, celle-ci peut se distinguer en deux zones, par rapport à un nombre de capillaire critique. Dans la première zone, en dessous de cette valeur critique, la taille des gouttelettes est plutôt stable. Puis, à partir de la valeur critique, la taille des gouttelettes augmente suivant une loi exponentielle. Ceci peut s'expliquer par une différence du mécanisme de rupture des gouttelettes. On peut toutefois préciser que cette évolution ne dépend pas de la nature de l'émulsion (H/E ou E/H).

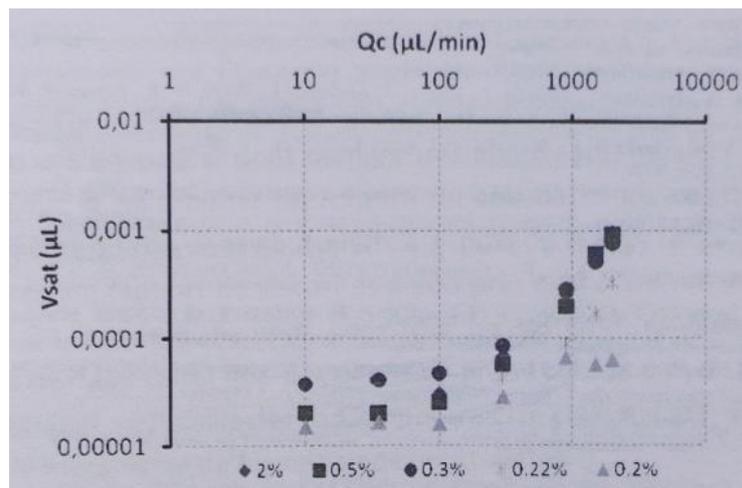


Figure 17 : Evolution du volume de la gouttelette satellite en fonction du débit de phase continue pour différents types d'émulsions (Carrier (2011))

II.3.2 Influence des paramètres physico-chimique des procédés sur la formation des gouttes

II.3.2.1 Tensioactifs

Xu et al. [13] ont observé que lorsqu'il n'y a pas de tensioactifs, les phases huileuses et aqueuses restent partiellement collées à la paroi du canal. Dans un second temps, ils se sont intéressés à l'impact de la concentration des tensioactifs présents soit dans la phase huileuse (Span 80) soit en phase aqueuse (Tween 20) :

- En phase huileuse, pour une concentration inférieure à 3% en Span 80, la phase aqueuse reste partiellement collée sur les parois du canal. À des concentrations plus élevées (supérieure à 5%), les gouttes se forment et se déplacent en continu avec l'écoulement de la phase huileuse ;
- En phase aqueuse on observe la même chose : à faible concentration (inférieure à 5% en Tween 20), la phase d'huile reste partiellement collée aux parois du canal. À des concentrations plus élevées (supérieure à 1%), les gouttelettes d'huile se forment.

Enfin, ils ont montré que le diamètre des gouttelettes est indépendant de la concentration en agent tensio-actif car la tension interfaciale atteint la valeur minimale lorsque la concentration en agent tensioactif est supérieure à la concentration micellaire critique (CMC).

Concernant les émulsions eau dans huile, Kawakatsu et al. [14] ont observé que la taille moyenne des gouttelettes diminue lorsque la taille du groupement hydrophobe de l'agent tensioactif présent dans la phase continue augmente.

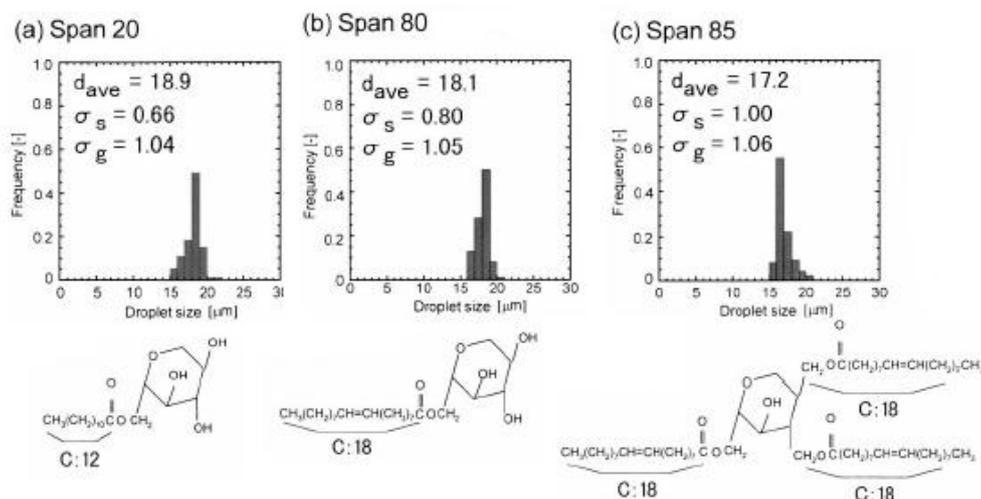


Figure 18 : Distribution de la taille des gouttelettes eau dans huile en fonction de différents tensioactifs [Kawakatsu et al, 2001]

Concernant le choix du tensioactif, la règle de Bancroft reste toujours valable. Celle-ci indique que la phase dans laquelle un tensioactif est le plus soluble constitue la phase continue car le tensioactif doit pouvoir migrer rapidement vers l'interface créée.

II.3.2.2 Tension interfaciale

Xu et al. [13] ont suivi l'évolution de la tension interfaciale eau-huile de silicone suite à l'ajout de tensioactif en phase aqueuse (Figure 19a) puis en phase huileuse (Figure 19b).

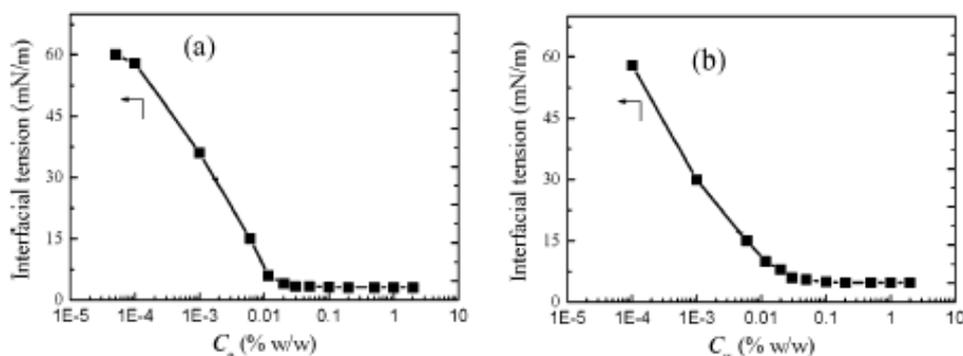


Figure 19 : Effet de la concentration en surfactant sur la tension interfaciale, Xu et al, 2006b, a : phase aqueuse, b : phase huileuse

On observe que dans les deux cas, la tension interfaciale diminue avec l'augmentation du pourcentage de tensioactif en solution jusqu'à atteindre un palier à la concentration micellaire critique.

Par ailleurs, la mesure de la tension interfaciale permet de connaître entre autre la propriété du matériau utilisé.

II.3.2.3 Mouillabilité

Les parois ont une grande importance notamment à l'échelle du micromètre : en plus de conditionner le sens de l'émulsion (directe ou inverse), la mouillabilité est un phénomène important aux parois à ne pas négliger. Elle traduit le caractère d'un fluide à interagir avec la paroi environnante. Dans le cas de microcanaux, de part l'importance de la surface des parois par rapport au volume, les fluides auront un fort contact avec les parois. Dreyfus et al. [15] ont montré que pour deux fluides immiscibles, le fluide ayant une plus forte mouillabilité à la paroi sera le plus souvent en contact avec celle-ci et dispersera le second fluide. En d'autres termes, la phase continue est celle qui mouille préférentiellement les parois des systèmes. De ce fait, si on utilise des canaux hydrophobes de type PDMS, on ne pourra fabriquer que des émulsions inverses E/H.

Lorsqu'un fluide est mis au contact d'un solide, il se forme un angle de raccordement du premier sur le second. Ce dernier traduit la notion de mouillabilité d'un fluide sur la paroi qui est définie par la relation de Laplace Young :

$$\sigma_{SV} - \sigma_{SL} = \sigma_{LV} \cos \theta$$

Où : σ_{SV} : force de contact liquide/vapeur

σ_{SL} : force de contact solide/liquide

σ_{LV} : force de contact solide/vapeur

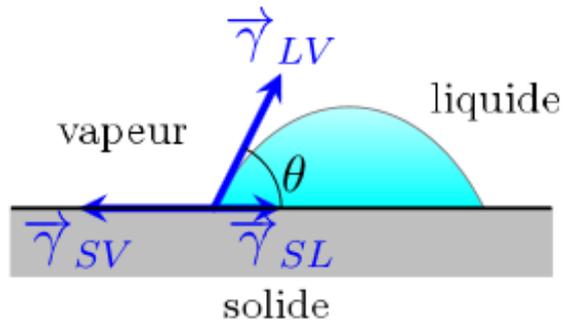


Figure 20 : Angle de contact

On peut distinguer 3 cas :

- Pour $\theta=0^\circ$, le mouillage de la surface est total et le liquide s'étale complètement sur la paroi. L'énergie d'adhésion est alors maximale ;
- Pour $0 < \theta < 90^\circ$, le mouillage est partiel et est plus ou moins bon. La mouillabilité est considérée mauvaise pour des angles de contact supérieurs à 90° ;
- Pour $90^\circ < \theta < 180^\circ$, le liquide est non mouillant : il ne s'étale pas sur la surface et reste sous la forme d'une goutte parfaitement sphérique.

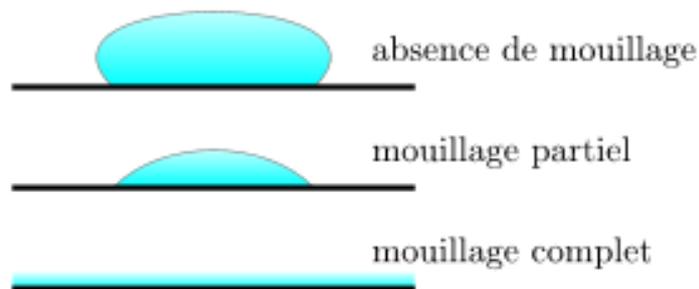


Figure 21 : Différents équilibres d'un liquide sur une paroi

Dreyfus et al. [15] ont réalisé une étude qualitative qui suggère que la formation d'émulsions stables eau dans huile est possible pour un angle de contact entre l'eau et la paroi de 180° . Li et al. [16] ont confirmé ces résultats en réalisant des émulsions

eau dans huile dans un système en flow-focusing PDMS. Ils ont généré des gouttes régulières pour un angle de contact de l'eau avec la paroi supérieur à 92° .

Le matériau constituant le système microstructuré détermine le type d'émulsion qu'il est possible de former en microcanaux. Les problèmes de mouillabilité peuvent être contournés en contrôlant les propriétés de surface à la paroi. Des études ont déjà été réalisées : par exemple, Kawakastu et al, [14] ont rendu des canaux hydrophobes en salinisant la surface de ces canaux afin de générer des émulsions inverses (huile dans eau). L'hydrophobie de la surface a ensuite été évaluée par des mesures d'angle de contact. Lorsque l'angle de contact de l'eau sur la surface est de 90° , l'eau suinte sur la paroi. A partir de 112° , les gouttelettes sont formées mais elles sont instables car déformées en sortie du canal. Au delà de 120° , des gouttelettes stables polydisperses sont créées.

Il est également possible d'ajouter des tensioactifs afin de modifier les propriétés de mouillabilité d'un fluide sur la paroi. C'est ce qu'ont étudié Xu et al. [13] en ajoutant du Span 80 dans la phase huileuse afin de générer des gouttes d'eau dans de l'huile dans un microréacteur PMMA partiellement hydrophile à la base. De la même façon, en ajoutant des tensioactifs dans la phase aqueuse (Tween 20), le PMMA devient également hydrophobe.

II.3.2.4 Débits des phases

En arrivant au niveau de la jonction flow-focusing ou jonction en croix (développée dans la partie II.5), la phase continue va cisailer la phase dispersée. On s'intéresse généralement au rapport des débits de la phase dispersée sur la phase continue. Plus ce rapport est important plus la taille des gouttes sera faibles [17]. Lorsque ce rapport est fixé, plus le débit total est élevé plus les gouttes seront petites [18].

De même, les vitesses de ces 2 phases vont toutes deux avoir un impact sur la taille des gouttes. En effet, selon Nisisako et al. [19], le débit de chacune des phases peut avoir un impact :

- Si on garde fixe le débit de la phase dispersée, et que l'on augmente le débit de la phase continue, cela diminue la taille des gouttes.
- A l'inverse, si on garde fixe le débit de la phase continue et que l'on augmente le débit de la phase dispersée, la taille des gouttes augmente

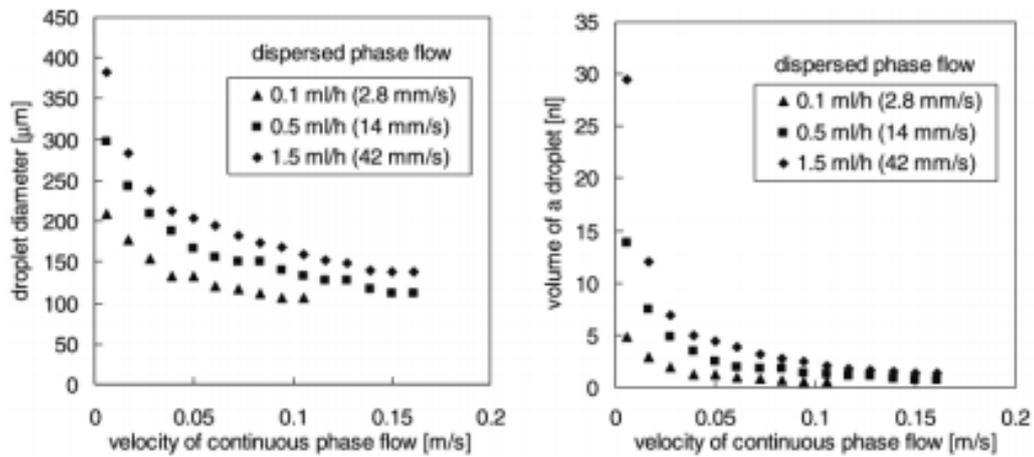


Figure 22 : Taille des gouttelettes en fonction de la vitesse d'écoulement de la phase continue (à gauche: diamètre des gouttelettes, à droite: le volume des gouttelettes calculés à partir du diamètre), Nisisako et al 2002

II.3.2.5 Viscosités des phases

La viscosité est une grandeur indiquant le degré de fluidité d'un fluide. Ainsi, lorsque la viscosité d'un fluide augmente, celui-ci aura tendance à moins bien s'écouler. A l'inverse, lorsque la viscosité du fluide sera faible il s'écoulera mieux. Elle a donc un impact sur la vitesse de déplacement du fluide. L'unité de mesure est le Pa.s.

Nie et al. [20] ont étudié l'effet de la viscosité sur la taille des gouttelettes. Dans un premiers temps, ils ont fait varier la viscosité de la phase dispersée (huile de silicone) de 10 à 500 cP. On observe que lorsque le rapport des débits des 2 phases augmente, la taille des gouttelettes diminue de façon quasi linéaire pour les fluides de faibles viscosités (10 et 20 cP). Pour les mêmes ratios, ce n'est plus le cas pour les fluides à plus fortes viscosités (50, 100 et 500 cP), Figure 23. Ceci s'explique par le fait que le mécanisme de rupture de la gouttelette au niveau du cou est lent pour les fluides de haute viscosité d'où une taille plus importante. Un fluide très visqueux aura donc tendance à donner des grosses gouttelettes.

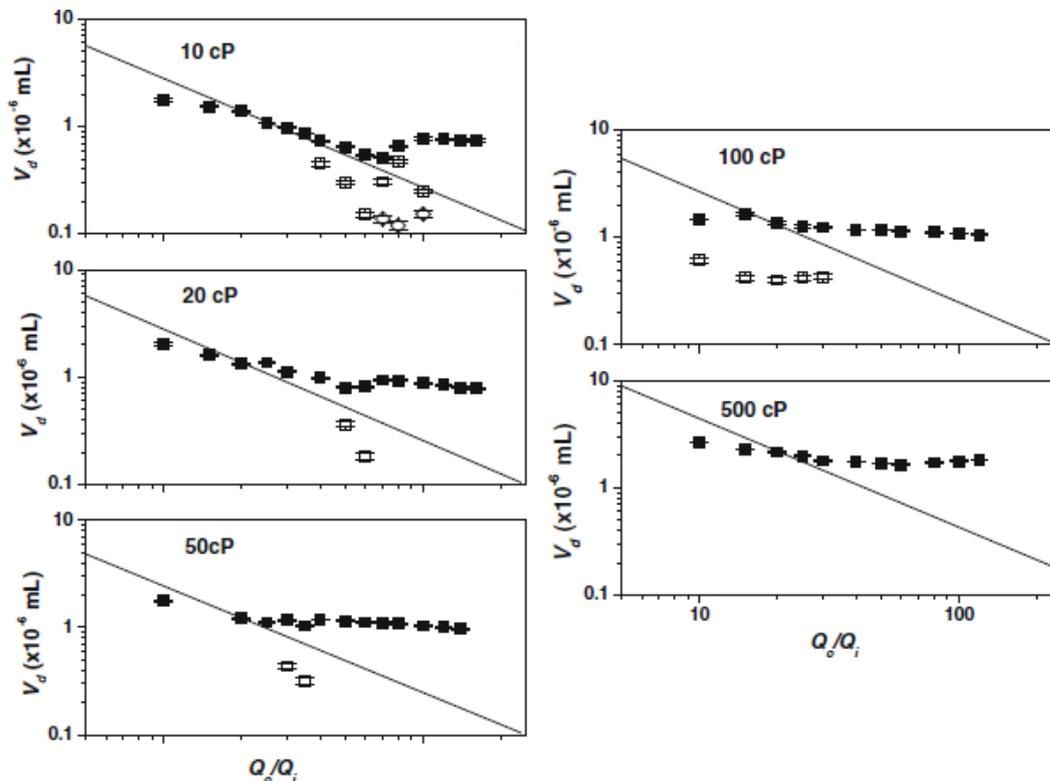


Figure 23 : Effet de la viscosité sur le volume des gouttelettes en fonction du rapport Q_e/Q_i , Nie et al, 2008

Ceci a également été confirmé par Sang et al. [21] lors de l'étude de la viscosité de la phase continue sur la taille des gouttelettes par un modèle numérique 3D VOF de mécanique des fluides numériques. Une augmentation de la viscosité de la phase continue entraîne une diminution de la taille des gouttes. De plus, la taille des gouttes augmente avec le rapport des viscosités (viscosité de la phase dispersée sur viscosité de la phase continue).

II.3.2.6 Géométrie et tailles canaux

Lee et al. ont démontré que la taille et la géométrie des canaux n'ont pas d'influence sur le mécanisme de rupture du cou de la gouttelette. En revanche, plus la taille des canaux est importante, plus les gouttelettes seront grosses. Cela a également été constaté par Nisisako et al. [19]. La taille des gouttelettes est donc contrôlée par le dispositif microfluidique [22, 23, 24].

II.4 Les différentes jonctions utilisées pour l'émulsification en microfluidique

II.4.1 Jonction en T

La jonction en T a été étudiée pour la première fois par Thorsen et al. [25] afin de générer des vésicules en microcanaux.

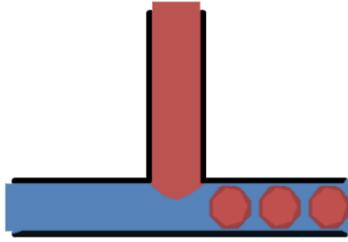


Figure 24 : Formation d'émulsion par une jonction en T

Dans cette configuration, la phase continue s'écoule dans le canal principal tandis que la phase dispersée arrive par un canal secondaire perpendiculaire au premier. Les 2 fluides non miscibles forment une interface à la jonction des 2 canaux. La phase dispersée pénètre progressivement dans le canal principal et va venir y former une goutte dans le sens du courant. Ceci est possible par l'interaction de différentes forces : la tension de surface, la contrainte de cisaillement d'une phase par une autre et un gradient de pression. Un coude se forme à la sortie du canal secondaire, permettant de relier la goutte au canal principal. Il va rétrécir jusqu'à ne former qu'un fil fin qui va se rompre libérant ainsi la goutte [14-26-17-27].

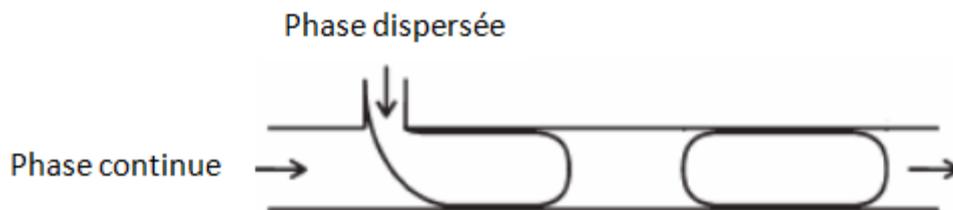


Figure 25 : Mécanisme de formation de gouttes dans une jonction en T (Garstecki et al, 2006)

Il s'agit de la géométrie des canaux la plus simple et l'une des plus utilisées pour fabriquer des gouttes en microcanaux.

II.4.2 Jonction en Y

Une variante de la jonction en T est la jonction en Y [28]. Elle possède un angle d'intersection entre les canaux principaux et secondaires différent de 90° (Figure 26). Tout comme la jonction en T, l'interface entre les 2 phases va se dilater et se déplacer le long du canal, en aval. Cependant, le mécanisme de cisaillement de la goutte peut se faire aussi bien au niveau de l'angle de la jonction que plus loin. Dans les 2 cas, la goutte va grossir jusqu'à l'apparition d'un col. Lorsque le diamètre du col devient inférieur à la profondeur du microcanal, celui-ci va diminuer rapidement

provoquant le détachement de la goutte. On retrouve également les 2 principaux facteurs responsables de sa formation : la force de tension interfaciale et la force de cisaillement de la phase continue [12, 28].

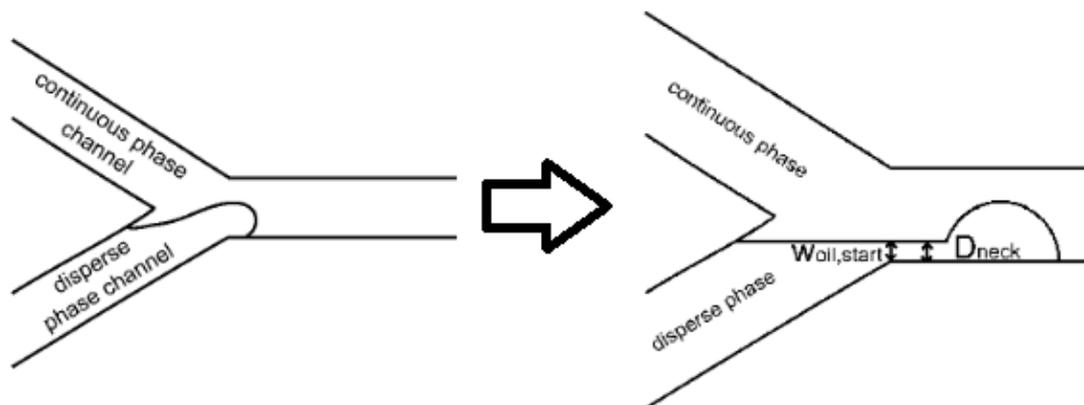


Figure 26 : Mécanisme de formation de gouttes dans une jonction en Y, (Steegmans and al, 2008)

II.4.3 Jonction en croix

La jonction en croix ou flow focusing a été utilisée en premier par Knight et al. [29] dans la formation de jets de fluide. Dans cette configuration, la phase dispersée s'écoule dans le canal principal tandis que la phase continue est introduite dans les canaux latéraux. Comparée à la jonction en T, la phase dispersée est cisailée par la phase continue par deux côtés : elle est pincée par la phase continue jusqu'à la formation d'une goutte [29, 30].

