



HAL
open science

Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation.

P. He

► **To cite this version:**

P. He. Conception et réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation.. Sciences de l'ingénieur [physics]. Université de Technologie de Compiègne, 2009. Français. NNT: . tel-00424911

HAL Id: tel-00424911

<https://theses.hal.science/tel-00424911>

Submitted on 19 Oct 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE TECHNOLOGIE DE COMPIEGNE

ECOLE DOCTORALE

Doctorat

Bio-Ingénierie, Biomécanique, Biomatériaux

Peiyuan HE

**Conception et réalisation d'un système
microfluidique pour la production de gouttes
calibrées et leur encapsulation**

Thèse dirigée par Dominique Barthès-Biesel et Eric Leclerc

Soutenue le 1 octobre 2009 devant le jury composé de :

MME. D. BARTHES-BIESEL (Directeur de thèse)

MME. F. EDWARDS-LEVY (Rapporteur)

M. L. GRISCOM (Examineur)

M. E. LECLERC (Directeur de thèse)

MME. C. LEGALLAIS (Président)

M. V. SENEZ (Rapporteur)

Remerciements

Cette thèse a été financée par le Conseil Régional de Picardie dans le cadre du projet μ Flec, et par le China Scholarship Council (CSC) dans le cadre du projet UT-INSA-CSC. Je voudrais donc les remercier pour ces financements.

Je tiens à remercier vivement Mme le Professeur Dominique Barthès-Biesel pour m'avoir accueilli dans son équipe. Pendant ma thèse, elle a été toujours disponible pour m'aider à sortir des périodes pénibles. Elle a toujours été là pour me donner ce dont j'avais besoins et facilité l'avancement de ma thèse. Elle a partagé ses expériences précieuses et ses connaissances avec tous les membres de notre équipe. Elle a eu la volonté de cultiver les jeunes et de voir leur développement. J'ai appris beaucoup d'elle, non seulement au niveau académique, mais aussi de la vie courante. Le mot 'merci' est trop limité pour exprimer ma gratitude.

Merci au Docteur Eric Leclerc pour son soutien. Je le remercie de son écoute, de sa compréhension et de la confiance qu'il m'a accordée.

Merci aux membres du jury : à Cécile Legallais pour sa participation en tant que présidente du jury et sa gentillesse vers tous les personnels du laboratoire, à Laurent Griscom en tant qu'examineur et spécialement à Florence Edwards-Lévy et à Vincent Senez qui ont accepté de rapporter ce travail.

Merci à mes directeurs de thèse, Florence Edwards-Lévy, Laurent Griscom, Oualid Haddad, Philippe Pouletaut, Jean Luc Duval, Hélène Morel, Laetitia Debernard, Hélène Brockaert, Laurie Gumez, Jean-Daniel Chazot, Nadia Boussetta... pour m'aider à corriger mon mémoire de thèse.

Merci à Yannick Lefebvre, Johann Walter, Régis Baudoin, Aude Gautier, Jeans-Matthieu Prot, Anne-Virginie Salsac, Patrick Paullier, Thi Xuan Chu, Mihai-Cristine Sandulac, Benoît Carpentier, Leila Choucha Snouberpour, leur soutien et leur bonne humeur.

Merci à Allen Le Verger pour sa diligence et son efficacité et à Chantal Guilbert et Catherine Lacourt pour les démarches administratives.

Merci à tous mes formidables amis. Le séjour avec vous à Compiègne me laisse une mémoire agréable.

Enfin, merci à toute ma famille pour leur amour, leur soutien et leur aide durant toutes mes années d'étude. Je n'aurais pas pu réussir sans vous.

Résumé

La technologie de la microencapsulation comprend généralement deux procédés : les procédés de production de microgouttes/microémulsions et les procédés de leur encapsulation. A cause de difficultés de calibrer la taille de microgouttes, des microcapsules ont souvent une grande dispersion sur leur taille. La technologie microfluidique permet d'améliorer la monodispersité de microcapsules.

Cette thèse a pour objet la conception et la réalisation d'un système microfluidique pour la production de gouttes calibrées et leur encapsulation. La contribution de cette thèse consiste en trois aspects : le premier concerne les effets géométriques sur la formation de goutte ; Le deuxième concerne la dynamique des écoulements dans les systèmes microfluidiques : les conditions pour réaliser différents régimes des écoulements, le comportement d'écoulement laminaire, les propriétés physico-chimiques des couples diphasiques sur la taille de gouttes, les lois corrélant la taille de gouttes. Troisièmement, un système microfluidique est conçu dans lequel le procédé complet de la microencapsulation est réalisé pour la fabrication de microcapsules monodisperses. Les perspectives d'applications sont nombreuses.

Mots clés :

Encapsulation, Microfluidique, MEMS, Microgoutte,
Microcapsule, Flow-focusing, Ecoulement diphasique, dynamique des écoulements

Titre en anglais

Design and realization of a microfluidic system for the production and encapsulation of size-controllable droplets

Abstract

The technology of microencapsulation normally includes two processes: the production of microdroplets/microemulsions and the process of their encapsulation. Due to the difficulties of controlling the microdroplet size, the microcapsules often have a large size distribution. The microfluidic technology allows to ameliorate the microdroplet monodispersity.

The objective of this dissertation is to design and fabricate a microfluidic system for the production and encapsulation of size-controllable droplets. The contribution of this dissertation consists in three aspects: firstly, the geometrical effects on the droplet formation. Secondly, the flow dynamics in the microfluidic systems: the conditions to realize different flow regimes, the laminar flow behaviour, the physico-chemical effects of biphasic fluids on droplet size, the rule correlating of droplet sizes. Thirdly, a microfluidic system is designed in which the whole process of microencapsulation is realized to fabricate the monodisperse microcapsules. They have many perspective applications.

Keywords :

Encapsulation, Microfluidics, MEMS, Microdroplet,
Microcapsule, Flow-focusing, Two-phase flow, Flow dynamics

Université de Technologie de Compiègne (U.T.C)

Biomécanique et Bio-ingénierie UMR CNRS 6600

BP 20529 - 60205 Compiègne - FRANCE

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Chapitre I Introduction | 9 |
| I.1 Introduction générale | 10 |
| I.1.1 Définition d'une capsule | 10 |
| I.1.2 Intérêts de l'encapsulation | 11 |
| I.1.3 Application de la microencapsulation | 12 |
| I.1.4 Travaux de cette thèse | 14 |
| I.2 Procédés classiques de microencapsulation | 16 |
| I.2.1 Formation des gouttes | 16 |
| I.2.2 Microémulsion et leur stabilité | 18 |
| I.2.3 Formulation de membranes de la microencapsulation | 18 |
| I.2.4 Procédés de la microencapsulation | 19 |
| I.2.5 Conclusion | 33 |
| I.3 La miniaturisation et la microfluidique | 34 |
| I.3.1 Intérêts de la miniaturisation | 34 |
| I.3.2 Problèmes liés à la miniaturisation | 35 |
| I.3.3 Réalisation de microcanaux par photolithographie douce et moulage | 35 |
| I.3.4 Caractéristiques clés de la microfluidique | 37 |
| I.4 Fabrication des microgouttes dans un système microfluidique | 40 |
| I.4.1 Formation de microgouttes dans des microcanaux en jonction T | 41 |
| I.4.2 Formation de microgouttes dans des microcanaux en géométrie flow-focusing | 44 |
| I.5 Exemples de fabrication de capsules en systèmes microfluidiques | 48 |
| Chapitre II Matériels et méthodes | 53 |
| II.1 Fabrication de systèmes microfluidiques | 54 |
| II.1.1 Conception des canaux : paramètres géométriques considérés | 54 |
| II.1.2 Fabrication de moules par photolithographie | 55 |
| II.1.3 Réalisations de microcanaux | 57 |
| II.2 Choix des fluides | 59 |
| II.3 Dispositif expérimental | 61 |
| II.4 Traitement des données | 63 |
| Chapitre III Formation de microgouttes dans des systèmes microfluidiques flow-focusing | 65 |
| Chapitre IV Dynamique d'écoulements dans les systèmes microfluidiques | 77 |
| IV.1 Dynamique des écoulements (Article) | 78 |
| IV.2 Effets physico-chimiques des esters gras | 95 |

| | |
|--|-------------------|
| IV.3 Seuils des systèmes microfluidiques | 98 |
| IV.4 Résultats complémentaires | 100 |
| <i>Chapitre V Microencapsulation.....</i> | <i>105</i> |
| V.1 Principes de la réticulation..... | 106 |
| V.2 Système complet de l'encapsulation | 108 |
| V.3 Résultat de l'encapsulation..... | 109 |
| V.4 Conclusion..... | 112 |
| <i>Conclusions générales et discussions</i> | <i>113</i> |
| <i>Perspectives.....</i> | <i>115</i> |
| <i>Nomenclature</i> | <i>117</i> |
| <i>Bibliographie</i> | <i>119</i> |

Chapitre I

Introduction

I.1 Introduction générale

I.1.1 Définition d'une capsule

Une capsule est constituée d'une enveloppe entourant une substance à transporter (Figure 1). Elle est composée de deux parties : des substances à encapsuler, comme des cristaux, des solutions ou des émulsions ; et une membrane qui protège les substances à encapsuler et contrôle leur libération. La capsule est souvent mise dans un milieu externe pour conserver ses propriétés chimiques et physiques. Dans cette thèse, nous nous concentrerons principalement sur la capsule à l'échelle du micromètre (microcapsule), c'est-à-dire que les capsules ont un diamètre compris entre 0,001mm et 1mm.

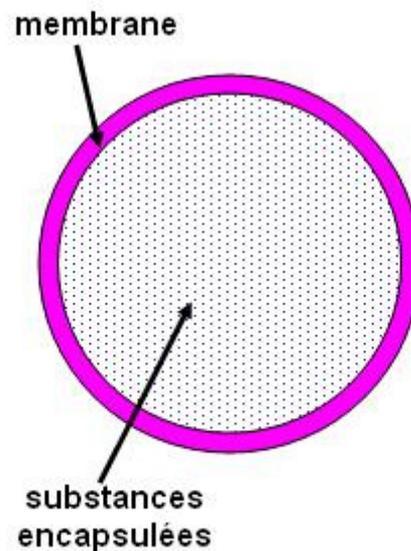


Figure 1. Morphologie d'une microcapsule.

I.1.2 Intérêts de l'encapsulation

I.1.2.a L'encapsulation garantit une bonne protection de la substance encapsulée

L'encapsulation est un procédé de fabrication de particules fermées dans lesquelles le contenu a été enveloppé à l'intérieur d'un film. L'encapsulation permet non seulement d'éviter la pollution secondaire du contenu encapsulé, mais permet aussi une fonction d'isolation de matériaux fonctionnels sensibles à la lumière ou à l'oxygène d'un environnement extérieur, ce qui maintient le contenu encapsulé stable sur une durée de vie plus longue.

I.1.2.b L'encapsulation permet de contrôler la libération de la substance encapsulée

L'encapsulation permet le transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur d'une capsule via le contrôle des propriétés physiques et chimiques de la membrane. Normalement, il y a deux types de processus pour atteindre ce but : soit la diffusion à travers la membrane, soit l'éclatement de la membrane. Au niveau de la diffusion, le contrôle de la taille des pores de la membrane, l'épaisseur de la membrane, et le gradient de concentration des molécules spécifiques, permettent de contrôler la délivrance continue des principes encapsulés (Figure 2a). Par exemple, un arôme encapsulé fonctionne beaucoup plus longtemps qu'un arôme libre du fait d'une diffusion lente et continue. Au niveau de l'éclatement de la membrane, toute la matière encapsulée est libérée en même temps (Figure 2b). Un exemple est le dentifrice encapsulé. Sous la condition du frottement mécanique de la brosse à dents, la membrane éclate et les éléments actifs sont libérés complètement et rapidement avec une concentration contrôlée.

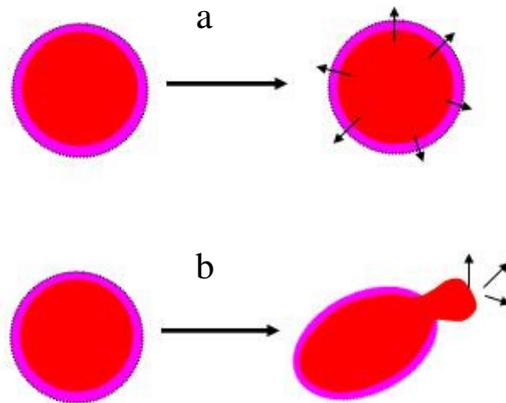


Figure 2 Deux principes de la délivrance des substances encapsulées. (a) Diffusion à travers la membrane. (b) Eclatement de la membrane. L'éclatement dépend de la pression (par la force mécanique) et le temps (par la dégradabilité).

I.1.2.c L'encapsulation facilite l'utilisation des produits d'origine liquide

L'encapsulation permet de conditionner des produits liquides sous une forme solide. Ce processus facilite le transport des produits d'origine liquide, qui peuvent fuir ou s'évaporer du récipient. Pour chaque capsule, le dosage est contrôlé par le volume de la capsule. Les capsules pourront donc être apportées séparément selon le dosage dont on a besoin.

I.1.3 Application de la microencapsulation

La microencapsulation a été développée et appliquée dans les domaines variés.

Dans le domaine pharmaceutique, des microcapsules contenant des médicaments sont utilisées par voie orale ou par injection interne dans le muscle. Les microcapsules sont principalement conçues pour contrôler la durée de la libération du principe actif. Les microcapsules sont véhiculées dans le corps. Puis par la dispersion et l'infiltration du

médicament vers l'endroit ciblé, une concentration propre et une durée spécifique de la libération permettent de donner pleinement les effets du médicament.

Dans le domaine cosmétique, des microcapsules ont déjà été intégrées dans différentes crèmes, des shampooings, ou des gels, afin de prolonger la stabilité chimique et microbiologique du principe actif.

Dans le domaine agro-alimentaire, la microencapsulation est principalement utilisée pour des additifs alimentaires, tels que des arômes, des édulcorants, des colorants, etc. La microencapsulation permettra de garder le parfum, de prolonger la durée de conservation et d'ajuster la saveur alimentaire.¹

Dans le domaine biomédical, la technologie de microencapsulation a été mise en pratique pour l'immobilisation des cellules (Figure 3), et la culture de cellules animales ou végétales et de micro-organismes. La membrane permet la perfusion sélective des milieux nutritionnels vers l'intérieur des microcapsules pour cultiver les cellules encapsulées mais empêche de grandes molécules toxiques de passer. Des cellules peuvent vivre normalement dans un environnement micrométrique. D'un autre côté, les sécrétions des cellules peuvent traverser cette membrane semi-perméable. Les cellules microencapsulées fonctionnent comme un petit bioréacteur.²

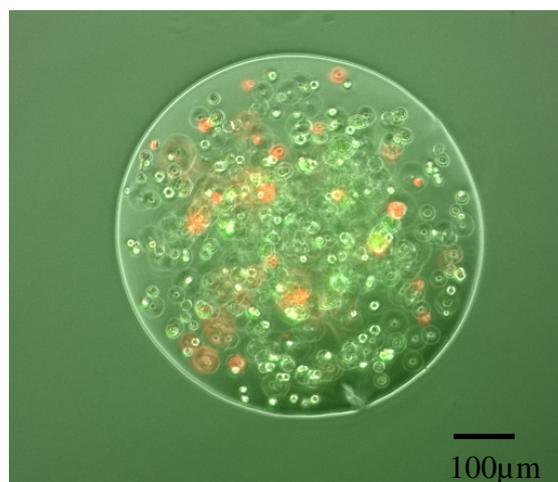


Figure 3. Immobilisation de cellules vivantes dans une bille d'alginate. (UMR CNRS 6600)

Dans le domaine textile, les microcapsules sont intégrées dans les textiles pour adapter les produits aux besoins des clients (Figure 4). Les microcapsules peuvent rendre des textiles hydratants, désinfectants, parfumés, etc. Récemment des tissus contenant des microcapsules à base de paraffine permettent d'ajuster automatiquement la température en fonction de la chaleur du corps humain.



Figure 4. Microcapsules utilisées dans le domaine textile. (a) Microscopie des microcapsules intégrées dans les textiles. (b) Collant hydratant en textile à microcapsules.

Les microcapsules peuvent aussi être utilisées dans le développement des matériaux nouveaux. Des matériaux de construction contenant des microcapsules à changement de phase peuvent servir de thermostat. Ces matériaux absorbent de la chaleur externe au cours de la journée et la libèrent pendant la nuit.

I.1.4 Travaux de cette thèse

Puisque les applications des microcapsules sont multiples, une nouvelle technologie microfluidique est utilisée pour réaliser une microencapsulation contrôlée. L'intérêt industriel de cette étude est de créer de nouveaux dispositifs pour réaliser l'encapsulation. De ce fait, le but majeur de cette recherche comporte les deux aspects suivants :

- Eclairer l'impact des paramètres divers, comme la géométrie de systèmes microfluidiques, la physico-chimie des couples fluides ainsi que des conditions opérationnelles sur la fabrication des capsules.
- Utiliser des paramètres optimisés pour la réussite de la fabrication de capsules calibrées.

La diversité des connaissances scientifiques et des techniques expérimentales mises en œuvre au cours de cette étude nous a incités à diviser ce manuscrit en cinq chapitres distincts. Dans le premier chapitre, les méthodes classiques de fabrication des capsules sont présentées. Ensuite, les derniers développements dans le domaine des MEMS et de la microfluidique sont introduits. Puis, la fabrication de gouttes dans des systèmes microfluidiques est présentée. Enfin, quelques exemples d'encapsulation en systèmes microfluidiques sont présentés.

Le deuxième chapitre présentera le protocole de la réalisation de systèmes microfluidiques et introduira les caractéristiques essentielles des différents matériels utilisés dans cette thèse.

Le troisième chapitre sera consacré aux conditions de formation de microgouttes. Les essais sur le contrôle de la formation de microgouttes seront effectués dans des systèmes microfluidiques de géométries différentes. Les effets des paramètres géométriques sur la formation de gouttes seront plus particulièrement pris en compte pour optimiser la conception du microsystème.

Le quatrième chapitre sera consacrée à la dynamique des écoulements dans des systèmes microfluidiques. Les différents régimes d'écoulement apparaissant dans les systèmes microfluidiques seront expliqués, en fonction des conditions opérationnelles.

Le cinquième chapitre présentera le procédé d'encapsulation. Ce chapitre se focalisera sur l'émulsification de la phase dispersée et la réticulation de la protéine à la surface de la matière émulsifiée. Basé sur le comportement du couple fluide retenu, un design de microsystème permettant la préparation de capsules à l'échelle du micromètre sera proposé. L'influence des

paramètres opératoires sur la réussite de la fabrication de microcapsules dans un système microfluidique est caractérisée.

I.2 Procédés classiques de microencapsulation

Pour fabriquer une microcapsule, il faut d'abord former une goutte liquide, puis réticuler l'interface de cette dernière pour obtenir une membrane.

I.2.1 Formation des gouttes

Pour fabriquer les gouttes, nous avons besoin d'au moins deux phases non miscibles. Pour un couple liquide/liquide, une phase liquide sera dispersée en gouttes dans l'autre liquide, au moyen d'outils produisant de fort taux de cisaillement. La taille des gouttes est calibrée jusqu'à l'ordre du micromètre. Les appareils utilisés présentent comme caractéristique commune une géométrie complexe : il s'agit de forcer le liquide à passer dans une zone confinée où il subit de très forts gradients de vitesse. Dans l'industrie, il y a de plusieurs dispositifs pour fabriquer une goutte à l'échelle du micromètre.

I.2.1.a Goutte à goutte

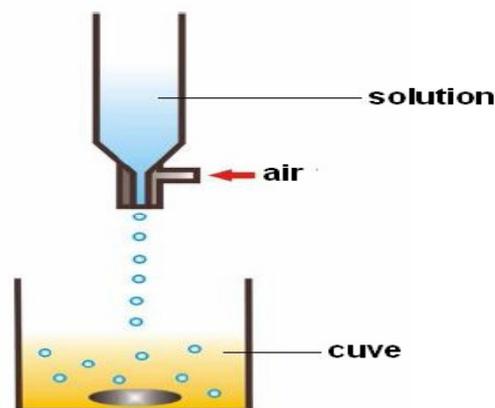


Figure 5. Formation des gouttes une par une à la ligne dans un système d'extrusion sous flux d'air coaxial.³

Le système de la Figure 5 permet la formation de microgouttes une par une. Il est composé d'une cuve, dans laquelle nous versons le fluide à séparer. L'extrusion par la buse, à laquelle on peut appliquer une vibration ou un flux d'air coaxial pour diminuer la taille des gouttes. La taille de la goutte dépend de la fréquence et de l'amplitude de la vibration, de la conception de la buse et de la pression. En multipliant le nombre de buses, nous pouvons traiter plusieurs tonnes de solution. Par rapport à d'autres procédés, la reproductivité industrielle est bonne pour la fabrication de microgouttes.

I.2.1.b Agitation mécanique

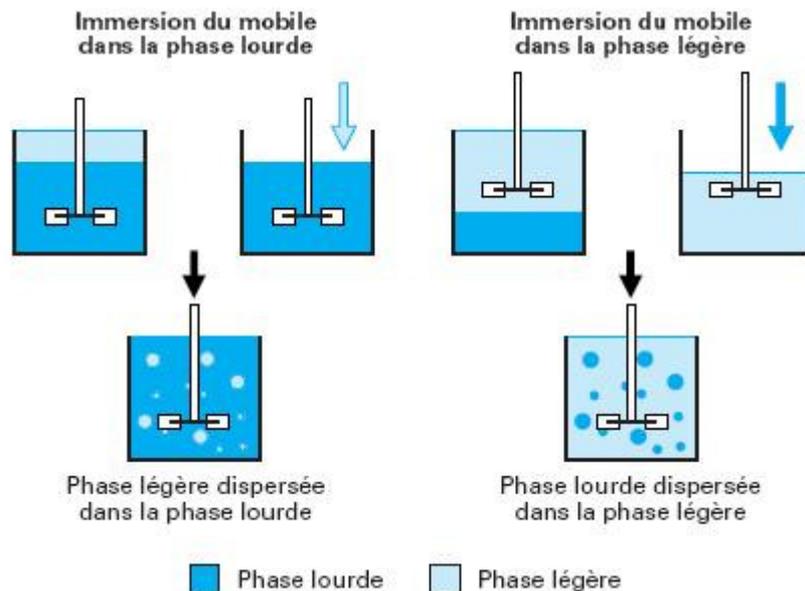


Figure 6. Formation de microgouttes par agitation mécanique.⁴

Ce système (Figure 6) permet de disperser une phase dans une autre par agitation mécanique. D'abord, nous préparons une cuve remplie avec la phase continue et immergeons un mobile d'agitation à l'intérieur. D'après le rapport des masses volumiques des deux phases, on peut classifier les processus en deux catégories : soit la phase légère est dispersée dans la phase lourde, soit la phase lourde est dispersée dans la phase légère. Puis nous démarrons le mobile et le mettons en rotation. Le démarrage du mobile peut s'effectuer soit avec la cuve initialement remplie de deux phases, soit par remplissage avec la phase continue et addition

progressive de la phase dispersée. Le résultat de la dispersion est déterminé par la formulation du système diphasique ainsi que les conditions opérationnelles. Le rapport volumique de deux phases joue un rôle important. En effet, il existe un seuil de la fraction volumique de la phase dispersée au-delà de laquelle une émulsion s'inverse en cours d'émulsification.

I.2.2 Microémulsion et leur stabilité

Avec les protocoles précédents, les gouttes réalisées sont sous une forme plus ou moins stable. Selon leurs propriétés physico-chimiques, les effets des surfactants, et les conditions opératoires, nous pouvons observer la rupture, ou la floculation⁵, et la coalescence⁶ de la goutte. En pratique, on constate des stabilités qui peuvent atteindre plusieurs années. La stabilisation du système dépend à la fois de l'énergie dépensée pour disperser un liquide dans l'autre et du choix des stabilisants⁷.

I.2.3 Formulation de membranes de la microencapsulation

Des matériaux différents peuvent être utilisés pour enrober la microgoutte, tels que le nylon, la polylysine, la gélatine, les bicouches lipidiques, etc. Ils sont d'origines différentes⁸ :

— les polymères d'origine naturelle, animale ou végétale, tels que la gélatine⁹⁻¹¹ (de peau de porc ou de poisson), le chitosan¹²⁻¹⁶, l'alginate de sodium¹⁷⁻²¹, l'agarose, l'amidon et les amidons modifiés ;

— les polymères semi-synthétiques dérivés de la cellulose²², tels que l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'acétate-phthalate de cellulose, l'acétate-triméllitate de cellulose;

— les polymères synthétiques, tels que les copolymères d'esters acryliques et méthacryliques fonctionnalisés, les poly (α -oléfines) comme le polyéthylène ou le polypropylène, les poly (hydrox acides carboxyliques) comme les copolymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique (PLGA) qui sont biocompatibles et biodégradables ;

— les lipides solides à température ambiante, tels que les acides gras (acide stéarique, acide palmitique), les alcools gras, les glycérides à longues chaînes (triglycérides d'acide palmitique, myristique ou stéarique), les dérivés cholestériques (acétate de cholestérol), les cires d'origines diverses, comme la cire de Carnauba, la cire d'abeille;

I.2.4 Procédés de la microencapsulation

Les procédés de la microencapsulation sont généralement catégorisés dans trois classes :

- procédés physico-chimiques ;
- procédés mécaniques ;
- procédés chimiques

Les matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques et des exemples de domaine d'application sont récapitulés dans le Tableau 1.

| Principaux matériaux enrobants | Procédés de mise en œuvre | Exemples de domaines d'application |
|---|---|---|
| Polymères d'origine naturelle | | |
| Gélatine | Coacervation complexe Coacervation simple | Arômes Parfums Pharmacie Autocopiants |
| Alginate de sodium | Coacervation complexe <i>Prilling</i> | Biomédical : encapsulation de cellules Arômes Cosmétique Parfums Phytosanitaire |
| Chitosane | Coacervation complexe <i>Prilling</i> <i>Spray-drying</i> <i>Spray-coating</i> | Pharmacie Administration orale Libération gastrique Masquage de goût |
| Amidon | <i>Spray-drying</i> | Alimentaire : encapsulation d'arômes, d'huiles essentielles ou aromatiques, de vitamines et d'épices |
| Polymères cellulosiques | | |
| Ethylcellulose (EC) | Coacervation simple | Pharmacie |
| Hydroxypropylcellulose (HPC) | | |
| Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) | <i>Spray-coating</i> <i>Spray-drying</i> | Masquage de goût Administration orale |
| Esters de cellulose entérosolubles | Évaporation - Extraction de solvant | Libération prolongée ou déclenchée (entérique) |
| Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose | | |
| Polymères synthétiques | | |
| Copolymères acryliques et méthacryliques | <i>Spray-drying</i> <i>Spray-coating</i> Évaporation - Extraction de solvant | Pharmacie Administration orale Libération gastrique Libération entérique Libération prolongée Masquage de goût |
| Polyoléfines | (Co-)extrusion - sphéronisation | Chimie Biomédical Phytosanitaire |
| Copolymères (acrylo-) vinyliques | Évaporation de solvant | Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température |
| Homopolymères et copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique (PLA, PLGA) | Coacervation simple <i>Spray-drying</i> Évaporation - Extraction de solvant | Pharmacie Libération prolongée Administration parentérale de peptides |
| Lipides et cires minérales | | |
| Corps gras solides (esters, alcools, acides gras) | <i>Prilling</i> | Cosmétique |
| Glycérides | Solidification d'émulsion (<i>hot melt</i>) | Chimie Pharmacie |
| Cires (d'abeilles, de Carnauba, de Candelilla...) | <i>Spray-coating</i> | Libération prolongée ou déclenchée par élévation de température |
| Cires minérales | Procédé de coacervation en milieu supercritique | Stabilisation de matières actives Masquage de goût |

Tableau 1. Principaux matériaux enrobants utilisés dans les procédés physico-chimiques et mécaniques.⁸

I.2.4.a. Procédés physico-chimiques

La formation de la membrane des microcapsules peut être effectuée par des procédés physico-chimiques différents en fonction des solubilités, des conditions de précipitation et des propriétés thermiques des agents enrobants. Nous pouvons réaliser une coacervation simple ou complexe, précipiter un polymère sur la microgoutte et réaliser une gélification thermique d'émulsions.

Coacervation

La coacervation décrit le procédé de la séparation de phases au sein d'une solution pour désolvater un polymère. Le coacervat est une phase riche en polymère et pauvre en solvant. Lorsque l'on disperse la matière active dans un milieu qui contient des coacervats, la réduction de la solvation d'un polymère conduit à la précipitation de polymère sur la surface de microgouttes. Lorsque le coacervat est composé d'un seul polymère, la coacervation simple aura lieu tandis que si deux polymères coexistent dans le coacervat il s'agit d'une coacervation complexe. Le procédé de coacervation complexe peut être séparé en cinq étapes. (Figure 7)

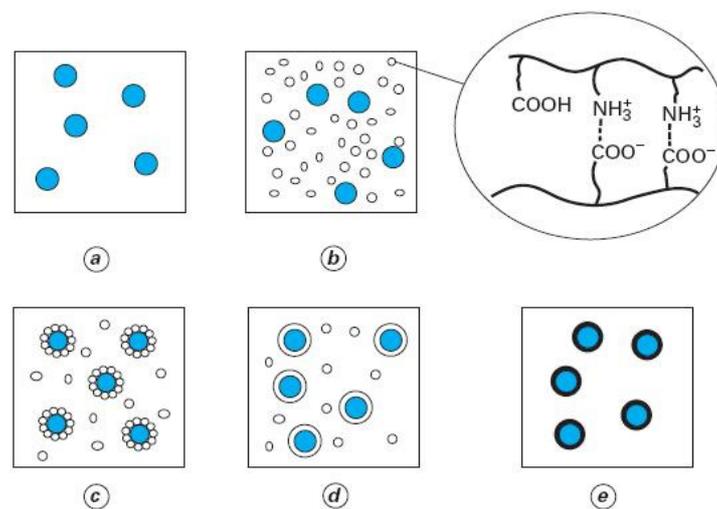


Figure 7. Réticulation interfaciale des microcapsules par coacervation complexe (procédé physico-chimique).⁸

Dans un premier temps, le produit à encapsuler (sous forme liquide ou solide) est dispersé dans une solution aqueuse contenant les deux polymères (phase a). Dans un deuxième temps, la coacervation est induite par un ajustement du pH de la solution, de façon que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second (phase b). L'attraction électrostatique des deux polyélectrolytes provoque l'apparition d'un coacervat mixte. Dans un troisième temps, les gouttelettes de coacervat formées viennent s'adsorber (phase c) à la surface de la matière active à encapsuler et former un enrobage continu (phase d). Finalement, cet enrobage est consolidé par réticulation (phase e) des macromolécules constitutives du coacervat.

Ce procédé de microencapsulation est utilisé par plusieurs équipes. Ryszka et al. ont préparé des microcapsules comprenant de la dalarelin en utilisant la coacervation complexe. Ils ont examiné la libération du médicament encapsulé dans le corps du rat. L'absorption du médicament sous forme de microcapsule est améliorée. La durée de la libération du médicament encapsulé est aussi prolongée pour réussir la libération prolongée.²³ Li et al.²⁴ ont fabriqué des microcapsules stables, élastiques et transparentes par la coacervation complexe. La structure compacte de la membrane des capsules permet de bloquer la diffusion de matières encapsulées vers le milieu externe.

Les microcapsules fabriquées avec ce procédé ont une taille variant de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres, dépendant de la taille de la microgoutte initiale, la vitesse d'agitation. Nous pouvons réussir le taux d'encapsulation jusqu'à 80%. Néanmoins, le choix de la matière à encapsuler est limité : Ce procédé ne permet principalement que l'encapsulation des matières lipophiles.

Evaporation et extraction de solvants

Cette méthode dépend de l'évaporation et l'extraction de solvants organiques qui dissolvent des polymères. Pour encapsuler les matières actives hydrosolubles, le procédé peut être divisé selon les étapes suivantes :

On prépare une solution aqueuse de matières actives hydrophiles à encapsuler et une autre solution organique dissolvant ou dispersant les polymères. Ensuite, on verse la solution aqueuse froide dans cette phase organique de façon à préparer une émulsion de type eau/huile(E/H). Puis, on ajoute cette émulsion dans la troisième solution aqueuse contenant l'agent tensioactif. Sous l'agitation mécanique, on peut disperser encore une fois l'émulsion E/H dans la troisième phase aqueuse et réaliser l'émulsion de type eau/huile/eau (E/H/E). Finalement, par l'agitation douce, le solvant des polymères dissous dans la phase organique diffusera dans la phase continue, induisant la précipitation du polymère et la formation de microsphères.