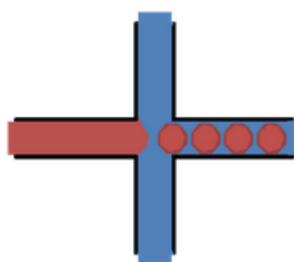


Figure 27 : Formation d'émulsions par une jonction en croix

II.5 Particularités de la jonction « Flow-focusing » (FF)

La géométrie flow-focusing a été introduite par Gañán-Calvo et al. et par Martín-Banderas et al. grâce à la technique capillaire flow-focusing pour la fabrication de microbulles et gouttelettes. Elle a d'abord été mise en œuvre dans des écoulements diphasiques microfluidiques pour contrôler la formation de dispersions par Anna et al. [17]. Depuis, ces dispositifs microfluidiques sont depuis devenus populaires et apparaissent dans un certain nombre d'études sur la formation de gouttes monodispersées.

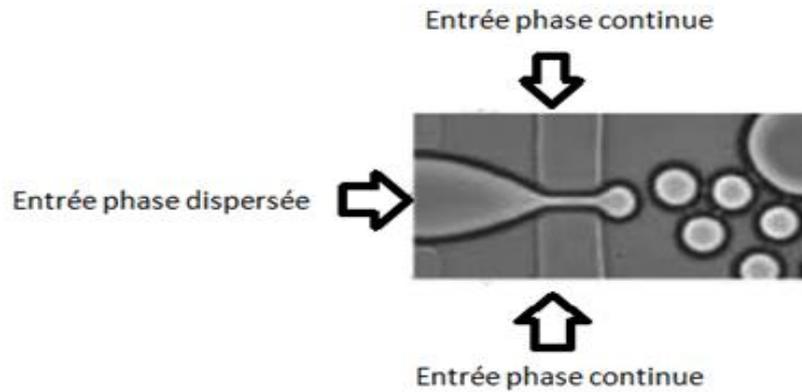


Figure 28 : Génération de gouttes dans une jonction Flow-Focusing, (Anna et al, 2003)

Dans la géométrie flow-focusing, le nombre adimensionnel capillaire intervient dans le contrôle de transition entre les gouttes et dans l'éjection. Mais selon Nunes et al. [31], les forces de viscosité et la tension interfaciale sont plus importantes que l'inertie.

II.5.1 Régimes d'écoulement en jonction Flow Focusing

Il existe 3 régimes d'écoulement dans ce type de jonction. Les deux derniers sont les plus couramment utilisés.

II.5.1.1 « Régime Squeezing »

Sa particularité est un mécanisme de rupture très lent au niveau du cou de la gouttelette. Ainsi, il se formera une gouttelette très allongée et très grosse qui occupe toute la largeur du canal. A la sortie, la goutte formée sera plus grande que la taille de l'orifice.

Ce régime se caractérise par un débit de phase continue faible.



Figure 29 : Régime d'écoulement: "Regime Squeezing"

II.5.1.2 « Régime Dripping »

De façon générale, dans ce régime les gouttelettes sphériques se forment rapidement. Les dimensions du cou sont du même ordre de grandeur que celles de l'orifice de sortie. Cependant, en sortie les gouttes auront tendances à être plus

petites que l'orifice. De plus, suite à la phase finale de pincement de la goutte, un léger filet est présent. Il va se rétracter du fait de la tension superficielle. Les gouttelettes vont alors migrer vers la sortie du canal et il peut se former une gouttelette satellite.

On peut mettre en avant quelques caractéristiques de ce régime :

- le nombre capillaire de la phase dispersée influe sur le processus de pincement. En effet, la longueur critique du fil juste avant la rupture est proportionnelle au produit du nombre capillaire et de l'inverse de la fraction volumique de la phase huileuse ;
- La taille des gouttes augmente avec le débit de phase continue et simultanément lorsque le débit de la phase dispersée diminue. Leur taille augmente aussi lorsque la viscosité de la phase continue diminue et avec l'augmentation de la taille du canal ;
- La diminution de la viscosité de la phase aqueuse et l'augmentation de la taille du canal vont réduire le nombre de capillaire ce qui entraîne également de grandes tailles de gouttes. A l'inverse, leur taille diminue lorsque le nombre capillaire de la phase aqueuse augmente, et avec le ratio des débits des 2 phases et le nombre de capillaire de la phase continue.

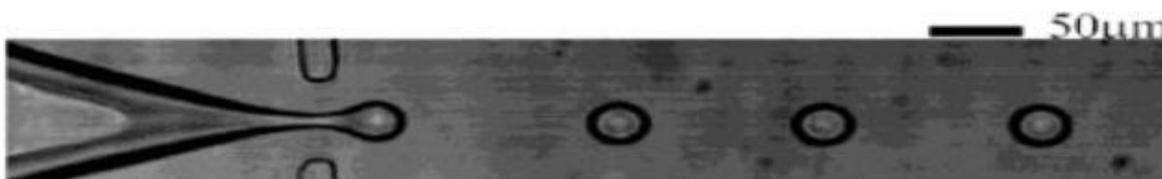


Figure 30 : Régime d'écoulement: "régime dripping"

Ainsi, pour le régime dripping, la tension interfaciale corrélée à la traînée visqueuse du fluide externe entraînent le détachement de l'émulsion à proximité de l'orifice.

II.5.1.3 «Jetting regime »

La vitesse de formation des gouttelettes est ici très rapide. Elles se forment quasi instantanément sous forme de jet qui est à l'origine de toutes les petites gouttelettes. La taille des gouttes peut être estimée par le débit volumique de la phase dispersée, le temps de pincement (ou rupture du cou) qui est lui-même lié au diamètre du jet, de la viscosité de la phase continue et de la tension superficielle [32].

Le mécanisme de pincement est similaire à celui du régime dripping. Pour des émulsions huile dans eau, un mince jet d'huile se forme en aval, loin de la jonction. Il

va générer des gouttelettes dont le diamètre sera supérieur à la largeur du jet (donc très fin).

A la différence des deux autres régimes, le débit de phase continue est ici très important car il gouverne ce régime aussi appelé « régime de jet à rétrécissement » [32]. Lorsqu'il augmente, le diamètre de la goutte formée et le diamètre du jet diminuent tout deux.

On peut relever quelques caractéristiques de ce régime concernant le jet :

- Si les 2 phases ont une faible différence de viscosité, la largeur du jet dépendra essentiellement du rapport des débits des 2 phases et faiblement du rapport de ces 2 viscosités ;
- Le nombre de Reynolds a aussi un impact non négligeable sur la largeur du jet : si il est élevé dans la phase continue, le jet sera plus large ;
- La longueur critique de rupture du jet est proportionnelle au produit du nombre de capillaire de la phase dispersée et de l'inverse de la racine carrée du rapport du débit des 2 phases ;
- Lorsque le rapport des viscosités des 2 phases est important, cela favorise un jet plus large et donc des gouttes plus grosses [32]. Ces 2 derniers paramètres sont en revanche indépendants du rapport des débits.

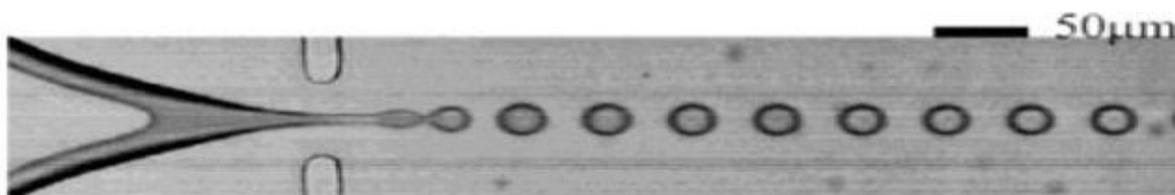


Figure 31 : Régime d'écoulement: "régime jetting"

Contrairement au régime dripping, dans le régime jetting, la force de traînée visqueuse du fluide extérieur induit un long cou tendu, à la fin duquel le détachement de l'émulsion double se produit similairement au régime dripping.

II.5.2 Paramètres influant sur les régimes

Les régimes dépendent de différents paramètres.

- **Effet de la viscosité :**

Le rapport de viscosité des 2 phases modifie la taille des gouttes générée mais aussi le régime de formation de gouttes. Lorsque ce rapport demeure inférieur à 1, les gouttelettes se forment principalement en goutte à goutte. La modification de la valeur de ce rapport (tout en restant inférieur à 1), aura peu d'influence sur la taille des gouttes en raison de la prédominance de la tension interfaciale. Toutefois, si le rapport de viscosité devient supérieur à 1, la force visqueuse augmente ce qui conduit à la suppression de l'instabilité des deux interfaces [33].

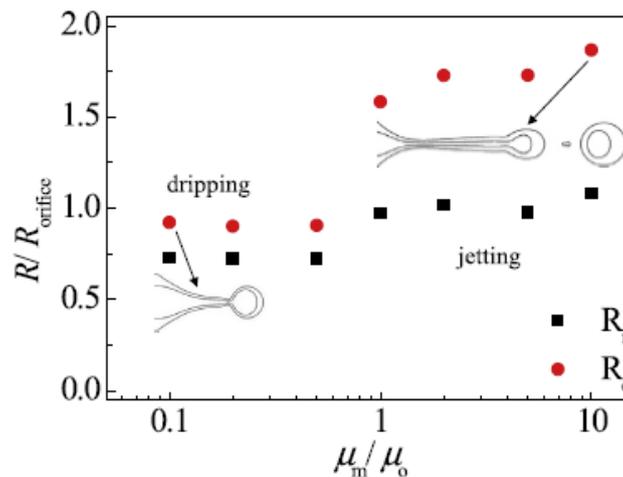


Figure 32 : Effet du ratio de la viscosité sur les régimes d'écoulement, Chen et al, 2014

La formation des gouttes se fera en régime de transition (du régime dripping vers le régime jetting). Dans le régime dripping, le rapport de la viscosité du fluide externe sur la viscosité du fluide interne a peu d'influence sur la taille des gouttes produites. En revanche, dans le régime jetting, la taille des gouttes augmente avec ce rapport.

- **Effet du débit du fluide externe**

La traînée visqueuse du fluide externe est essentielle dans le processus de formation de d'émulsions double. Elle dépend de la variation du rapport de débit, Q_o/Q_{sum} (Q_o étant le débit du fluide extérieur et Q_{sum} la somme des débits du fluide intérieur Q_i et du fluide central Q_m) [33].

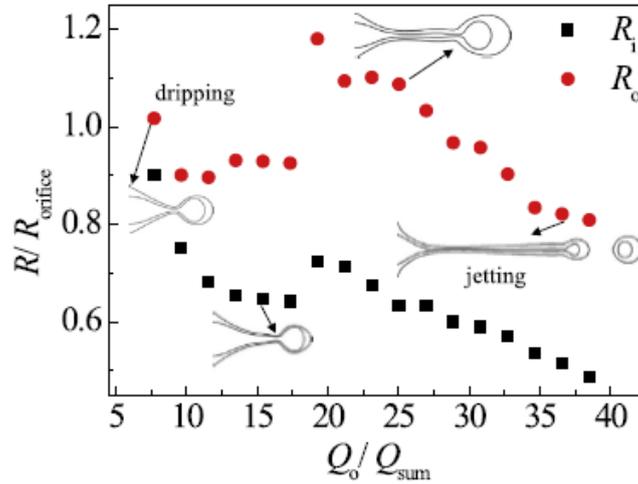


Figure 33 : Effet du débit du fluide externe sur le régime d'écoulement dans le cas d'émulsions doubles, [Chen et al, 2014]

Il se produit une brusque augmentation du rapport des rayons des gouttelettes lors de la transition entre le régime dripping et jetting. De plus ce ratio diminue avec le débit du fluide externe.

Pour un ratio de débit Q_o/Q_{sum} inférieur à 18, les émulsions doubles se forment sous le régime dripping. Si on augmente le débit du fluide intérieur, cela conduit à une grande force de traînée qui va agir sur l'interface en entraînant une diminution de la taille des gouttes.

Pour des rapports Q_o/Q_{sum} supérieurs à 18, les émulsions se forment sous le régime jetting et un saut discontinu dans les tailles de gouttes est observé. La taille des gouttes diminue si l'on augmente le débit du fluide intérieur.

L'augmentation du rapport des viscosités conduit à la réduction de la traînée visqueuse du fluide continu ce qui nécessite un grand débit d'écoulement du fluide extérieur. Cela va permettre d'alimenter la traînée visqueuse pour que le passage de la goutte à projeter soit suffisant. Dans ce cas, le rapport de débit Q_o / Q_{sum} pour la transition des gouttes sous le régime jetting augmente avec l'augmentation du rapport visqueux [33].

- **Effet du débit du fluide central d'écoulement**

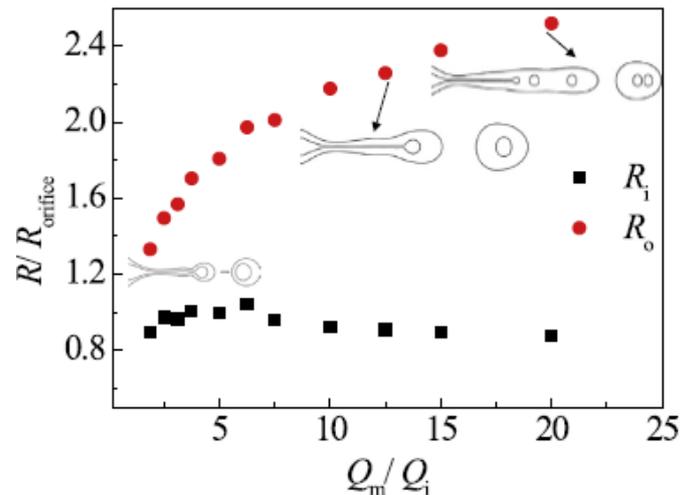


Figure 34 : Effet du débit du fluide central sur le régime d'écoulement dans le cas d'émulsions doubles, Chen et al, 2014

Si l'on garde inchangé les débits internes et externes, on observe que le débit du fluide central a un impact sur le régime d'écoulement des émulsions doubles. La taille des gouttes externes augmente avec le débit central.

Si le rapport des débits des fluides central et intérieur est compris entre 1 et 20, la production des émulsions doubles se réalise. Lorsque ce ratio devient supérieur à 20, la force d'inertie du fluide central supprime la croissance des ondes capillaires à l'interface externe ce qui ralentit la rupture au niveau de l'interface externe. Ceci conduit alors à l'encapsulation de deux ou plusieurs gouttes internes.

Si le ratio est supérieur à 25, la phase interne forme un film fin qui se déplace vers l'intérieur du flux du fluide central sans rompre le jet [33].

Pour conclure sur les débits des différents fluides, celui du fluide extérieur détermine le régime de formation et la taille des gouttes. Le débit du fluide central contribue uniquement à déterminer la taille de la goutte, mais n'a aucun effet notable sur le régime de formation de gouttes.

- **Effet de la tension interfaciale**

Lors de la fabrication d'émulsions doubles, des agents tensioactifs sont ajoutés afin de maintenir la stabilité des interfaces et donc des émulsions. On s'intéresse maintenant au rapport des coefficients des tensions interfaciales des faces internes et externes. Lorsqu'il est égal à 0.1, la force de tension interfaciale agissant sur

l'interface interne est plus forte que celle de l'interface externe. Le fluide intérieur forme alors quasiment une goutte sphérique qui va se déplacer en aval, à l'intérieur du fluide intermédiaire, avant de se faire encapsuler par le fluide externe. Par ailleurs, étant donné que l'interface extérieure est plus flexible que l'interface interne, l'émulsion double formée qui se déplace vers la sortie est déformée par la force de traînée du fluide externe due à la déformation de l'interface externe. Comme la tension interfaciale augmente, la déformation de l'interface externe ne se produit plus et la distance avant la rupture au niveau de l'interface externe est raccourcie.

Lorsque ce rapport devient supérieur à 1, la rupture au niveau de l'interface interne est ralentie et un filament peut être observé lorsque la goutte interne se détache en raison d'une force interfaciale insuffisante. Le fluide externe va se détacher presque instantanément de l'interface externe et l'émulsion double formée va se déplacer vers la sortie. Cependant, la goutte interne pourra se déformer en raison de l'absence de tension interfaciale [33].

En conclusion, la force de tension interfaciale joue un rôle important au niveau de l'interface. En revanche, elle ne modifie pas le régime de formation de gouttes dans une large gamme de rapports étudiés, à savoir entre 1 et 10.

III. Applications pharmaceutiques

A l'inverse des émulsions doubles (E/H/E), les émulsions simples (H/E ou E/H) ne peuvent contenir de médicaments [34]. De plus, elles présentent une viscosité très élevée ce qui rend leurs perfusions très difficiles. C'est pourquoi, seules les émulsions doubles sont utilisées. Ce sont de bons vecteurs de médicaments. Ceux-ci sont encapsulés dans la phase aqueuse interne tandis que la phase aqueuse externe leur donne une faible viscosité. Ces émulsions permettent également de contrôler leur libération et de supprimer leurs forts effets indésirables.

III.1 Agent anticancéreux chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) récurrent

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une maladie maligne, fortement liée à l'infection chronique de l'hépatite B et/ou C. Bien que la prévalence soit plus élevée en Afrique et en Asie, on constate une forte augmentation de cette pathologie dans les pays occidentaux depuis une vingtaine d'années. Il se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, et exceptionnellement, sur un foie sain.

De nos jours, la résection chirurgicale et la transplantation sont considérées comme les seules options de traitement curatif pour cette pathologie. Cependant, après une résection, les statistiques indiquent qu'il y a plus de 50% de chance de survie mais également plus de 70% de récurrence de la tumeur. Les traitements adjuvants et une chimioembolisation transartérielle préopératoire (TACE) n'ont pas montré une grande efficacité afin de réduire cette récurrence et peuvent, en outre, compliquer l'intervention.

Les agents anticancéreux étant solubles dans l'eau, des équipes ont cherché à prouver l'efficacité des émulsions doubles contenant un agent anticancéreux chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire récurrent. Les émulsions utilisées sont à base d'huile de graines de pavot iodée (IPSO) ayant la propriété de se déposer de manière sélective dans les cellules CHC (effet démontré par Nakakuma et ses collègues [35]). Les émulsions renferment un agent anticancéreux tel que l'épicirubine ou la doxorubicine pour leur forte concentration tissulaire dans le foie après une injection intraveineuse, à une concentration de 40 à 60 mg.

Ces émulsions présentent les avantages d'une libération lente et d'effets moindres sur l'embolisation artérielle périphérique. Ces deux effets combinés vont permettre

de limiter les impacts sur le parenchyme pancréatique et donc assurer une utilisation en toute sécurité.

La prévention de l'embolie est possible ici grâce à l'utilisation de microgouttelettes de tailles de 70 µm environ. Cette taille est importante et doit être :

- inférieure à 100 µm pour éviter des effets emboliques au niveau du site périphérique de l'artère hépatique et permettre une accumulation suffisante de l'huile dans la partie périphérique des vaisseaux tumoraux. En effet, des microgouttelettes de trop grandes tailles vont être piégées à proximité de la vascularisation de la tumeur et s'y accumuler;
- supérieure à 20 µm afin d'éviter une embolie ectopique causée par des substances entrant dans la circulation systémique. De fait, des microgouttelettes trop petites vont traverser le tissu tumoral et les tissus normaux.

C'est pour ces raisons que 70 µm est la taille optimale retenue assurant en plus un lavage rapide du parenchyme hépatique et restant plus longtemps dans le tissu tumoral ce qui conduit à une meilleure inhibition de la tumeur [35].

Ces émulsions sont obtenues par la technique d'émulsification des membranes et sont administrées par perfusion artérielle grâce à un micro-cathéter. Cette administration se fait de la façon la plus sélective possible, c'est-à-dire dans tous les vaisseaux alimentant la tumeur. Elle est répétée tous les 1 à 6 mois en fonction de la réponse tumorale. Ceci est possible par la faible exposition de l'artère hépatique à l'épicirubine, empêchant une sténose ou son occlusion.

Les résultats sont plutôt concluants : 33% de réponses complètes, 78% de réponses efficaces (réponses complètes + réponses partielles) malgré quelques complications mineures (baisse de la pression artérielle notamment).

La survie au moment de la première administration est de 94% à 1 an, 76% à 2 et 3 ans : ces taux sont supérieurs à celui obtenu par TACE dans les mêmes conditions [36].

Cependant, même si le médicament anticancéreux injecté dans le foie sous forme d'émulsion reste dans le CHC sans être séparé ou libéré des microgouttelettes IPSO, une faible stabilité globale de ces émulsions est mise en avant (40 jours environ) [37]. Ceci est un problème récurrent avec ce type de produit qu'il faudra résoudre dans le futur. Il est à souligner que les résultats obtenus sont meilleurs que

ceux du TACE et cela peut donc fournir une très bonne alternative dans le traitement des patients atteints de CHC récurrent après résection chirurgicale.

L'utilisation d'épirubicine (Anthracyclines) en tant qu'anticancéreux présente des effets secondaires forts dus à une forte toxicité systémique et cardiaque pouvant causer la mort des patients. Lors de son utilisation dans une émulsion, ces effets indésirables ne sont pas présents, ce qui est un avantage supplémentaire [38].

Bien que des études ayant déjà été réalisées au stade clinique, il serait intéressant de les prolonger sur le long terme afin d'observer la réduction de la taille de la tumeur, les taux sériques AFP et la survie prolongée. Il s'agit là d'un nouveau type de système de délivrance de médicaments très prometteur.

III.2 Adjuvant de vaccins

La vaccination est un procédé consistant à introduire un agent extérieur (le vaccin) dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. La substance active d'un vaccin est un antigène dont la pathogénicité est atténuée, et est destinée à stimuler les défenses naturelles de l'organisme. Il peut contenir un adjuvant qui, quand il administré (avalé, inhalé, injecté, ...) simultanément avec un antigène, stimule, active, prolonge, renforce ou module le système immunitaire bien que cette substance n'ait pas elle-même et en soi de vertu antigénique.

La septicémie hémorragique est considéré comme une maladie économiquement importante en Asie du Sud-Est », mais également en Indonésie, aux Philippines, en Thaïlande, en Malaisie, aux Moyen-Orient, en Afrique centrale et du Sud. Le meilleur moyen de la contrôler est la vaccination. L'utilisation d'émulsions multiples (E/H/E) comme nouvelle forme d'adjuvant pour l'antigène a d'abord été rapporté par Herbert. Ces émulsions ont suscité une meilleure réponse immunitaire que l'antigène seul [38]. Des émulsions eau dans huile dispersées dans une seconde phase externe à l'aide d'émulsifiants pour leur stabilité, et contenant le vaccin contre la *Pasteurella multocida* ont ainsi été étudiées chez différents animaux et ont prouvé leur efficacité. La réponse immunitaire humorale a été mesurée par le test d'hémagglutination indirecte (IHA) et le dosage immuno-enzymatique (ELISA) et a conduit à une immunité pendant 1 an [39].

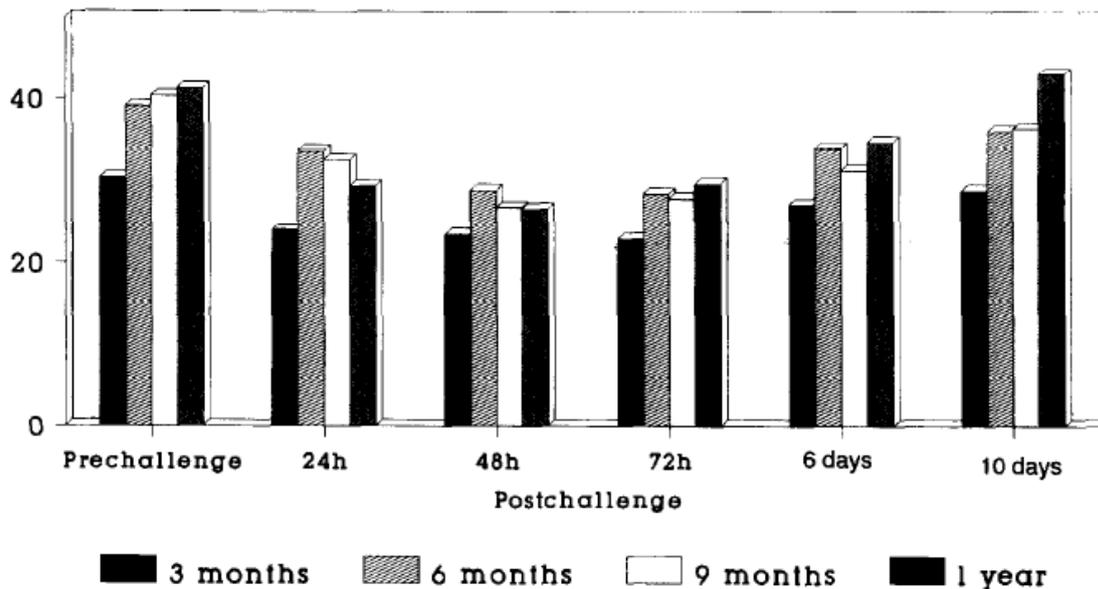


Figure 35 : Inhibition en pourcentage chez les veaux immunisés en fonction du temps (R. Verma & T.N. Jaiswa)

Il est à noter que l'utilisation d'adjuvants huileux dans le vaccin inactivé permet d'augmenter la circulation et le piégeage des lymphocytes à drainer les tissus lymphoïdes et d'améliorer la présentation physique de l'antigène aux macrophages.

Les résultats sont concluants. Ce vaccin à base d'émulsions multiples peut être utilisé avec succès dans le contrôle effectif de la septicémie hémorragique [39].

Par ailleurs, de nos jours, la recherche de vaccins efficaces pour la grippe s'oriente de plus en plus sur l'amélioration de nouveaux adjuvants ou vers de nouveaux systèmes d'administration des vaccins.

Ainsi, récemment des formulations d'émulsions (E/H/E) contenant le virus de la grippe ont donné de bons résultats. Celles-ci portent l'antigène de surface de la grippe. Les études ont démontré qu'elles peuvent être utilisées efficacement contre la grippe et, en particulier, qu'une administration unique stimule la réponse immunitaire de façon plus efficace chez les rats qu'un vaccin classique [40].

III.3 Substitution de l'oxygène

L'hémoglobine est une protéine dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain. Elle se trouve essentiellement à l'intérieur des globules rouges du sang.

Dans les situations d'urgences où l'approvisionnement en sang est difficile, un moyen alternatif de transport d'oxygène rendrait possible le maintien en vie de

certain patients. En effet, une utilisation de globules rouges artificiels permettrait de délivrer de l'oxygène aux tissus ischémiques, de préserver les organes, ou encore de traiter certaines anémies. Du fait de globules rouges artificiels, on pourrait également supposer certains avantages, comme un stockage d'oxygène réalisé dans des conditions moins strictes, moins de limitations de disponibilité et de compatibilité et une élimination possible de maladies véhiculées par le sang (hépatite, SIDA par exemple).

Ainsi au cours de ces dernières années, de nombreuses approches ont été étudiées notamment la fabrication d'émulsions doubles de type hémoglobine dans huile dans eau (Hb/H/E). Comme sa composition l'indique, ce type d'émulsion repose sur l'encapsulation d'hémoglobines et présente les caractéristiques d'une émulsion huile dans eau.

La première émulsion E/H du système d'émulsion multiple comprend une solution d'hémoglobine concentrée et émulsifiée dans une huile contenant des agents tensioactifs (E/H). L'émulsion primaire est ensuite dispersée dans une solution aqueuse contenant également des tensioactifs pour former une émulsion secondaire (H/E).

Du fait de l'orientation interfaciale des agents tensioactifs hydrophiles-hydrophobes, la phase huileuse est organisée en bicouche ayant les caractéristiques analogues à la bicouche lipidique de la membrane des globules rouges. Elle sert de membrane stable, à travers laquelle l'oxygène et le dioxyde de carbone peuvent échanger avec l'hémoglobine encapsulée.

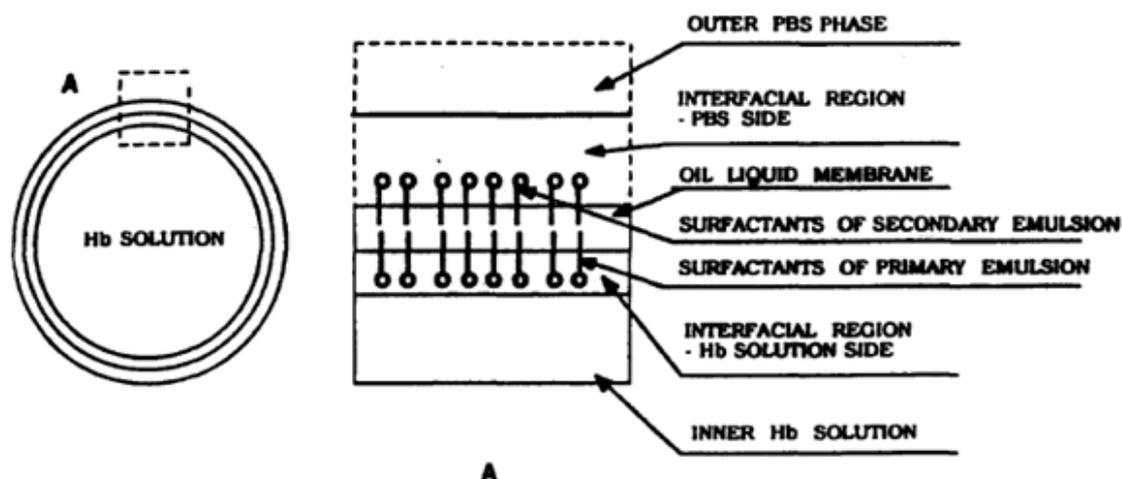


Figure 36 : Schéma explicatif illustrant la composition de ces émulsions

Les tests préliminaires in-vivo sur le rat ayant reçu une transfusion de ce type d'émulsion ont démontré que celles-ci peuvent être une solution viable de substitut

aux globules rouges. Un maintien en vie est possible malgré un taux hémocrite conduisant à une forte mortalité. Ceci valide les hypothèses posées au début. Ces produits sont en phase de développement préclinique et devraient bientôt passer au stade clinique chez l'humain malgré des effets toxiques qui compliquent leur développement. D'autres problèmes tels que la grande taille de ces émulsions, la toxicité du tensioactif ont été mis en évidence ce qui est également un frein. Par ailleurs, l'utilisation d'une huile végétale dans ces émulsions leur confère une bonne stabilité et assure une bonne délivrance de l'oxygène aux cellules mais ne peut pas être métabolisé chez l'homme. Des études sont donc en cours afin de modifier la composition de ces émulsions afin de résoudre ces problèmes. Etant très prometteuses, ces études ont été approuvées par la Food and Drug Administration pour une administration intraveineuse. Elles sont encore en cours d'études d'analyses afin de résoudre la toxicité vis-à-vis du rein et la surcharge du système réticulo-endothélial (RES) [34-41-42].

III.4 Libération des principes actifs contenus dans les émulsions doubles

La stabilité des émulsions doubles demeure faible et difficilement contrôlable ce qui aura un fort impact dans des systèmes de délivrance de médicament. Il s'agit par conséquent d'un problème majeur en ce qui concerne la durée de vie d'une émulsion.

Si on rentre maintenant dans le détail de leur composition on distingue la phase interne, la phase intermédiaire et la phase externe. Chaque phase peut contenir des principes actifs différents permettant de conjuguer des molécules incompatibles (différence de pH par exemple) : l'une dans la phase interne et l'autre dans la phase externe. Les phases aqueuses internes et externes ont globalement la même composition.

Ces émulsions doubles peuvent donc servir comme moyen de libération prolongée des médicaments et celui-ci sera contenu dans la phase la plus intérieure. Celle-ci se divisera en plusieurs phases avant de libérer le médicament sur le site d'absorption. Ainsi, le cloisonnement, le coefficient de diffusion du médicament, la résistance de la phase interne (qui peut être une couche multimoléculaire de molécules d'huile ou d'eau et d'émulsifiant), et les interfaces du système d'émulsions multiples sont des paramètres qui vont contrôler la libération du médicament [2].

La libération d'un principe actif contenu dans les émulsions double (et en particulier dans l'émulsion interne) dépend de deux paramètres principaux. On distingue d'une part les facteurs physico-chimiques liés au principe actif tels que son pKa (constante d'acidité), son coefficient de partage, sa taille, sa diffusabilité....D'autre part, l'émulsion joue un rôle en terme de pH, de force ionique, de viscosité, de taille des gouttes.

Concernant les émulsions E/H/E, la littérature décrit deux principaux mécanismes de libération des principes actifs :

- Par gonflement puis rupture de la phase huileuse
- Par diffusion grâce à un transport facilité par le tensioactif lipophile à travers la membrane à l'huile

III.4.1 Gonflement et rupture de la phase huileuse

Les résultats obtenus par Jager-Leser et al. [43] montrent qu'une des façons de libérer un médicament initialement soluble dans l'eau est un mécanisme de gonflement suivi par une rupture des globules d'huile. Ce gonflement est dû à un flux aqueux allant de la phase externe vers la phase interne. Ce flux s'explique par l'existence d'une pression osmotique entre les deux phases interne et externe. Il est donc lié au gradient de concentration de l'ensemble des molécules. Les gouttelettes grossissent et finissent par se rompre.

Le tensioactif lipophile apparaît comme un acteur clé lors de la libération du médicament car la capacité de gonflement du globule est augmentée considérablement lorsque la concentration en tensioactif lipophile augmente. Or, plus les gouttes d'huile gonflent, moins les médicaments sont libérés [43- 44].

III.4.2 Diffusion

Il s'agit du mécanisme majoritairement observé. La diffusion est passive, et est régie par la loi de Fick. Plus les molécules vont diffuser vite de la phase interne vers la phase externe, plus la vitesse de diffusion sera élevée. Le transport à travers la phase huileuse est évidemment important. Il peut laisser passer des espèces non ionisées, des micelles inverses et/ou des micelles gonflées des deux agents tensioactifs hydrophiles et lipophiles. Florence, Kita et al. et Garti et al. ont suggéré que le principe actif dissous dans l'eau peut être transporté dans des micelles

inverses afin de traverser la phase huileuse pour aller de la phase aqueuse interne vers la phase aqueuse externe. Le passage se fait préférentiellement dans les zones où la couche d'huile est très mince [46].

Le mécanisme de transport par micelles inverses dépend de la viscosité et de la nature de la phase intermédiaire huileuse. Il se déroule en trois étapes (Figure 37):

- Une phase de latence pendant laquelle les micelles se forment. Ce temps décroît lorsque la concentration en tensioactif hydrophobe augmente ;
- Une phase de libération rapide par transport micellaire. Lorsque la concentration en tensioactif hydrophobe augmente, cette étape est accélérée ;
- La dernière phase correspond à une libération plus lente du principe actif. Ceci s'explique par une égalisation des pressions osmotiques de part et d'autre de la membrane créant un équilibre.

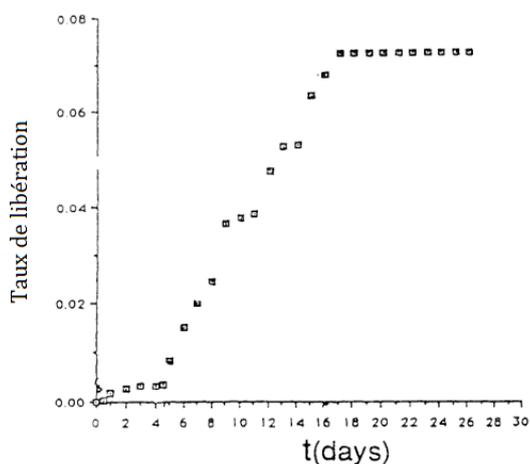


Figure 37 : Taux de libération du principe actif en fonction du temps, Segal et al, 1994

ETUDE EXPERIMENTALE

V. Développement de microcanaux pour la fabrication d'émulsions

Au niveau industriel, la technique la plus utilisée pour le procédé de fabrication des microréacteurs est la photolithographie. Selon la nature du matériel utilisé, il existe deux groupes comportant différentes techniques [49] :

- Les techniques « dures » : les dispositifs obtenus ont des dimensions comprises entre 0.2 et 500 μm et sont longs à être fabriqué (de l'ordre de quelques semaines [50]). Les matériaux utilisés sont le plus souvent le verre et le silicium d'où le terme « dure » ;
- Les techniques « douces » : elles comprennent toutes les techniques dont les matériaux sont des plastiques : PMMA (polyméthylmethacrylate) ou les élastomères comme le PDMS (polydiméthylsiloxane). Les dimensions obtenues varient entre 0.5 et 500 μm et leur temps de fabrication est bien plus rapide (quelques heures).

Pour la fabrication des microréacteurs nous avons choisi le PDMS.

V.1 Matériels et méthodes

V.1.1 PDMS

Le PDMS, le polydiméthylsiloxane $[\text{OSi}(\text{CH}_3)_2]_n$, ou poly(diméthylsiloxane) selon la nomenclature systématique, communément appelé PDMS ou diméthicone, est un polymère organominéral de la famille des siloxanes. Les PDMS représentent une famille de polymères, qui comprennent notamment les huiles silicones. La formule semi-développée du PDMS est donnée dans la Figure 38.

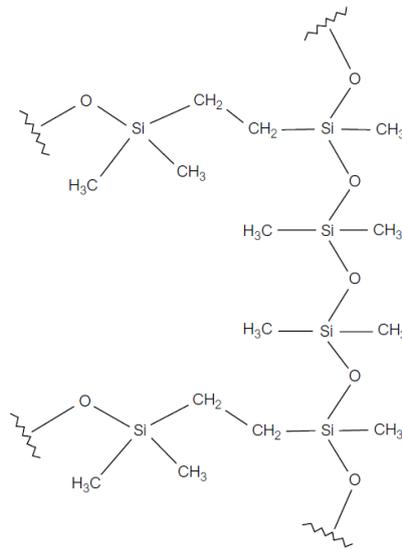


Figure 38 : Formule semi développée du PDMS

Le PDMS est choisi comme matériau pour la fabrication de puces microfluidiques principalement pour les raisons suivantes :

- Il est transparent aux fréquences optiques du visible, ce qui facilite l'observation des phénomènes se produisant dans les des microcanaux visuellement ou au microscope ;
- Il se colle de manière étanche sur du verre avec un simple traitement plasma ;
- Il est déformable ce qui permet d'intégrer des vannes microfluidiques en utilisant la déformation des canaux ;
- Il est relativement peu cher comparé aux matériaux utilisés pour la fabrication des moules en résine (comme le silicium) ;
- Il est facile à mouler : une fois mélangé avec le réticulant, le PDMS reste liquide à température ambiante pendant plusieurs heures ;
- Il peut mouler des structures de hautes résolutions (quelques nanomètres) ;

Cependant le PDMS pose quelques problèmes en microfluidique :

- Il est quasiment impossible d'effectuer des dépôts métalliques et des dépôts de couches diélectriques sur le PDMS. Ceci limite fortement l'intégration d'électrode et de résistance.
- C'est un matériau hydrophobe.

V.1.2 Procédés de fabrication

Généralement la fabrication du microréacteur nécessite un substrat, un wafer de silicium, qui est le support du moule en résine, servant à l'élaboration du microréacteur. Cependant, pour plus de facilité, nous avons utilisé dans le laboratoire un moule en métal en bronze marin donnant des canaux de dimensions de 400 μm (Figure 39).

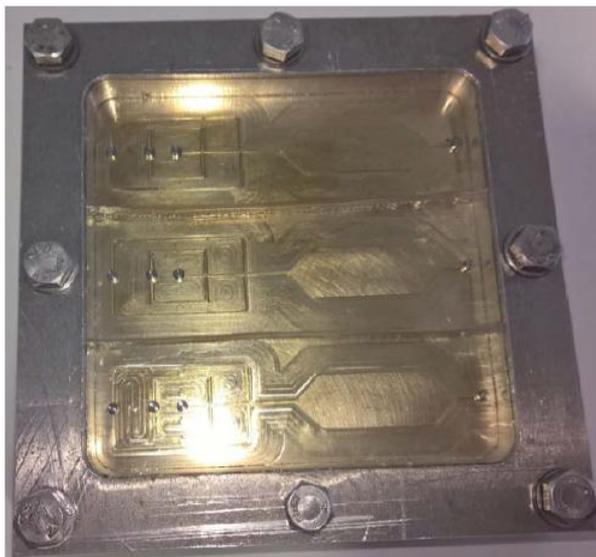


Figure 39 : Moule servant à l'élaboration du microréacteur

Les étapes de fabrication sont regroupées dans la figure suivante (Figure 40):

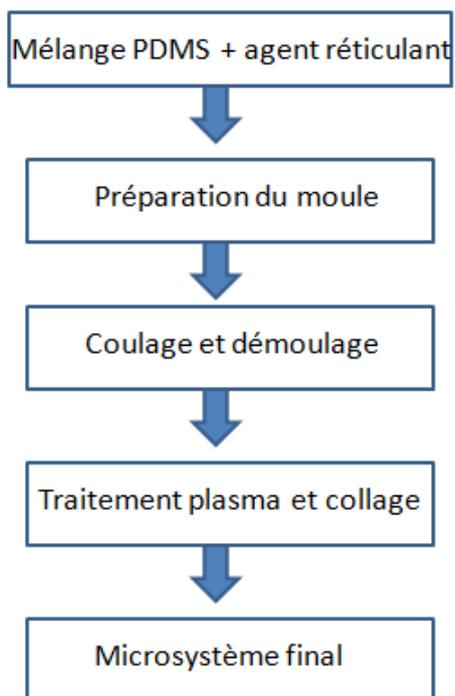


Figure 40 : Etapes de fabrication des microréacteurs dans le laboratoire

V.1.2.1 Mélange PDMS + agent réticulant

Afin d'obtenir un microsystème ayant de bonnes propriétés mécaniques, on utilise un mélange base/agent réticulant égal à 10/1 soit 35 g de PDMS et 3,5 g d'agent réticulant. Après avoir mélangé l'ensemble jusqu'à ce que la consistance soit homogène et souple, le mélange est dégazé à l'aide d'une pompe à vide afin d'obtenir le moins de bulles possible (Figure 41).

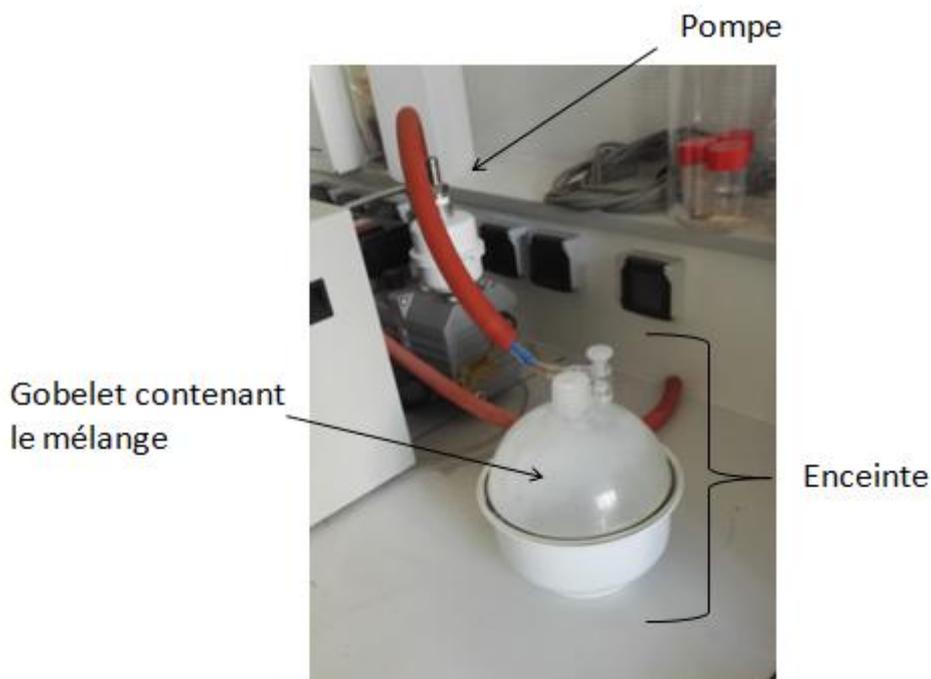


Figure 41 : Système permettant de créer le vide

V.1.2.2 Préparation du moule

Avant d'utiliser le moule en bronze, il faut veiller à ce qu'il ne reste pas de morceaux de PDMS sur les parois. Puis nous procédons au nettoyage en trempant le moule pendant 5 min successivement dans de l'acétone, dans un bain à ultrason rempli d'eau ultra-pure, dans de l'éthanol, et enfin à nouveau dans un bain à ultrason rempli d'eau ultra-pure. Enfin, on laisse sécher le moule à l'air libre ou sur une plaque chauffante ou au sèche-cheveux.

V.1.2.3 Coulage et démoulage du PDMS

Une fois le mélange PDMS/agent réticulant bien dégazé, on le verse dans le moule en faisant bien attention à ne pas former de bulles. Une cuisson d'une heure à 120°C

permet d'obtenir les propriétés physiques attendues. Une fois durci, on découpe le PDMS et on récupère l'empreinte du canal dans le PDMS.

Un moule permet la fabrication de trois empreintes de canal.