Ce procédé peut aussi s'adapter à l'encapsulation des matières actives hydrophobes. La différence est la préparation initiale d'une seule solution organique de polymère contenant le principe actif dissous ou dispersé, au lieu des préparations de la solution organique et la solution aqueuse séparément pour l'encapsulation des matières actives hydrosolubles.

Ce procédé permet la fabrication de microparticules qui ont une taille comprise entre 0,5 et 200 μm . La taille des microparticules varie en fonction des conditions opératoires telles que la vitesse d'agitation mécanique, la viscosité de la phase dispersante, la tension de surface entre les phases différentes ainsi que la concentration des agents tensioactifs. On peut obtenir un rendement de l'encapsulation proche de 100% tandis que la teneur maximale en matière active (en masse) est de l'ordre de 30% à 40 %. Ce procédé a plusieurs avantages : facilité de la mise en place, équipement simple, haut rendement et recyclage des phases évaporées. Cependant, il y a aussi quelques défauts. Dès le début du procédé, le solvant organique se partage à l'interface entre les matières actives et la phase continue. Des traces non négligeables de solvant organique peuvent se trouver sur le contour des microsphères après l'évaporation. Donc une étape permettant d'enlever ces résidus est souvent nécessaire mais complique le procédé.

Gélification thermique

Le procédé de microencapsulation par gélification thermique repose sur la fusion et la solidification du matériau enrobant les matières actives. Le matériau d'enrobage, souvent des lipides, doit avoir un point de fusion bas et être thermolabile. On procède comme suit : on maintient la température de la cuve supérieure à celle de fusion du matériau d'enrobage. Les matières actives sont dissoutes ou dispersées dans le milieu comprenant le matériau d'enrobage fondu par l'agitation mécanique. Puis un refroidissement brutal du milieu, souvent par l'ajout d'une phase dispersante à basse température, déclenche la solidification des microsphères. Les microsphères obtenues suivant ce procédé ont une taille de 30 μ m à 300 μ m. Elles ont une teneur en matière active de l'ordre de 20 %. Ce procédé est généralement utilisé au sein du laboratoire. Il est intéressant que l'encapsulation se fasse à une température ambiante égale ou inférieure au point de fusion des polymères lorsque les matières actives à encapsuler sont très fragiles. L'inconvénient réside en l'instabilité de morphologie, des formes cristallines non souhaitées et l'altération physique des microsphères au cours du refroidissement.

I.2.4.b Procédé mécanique

Le procédé mécanique de l'encapsulation repose sur la nébulisation de la formulation, ou l'enrobage de microparticules suspendant en lit fluidisé, ou l'extrusion du mélange de matière active et l'agent enrobant. La formulation des matières sera pulvérisée de sorte que la matière active soit encapsulée.

Nébulisation/séchage

Le procédé nébulisation/séchage permet de transformer une formulation liquide initiale en une microparticule sèche. La formulation liquide est composée d'une phase de matière active sous formes différentes (solution, émulsion, dispersion de particules solides) et une autre phase de la solution de l'agent enrobant. Il y a généralement quatre étapes essentielles dans ce procédé.

- diffusion de la phase liquide (nébulisation) pour former un aérosol ;
- mise en contact de l'aérosol avec un flux d'air, porté à une température contrôlée ;
- séchage rapide de l'aérosol pour former des microparticules solides ;
- séparation et collection de la poudre de microparticules et de l'air contenant le solvant vaporisé.

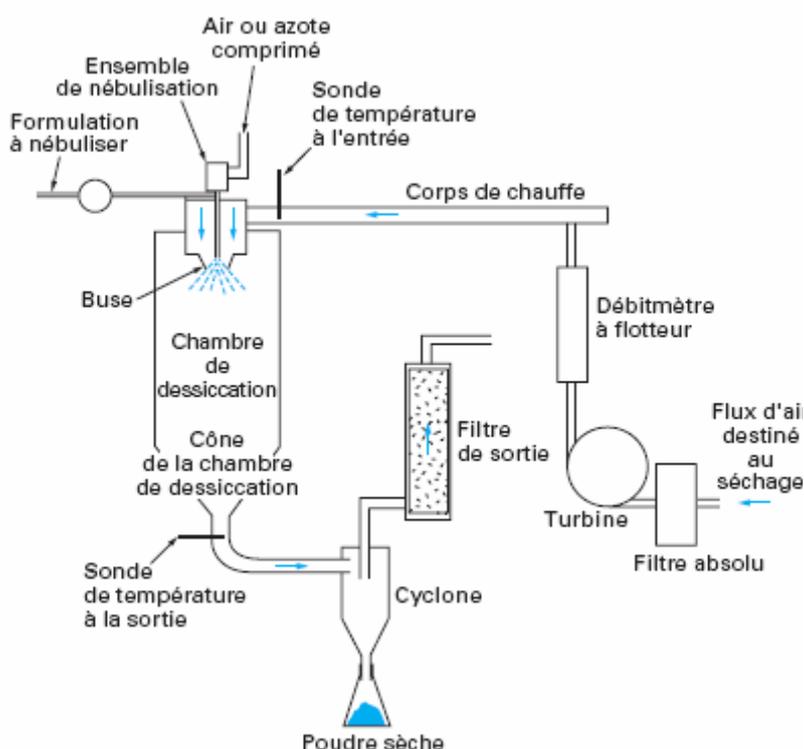


Figure 8. Le système de microencapsulation mécanique Nébulisation/Séchage.⁸

Le schéma (Figure 8) montre un dispositif complet pour la microencapsulation de façon mécanique (Nébulisation/séchage). La formulation comprenant la matière active et la matière enrobant passe par une buse au sommet de ce dispositif. En traversant cette buse, la formulation est nébulisée en microgouttes par une atomisation pneumatique ou ultrasonique ou par une buse rotative. Les microgouttes sortent de l'orifice de la buse et descendent dans la chambre de dessiccation, où elles sont mises en contact avec un flux d'air filtré et chauffé. Le solvant est évaporé et emporté par l'air. Les microparticules ainsi formées sont récupérées au fond de cette chambre. La formulation utilisée dans ce dispositif peut être aqueuse ou organique. Pour une raison de sécurité environnementale, le flux d'air contenant le solvant

organique volatile doit passer par le cyclone avant l'évacuation. Le solvant est souvent recueilli et recyclé dans ce procédé.

Li et al. ont appliqué ce procédé de nébulisation/séchage pour encapsuler l'ibuprofène, une matière active non-hydrosoluble, dans une microcapsule en gélatine.²⁵ Les effets des conditions d'encapsulation, la propriété de la gélatine sur la solubilité de l'ibuprofène et la masse maximum d'éthanol encapsulé dans la gélatine sont évalués. L'encapsulation d'ibuprofène de cette façon permet des expériences in vitro afin d'examiner la dégradabilité de capsules et des expériences in vivo chez le rat afin d'examiner la pharmacocinétique du médicament.

Deux configurations différentes sont appliquées dans ce dispositif : co-courant et contrecourant. Dans le premier cas, le flux d'air destiné au séchage passe dans la même direction que celle du passage de microgouttes dans la chambre de dessiccation. Cependant, le dispositif contre-courant permet aux microgouttes sortant de la buse d'avoir une vitesse initiale et une trajectoire opposée au flux d'air. La taille de microparticules dépend beaucoup de la configuration. Dans le cas co-courant, la taille de microparticules obtenue est de 1µm à 20 µm, mais la taille des microparticules augmente entre environ 50 et 200 µm au séchage contrecourant, car celles-ci résultent alors de l'agrégation de plus petites particules. Le taux d'encapsulation est limité à environ 40% en masse et le rendement de la production varie entre 80 et 98%. Ce procédé est utilisé dans les laboratoires, mais est aussi facilement industrialisable, à un coût relativement faible. Grâce à une température de chambre de dessiccation très inférieure à celle d'entrée de la buse, ce procédé peut facilement être appliqué aux matières thermostables et thermolabiles. Cependant une grande partie de la substance active peut résider à la surface de la particule et ce procédé n'est pas souvent utilisé pour encapsuler les substances actives facilement contaminables.

Enrobage en lit fluidisé

Le procédé de l'enrobage permet de réaliser la production de microcapsules en lit fluidisé. L'enrobage comprend trois étapes. D'abord, la poudre de particules est pulvérisée et fluidisée par l'air. Ensuite, le matériau enrobant est pulvérisé sur les particules suspendues. Enfin, le séchage et l'enrobage par film sont effectués.

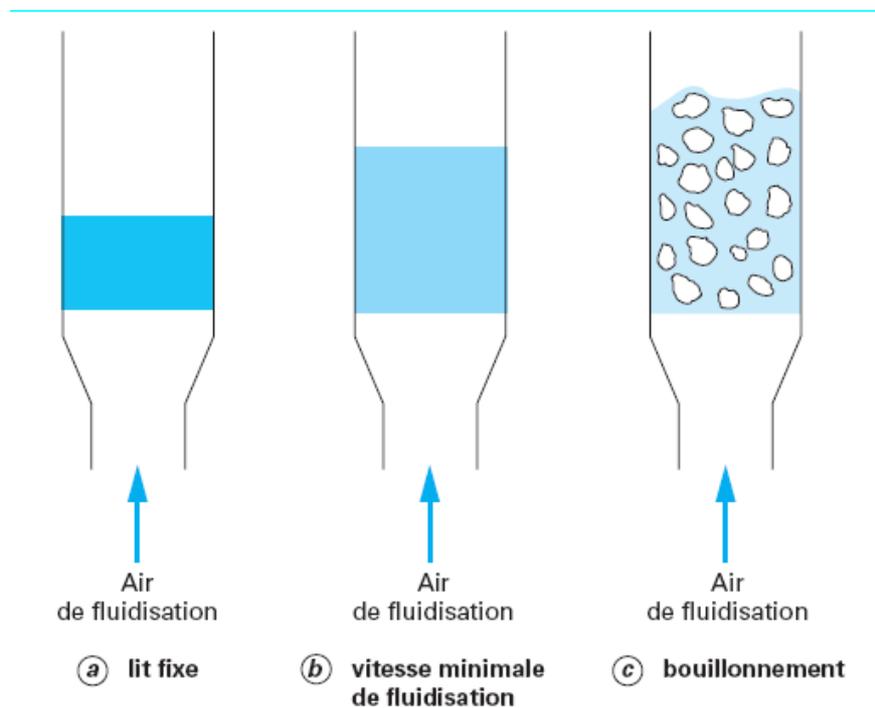


Figure 9. Trois états différents de la substance active à encapsuler en lit fluidisé.⁸

La substance active est mise au fond perforé de la chambre du dispositif de lit fluidisé et traversée de bas en haut par un flux d'air. L'état de la substance à encapsuler dépend de la pression différentielle entre le fond et le sommet de la chambre. La pression différentielle Δp est contrôlée par la vitesse du flux d'air. On définit la vitesse minimale V_{\min} de fluidisation comme la vitesse de l'air à partir de laquelle la force exercée par le flux d'air sur chaque particule est égale à son poids (Figure 9 b). Cependant, Δp reste au plateau quand la vitesse de l'air continue à augmenter, jusqu'à V_{\max} où le transport de la matière active aux filtres

supérieurs du lit fluidisé est observé. Pour obtenir un enrobage efficace avec un rendement de production élevé, on doit calibrer la vitesse de l'air dans le lit fluidisé entre la vitesse minimale de fluidisation V_{\min} et la vitesse maximale V_{\max} .

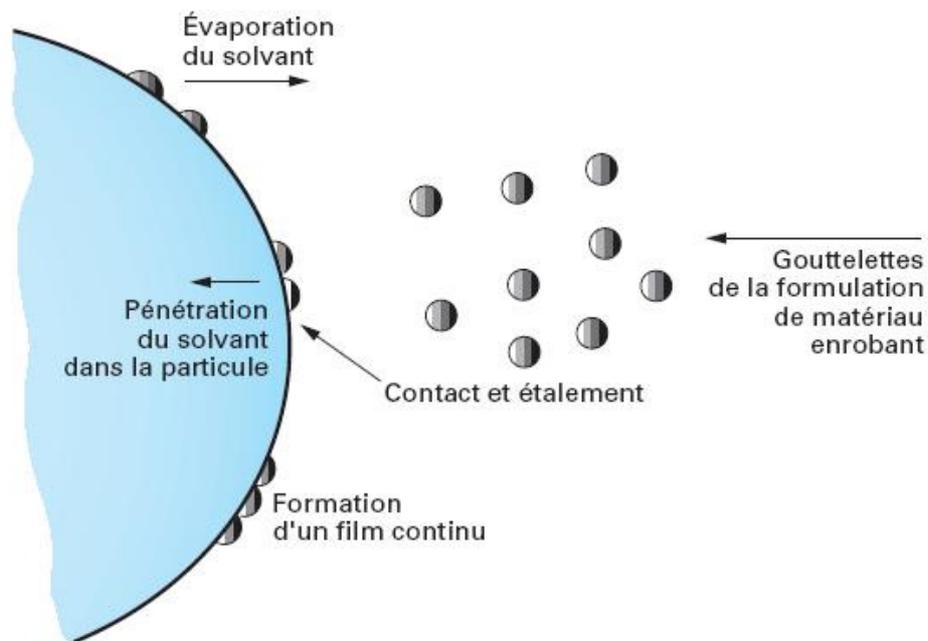


Figure 10. Schéma de formation d'un film d'enrobage par spray-coating.⁸

Les solutions pulvérisées de matériau enrobant qui vont rencontrer les particules en suspension dans le lit fluidisé sont des solutions ou des dispersions aqueuses ou organiques de polymères. Une fois que les petites gouttes sont mises en contact avec des particules à encapsuler, elles peuvent soit s'étaler sur la surface de la goutte puis se sécher par évaporation du solvant, soit éventuellement pénétrer dans la particule, de manière à former un film autour de la particule (Figure 10).

Ce procédé de la microencapsulation repose sur deux aspects de paramètres: ceux du séchage et celles de la pulvérisation. Les paramètres liés au séchage sont le volume d'air de fluidisation, la température de l'air et le degré d'humidité. Ils conditionnent la vitesse d'évaporation du solvant qui ne doit pas être trop rapide car cela entraînerait un film mal formé. Mais l'évaporation ne doit pas être trop lente pour éviter les agrégats des particules en suspension. Les paramètres concernant la pulvérisation sont la concentration de la

formulation liquide pulvérisée, le débit de la formulation, et la taille des gouttes formées. La concentration varie généralement entre 10 et 30 % en rapport de masse pour éviter l'agglomération. La taille de la goutte de matériau enrobant doit être au moins dix fois plus petit par rapport à la taille des particules en suspension, en vue de faciliter l'étalement sur les particules. En lit fluidisé, l'épaisseur des films d'enrobage déposés sur des particules est généralement comprise entre quelques micromètres et 20 μm . Le taux d'encapsulation est généralement compris entre 60 et 90 %. Ce procédé a les avantages d'une capacité de production plus élevée, une durée de fabrication courte, et un coût de revient faible. Cependant, les particules encapsulées obtenues ont souvent une grande polydispersité.

Gélification et congélation

La gélification de gouttes est basée sur la formation d'une solution, dispersion ou émulsion de matière active dans une solution aqueuse de polymères capables de former des gels sous une action extérieure, physique ou chimique (Figure 11). Les matières actives (protéine, cellule) sont encapsulées dans ce dispositif. Par exemple, une solution aqueuse d'alginate de sodium comprenant les cellules hépatiques dispersées produit des gouttelettes après avoir traversée une buse vibrante. Ces gouttes se solidifient dans une phase aqueuse gélifiante contenant du chlorure de calcium, afin d'encapsuler des cellules dans une microsphère.³

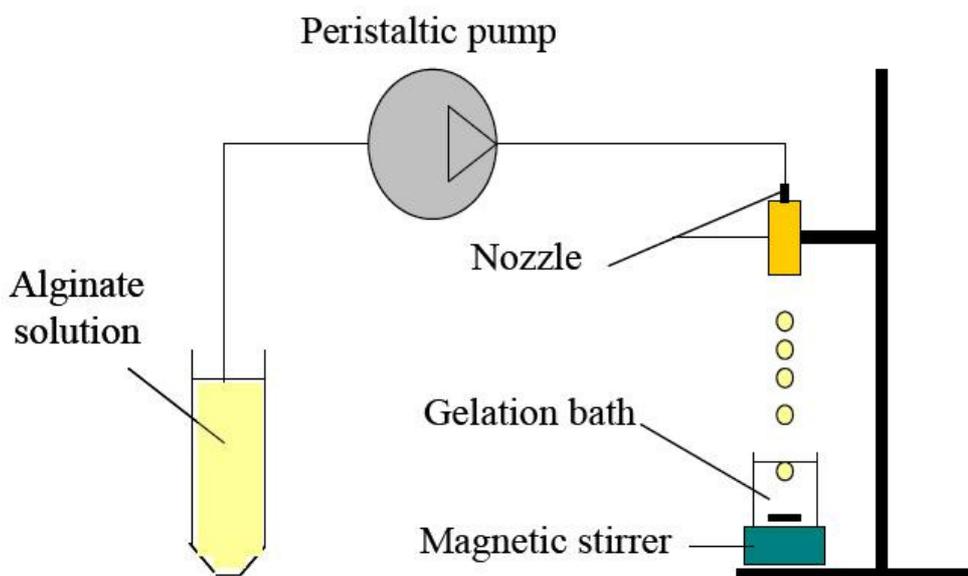


Figure 11. Schéma de la gélification de gouttes.²⁶

La congélation suit presque le même procédé de créer les gouttes que la gélification à deux différences : une est de faire intervenir un matériau enrobant de type corps gras, glycéride ou cire à point de fusion relativement bas, compris entre 50 °C et 120 °C. Une solution fondue comprenant les matières actives et le matériau enrobant doit être préparée. Une autre différence est que la baisse de température entraîne l'encapsulation pendant la chute des gouttes sortant de l'orifice de la buse vibrante.

La gélification et la congélation sont deux procédés accessibles au stade du laboratoire. La parallélisation permet aussi l'application des ces procédés au stade industriel. Les diamètres des microparticules obtenues ont des diamètres compris entre 200 µm et 800 µm. Le taux d'encapsulation reste généralement compris entre 10 % et 30 %. Les inconvénients consistent au bouchage de la buse, la gamme limitée de taille et le taux d'encapsulation faible.

I.2.4.c Procédés chimiques

Réticulation interfaciale en émulsion

La réticulation interfaciale en émulsion est une réaction chimique qui permet de créer in situ une membrane réticulée à partir de monomères autour de gouttes d'une émulsion. La réaction se déroule à l'interface entre la phase dispersée et la phase continue. Dans l'émulsion, chaque phase contient un type de monomère. Ce procédé peut être appliqué aux matières actives aqueuses ou organiques. Dans le cas d'une matière active hydrosoluble, le procédé se déroule comme les processus suivants (Figure 12) : D'abord, préparation d'une solution contenant la matière active et un monomère A hydrosoluble, dans l'eau distillée; ensuite, formation d'une émulsion E/H de la phase aqueuse dans une phase organique; puis, addition dans la phase organique d'un second monomère B organosoluble ; enfin, réaction des deux monomères aux interfaces huile/eau, où ils sont diffusés, pour former une membrane polymère. La méthode peut s'appliquer à des solutions de matières actives organiques. Dans ce cas, nous pouvons réaliser la formation d'une membrane en créant une émulsion H/E au lieu d'E/H et en suivant

le même processus. Les paires des monomères souvent utilisées pour l'encapsulation sont synthétisées sur le Tableau 2.

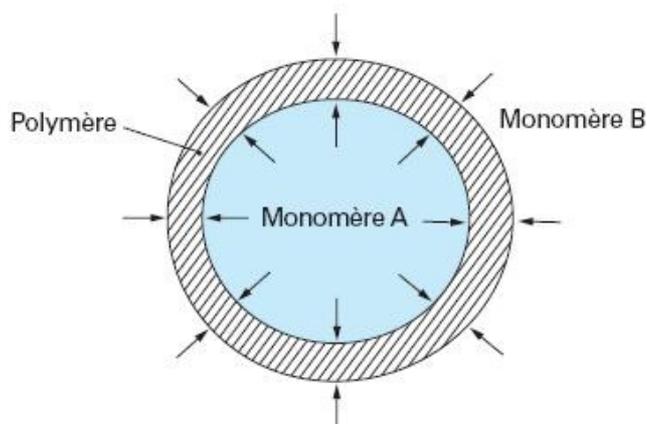


Figure 12. Formation de membrane par réticulation interfaciale.

Dans ce procédé, on obtient des capsules ayant des diamètres compris entre environ 0,5 μm et 100 μm . La formulation des matières utilisées dans ce procédé repose sur la nature des monomères, la nature et la concentration des tensioactifs, les propriétés du solvant organique ou aqueux. Les caractéristiques finales des microcapsules dépendent des paramètres de l'agitation (vitesse, temps, type de mobile), qui conditionnent la taille de microcapsules et la distribution de taille, et dépendent aussi de la vitesse d'alimentation des deux monomères, qui contrôle l'homogénéité de la membrane polymère et la distribution des masses moléculaires de cette membrane.

Les inconvénients principaux de la réticulation interfaciale consistent dans des réactions chimiques inattendues entre la matière active et les monomères dans une même phase, ainsi qu'à la solubilité de la matière active dans les solvants organiques ou aqueux. De ce fait, le taux d'encapsulation est réduit.

| Monomère A | Monomère B | Polymère formé | Application |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------|
| L-lysine | Chlorure de téréphtaloyle | Polyamide | Biomédical |
| Pipérazine | Chlorure de téréphtaloyle | Poly(téréphtaloylpipérazine) | Biomédical |
| 1,6-Hexaméthylènediamine | Chlorure de téréphtaloyle | Poly(téréphtalamide) | Biomédical |
| 1,6-Hexaméthylènediamine | Méthylène-diisocyanate | Polyurée | Vétérinaire |

Tableau 2. Des monomères utilisés pour la réticulation interfaciale en émulsions

Réticulation en dispersion

La microencapsulation peut se dérouler par le procédé de réticulation en dispersion. Les microparticules se font à partir d'une phase homogène initiale comprenant les monomères et les matières actives mais sans émulsion. Les monomères utilisés dans les procédés chimiques de la réticulation en dispersion sont récapitulés dans le Tableau 3.

La réaction des radicaux avec le monomère entraîne la formation des oligomères en croissance dans la phase continue. Puis les oligomères précipitent pour donner des agrégats qui sont stabilisés par des molécules tensioactives ajoutées. Ces agrégats constituent les nucléus, absorbent du polymère et donnent les microparticules finales, dont la taille est comprise entre 1 μm et environ 15 μm (Figure 13).

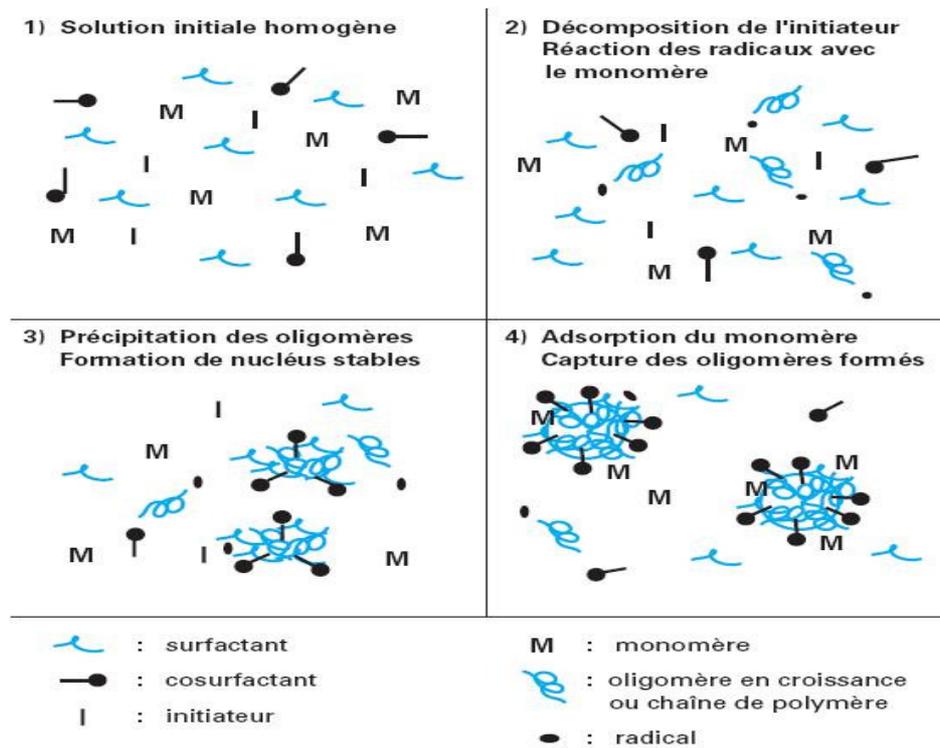


Figure 13. Mécanisme de la réticulation en dispersion en quatre étapes successives. ⁸

| Monomère | Polymère formé | Applicaiton |
|-------------------------|-------------------------------|----------------|
| Cyanoacrylate de butyle | Poly(cyanoacrylate de butyle) | Pharmaceutique |
| Cyanoacrylate d'hexyle | Poly(cyanoacrylate d'hexyle) | Pharmaceutique |
| Méthacrylate de méthyle | Poly(méthacrylate de méthyle) | Cosmétique |

Tableau 3. Monomères utilisé dans les procédés chimiques de la réticulation en dispersion.

I.2.5 Conclusion

Les procédés conventionnels de la fabrication de microgouttes ou microémulsion permettent un grand rendement de produit. Mais ces procédés rendent difficile la calibration de la taille de chaque microgoutte, ceci à cause de la contrainte de cisaillement incontrôlable appliquée sur les gouttes (Figure 14). Les microcapsules fabriquées avec les procédés en émulsion ont une large dispersion de taille. Pour améliorer l'homogénéité des microcapsules, la technologie microfluidique sera appliquée à créer des systèmes microfluidiques afin de calibrer la formation de goutte et la fabrication de microcapsules.

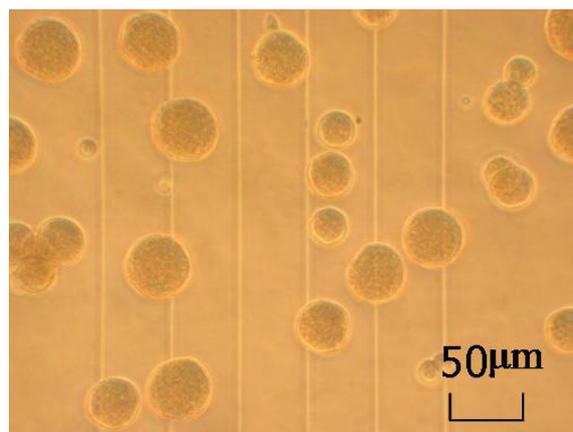


Figure 14. Les microcapsules de tailles dispersées.²⁷

I.3 La miniaturisation et la microfluidique

Malgré de nombreux avantages pour les produits encapsulés, les procédés traditionnels d'encapsulation nécessitent un grand investissement au niveau de la chaîne de fabrication. Cependant, depuis quelques années, la miniaturisation attire bien des intérêts scientifiques. Les progrès considérables effectués dans ce domaine ont fourni les possibilités de réduire la taille des systèmes, tels que les systèmes mécaniques, fluidiques, thermiques... etc. Cette réduction à une taille inférieure à 1 millimètre aboutit, depuis quelques années, à un nouveau champ d'étude: les MEMS (Micro Electro-Mechanical Systems). Maintenant, presque tous les domaines sont concernés par les MEMS. La technologie des MEMS a pour objectif la miniaturisation des systèmes intégrés. Le développement rapide de la technologie MEMS nécessite aussi de mieux comprendre l'écoulement de fluides à l'échelle du micromètre, ce qui a donné naissance à une nouvelle discipline : la microfluidique.

On peut définir la microfluidique comme la science et la technologie des systèmes d'écoulement dont au moins l'une des dimensions caractéristiques est de l'ordre de quelques micromètres. A cette échelle, certaines propriétés physicochimiques de fluides peuvent devenir importantes, alors qu'elles sont négligeables à plus grande échelle. C'est le cas notamment des phénomènes capillaires ou électriques.

I.3.1 Intérêts de la miniaturisation

La miniaturisation des instrumentations permet d'augmenter la surface de contact des réactifs dans un système polyphasique grâce à une augmentation des rapports surface/volume. Ceci est très utile quand on doit manipuler des substances actives en quantité infime. Par exemple, dans le cas d'analyse ADN, le volume nécessaire pour une réaction varie de quelques microlitres²⁸ à quelques centaines de nanolitres²⁹. Dans un système microfluidique, la durée de l'analyse et le volume de chaque échantillon sont réduits de façon importante.

En résumé, la miniaturisation permet de réduire la taille des dispositifs, de diminuer le volume nécessaire des réactifs et d'accélérer le processus d'analyse.

I.3.2 Problèmes liés à la miniaturisation

La miniaturisation entraîne une réduction des dimensions caractéristiques des instruments. Les problèmes typiques à l'échelle microscopique deviennent évidents. L'étanchéité des systèmes est difficile à contrôler. La miniaturisation entraîne des problèmes liés à la connexion des microsystèmes. Si les dimensions des microcanaux sont trop petites, il est d'autant plus difficile de les relier entre eux sans fuite. La réduction de taille entraîne inévitablement une augmentation des pertes de charges par frottement pour véhiculer les liquides. La dimension caractéristique entraîne un autre problème : le bouchage des systèmes. Le passage de réactifs et la formation de résidus chimiques d'une réaction peuvent entraîner un encrassement progressif des microcanaux. Ceux-ci ont donc une durée de fonctionnement limitée qui peut varier selon la pureté des produits organiques utilisés.

I.3.3 Réalisation de microcanaux par photolithographie douce et moulage

La lithographie douce est une technologie souvent utilisée pour la réalisation des microcanaux. Le PDMS (polydiméthylsiloxane) est un polymère siliconé. Mélangé avec le réactif solidifiant, le PDMS se solidifie quand il est exposé à la chaleur, dans un four par exemple. Les microcanaux en PDMS sont faciles à fabriquer rapidement, souvent en moins de 4 heures. Ils permettent aussi de réussir facilement l'observation optique. Nous décrirons la technique de la fabrication de canaux en PDMS, qui sera utilisée dans cette thèse.

I.3.3.a Microcanaux en PDMS

Le PDMS est un polymère comportant à la fois des liaisons Si-O et Si-C. La chaîne polysiloxane forme une colonne vertébrale extrêmement flexible, mobile et ouverte, supportant une substitution symétrique de groupements méthyles. Ces groupements forment un arrangement régulier apolaire qui confère au PDMS un caractère hydrophobe. Sa faible énergie de surface diminue les phénomènes d'adhésions moléculaires et cellulaires. Il offre un contact conforme avec un substrat silicium, un démoulage facile et une déformation

facilement contrôlable. Les microcanaux en PDMS sont donc facilement réalisables par moulage. Dans de nombreux cas, le moule est une réplique négative des canaux obtenue par lithographie douce à l'aide d'une résine SU-8.^{30 31} Cette technique permet la réalisation de motifs au-dessus de 5 μm . Un mélange de silicone et de durcisseur est déposé sur le moule en silicium, réticulé, puis démoulé. La plaque de PDMS microstructurée est alors percée avec un emporte-pièce aux extrémités des canaux afin de permettre l'insertion future des connectiques pour l'entrée et la sortie des fluides. Les canaux ainsi obtenus sont fermés par une plaque de verre. L'assemblage se fait par simple mise en contact après oxydation de surface dans une chambre plasma ou un ozoneur³². La technologie PDMS est peu onéreuse et facile à mettre en œuvre. C'est pourquoi cette technique est adoptée pour les réalisations effectuées dans cette thèse. Des canaux entièrement en PDMS et donc de propriétés de mouillage identiques sur les quatre parois ont été réalisés en recouvrant la plaque de fermeture des canaux d'une fine couche de PDMS.

Pour la fabrication des canaux qui ont une épaisseur supérieure à 500 μm , Il est difficile de réaliser le moule en une seule fois par lithographie. Pour réaliser un moule de grande épaisseur, on peut répéter la lithographie sur un même support de silicium plusieurs fois. De cette manière, on peut réaliser plusieurs épaisseurs différentes sur un seul moule. Le PDMS offre de multiples possibilités d'intégration de composants qui permettent de contrôler les écoulements. Par exemple, Ismagilov et al.³³ utilisent une structure tridimensionnelle de canaux croisés en PDMS et dirigent l'écoulement des fluides par pressions externes. Kim et al.³⁴ proposent une micropompe en PDMS actionnée par effets thermopneumatiques et pouvant être insérée dans les micropuces. Aussi, il est possible de recouvrir la lame de verre servant à fermer les canaux de motifs de l'alliage indium/tin/oxyde (ITO). Connectés à un générateur de tension, ceux-ci servent d'électrodes et permettent de générer un champ électrique au sein des fluides qui circulent dans les canaux avec lesquels ils sont en contact.³⁵

I.3.4 Caractéristiques clés de la microfluidique

Pour un dispositif à l'échelle du micromètre, certains effets par rapport à la diminution de la dimension ne peuvent pas être ignorés. De nombreux phénomènes microfluidiques sont observés dans des systèmes miniaturisés. Nous allons par la suite présenter quelques notions et quelques phénomènes caractéristiques de la microfluidique.

I.3.4.a Nombre de Reynolds

Le nombre de Reynolds (Re) est un nombre sans dimension utilisé en mécanique des fluides. Il représente le rapport des forces inertielles sur les forces visqueuses (Équation 1)

$$Re = \frac{\rho VL}{\eta} = \frac{VL}{\nu}$$

Équation 1. Définition du nombre de Reynolds (Re). ρ est la masse volumique du fluide ; V est la vitesse du fluide ; L est la dimension caractéristique du canal ; η est la viscosité dynamique du fluide ; et ν est la viscosité cinématique du fluide : $\nu = \eta/\rho$.

Dans un canal microfluidique, la vitesse de l'écoulement est de l'ordre de 0,01 m/s à 1 m/s. Pour un canal de dimension caractéristique de 100 μm et de l'eau, le nombre de Reynolds varie de 0,1 à 100 et le régime est laminaire. Dans nos manipulations sur des systèmes où le rapport largeur/profondeur est très grand (10), on rencontre un écoulement laminaire stable (Figure 15).

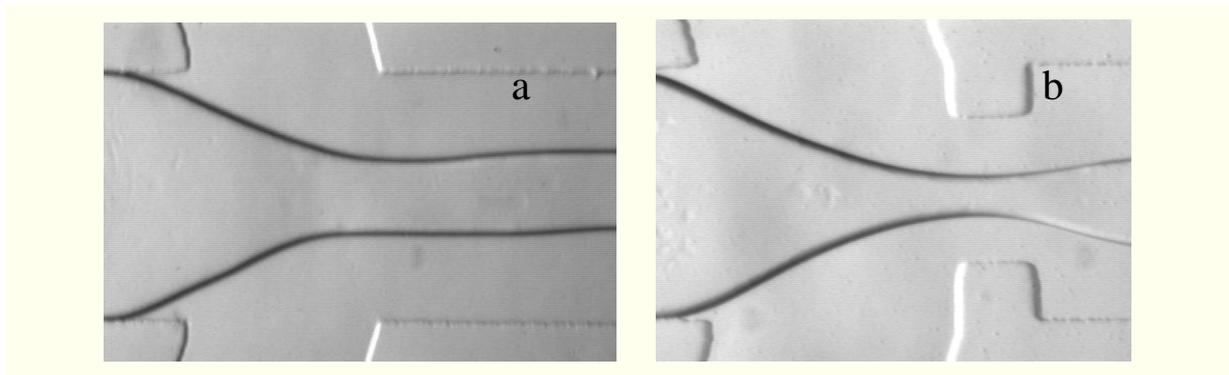


Figure 15. Laminarité de l'écoulement diphasique dans deux canaux différents. Le système diphasique utilisé : solution de 20% HSA aqueuse comme phase dispersée et huile de silicone comme phase continue. (a) L'écoulement laminaire stable dans un canal sans rétrécissement ; (b) L'écoulement laminaire stable dans un canal avec un rétrécissement à l'entrée de l'aval du canal.

I.3.4.b Tension de surface

La tension de surface est la tension qui existe à la surface de séparation de deux milieux. Elle est liée à l'interaction intermoléculaire existant entre les surfaces. Elle correspond à l'énergie qu'il faut fournir pour augmenter la surface de l'interface. Dans cette thèse, des systèmes diphasiques liquide-liquide avec une tension de surface très faible sont utilisés. (par exemple, 0,006N/m à 25°C pour HSA/Dragoxat).

I.3.4.c Mouillage de surface

Lorsqu'une goutte de liquide est déposée sur une surface solide, l'étalement de cette goutte peut être observé. Le mouillage d'un liquide sur un solide est le degré d'étalement du liquide sur ce solide. La forme de la goutte est déterminée par la comparaison des forces de cohésion du liquide et des forces d'adhésion solide/liquide. La configuration de forme d'une goutte s'établit d'après l'équilibre entre des surfaces de contact.

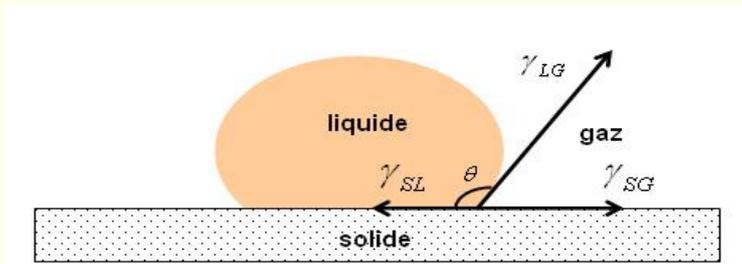


Figure 16. L'angle de contact et l'énergie de surface aux différentes interfaces.

Le mouillage est souvent quantifié par un angle de contact. En fait, une goutte de liquide déposée sur une surface solide sous un gaz permet l'existence de trois interfaces : Solide/Liquide (S/L), Solide/Gaz (S/G) et Liquide/Gaz (L/G) (Figure 16). Chaque interface a sa propre énergie de surface γ_{SL} , γ_{SG} et γ_{LG} respectivement. La relation entre elles est donnée par l'équation de Young.

$$\cos(\theta) = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}}$$

En fonction de l'angle de contact, on peut distinguer le mouillage d'un liquide sur une certaine surface solide. Le liquide est mouillant si $\theta < 90^\circ$ et le liquide est non-mouillant si $\theta > 90^\circ$. D'après l'équation de Young, on peut voir que le mouillage d'un certain liquide dépend de la compétition entre γ_{SL} et γ_{SG} .

Afin de mieux contrôler un écoulement diphasique ou la formation de gouttes dans un système microfluidique, il est nécessaire de modifier les propriétés de surface des parois des canaux. Nous pouvons modifier la rugosité de la paroi ou la recouvrir d'une couche hydrophobe ou hydrophile pour contrôler l'étalement d'un liquide³⁶. Une autre possibilité est de changer l'hydrophilie de façon chimique en substituant les groupements hydrophobes par des groupements hydrophiles par exemple.³⁷ L'ajout de surfactant, comme SPAN 80, dans le liquide peut changer de l'angle de contact de façon importante.

I.4 Fabrication des microgouttes dans un système microfluidique

La fabrication microfluidique de gouttes de l'échelle du micromètre se déroule principalement dans deux géométries : la géométrie en jonction T et la géométrie en croix. (Figure 17).

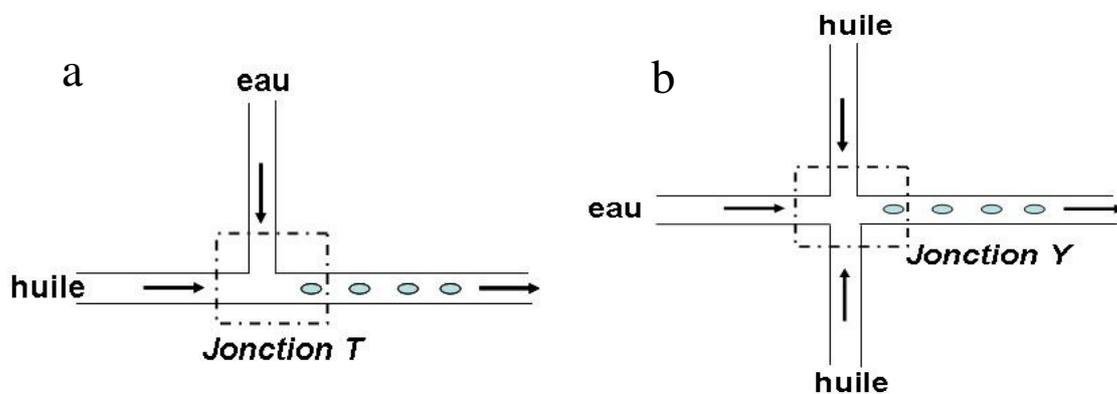


Figure 17. Formation des microgouttes dans le système microfluidique en jonction T (image a) et en croix (image b).

En appliquant des pressions différentes sur les fluides immiscibles, on peut observer la formation de gouttes. Trois types de paramètres contrôlent la formation des gouttes: les propriétés physico-chimiques des solutions ; la géométrie du canal ; et le débit ou la pression dans chaque branche des canaux. Pour faciliter la formation de gouttes dans un système microfluidique, il faut choisir deux phases qui ont des solubilités différentes, c'est-à-dire une phase hydrosoluble et une autre organique. Par exemple, quand nous avons fait des expériences avec deux phases hydrosolubles, le glycérol et une solution d'alginate, un écoulement laminaire sans formation de gouttes est observé.

I.4.1 Formation de microgouttes dans des microcanaux en jonction T

In 2001, Thorsen et al. ont présenté un canal en géométrie T.³⁸ Dans une jonction en T (Figure 18), la phase dispersée est injectée perpendiculairement à l'écoulement de la phase continue. Même si le nombre de Reynolds est petit dans ce test, l'interaction entre les deux fluides et la mobilité de la zone où les deux phases se rencontrent rendent l'écoulement non-linéaire. La compétition entre la tension de surface et la contrainte de cisaillement entraîne l'instabilité de la phase dispersée, et conduit à la formation de gouttes. Les résultats expérimentaux de la taille de gouttes sont comparés avec des résultats calculés en Figure 19. Dépendant de la pression différentielle entre la phase huileuse et la phase aqueuse, divers régimes sont observés en aval de la zone de rencontre de deux phases. Quand la pression de l'huile est beaucoup plus grande que celle de l'eau, l'écoulement de l'eau ne peut pas pénétrer dans la jonction T. Il n'y a que la phase huileuse qui s'écoule en aval de la jonction T. Quand la pression de l'eau dépasse une valeur critique, des gouttes monodisperses se forment. Dans cet état-là, un ajustement du débit de l'eau peut changer la taille des gouttes fabriquées. Quand la pression de l'eau devient comparable à celle de l'huile, des microgouttes sont générées sous forme d'un collier, avec un petit col connectant les gouttes voisines. Une pression encore plus grande entraîne le passage à l'écoulement laminaire.

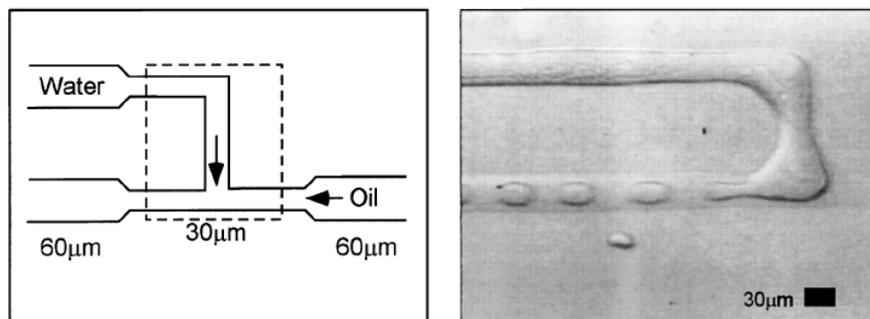


Figure 18. Formation des gouttes de l'ordre du micromètre dans un système en jonction T.³⁸ La phase dispersée (eau) est introduite dans le canal latéral tandis que la phase continue (huile) est injectée dans le canal central. La photo est prise dans la zone de formation de gouttes.

La taille de microgouttes est estimée par l'équilibre entre la tension interfaciale et la contrainte de cisaillement.

$$r \sim \frac{\sigma}{\eta \dot{\gamma}}$$

Équation 2. Estimation de taille de gouttes. r est le rayon d'une microgoutte. σ est la tension interfaciale entre les deux fluides, η est la viscosité dynamique de la phase continue tandis que $\dot{\gamma}$ est le taux de cisaillement.

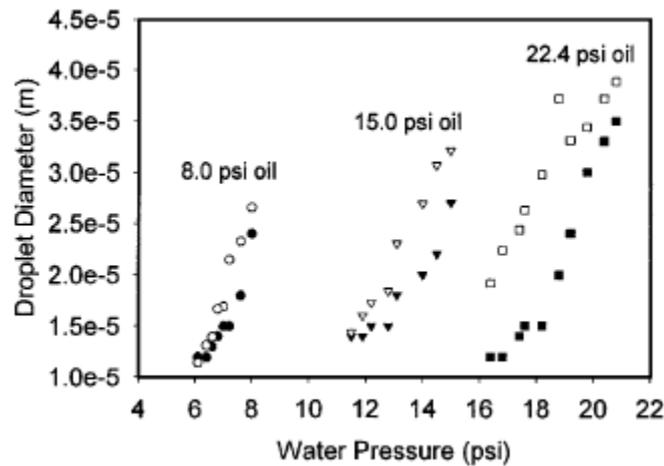


Figure 19. Les diamètres des gouttes en fonction des pressions de la phase dispersée (eau) sur trois pressions différentes de la phase continue (huile/surfactant).³⁸ Les points blancs représentent les résultats calculés par l'Équation 2 tandis que les points noirs correspondent aux résultats expérimentaux.

Nguyen et al. ont examiné la morphologie, la taille et la fréquence de la formation de microgouttes par laser (Figure 20) dans un système microfluidique³⁹ en fonction de la concentration de détergent dans l'eau distillée, ce qui change la viscosité de la phase dispersée et la tension interfaciale entre la phase dispersée et la phase continue. La taille de gouttes peut être déduite de l'équilibre entre la force de traînée et la tension interfaciale (Équation 3). Cette équation montre que le diamètre d'une goutte est directement proportionnelle à la racine

carrée de la tension interfaciale ($D_g \propto \sqrt{\sigma}$) mais en inversement proportionnelle à la vitesse de la phase continue ($D_g \propto 1/U_c$). La formation de microgouttes se fait quand la force de traînée exercée par la phase continue dépasse de la force de rappel due à la tension de surface. Ainsi, l'accroissement du débit de la phase continue ou la diminution de la tension interfaciale facilite la formation régulière de microgouttes et accroît la fréquence de la formation (Équation 4). Cette équation montre que la fréquence f est proportionnelle à U_c^4 ($f \propto U_c^4$), mais inversement proportionnelle à $\sigma^{\frac{3}{4}}$ ($f \propto \sigma^{-\frac{3}{4}}$). Les résultats expérimentaux confirment ces conclusions. Le système microfluidique en géométrie multi-T est utilisé pour améliorer l'efficacité de la production de gouttes. (Figure 21)

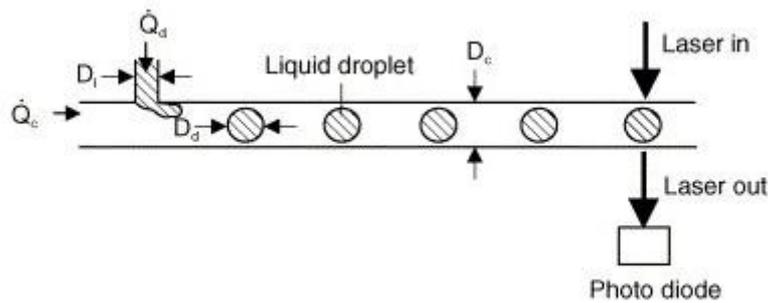


Figure 20. L'examen laser des microgouttes formées dans une géométrie T.³⁹

$$D_g = 2 \sqrt{\frac{C_S}{C_D} D_i \frac{\sigma}{\rho_c U_c^2}}$$

Équation 3. C_D , C_S , D_i , σ , ρ_c , U_c sont le coefficient de la force de traînée et le coefficient de tension interfaciale, le diamètre de l'entrée d'injection, la tension interfaciale, la masse volumique et la vitesse de phase portante respectivement.

$$f = \frac{3\lambda D_c^2}{16((C_s/C_D)D_i)^2} \frac{\rho_c^{\frac{3}{2}} U_c^4}{\sigma^{\frac{3}{4}}}$$

Équation 4. f , λ , C_D , C_S , D_i , D_c , σ , ρ_c , U_c sont la fréquence de la formation des gouttes, le rapport des débits ($\lambda = Q_{\text{disperse}}/Q_{\text{continue}}$), le coefficient de la force de traînée et le coefficient de tension interfaciale, le diamètre de l'entrée d'injection, le diamètre du canal de la phase portante, la tension interfaciale, le masse volumique et la vitesse de la phase portante respectivement.

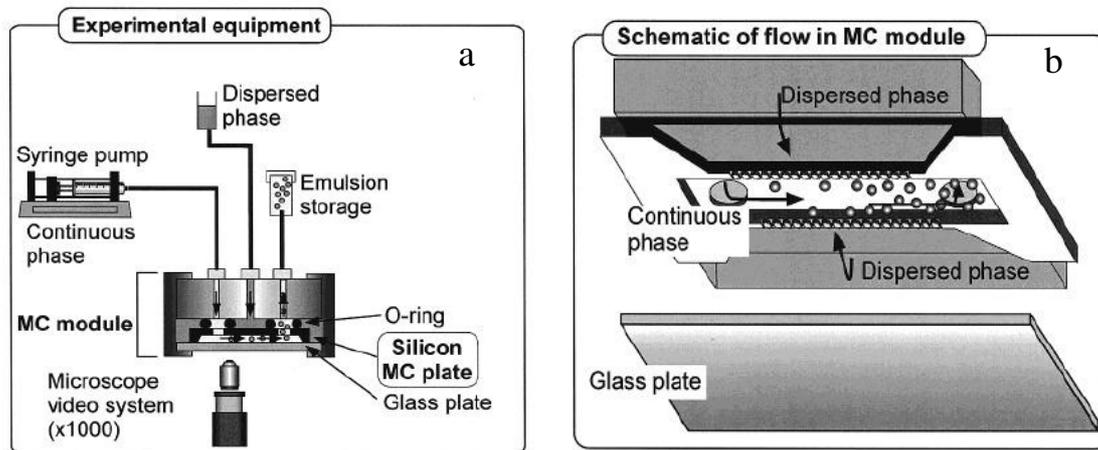


Figure 21. Fabrication d'émulsion en géométrie multi-T.⁴⁰ Le banc expérimental est composé d'un module MC (canal microfluidique), une plaque en verre, une caméra vidéo montée sur microscope, une chambre fournissant la phase huileuse à disperser et une entrée fournissant la phase continue d'eau. Chaque pore est une sortie de la phase disperse, formant une petite jonction T.

I.4.2 Formation de microgouttes dans des microcanaux en géométrie flow-focusing

Le principe de la géométrie flow-focusing est complètement différent de la géométrie T. Pour la géométrie flow-focusing, la phase dispersée est introduite dans le canal central, et entourée

par deux écoulements de phase continue, injectés dans les canaux latéraux. Quand les trois écoulements se rencontrent, la phase du milieu (phase dispersée) est comprimée et finit par former un jet. Le jet peut s'étendre plus ou moins et se rompre en microgouttes.

Des systèmes microfluidique en géométrie flow-focusing ont été conçus initialement pour la formation de bulles d'air dans un liquide par Gañán-Calvo et al.⁴¹ Ce système permet une fabrication efficace de bulles d'air de taille monodisperse et calibrée. Cette méthode repose sur le détachement d'une microbulle issue d'un filament d'air dans un capillaire cylindrique, dans lequel circule le liquide. Anna et al.⁴² ont étendu le concept de flow-focusing à un canal de section rectangulaire (canal moulé) pour la production de microgouttes d'eau dans de l'huile.

Figure 22 montre deux régimes de formation de microgouttes dans ce système liquide-liquide: dans un régime, la taille des gouttes est comparable à la largeur de l'orifice à l'aval du canal d'injection (a-d, g-j, m, n) ; un autre régime montre que la taille de gouttes dépend largement du diamètre du filament fermé (k-l, o-r). La taille des gouttes fabriquées sous le deuxième régime est beaucoup plus petite que la taille des gouttes obtenues sous le premier régime. La formation de jet est aussi montrée (e, f). La Figure 22 montre qu'avec un débit de la phase continue Q_c fixé, le jet est plus facile à observer pour un grand rapport des débits Q_d/Q_c que pour un petit rapport de débit.

Expérimentalement, Xu et al.⁴³ ont conçu un système d'écoulement laminaire contrôlable afin d'étudier la dynamique d'un écoulement visqueux entre deux autres écoulements immiscibles. L'instabilité de jet et le détachement de goutte sont caractérisés. Lorsque l'écoulement à disperser est injecté à une largeur caractéristique de quelques microns, des gouttes très monodisperses se forment régulièrement dans la jonction dans laquelle les trois écoulements se rencontrent. Yobas et al.⁴⁴ ont présenté un système de flow-focusing tri-dimensionnel. Ce système évite l'interaction entre la phase dispersée et la surface des parois. Le choix de la phase dispersée est ainsi plus large. On peut utiliser des solutions aqueuses ou organiques. Pour ce qui est de la simulation numérique, Dupin et al.⁴⁵ ont présenté un modèle impliquant

une large gamme de paramètres, comme le mouillage de surface, la tension interfaciale, le rapport des viscosité et les débits des fluides. Ce modèle est basé sur la méthode lattice Boltzman et peut simuler la dynamique d'écoulements dans une chambre de géométrie flow-focusing. Les données du modèle coïncident avec les phénomènes présentés par Anna.⁴²

Cependant, on voit souvent un phénomène de gouttes secondaires (dites gouttes satellites) dans le système flow-focusing. Une goutte de taille beaucoup plus petite que la goutte principale se forme après la goutte principale pendant chaque cycle de la rupture du jet. Ce phénomène implique la formation de gouttes polydisperses, qui peut empêcher son application industrielle.

En géométrie flow-focusing, la caractérisation mathématique et physique des processus de création de goutte ne peut s'expliquer par l'instabilité du jet de Rayleigh-Plateau qui est basée sur un écoulement cylindrique entouré symétriquement par un autre écoulement parallèle. En effet, le microcanal a une section carrée ou rectangulaire. Même s'il y a un film fin de phase continue autour de l'écoulement à disperser, ce film est non-symétrique contrairement au cas du canal cylindrique. Son et al.⁴⁶ ont proposé une étude numérique et expérimentale portant sur la stabilité d'un jet polymère enfermé par un autre milieu dans un espace confiné entre deux plaques parallèles. Ils ont observé trois régimes différents lorsque le diamètre (D) du jet d'écoulement est comparable à la profondeur du canal (h). Pour $h/D > 3$, des gouttes se détachent du jet de polymère de façon axisymétrique, comme l'instabilité classique de Rayleigh-Plateau. Pour $1.3 < h/D < 3$, l'effet du confinement devient important. Le jet de polymère n'est plus axisymétrique, mais les gouttes se forment grâce à l'instabilité de jet. Lorsque $h/D < 1.3$, l'écoulement laminaire est stable entre deux plaques.

De plus, le mouillage des parois par la phase dispersée a des effets importants dans le cas flow-focusing et influence fortement la dynamique de formation et de rupture du jet. Pour faciliter les expériences, il est recommandé d'utiliser une phase dispersée non-mouillante et de choisir une phase continue complètement mouillante. On peut aussi choisir des matériaux

différents pour modifier des propriétés de parois intérieures du canal, de sorte à éviter le mouillage de la phase dispersée.

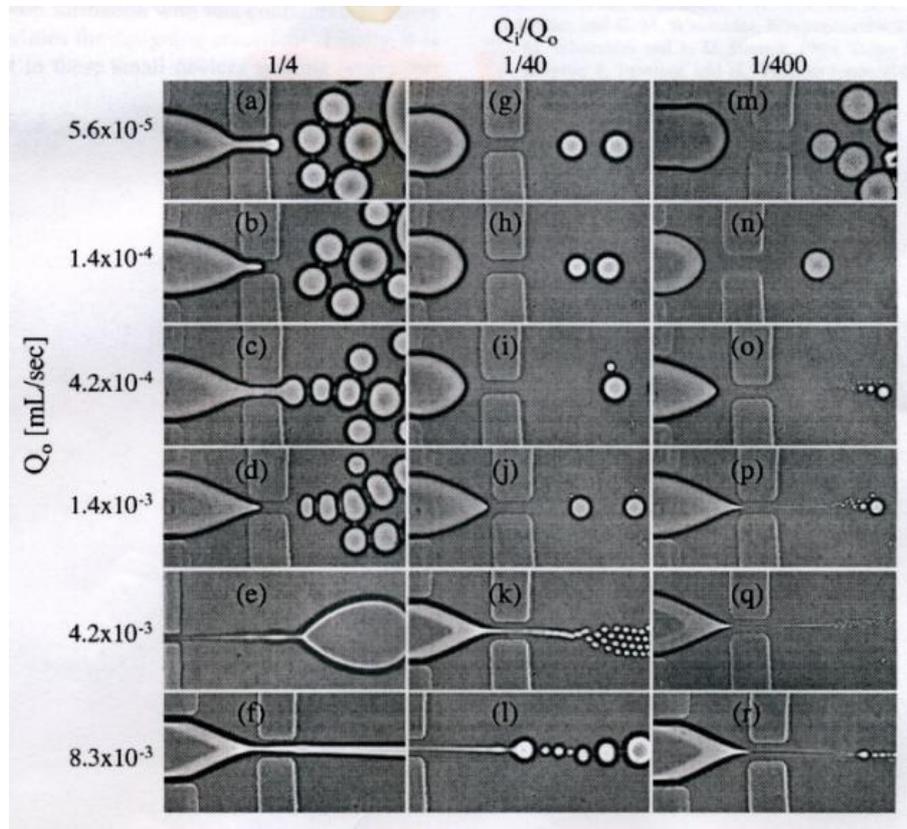


Figure 22. La formation de gouttes d'eau en fonction du rapport des débits Q_d/Q_c . L'eau est introduite dans le canal central comme la phase dispersée avec débit Q_d tandis que l'huile est injectée dans chaque branche de canal latéral comme la phase continue avec débit Q_c .³⁸

Les principales différences entre les systèmes en T et en flow-focusing sont liées à l'importance des effets de paroi (mouillabilité) et à l'existence de gouttes satellites en flow-focusing. Dans les deux situations, l'écoulement est difficile à contrôler car il dépend de la géométrie de système, des débits et des propriétés physicochimique des fluides. Le contrôle est fait d'abord par essais-erreurs.

I.5 Exemples de fabrication de capsules en systèmes microfluidiques

Quelques essais de fabrication de microparticules en système microfluidique ont été réalisés pour produire des microsphères⁴⁷ (billes solides) et des microcapsules (cœur liquide entouré d'une membrane fine). Les microsphères sont beaucoup étudiées pour l'encapsulation de protéines pharmaceutiques comme agent de vectorisation ou pour la fixation de cellules vivantes⁴⁸. Récemment, des essais de fabrication de microcapsules ont aussi été effectués dans des systèmes en T ou en croix.

Xiang et al.⁴⁹ ont créé des microcapsules comprenant des liquides ioniques en utilisant la technologie microfluidique en géométrie T pour fabriquer des microgouttes monodisperses et la technologie d'extraction de solvant de la phase dispersée à la phase continue pour précipiter le réticulant sur des gouttes afin de créer une membrane. L'encapsulation des liquides aqueux forme des microcapsules de diamètre entre 200 et 350 μm .

Yeh et al.⁵⁰ ont utilisé un microsystème en forme de T pour la fabrication de microparticules. (Figure 23) Ils ont d'abord créé des microgouttes et ensuite conduit ces microgouttes via un tube Téflon à une cuvette remplie d'une solution de chlorure de calcium. La réticulation se déroule dans la solution de chlorure de calcium. Les diamètres des microparticules sont compris entre 70 μm et 220 μm .

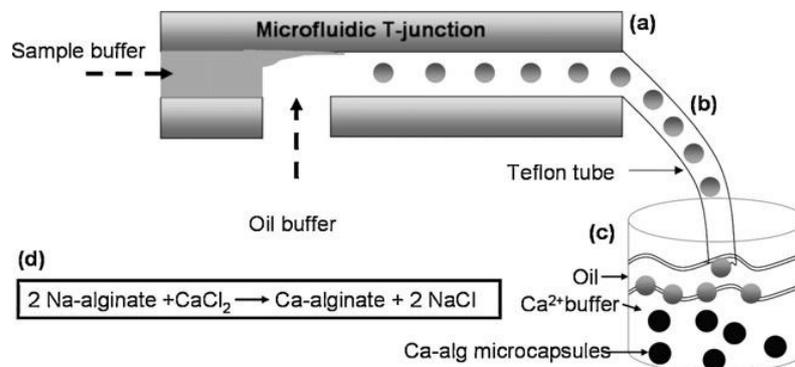


Figure 23. Schéma du procédé de la fabrication des microsphères en utilisant le microsystème en géométrie T et la gélation externe.⁵⁰

Huang et al.⁵¹ ont présenté une plate-forme microfluidique en utilisant la géométrie flow-focusing (Figure 24) pour créer des microparticules monodisperses. Une solution d'alginate de sodium est utilisée comme phase dispersée et de l'huile de tournesol est injectée dans des canaux latéraux comme phase continue. Les gouttes monodisperses d'alginate formées dans la jonction de flow-focusing sont envoyées dans un réservoir contenant une solution de chlorure de calcium où elles réticulent. Le changement de contrainte de cisaillement de la phase continue sur la phase dispersée dans la jonction flow-focusing où les deux phases se rencontrent apporte une variation de diamètre des microparticules entre 20 µm to 50 µm.

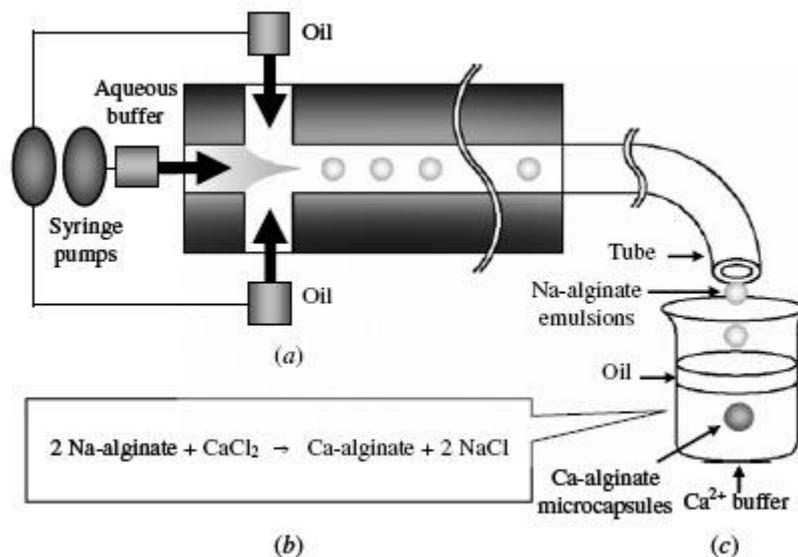


Figure 24. Plate-forme de fabrication des microcapsules monodisperses. (a) Création des microémulsions monodisperses dans la jonction de flow-focusing. (b) Equation chimique décrivant la réticulation de la membrane des capsules en substrats alginate de sodium et chlorure de calcium. (c) Bêcher où s'effectue la réticulation et la réception des microcapsules d'alginate de calcium.⁵¹

Liu et al.⁵² ont présenté un système microfluidique avec deux jonctions co-cylindriques pour encapsuler des polymères non-hydrosolubles. La substance à encapsuler est dispersée dans la première jonction. Ce système permet d'introduire une phase intermédiaire comprenant le réticulant autour des gouttes dans la deuxième jonction. Dans le canal suivant, le solvant de la

phase intermédiaire diffuse vers la phase continue et précipite le réticulant sur les gouttes. On peut ainsi fabriquer une émulsion double monodisperse d'éthyle cellulose (EC) et ensuite des microcapsules biocompatibles monodisperses (Figure 25).