V.1.2.4 Traitement au plasma et collage

Cette étape permet de coller le PDMS sur une lame de verre de façon étanche sans ajout de colle ce qui pourrait obstruer les microcanaux.

Dans un premier temps, on réalise les trous servant aux entrées et sorties à l'aide d'un stylo prévu à cet effet. On lave le canal percé à l'eau ultra pure ce qui nous permet de vérifier que les trous sont bien percés.

Dans un second temps, on lave une lame de verre neuve à l'aide d'acétone et on la sèche. Il faut bien faire attention à ce qu'il n'y ait pas de poussières afin de bien coller le PDMS.

Enfin, on procède au collage du PDMS sur la lame de verre. Pour cela, on utilise une enceinte contenant uniquement de l'oxygène (Figure 42): on crée successivement 3 fois le vide. On injecte alors uniquement du plasma oxygéné pendant 1 min et on ouvre alors momentanément et très légèrement la vanne d'oxygène pendant quelques minutes. Le vide est cassé avec de l'oxygène.



Figure 42 : Enceinte de plasma oxygéné

Une fois le traitement effectué, les deux parties sont collées en les serrant l'une contre l'autre. Ensuite, afin d'optimiser l'adhésion, on dépose la lame de verre sur une plaque chauffante pendant 2 h à 60 °C.

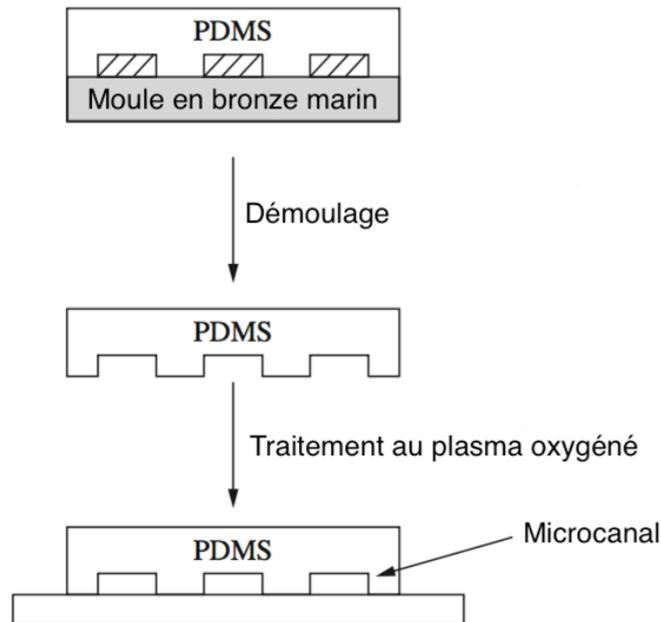


Figure 43 : Schéma de fabrication des microcanaux

Comme nous l'avons vu sur la structure du PDMS représenté sur la Figure 38, ce dernier comporte des unités récurrentes de $\text{O-Si}(\text{CH}_3)_2$. L'exposition du PDMS au plasma oxygéné permet d'introduire des groupements silanol (Si-OH) sur le PDMS au détriment des groupes méthyle (Si-CH_3). Il est alors supposé par Mc Donald et al. [50] que ces groupes silanol introduits se condensent par la suite avec des groupements appropriés (par exemple des groupements OH, COOH, cétone) sur une autre surface lorsque les deux surfaces sont mises en contact. Dans notre cas, lorsque l'on met en contact le PDMS et le verre, cela conduit à des liaisons Si-O-Si. Ces liaisons sont covalentes et permettent ainsi au PDMS d'adhérer de façon hermétique au verre.



Figure 44 : Schéma représentant la réaction ayant lieu entre le PDMS et le verre

On obtient ainsi les microcanaux suivants qui sont représentés sur la Figure 45.



Figure 45 : Microcanaux obtenus à l'issue de l'étape de fabrication

V.2 Microsystème final

Les canaux obtenus sont formés de deux jonctions « flow-focusing », c'est à dire des jonctions en croix (Figure 46).

Si l'on s'intéresse à la formation d'émulsions simples, la phase dispersée (en rouge) est injectée par le canal central et la phase continue (en vert) est injectée par les canaux latéraux. Les émulsions doubles vont quant à elles, se former au niveau de la seconde jonction : l'émulsion interne est injectée dans le canal central et la phase externe (en bleu) est injectée par les canaux latéraux.

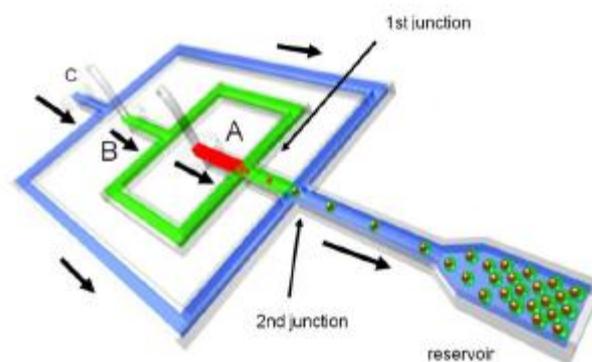


Figure 46 : Caractérisation du microsystème

- **Dispositif expérimental :**

Les émulsions simples eau dans huile sont fabriquées grâce à l'injection des phases aqueuses et huileuses dans les canaux selon le schéma suivant (Figure 47):

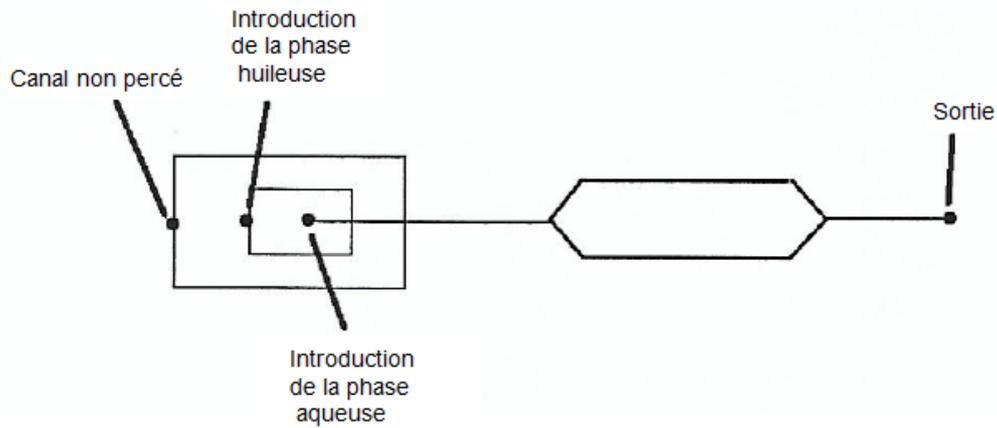


Figure 47 : Schéma du système microfluidique

Au niveau de ces jonctions, des tubes en téflons de longueur adaptée sont insérés et reliés à des seringues en verre contenant les différentes phases à injecter. Les liquides sont alors introduits grâce à des pousses seringues de type Harvard Apparatus permettant de contrôler le débit d'injection de façon très précise.



Figure 48 : Fabrication d'émulsions simples eau dans huile

L'observation se fait via un microscope optique et les images peuvent être enregistrées et analysées grâce à un logiciel approprié.

Afin d'avoir une vision claire des différentes mesures prises par la suite, ces dernières sont représentées de façon schématique sur la Figure 49.

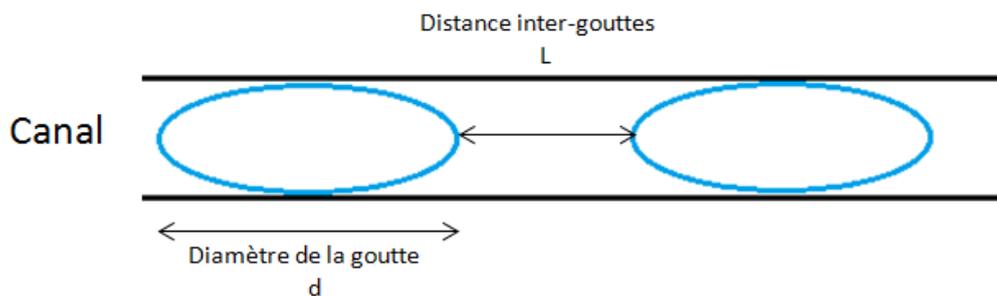


Figure 49 : Schéma explicatif des différentes grandeurs mesurées

Enfin, il est nécessaire de préciser que la phase continue arrivant par deux côtés, en haut et en bas, le débit est donc divisé par deux. Le débit mentionné par la suite est donc celui fourni par les poussettes seringue.

VI. Mise en œuvre d'émulsions inverses

VI.1 Interaction fluide/ parois

VI.1.1 Système de mesure des angles de contact

L'énergie de surface est estimée par la mesure des angles de contacts réalisée à l'aide d'un dispositif OCA20 (Dataphysics) couplé au logiciel SCA20. Ce système est composé d'un porte échantillon, d'un pousse-seringue électrique, d'une caméra vidéo à inclinaison réglable et d'un système d'éclairage (Figure 50). Le logiciel SCA20 permet de contrôler le pousse-seringue, de mesurer les angles de contact statiques et dynamiques, de mesurer les tensions interfaciales et les énergies de surfaces selon différents modèles.

Le principe de la mesure consiste à déposer une goutte de liquide de 4 μL sur la surface du matériau à l'aide d'un pousse-seringue automatique. L'eau ultra-pure et le dodécane étant nos 2 phases utilisées lors de la fabrication d'émulsions, ils sont donc utilisés pour les mesures.

Dans un premier temps, on mesure l'angle de contact formé entre l'interface solide – liquide – air pour chacun des 2 liquides. Ces mesures permettent de caractériser le matériau (hydrophile ou lipophile).

L'angle de contact solide – eau ultra-pure – air va également servir de base pour les études de stabilités réalisées pour chaque traitement.

Dans un second temps, on mesure les angles de contact formés à l'interface solide – liquide – liquide non miscible. Ceci nous permet de savoir si la phase interne risque de s'accrocher aux parois de canaux, et de gêner la fabrication des émulsions.

La mesure de l'angle de contact est réalisée par un système d'acquisition d'images. La caméra enregistre l'image de la goutte. Un logiciel trace la ligne de base formée par le solide, puis l'arc de cercle qui délimite l'interface entre la goutte et le milieu environnant (air ou liquide) en s'appuyant sur le contraste de l'image. Il mesure ensuite l'angle formé à l'intersection entre la ligne de base et l'arc de cercle des deux côtés de la goutte. Nous obtenons ainsi l'angle de contact [51]. La Figure 50 représente le système de mesure utilisé.

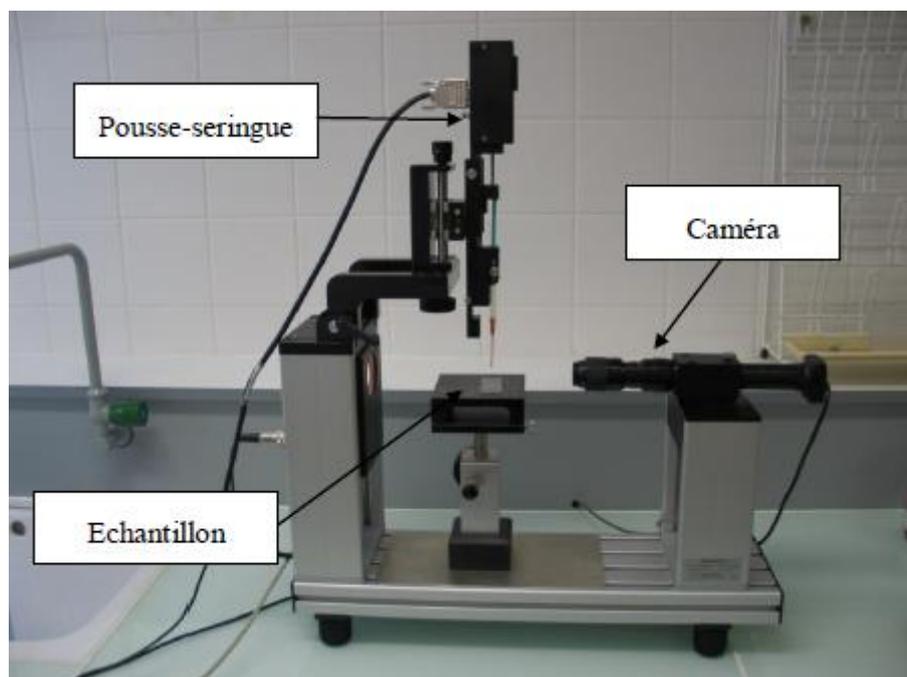


Figure 50 : Système de mesure de l'angle de contact

VI.1.2 Résultats

La Figure 51 montre les images de la forme de la goutte déposée sur une surface de PDMS.

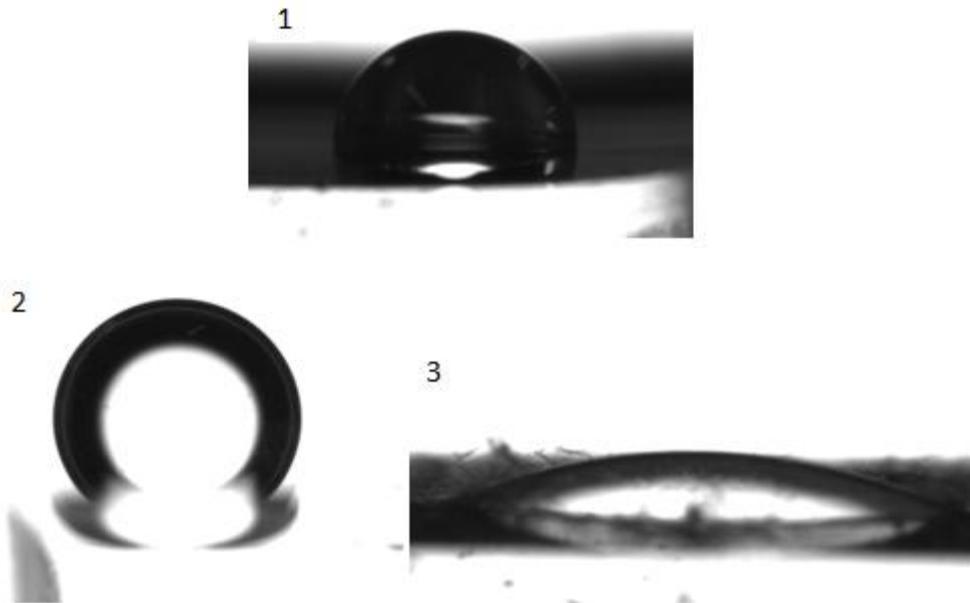


Figure 51 : Mesure des angles de contact : 1- interface air/eau/PDMS- $\theta = 126^\circ$. 2- Interface Huile/Eau/PDMS- $\theta = 150^\circ$. 3- Interface Eau/huile/PDMS- $\theta = 26^\circ$

L'angle de contact d'une goutte d'eau sur le PDMS à l'air libre est largement supérieur à 90° ($\theta = 126^\circ$). Ce résultat met en avant le caractère très hydrophobe du PDMS. L'angle de contact formé à l'interface huile/ eau /PDMS est élevé ($\theta = 150^\circ$) alors que celui formé à l'interface eau/huile/PDMS est faible ($\theta = 26^\circ$). Ces mesures semblent indiquer qu'il va être possible de former des émulsions stables eau dans huile (Dreyfus et al. (2003) [15], Li et al. (2007) [16]). En effet, lorsque les parois des microréacteurs sont hydrophobes, on a tendance à former des gouttes d'eau dans de l'huile et lorsque les parois sont hydrophiles on a tendance à former des gouttes d'huile dans de l'eau.

Nous avons également mesuré les valeurs des tensions interfaciales entre l'eau et l'huile pour différentes concentrations en tensioactif, à savoir 0,1%, 2%, 5% de span 80 (Tableau 4). On remarque une forte diminution de la tension superficielle en présence de span 80. De la même façon, l'angle de contact diminue lorsqu'on utilise du span. Cependant, la concentration en tensioactif n'a pas vraiment d'impact sur la tension superficielle et l'angle de contact. On peut également en déduire que les concentrations en tensioactifs utilisées sont supérieures à la concentration micellaire critique du Span 80 et qu'une monocouche de tensioactif est adsorbée à l'interface huile/eau.

Tableau 4 : Tableau regroupant les valeurs des tensions superficielles et des angles de contact (Interface Huile/Eau/PDMS-) en fonction des différentes concentrations en tensioactif

Solution	Tension superficielle (mM/m)	Angle de contact E/H
Eau/dodécane	43	150
Eau/Dodécane/0,1% span	3,1	132
Eau/Dodécane/ 2% span	1,8	130
Eau/Dodécane/5% span	1,7	128

VI.2 Sens de l'émulsion

Les gouttes sont formées par le cisaillement de la phase dispersée, l'eau, via la phase continue, le dodécane. Pour avoir des émulsions stables en sortie, nous avons utilisé un tensioactif, le span 80 à hauteur de 0,1% en masse dans le dodécane.

Il nous a paru intéressant de connaître de façon précise la nature et le sens de l'émulsion (H/E ou E/H). Pour cela, des colorants ont été utilisés: le bleu de méthylène soluble dans la phase aqueuse et le rouge soudan soluble dans la phase huileuse.

Il est également utile de préciser les deux zones retenues pour suivre la formation des émulsions dans le canal et en sorte comme indiqué sur le schéma suivant. Ces deux zones sont clairement décrites sur la Figure 52.

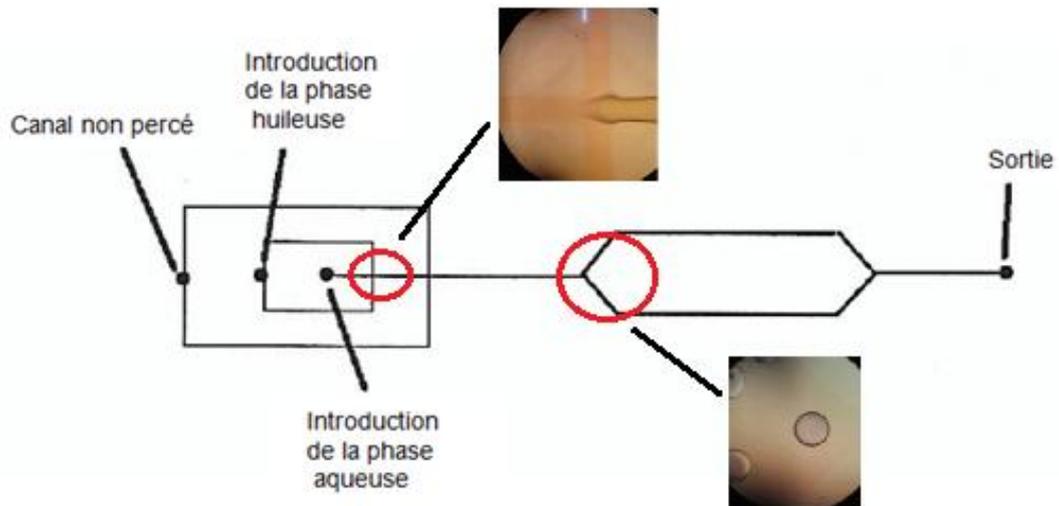


Figure 52 : Zones d'observation des émulsions dans le microsystème

Ces 2 zones d'observations seront celles utilisées tout au long de cette thèse. Nous faisons varier les débits des phases continue (10-110 $\mu\text{L}/\text{min}$) et dispersée (20-40 $\mu\text{L}/\text{min}$) et nous observons que nous nous trouvons bien en régime de goutte.

Comme attendu, après introduction des phases aqueuse et huileuse, nous obtenons des émulsions inverses, eau dans huile (Figure 53a et Figure 53b).

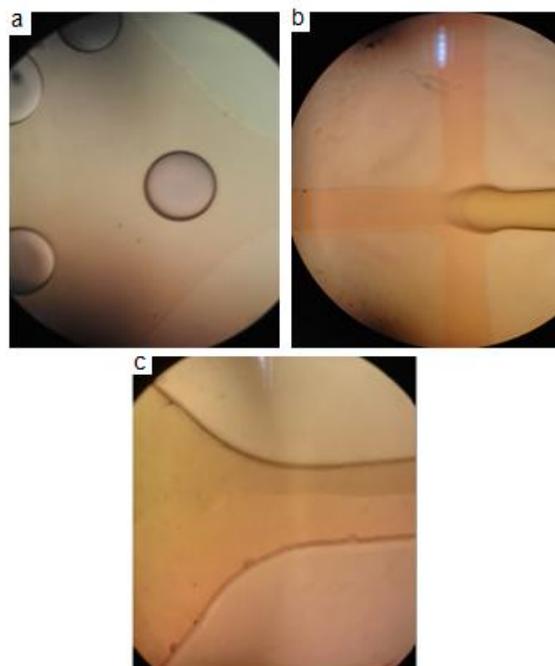


Figure 53 : Emulsions E/H; a- en sortie de canal, b- dans le canal, c- en inversant l'entrée des phases aqueuse et huileuse

Si l'on analyse ces résultats à partir des valeurs d'angle de contact, il est utile de rappeler que nous avons un angle de contact de $\theta = 150^\circ$ lorsque de l'eau est en contact avec le PDMS en présence d'huile. L'eau ne mouille donc pas les parois en présence d'huile, et ne peut donc pas être la phase continue car cela ne formerait pas d'émulsion. Inversement, lorsque l'huile est la phase continue, l'angle de contact est de 26° comme le montre les Figure 51,3 et la Figure 53c. L'huile mouille bien les parois et permet donc de former une émulsion eau dans huile. C'est donc le sens que nous allons utiliser par la suite, à savoir des émulsions eau dans huile, avec pour phase continue l'huile, et pour phase dispersée, l'eau.

VI.3 Effet des débits sur la taille des gouttes

On s'intéresse ici à l'influence des débits de la phase continue et de la phase dispersée sur la taille des gouttes (Figure 54). La phase dispersée est de l'eau ultra-pure et la phase continue du dodécane couplé à du span 80 à 0,1% en masse.

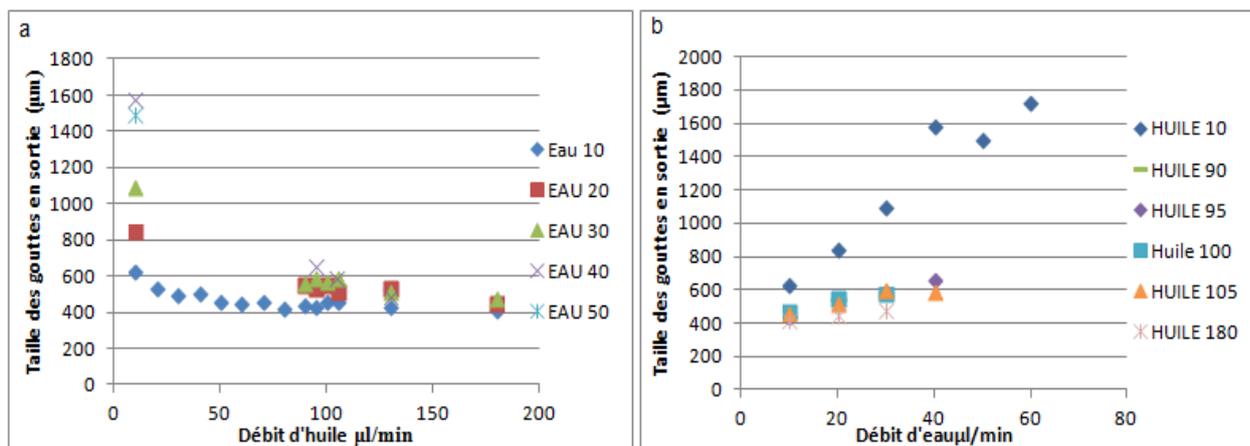


Figure 54 : Effet des débits des phases huileuse et aqueuse sur la taille des gouttes- a : débit d'eau fixe, b : débit d'huile fixe

Sur la Figure 54a, chaque couleur représente un débit d'eau fixé pour une variation du débit d'huile. On observe qu'à un débit de phase dispersée fixé, plus le débit de la phase continue augmente, plus la taille des gouttes diminue, et ce quel que soit le débit de la phase dispersée étudiée. Ceci peut s'expliquer par le fait que lorsque le débit de la phase continue augmente, le cisaillement sur la phase dispersée devient plus important, favorisant la formation rapide des gouttes (Figure 55).