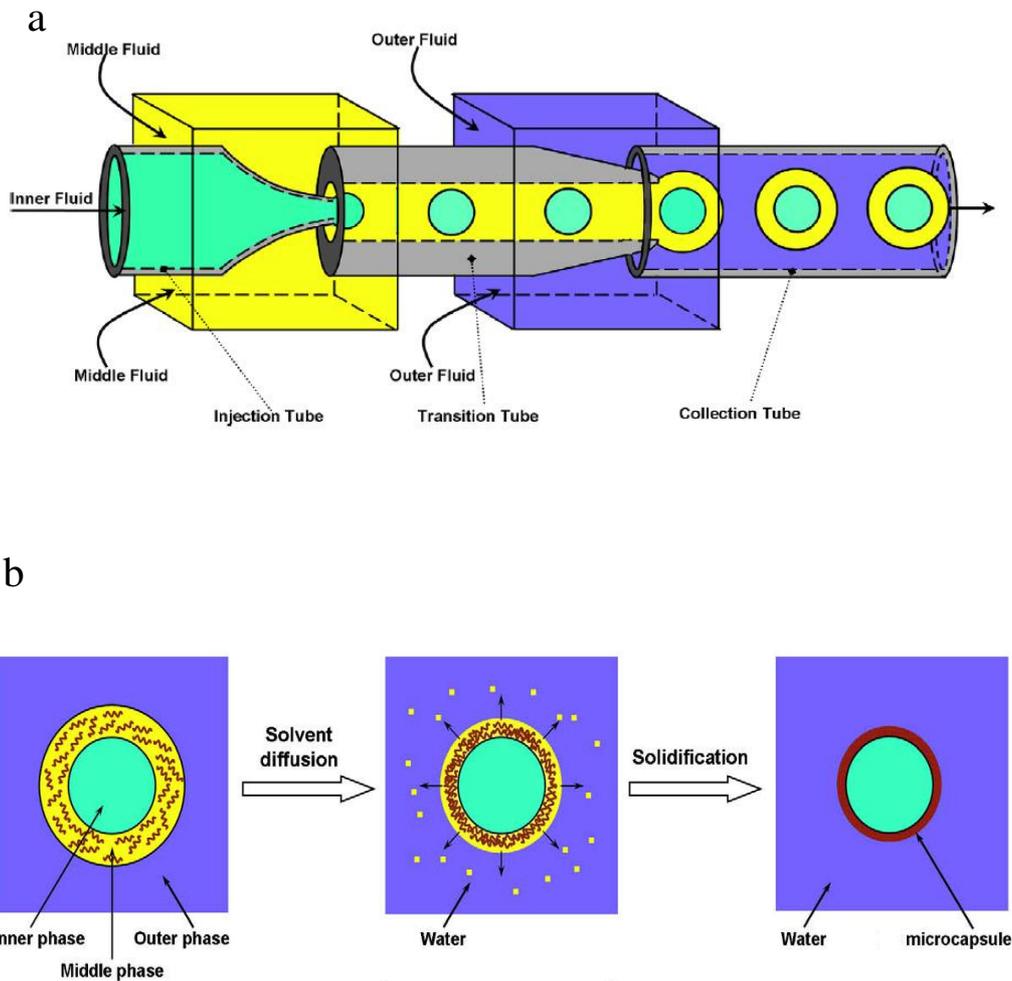


Figure 25. Procédé de fabrication de microcapsules dans un système microfluidique cylindrique.⁵² (a) Illustration d'un système microfluidique de deux jonctions Y pour la préparation d'émulsion double monodisperse E/H/E. (b) La diffusion de solvant traversant de la phase intermédiaire d'huile à la phase externe d'eau pour solidifier la membrane d'une microgoutte.

Ces quatre systèmes microfluidiques ont été utilisés pour la fabrication des microcapsules calibrées. En contrôlant les débits de la phase dispersée et de la phase continue, on peut contrôler la taille, la surface et le chargement des microcapsules. Les quatre méthodes

reposent sur deux étapes : la formation des microgouttes calibrées et la réticulation des microgouttes afin de créer une membrane. Pour la première étape, la formation de gouttes dans un système en géométrie T dépend principalement du cisaillement entre deux phases. La formation de gouttes dans un système en croix dépend de la compétition entre le cisaillement et la force capillaire. Pour la deuxième étape, le processus de réticulation est activé soit par l'introduction d'une phase réticulante, soit par la diffusion de solvant vers la phase externe qui précipite le réticulant. Toutefois, chaque système a ses propres avantages et ses propres inconvénients. Pour le premier système, il est facile de fabriquer le système en jonction T et de calibrer la taille des gouttes dans le canal, mais le procédé d'extraction de solvant, qui pourrait introduire des substances toxiques ou non compatible avec des réactifs, limite le choix des substances à encapsuler. Les microgouttes, surtout les gouttes comprenant des réactifs chimiques, réagissent facilement avec le tube et peuvent boucher le canal. Pour le troisième système microfluidique, la fabrication du microsystème en géométrie flow-focusing est facile. Mais le passage long des gouttes au travers d'un tube avant la réaction de réticulant risque d'abimer des gouttes, surtout quand elles ont tendance à adhérer aux parois du tube (par exemple, des gouttes de protéine sur une paroi en verre). Ensuite les gouttes peuvent ne pas réticuler dans la cuve. La quatrième géométrie co-cylindrique, intégrant une deuxième jonction Y pour injecter des réticulants, peut être appliquée dans une gamme large de fabrication de microgouttes. Cependant, la fabrication de ce système nécessite une grande précision pour une distribution symétrique des phases.

Dans cette thèse, une nouvelle conception d'un système microfluidique est appliquée avec les avantages des systèmes précédents mais sans les inconvénients.

Chapitre II

Matériels et méthodes

II.1 Fabrication de systèmes microfluidiques

II.1.1 Conception des canaux : paramètres géométriques considérés

La géométrie d'un système microfluidique en flow-focusing est généralement déterminée par quatre paramètres : la largeur du canal central (W_c), la largeur du canal latéral (W_l), la profondeur du canal (h) et l'angle d'intersection (α) entre le canal central et le canal latéral. La Figure 26 montre ces paramètres dans un système de géométrie en croix. En fonction des objectifs des manipulations, on peut faire varier ces quatre paramètres (Figure 27). Les paramètres géométriques des systèmes microfluidiques seront précisés dans les chapitres suivants. Deux jonctions dans un système microfluidique placées successivement permettent la fabrication de microcapsules. En effet, la première jonction permet la fabrication de gouttes calibrées. Au passage des gouttes au niveau de la deuxième jonction, la solution de réticulant peut être injectée afin de créer une membrane fine autour des gouttes pour fabriquer des microcapsules. Ce procédé de microencapsulation sera discuté dans le chapitre V. Lorsque les conceptions des systèmes microfluidiques sont terminées, on peut transcrire cette conception au préalable sur un papier transparent utilisé comme photomasque dans l'étape de photolithographie. Les systèmes microfluidiques sont conçus via le logiciel de dessin « adobe illustrator 9.0 ». La société « Vercingetorix » réalise des photomasques de haute résolution. La résolution du photomasque est contrôlée par la résolution d'impression et le grain du support plastique. Cette résolution de l'ordre de quelques microns est largement inférieure à la taille minimale des canaux de 50 μm .

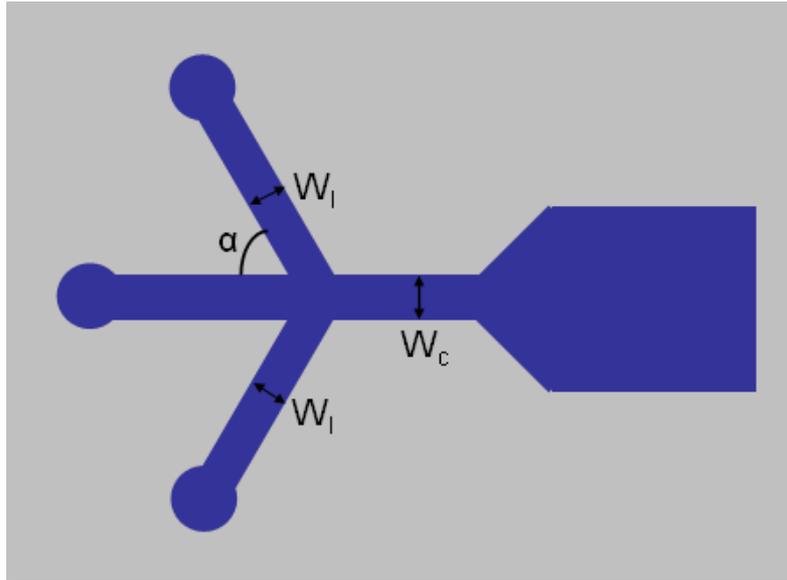


Figure 26. Paramètres géométriques d'un système microfluidique en croix.

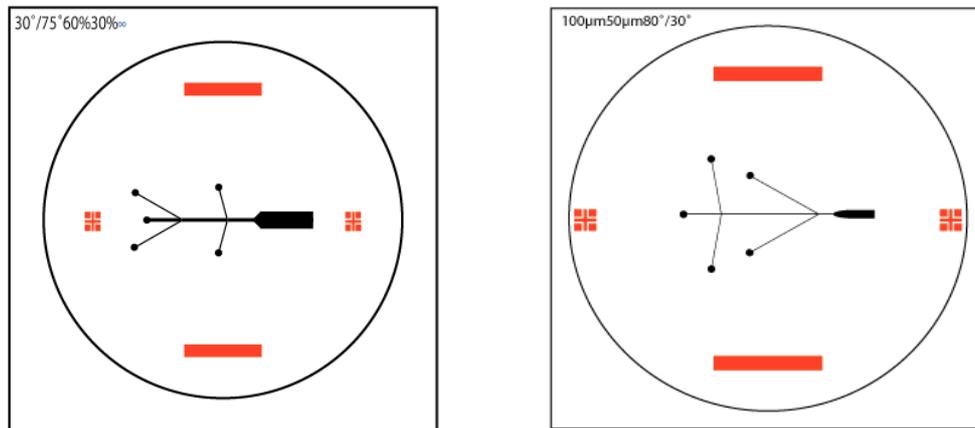


Figure 27. Deux exemples de conceptions de systèmes microfluidiques. Chacune des quatre jonctions sur ces deux systèmes microfluidiques a une géométrie différente.

II.1.2 Fabrication de moules par photolithographie

Les moules ont été réalisés via la photolithographie par Laurent Griscom du laboratoire SATIE-Biomis de l'ENS de Cachan, antenne de Bretagne. Généralement, les processus de photolithographie sont illustrés dans la Figure 28. On a besoin d'un environnement propre pour éviter la pollution du moule. Tous les processus de photolithographie ont été réalisés en salle blanche avec un éclairage dépourvu d'ultraviolet pour éviter la réticulation inattendue de la résine photosensible. Une résine photosensible SU-8 (Microchem) est déposée uniformément sur un substrat en silicium par une tournette dont la vitesse et durée de rotation

sont contrôlées afin d'obtenir une épaisseur choisie. Pour les manipulations durant cette thèse, des moules ayant des épaisseurs déterminant l'hauteur des canaux microfluidiques de 50 à 200 μm ont été fabriqués. L'ensemble est ensuite placé sur une plaque chauffante avec deux paliers de chauffe. Un premier palier à 65°C permet de relâcher les contraintes d'étalement à l'intérieur de la résine. Ensuite une période d'évaporation sur une plaque chauffante à 95°C élimine les solvants contenus dans la résine. La durée du chauffage est variable selon l'épaisseur de la résine. Les temps de cuisson sont donnés dans le tableau ci-dessous. Le photomasque est alors aligné au dessus du substrat silicium et de la couche de résine. Une insolation, par rayonnements ultraviolets (10,1 mW/cm^2 , 365 nm) à travers les zones transparentes du photomasque est réalisée pour réticuler la résine. L'énergie requise pour exposer la résine est en fonction de son épaisseur. Pour une épaisseur de 100 microns, une insolation d'environ 500 mJ/cm^2 sont requises pour bien définir les motifs, ce qui traduit dans ce cas d'une exposition de 50 secondes. La réticulation de la résine insolée est accélérée par une deuxième cuisson de 5 minutes à 65°C et 15 minutes à 95°C sur plaque chauffante. Un bain de 15-20 minutes de développeur (PM acétate) sous agitation permet de dissoudre la partie de la résine non réticulée. Un rinçage par jet d'acétone et d'éthanol permet d'enlever les résidus. Le moule ainsi réalisé est ensuite séché à l'azote^{53 54}. Le procédé de fabrication de moule varie en fonction de l'épaisseur souhaité des microcanaux. Les moules sont envoyés à l'UTC pour la fabrication des microcanaux en PDMS. (Toutes les informations au niveau des procédés de la fabrication de moules sont fournies par Laurent Griscom)

| Paramètres de process SU-8 | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------|-----------|------------|---------|------|------------|----------|------|
| Épaisseur | Formulation SU-8 | Tournette | | Prebake | | Exposition | Postbake | |
| | | Plateau 1 | Plateau 2 | 65°C | 95°C | | 65°C | 95°C |
| 10 μm | 2025 | 500t 10 s | 4000t 30 s | 1m | 6m | 15 s | 1m | 3m |
| 25 μm | 2025 | | 3000t 30 s | 3m | 10m | 20 | 2m | 5m |
| 50 μm | 2050 | | 3000t 30 s | 6m | 20m | 30 | 2m | 10m |
| 75 μm | 2050 | | 2500t 30 s | 7m | 25m | 40 | 3m | 12m |
| 100 μm | 2100 | | 3000t 30 s | 10m | 30m | 50 | 5m | 15m |
| 175 μm | 2100 | | 2500t 30 s | 10m | 40m | 60 | 5m | 20m |

Tableau fourni par Laurent Griscom

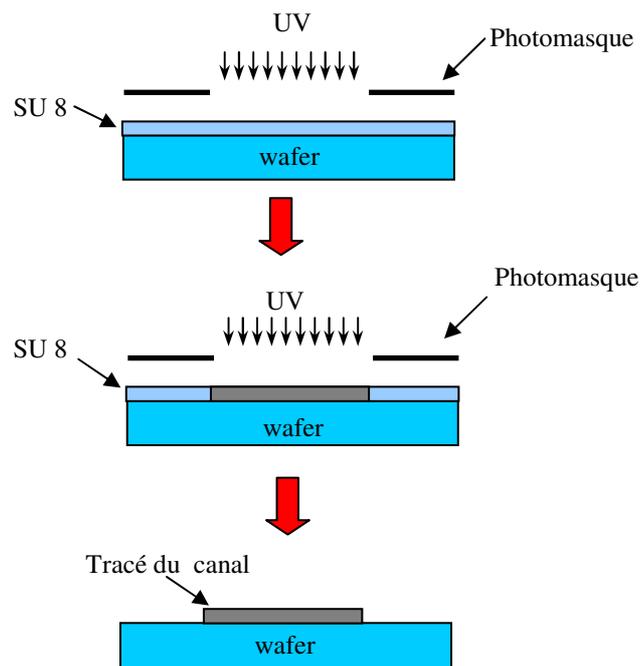


Figure 28. Fabrication du moule du canal en utilisant la technologie de photolithographie.

II.1.3 Réalisations de microcanaux

On peut alors mouler le PDMS, initialement liquide, que l'on durcit en le mélangeant à un agent curant (90 : 10 en masse) et en le faisant chauffer (2 heures à 80°C). Lorsque cette étape est terminée, on ferme les canaux en mettant le PDMS en contact avec une plaque de verre, la cohésion étant assurée par un traitement plasma (HARRICK Plasma Cleaner/Sterilizer, 45 secondes) des deux surfaces. On dispose ainsi de canaux à section carrée, ou rectangulaire. Le passage du fluide se fait par des trous percés aux extrémités des canaux. Le procédé de fabrication des canaux est schématisé sur la Figure 29.⁵⁵

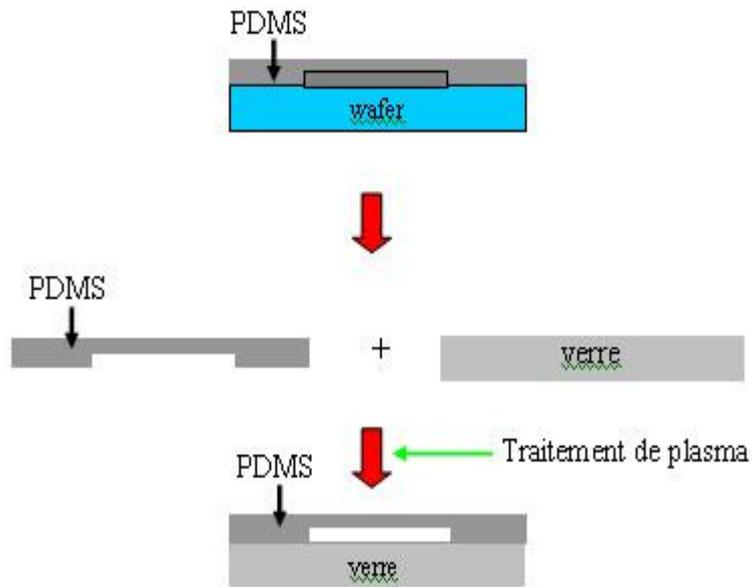


Figure 29. Réalisation du microcanal en PDMS/Verre. L'assemblage hermétique du PDMS sur le support en verre est réalisé par activation des surfaces.

Les tailles des canaux correspondent aux conceptions et peuvent être vérifiées éventuellement par des observations au microscope à balayage électronique ou par des profils mesurés par un profilomètre (Tenkor, Alpha-step IQ). (Figure 30)

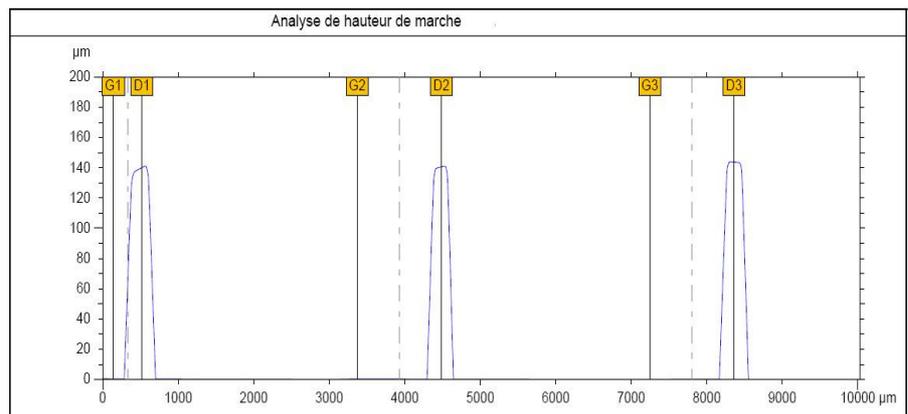
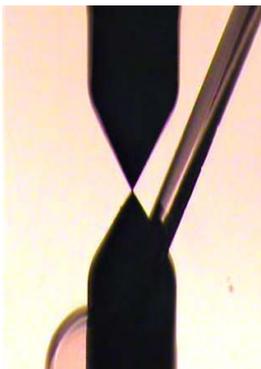


Figure 30. Profil des tracés d'un système microfluidique mesuré par un profilomètre. L'aiguille de senseur traverse les canaux pour la réalisation des mesures. Elle se lève lorsqu'elle touche des canaux. Les hauteurs des canaux sont ensuite tracées sur la figure. Dans cette figure, les pics D1, D2 et D3 représentent les hauteurs des trois canaux.

II.2 Choix des fluides

En fonction des objectifs d'expériences, le choix des fluides dépend des propriétés qui doivent être compatibles avec les critères imposés par les conditions expérimentales. Les propriétés peuvent être classées ainsi :

- ❖ La compatibilité avec les conditions d'expérience : pression, température, pH
- ❖ Les propriétés des parois PDMS et verre : rugosité, mouillabilité
- ❖ Les propriétés physiques des fluides et des microcanaux: viscosité, transparence, thermique. adhésion de la solution d'essai

Dans cette thèse, trois phases liquides sont choisies pour la fabrication des microgouttes et la microencapsulation. Des esters gras sont utilisés comme phase continue, tels que le dragoxat (2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate, Symrise), le laurate d'hexyle, le myristate d'isopropyle. Les esters gras sont transparents, ce qui permet d'observer l'évolution de la phase dispersée dans une jonction en croix, la formation de gouttes, ainsi que la réticulation de microcapsules. Ces esters gras sont hydrophobes et ont une viscosité dynamique très faible (3,6 à 6 mPa·s à 25°C). Ces propriétés permettent un bon étalement sur une surface hydrophobe, comme l'intérieur de la paroi du microcanal de PDMS, et facilitent l'écoulement des microgouttes aqueuses dans le milieu huileux. Elles ont aussi une bonne stabilité dans des systèmes de pH variés. De ce fait, le Dragoxat notamment a des applications dans les domaines cosmétiques et pharmaceutiques. Les viscosités des fluides en fonction de la température seront présentées dans le Tableau 4.

| liquide | Température (°C) | Viscosité (mPa ·S) |
|--|------------------|--------------------|
| 20% HSA solution (tampon phosphate, pH 9.8) | 15 | 4,2 |
| | 20 | 3,7 |
| | 25 | 3,3 |
| Dragoxat | 15 | 4,6 |
| | 20 | 4,1 |
| | 25 | 3,6 |
| | 30 | 3,2 |
| laurate d'hexyle | 15 | 6,9 |
| | 20 | 6,1 |
| | 25 | 5,5 |
| | 30 | 5,1 |
| myristate d'isopropyle | 20 | 5,4 |
| | 25 | 4,8 |

Tableau 4. Viscosités des différents liquides en fonction de la température.

Pour la phase disperse, une solution aqueuse de sérum albumine humaine (HSA) (20% HSA dans tampon phosphate, pH 9,8) est utilisée. Comme toutes les protéines, le HSA a des propriétés tensioactives, qui stabilisent leur interface. Les propriétés physiques à 25°C des phases continues et disperses sont décrites dans le Tableau 5. Les propriétés physiques sont très similaires entre ces trois systèmes diphasiques.

| Système diphasique | HSA/DRAGOXAT | HSA/LAURATE | HSA/MYRISTATE |
|---|--------------|-------------|---------------|
| Viscosité/tension interfaciale (s/m) | 0,587 | 0,586 | 0,59 |

Tableau 5. L'effet capillaire entre des différents systèmes diphasiques.

Pour la phase de réticulant, le chlorure de téréphtaloyle (Aldrich) est utilisé. Le chlorure de téréphtaloyle est largement utilisé en tant qu'agent réticulant pour la réticulation interfaciale. (Tableau 2). Le principe de réticulation est montré sur la Figure 31. Lévy et al. ont utilisé le

sérum albumine et le chlorure de téréphthaloyle pour la fabrication des microcapsules via la réticulation interfaciale^{56,57} Après une pulvérisation fine de chlorure de téréphthaloyle au mortier sous une hotte (sans respirer les vapeurs d'HCl) pour faciliter la dissolution ultérieure dans le Dragoxat, le chlorure de téréphthaloyle (2,5% en masse) est agité vigoureusement avec un agitateur magnétique en présence de Dragoxat, dans une fiole bouchée pendant 1heure. Puis la solution est filtrée pour éliminer les particules non dissoutes. La solution filtrée est alors prête à être injectée dans les canaux microfluidiques pour réticuler les microgouttes. Puisque le HSA est en solution dans un tampon assez fortement alcalin (pH 9,8), la réticulation est rapide. Une durée de réticulation inférieure à 5 minutes permet d'obtenir une microcapsule résistante.⁵⁸

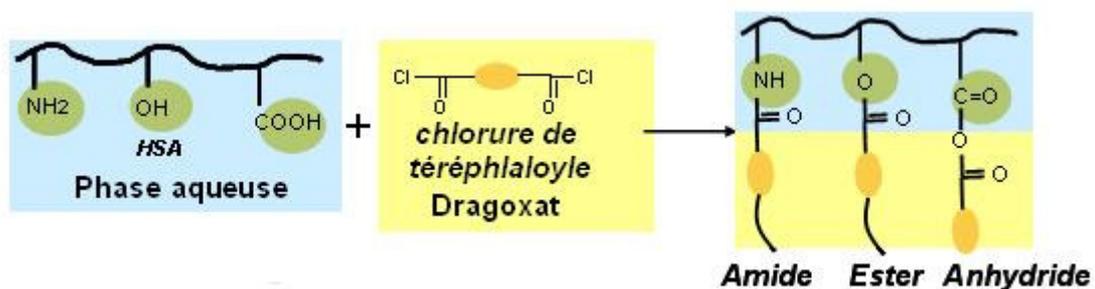


Figure 31. Principe de la réticulation de gouttes de HSA

II.3 Dispositif expérimental

Le dispositif de fabrication de microgouttes comprend un système microfluidique, des micropompes de pousse-seringues (KD Scientific), un microscope équipé d'une caméra rapide (IF-865S, i2S) (Figure 32). Des systèmes de géométries différentes sont disposés sur le plateau du microscope pour examiner les effets géométriques, étudier la dynamique de flux et réaliser l'encapsulation. Les micropompes sont calibrées avec des volumes de seringues afin de bien contrôler des débits attendus dans les canaux. Les débits des micropompes varient de 2 $\mu\text{L}/\text{min}$ à 200 $\mu\text{L}/\text{min}$. Pour la fabrication des microgouttes, deux micropompes sont utilisées : une micropompe contrôle le débit de la phase dispersée et une autre micropompe calibre le débit de la phase continue dans chaque branche des canaux latéraux. Pour la fabrication des microcapsules, une troisième micropompe est ajoutée pour introduire l'agent réticulant dans le canal. Le dispositif d'encapsulation est présenté sur la Figure 33.

L'observation de la situation à l'intérieur du microsysteme est effectuée à l'aide du microscope. La caméra rapide permet d'acquérir 150 images par seconde avec des temps d'exposition de 350 μ s. Des photos prises par la caméra rapide installée au dessus du microscope sont transférées et sauvegardées dans l'ordinateur.

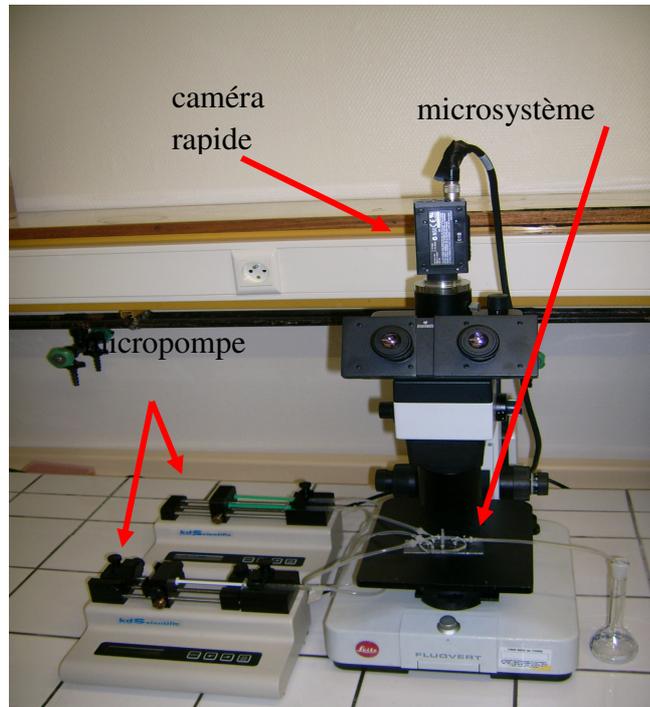


Figure 32. Dispositif assemblé pour la fabrication des microgouttes

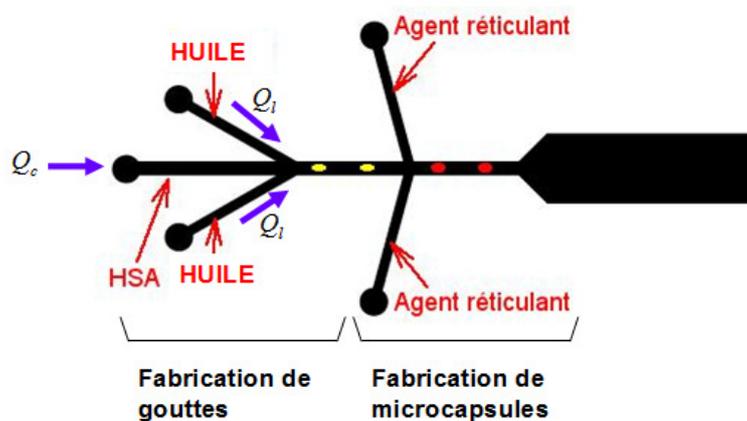


Figure 33. Panorama de la fabrication de microcapsule.

II.4 Traitement des données

Après l'acquisition des photos, des mesures géométriques de systèmes microfluidiques et de microgouttes/microcapsules sont effectuées avec le logiciel ImageJ 1.4. La distance par pixel est prédéfinie selon la magnitude d'agrandissement du microscope. Ensuite, les paramètres géométriques de pixels sont mesurés, telles que la largeur du canal, la longueur du canal, la longueur de gouttes, etc. (Figure 34) Puis, ImageJ 1.4 calcule les tailles d'objets en fonction des pixels. Enfin, les données sont traitées et comparées par MS Excel. Les rapports des débits, la vitesse d'écoulement dans chaque canal, le cisaillement, l'effet capillaire et d'autres paramètres géométriques et opératoires sont pris en compte pour l'analyse.

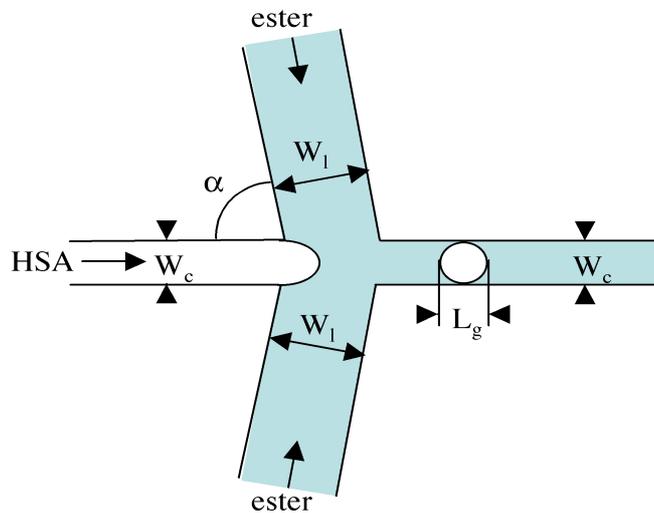


Figure 34. Paramètres mesurés dans des systèmes microfluidiques.

Chapitre III
Formation de microgouttes
dans des systèmes
microfluidiques flow-focusing

Introduction

La fabrication de microgouttes a été étudiée depuis de nombreuses années. Avant l'année 2000, les procédés classiques de la fabrication consistaient principalement en l'agitation mécanique ou l'atomisation vibrante (Chapitre I.2.1). Avec ces procédés, les tailles des microgouttes ont une grande dispersion. Mais un volume homogène de microgouttes est important pour des études de quantification, particulièrement dans le domaine de la pharmacologie et la toxicologie. A partir de 2000, Torsen et al.³⁸ (2001) ont réussi la fabrication de microgouttes uniformes avec le système microfluidique de géométrie en T. Ensuite, Anna et al.⁴² (2003) ont aussi réussi la préparation de microgouttes homogènes avec un système microfluidique de géométrie flow-focusing. Après ces travaux pionniers, d'autres équipes différentes ont commencé des études sur la fabrication de microgouttes/microbulles en utilisant des systèmes microfluidiques variés. Cependant, les effets des paramètres géométriques sur la formation de gouttes ne sont pas encore bien étudiés. Ces effets sont importants pour optimiser des systèmes microfluidiques. Quatre paramètres géométriques sont variés pour les systèmes microfluidiques flow-focusing: largeur du canal central W_c , largeur du canal latéral W_l , profondeur du canal h , angle d'intersection entre un canal central et un canal latéral α . Pour les systèmes diphasiques Dragoxat/HSA, des microgouttes ne peuvent pas être créées régulièrement sous conditions $\alpha \leq 30^\circ$ ou $W_c/h \geq 10$; des microgouttes peuvent être créées régulièrement sous condition $\alpha \geq 60^\circ$ et $1 \leq W_c/h \leq 4$, avec le rapport de débits Q_c/Q_l appropriés. Dans ce chapitre (publié dans les actes du congrès Microfluidique08, 10-12, Décembre, 2008, Bologna), les effets géométriques sur la formation de gouttes dans des systèmes en flow-focusing sont étudiés et caractérisés.

**MICRODROPLET FORMATION IN Y JUNCTION:
EFFECT OF THE GEOMETRICAL PARAMETERS ON THE
MICRODROPLET FABRICATION**

P. He, E. Leclerc, D. Barthès-Biesel, L. Griscom, F. Edwards-Lévy

KEY WORDS

Microfluidics, microdroplet, two-phase flow

ABSTRACT

It is quite difficult to fabricate emulsions with a controlled size distribution of microdroplets, especially when there is a large viscosity difference between the two immiscible phases. However, microfluidic technology can provide a solution to this problem by the formation of microdroplets in flow focusing systems. The advantage of this technique is that identical microdroplets can be produced with a controlled size that depends on the geometrical parameters of the microchips, the operating conditions and the fluid phases. Many studies have been published using oil-water or air-liquid couples. However, the influence of the geometrical parameters of the microchips on the microdroplet production has not been largely discussed. In the present study, the microchip consists of a central channel (width W_c) intersected at an angle α by two lateral channels (width W_l). All channels of the microchip have a common depth h . In order to assess the effects of the microchip design, we have fabricated several microchannels in which we modified α , h , W_c and W_l . As a fluid couple, we use a fatty ester (Dragoxat) for the continuous phase and a human serum albumin aqueous solution for the dispersed phase. The continuous phase is introduced through two lateral microchannels and the dispersed phase is injected through the central microchannel. The flow rate in each channel is adjusted by syringe pumps. No microdroplet can be made, regardless of the W_c , W_l or α values, for $W_c/h \geq 10$ or for $\alpha \leq 30^\circ$. Droplets can be produced with appropriate central and lateral flow rates, for $1 \leq W_c/h \leq 4$ and $\alpha \geq 60^\circ$.

1. INTRODUCTION

The generation of monodisperse microdroplets is an important topic in both academic and industrial fields. Indeed, micrometer-sized droplets can be used as biochemical reactors in high-throughput applications due to the small volume required to create each sample. In addition, the formation of microdroplets is often the first step for the preparation of microcapsules for drug delivery or food engineering applications [1]. At present there are various techniques used to fabricate an emulsion of microdroplets. They include creating an emulsion by stirring the disperse phase into the continuous phase, pushing the disperse phase through a microporous membrane. However, these methods all result in a large size distribution of the droplet populations (coefficient of variation above 10%) [2], leading to variations in droplet property. Droplet homogeneity is critical for applications linked to biochemical reactors or to encapsulation since the surface to volume ratio affects the efficiency of the reactions [3].

Recently, microfluidic technology has been explored for the fabrication of monodisperse microdroplet by injecting the droplet phase into a flowing immiscible continuous phase. Numerous devices use a T-junction microchip and different fluids phases such as oil/water [4, 5], air-liquid [6] or liquid-liquid couples [7]. Models of the flow at the T-junction have been proposed to predict the formation of the droplets [8, 9]. However, these models include empirical geometrical parameters and are not yet fully predictive.

A second type of microchip that allows to create microdroplets is based on flow focusing. The droplets are created by focusing a jet of liquid in another flowing liquid. In co-axial cylindrical jets, the mechanism of droplet formation is modeled by the Rayleigh-Plateau theory [10]. The droplet size and frequency are then controlled by the flow rates [3, 5]. However due to the microfabrication constraints, most of the flow focusing microchips consist of microchannels with square or rectangular sections rather than circular ones.

The focused stream is not completely surrounded by the external fluid and therefore, the Rayleigh-Plateau theory can not be used to model the microdroplet formation. The flow focusing microfluidic devices use either parallel or cross flows. To our knowledge, there has not been any systematic study of the influence of the micro device geometry on droplet formation. The purpose of this study is thus to investigate geometrical effects on droplet formation in a flow focusing microchip. A Y-geometry is used where the droplet phase is squeezed between two suspending liquid jets oriented at a varying angle. The study is conducted for two non-miscible liquid phases that can be found in pharmaceutical formulations.

In section 2 we present the experimental set-up. The results are given and discussed in section 3.

2. EXPERIMENTS

2.1 Fluid phases

The continuous phase consists of a fatty ester, called Dragoxat (2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate, Symrise), with density $\rho = 0.862\text{g/ml}$ and viscosity $\mu = 3.6\text{ mPa}\cdot\text{s}$ at 25°C . The dispersed phase consists of a 20% solution of Human Serum Albumin (HSA) in a pH 9.8 phosphate buffer, with density $\rho = 1.03\text{g/ml}$ and viscosity $\mu = 3.31\text{ mPa}\cdot\text{s}$ at 25°C . The surface tension between the Dragoxat and the HSA is 0.006 N/m (tensiometer Krüss DSA10 Mk2).

2.2 Micro-channels and experimental set-up

Polydimethylsiloxane (PDMS, sylgard 184) microchannels bound to a glass plate are manufactured following a standard procedure [11]. As shown in *Figure 1*, the microchip consists of a central channel (width W_c) intersected at an angle α by two lateral channels (width W_l). All channels of one system have a common depth h and a length of order 1 to 2 cm. The four parameters (W_c , α , W_l , h) determine the geometry of the Y junction microchip. The geometrical parameters that are considered in this study are $\alpha = 30^\circ, 40^\circ, 60^\circ, 80^\circ$; $W_c = 100, 170, 200, 300\mu\text{m}$; $W_l = 200, 370\mu\text{m}$; $h = 50, 80, 100\mu\text{m}$. Some channels have a short throat at the entrance of the downstream central channel (e.g. system 2). The characteristic geometrical features of the microchannels are summarized in *Table 1*.

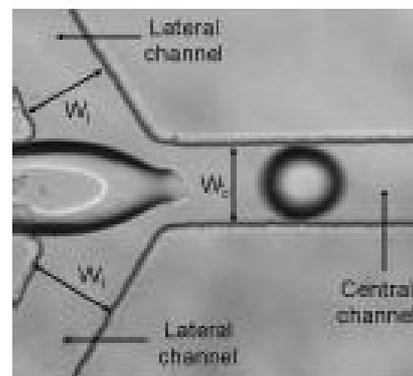


Figure 1: Schematics of the channel

The experiments are performed at a room temperature of 25°C . The HSA solution is introduced into the upper part C_{up} of the central microchannel by means of a syringe pump (Bioblock, Illkirch, France). The Dragoxat is introduced into the two lateral microchannels L by means of another syringe pump producing equal flow rates in each branch. The flow rates in the central and in each lateral microchannel, respectively Q_c and

| system | $W_c(\mu\text{m})$ | $W_i(\mu\text{m})$ | $\alpha(^{\circ})$ | $h(\mu\text{m})$ | W_c/h | W_c/W_i |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|-----------|
| 1 | 500 | 370 | 30 | 50 | 10 | 1.35 |
| 2 | 500 | 370 | 80 | 50 | 10 | 1.35 |
| 3 | 100 | 200 | 40 | 50 | 2 | 0.5 |
| 4 | 100 | 200 | 40 | 100 | 1 | 0.5 |
| 5 | 100 | 200 | 80 | 50 | 2 | 0.5 |
| 6 | 100 | 200 | 80 | 100 | 1 | 0.5 |
| 7 | 170 | 170 | 60 | 80 | 2.13 | 1 |
| 8 | 200 | 200 | 60 | 50 | 4 | 1 |

Table 1: Geometrical parameters of the different systems

Q_i can thus be adjusted independently and are varied between 3 and 120 $\mu\text{L}/\text{min}$. The droplets, if any, are then formed at the junction and convected in the downstream part C_{down} of the central microchannel.

The visualizations are done by means of a high speed CDD camera (IF - 865S) mounted on a conventional optical inverted microscope and connected to a computer (Matrox METEOR2-MC2 acquisition card). Exposition time is set to 63 μs . The images appear clear if the microdroplet does not move by more than 5 μm , meaning that the maximal working velocity is 0.08 m/s. Data images are recorded with a resolution corresponding to 100 pixels per 250 μm . Image size was 350 x 344 pixels respectively in large x height. 750 images are recorded at a frequency of 150 images/s to 250 images/s for the highest flow rates. The set up is illustrated by *Figure 2*.

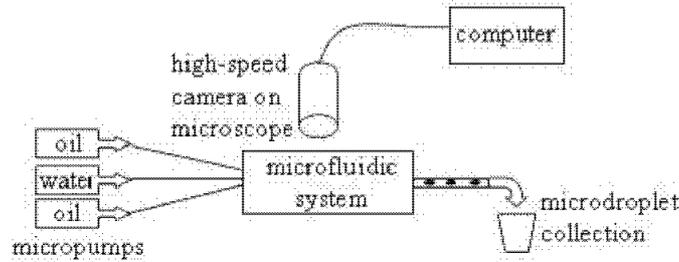


Figure 2: Experimental set-up

3. RESULTS AND DISCUSSION

The changes of microchip geometry, combined with the variation of flow rates in the different channels, lead to three different flow regimes in the microchips:

- a retraction flow when the continuous phase enters the upstream central microchannel C_{up}

- a laminar flow when three distinct laminar jets of HSA and Dragoxat coexist in the downstream central channel C_{down}
- a droplet flow when a droplet is formed at the junction.

3.1 No droplet formation

For systems 1 and 2, we observed only retraction or laminar flows, with or without a throat at the entrance of C_{down} . For example, as shown in *Figure 3* for system 2, for all values of Q_c/Q_i between 0.025 and 40, no droplet can be made. When Q_c/Q_i is small (roughly less than 0.2), retraction flow is observed (*Figure 3a*). The central microchannel is invaded by the Dragoxat while the the HSA jet is squeezed. This situation is obviously unstable and small slugs of HSA are ejected periodically. This cannot be assimilated to droplet formation as the process is not quite repeatable. For larger values of Q_c/Q_i laminar flow occurs and three jets of Dragoxat and HSA coexist (*Figure 3b, c*). This laminar flow is stable over the length of C_{down} and capillary instabilities have no time to set in to produce the microdroplets.

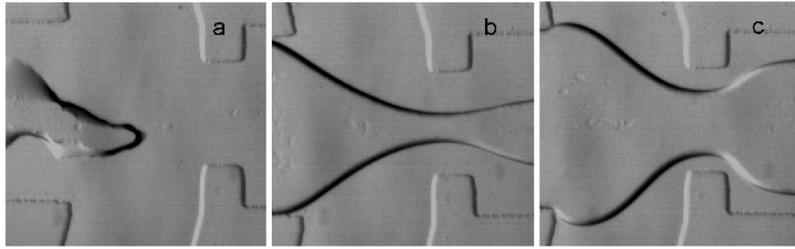


Figure 3: Typical flow configurations in system 2: (a) retraction flow: $Q_c=3.5\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=35\mu\text{L}/\text{min}$; (b) laminar flow: $Q_c=35\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=35\mu\text{L}/\text{min}$; (c) laminar flow: $Q_c=120\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=35\mu\text{L}/\text{min}$

Systems 1 and 2 differ in the values of α that changes from 30° in system 1 to 80° in system 2. However, for the same range of values of Q_c/Q_i , the flow configuration is similar in the two systems where no droplet formation can be obtained for any values of the flow rate ratio in the range tested.

This may be due to the fact that a ratio $W_c/h=10$ is too high for wall effects to be important. In the laminar case, the HSA flow occurs in an almost unbounded parallel plate geometry similar to a Hele-Shaw configuration. The shear stress exerted by the Dragoxat on the HSA being constant, the HSA jet is stable.

For systems 3 and 4, we used smaller values of the central aspect ratio $1 \leq W_c/h \leq 2$, and a small intersection angle, $\alpha = 30^\circ$. We find that no droplet can be formed either and that laminar flow also occurs. This is of course somewhat different from what is observed in co-current cylindrical devices [3, 5, 12, 13]. But

it should be noted that the rectangular microfluidic configuration is very different from a cylindrical one. Indeed shear stress is not applied on all the HSA jet, but only on two sides. Thus very strong stresses are necessary to break the HSA jet. Experimental observations show that when the flow ratio Q_c/Q_i increases, the width of the HSA jet also increases.

3.2 Formation of microdroplets

Systems 5 to 8 have moderate central aspect ratios $1 \leq W_c/h \leq 4$ and large intersection angles $\alpha \geq 60^\circ$. In such systems, the three flow regimes are observed depending on the value of the flow rate ratio Q_c/Q_i . As an example, we show typical flow configurations obtained in system 5 (*Figure 4*). For low values of Q_c/Q_i , retraction is observed, whereas for large values of Q_c/Q_i , laminar flow is created. However, there is a range of values of Q_c/Q_i for which it is possible to make the microdroplets. Once the microdroplets are created, for a given flow configuration, they are very reproducible and stable. This means that the microdroplets are always created at the same location in the junction with the same frequency. Similar results are found for systems 6, 7, 8 in which it is possible to produce droplets as shown in *Figure 5*.

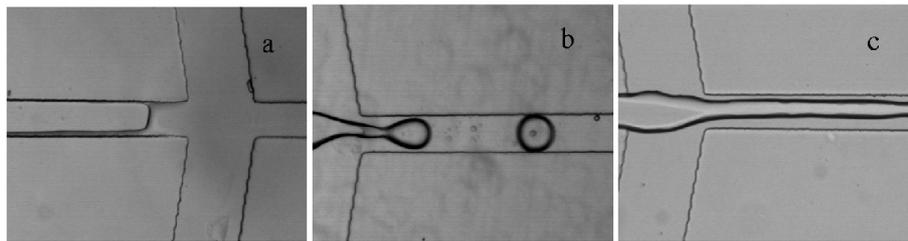


Figure 4: Three typical flow configurations in system 5. (a) $Q_c=8\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=35\mu\text{L}/\text{min}$; (b) $Q_c=25\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=30\mu\text{L}/\text{min}$; (c) $Q_c=60\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=35\mu\text{L}/\text{min}$

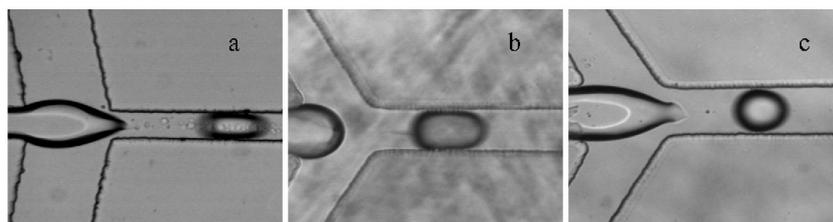


Figure 5: Drop formation in systems 6, 7, 8. (a) System 6: $Q_c=17\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=30\mu\text{L}/\text{min}$; (b) System 7: $Q_c=10\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=25\mu\text{L}/\text{min}$; (c) system 8: $Q_c=10\mu\text{L}/\text{min}, Q_i=30\mu\text{L}/\text{min}$

The different flow configurations observed for system 5 are represented in *Figure 6a*. We find that there is a lower limit of Q_c/Q_i below which retraction occurs. This limit increases roughly linearly with Q_c . We also find an upper limit for Q_c/Q_i , past which laminar flow occurs and no droplet can be made. This limit also increases

with Q_c . As a practical rule, we find that droplets can be made for $0.4 \leq Q_c/Q_l \leq 1$. It should be noted that similar transitions from dripping (i.e. droplet formation) to jetting are consistently reported independently of the specific geometry of the device that is used.

The flow regime evolutions are also observed in systems 6, 7, 8. The lower and upper limits for droplet formation follow the same trends as for system 5 with a slight shift of limits due to the the difference in geometry. The thresholds of different flow regimes in system 6 and 7 are shown in *Figure 6b* and *Figure 6c*, respectively.

To generalize the lower and upper limits for droplet formation, all the limits of flow configuration obtained from system 5, 6, and 7 are shown in *Figure 6d*. With the increase of the Q_l , the divergences of the upper or lower limits between different systems become more and more distinct, which shows the influence of geometrical parameters in each system is important for the droplet formation, especially for strong flow rates (e.g. $Q_l \geq 80 \mu\text{L}/\text{min}$).

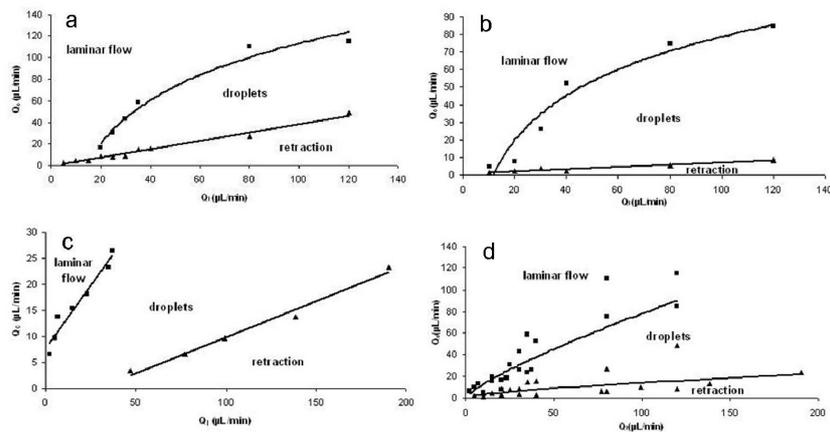


Figure 6: Thresholds for the three flow regimes in different systems. For the droplet formation, the square points represent the upper limit while the triangle points represent the lower limit. (a) For system 5, the upper and lower limits of the droplet formation. (b) For system 6, the upper and lower limits of the droplet formation. (c) For system 7, the upper and lower limits of the droplet formation. (d) Generalization of the the upper and lower limits in system 5, 6 and 7.

3.3 Discussion

Provided it is of order unity or smaller, the ratio W_c/W_l does not appear to be a crucial geometrical parameter because its influence can be balanced by the control of flow rates. The effects of W_c/h and α on the formation of the microdroplets are more important. From the entire set of data of our experiments, we have summarized

the conditions of droplet formation as functions of the important geometrical parameters W_c/h and α , in Figure 7.

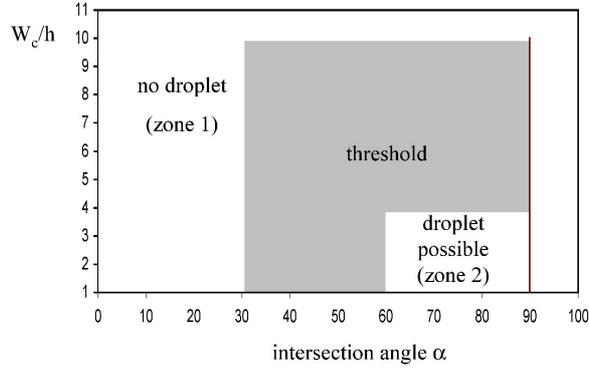


Figure 7: Effect of geometry on droplet formations in a Y-junction. Zone 1, droplet cannot be generated; Zone 2, droplets can be generated with appropriate flow rates Q_c and Q_l ; The threshold between possible/impossible droplet formation falls into the dark transition zone.

According to the experimental results, for $W_c/h \geq 10$ or for $\alpha \leq 30^\circ$ (zone 1), no droplet can be made. For $W_c/h \leq 4$ and $\alpha \geq 60^\circ$ (zone 2), droplets can be produced with appropriate values of central and lateral flow rates. There is a transition domain between zones 1 and 2 that we did not investigated in detail. The border between possible/impossible drop formation lies somewhere in this area. Its exact location obviously depends on the physio-chemical properties of the fluid couple. Increasing α from 60° to 90° increases the magnitude of the effective shear stress exerted by the Dragoxat on the HSA. The value $\alpha = 90^\circ$ corresponds to "cross microchips" that are often used in the literature [6]. However, in this configuration, retraction occurs also more readily than for smaller values of α .

4. CONCLUSION

This work demonstrates that microdroplet formation is sensitive to the geometrical parameters of a Y-junction microchip, such as the aspect ratio of the microchannel through which the disperse phase is introduced and the angle of the junction. In particular, it is not recommended to use too large values of the ratio W_c/h , as the jet break-up process becomes very inefficient. The limits for which microdroplet can be produced depend also on the physio-chemical properties of the two-fluid system.

NOMENCLATURE

C_{up} : upstream part of central channel

C_{down} : downstream part of central channel

W_c : central channel width

W_l : lateral channels width

α : intersection angle

h : channel depth

Q_c : flow rate in central channel

Q_l : flow rate in each lateral channel

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Conseil Régional de Picardie (project μ Flec) and by China Scholarship Council (CSC).

REFERENCES

- [1] E.A. Decker D.J. Mc Clement and J. Weiss. Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *J. Food Sci.*, 72:R109–R124, 2007.
- [2] R.Lammertink M.Geerken, M.Groenendijk and M.Wessling. Micro-fabricated metal nozzle plates used for water-in-oil and oil-in-water emulsification. *J. Membr. Sci.*, 310:374–383, 2008.
- [3] Y-C. Tan, V. Cristini, and A. Lee. Monodispersed microfluidic droplet generation by shear focusing microfluidic device. *Sens. Actuators, B*, 2005.
- [4] F.H.Arnold T.Thorsen, R.W.Roberts and S.R.Quake. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device. *Phys. Rev. Lett.*, 86(18), 2001.
- [5] S. Anna, N. Bontoux, and H. A. Stone. Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels. *Appl. Phys. Lett.*, 82:364–366, 2003.
- [6] E.Stride K.Pancholi and M.Edirisinghe. Dynamics of bubble formation in highly viscous liquids. *Langmuir*, 2008.
- [7] Y.Wang S.Li, J.Xu and G.luo. Controllable preparation of nanoparticles by drops and plugs flow in a microchannel device. *Langmuir*, 2008.
- [8] H. A. Stone, A.D. Stroock, and A. Ajdari. Engineering flows in small devices: Microfluidics towards a lab-on-a-chip. *Lab on chip*, 36:381–412, 2004.

-
- [9] P. Garstecki, M.J. Fuerstman, H. Stone, and G. Whitesides. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic t-junction-scaling and mechanism of break up. *Lab on chip*, 6:437–446, 2006.
- [10] P. Guillot, A. Colin, A.S Utada, and A. Ajdari. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds number. *Phys. Rev. Lett.*, 99:104502, 2007.
- [11] J.C McDonald and G.M Whitesides. Poly(dimethylsiloxane) as a material for fabricating microfluidic devices. *Accounts of Chemical Research*, pages 491–499, 2002.
- [12] A.D.Lyon J.D.Tice and R.F.Ismagilov. Effects of viscosity on droplet formation and mixing in microfluidic channels. *Anal. Chim. Acta*, 507:73–77, 2003.
- [13] A.D.Lyon J.D.Tice, H.Song and R.F.Ismagilov. Formation of droplets and mixing in multiphase microfluidics at low values of Reynolds and the capillary numbers. *Langmuir*, 19(22):9127–9133, 2003.

Chapitre IV

Dynamique d'écoulements dans les systèmes microfluidiques

IV.1 Dynamique des écoulements (Article)

La dynamique des écoulements contrôle des régimes de flux dans des systèmes microfluidiques. Ce chapitre est consacré aux études sur les régimes différents existant dans les microcanaux flow-focusing. Les effets géométriques sont étudiés pour expliquer la gamme des microgouttes d'albumine créées au milieu d'ester gras. La transition entre l'écoulement de gouttes et l'écoulement laminaire est identifiée par les expériences. La taille de gouttes varie linéairement avec le rapport des débits Q_c/Q_j . Ce phénomène est similaire à celui observé dans les systèmes microfluidiques de géométrie T sous condition d'avoir un faible nombre de Reynolds. Les résultats ont été proposés pour publication dans *Microfluidics and Nanofluidics* en juin 2009.

Flow dynamics in flow-focusing microfluidic systems: effect of geometry

Peiyuan He, Dominique Barthès-Biesel, Eric Leclerc

Abstract

This paper investigates the formation of albumin droplets in fatty esters by means of a flow focussing geometry where the continuous oil phase is introduced in the two lateral branches of a Y junction. The effect of the geometry is investigated in order to clarify the scales controlling the droplet generation with this type of fluid couple. The transition from regular droplet flow to laminar flow is identified from the experiments. It is found that the droplet size varies linearly with the flow rate ratio between the disperse and continuous phases. This is similar to what is found in T junctions microfluidic systems for low capillary numbers.

KEY WORDS

Two-phase flow, droplet formation, flow dynamics, thresholds of flow regimes

1 Introduction

The generation of monodisperse microdroplets is an important issue in many industrial domains and there are thus various techniques to produce such particles. They include for example, creating an emulsion by stirring the disperse phase into the continuous phase or pushing the disperse phase through a microporous membrane. However, these techniques all result in a fairly wide size distribution of the droplet population [1]. In some applications such as drug delivery or food engineering [2], the formation of microdroplets is the first step for the preparation of microcapsules. The droplet size dispersion then leads to a dispersion in the capsule size and physical properties (e.g., membrane thickness) that can impair proper functioning of the capsules.

Recently, microfluidic devices have been investigated to prepare monodispersed microdroplets and microcapsules. The advantage of these devices lies in the possibility to produce micron size droplets in a confined geometry where the size of the microdroplets is controlled by the dimensions of the microchannels and by the flow rates of the dispersed and continuous phases. Some devices use a T junction geometry and different fluids phases such as oil/water [3, 4], air-liquid [5] or liquid-liquid couples [6]. Models of the flow in a T junction have been proposed to predict the droplet formation [7, 8]. However, these models are not yet fully predictive when the fluid couple or channel geometry are changed. A second type of geometry for microdroplet production is based on a Y junction allowing fluid flow focusing. The droplets are created by injecting a central jet of liquid in another flowing liquid. In co-axial cylindrical jets, the mechanism of droplet formation is modeled by the Rayleigh Plateau theory [9]. However due to the microfabrication constraints, most of the flow focusing microfluidic devices consist of microchannels with square or rectangular sections rather than circular ones and the Rayleigh Plateau theory cannot be used to model microdroplet formation. The flow focusing microfluidic devices use either parallel or cross flows. Downstream of the junction, the inner fluid is submitted to the pressure and shear stress exerted by the outer fluid, and to interfacial tension. When those forces are balanced, the situation is unstable and a droplet breaks off. The droplet size is again controlled by the intersection geometry and by the flow rates of the inner and outer fluids. However, there is neither parametrical studies nor models that provide a clear interpretation of the geometrical effects and allow to predict the droplet size.

The studies of droplet formation in microfluidic devices are mostly performed with model fluids such as oil (or air) and water with the objective of investigating the microscale physics of droplet generation.

The model fluids have a large contrast in physicochemical properties such as viscosity or interfacial tension that facilitates droplet formation. However, in cosmetic or pharmaceutical applications the emulsions often consist of an aqueous protein solution dispersed in a fatty ester such as ethylhexyl 2-ethylhexanoate [10], methyl laurate [11], isopropyl myristate [12, 13] or isopropyl palmitate [12]. Such emulsions are then commonly used to produce microcapsules. The surface tension is small and the viscosity ratio between the two phases is close to unity. This makes microdroplet formation more difficult than for classical oil/water couples. To our knowledge, there has been no study of the formation of microdroplets in microfluidic devices for two immiscible liquid phases with low viscosity contrast and low surface tension as is the case in pharmaceutical formulations. It is thus the objective of this paper to investigate the formation of albumin droplets in fatty esters by means of a flow focussing geometry. The effect of the geometry is investigated in order to clarify the governing phenomena and scales controlling the droplet generation with this type of fluid couple.

We first present the experimental set-up and procedures in section 2. We discuss the different flow regimes and investigate the conditions for transition from jetting to dripping in section 3.3. The drop size is then analysed as a function of geometry and flow conditions in section 3.4. The results are discussed and compared to those obtained in a T junction in the last section.

2 Materials and methods

2.1 Fluid phases

The disperse phase consists of a 20% solution of Human serum albumin (HSA) in a *pH* 9.8 phosphate buffer, with dynamic viscosity $\mu=3.3$ mPa·s at 25°C. The continuous phase is a biocompatible fatty ester. In most experiments, we used Dragoxat (2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate, Symrise) with dynamic viscosity $\mu=3.6$ mPa·s at 25°C (Viscometer, Thermo Haake) and surface tension with HSA $\gamma = 0.006$ N/m (tensiometer Kruss DSA10 Mk2). For comparison purposes, we have also run a few experiments using methyl laurate, with $\mu=5.5$ mPa·s at 25°C and $\gamma = 0.0093$ N/m.

2.2 Micro-channels and experimental set-up

Polydimethylsiloxane (PDMS, Sylgard 184) microchannels are manufactured following a standard procedure [14]. The mould master is made with a SU-8 photoresist material on a silicon wafer. The PDMS is poured, baked, peeled off the master and bound to a glass plate by air plasma. Four holes

are drilled at the inlet and outlet of the microchannels for fluid perfusion or collection. As shown in *Figure 1*, the microchip consists of a central channel (width W_c) intersected at an angle α by two identical lateral channels (width W_l). All channels of one system have a common depth h and a length of order 2 to 3 cm. The central channel ends in a reservoir with a gradual expansion, where the droplets are collected. The four parameters (W_c , α , W_l , h) determine the geometry of the Y junction microchip. The depth of the channel is equal to the master mould height which is measured by means of a surface profiler (Alpha Step IQ, TLA-Tencor). The width and depth of the microchannels are also controlled by means of scanning electron microscope pictures. Three different geometries have been used where the ratios W_c/W_l and W_c/h are varied. The geometrical properties of the microchannels are summarized in *Table 1*.

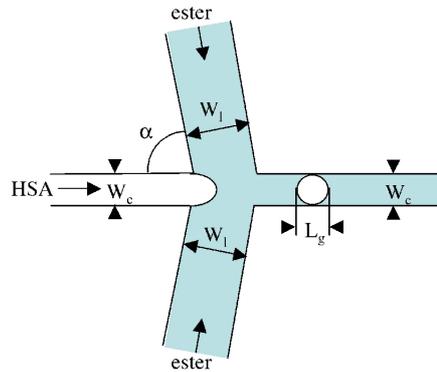


Figure 1: Schematics of the micro-channel.

| system | $W_c(\mu\text{m})$ | $W_l(\mu\text{m})$ | $\alpha(^{\circ})$ | $h(\mu\text{m})$ | W_c/h | W_c/W_l | Symbol |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|-----------|-------------|
| 1 | 100 | 200 | 80 | 100 | 1 | 0.5 | \square |
| 2 | 100 | 200 | 80 | 50 | 2 | 0.5 | \circ |
| 3 | 170 | 170 | 60 | 80 | 2.125 | 1 | \triangle |

Table 1: Geometrical parameters of the different systems, and corresponding symbol used in graphs.

2.3 Experimental procedure

The solutions are conserved at 4°C and heated to the room temperature of 25°C before use. The HSA solution is introduced into the upper part C_{up} of the central microchannel by means of a syringe pump (KD Scientific). The ester is introduced into the two lateral microchannels by means of another

two-syringe pump producing equal flow rates in each branch. The flow rates in the central and in each lateral microchannel, respectively Q_c and Q_l , can thus be adjusted independently and can be varied between 2 and 200 $\mu\text{L}/\text{min}$. The droplets, if any, are then formed at the junction and convected in the downstream part C_{down} of the central channel. Flow visualisation at the junction is done by means of a high speed CDD camera (i2S,IF-865S) mounted on a conventional optical inverted microscope and connected to a computer (Matrox METEOR2-MC2 acquisition card). Data images are recorded with a resolution corresponding to 100 pixels per 250 μm . Image size was 350 x 344 pixels respectively in width x height. 750 images are recorded at a frequency of 150 images/s. All experiments were repeated at least three times (or more) using new micro-systems each time.

3 Results

All the experiments have been done with Dragoxat as the continuous phase, except in section 3.5, where laurate is used in order to assess the effect of the ester physical properties.

3.1 Flow regimes

As we set the value of Q_l and increase Q_c progressively, we observe three different flow regimes, as reported repeatedly for different systems [4, 15]. For low values of Q_c , there is an initial transient regime where the central microchannel is invaded by the Dragoxat while the HSA jet is squeezed. This situation is obviously unstable and small slugs of HSA are ejected periodically. This cannot be assimilated to droplet formation as the process is not quite repeatable and depends on the mechanical characteristics of the perfusion pumps. This regime persists until a threshold is reached that is a function of the pressure drop in the channels, and thus of the flow rate ratio and channel geometry. In our systems, we find that this threshold is of order $Q_c/Q_l = 0.1 \sim 0.2$.

When this low threshold is exceeded, we reach a steady dripping regime where droplets are formed regularly at the channel junction as shown in Figure 2. When the HSA jet reaches the junction, it is stretched by the Dragoxat flow and enters the downstream part of the central channel. Then capillary forces break the HSA jet and a droplet is formed. When Q_c increases, the relative droplet size increases, as will be discussed in detail in the next section. The dripping regime persists until a higher limit is reached $[Q_l, Q_c]_{high}$ past which the HSA jet flows inside C_{down} without breaking and a steady laminar two phase flow is observed as shown in Figure 3. Eventually this jet could break-up further

downstream due to the occurrence of a capillary instability, but this is different from the dripping regime where the drops are formed in the junction.

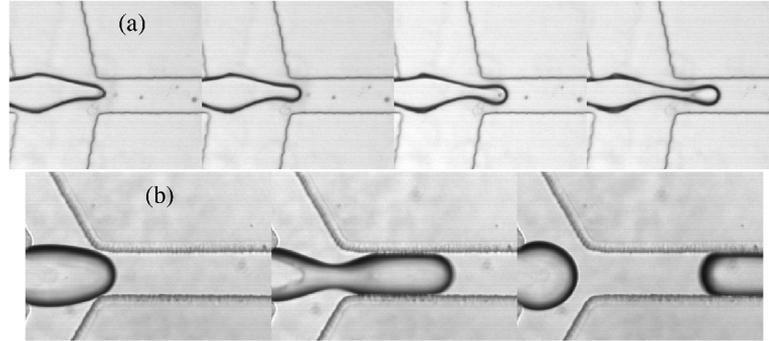


Figure 2: Successive phases of drop formation (a) in system 2, $Q_c/Q_l = 0.3$; (b) in system 3 $Q_c/Q_l = 0.6$.

Obviously, the transition between the different regimes is somewhat fuzzy. The values of the threshold that are reported here correspond to orders of magnitude.

3.2 Laminar parallel flow

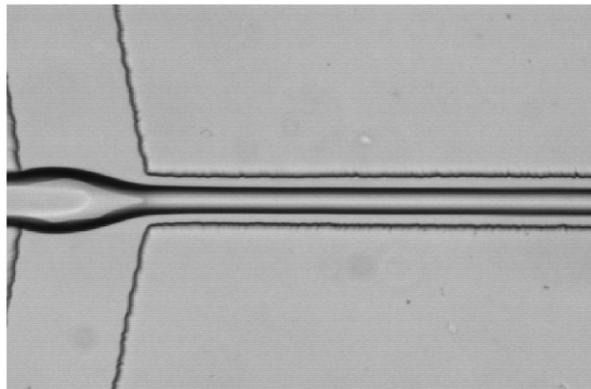


Figure 3: Central jet of HSA, $Q_c/Q_l = 0.94$, System 1.