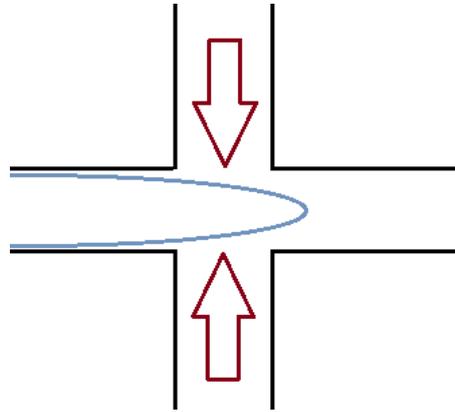


Figure 55 : Effet de la phase continue (rouge) sur le cisaillement de la phase dispersée (bleu)

De plus, sur la Figure 54a, on observe deux parties: une première partie de décroissance où le débit d'huile est critique puis un plateau. On peut donc dire que le débit d'huile est ici pilote car les différentes courbes se superposent quel que soit le débit d'eau, ce qui est assez remarquable. En jouant sur le débit de la phase continue, on peut ainsi passer d'une goutte de 846 μm à une goutte de 471 μm . On constate cependant que l'on ne peut descendre en dessous de la taille du canal, à savoir 400 μm .

Sur la Figure 54b, le débit d'huile est fixé. Chaque couleur correspond à un débit d'huile pour lequel on fait varier le débit de la phase dispersée. Lorsque le débit de cette phase dispersée augmente, le cisaillement diminue et donc la taille des gouttes augmente. Ceci est particulièrement visible sur la courbe bleue (forte pente) où le débit de la phase continue est de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, i.e. relativement faible. Dans ce cas, le débit de phase continue (huile) demeure inférieur ou égal à celui de la phase dispersée (eau). En revanche, cette tendance apparaît moins marquée lorsque le débit devient très important (le débit va de 95 à 180 $\mu\text{L}/\text{min}$) pour les autres courbes, étant donné que le débit de la phase continue est augmenté d'un facteur 10 (le débit va de 95 à 180 $\mu\text{L}/\text{min}$). Le débit de phase continue (huile) demeure beaucoup plus grand que celui de la phase dispersée (eau).

Ainsi, on retrouve bien ici ce qui a été évoqué dans la partie bibliographique II.3.2.4: chacune des deux phases a un impact. En fixant le débit de la phase continue, la taille des gouttes augmente avec le débit de la phase dispersée et à l'inverse, à débit fixe de la phase dispersée, la taille des gouttes diminue lorsque le débit de la phase

continue augmente. On observe ainsi que la taille des gouttes est directement proportionnelle au débit de la phase continue qui cisaille la phase dispersée.

Pour mieux comprendre ces résultats, il semble intéressant d'observer directement dans le canal à différents débits. Sur la Figure 56a, les gouttes sont produites avec un débit d'eau de 70 $\mu\text{L}/\text{min}$ et un débit d'huile de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. Pour un faible débit de la phase dispersée (aqueuse), les gouttes sont produites à un faible taux de cisaillement et prennent ainsi une forme allongée dans le canal en raison de leur grande taille. Elles sont produites à plus faible fréquence par rapport à un débit élevée de la phase continue (huileuse).

Sur la Figure 56b, les débits sont de 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ et de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ respectivement. En gardant un débit de la phase aqueuse faible, et en augmentant le débit huileux, les gouttes deviennent de plus en plus petites (Figure 56c). Cependant, le diamètre des gouttes demeure plus élevé que celui de la taille du canal, à savoir 400 μm . Du fait du débit plus élevée de la phase continue, elles sont produites à plus haute fréquence.

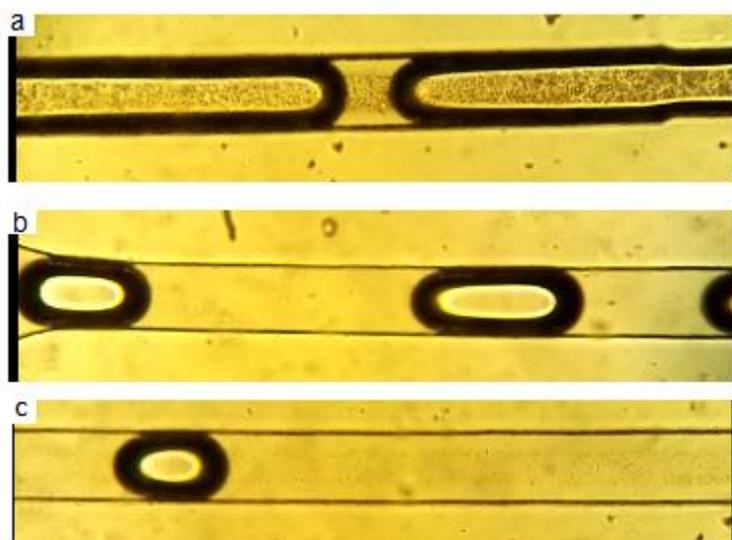


Figure 56 : Gouttes formées dans le canal. A- Débit aqueux : 70 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux : 10 $\mu\text{L}/\text{min}$; b- Débit aqueux : 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux : 100 $\mu\text{L}/\text{min}$; c- débit aqueux : 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux 95 $\mu\text{L}/\text{min}$

VI.4 Effet des débits sur la distance intergouttes

On s'intéresse maintenant à l'effet des débits des phases continue et dispersée sur la distance entre les gouttes dans le canal, pour une concentration de 2% en masse de tensioactif. Pour cela, on a fait varier séparément les débits des deux phases et on mesure la distance entre les gouttes.

Sur la Figure 57a, le débit d'huile est fixe et on fait varier le débit d'eau de 20 à 40 $\mu\text{L}/\text{min}$ alors que sur la Figure 57b, le débit d'eau est fixe tandis que le débit d'huile varie de 10 à 105 $\mu\text{L}/\text{min}$.

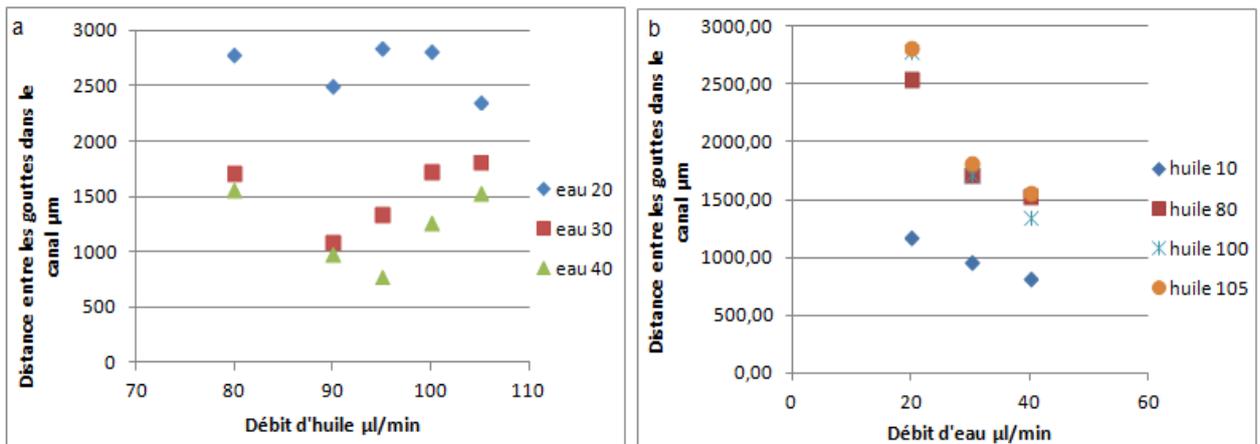


Figure 57 : Distance entre les gouttes dans le canal, a : débit huileux fixe, débit aqueux allant de 20 à 40 $\mu\text{L}/\text{min}$, b : débit aqueux fixe, débit huileux allant de 10 à 105 $\mu\text{L}/\text{min}$

Il est difficile de tirer une tendance de ce graphique. Cependant, on peut supposer que les deux débits sont liés à la distance entre les gouttes dans le canal. Afin de confirmer cette hypothèse, on représente sur la figure suivante (Figure 58) la distance entre les gouttes dans le canal en fonction du rapport des débits de la phase dispersée sur la phase aqueuse.

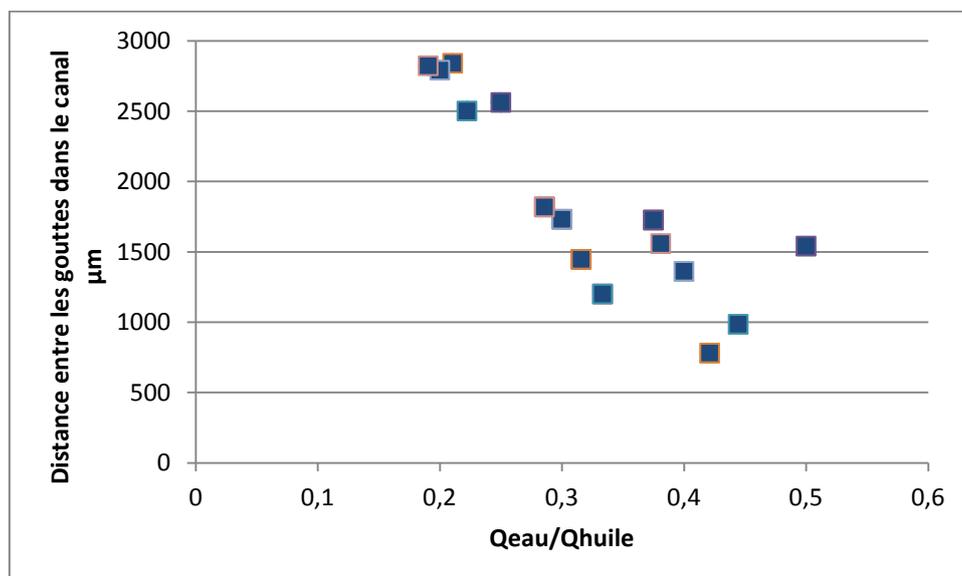


Figure 58 : Distance entre les gouttes dans le canal en fonction du rapport des débits phase dispersée sur phase continue

On observe alors que plus le rapport des débits $Q_{\text{eau}}/Q_{\text{huile}}$ est grand, plus la distance entre les gouttes dans le canal est petite. Lorsque le rapport des débits diminue, la distance va quant à elle augmenter ce qui confirme bien notre hypothèse. De plus, les photos des gouttes produites dans le canal à différents débits (Figure 56) confirment cette tendance.

VI.5 Effet du débit sur la taille des émulsions dans le canal et en sortie

Comme cela a été vu dans la partie II.3, la taille des gouttes est d'autant plus grande que le débit de la phase continue est petit, donc un faible cisaillement et inversement. Les gouttes se formant au niveau de la jonction flow focusing dans le canal, il est intéressant de relier la taille des gouttes en sortie à celle dans le canal. En effet, dans le canal, à fort débit de phase dispersée ou faible débit de phase continue, les gouttes sont grandes, et de taille supérieure à celle du canal. C'est pourquoi elles prennent une taille allongée que l'on peut qualifier de taille ellipsoïdale (Figure 56a). A l'inverse, lorsqu'elles sont produites à fort débit de phase continue, elles adoptent une forme plus sphériques (Figure 56c).

Cependant, quel que soit la taille des gouttes dans le canal, en sortie elles sont majoritairement de forme sphérique. La Figure 53 permet d'illustrer notre propos. Ainsi, afin de vérifier le possible lien entre la taille des gouttes dans le canal et la taille des gouttes en sortie, nous avons représenté ces deux paramètres sur le même graphique (Figure 59). La concentration en span 80 est fixée à 0,1% en masse de tensioactif.

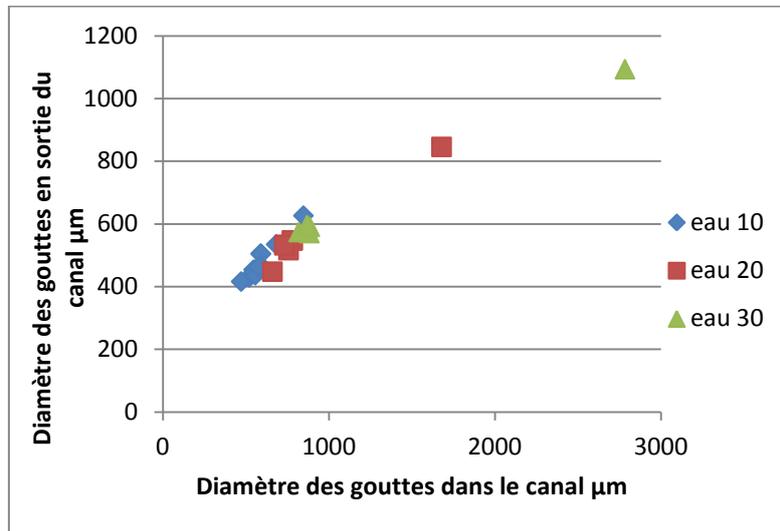


Figure 59 : Tailles des gouttes en sortie de canal en fonction de la taille des gouttes dans le canal

La figure met en évidence le fait que ces deux paramètres sont liés. Cependant, la courbe obtenue n'est pas une droite. Comme nous l'avons évoqué précédemment, cela peut s'expliquer par le fait que la goutte adopte une forme ellipsoïdale dans le canal alors qu'en sortie elle est sphérique.

On se propose donc de relier le rayon de la goutte r en sortie du canal à sa longueur l qui a été définie comme le diamètre de l'ellipse dans le canal (Figure 60 et Figure 49).

Le volume d'une ellipse est défini de la façon suivante : $V = \frac{4}{3}\pi\rho q^2$

Volume d'un cylindre est donné par : $V = \frac{\pi}{4}d^2l$

Tandis que le volume d'une sphère prend la forme suivante : $V = \frac{4}{3}\pi r^3$ soit $r = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}}$

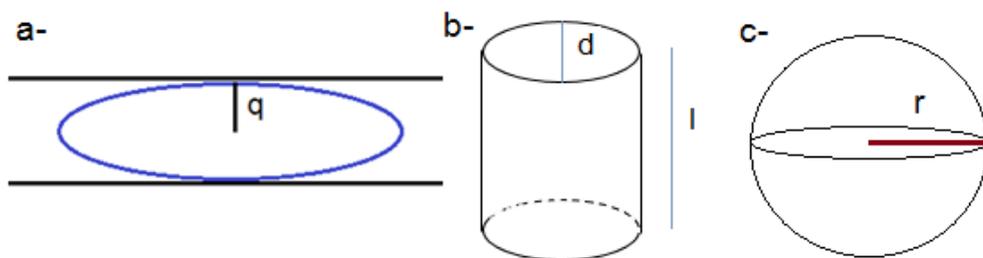


Figure 60 : Les différentes géométries utilisées ; a- ellipse, b-cylindre, c- sphère

En injectant le volume de l'ellipse :

$$r = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3}{4\pi} * \frac{4\pi}{3}\rho q^2\right)^{\frac{1}{3}} = (\rho q^2)^{\frac{1}{3}} \text{ avec } q = \frac{d}{2}$$

Si maintenant on injecte le volume du cylindre dans l'équation du rayon de la sphère :

$$r = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3}{4\pi} * \frac{\pi}{4} d^2 l\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3}{16} l d^2\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3}{16} l 4q^2\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{3}{4} l q^2\right)^{\frac{1}{3}}$$

En considérant $\frac{3}{8} q^2$ comme une constante, on obtient une relation du type $r = l^{1/3}$. Cette relation nous permettant de relier le rayon de la goutte en sortie, r , à la taille de la goutte dans le canal, l .

Afin de vérifier cette relation, on passe en logarithme les graphiques de la Figure 59. Nous devons trouver une relation de type $\ln r = \frac{1}{3} \ln l$ avec une pente théorique de 0,33. Après avoir tracé la courbe de tendance sur la Figure 61, nous trouvons une droite dont la pente expérimentale est de 0,30. On peut donc considérer que nous sommes proches de la pente théorique.

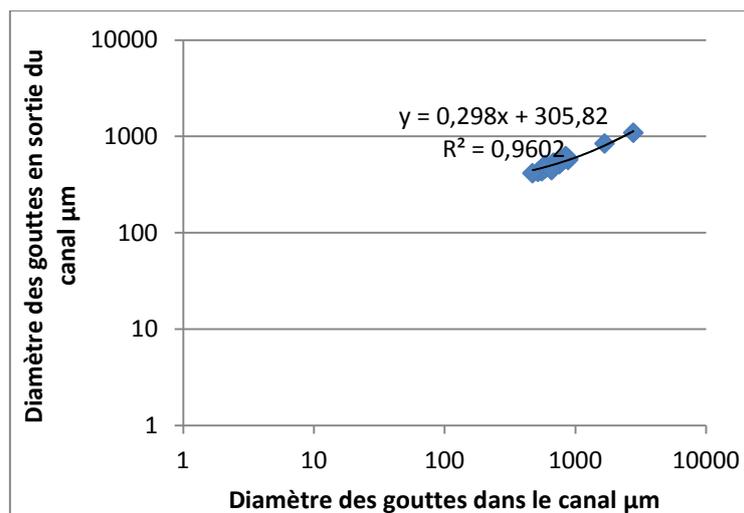


Figure 61 : Tailles des gouttes en sortie de canal en fonction de la taille des gouttes dans le canal en échelle logarithmique

Il s'agit ici du logarithme de la taille des gouttes en sortie de canal en fonction du logarithme de la taille des gouttes dans le canal pour une concentration en tensioactif à 0,1% en masse. Les pentes obtenues en suivant la même approche, avec le même système E/H et d'autres concentrations en span 80, sont données dans le Tableau 5. Pour une concentration de 2% en tensioactif, on trouve une pente de 0,45. Cette valeur apparaît légèrement supérieure à la valeur précédente (0,30) et à la valeur théorique (0,33). Concernant les gouttes sans tensioactif, la pente trouvée est de

0,17 ce qui est faible. Ceci peut s'expliquer par le fait que les gouttes ont pu coalescer en sortie du canal et donc fausser les résultats.

Tableau 5 : Tableau résumé des valeurs des pentes expérimentales en fonction des concentrations en tensioactif

Concentration en tensioactif	Pente
Sans tensioactif	0,45
0,1%	0,30
2%	0,45

VI.6 Sphéricité et monodispersité

VI.6.1 Sphéricité

Afin de déterminer la sphéricité de nos gouttes en fonction des débits des phases dispersée et continue, nous avons mesuré pour chaque débit, la « hauteur » et la « largeur » sur une dizaine de gouttes en sortie de canal. Comme pour les autres paramètres étudiés, la phase huileuse contient 0,1% de tensioactif (span 80).

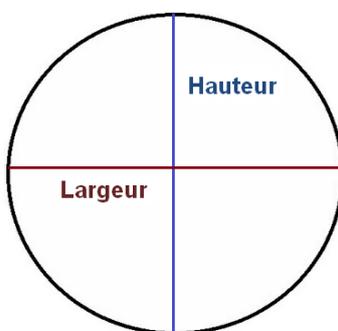


Figure 62 : Schéma explicatif des paramètres mesurés sur la goutte en sortie pour étudier la sphéricité

Nous avons ensuite calculé le rapport de la hauteur sur la largeur de la goutte. S'il est proche de 1 à $\pm 0,5$, on considère que les gouttes sont sphériques. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 6).

Tableau 6 : Tableau indiquant la sphéricité des gouttes en sortie du canal en fonction des débits des phases continue et dispersée et le rapport d'une moyenne de largeur sur hauteur de 10 gouttes en sortie de canal

		EAU					
		10	20	30	40	50	60
Dodécane 0,1% TA	10	Oui 1	Oui	Non	Non	Non	Non
	20	Oui 1,01	-	Non	Non	Non	Non
	30	Oui 0,99	-	-	Non	Non	Non
	40	Oui 1,01	-	-	-	-	-
	50	Oui 0,99	-	-	-	-	-
	60	Oui 0,98	-	-	-	-	-
	70	Oui 0,98	-	-	-	-	-
	80	Oui 1,02	Oui	Oui	Oui	-	-
	90	Oui 0,98	Oui 1,02	Oui 0,99	Oui	-	-
	95	Oui 1,1	Oui 1	Oui 1	Oui 1,01	-	-
	100	Oui 1	Oui 0,99	Oui 1,02	Oui	Oui	-
	105	Oui 1	Oui 0,96	Oui 0,99	Oui 0,91	-	-

Lorsque les gouttes sont considérées sphériques (rapport largeur sur hauteur égal à $1 \pm 0,5$), le résultat est indiqué en bleu avec la mention « Oui ». En revanche, lorsqu'elles ne se sont pas sphériques, le résultat est donné en rouge (« Non »). Le tiret (« - ») indique que la mesure n'a pas été effectuée.