For large values of Q_c a steady central jet of HSA is formed (Figure 3) that is stable over the length of C_{down} . The width L_a of the central HSA flow depends on the channel geometry and on the values of Q_c/Q_l . Since the two liquid viscosities are almost equal and surface tension is low, we assume that the axial velocity distribution $u(y, z)$ in the duct is the same as the one in a uniform liquid:

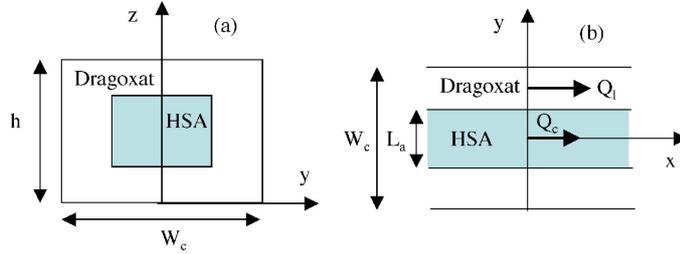


Figure 4: Schematics of the flow in a channel cross section. The HSA central jet has width L_a and height $L_a h / W_c$.

$$u(y, z) = \frac{4h^2 G}{\pi^3 \mu} \sum_n \left[\frac{1}{n^3} - \frac{\cosh n\pi y/h}{n^3 \cosh n\pi W_c/2h} \right] \sin n\pi z/h, \quad n = 1, 3, \dots \quad (1)$$

where G is the pressure gradient, and y and z the coordinates in a channel section (Figure 4a). We further assume that the HSA jet is centred in the duct and has a cross section with the same aspect ratio as the duct (Figure 4a). The relation between the HSA jet dimensions and the flow rate is thus given by

$$Q_c = 2 \int_0^{L_a/2} \int_{(h-L_a h/W_c)/2}^{(h+L_a h/W_c)/2} u(y, z) dy dz \quad (2)$$

The total flow rate $Q_t = Q_c + 2Q_l$ in the channel is given by

$$Q_t = 2 \int_0^{W_c/2} \int_0^h u(y, z) dy dz \quad (3)$$

Combining (2) and (3), we obtain a non-linear relation between Q_c/Q_l and L_a/W_c . For duct aspect ratios W_c/h of order 2 or less, the relation between Q_c/Q_l and L_a/W_c does not depend much on the duct geometry. In the the range $0 < Q_c/Q_l < 2.5$, the relation between central jet width and flow rate ratio can be approximated by

$$L_a/W_c \approx 0.4 \sqrt{Q_c/Q_l} \quad (4)$$

As shown in Figure 5, the experimental measures of jet width in Systems 1, 2 and 3 correlate well with the approximate relation (4).

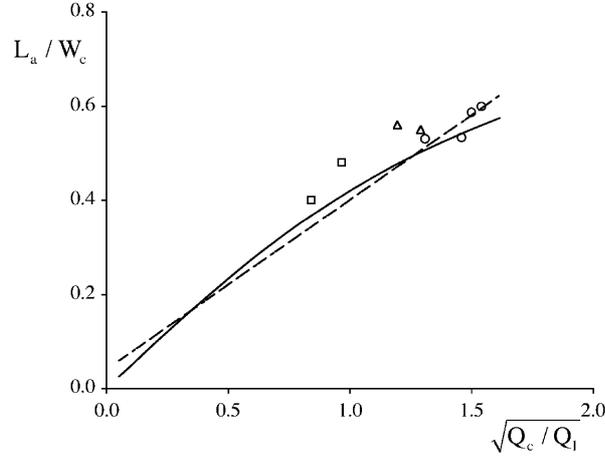


Figure 5: Relation between laminar jet width L_a/W_c and Q_c/Q_l for ducts with aspect ratio $1 \leq h/W_c < 2.2$. Full line: exact solution; dashed line: linear correlation; symbols (defined in Table 1): experimental data.

3.3 Transition from droplet flow to laminar flow

The transition from regular droplet flow to laminar flow depends in a complicated way, on the geometry of the junction and of the the channels as well as on the flow dynamics, but we can make an order-of-magnitude estimate. Consider the laminar flow in half the central channel (Figure 4b). The HSA and Dragoxat film thicknesses are respectively $L_a/2$ and $(W_c - L_a)/2$ with corresponding mean velocities u_c and u_l . When a drop is forming, the surface tension stress is of order $\sigma_{cap} = \gamma(2/h + 2/W_c)$, where we have assumed a longitudinal disturbance of order W_c for the laminar jet. The viscous stress exerted by the external flow is of order $\sigma_{visc} = 2\mu u_l/(W_c - L_a)$ with $u_l = 2Q_l/h(W_c - L_a)$. We assume that droplets are formed when the capillary forces exceed viscous effects. This condition can be expressed in terms of a critical capillary number Ca:

$$\frac{\sigma_{visc}}{\sigma_{cap}} \leq Ca$$

Replacing the stresses by their order of magnitude, we find

$$Q_l \leq \frac{\gamma Ca}{2\mu} (1 + h/W_c) W_c^2 (1 - L_a/W_c)^2. \quad (5)$$

Keeping in mind that L_a/W_c is smaller than unity and usually less than 0.5 in our experiments, we neglect quadratic terms

$$Q_l \leq \frac{\gamma Ca}{2\mu}(1 + h/W_c)W_c^2(1 - 2L_a/W_c). \quad (6)$$

Finally, using the laminar flow correlation for the central jet width (4), we obtain the condition for droplet formation

$$Q_c \leq 1.6(Q_l - 2Q_l^2/A + Q_l^3/A^2), \quad (7)$$

where the constant A has the dimensions of a flow rate and is given by

$$A = \frac{\gamma Ca}{2\mu}(1 + h/W_c)W_c^2. \quad (8)$$

As explained earlier, we have defined $[Q_l, Q_c]_{high}$ as the first couple of flow rate values for which a central jet of HSA occurred in C_{down} . The limiting values of Q_l are shown as a function of Q_c in Figure 6 together with a quadratic fit. We find respectively

$$Q_c = -0.0084Q_l^2 + 1.9Q_l - 18, \quad R^2 = 0.967 \quad \text{for system 1,} \quad (9)$$

$$Q_c = -0.012Q_l^2 + 2.6Q_l - 21, \quad R^2 = 0.993 \quad \text{for system 2,} \quad (10)$$

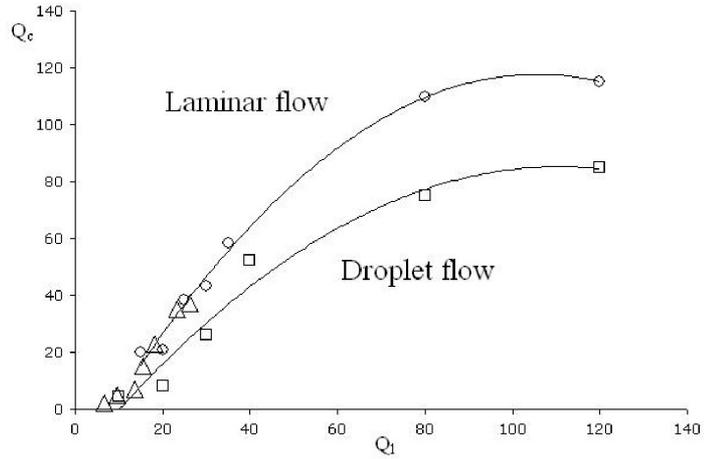


Figure 6: High threshold values of Q_c and Q_l (in $\mu\text{L}/\text{min}$) where transition occurs from dripping to jetting. The system symbols are given in Table 1. The full lines represent quadratic fits.

where the flow rates are expressed in $\mu\text{L}/\text{min}$. This shows that the term Q_l^3/A^2 is negligible in (7), because A is much larger than the experimental flow rates we used ($A_1 = 386\mu\text{L}/\text{min}$ for system 1 and $A_2 = 266\mu\text{L}/\text{min}$ for system 2). The experimental value of the ratio $A_1/A_2 = 1.45$ is very near the one that can be estimated from (8), namely $(1 + h_1/W_{c1})/(1 + h_2/W_{c2}) = 1.33$. The critical capillary number for which a droplet forms is found to be $Ca \approx 0.3$, a value which is of the same order of magnitude that what is obtained for the breakup of liquid droplets freely suspended in an unbounded shear flow [16]. Note too, that the linear term in correlations (9) and (10) has a coefficient of order 2 when the analysis predicts a value of 1.6. Considering the difficulty of threshold detection and the approximations made in the transition analysis, the agreement can be considered as quite good. This means that the proper physical phenomenon has been accounted for.

3.4 Droplet flow

When droplets form regularly, the different phases of the process are depicted in Figure 2(a), (b). There are two slightly different drop formation process that depend on the size of the intersection. For a large intersection such that $W_l > W_c$, the HSA jet occupies the centre of the intersection as depicted in Figure 2(a). The tip of the jet extends under the effect of the continuous flow of HSA and of the Dragoxat elongational flow. The tip of the HSA jet enters the downstream channel, the elongational effect of the Dragoxat increases and the jet is broken, thus forming a droplet. For smaller intersections such that $W_l = W_c$, the process is different as shown in Figure 2(b). There is no steady HSA jet in the intersection, but the jet emerges from C_{up} every time a droplet is formed. The jet then enters quickly C_{down} and is broken in a fashion similar to that of the previous case.

We measure the length L_g of the droplet flowing down C_{down} . As the droplet is sometimes blurred because it moves too fast for the camera exposure time, the droplet length is measured with a precision of $\pm 10\mu\text{m}$. The results presented in this section have been repeated with different systems fabricated from the same mould. The dispersion is due to small experimental errors in the pump setting, system compliance and the non linear dynamics of the dripping regime. For given values of Q_l , the droplet length increases with Q_c , as expected and as found by other groups for different systems ([15]). As shown in Figure ?? the drop length normalized with the channel height increases linearly with the flow rate ratio Q_c/Q_l , provided it is larger than the lower limit mentioned in section 3.1. This result is consistent with data reported in a T junction [7]. However, we find a significant effect of geometry. For

example, it is interesting to note that the values obtained for systems 1 and 2 are nearly superimposed when L_g is normalised with the system heights h that are in the ratio 2:1. The values obtained for system 3 with an intermediate height but a different intersection geometry are significantly higher. This shows that the geometry of the junction plays an important role.

The dripping hydrodynamic regime is unsteady, and the flow rates at the junction fluctuate with time. This dynamic process is very complicated as it involves the interplay of viscous and capillary forces. To our knowledge, there no model that can predict the dimensions of the droplets as a function of the system parameters such as geometry, flow rates and fluid physical properties. It is possible, however, to make again an order of magnitude analysis and estimate how the droplet size should vary. The droplet volume V_g is equal to $Q_c\tau$, where τ is the time of formation of a drop. Following Stone and co-workers [7, 8], we estimate τ to be the time the external liquid takes to squeeze the HSA jet. It is thus proportional to W_c/u_l where u_l is the velocity of the external liquid near the entrance to C_{down} . The exact value of u_l is not available as it depends on the two fluid configuration in the intersection, but it is proportional to the velocity $Q_l/(hW_l)$ in a lateral channel. Consequently, we can expect the drop volume to be given by

$$V_g = L_g W_c h = K Q_c \frac{W_c}{Q_l/(hW_l)}, \quad (11)$$

where K is a numerical constant that depends on the system geometry and physical properties such as viscosity contrast and capillary number. The droplet length is thus a linear function of the flow rate ratio as is indeed the case (Figure 8). If we renormalize all the experimental drop lengths of Figure 8 to account for the intersection geometry measured by W_c/W_l , we find that the results for the three systems fall approximately on the same line, as shown in Figure 7. Consequently, from this experimental correlation, we find that for the HSA/Dragoxat fluid couple, the slug length is given by

$$L_g/h = 4.1 \frac{W_c}{W_l} \frac{Q_c}{Q_l} + 1.9 \frac{W_c}{W_l}. \quad (12)$$

3.5 Effect of the continuous phase properties

In order to study the effect of the fluids physical properties, we now use laurate as the continuous phase and study droplet size as a function of flow rates in systems 1, 2 and 3. As shown in Figure 8, we find again that L_g/h varies linearly with Q_c/Q_l and that the results for systems 1 and 2 are superimposed.

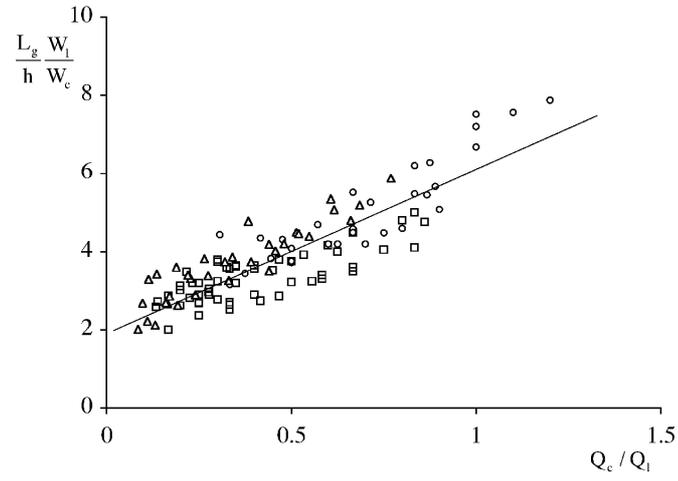


Figure 7: Normalised droplet length for HSA/Draxogaxat and all systems .

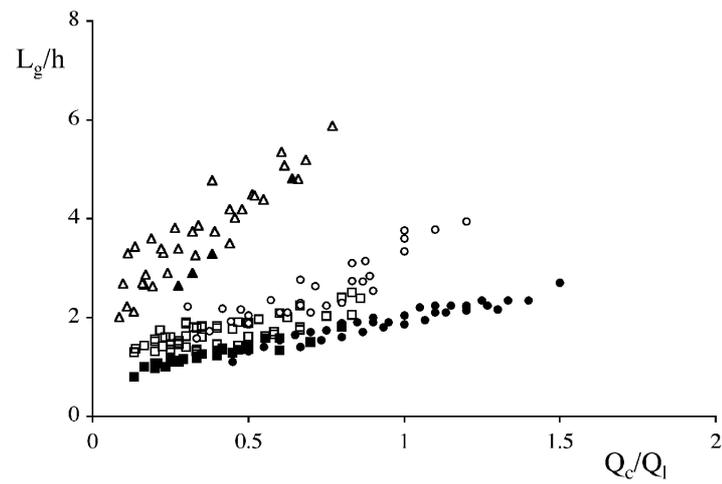


Figure 8: Drop length as a function of flow rate ratio. Open symbols: dragoxat, filled symbols: laurate.

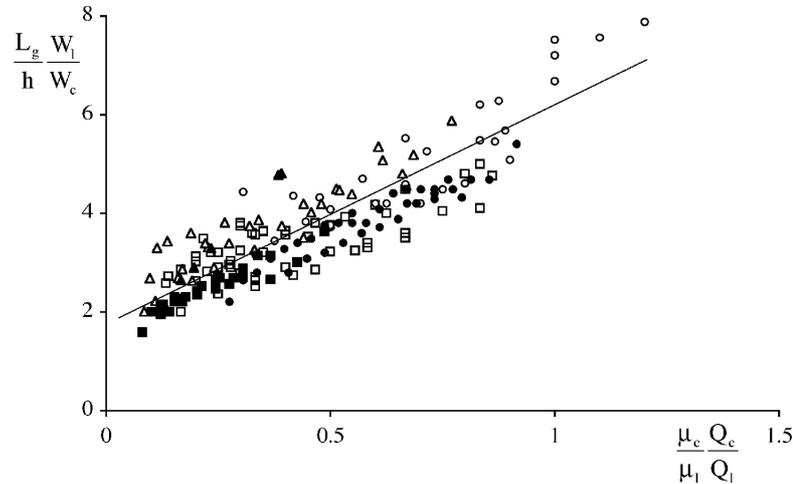


Figure 9: Effect of viscosity on drop length. Open symbols: dragoxat, filled symbols: laurate.

The results obtained for HSA/laurate are different from those obtained with HSA/Dragoxat because the laurate viscosity is almost twice that of Dragoxat. However, if we plot the drop length as a function of the viscous stress ratio, measured by $\mu_c Q_c / \mu_l Q_l$, we find that the results from the Dragoxat and laurate superimpose as shown in Figure 9.

From this study, we may conclude that in the Y junction that we studied and for the HSA/ fatty esters systems, the drop length is given by

$$L_g/h = 4.1 \frac{Q_c}{Q_l} \frac{\mu_c}{\mu_l} \frac{W_c}{W_l} + 1.8 \frac{W_c}{W_l} \quad (13)$$

This relation is useful for controlling the droplet volume as a function of flow rate, system geometry and fluid properties.

4 Discussion and conclusion

Droplet formation of water in oil, inside microfluidic channels, has been described in T shape microchannels. In particular, Garstecki et al. [8] found that the characteristic length of the droplet was proportional to flow rate ratio $L_g/W_c = 1 + \beta Q_c/Q_l$ (in terms of our notations), where β is a parameter of order 1. This relation has been obtained when the external flow capillary number $Ca_l = \mu_l u_l / \gamma$ was very small ($Ca_l \sim 0.01$). For higher values $Ca_l \geq 1$, the droplet length was reported

to be a non linear function of Q_c/Q_l [17, 18]. In our case, the capillary number in each lateral channel is $Ca_l \sim 0.01 - 0.1$. This may explain why the correlation (13) is similar to the one of Garstecki et al. If we normalise the drop length with the channel width rather than the depth, we find

$$L_g/W_c = 4.1 \frac{Q_c}{Q_l} \frac{\mu_c}{\mu_l} \frac{h}{W_l} + 1.8 \frac{h}{W_l}, \quad \text{for } \frac{Q_c}{Q_l} > 0.1, \quad (14)$$

which shows how β depends on the channel geometry and fluid properties. It should be noted that the droplet size is determined by the smallest dimension (here, the depth) of the injection channel and that it is not possible to product droplets with a length smaller than h in this regime.

Cylindrical coaxial flow focussing devices are somewhat different as the two liquid jets are usually stretched through a restriction where break-up occur. However, it is found again that the drop size decreases with the decrease of flow rate ratio Q_c/Q_l and depends also on the system geometry and capillary number [19, 20, 21, 9]. Here, we cannot asses the effect of Ca_l in an unambiguous fashion with the two different fluid systems we used, because they correspond to roughly the same value of Ca_l .

In conclusion, we find that a Y junction flow focussing microfluidic device allows to create droplets through a process that is similar to the one that occurs in T junction for low capillary numbers. In Y junction systems, droplet creation does not necessitate large lateral flow rates and can be achieved for flow rate ratios Q_c/Q_l of order unity or less. Another advantage is that the lateral fluid is brought in contact with the disperse phase in a symmetrical way. In the case where reagents are carried in the continuous phase, this may be beneficial as it leads to a better distribution of chemicals on the surface of the droplet.

Acknowledgements

This work was supported by the Conseil Régional de Picardie (France) project μ FIEC. Pei Yuan He's PhD grant was funded by the China Scholarship Council. The microchip moulds were manufactured by Dr. Laurent Griscom (UMR CNRS 8089, ENS Cachan, France). The authors would like to acknowledge the collaboration of Professor F. Edwards-Lévy (UMR CNRS 6229, Université de Reims Champagne Ardenne, France) who suggested the use of fatty ester and HSA solution as a fluid system of interest for pharmaceutical applications.

References

- [1] M.Geerken, M.Groenendijk, R.Lammertink, and M.Wessling. Micro-fabricated metal nozzle plates used for water-in-oil and oil-in-water emulsification. *J. Membr. Sci.*, 310:374–383, 2008.
- [2] D.J. Mc Clement, E.A. Decker, and J. Weiss. Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *J. Food Sci.*, 72:R109–R124, 2007.
- [3] T.Thorsen, R.W.Roberts, F.H.Arnold, and S.R.Quake. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device. *Phys. Rev. Lett.*, 86:4163–6, 2001.
- [4] S. Anna, N. Bontoux, and H. A. Stone. Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels. *Appl. Phys. Lett.*, 82:364–366, 2003.
- [5] E.Stride K.Pancholi and M.Edirisinghe. Dynamics of bubble formation in highly viscous liquids. *Langmuir*, 24:4388–4393, 2008.
- [6] S.Li, J.Xu, Y.Wang, and G.Luo. Controllable preparation of nanoparticles by drops and plugs flow in a microchannel device. *Langmuir.*, 24:4194–4199, 2008.
- [7] H. A. Stone, A.D. Stroock, and A. Ajdari. Engineering flows in small devices: Microfluidics towards a lab-on-a-chip. *Lab on chip*, 36:381–412, 2004.
- [8] P. Garstecki, M.J. Fuerstman, H. Stone, and G. Whitesides. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic t-junction-scaling and mechanism of break up. *Lab on chip*, 6:437–446, 2006.
- [9] P. Guillot, A. Colin, A.S Utada, and A. Ajdari. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds number. *Phys. Rev. Lett.*, 99:104502–4, 2007.
- [10] R. Hurteaux, F. Edwards-Levy, D. Laurent-Maquin, and M.C. Levy. Coating alginate microspheres with a serum albumin-alginate membrane: application to the encapsulation of a peptide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24:187–197, 2005.
- [11] K. Bouchemal, S. Briancon, E. Perrier, and H. Fessi. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 280:241–251, 2004.

- [12] A. Kogan and N. Garti. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 123-126:369–385, 2006.
- [13] N. Subramanian, S. Ghospal, A. Acharya, and S. Moulik. Formulation and physicochemical characterization of microemulsion system using isopropyl myristate, medium-chain glyceride, polysorbate 80 and water. *Chem. Pharm. Bull.*, 53:1530–1535, 2005.
- [14] J.C McDonald and G.M Whitesides. Poly(dimethylsiloxane) as a material for fabricating microfluidic devices. *Acc. Chem. Res.*, 35:491–499, 2002.
- [15] J. Husny and J. Cooper White. The effect of elasticity on drop creation in t-shaped microchannels. *J. Non-Newtonian Fluid Mech.*, 137:121–136, 2006.
- [16] H.A. Stone. Dynamics of drop deformation and breakup in viscous fluids. *Ann. Rev. Fluid Mech.*, 26:65–102, 1994.
- [17] B. Adzima and S. Velankar. Pressure drop for droplet flows in microfluidic channels. *J. Micromech. Microeng.*, 16:1504–1510, 2006.
- [18] J.H. Xu, G.S Luo, S.W Li, and G.G Chen. Shear force induce monodisperse droplet formation in a microfluidic device by controlling wetting properties. *Lab on chip*, 6:131, 2006.
- [19] A. Utada, A Fernandez-Nieves, H. Stone, and D. Weitz. Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams. *Phys. Rev. Lett.*, 99:094502–4, 2007.
- [20] C. Zhou, P. Yue, and J. Feng. Formation of single and compound drops in microfluidic device. *Physics of Fluids*, 18:092105–14, 2006.
- [21] J. Tan, J.H. Xu, S.W. Li, and G.S. Luo. Drop dispenser in a cross-junction microfluidic device: Scaling and mechanism of break-up. *Chem. Eng. J.*, 136:306–311, 2008.

IV.2 Effets physico-chimiques des esters gras

Dans cette section, les effets des propriétés physico-chimiques de différents esters gras sur la formation de gouttes ont été vérifiés dans trois différents microchips. Les géométries des trois microchips sont synthétisées dans le Tableau 6. Deux esters gras (Dragoxat et laurate d'hexyle) sont choisis pour la phase continue. La solution de 20% HSA est utilisée pour la phase disperse.

| microchip | W_c (μm) | W_1 (μm) | α ($^\circ$) | h (μm) | W_c/h | W_c/W_1 |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|-----------|
| 1 | 100 | 200 | 80 | 100 | 1 | 0,5 |
| 2 | 100 | 200 | 80 | 50 | 2 | 0,5 |
| 3 | 170 | 170 | 60 | 80 | 2,125 | 1 |

Tableau 6. Les géométries des trois systèmes microfluidiques.

Les résultats expérimentaux sont présentés sur la Figure 35. Dans chacune des trois géométries, des phénomènes similaires sont observés : lors de l'augmentation de la viscosité de 3,6 mPa·s du couple HSA/Dragoxat à 5,4 mPa·s de couple HSA/Laurate, les longueurs normalisées des microgouttes diminuent sur le même rapport du débit Q_c/Q_1 dans chacun des trois microchips; lorsque la tension de surface augmente de 6,1mN/m entre Dragoxat et HSA de 9,4mN/m entre Laurate et HSA, la longueur de goutte diminue dans le même rapport du débit Q_c/Q_1 . T.Fu et al. ont trouvé des résultats similaires sur la taille de bulle d'air en utilisant le système diphasique air/liquide.⁵⁹

De plus, toutes les longueurs de microgouttes de HSA formées dans le Laurate sont présentées sur la Figure 35 (d). Expérimentalement, le coefficient de corrélation est de 2,3 (pente de la ligne droite sur la Figure 35 (d)) au lieu de 4,1 (équation 12 dans l'article précédent) pour le couple fluide HSA/Dragoxat. Il nous semble que lorsque la viscosité de la phase continue et la tension de surface augmentent, les longueurs de gouttes normalisées par les géométries des systèmes microfluidiques varient moins vite en fonction du rapport du débit Q_c/Q_1 .

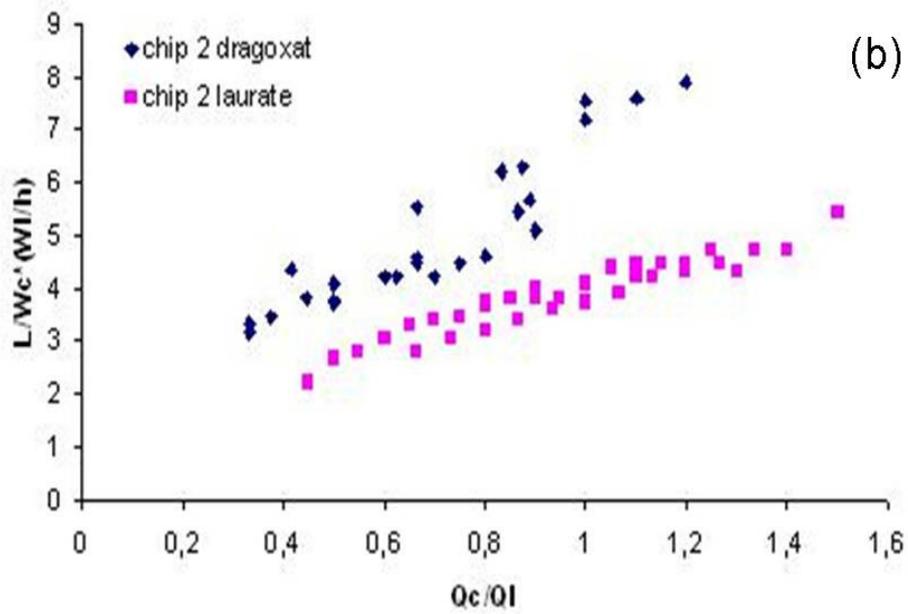
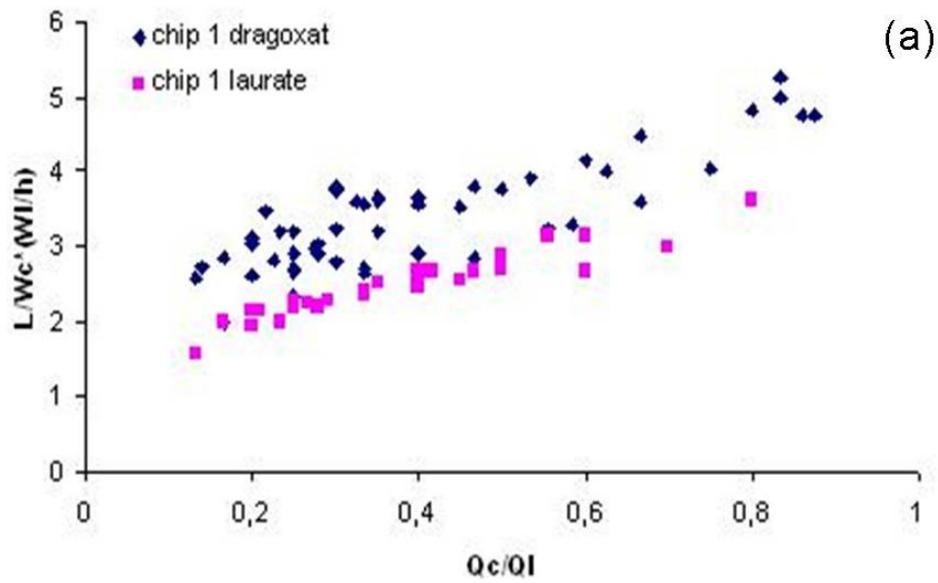


Figure 35. Longueurs des microgouttes normalisées par les géométries des systèmes microfluidiques en fonction du rapport des débits dans le système 1(figure a), système 2 (figure b).

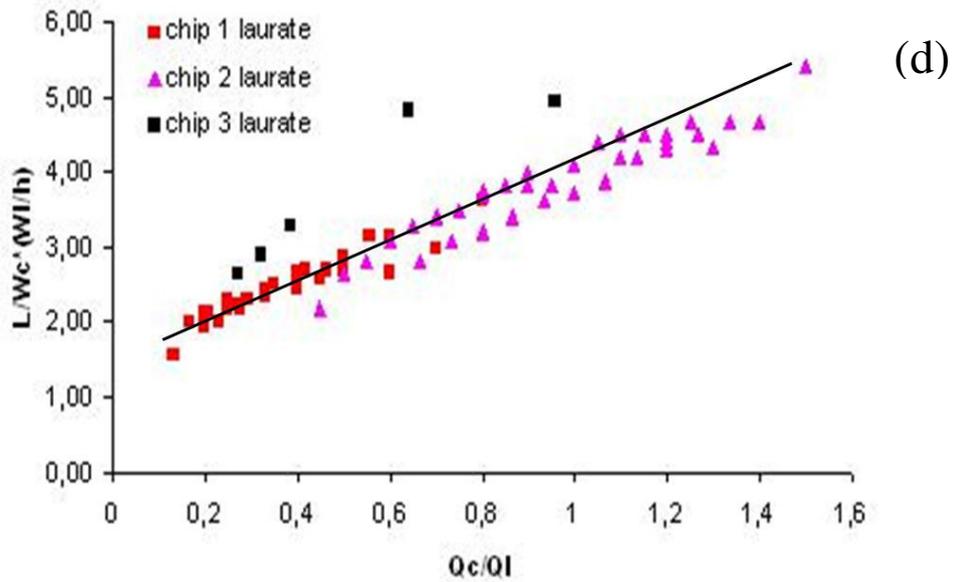
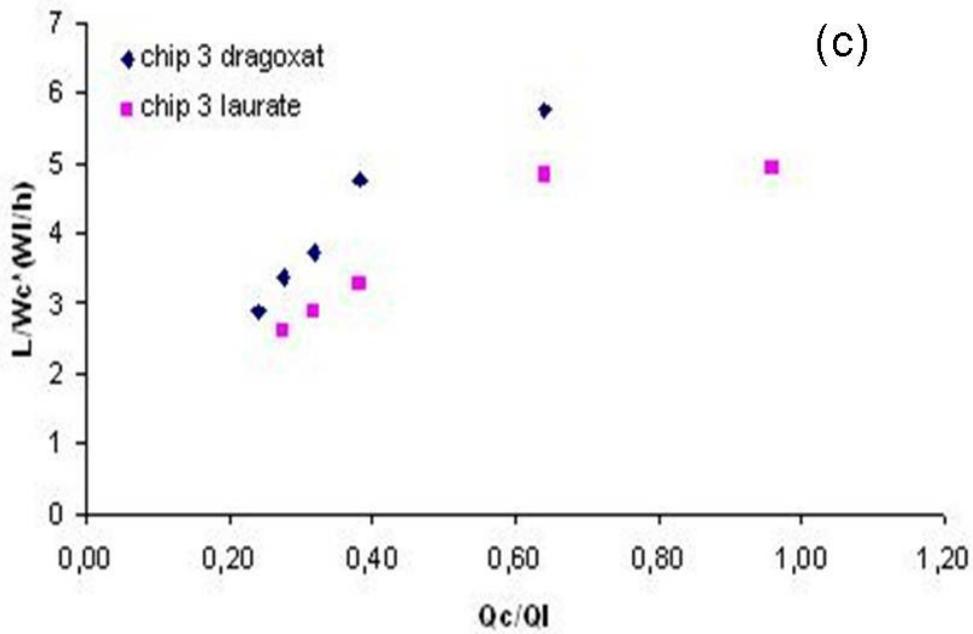


Figure 35. Longueurs des microgouttes normalisées par les géométries des systèmes microfluidiques en fonction du rapport des débits dans le système 3 (figure c); Toutes les longueurs des microgouttes de HSA au milieu de laurate sont mises dans figure (d).