La grande majorité des gouttes sont sphériques en sortie. Des gouttes non-sphériques sont seulement détectées lorsque le débit de la phase continue (huileuse) est faible (10, 20 et 30 $\mu\text{L}/\text{min}$) tandis que le débit de phase dispersée (aqueuse) est plus élevé et de l'ordre de 30-60 $\mu\text{L}/\text{min}$. Il est important de souligner qu'en sortie de canal, les gouttes sont dans un endroit confiné avant de sortir définitivement du microréacteur. Selon notre critère de sphéricité, les gouttes de tailles importantes ne sont pas considérées sphériques car elles sont collées les unes aux autres. Elles n'ont donc pas la place pour prendre leur forme habituelle, à

savoir une forme sphérique. C'est ce que l'on peut observer sur la Figure 63a ci-dessous :

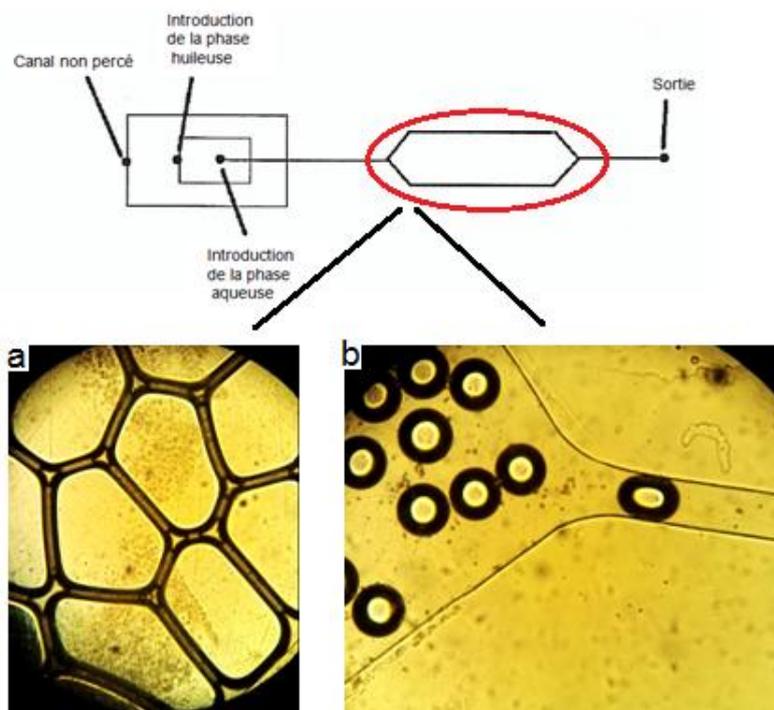


Figure 63 : Gouttes en sortie de canal; a- débit aqueux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, b- débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$

VI.6.2 Monodispersité

Après avoir regardé la sphéricité des gouttes, la monodispersité de ces dernières est évaluée. En effet, dans la littérature, lorsque les émulsions sont fabriquées via des dispositifs microfluidiques il est indiqué qu'elles sont toujours de même taille. Comme pour la sphéricité, nous avons donc mesuré la taille de 10 gouttes en sortie de canal pour chaque débit. Les résultats sont représentés sur le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : Monodispersité des gouttes en sortie de canal. En bleu: les gouttes monodisperses, rouge: polydisperses, non*: polydisperse + présence de gouttes satellites

		EAU					
		10	20	30	40	50	60
Dodécane 0,1% TA	10	Oui	Non	Non			
	20	Non					
	30	Non					
	40	Non					
	50	Non* 616- 788					
	60	Non* 628-746					
	70	Non 523-670					
	80	Oui	Non 591-756	Non 606-736	Non 563-744		
	90	Oui	Oui	Non 516,7-650	Non		
	95	Oui	Oui	Non 527,9-766,3	Non* 491-586		
	100	Non	Non 435-716	Non 606-773,6	Non 387-491	Non 428-565	Non 384-537
	105	Non 495-650	Non 529-758	Non 650-706	Non*		

En ce qui concerne notre nomenclature, les gouttes monodisperses en sortie de canal sont indiquées en bleu. Les gouttes polydisperses sont en rouges et les gouttes polydisperses où l'on observe en plus la présence de gouttes satellites sont indiquées en rouge suivit d'une *. Les chiffres indiquent la plus petite taille de goutte observée ainsi que la plus grande. La Figure 64 montre des photographies de gouttes en sortie du canal pour différents débits.

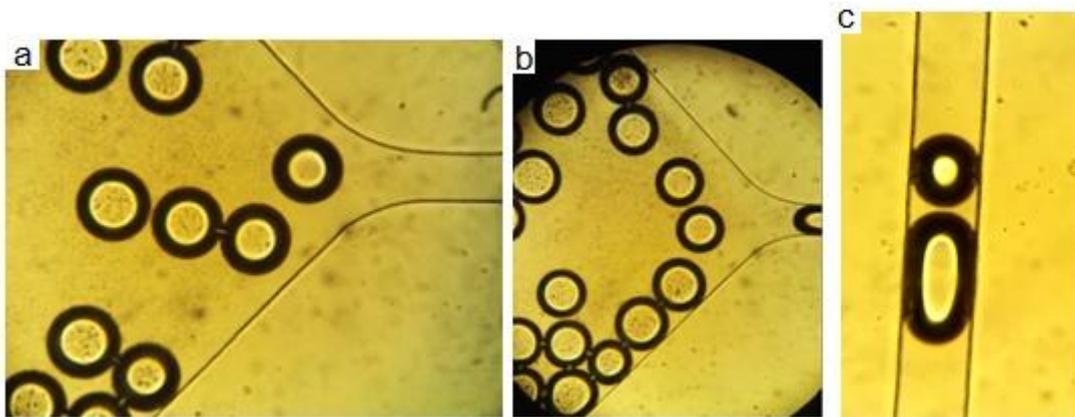


Figure 64 : Etude de la monodispersité des gouttes en sortie de canal; a- Gouttes monodisperses (débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 95 $\mu\text{L}/\text{min}$), b- Gouttes polydisperses: débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$, c- gouttes satellites: débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$

On remarque, de façon surprenante, qu'il y a beaucoup de zone où les tailles sont polydisperses. Les débits idéaux où les gouttes sont de tailles homogènes sont donc les suivants :

- Débit de phase aqueux : de 10 à 20 $\mu\text{L}/\text{min}$
- Débit de phase continue : de 80 à 95 $\mu\text{L}/\text{min}$

Ainsi, suite à l'étude des débits des deux phases sur la taille des gouttes, de la sphéricité et de la monodispersité, en prenant en compte l'ensemble de ces différents paramètres, nous pouvons conclure quant à des débits « idéaux » afin d'obtenir des émulsions de petites tailles, sphériques et monodisperses :

- Débit de la phase aqueuse : 10 – 20 $\mu\text{L}/\text{min}$
- Débit de la phase continue : 90-95 $\mu\text{L}/\text{min}$

VI.7 Effets du tensioactif sur la taille des émulsions

Nous avons maintenant fait varier la concentration en tensioactif dans la phase huileuse afin de voir s'il a un impact sur la taille des gouttes. Nous avons utilisé les concentrations en tensioactif suivantes : 0,1%, 2%, 5% et 10 % en masse. En plus de ces concentrations, des mesures sans tensioactif ont été effectuées. Il semble intéressant de rappeler qu'une fraction massique de molécule amphiphile de 2 wt.% est la valeur généralement utilisée pour fabriquer des émulsions en microsystemes dans la littérature.

Les résultats obtenus sont représentés sur la Figure 65.

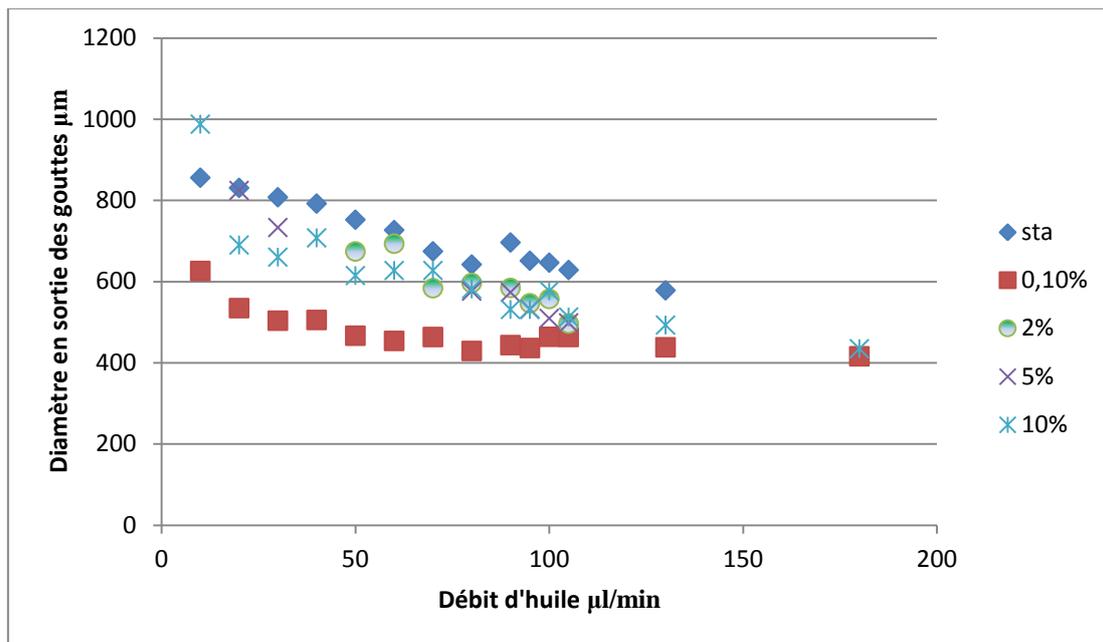


Figure 65 : Effet du tensioactif sur la taille des gouttes en sortie de canal en fonction du débit d'huile

On remarque que toutes les courbes suivent la même tendance : la taille des gouttes diminue lorsque le débit de la phase continue augmente. De plus, toutes les courbes sont quasiment parallèles entre elles, et plus particulièrement les deux courbes extrêmes, à savoir les courbes sans tensioactif et avec 0,1% de tensioactif. En effet, si l'on fait le rapport des tailles de gouttes obtenues sans tensioactif et en présence de 0,1 wt.% de span 80, il est clair que les deux courbes sont quasi-parallèles car le rapport évolue de façon presque linéaire avec le débit d'huile (Figure 66).

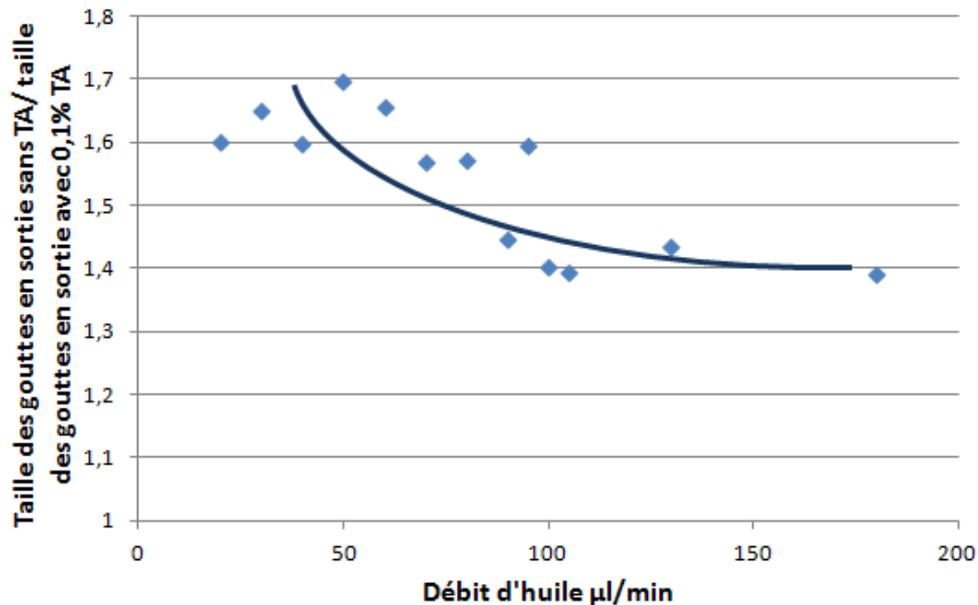


Figure 66 : Rapport de la taille des gouttes en sortie sans tensioactif sur une concentration à 0,1% en fonction du débit d'huile

On s'intéresse maintenant à chacune des courbes (de la Figure 65) séparément :

Les gouttes générées sans tensioactif sont celles les plus grosses. En effet, la courbe correspondante est celle la plus haute. Cela peut s'expliquer par 2 phénomènes qui peuvent se produire simultanément :

- La stabilité des gouttes. L'absence de tensioactif entraîne une faible instabilité des gouttes en sortie du canal. Celles-ci ont pu fusionner en sortie du canal ;
- La fabrication des gouttes. La taille des gouttes est liée à la tension interfaciale H/E selon la relation suivante : $\Delta E = \delta_{HE} * \Delta A = \delta_{HE} * \frac{1}{d}$. On rappelle que ΔE est la variation d'énergie, δ_{HE} la tension superficielle, et ΔA la surface de la goutte. A taux de cisaillement constant et en absence de tensioactif, la tension interfaciale est plus grande et donc la taille de la goutte va rester élevée.

En présence de tensioactif, la taille des gouttes devient plus faible. Les gouttes les plus petites sont obtenues pour une concentration en 0,1% de tensioactif en masse. Ce résultat est surprenant étant donné que la tension interfaciale huile/eau ne varie que très peu entre 0,1% et 10% de tensioactif comme nous l'avons observé sur le Tableau 4. En effet, ces mesures des tensions superficielles en fonction des différentes concentrations en tensioactif n'ont pas montré de grandes variations. Il aurait été donc logique que le tensioactif n'ait pas d'impact sur la taille des gouttes.

On aurait pu imaginer, en première approche, que toutes les courbes correspondants aux gouttes produites avec du tensioactif se superposent ce qui n'est pas le cas. Un autre phénomène semble donc avoir un impact sur la taille des gouttes. La présence de micelle pourrait donc avoir un effet. Le nombre de micelles est plus élevée pour des fortes concentrations en span 80 (5 et 10 wt.%). Cependant, la variation de tailles entre les trois concentrations de tensioactif pourrait également être imputable aux incertitudes de mesure. Cette dernière explication nous paraît cependant peu probable. De plus, dans la littérature, la valeur classique prise en tensioactif est de 2% en masse. Or, nous obtenons des gouttes de tailles plus faibles avec 0,1% en masse. Ce résultat tendrait à montrer que des gouttes de plus petites tailles pourraient être obtenues pour une concentration en tensioactif plus faible, c'est-à-dire proche de la concentration micellaire critique.

Cependant, nous n'avons pas étudié la stabilité des gouttes sur le long terme. On peut anticiper que des concentration plus forte en span 80 (proche de 2%) permettent de réduire la vitesse de déstabilisation des gouttes d'émulsions par rapport à de plus faibles teneurs en amphiphile (0,1 wt.%). Il serait donc intéressant de réaliser une étude comparative de ces concentrations en tensioactif sur la stabilité au long terme des émulsions.

VII. Mise en œuvre d'émulsions directes

Le PDMS étant un matériau hydrophobe, il n'est pas favorable à la fabrication d'émulsions directes H/E. Il a donc été nécessaire de trouver un traitement afin de rendre la surface du PDMS hydrophile pendant une durée suffisante. Deux méthodes de traitement des parois ont été développés pour fabriquer ensuite des émulsions directes H/E. La première utilise une molécule amphiphile de type dextrane tandis que la seconde met en œuvre le dépôt de multicouches de polyelectrolytes.

VII.1 Modification des propriétés des surfaces des canaux par une solution de piranha + Dextrane

VII.1.1 Méthode

La modification de la surface du PDMS a fait l'objet de nombreux travaux que l'on peut répartir en deux classes [52]:

- Les traitements par voie sèche avec en particulier le traitement au plasma associé soit à l'oxygène, l'azote ou l'argon. On peut également citer le traitement à l'UV/ozone ainsi que la décharge de corona;
- Les traitements par voie humide qui consistent soit en un dépôt d'une couche adéquate à la surface du PDMS par adsorption physique de molécules amphiphiles chargées soit en un dépôt de multicouche de polyélectrolytes. On retrouve également le traitement direct avec des produits chimiques réactifs comme par exemple une solution de piranha et de potasse.

Dans notre cas, nous avons choisi un traitement chimique par voie humide pour rendre la surface du PDMS hydrophile. Pour cela, nous nous sommes basés sur les travaux de Maji et *al.* [52] qui ont développé ce traitement en 2 étapes : la première consiste à traiter la surface du canal par une solution de piranha (mélange d'eau oxygéné et d'acide sulfurique H_2O_2/H_2SO_4 (2/3)) pendant 15 minutes, suivi d'un rinçage à l'eau Milli-Q. Ensuite la surface est traitée par de l'hydroxyde de potassium (KOH 1M) pendant 15 minutes afin d'améliorer l'hydrophobicité et la stabilité de la surface PDMS.

La solution de piranha va servir à décaper la surface du canal et s'assurer du clivage des groupements méthyle ($-CH_3$) des chaînes de PDMS. L'hydroxyde de potassium va, quant à lui, permettre l'oxydation des sites clivés en groupement polaires hydrophiles (silanol : Si-OH) permettant ainsi de rendre la surface très hydrophile. Afin de vérifier l'efficacité du traitement, Maji et *al.* [52] ont mesuré les angles de contact de gouttes d'eau sur les surfaces de PDMS traitées (Figure 67). Ils ont montré qu'ils pouvaient obtenir une faible valeur (27°). Cependant, ce traitement de surface est réversible dans le temps : au bout de 25 h, l'angle de contact revient à 85° comme le montre la Figure 67.

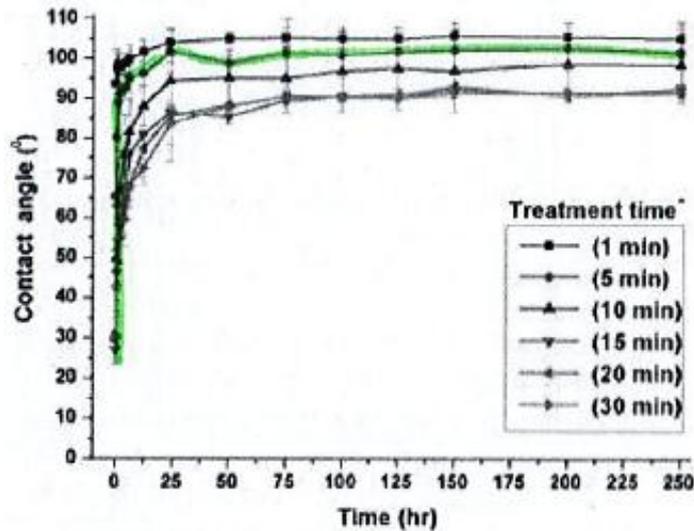


Figure 67 : Suivi de l'angle de contact en fonction du temps pour des gouttes d'eau sur des surfaces de PDMS traitées avec du H_2O_2/H_2SO_4 (2/3) + KOH à 1M avec différents temps de traitement [Maji et al.]

La courbe de 15 minutes (en vert) est celle correspondant aux conditions utilisées dans nos expériences.

Un autre traitement possible consiste en l'introduction d'une solution aqueuse de dextrane (DexC10-8 à 10g/L) et de la laisser en contact des canaux durant 24 h. En effet, le DexC10-8 est un dérivé du dextrane qui est un polysaccharide neutre, hydrophile, synthétisé à partir de saccharose par des microorganismes (Figure 68)

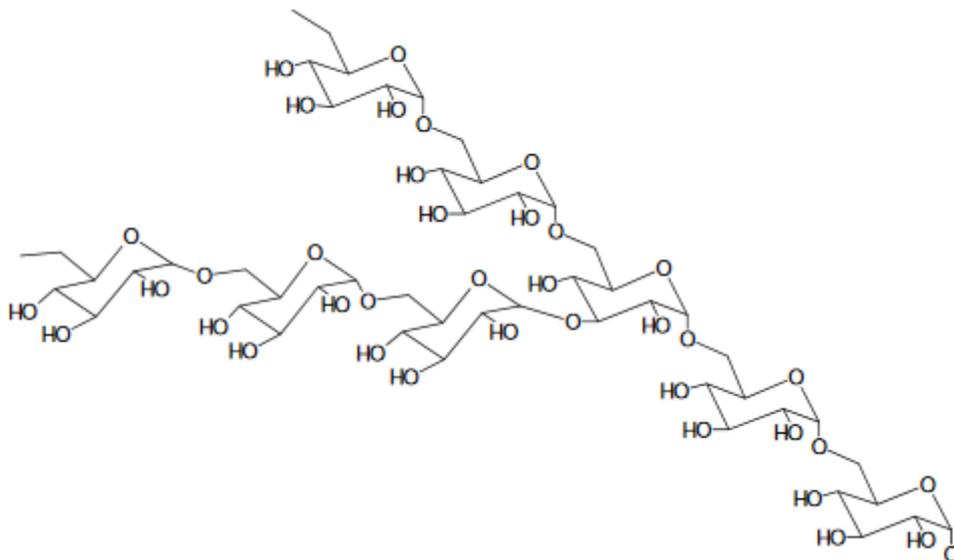


Figure 68 : Représentation schématique de la structure générale du dextrane

Le dextrane tel que représenté sur la Figure 68 est celui synthétisé par la bactérie *Leuconosucc Mésenroïdes*. Il est constitué d'un enchainement α -1,6 d'unités

glucopyranose. Il possède les caractéristiques suivantes. Il a une grande solubilité dans l'eau, est biocompatible et biodégradable [53].

Les dérivés du dextrane sont obtenus par fixation covalente de groupements hydrophobes (chaînes alkyle) sur le squelette hydrophile polysaccharidique. Ainsi, du fait de l'augmentation du taux de modification en chaînes alkyle, les propriétés tensioactives du dextrane sont améliorées. Cependant, si des groupes hydrophobes sont fixés en excès, cela peut conduire à la formation d'espèces insolubles dans l'eau [53].

Récemment, Rotureau et coll. [54] ont préparé des dextrans modifiés par des chaînes hydrocarbonées aliphatiques (1,2-époxyalcanes de 8 et 12 carbones) dans le laboratoire dans lequel nous réalisons nos expériences. Ces dextrans modifiés par ces époxyalcanes sont nommés respectivement DexC6 τ et DexC10 τ .

Des groupements ioniques (propylsulfonate de sodium) ont également été fixés permettant d'accroître la solubilité des polymères notamment en milieu aqueux de forte force ionique. La présence de DexC₁₀- τ permet ainsi une hydrophilisation de la surface du PDMS.

- **Dispositif expérimental :**

Concernant le dispositif expérimental, il reste le même que celui utilisé lors de la fabrication d'émulsions inverses, mais les pousses seringues utilisés ne sont pas les mêmes (Figure 69). Ces derniers sont moins précis au niveau des débits.



Figure 69 : Fabrication d'émulsions simples, huile dans eau

VII.1.2 Interaction fluide/paroï

Les valeurs d'angle de contact obtenues avec le PDMS modifié apparaissent très différentes de celles obtenues dans le cas du PDMS non-traité pour les émulsions inverses. En effet, lorsque l'on met en contact une goutte de dextrane sur du PDMS traité par les solutions de piranha et de l'hydroxyde de potassium, l'angle de contact est faible et de l'ordre de 30° (Figure 70 (1)). Il faut garder en tête que la solution de dextrane est une solution aqueuse contenant le polymère. En revanche, au niveau de l'interface dextrane/huile/PDMS traité, les gouttes d'huile n'adhèrent pas à la surface ($\theta = 150^\circ$, Figure 70(3)). Cela nous confirme que les propriétés de la surface du PDMS ont bien été modifiées et que le PDMS a été rendu hydrophile.

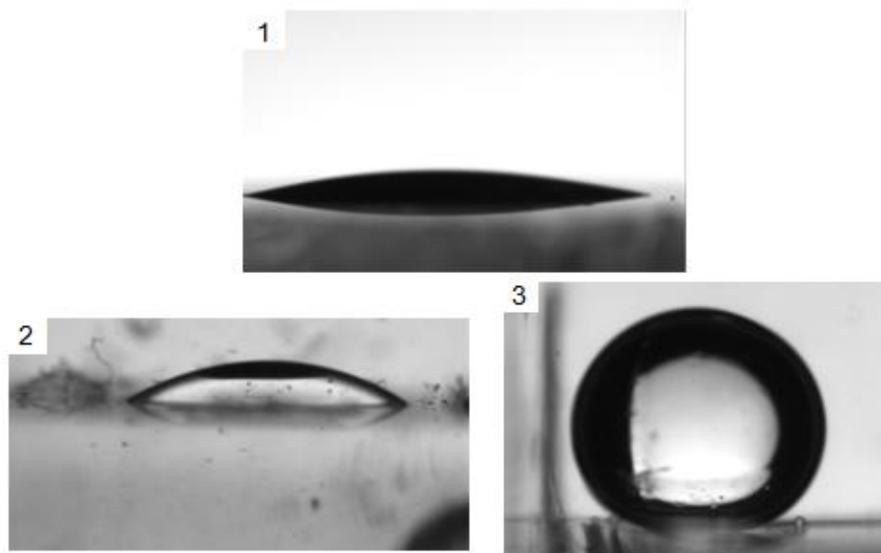


Figure 70 : Mesure des angles de contact : 1- Interface air/dextrane/PDMS traité- $\theta=30^\circ$. 2- Interface huile/dextrane/PDMS traité – $\theta=36^\circ$. 3- Interface dextrane/huile/ PDMS traité- $\theta=154^\circ$

Il apparaît également nécessaire de comparer les angles de contact obtenus avec les deux traitements différents, à savoir solution de piranha + hydroxyde de potassium vs traitement du PDMS pendant 24H dans la solution de dextrane. Les valeurs obtenues sont quasiment identiques (Tableau 9). Cela nous confirme que les deux traitements sont efficaces. Ils présentent également une efficacité similaire en terme de propriétés d'étalement ce qui devrait indiquer des propriétés de surface similaires en terme d'hydrophilie du PDMS modifié quel que soit le traitement envisagé.

Afin de fabriquer les émulsions directes, nous avons utilisé par la suite le traitement avec la solution de piranha et d'hydroxyde de sodium.

Tableau 8 : Tableau des mesures des angles de contact en fonction du traitement utilisé pour le PDMS

Traitement du PDMS	Interface Dextrane/huile/PDMS traité	Interface Huile/Dextrane/PDMS traité
Solution de piranha + hydroxyde de potassium	$\theta = 154^\circ$	$\theta = 36^\circ$
PDMS traité 24H	$\theta = 150^\circ$	$\theta = 30^\circ$

VII.1.3 Sens de l'émulsion

Les gouttes sont ici formées par le cisaillement de la phase dispersée, l'huile, via la phase continue, le dextrane (solution aqueuse contenant du dextrane). Afin de stabiliser les émulsions, nous avons utilisé un tensioactif, le span 80 à hauteur de 0,1% dans le dodécane.

Comme dans le cas des émulsions inverses, afin de pouvoir effectuer une comparaison entre émulsions directes et inverses, nous avons utilisé des colorants : du bleu de méthylène dans la phase aqueuse et le rouge soudan dans la phase huileuse.

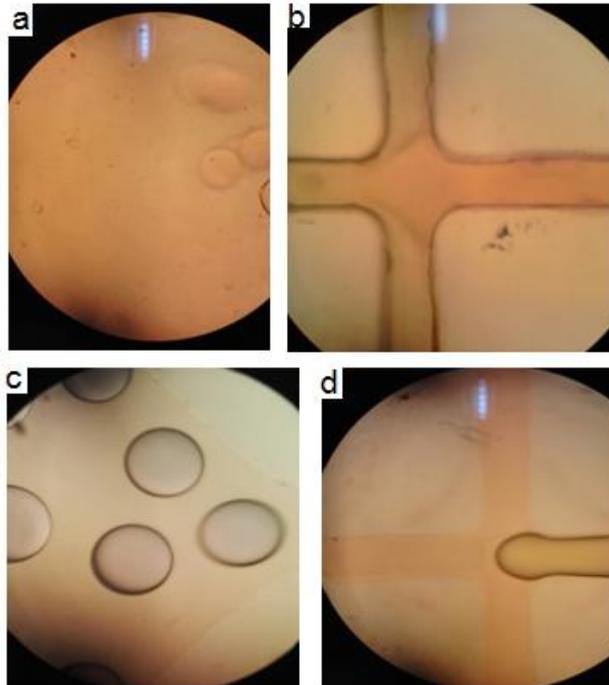


Figure 71 : Emulsions simples; a- émulsions H/E en sortie de canal, traitement par solution de piranha, b- émulsions H/E dans le canal, traitement par solution de piranha, c- émulsions E/H en sortie de canal, d- émulsions E/H dans le canal

Après introduction des phases aqueuses et huileuses, nous obtenons des émulsions directes, huile dans eau comme le montre les Figure 71a et Figure 71b. La coloration est ici plus faible mais on remarque bien sur les photos que la phase dispersée est bleue et que les gouttes formées en sortie sont rouge contrairement aux photos de la Figure 71c où les gouttes sont bleues.

Pour ce mode de fabrication, nous avons démontré que le PDMS hydrophobe de nature pouvait être rendu hydrophile. Cependant les pousses-seringues utilisés n'étant pas assez précis, nous n'avons pas pu étudier, de façon convenable, l'impact du débit sur la taille des émulsions.

VII.2 Modification des propriétés des surfaces des canaux par dépôts de polyélectrolytes

VII.2.1 Méthode

Une autre méthode permettant de rendre le PDMS hydrophile est le dépôt de multicouches de polyélectrolytes. Cette méthode a pour avantage de traiter une gamme plus importante de matériaux, mais, en revanche, le traitement est réversible dans le temps [50].

Les polyélectrolytes utilisés pour le dépôt des couches sont les suivants :

- Polycation : PAH = Poly(allylamine Hydrochloride) de masse moléculaire 15 000 g/mol
- Polyanion : PAA = Poly(acrylic acid) de masse moléculaire 450 000 g/mol

Afin de réaliser ce traitement de façon efficace, la première étape consiste à bien nettoyer la verrerie servant à préparer les solutions de traitement. En effet, si la verrerie n'est pas parfaitement propre, cela pourrait entraîner des irrégularités de surface. Le nettoyage est effectué via une solution de piranha contenant 50 % d'eau oxygéné à 30% et 50% d'acide sulfurique. La verrerie est ensuite rincée abondamment à l'eau milli-Q.

Le pH est ici un paramètre critique car il a un impact sur la conformation des chaînes de polymères à la surface [50]. Il est donc ajusté à 8,5 grâce à des solutions de NaOH et de HCL 0,5 M chacune afin d'obtenir un bon compromis entre l'épaisseur de la couche déposée et le degré d'ionisation des molécules.

Par ailleurs, le nombre de couche joue un rôle déterminant sur l'homogénéité de la surface traitée. Suite à des expériences réalisées au préalable par Fanny Stauffer [51] dans le même laboratoire, nous avons déposé 5 couches afin d'obtenir une surface uniforme.

Le PDMS qui est ici notre substrat est mis au contact de la solution de polycation pendant 1 temps donné de l'ordre de 5 à 30 min (10 min). Le dépôt des couches de polyélectrolyte est possible grâce aux polycations qui vont s'adsorber sur la surface du PDMS. Les molécules non adsorbées sont éliminées par simple rinçage à l'eau. Après rinçage, la surface est chargée positivement en raison de la surcompensation de charges lors de l'adsorption. Lorsque le substrat est mis en contact avec une nouvelle solution de polyanions, ceux-ci vont également interagir (interaction électrostatique attractive) et s'adsorber à la surface. Puis étape de rinçage à l'issue de laquelle le substrat est chargé négativement. Le cycle est reproduit ainsi 5 fois jusqu'à l'obtention du film d'épaisseur désirée (Figure 72).

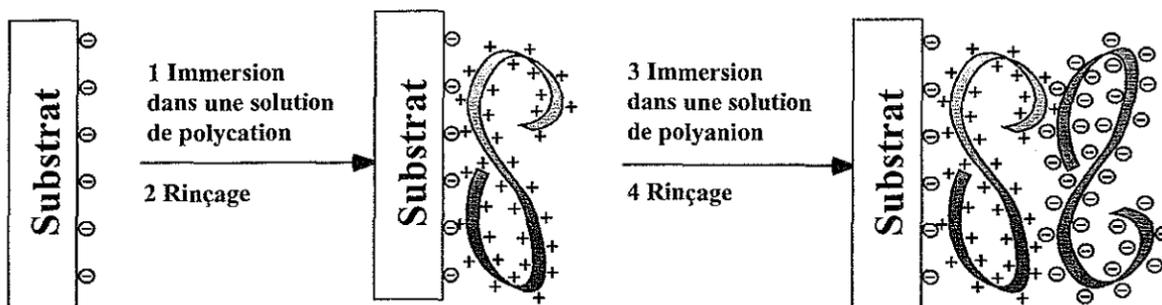


Figure 72 : Schéma explicatif du dépôt des couches de polyélectrolytes sur le PDMS

Les solutions utilisées pour former la couche de polyélectrolytes sont les suivantes :

- Une solution aqueuse de PAH à 10^{-2} M unité monomère ajustée à pH 8,5 ;
- Une solution aqueuse de PAA à 10^{-2} M unité monomère ajustée à pH 8,5.

- **Dispositif expérimental :**

Le dispositif utilisé afin de produire les émulsions directes est le même que celui utilisé pour la fabrication des émulsions inverses, y compris les pousses seringue, des Harvard Apparatus.

Cependant les phases utilisées ne sont pas les mêmes. La phase dispersée est formée par de l'huile de ricin, et par 5% massique de Span 20 (tensioactif). La phase continue contient, quant à elle, de l'eau ultra pure avec 5% massique de Tween 80 (tensioactif).

VII.2.2 Interaction fluide/Parois

De la même façon que pour les expériences précédentes, nous avons mesuré les angles de contact (Tableau 9).

Dans un premier temps nous avons mesuré les angles de contact après traitement du PDMS au plasma oxygéné. On obtient les résultats suivants :

Tableau 9 : Angles de contact obtenue après traitement du PDMS au plasma oxygéné

Temps de traitement du PDMS au plasma oxygéné (min)	Moyenne obtenue pour 3 mesures d'angle de contact (°)
Pas de traitement	97,0 ± 0,3
10	64,8 ± 2,3
15	71,1 ± 5,4
20	68,7 ± 3,7

Après 10 min de traitement, l'angle de contact obtenu est de 64°. Cependant avec le temps, les angles de contacts redeviennent de plus en plus grand ce qui nous montre que le traitement au plasma oxygéné est réversible et est limité dans le temps. En effet, la surface du PDMS redevient hydrophobe en quelques heures par migration des chaînes de bas poids moléculaire à la surface.

Nous nous sommes donc intéressés aux angles de contact après dépôts de 3 bicouches de polyélectrolytes PAA/PAH déposées sur le PDMS après un pré-traitement au plasma oxygéné (Figure 73).

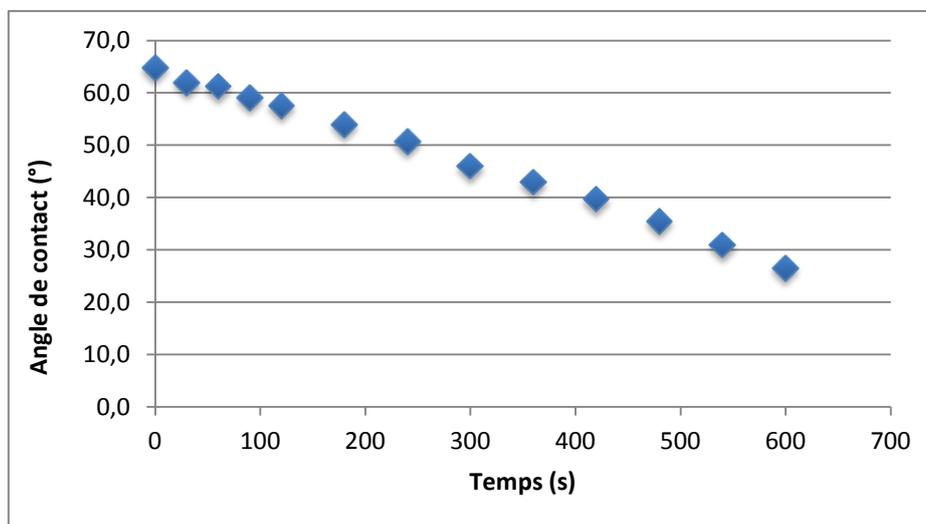


Figure 73 : Etude cinétique de la mesure des angles de contact sur PDMS pré-traité au plasma oxygéné et dépôt de 3 bicouches de polyélectrolytes PAA/PAH (mode automatique)

L'angle de contact d'une goutte d'eau sur le PDMS modifié par 3 couches de polyélectrolytes diminue avec le temps. Ce résultat met en évidence que l'hydrophilie de la couche dépend de l'interaction entre le polymère et l'eau. L'eau doit imprégner la couche de polymère ce qui explique la lente diminution de l'angle de contact.

Cependant, l'angle de contact de 20° après 600 s montre que la surface de PDMS a été modifiée et met en avant le caractère hydrophile du PDMS traité.

VII.2.3 Sens de l'émulsion

Après introduction de la phase continue (eau ultra pure + 5% en masse de Tween 80) et de la phase dispersée (huile de ricin + 5% en masse de Span 20), nous obtenons des émulsions directes, huile dans eau (Figure 74a et Figure 74b). Comme pour les expériences précédentes, le bleu de méthylène a été utilisé comme colorant dans la phase aqueuse. Il apparaît clairement que l'eau colorée en bleu est la phase continue.

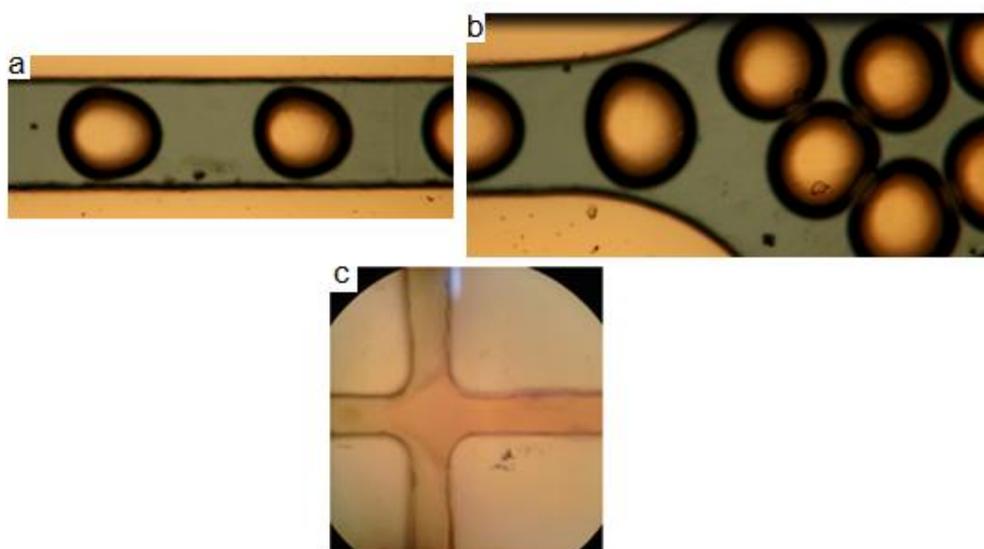


Figure 74 : Emulsions directes, huile dans eau; a- dans le canal, traitement par dépôts de polyélectrolytes, b- en sortie, traitement par dépôts de polyélectrolytes, c- dans le canal, par traitement avec la solution de piranha

La Figure 74c nous permet de faire une comparaison avec les émulsions huile dans eau obtenues avec le traitement par solutions de piranha et d'hydroxyde de potassium. On remarque bien que la phase continue est bleue dans les deux cas. Dans le cas du traitement par dépôts de polyélectrolytes, la phase dispersée est incolore alors qu'avec l'autre traitement elle est rouge. Cependant, il est utile de rappeler que du colorant rouge a été ajouté dans la phase huileuse utilisée avec le PDMS traité par solutions de piranha et d'hydroxyde de potassium.

VII.2.4 Résultats

Afin de vérifier que nous obtenons l'effet inverse en termes de débit sur la taille des gouttes, nous avons fait varier le débit de la phase continue aqueuse de 20 à 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ et le débit de la phase dispersée huile de 0,1 à 10 $\mu\text{L}/\text{min}$.

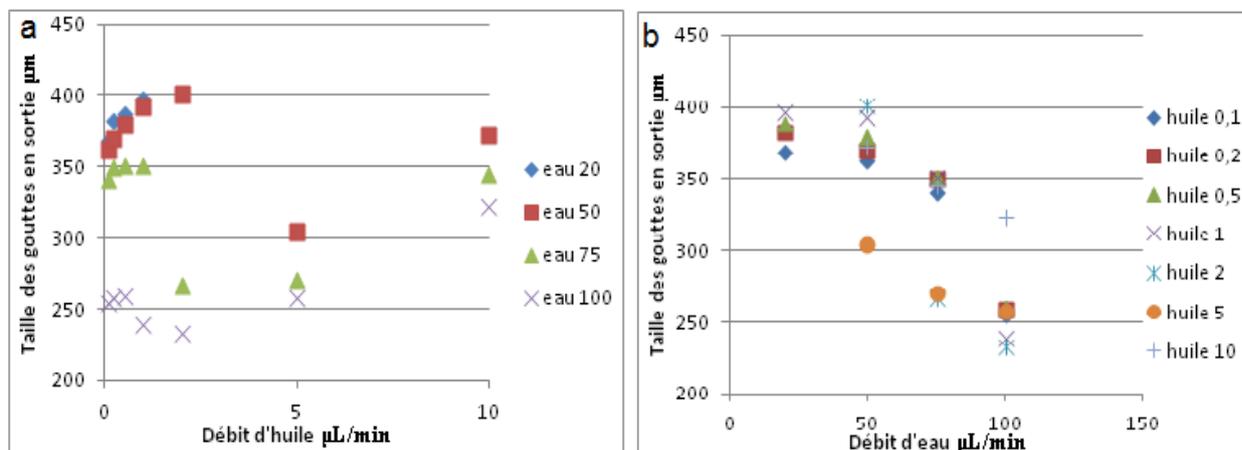


Figure 75 : Emulsions H/E après traitements par dépôts de polyélectrolytes- Effet des débits des phases huileuse et aqueuse sur la taille des gouttes- a : débit d'eau fixe, b : débit d'huile fixe

La Figure 75a présente l'impact du débit en phase dispersée (huile) sur la taille des gouttes. Dans la figure, chaque couleur représente un débit d'eau fixe pour une variation du débit d'huile. Dans les gammes de débits étudiés, la taille des gouttes demeure toujours plus petite que la taille du canal. En d'autres termes, la taille des gouttes est plus faible que 400 μm . De manière générale, lorsque le débit de la phase dispersée (l'huile) augmente, la taille des gouttes augmente car l'effet du cisaillement diminue.

Sur la Figure 75b, le débit d'huile est fixé tandis que le débit de la phase continue varie. Chaque couleur correspond à un débit d'huile pour lequel on fait varier le débit de la phase continue, l'eau. On observe qu'à débit de phase dispersée fixe, plus le débit de la phase continue augmente, plus la taille des gouttes diminue, et ce quel que soit le débit de la phase dispersée étudiée. En effet, lorsque l'on augmente le débit de la phase continue, on augmente le cisaillement sur la phase dispersée, favorisant la formation efficace des gouttes.

Enfin, même si les débits étudiés ici ne sont pas les mêmes que ceux utilisés pour former les émulsions eau dans huile, bien que les gouttes obtenues ici soient de tailles plus petites, les tendances observées restent les mêmes. En fixant le débit de

la phase continue, la taille des gouttes augmente avec le débit de la phase dispersée et à l'inverse, à débit fixe de la phase dispersée, la taille des gouttes diminue lorsque le débit de la phase continue augmente. La taille des gouttes est donc bien directement proportionnelle au débit de la phase continue cisillant la phase dispersée et ce quelques soit le sens de l'émulsion.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les systèmes microfluidiques sont encore peu répandus mais présentent un fort potentiel. En effet, le développement de tels systèmes est très prometteur dans le domaine de la médecine de part leurs avantages : systèmes peu coûteux en énergie, facilement reproductibles et permettant entre autre le passage d'un procédé discontinu à continu. De tels systèmes permettent ainsi le développement d'émulsions ayant comme caractéristiques une distribution de taille homogène, contrôlée et facilement reproductible. Parmi les nombreuses applications de ces émulsions, on retrouve des émulsions injectables huile dans eau, pouvant véhiculer dans leur phase huileuse des principes actifs peu solubles dans l'eau. De plus, l'intérêt de ces systèmes microfluidiques est grandissant car la fabrication d'émulsions doubles via un procédé classique ne permet pas d'obtenir des systèmes stables dans le temps. En effet, ces dernières sont les formes les plus intéressantes du fait de leurs potentielles applications pharmaceutiques.

Nous avons ainsi développé des systèmes microfluidiques constitués de deux jonctions flow-focusing afin de réaliser des émulsions simples, directes et inverses. Bien que notre matériau utilisé soit facile d'utilisation et permette la fabrication de microréacteur rapide, le PDMS est hydrophobe ce qui n'est favorable que pour la formation d'émulsions inverses E/H. En effet, lorsque les parois de tels microsystèmes sont hydrophobes, on obtient des gouttes d'eau dans de l'huile et à l'inverse, lorsque les parois sont hydrophiles, on obtient des gouttes d'huile dans de l'eau.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux émulsions inverses, eau dans huile. Nous avons étudié l'impact du débit sur la taille gouttes et montré que cette dernière est contrôlée en jouant sur les débits d'alimentation des différentes phases. De plus, grâce à l'étude de l'effet du débit sur la distance entre les gouttes dans le canal, de la sphéricité et de la monodispersité, cela nous a permis d'établir des débits idéaux pour nos phases continue et dispersée afin d'obtenir les meilleurs gouttes possibles. Enfin, nous avons montré que selon la quantité de tensioactif utilisée, ce dernier peut avoir un impact sur la taille des gouttes.

Dans un second temps, nous avons cherché à développer des émulsions directes, huile dans eau. Pour cela nous avons mis en œuvre deux traitements différents. Le premier traitement a fait appel à l'utilisation d'un dérivé hydrosoluble du dextrane,

polysaccharide neutre hydrophile, produit via différentes voies de synthèses qui ne sont pas développées ici. La seconde méthode a nécessité le dépôt de couches de polyélectrolytes PAH/PAA. L'efficacité de ces deux traitements a été étudiée via la mesure des angles de contact afin de s'assurer que les propriétés des surfaces des canaux aient bien été modifiées.

Du fait de l'utilisation de matériels différents pour la mise en œuvre de ces émulsions, et des compositions différentes des phases aqueuses et huileuses, il est difficile d'effectuer ici une comparaison. On peut cependant relever la rapidité du traitement de la méthode faisant appel au Dextrane ainsi que sa plus grande stabilité dans le temps.