IV.3 Seuils des systèmes microfluidiques

Trois régimes de flux sont observés dans les microchips. Le seuil bas est trouvé pour la transition entre le régime de rétraction et le régime de formation de goutte. Le seuil haut est aussi trouvé pour la transition entre le régime de formation de gouttes et le régime d'écoulement laminaire.

Figure 36 montre que pour le microchip 1 et le microchip 2 (microchips sont définis par le Tableau 6), les seuils bas (exprimés en rapport des débits) de deux microchips restent stables lorsque Q_1 augmente. Le seuil bas dépend aussi de la compliance des microcircuits et des tubes de perfusion lors de la mise en pression du pousse-seringue. Il est donc lié aux dispositifs expérimentaux et à la performance de la micropompe. Cependant, pour les seuils hauts des deux microchips, deux régimes ont été observés : lorsque Q_1 augmente mais $Q_1 < 40\mu\text{L}/\text{min}$, les rapports Q_c/Q_1 augmentent ; lorsque Q_1 augmente et $40\mu\text{L}/\text{min} < Q_1 < 120\mu\text{L}/\text{min}$, les rapports Q_c/Q_1 diminuent. Pour chaque microchip, la zone de fabrication des gouttes est comprise entre le seuil haut et le seuil bas. Il semble que lorsque la profondeur du microchip augmente, la zone de la fabrication se décale vers le bas. La formation de gouttes peut être observée en débit central plus faible et l'écoulement laminaire peut aussi être observé en débit central plus faible dans le microchip 1 par comparaison avec le microchip 2.

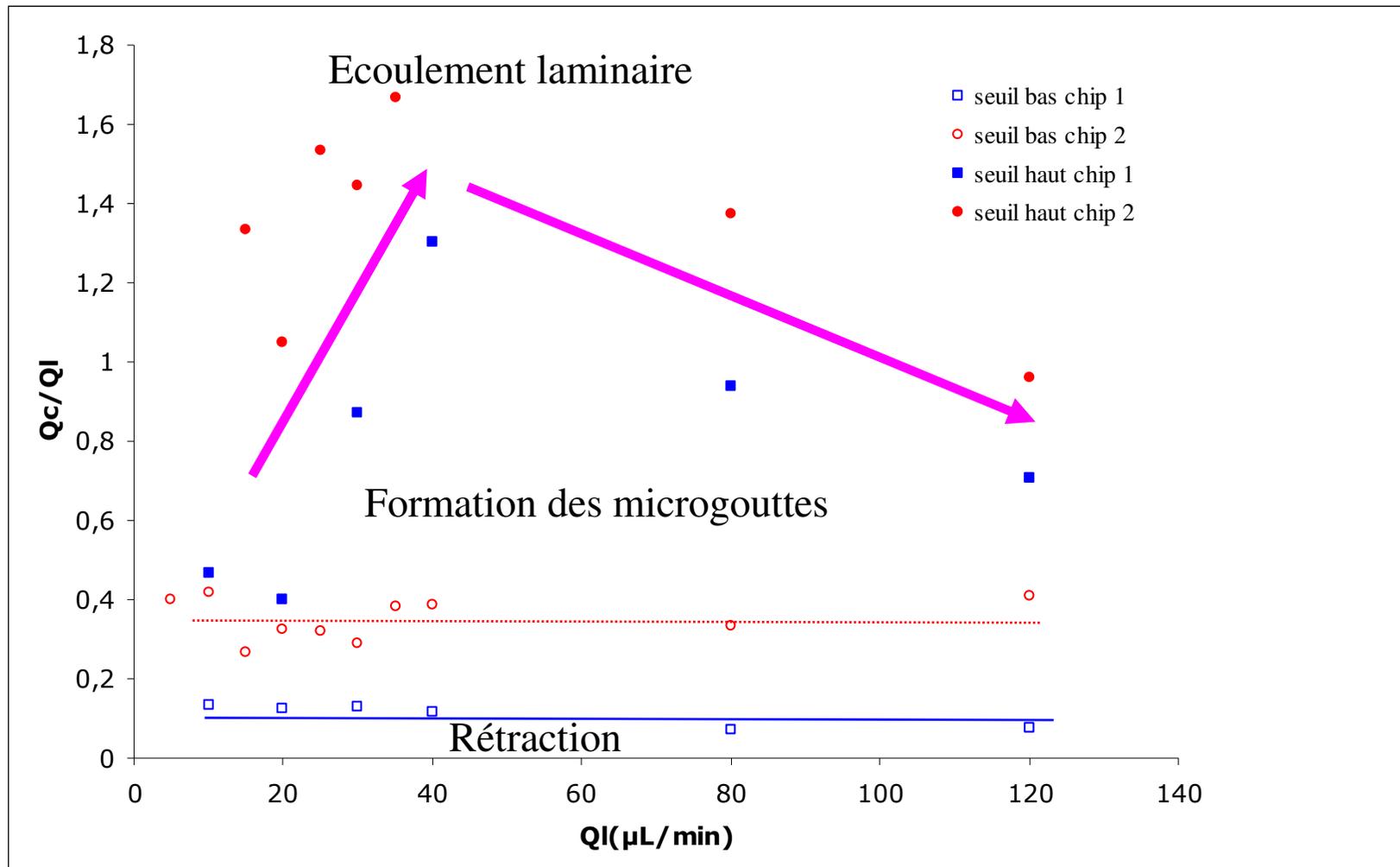


Figure 36. Rapports des débits des seuils en fonction des débits latéraux. Le couple liquide/liquide utilisé est HSA/Dragoxat. Symbole carré creux : seuil bas du chip 1 ; Symbole rond creux : seuil bas du chip 2 ; Symbole carré solide : seuil haut du chip 1 ; Symbole rond solide : seuil haut du chip 2. La droite bleue : corrélation de seuil du chip 1 ; La droite rouge en pointillés : corrélation de seuil bas du chip 2.

IV.4 Résultats complémentaires

Les données et les images sont présentées.

$\dot{\gamma} = V/h$; $Ca = \eta V/\sigma$. V est la vitesse d'écoulement, h est la profondeur du canal, η est la viscosité dynamique, σ est la tension interfaciale. Les indices c et l se rapportent au canal central et latéral, respectivement.

Le système diphasique Dragoxat et 20% HSA solution dans le microchip 1.

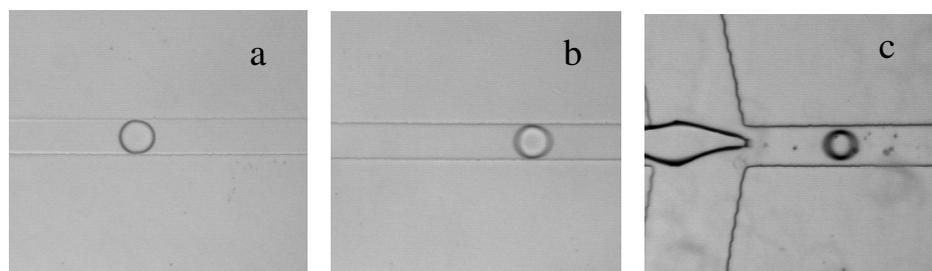
| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 | 10 | 151 | 0,20 | 3,02 | 1,51 | 33 | 83 | 1,8 | 5 |
| 2,2 | 10 | 174 | 0,22 | 3,48 | 1,74 | 36 | 83 | 2,0 | 5 |
| 2,5 | 10 | 160 | 0,25 | 3,2 | 1,6 | 42 | 83 | 2,3 | 5 |
| 3 | 10 | 187 | 0,3 | 3,74 | 1,87 | 50 | 83 | 2,8 | 5 |
| 3,5 | 10 | 181 | 0,35 | 3,62 | 1,81 | 58 | 83 | 3,2 | 5 |
| 5 | 15 | 135 | 0,33 | 2,7 | 1,35 | 83 | 125 | 4,6 | 7,5 |
| 6 | 15 | 145 | 0,4 | 2,9 | 1,45 | 100 | 125 | 5,5 | 7,5 |
| 7 | 15 | 143 | 0,47 | 2,86 | 1,43 | 117 | 125 | 6,4 | 7,5 |
| 4 | 20 | 131 | 0,20 | 2,62 | 1,31 | 67 | 167 | 3,7 | 10 |
| 4,5 | 20 | 141 | 0,23 | 2,82 | 1,41 | 75 | 167 | 4,1 | 10 |
| 5,5 | 20 | 148 | 0,28 | 2,96 | 1,48 | 92 | 167 | 5,1 | 10 |
| 6,5 | 20 | 180 | 0,33 | 3,6 | 1,8 | 108 | 167 | 6,0 | 10 |
| 7,0 | 20 | 182 | 0,35 | 3,64 | 1,82 | 117 | 167 | 6,4 | 10 |
| 8,3 | 30 | 152 | 0,28 | 3,04 | 1,52 | 139 | 250 | 7,7 | 15 |
| 10 | 30 | 178 | 0,33 | 3,56 | 1,78 | 167 | 250 | 9,2 | 15 |
| 12 | 30 | 182 | 0,4 | 3,64 | 1,82 | 200 | 250 | 11,0 | 15 |
| 14 | 30 | 190 | 0,47 | 3,8 | 1,9 | 233 | 250 | 12,9 | 15 |
| 18 | 30 | 208 | 0,6 | 4,16 | 2,08 | 300 | 250 | 16,6 | 15 |
| 20 | 30 | 224 | 0,67 | 4,48 | 2,24 | 333 | 250 | 18,4 | 15 |
| 24 | 30 | 240 | 0,80 | 4,8 | 2,4 | 400 | 250 | 22,1 | 15 |
| 10 | 40 | 134 | 0,25 | 2,68 | 1,34 | 167 | 333 | 9,2 | 20 |
| 12 | 40 | 139 | 0,3 | 2,78 | 1,39 | 200 | 333 | 11,0 | 20 |
| 14 | 40 | 160 | 0,35 | 3,2 | 1,6 | 233 | 333 | 12,9 | 20 |
| 16 | 40 | 178 | 0,4 | 3,56 | 1,78 | 267 | 333 | 14,7 | 20 |
| 18 | 40 | 176 | 0,45 | 3,52 | 1,76 | 300 | 333 | 16,6 | 20 |
| 25 | 40 | 200 | 0,63 | 4 | 2 | 417 | 333 | 23,0 | 20 |
| 30 | 40 | 202 | 0,75 | 4,04 | 2,02 | 500 | 333 | 27,6 | 20 |



Débits calibrés : a) Q_c :20 $\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l :4 $\mu\text{L}/\text{min}$; b) Q_c :20 $\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l :5 $\mu\text{L}/\text{min}$;
c) Q_c :20 $\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l :6 $\mu\text{L}/\text{min}$.

Le système diphasique Dragoxat et 20% HSA solution dans le microchip 2

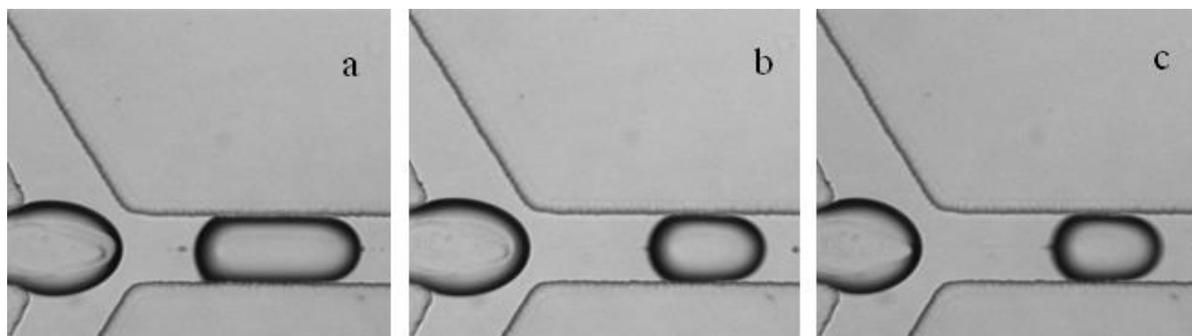
| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|-----------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| 2 | 3 | 138 | 0,67 | 2,76 | 1,38 | 133 | 100 | 3,7 | 3 |
| 2,5 | 3 | 155 | 0,83 | 3,1 | 1,55 | 167 | 100 | 4,6 | 3 |
| 3 | 3 | 188 | 1,00 | 3,76 | 1,88 | 200 | 100 | 5,5 | 3 |
| 3 | 8 | 86 | 0,38 | 1,72 | 0,86 | 200 | 267 | 5,5 | 8 |
| 4 | 8 | 94 | 0,5 | 1,88 | 0,94 | 267 | 267 | 7,4 | 8 |
| 5 | 8 | 105 | 0,63 | 2,1 | 1,05 | 333 | 267 | 9,2 | 8 |
| 6 | 8 | 112 | 0,75 | 2,24 | 1,12 | 400 | 267 | 11,0 | 8 |
| 7 | 8 | 157 | 0,88 | 3,14 | 1,57 | 467 | 267 | 12,9 | 8 |
| 8 | 8 | 180 | 1 | 3,6 | 1,8 | 533 | 267 | 14,7 | 8 |
| 5 | 10 | 102 | 0,5 | 2,04 | 1,02 | 333 | 333 | 9,2 | 10 |
| 6 | 10 | 105 | 0,6 | 2,1 | 1,05 | 400 | 333 | 11,0 | 10 |
| 7 | 10 | 105 | 0,7 | 2,1 | 1,05 | 467 | 333 | 12,9 | 10 |
| 8 | 10 | 115 | 0,8 | 2,3 | 1,15 | 533 | 333 | 14,7 | 10 |
| 9 | 10 | 127 | 0,9 | 2,54 | 1,27 | 600 | 333 | 16,6 | 10 |
| 11 | 10 | 189 | 1,1 | 3,78 | 1,89 | 733 | 333 | 20,2 | 10 |
| 12 | 10 | 197 | 1,2 | 3,94 | 1,97 | 800 | 333 | 22,1 | 10 |
| 5 | 15 | 83 | 0,33 | 1,66 | 0,83 | 333 | 500 | 9,2 | 15 |
| 6,7 | 15 | 96 | 0,44 | 1,91 | 0,96 | 444 | 500 | 12,3 | 15 |
| 10 | 15 | 115 | 0,67 | 2,29 | 1,15 | 667 | 500 | 18,4 | 15 |
| 13,3 | 15 | 142 | 0,89 | 2,84 | 1,42 | 889 | 500 | 24,5 | 15 |
| 8,3 | 20 | 109 | 0,42 | 2,17 | 1,09 | 556 | 667 | 15,3 | 20 |
| 8,3 | 25 | 79 | 0,33 | 1,58 | 0,79 | 556 | 833 | 15,3 | 25 |
| 12,5 | 25 | 93 | 0,50 | 1,86 | 0,93 | 833 | 833 | 23,0 | 25 |
| 16,7 | 25 | 112 | 0,67 | 2,25 | 1,12 | 1111 | 833 | 30,6 | 25 |
| 21,7 | 25 | 136 | 0,87 | 2,73 | 1,36 | 1444 | 833 | 39,8 | 25 |
| 9,2 | 30 | 111 | 0,31 | 2,22 | 1,11 | 611 | 1000 | 16,9 | 30 |
| 25 | 30 | 137 | 0,83 | 2,74 | 1,37 | 1667 | 1000 | 46,0 | 30 |
| 16,7 | 35 | 108 | 0,48 | 2,16 | 1,08 | 1111 | 1167 | 30,6 | 35 |
| 20 | 35 | 117 | 0,57 | 2,35 | 1,17 | 1333 | 1167 | 36,8 | 35 |
| 25 | 35 | 131 | 0,71 | 2,63 | 1,31 | 1667 | 1167 | 46,0 | 35 |
| 35 | 35 | 167 | 1 | 3,34 | 1,67 | 2333 | 1167 | 64,4 | 35 |



Débits calibrés : a) Q_c : $5\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $8\mu\text{L}/\text{min}$; b) Q_c : $5\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $10\mu\text{L}/\text{min}$;
c) Q_c : $5\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $15\mu\text{L}/\text{min}$.

Le système diphasique Dragoxat et 20% HSA solution dans le microchip 3

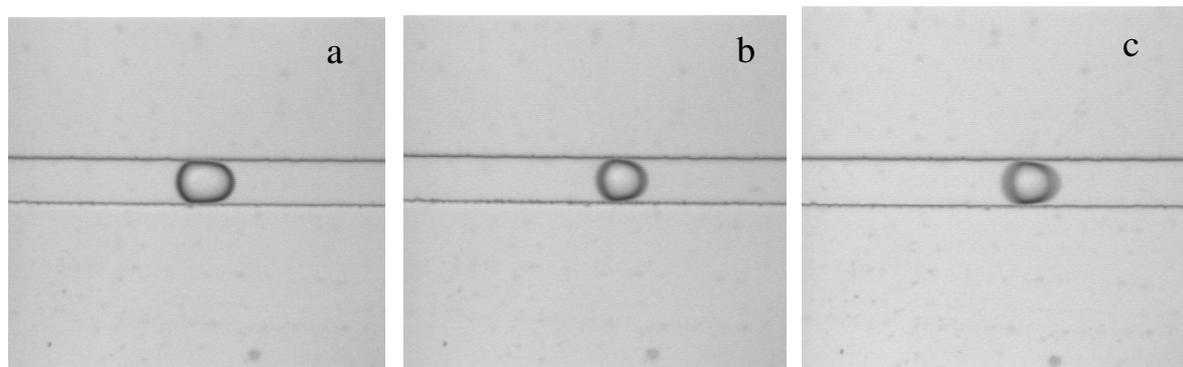
| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|-----------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| 3,4 | 10 | 309 | 0,34 | 3,86 | 1,82 | 52 | 153 | 2,3 | 7,4 |
| 6,6 | 10 | 384 | 0,66 | 4,80 | 2,26 | 101 | 153 | 4,5 | 7,4 |
| 3,4 | 15 | 265 | 0,23 | 3,31 | 1,56 | 52 | 230 | 2,3 | 11 |
| 6,6 | 15 | 280 | 0,44 | 3,50 | 1,65 | 101 | 230 | 4,5 | 11 |
| 3,4 | 20 | 229 | 0,17 | 2,86 | 1,35 | 52 | 306 | 2,3 | 14,7 |
| 6,6 | 20 | 261 | 0,33 | 3,26 | 1,54 | 101 | 306 | 4,5 | 14,7 |
| 9,6 | 20 | 335 | 0,48 | 4,19 | 1,97 | 147 | 306 | 6,5 | 14,7 |
| 13,7 | 20 | 415 | 0,69 | 5,19 | 2,44 | 210 | 306 | 9,3 | 14,7 |
| 15,4 | 20 | 470 | 0,77 | 5,88 | 2,77 | 236 | 306 | 10,4 | 14,7 |
| 3,4 | 25 | 274 | 0,14 | 3,43 | 1,61 | 52 | 383 | 2,3 | 18,4 |
| 6,6 | 25 | 305 | 0,26 | 3,81 | 1,79 | 101 | 383 | 4,5 | 18,4 |
| 9,6 | 25 | 382 | 0,38 | 4,78 | 2,25 | 147 | 383 | 6,5 | 18,4 |
| 13,7 | 25 | 351 | 0,55 | 4,38 | 2,06 | 210 | 383 | 9,3 | 18,4 |
| 15,4 | 25 | 406 | 0,62 | 5,07 | 2,39 | 236 | 383 | 10,4 | 18,4 |
| 3,4 | 30 | 264 | 0,11 | 3,29 | 1,55 | 52 | 460 | 2,3 | 22,1 |
| 6,6 | 30 | 271 | 0,22 | 3,39 | 1,60 | 101 | 460 | 4,5 | 22,1 |
| 9,6 | 30 | 299 | 0,32 | 3,74 | 1,76 | 147 | 460 | 6,5 | 22,1 |
| 13,7 | 30 | 321 | 0,46 | 4,02 | 1,89 | 210 | 460 | 9,3 | 22,1 |
| 15,4 | 30 | 359 | 0,51 | 4,49 | 2,11 | 236 | 460 | 10,4 | 22,1 |
| 18,2 | 30 | 428 | 0,61 | 5,35 | 2,52 | 279 | 460 | 12,3 | 22,1 |
| 3,4 | 35 | 215 | 0,10 | 2,69 | 1,26 | 52 | 536 | 2,3 | 25,7 |
| 6,6 | 35 | 288 | 0,19 | 3,60 | 1,69 | 101 | 536 | 4,5 | 25,7 |
| 9,6 | 35 | 271 | 0,27 | 3,39 | 1,59 | 147 | 536 | 6,5 | 25,7 |
| 13,7 | 35 | 299 | 0,39 | 3,74 | 1,76 | 210 | 536 | 9,3 | 25,7 |
| 15,4 | 35 | 335 | 0,44 | 4,19 | 1,97 | 236 | 536 | 10,4 | 25,7 |
| 18,2 | 35 | 357 | 0,52 | 4,46 | 2,10 | 279 | 536 | 12,3 | 25,7 |
| 3,4 | 40 | 160 | 0,09 | 2,00 | 0,94 | 52 | 613 | 2,3 | 29,4 |
| 6,6 | 40 | 213 | 0,17 | 2,66 | 1,25 | 101 | 613 | 4,5 | 29,4 |
| 9,6 | 40 | 232 | 0,24 | 2,90 | 1,37 | 147 | 613 | 6,5 | 29,4 |
| 6,6 | 50 | 169 | 0,13 | 2,12 | 1,00 | 101 | 766 | 4,5 | 36,8 |
| 9,6 | 50 | 210 | 0,19 | 2,63 | 1,24 | 147 | 766 | 6,5 | 36,8 |
| 6,6 | 60 | 178 | 0,11 | 2,22 | 1,04 | 101 | 919 | 4,5 | 44,1 |
| 9,6 | 60 | 215 | 0,16 | 2,69 | 1,27 | 147 | 919 | 6,5 | 44,1 |



Débits calibrés : a) Q_c : $6,6\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $10\mu\text{L}/\text{min}$; b) Q_c : $6,6\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $15\mu\text{L}/\text{min}$;
c) Q_c : $6,6\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $20\mu\text{L}/\text{min}$.

Le système diphasique laurate d'hexyle et 20% HSA solution dans microchip 1

| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|---------|-----------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| 2 | 10 | 107 | 0,2 | 1,07 | 1,07 | 33 | 83 | 1,2 | 4,9 |
| 2,5 | 10 | 115 | 0,25 | 1,15 | 1,15 | 42 | 83 | 1,5 | 4,9 |
| 3,5 | 10 | 126 | 0,35 | 1,26 | 1,26 | 58 | 83 | 2,1 | 4,9 |
| 4 | 10 | 133 | 0,4 | 1,33 | 1,33 | 67 | 83 | 2,4 | 4,9 |
| 5 | 10 | 144 | 0,5 | 1,44 | 1,44 | 83 | 83 | 3,0 | 4,9 |
| 6 | 10 | 157 | 0,6 | 1,57 | 1,57 | 100 | 83 | 3,6 | 4,9 |
| 8 | 10 | 181 | 0,8 | 1,81 | 1,81 | 133 | 83 | 4,7 | 4,9 |
| 2 | 15 | 79 | 0,13 | 0,79 | 0,79 | 33 | 125 | 1,2 | 7,4 |
| 2,5 | 15 | 100 | 0,17 | 1 | 1 | 42 | 125 | 1,5 | 7,4 |
| 3 | 15 | 97 | 0,2 | 0,97 | 0,97 | 50 | 125 | 1,8 | 7,4 |
| 3,5 | 15 | 100 | 0,23 | 1 | 1 | 58 | 125 | 2,1 | 7,4 |
| 4 | 15 | 113 | 0,27 | 1,13 | 1,13 | 67 | 125 | 2,4 | 7,4 |
| 5 | 15 | 121 | 0,33 | 1,21 | 1,21 | 83 | 125 | 3,0 | 7,4 |
| 6 | 15 | 125 | 0,4 | 1,25 | 1,25 | 100 | 125 | 3,6 | 7,4 |
| 7 | 15 | 134 | 0,47 | 1,34 | 1,34 | 117 | 125 | 4,2 | 7,4 |
| 4 | 20 | 107 | 0,21 | 1,07 | 1,07 | 70 | 167 | 2,5 | 9,9 |
| 5 | 20 | 110 | 0,25 | 1,1 | 1,1 | 83 | 167 | 3,0 | 9,9 |
| 5,8 | 20 | 115 | 0,29 | 1,15 | 1,15 | 97 | 167 | 3,5 | 9,9 |
| 6,7 | 20 | 117 | 0,33 | 1,17 | 1,17 | 111 | 167 | 4,0 | 9,9 |
| 8 | 20 | 123 | 0,4 | 1,23 | 1,23 | 133 | 167 | 4,7 | 9,9 |
| 9 | 20 | 128 | 0,45 | 1,28 | 1,28 | 150 | 167 | 5,3 | 9,9 |
| 10 | 20 | 135 | 0,5 | 1,35 | 1,35 | 167 | 167 | 5,9 | 9,9 |
| 12 | 20 | 133 | 0,6 | 1,33 | 1,33 | 200 | 167 | 7,1 | 9,9 |
| 14 | 20 | 150 | 0,7 | 1,5 | 1,5 | 233 | 167 | 8,3 | 9,9 |
| 8,3 | 30 | 110 | 0,28 | 1,1 | 1,1 | 139 | 250 | 4,9 | 14,8 |
| 12,5 | 30 | 134 | 0,42 | 1,34 | 1,34 | 208 | 250 | 7,4 | 14,8 |
| 16,7 | 30 | 157 | 0,56 | 1,57 | 1,57 | 278 | 250 | 9,9 | 14,8 |



Débits calibrés : a) Q_c : $4\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $10\mu\text{L}/\text{min}$; b) Q_c : $4\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $15\mu\text{L}/\text{min}$;
c) Q_c : $4\mu\text{L}/\text{min}$, Q_l : $20\mu\text{L}/\text{min}$.

Le système diphasique laurate d'hexyle et 20% HSA solution dans microchip 2

| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|---------|-----------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| 8 | 10 | 94,00 | 0,8 | 1,88 | 0,94 | 533 | 333 | 9,5 | 9,9 |
| 9 | 10 | 100,00 | 0,9 | 2 | 1 | 600 | 333 | 10,7 | 9,9 |
| 10 | 10 | 102,00 | 1 | 2,04 | 1,02 | 667 | 333 | 11,9 | 9,9 |
| 11 | 10 | 105,00 | 1,1 | 2,1 | 1,05 | 733 | 333 | 13,1 | 9,9 |
| 12 | 10 | 107,00 | 1,2 | 2,14 | 1,07 | 800 | 333 | 14,2 | 9,9 |
| 13 | 10 | 108,00 | 1,3 | 2,16 | 1,08 | 867 | 333 | 15,4 | 9,9 |
| 14 | 10 | 117,00 | 1,4 | 2,34 | 1,17 | 933 | 333 | 16,6 | 9,9 |
| 15 | 10 | 135,00 | 1,5 | 2,7 | 1,35 | 1000 | 333 | 17,8 | 9,9 |
| 10 | 15 | 70,00 | 0,67 | 1,4 | 0,7 | 667 | 500 | 11,9 | 14,8 |
| 11 | 15 | 77,00 | 0,73 | 1,54 | 0,77 | 733 | 500 | 13,1 | 14,8 |
| 12 | 15 | 80,00 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 800 | 500 | 14,2 | 14,8 |
| 13 | 15 | 85,00 | 0,87 | 1,7 | 0,85 | 867 | 500 | 15,4 | 14,8 |
| 14 | 15 | 90,00 | 0,93 | 1,8 | 0,9 | 933 | 500 | 16,6 | 14,8 |
| 15 | 15 | 93,00 | 1 | 1,86 | 0,93 | 1000 | 500 | 17,8 | 14,8 |
| 16 | 15 | 97,00 | 1,07 | 1,94 | 0,97 | 1067 | 500 | 19,0 | 14,8 |
| 17 | 15 | 105,00 | 1,13 | 2,1 | 1,05 | 1133 | 500 | 20,2 | 14,8 |
| 18 | 15 | 112,00 | 1,2 | 2,24 | 1,12 | 1200 | 500 | 21,4 | 14,8 |
| 19 | 15 | 112,00 | 1,27 | 2,24 | 1,12 | 1267 | 500 | 22,5 | 14,8 |
| 20 | 15 | 117,00 | 1,33 | 2,34 | 1,17 | 1333 | 500 | 23,7 | 14,8 |
| 9 | 20 | 55,00 | 0,45 | 1,1 | 0,55 | 600 | 667 | 10,7 | 19,7 |
| 10 | 20 | 66,00 | 0,5 | 1,32 | 0,66 | 667 | 667 | 11,9 | 19,7 |
| 11 | 20 | 70,00 | 0,55 | 1,4 | 0,7 | 733 | 667 | 13,1 | 19,7 |
| 12 | 20 | 77,00 | 0,6 | 1,54 | 0,77 | 800 | 667 | 14,2 | 19,7 |
| 13 | 20 | 82,00 | 0,65 | 1,64 | 0,82 | 867 | 667 | 15,4 | 19,7 |
| 14 | 20 | 85,00 | 0,7 | 1,7 | 0,85 | 933 | 667 | 16,6 | 19,7 |
| 15 | 20 | 87,00 | 0,75 | 1,74 | 0,87 | 1000 | 667 | 17,8 | 19,7 |
| 16 | 20 | 92,00 | 0,8 | 1,84 | 0,92 | 1067 | 667 | 19,0 | 19,7 |
| 17 | 20 | 95,00 | 0,85 | 1,9 | 0,95 | 1133 | 667 | 20,2 | 19,7 |
| 18 | 20 | 95,00 | 0,9 | 1,9 | 0,95 | 1200 | 667 | 21,4 | 19,7 |
| 19 | 20 | 95,00 | 0,95 | 1,9 | 0,95 | 1267 | 667 | 22,5 | 19,7 |
| 20 | 20 | 102,00 | 1 | 2,04 | 1,02 | 1333 | 667 | 23,7 | 19,7 |
| 21 | 20 | 110,00 | 1,05 | 2,2 | 1,1 | 1400 | 667 | 24,9 | 19,7 |
| 22 | 20 | 112,00 | 1,1 | 2,24 | 1,12 | 1467 | 667 | 26,1 | 19,7 |
| 23 | 20 | 112,00 | 1,15 | 2,24 | 1,12 | 1533 | 667 | 27,3 | 19,7 |
| 24 | 20 | 110,00 | 1,2 | 2,2 | 1,1 | 1600 | 667 | 28,5 | 19,7 |
| 25 | 20 | 117,00 | 1,25 | 2,34 | 1,17 | 1667 | 667 | 29,7 | 19,7 |

Le système diphasique laurate d'hexyle et 20% HSA solution dans microchip 3

| Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | L_g (μm) | Q_c/Q_l | L_g/h | L_g/W_c | $\dot{\gamma}_c$ (s^{-1}) | $\dot{\gamma}_l$ (s^{-1}) | Ca_c (10^{-3}) | Ca_l (10^{-3}) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|---------|-----------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| 9,6 | 10 | 395 | 0,96 | 4,94 | 2,32 | 147 | 153 | 4,2 | 7,2 |
| 9,6 | 15 | 385 | 0,64 | 4,81 | 2,26 | 147 | 230 | 4,2 | 10,9 |
| 9,6 | 25 | 263 | 0,38 | 3,29 | 1,55 | 147 | 383 | 4,2 | 18,1 |
| 9,6 | 30 | 232 | 0,32 | 2,90 | 1,36 | 147 | 460 | 4,2 | 21,7 |
| 9,6 | 35 | 211 | 0,27 | 2,64 | 1,24 | 147 | 536 | 4,2 | 25,4 |

Chapitre V

Microencapsulation

V.1 Principes de la réticulation

Les systèmes microfluidiques ont été utilisés pour la fabrication de microcapsules. Les avantages et les inconvénients ont été discutés dans le chapitre I.5. L'intégration d'une deuxième jonction en croix au système microfluidique permet d'injecter l'agent réticulant dans le canal où s'écoulent les microgouttes. Cela permet de réaliser la réticulation des microgouttes. La formation d'une membrane autour de la microgoutte dépend de la concentration d'agent réticulant, de la durée de réticulation, du type de contact entre l'agent réticulant et la microgoutte et des propriétés physicochimiques, tels que le pH, le rapport surface/volume de microgoutte, etc.

L'augmentation de concentration d'agent réticulant accélère le processus de réticulation. Cependant, la solubilité de l'agent réticulant (chlorure de téréphtaloyle) dans les esters gras est très faible. Pour une solution comprenant 2,5% d'agent réticulant (masse de soluté/volume de solvant), des particules du chlorure de téréphtaloyle suspendues sont observées dans la solution. Elles peuvent facilement boucher des canaux de l'ordre de quelques centaines de micromètres. La solution de réticulation est donc filtrée pour éliminer l'agent réticulant non dissout dans la solution avant de l'utiliser.