L'objectif final étant la fabrication des émulsions doubles, l'étude des émulsions simples nous a permis d'obtenir des systèmes parfaitement caractérisés, maîtrisés et reproductibles. Afin d'obtenir les émulsions doubles qui sont des systèmes complexes, des tests ont été réalisés mais nous n'avons pas pu aller au bout de la fabrication. En effet, la difficulté réside ici à ne traiter qu'une partie du microsysteme : les émulsions simples se formant en première partie du système, il faut veiller à ce que les solutions servant à traiter la seconde partie du système ne remontent pas le long du canal. Ainsi, une solution serait que lors du traitement, de l'eau à faible débit soit introduite dans la première jonction et que les solutions servant au traitement soient injectées à plus forte concentration et ce pendant un temps plus long.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]- Brochette P. (2013). Émulsification – Élaboration et étude des émulsions, Techniques de l'ingénieur, réf : J2150 V2
- [2]- Deepak S., Sanjay K., Piyush A. (2013). Recent advancement, technology & applications of the multiple emulsions, Innovare Journal of Health sciences, Vol 1, Issue 1
- [3]- Marcel B., Meinders J., Van Vliet T. (2004). The role of interfacial rheological properties on Ostwald ripening in emulsions, Advances in Colloid and Interface Science, Volumes 108–109, Pages 119–126
- [4]- Koroleva M., Tokarev A., Yurtov E. (2015). Simulation of flocculation in W/O emulsions and experimental study, Colloids and Surfaces, Physicochemical and Engineering Aspects, Volume 481, Pages 237–243
- [5]- Poux M. et Cancelier J.P. (2004). Procédés d'émulsification - Techniques et appareillage, Techniques de l'ingénieur, réf J2153 V1
- [6]- Garti N., Bisperink C. (1998). Double emulsions: progress and applications, Curr. Opin. Colloid Interface Science.
- [7]- Klahn J.K., Janssen J.J.M., Vaessen G.E.J., De Swart R., Agterof W.G.M. (2002). On the escape process during phase inversion of an emulsion, Colloid Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 210
- [8]- Van der Graaf S., Schröen C.G.P.H., Boom R.M. (2005). Preparation of double emulsions by membrane emulsification—a review, Journal of Membrane Science 251, 7-15
- [9]- Charpentier J.C. (2016). Intensification des procédés, Techniques de l'ingénieur, réf J7000 V1

- [10] - Whitesides G.M. (2006). The origins and the future of microfluidics, *Nature*, 442:368-372
- [11]- Carrier O. (2012). De la formation de gouttelettes à l'émulsification : approche expérimentale à microéchelle, thèse dirigée par l'université de Lorraine
- [12]- Marcati A. (2009). Génération de particules de polymères à structure contrôlée par la microfluidique, thèse dirigée par l'institut National Polytechnique de Toulouse
- [13]- Xu J.H., Li S.W., Tan J., Wang Y.J. and Luo G.S. (2006b). Controllable preparation of monodisperse O/W and W/O emulsions in the same microfluidic device, *Langmuir*, 22, 7943-7946
- [14]- Kawakatsu T., Trägårdh G., Trägårdh C., Nakajima M., Oda N. and Yonemoto T. (2001). The effect of the hydrophobicity of microchannels and components in water and oil phases on droplet formation in a microchannel water-in-oil emulsification, *Colloids and Surfaces A*, 179, 29-37
- [15]- Dreyfus R., Tabeling P. and Willaime H. (2003). Ordered and disordered patterns in two phase flows in microchannels, *Physical Review Letters*, 90, 144505
- [16]- Li W., Nie Z., Zhang H., Paquet C., Seo M., Garstecki P. and Kumacheva E. (2007). Screening of the effect of surface energy of microchannels on microfluidic emulsification, *Langmuir*, 23, 8010-8014
- [17]- Anna S., Bontoux N., and Stone H. (2003). Formation of dispersions using flow focusing in micro-channels, *Applied Physics Letters*, vol. 82, pp. 364–366
- [18]- Xu J.H., Li S.W., Tan J., Wang Y.J. and Luo G.S. (2006a). Shear force induced monodisperse droplet formation in a microfluidic device by controlling wetting properties, *Lab on Chip*, 6, 131-136
- [19]- Nisisako T., Torii T. and Higushi T. (2002a). Droplet formation in a microchannel network, *Lab on Chip*, 2, 24-26

- [20]- Nie Z., Seo M., Xu S., Lewis P.C., Mok M., Kumacheva E., Whitesides G.M., Garstecki P. and Stone H.A.. (2008) . Emulsification in a microfluidic flow-focusing: effect of the viscosities of the fluids, *Microfluidics and Nanofluidics*, 5, 585-594
- [21]- Sang L., Hong Y. and Wang F. (2009). Investigation of viscosity effect on droplet formation in T-shaped microchannels by numerical and analytical methods, *Microfluidics and Nanofluidics*, 6, 621-635,
- [22]- Sugiura S., Nakajima M., Seki M. (2002a). Effect of channel structure on microchannel emulsification. *Langmuir* 18:5708–5712
- [23]- Sugiura S., Nakajima M., Seki M. (2002b). Prediction of droplet diameter for microchannel emulsification. *Langmuir* 18:3854
- [24]- Tan YC, Cristini V, Lee A.P. (2006). Monodispersed microfluidic droplet generation by shear focusing microfluidic device. *Sens Actuators B* 114:350–356
- [25]- Thorsen T., Roberts R.W., Arnold F.H. and Quake S.R. (2001). Dynamic pattern formation in a vesicle- generating microfluidic device, *Physical Review Letters*, 86, 4163-4166
- [26]- Garstecki P., Fuerstman M.J., Stone H.A. and Whitesides G.M. (2006). Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction—scaling and mechanism of break-up, *Lab on Chip*, 6, 437-446
- [27]- YauSoh G., Yeoh G.H., Timchenko V. (2015). Numerical investigation on the velocity fields during droplet formation in a microfluidic T-junction
- [28]- Steegmans M.L.J., Schroën K.G.P.H. and Boom R.M. (2009). Characterization of emulsification at flat microchannel Y junctions, *Langmuir*, 25, 3396-3401
- [29]- Knight J.B., Vishwanath A., Brody J.P. and Austin, R.H. (1998). Hydrodynamic focusing on a silicon chip : mixing nanoliters in microseconds, *Physical Review Letters*, 80, 3863-3866

- [30]- Abraham S., Jeong E.H., Arakawa T., Shoji S., Kim K.C., Kim I. and Go J.S. (2006). Microfluidics assisted synthesis of well-defined spherical polymeric microcapsules and their utilization as potential encapsulants, *Lab on Chip*, 6, 752-756
- [31]- Nunes J.K., Tsai S.S.H., Wan J. and Stone H.A. (2013). Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fiber synthesis, *J Phys D Appl Phys*, 46(11): 114002.
- [32]- Fu T., Wu Y., Ma Y., Huai Z. Li, (2012). Droplet formation and breakup dynamics in microfluidic flow-focusing devices: From dripping to jetting, *Chemical Engineering Science*, 207-212,
- [33]- Chen Y., Wu L., Zhang L. (2014). Dynamic behaviors of double emulsion formation in a flow-focusing device, *International Journal of Heat and Mass Transfert*, 42-50
- [34]- Kumar R., Kumar M.S., Mahadevan N. (2012). Multiple emulsions: a Review (1) pages: 9-19
- [35]- Higashi S, Setoguchi T. (2000). Hepatic arterial injection chemotherapy for hepatocellular carcinoma with epirubicin aqueous solution as numerous vesicles in iodinated poppy-seed oil microdroplets: clinical application of water-in-oil-in-water emulsion prepared using a membrane emulsification technique. *Adv Drug Deliv Rev.*;45:57
- [36]- Higashi S., Tabata N., Kondo K.H., Maeda Y., Shimizu M., Nakashima T., Setoguchi T. (1999). Size of lipid microdroplets effects results of hepatic arterial chemotherapy with an anticancer agent in water-in- oil-in-water emulsion to hepatocellular carcinoma. *J. Pharmacol Exp Ther.* ;289(2):816
- [37]- Higashi S., Iwata K., Tamura S. (1995). Arterial-injection chemotherapy for hepatocellular carcinoma using monodispersed poppy-seed oil microdroplets containing fine aqueous vesicles of epirubicin. *Cancer*; 75:1245.

- [38]- Higashi S., Shimizu M., Nakashima T., Iwata K., Uchiyama F., Tateno S., M.D., Tamura S., and Setoguchi T. (1995). Arterial-Injection Chemotherapy for Hepatocellular, Carcinoma Using Monodispersed Poppy-Seed Oil Microdroplets Containing Fine Aqueous Vesicles of Epirubicin;75:1245-54
- [39]- Verma R. and Jaiswal T.N. (1997). Protection, humoral and cell mediated immune responses in calves immunized with multiple emulsion haemorrhagic septicaemia vaccine. *Vaccine*; 15: 1254-1260.
- [40]- Bozkir A., Hayta G., Saka O.M. (2004). Comparison of biodegradable nanoparticle and multiple emulsion containing influenza virus antigen on the in vivo immune response in rats. *Pharmazie*;59(9):723-725.
- [41]- DepaK S., Sanjay K., Piyush A. (2013). Recent advancement, Technology & applications of multiple emulsions, volume 1
- [42]- Zheng S., Zeng Y. (1993). Hemoglobin multiple emulsion as an oxygen delivery system. *Biochim Biophys Acta*; 1158(1):65-74.
- [43]- Jager-Lezer N., Terrisse I., Bruneau F., Tokgoz S., Ferreira L., Clause D., Seiller M., Grossiord J-L. (1997). Influence of lipophilic surfactant on the release kinetics of watersoluble molecules entrapped in a W/O/W multiple emulsion, *Journal of Controlled Release* 45; 1 – 13
- [44]- Omotosho J.A., Whateley T.L., Law T.K. and Florence A.T. (1986). The nature of the oil phase and the release of solutes from multiple (w/o/w) emulsions, *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 865-870
- [45]- Tedajo G.M., Seiller M., Prognon P., Grossiord J.L. (2001). pH compartmented w/o/w multiple emulsion: a diffusion study, *Journal of Controlled Release* 75, 45–53
- [46]- Sela Y., Magdassi S., Garti N. (1995). Release of markers from the inner water phase of W/O/W emulsions stabilized by silicone based polymeric surfactants, *Journal of Controlled Release* 33; 1-12

- [47]- Tabeling P. (2005). Introduction to microfluidics. Oxford University Press, Oxford, U.K.; New York.
- [48]- Beebe D.J., Mensing G.A., Walker G.M. (2002). Physics and application of microfluidics in biology, *Annu.Rev. Biomed. Eng.* 4, 261–286, doi: 10.1146/annurev.bioeng.4.112601.125916
- [49]- Tabeling P. (2005). Introduction to microfluidics. Oxford University Press, Oxford, U.K.; New York.
- [50]- McDonald J.C., Duffy D.C., Anderson J.R. et al. (2000). Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). *Electrophoresis* 21:27–40
- [51]- Stauffer F. (2014). La préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique, Thèse dirigée par l'université de lorraine
- [52]- Maji D., Lahiri S.K. and Das S. (2011). Study of hydrophilicity and stability of chemically modified PDMS surface using piranha and KOH solution, *Surf. Interface Anal.* 44,62-69
- [53]- Rotureau E. (2005). Adsorption aux interfaces liquide/ liquide et application à la stabilisation d'émulsions, thèse dirigée par l'université de lorraine
- [54]- Covis R. (2001). Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses, Thèse dirigée par l'université de lorraine

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma explicatif des phases	17
Figure 2 : Différents types de texture des émulsions	18
Figure 3 : Schéma d'une émulsion double E/H/E	19
Figure 4 : Schéma simplifié d'un tensioactif	20
Figure 5 : Schéma d'une micelle. a- micelle directe; b- micelle inverse.....	21
Figure 6 : Phénomènes intervenant dans la déstabilisation des émulsions (d'après B. Abismail et coll.)	22
Figure 7 : Murissement d'Ostwald	23
Figure 8 : Phénomènes de crémage et sédimentation	24
Figure 9 : Phénomène de floculation	25
Figure 10 : Phénomène de coalescence ou rupture de phase	25
Figure 11 : Etapes de fabrication d'une émulsion [5].....	26
Figure 12 : Représentation schématique d'une émulsification simple à flux croisé ..	29
Figure 13 : Représentation schématique d'une émulsification double à flux croisé ..	30
Figure 14 : Représentation schématique d'une émulsification double par pré-mélangeage membranaire.....	30
Figure 15 : Gouttelette en formation.....	39
Figure 16 : Gouttelette satellite.....	40
Figure 17 : Evolution du volume de la gouttelette satellite en fonction du débit de phase continue pour différents types d'émulsions (Carrier (2011))	40
Figure 18 : Distribution de la taille des gouttelettes eau dans huile en fonction de différents tensioactifs [Kawakatsu et al, 2001].....	41
Figure 19 : Effet de la concentration en surfactant sur la tension interfaciale, Xu et al, 2006b, a : phase aqueuse, b : phase huileuse	42
Figure 20 : Angle de contact.....	43
Figure 21 : Différents équilibres d'un liquide sur une paroi	43
Figure 22 : Taille des gouttelettes en fonction de la vitesse d'écoulement de la phase continue (à gauche: diamètre des gouttelettes, à droite: le volume des gouttelettes calculés à partir du diamètre), Nisisako et al 2002	45
Figure 23 : Effet de la viscosité sur le volume des gouttelettes en fonction du rapport Q_e/Q_i , Nie et al, 2008	46
Figure 24 : Formation d'émulsion par une jonction en T	47

Figure 25 : Mécanisme de formation de gouttes dans une jonction en T (Garstecki et al, 2006).....	47
Figure 26 : Mécanisme de formation de gouttes dans une jonction en Y, (Steegmans and al, 2008).....	48
Figure 27 : Formation d'émulsions par une jonction en croix.....	48
Figure 28 : Génération de gouttes dans une jonction Flow-Focusing, (Anna et al, 2003)	49
Figure 29 : Régime d'écoulement: "Regime Squeezing"	49
Figure 30 : Régime d'écoulement: "régime dripping"	50
Figure 31 : Régime d'écoulement: "régime jetting"	51
Figure 32 : Effet du ratio de la viscosité sur les régimes d'écoulement, Chen et al, 2014	52
Figure 33 : Effet du débit du fluide externe sur le régime d'écoulement dans le cas d'émulsions doubles, [Chen et al, 2014].....	53
Figure 34 : Effet du débit du fluide central sur le régime d'écoulement dans le cas d'émulsions doubles, Chen et al, 2014	54
Figure 35 : Inhibition en pourcentage chez les veaux immunisés en fonction du temps (R. Verma & T.N. Jaiswa)	59
Figure 36 : Schéma explicatif illustrant la composition de ces émulsions.....	60
Figure 37 : Taux de libération du principe actif en fonction du temps, Sega et al, 1994	63
Figure 38 : Formule semi développée du PDMS	65
Figure 39 : Moule servant à l'élaboration du microréacteur	66
Figure 40 : Etapes de fabrication des microréacteurs dans le laboratoire	66
Figure 41 : Système permettant de créer le vide	67
Figure 42 : Enceinte de plasma oxygéné	68
Figure 43 : Schéma de fabrication des microcanaux.....	69
Figure 44 : Schéma représentant la réaction ayant lieu entre le PDMS et le verre ..	69
Figure 45 : Microcanaux obtenus à l'issue de l'étape de fabrication.....	70
Figure 46 : Caractérisation du microsystème	70
Figure 47 : Schéma du système microfluidique	71
Figure 48 : Fabrication d'émulsions simples eau dans huile.....	71
Figure 49 : Schéma explicatif des différentes grandeurs mesurées	72
Figure 50 : Système de mesure de l'angle de contact.....	73

Figure 51 : Mesure des angles de contact : 1- interface air/eau/PDMS- $\theta = 126^\circ$. 2- Interface Huile/Eau/PDMS- $\theta = 150^\circ$. 3- Interface Eau/huile/PDMS- $\theta = 26^\circ$	74
Figure 52 : Zones d'observation des émulsions dans le microsystème	76
Figure 53 : Emulsions E/H; a- en sortie de canal, b- dans le canal, c- en inversant l'entrée des phases aqueuse et huileuse.....	76
Figure 54 : Effet des débits des phases huileuse et aqueuse sur la taille des gouttes- a : débit d'eau fixe, b : débit d'huile fixe	77
Figure 55 : Effet de la phase continue (rouge) sur le cisaillement de la phase dispersée (bleu).....	78
Figure 56 : Gouttes formées dans le canal. A- Débit aqueux : 70 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux : 10 $\mu\text{L}/\text{min}$; b- Débit aqueux : 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux : 100 $\mu\text{L}/\text{min}$; c- débit aqueux : 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux 95 $\mu\text{L}/\text{min}$	79
Figure 57 : Distance entre les gouttes dans le canal, a : débit huileux fixe, débit aqueux allant de 20 à 40 $\mu\text{L}/\text{min}$, b : débit aqueux fixe, débit huileux allant de 10 à 105 $\mu\text{L}/\text{min}$	80
Figure 58 : Distance entre les gouttes dans le canal en fonction du rapport des débits phase dispersée sur phase continue	80
Figure 59 : Tailles des gouttes en sortie de canal en fonction de la taille des gouttes dans le canal	82
Figure 60 : Les différentes géométries utilisées ; a- ellipse, b-cylindre, c- sphère....	82
Figure 61 : Tailles des gouttes en sortie de canal en fonction de la taille des gouttes dans le canal en échelle logarithmique.....	83
Figure 62 : Schéma explicatif des paramètres mesurés sur la goutte en sortie pour étudier la sphéricité	84
Figure 63 : Gouttes en sortie de canal; a- débit aqueux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, b- débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ et débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$	86
Figure 64 : Etude de la monodispersité des gouttes en sortie de canal; a- Gouttes monodisperses (débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 95 $\mu\text{L}/\text{min}$), b- Gouttes polydisperses: débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$, c- gouttes satellites: débit aqueux: 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, débit huileux: 60 $\mu\text{L}/\text{min}$	88
Figure 65 : Effet du tensioactif sur la taille des gouttes en sortie de canal en fonction du débit d'huile	89
Figure 66 : Rapport de la taille des gouttes en sortie sans tensioactif sur une concentration à 0,1% en fonction du débit d'huile	90

Figure 67 : Suivi de l'angle de contact en fonction du temps pour des gouttes d'eau sur des surfaces de PDMS traitées avec du H_2O_2/H_2SO_4 (2/3) + KOH à 1M avec différents temps de traitement [Maji et al.].....	93
Figure 68 : Représentation schématique de la structure générale du dextrane	93
Figure 69 : Fabrication d'émulsions simples, huile dans eau.....	94
Figure 70 : Mesure des angles de contact : 1- Interface air/dextrane/PDMS traité- $\theta=30^\circ$. 2- Interface huile/dextrane/PDMS traité – $\theta=36^\circ$. 3- Interface dextrane/huile/PDMS traité- $\theta=154^\circ$	95
Figure 71 : Emulsions simples; a- émulsions H/E en sortie de canal, traitement par solution de piranha, b- émulsions H/E dans le canal, traitement par solution de piranha, c- émulsions E/H en sortie de canal, d- émulsions E/H dans le canal	97
Figure 72 : Schéma explicatif du dépôt des couches de polyélectrolytes sur le PDMS	99
Figure 73 : Etude cinétique de la mesure des angles de contact sur PDMS pré-traité au plasma oxygéné et dépôt de 3 bicouches de polyélectrolytes PAA/PAH (mode automatique).....	100
Figure 74 : Emulsions directes, huile dans eau; a- dans le canal, traitement par dépôts de polyélectrolytes, b- en sortie, traitement par dépôts de polyélectrolytes, c- dans le canal, par traitement avec la solution de piranha.....	101
Figure 75 : Emulsions H/E après traitements par dépôts de polyélectrolytes- Effet des débits des phases huileuse et aqueuse sur la taille des gouttes- a : débit d'eau fixe, b : débit d'huile fixe.....	102

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Rôle des tensioactifs en fonction du HLB	21
Tableau 2 : Phénomènes et causes des instabilités des émulsions	22
Tableau 3 : Régime d'écoulement en fonction du Reynolds dans une conduite.....	37
Tableau 4 : Tableau regroupant les valeurs des tensions superficielles et des angles de contact (Interface Huile/Eau/PDMS-) en fonction des différentes concentrations en tensioactif	75
Tableau 5 : Tableau résumé des valeurs des pentes expérimentales en fonction des concentrations en tensioactif	84
Tableau 6 : Tableau indiquant la sphéricité des gouttes en sortie du canal en fonction des débits des phases continue et dispersée et le rapport d'une moyenne de largeur sur hauteur de 10 gouttes en sortie de canal.....	85
Tableau 7 : Monodispersité des gouttes en sortie de canal. En bleu: les gouttes monodisperses, rouge: polydisperses, non*: polydisperse + présence de gouttes satellites.....	87
Tableau 8 : Tableau des mesures des angles de contact en fonction du traitement utilisé pour le PDMS	96
Tableau 9 : Angles de contact obtenue après traitement du PDMS au plasma oxygéné	100



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DUBOIS Julie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 / 11 / 2017 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cuny

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : Rogues Caroline

Prénom : Thibault

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 03/11/2017

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : Sepulveda

Prénom : Florence

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 9/11/17

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : Dupont
Prénom : Julie

Titre de la thèse : Procédés microfluidiques d'émulsification : potentiel pour la pharmacie

Mots-clés : Emulsions, microfluidique

Résumé : Les émulsions sont des systèmes dispersés liquide/liquide permettant de transporter, sous forme liquide et majoritairement aqueuse, des produits qui ne sont solubles que dans l'huile. Ainsi, avec l'augmentation des principes actifs hydrosolubles et peu perméables, on note un intérêt grandissant pour les émulsions doubles. Ces systèmes encore peu utilisés en pharmacie permettent d'encapsuler des molécules solubles dans de l'eau ou même un principe actif dans leur phase interne (cas des émulsions eau dans huile dans eau (E/H/E)). Ainsi, de nombreuses études sont en cours afin de mettre au point des systèmes stables. Par ailleurs, le mode de fabrication le plus connu des émulsions est un procédé d'agitation mécanique. Ce mode de fabrication est coûteux en énergie et ne permet pas d'obtenir des systèmes de taille monodisperse.

Cette étude va donc porter sur la fabrication d'émulsions simples via un nouveau procédé, un système microfluidique. En effet, depuis quelques années, la microfluidique se développe de plus en plus et cette science est particulièrement intéressante dans le cadre de la production continue d'émulsions. Ainsi, après avoir défini les émulsions simples et doubles, nous discuterons de l'intérêt de la microfluidique dans leur fabrication. Les avantages et inconvénients des deux méthodes de fabrication seront également évoqués. Puis nous présenterons nos travaux portant sur la fabrication d'émulsions directes et inverses puisque ces dernières sont la première étape, primordiale, lors de la mise en œuvre d'émulsions doubles dans de tels systèmes. Pour cela, dans un premier temps nous réaliserons une caractérisation complète des émulsions inverses, eau dans huile. Dans un second temps, nous fabriquerons des émulsions directes via deux traitements de parois différents car les propriétés des parois de notre système microfluidique gouvernent le sens de l'émulsion à obtenir. Ces différentes expériences nous permettront de prouver que nos systèmes sont parfaitement caractérisés, maîtrisés et reproductibles.

Membres du jury :

Président : Mme Florence Siepmann, Professeur à la faculté de Lille

Directeur : M. Thibault Roques-Carmes, Maître de conférences à l'ENSIC

Membres extérieurs : Mme Mélissa El Moudene, Pharmacien
M. Philippe Marchal, Ingénieur de recherche CNRS