La durée de réticulation peut être contrôlée par le débit de la phase continue (phase portante), le débit de la phase réticulante et la longueur du canal de réticulation. En variant le débit de la phase continue et en variant le débit de phase réticulante, la vitesse des microgouttes se déplaçant dans le canal est bien ajustée. Evidemment, la prolongation du canal dans lequel se produit la réticulation permet aussi de prolonger la durée de réticulation.

Le contact entre l'agent réticulant et la microgoutte est la condition prérequis pour réussir la réticulation autour d'une microgoutte. L'efficacité de réticulation est déterminée par l'interface entre la goutte et le réticulant. Lorsqu'une goutte passe l'intersection où l'agent réticulant est introduit, elle est entourée par la phase continue et ensuite portée au milieu de la phase continue. Mais la goutte ne peut pas entrer en contact avec l'agent réticulant, car la phase de l'agent réticulant entoure la phase continue mais la goutte se situe au milieu de la phase continue. Le transfert de l'agent de réticulant vers les gouttes est important. Le transfert de masse entre deux phases (phase continue et phase réticulante) est contrôlé par la diffusion.

Néanmoins, le mélange de deux phases a lieu très lentement parce que ces deux phases coulent dans un même sens, mais la diffusion a lieu perpendiculairement à ce sens. Le nombre de Péclet (Pe) est un nombre sans dimension utilisé en transfert massique. Le nombre Pe est grand dans un canal à l'échelle du micromètre (supérieur à 100).⁶⁰ Pour qu'une phase diffuse perpendiculairement au flux sur une distance d (dans la direction Y sur la Figure 37), la longueur nécessaire du canal est donnée par $Pe \cdot d$.⁶¹ Donc le canal droit nécessite une distance longue pour le transfert de l'agent réticulant vers les gouttes.⁶² Le phénomène de coalescence est observé à l'aval du microcanal. Cependant, après l'introduction de l'agent réticulant, les microgouttes sont stables sans coalescence, parce qu'une membrane fine se forme sur chaque microgoutte. Cette membrane aide à maintenir l'état de séparation entre les microgouttes.

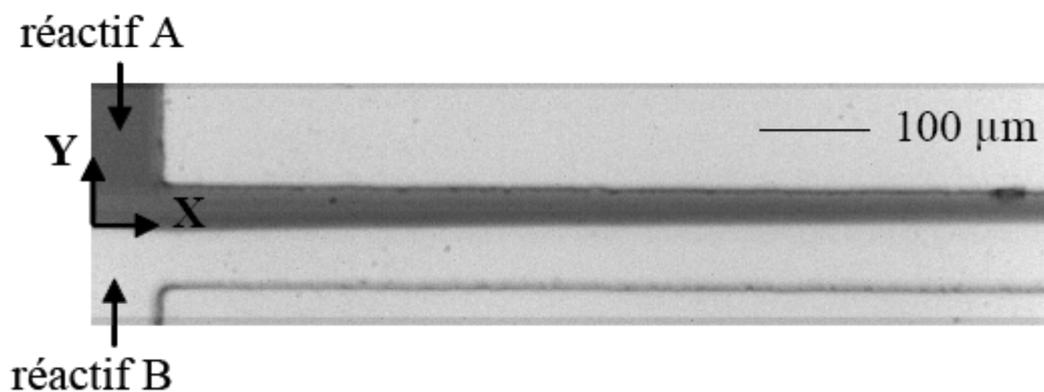


Figure 37. Le phénomène d'interdiffusion du flux laminaire. Les deux réactifs sont injectés de façon continue dans un même canal sous forme de co-courants.⁶²

Enfin, les propriétés physico-chimiques, tels que le pH, le rapport surface/volume de microgoutte, etc, jouent des rôles importants pour la réticulation. Un environnement alcalin facilite la réticulation d'une membrane. Une solution de l'HSA dans un tampon phosphate de pH 9,8 est utilisée. Cela permet l'obtention d'une microcapsule résistante en moins de 5 minutes.⁵⁸ Le rapport surface/volume de microgouttes est aussi important pour la résistance des capsules, car il calibre l'interface de contact entre le réticulant et les gouttes par unité de volume. Plus ce rapport est petit, plus il faut de temps pour fabriquer une microcapsule aussi résistante.

V.2 Système complet de l'encapsulation

Pour améliorer le mélange entre la phase réticulante et la phase continue, les canaux de forme de virage sont introduits à la place du canal droit pour créer la perturbation entre les phases. Cette conception de système microfluidique est illustrée sur la Figure 38. Ce système microfluidique est composé de 8 parties. La partie 1 est un canal dans lequel la phase dispersée est injectée. La partie 2 est composée de deux canaux latéraux dans lesquels la phase continue est injectée. La partie 3 est un canal dans lequel la phase réticulante est injectée. La partie 4 est le canal de forme de virage dans lequel les microgouttes se déplacent dans le milieu réticulant afin de former une membrane autour de chacune des gouttes. Un orifice peut être percé au cours du circuit de cette partie afin d'extraire des microcapsules après une durée de réticulation précise. La partie 5 est une micropompe uni-directionnelle, qui permet d'extraire l'agent réticulant du canal et de bloquer l'injection des fluides dans le canal. La partie 6 permet d'injecter la phase continue afin de diluer les résidus d'agent réticulant et de stopper la réticulation. La partie 7 est un canal droit dans lequel la déformation et le mouvement des microparticules peuvent être observés. La partie 8 est un réservoir dans lequel des microcapsules peuvent être collectées. Cette conception est générale. Les paramètres géométriques de chaque partie peuvent changer pour fabriquer différents microcanaux.

Pour utiliser les tailles des gouttes données et les rendre sphériques dans les canaux virage pendant la réticulation, les paramètres géométriques du système d'encapsulation sont proposés pour la conception. Les canaux 1, 2, 3, 4 sont conçus d'avoir une largeur de 100 μm , 200 μm , 500 μm , 300 μm , respectivement. Le grossissement du canal 3 permet d'injecter un volume important de réticulant, et par la suite de faciliter le transfert de réticulant vers des microgouttes. La longueur du canal virage est environ 675mm. L'angle d'intersection entre le canal 1 et le canal 2 est de 80° ; l'angle d'intersection entre le canal 1 et le canal 3 est aussi de 80° . Les parties 1, 2, 3 et 5 sont conçus d'avoir une même profondeur (100 μm) ; les autres parties sont conçus d'avoir une autre profondeur (300 μm). Cette conception permet aux microgouttes de diamètre supérieur à 100 μm de prendre une forme sphérique dans le canal de réticulation. Lors de la réalisation des microcanaux, la surface du support en verre est nettoyée avec de l'alcool à 70% afin d'éliminer une couche hydrophile du support pour réaliser la formation de gouttes de l'HSA.

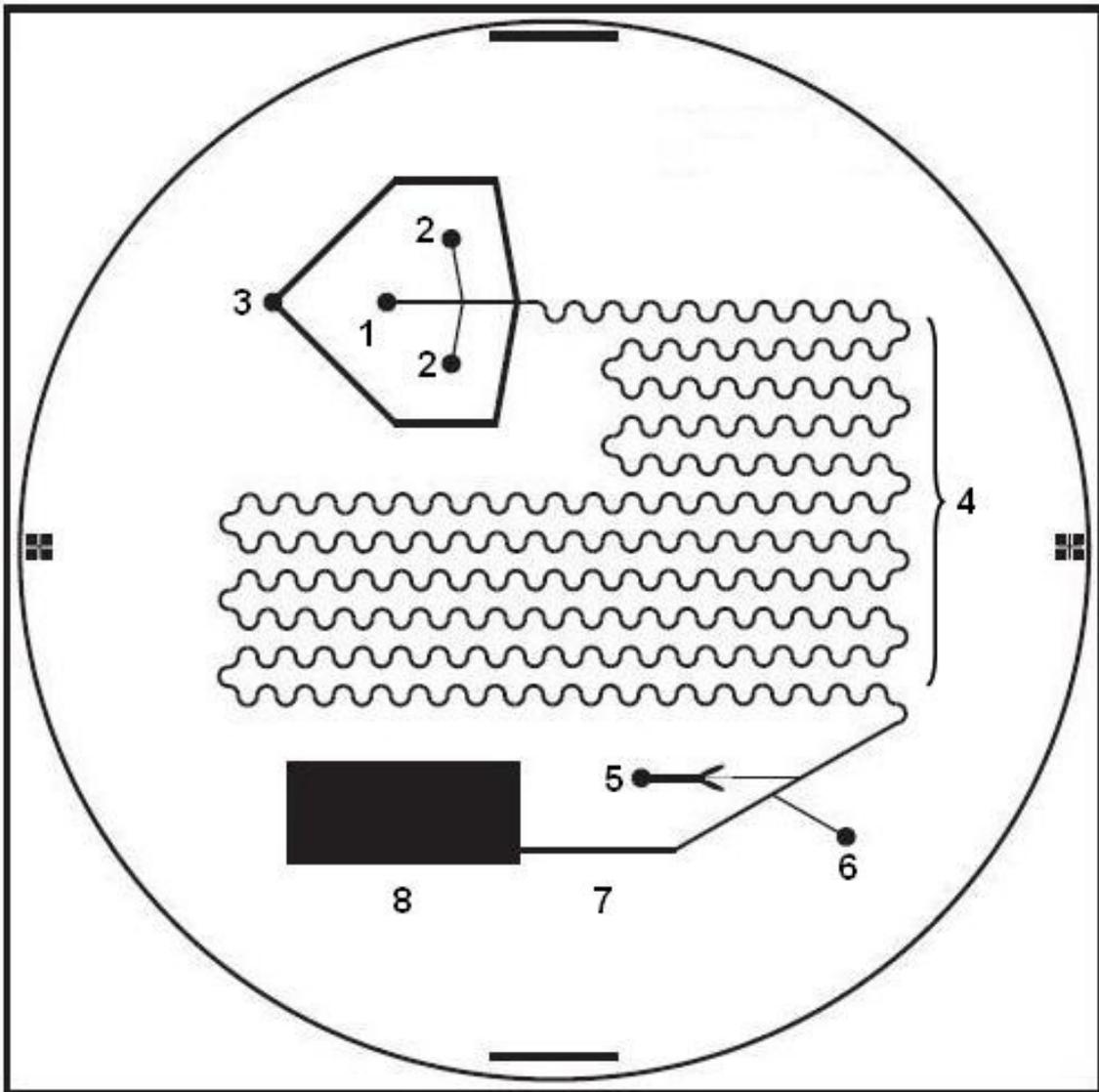


Figure 38. Schéma d'un système microfluidique de l'encapsulation.

V.3 Résultat de l'encapsulation

La phase de l'HSA injectée dans le canal central est dispersée par la phase continue de Dragoxat dans la première jonction en croix. Les gouttes deviennent plus grandes en fonction du rapport Q_c/Q_d . Lorsque les gouttes passent dans la deuxième jonction, elles sont alignées en forme de sphères et seront réticulées par l'agent réticulant. (Figure 39)

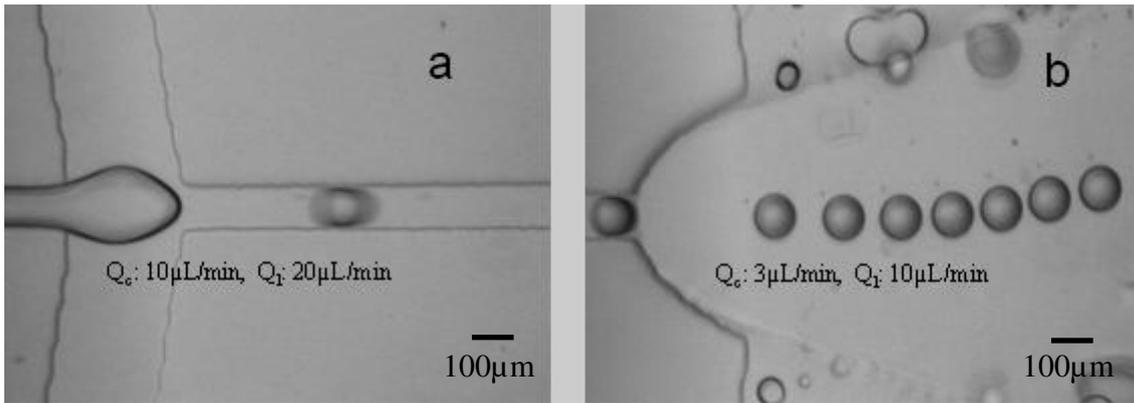


Figure 39. (a) Formation de gouttes dans la première jonction en croix. (b) Les microgouttes entrent dans la deuxième jonction en croix : des microgouttes changent en forme de sphères lorsque la profondeur du canal devient plus grande (de $100 \mu\text{m}$ à $300 \mu\text{m}$).

Ensuite, les microgouttes passent le canal de réticulation (partie 4 du système). Elles établissent le contact avec l'agent réticulant afin de former une membrane fine. L'épaisseur d'une membrane est calibrée par la durée de réticulation. Si la durée de réticulation est inférieure à deux minutes, la membrane d'une microcapsule est trop fine. Une faible touche par une micropipette peut abimer cette microcapsule. Cependant, avec une durée de réticulation de plus de quatre minutes, cela permet aux microcapsules de former une membrane résistante. Pour la microencapsulation, les conditions expérimentales sont synthétisées sur le Tableau 7. Le $Q_{\text{réticulant}}$ ne peut pas être trop fort ni trop faible. S'il est trop fort, les microgouttes se déplacent trop vite dans le canal virage et prennent une forme d'obus éventuellement. S'il est trop faible, l'agent de réticulant n'est pas suffisant pour la réticulation des gouttes.

| N° | Q_c ($\mu\text{l}/\text{min}$) | Q_l ($\mu\text{l}/\text{min}$) | $Q_{\text{réticulant}}$ ($\mu\text{l}/\text{min}$) |
|----|------------------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | 2 | 10 | 18 |
| 2 | 3 | 10 | 18 |
| 3 | 5 | 10 | 18 |
| 4 | 8 | 14 | 18 |
| 5 | 10 | 20 | 18 |
| 6 | 20 | 30 | 18 |
| 7 | 30 | 30 | 18 |
| 8 | 30 | 37 | 22 |

Tableau 7. Les conditions expérimentales pour la microencapsulation.

L'estimation d'une durée de microgouttes dans le canal virage est donnée par l'Équation 5. La durée de réticulation dans la partie 4 du système est de l'ordre d'une minute. Parfois cette durée n'est pas suffisante pour former une membrane résistante. Les microgouttes sont mises dans le réservoir pour prolonger la réticulation jusqu'à quatre minutes. Dans les conditions présentées sur le Tableau 7, les microgouttes ont bien été créées dans la première jonction du système microfluidique. Cependant, dans les conditions 1-3, 5-7, les microgouttes de l'HSA sont réticulées et ensuite attachées sur les parois du canal virage. Elles ne peuvent pas être collectées dans le réservoir. Dans la condition 8, la tailles des microcapsules ont une dispersion très large (Figure 40a) ; Dans la condition 4, les microcapsules monodisperses ont été créées ; lors de la réticulation, les microcapsules voisines peuvent s'attacher à l'endroit où elles se touchent. (Figure 40b) Les analyses des tailles des microcapsules sont présentées dans le Tableau 8.

$$t = \frac{l}{v_g} \approx \frac{l}{\frac{2(Q_l + Q_{\text{réticulant}}) + Q_c}{W_c h}}$$

Équation 5. t est la durée de réticulation des microgouttes dans le canal virage. l est la longueur du canal virage (partie 4 du système). v_g est la vitesse de microgouttes dans les canaux. Q_l est le débit de phase continue, $Q_{\text{réticulant}}$ est le débit de la phase réticulante.

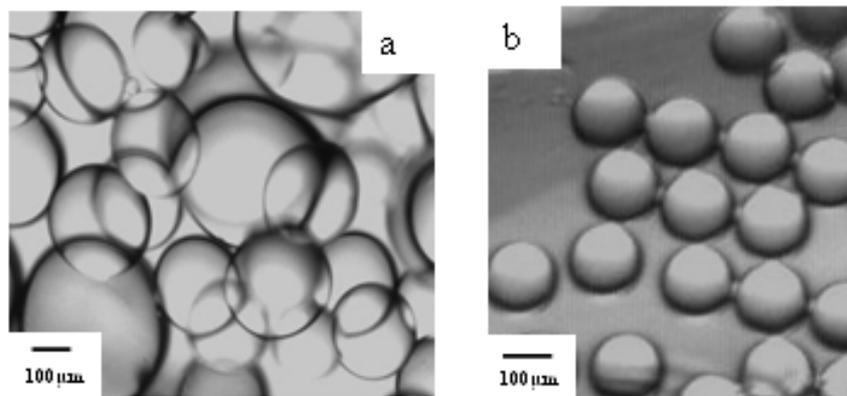


Figure 40. Microcapsules fabriquées par les systèmes de l'encapsulation. (a) microcapsules polydispersées, sous condition expérimentale Q_1 : 37µL/min, Q_c : 30 µL/min, $Q_{\text{réticulant}}$: 22 µL/min; (b) microcapsules de diamètre l'ordre 150 µm (COV<7%), sous condition expérimentale Q_1 : 14 µL/min, Q_c : 8 µL/min, $Q_{\text{réticulant}}$: 18 µL/min.

| microcapsules | Moyenne des diamètres (μm) | Ecartype (μm) | COV |
|---------------|---|----------------------------|------|
| Figure 40 (a) | Microcapsules polydisperses | | |
| Figure 40 (b) | Environ 157 | 9,80 | < 7% |

Tableau 8. Analyse des tailles des microcapsules. COV (coefficient de variation) est défini par le rapport écartype/moyenne.

V.4 Conclusion

Dans ce chapitre, les différentes conditions sont appliquées pour examiner la faisabilité de la fabrication des microcapsules dans un système microfluidique. Le système microfluidique d'encapsulation permet la fabrication des microcapsules monodisperses. La fabrication des microcapsules monodisperses exige des conditions stables. Une faible vibration du banc expérimental peut changer les tailles des microcapsules et causer la polydispersité des microcapsules. De plus, lors de la réticulation, la coalescence entre des microcapsules est observée sur les endroits où les microcapsules se touchent. Pour résoudre ce problème, les microcapsules doivent être dispersées dans le réservoir jusqu'à la fin de la réticulation.

Conclusions générales et discussions

Cette thèse comporte principalement trois aspects: premièrement, les effets des paramètres géométriques sur la formation de microgouttes dans les systèmes microfluidiques; deuxièmement, la dynamique de flux diphasiques dans le système microfluidique ; troisièmement, la fabrication des microcapsules monodispersées en utilisant des systèmes microfluidiques.

Pour le premier aspect, une méthode est présentée pour optimiser la conception des microsystèmes en travaillant sur des systèmes représentatifs. De cette façon, pour un système diphasique liquide/liquide, une gamme de paramètres géométriques dans laquelle il est possible de fabriquer des microgouttes/microémulsions peut être déterminée. Pour les études sur la fabrication des microgouttes/microémulsions au sein de canaux de dimensions micrométriques, il n'est pas réalisable d'utiliser des systèmes avec un grand rapport W_c/h (supérieure à 10 pour dragoxat/HSA) ou d'utiliser de petits angles d'intersection (inférieur à 30° pour dragoxat/HSA) entre le canal central et le canal latéral. De plus, une gamme de paramètres géométriques peut aussi être déterminée pour les études sur l'écoulement laminaire. Cette gamme peut fournir une base pour la conception des systèmes microfluidiques afin de réaliser un but spécifique.

Pour le deuxième aspect, la dynamique de flux dans les microcanaux est étudiée. Il s'agit d'un système diphasique de viscosité faible et de tension de surface faible. Les seuils qui distinguent les régimes de flux différents sont présentés : le régime de rétraction de flux central, le régime de formation de gouttes, et aussi le régime d'écoulement laminaire. Le seuil bas distingue le régime de rétraction et le régime de formation de goutte. Le seuil haut distingue le régime de formation de gouttes et le régime d'écoulement laminaire. Entre les deux seuils existe une zone comprenant des microgouttes de tailles variées. La taille de microgouttes est analysée en fonction des paramètres différents, tels que le rapport des débits, le rapport de viscosité dynamique, la tension de surface et les paramètres géométriques. Pour le système diphasique, les couples (esters gras/protéines) sont souvent utilisés pour créer des émulsions pharmaceutiques et cosmétiques. Le choix du couple Dragoxat/HSA est innovant car il a un rapport de viscosité proche de 1 et une faible tension de surface. Ces propriétés rendent la création de goutte d'HSA plus difficile par rapport aux gouttes formées par le

système diphasique de grande tension de surface ou de grand rapport de viscosité. Les études dans cette thèse sont essentielles pour compléter la compréhension du mécanisme de formation de gouttes dans les microsystèmes. Les effets physico-chimiques sont aussi vérifiés dans ce chapitre par comparaison aux effets des deux esters gras (Dragoxat et laurate d'hexyle pour phase continue, respectivement). Pour le régime d'écoulement laminaire, l'évolution d'écoulement laminaire dans les microcanaux est caractérisée. Un modèle numérique est créé et est comparé aux résultats expérimentaux afin d'expliquer et d'analyser les comportements d'écoulement laminaire. La largeur de l'écoulement central est en proportion directe avec la racine du rapport du débit Q_c/Q_t .

D'autre part, la comparaison des tailles de microgouttes dans des systèmes de géométries différentes est intéressante. Pour le régime d'écoulement de microgouttes, la formation de microgouttes d'eau au sein du canal microfluidique a été décrite sur les microsystèmes en T. Lorsque le nombre capillaire est inférieur à 0,01, la longueur caractéristique des microgouttes est proportionnelle au rapport du débit. ($L_g/w = 1 + \alpha Q_w/Q_o$), avec un paramètre α de l'ordre 1.⁶³ Cependant, la comparaison des dynamiques entre la géométrie flow-focusing et la géométrie en T est peu éclairée. Dans nos systèmes en croix, la longueur des microgouttes est donnée par $L_g/W_c = \beta + \gamma Q_c/Q_t$, β est de l'ordre de 1 et γ varie entre 1 et 2,1 pour le système diphasique (Dragoxat/HSA).

Pour le troisième aspect, le procédé de fabrication des microcapsules monodisperses dans un système complet d'encapsulation est présenté. Basé sur des données de tailles de microgouttes fabriquées dans une section carrée, un système microfluidique est proposé pour encapsuler des microgouttes. Enfin, la faisabilité de la fabrication des microcapsules dans des systèmes microfluidiques est contrôlée.

Perspectives

La technologie de la miniaturisation permet d'améliorer l'efficacité de la production, de réduire le volume d'échantillons nécessaires et de réduire la consommation de l'énergie. De nombreux aspects des dispositifs microfluidiques méritent d'être développés pour élargir le champ d'études et de production. Les travaux effectués dans cette thèse facilitent l'approfondissement pour les aspects suivants :

- Pour la conception du système microfluidique, en utilisant la méthode introduite dans le chapitre III, les conceptions des systèmes microfluidiques représentatifs peuvent être conçues afin d'observer deux ou trois régimes d'écoulement.
- Pour la fabrication de microgouttes, des esters gras et des phases dispersées peuvent être utilisés afin de composer des systèmes diphasiques différents. Basés sur les résultats des expériences effectuées sur des fluides choisis, les effets physico-chimiques sur la formation des microgouttes peuvent être évalués.
- Modélisation de la formation de gouttes et caractérisation mécanique de l'écoulement de microgouttes déformables dans un microcanal dont la section est carrée ou rectangulaire. Les difficultés de la modélisation de formation de gouttes résultent de l'interaction mécanique compliquée entre la phase continue et la phase dispersée. L'interaction entre ces deux phases varie en fonction du changement géométrique des deux phases.
- Réduction de la taille caractéristique des gouttes du micromètre au nanomètre en introduisant un champ électrique (techniques d'électrodes microscopiques), ou une source piezo-électrique (techniques macroscopiques à ultra-sons) ou une perturbation vibration-acoustique.
- Réalisation d'encapsulation de matériels différents au sein de microsystèmes utilisés dans cette thèse, tels que des médicaments, des cellules vivantes, etc.

- Vérification du transfert de masse entre l'intérieur et l'extérieur des microcapsules. Réalisation de libération soutenue de substances encapsulées et réalisation de ciblage de médicament.
- Séparation et tri des microparticules au sein de circuits microfluidiques pour améliorer la monodispersité. Élimination des microparticules dont la taille est hors de la gamme souhaitée. Tri des microparticules dans plusieurs catégories en fonction des tailles par confinement géométrique ou par diélectrophorèse.

Pour conclure, les applications potentielles de miniaturisation de dispositifs sont multiples. La microfluidique est une technologie multidisciplinaire. Elle comprend la mécanique, la toxicologie, la biologie, la modélisation mathématique, les matériaux, etc. Les travaux effectués dans cette thèse pourraient être appliqués dans des domaines variés, de la conception de système microfluidique à la réalisation d'un objectif spécifique.

Nomenclature

Les pages de la nomenclature présentent les principaux symboles et notations utilisés dans ce mémoire et leur signification.

Lettres latines

Ca : Nombre de Capillaire

C_D : coefficient de la force de traînée

C_S : coefficient de tension interfaciale

COV : coefficient de variation

D : diamètre du jet

D_g : diamètre d'une goutte

f : fréquence de formation de gouttes

h : profondeur du canal

L : dimension caractéristique du canal

L_g : longueur de goutte

U_c : vitesse de phase continue

V : vitesse du fluide

Pe : nombre de Péclet

Q_c : débit de la phase dans le canal central

Q_l : débit de la phase dans le canal latéral

Q_o : débit de la phase d'huile

$Q_{\text{réticulant}}$: débit de la phase réticulante

Q_w : débit de la phase d'eau

r : rayon d'une microgoutte

Re : nombre de Reynolds

W_c : largeur du canal central

W_l : largeur du canal latéral

Lettres grecques

α : angle d'intersection entre un canal central et un canal latéral.

γ_{SL} : énergie de surface sur l'interface solide/liquide

γ_{SG} : énergie de surface sur l'interface solide/gaz

γ_{LG} : énergie de surface sur l'interface liquide/gaz

$\dot{\gamma}$: taux de cisaillement

η : viscosité dynamique

ν : viscosité cinématique

θ : angle de contact

ρ : masse volumique

σ : tension interfaciale

Bibliographie

1 Bernard F.G., Selim K., Intez A., *et al.* (1999) Encapsulation in the food industry: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 50, 213-217

2 Zimmermann H. , Shirley S. G. , Zimmermann U. (2007) Alginate-based encapsulation of cells: Past, present, and future. *Current Diabetes Reports*. 7, 4, 314-320

3 Gautier A. (2008) Etude des écoulements et des transferts de masse dans différentes géométries de foie bioartificiel. Thèse, UTC

4 Poux M., Canselier J. P. (2004) Techniques et appareillage, procédés d'émulsification. *Technique de l'ingénieur*. Chapitre 3. J2153

5 Dickinson E., Galazka B. (1991) Bridging flocculation induced by competitive adsorption: implications for emulsion stability, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*.87, 963-969

6 Nortona I. T., Spyropoulos F., Cox W. (2009) Effect of emulsifiers and fat crystals on shear induced droplet break-up, coalescence and phase inversion. *Food Hydrocolloids*. 23, 6, 1521-1526

7 Brochette P. (1999) Elaboration et étude des émulsions. *Technique de l'ingénieur*. Chapitre 2. J2150

8 Richard J., Benoît J.P. (2000) Microencapsulation. *Technique de l'ingénieur*. J2210 , 1-20

9 Changa C.P., Leung T.K., Lin S.M., *et al.* (2006) Release properties on gelatin-gum arabic microcapsules containing camphor oil with added polystyrene. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 50 ,136-140

10 Goldenstedt C., Birer A., Cathignol D., *et al.* (2008) Delivery by shock waves of active principle embedded in gelatin-based capsules. *Ultrasonics Sonochemistry*. 15, 808-814

11 Kima J.C., Lee H. Y., Kim M. H., *et al.* (2006) Preparation and characterization of chitosan/gelatine microcapsules containing triclosan. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 52, 52-56

12 Huguet M. L., Dellacherie E. (1996) Calcium Alginate Beads Coated with Chitosan: Effect of the Structure of Encapsulated Materials on Their Release. *Process Biochemist*. 31, 8, 745-751

13 George M., Abraham T. E. (2006) Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. *Journal of Controlled Release*.114, 1-14

- 14 Gasser O., Smidsrd O., Skjask-Brñk G. (1998) Microcapsules of alginate-chitosan: A quantitative study of the interaction between alginate and chitosan. *Biomaterials*.19,1815-1825
- 15 Penichea C., Howlandb I., Carrilloc O., *et al.* (2004) Formation and stability of shark liver oil loaded chitosan/calcium alginate capsules. *Food Hydrocolloids*. 18, 865–871
- 16 Argin-Soysala S., Kofinasb P., Lo Y. M. (2009) Effect of complexation conditions on xanthan–chitosan polyelectrolyte complex gels. *Food Hydrocolloids*. 23, 202–209
- 17 Vosa P., Faasa M.M., Strandb B., *et al.* (2006) Alginate-based microcapsules for immunoisolation of pancreatic islets. *Biomaterials*. 27, 5603–5617
- 18 Blandino A., Macias M., Canter D. (1999) *Journal of bioscience and bioengineering*. 88, 6, 686-689
- 19 Koo S.K., Kim S.C., Wee Y.M., *et al.* (2008) Experimental Microencapsulation of Porcine and Rat Pancreatic Islet Cells With Air-Driven Droplet Generator and Alginate. *Transplantation Proceedings*. 40, 2578–2580
- 20 Lertsutthiwong P., Noomun K., Jongaroonngamsang N., *et al.* (2008) Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. *Carbohydrate Polymers*. 74, 209–214
- 21 Pongjanyakul T., Puttipipatkachorn S. (2007) Modulating drug release and matrix erosion of alginate matrix capsules by microenvironmental interaction with calcium ion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67 187–195
- 22 Fluri D. A., Kemmer C., Baba M. D., *et al.* (2008) A novel system for trigger-controlled drug release from polymer capsules. *Journal of Controlled Release*. 131, 211–219
- 23 Ryszka F., Dolinska B., Waleczek D.. (2002) Sustained release and biological availability of dalarelin from the biodegradable coacervate microcapsules. *Il Farmaco*.57, 985-988
- 24 Li W., Wu G., Chen H., *et al.* (2008) Preparation and characterization of gelatin/SDS/NaCMC microcapsules with compact wall structure by complex coacervation. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. in press
- 25 Li D., Oh Y.K., Lim S.J., *et al.* (2008) Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 355, 277–284
- 26 Gautier A., Carpentier B., Dufresne M., *et al.* (2008) Impact of alginate type and bead diameter on mass transfers and metabolic activities of encapsulated C3A cells for bioartificial liver applications. *Biomaterials*. in press
- 27 WALTER J. (2006) Ecoulement de capsules artificielles en systèmes microfluidiques :étude exploratoire. Mémoire de mastère. UTC

- 28 Anderson R.C., Su X., Bogdan G.J., *et al.* (2000) A miniature integrated device for automated multistep genetic assays. *Nucleic Acids Res.* 28, 60
- 29 Lagally E.T., Simpson P.C., Mathies R.A. (2000) Monolithic integrated microfluidic DNA amplification and capillary electrophoresis analysis system. *Sens Actuator B.* 63,138-146
- 30 Qin D., Xia Y., Whitesides G.M. (1996) Rapid prototyping of complex structures with feature sizes larger than 20 μm . *Advanced Materials.* 8, 917-921
- 31 McDonald J.C., Duffy D.C., Anderson J.R., *et al.* (2000) Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane), *Electrophoresis.* 21, 27-40
- 32 Motsegood M., Beebe D.J. (2000) Three-dimensional micro channel fabrication in PDMS elastomer. *Journal of Microelectromechanical Systems.* 9, 1, 76-81
- 33 Ismagilov R.F., Rosmarin D., Kenis P.J., *et al.* (2001) Pressure-driven laminar flow in tangential microchannels: an elastomeric microfluidic switch. *Analytical Chemistry.* 73,19, 4682-4687
- 34 Kim J.H., Na K.H., Kang C.J., *et al.* (2004) A disposal thermopneumatic-actuated microvalve stacked with PDMS layers and ITO-coated glass, *Microelectronic Engineering,* 73, 864-869
- 35 Link.D.R., Grasland-Mongrain E., Duri A., *et al.* (2006) Electric control of droplets in microfluidic devices, *Angewandte Chemie International Edition.* 45, 16, 2556-2560
- 36 Brzoska J.B., Shahidzadeh N., Rondelez R. *et al.* (1992) Evidence of a transition temperature for the optimum deposition of grafted monolayer coating. *Nature.* 360, 24, 719-721
- 37 J Sagiv. (1980) Organized monolayers by absorption. Formation and structure of oleophilic-mixed monolayer on solid surfaces. *Journal of the American chemical society.* 102, 92-98
- 38 Thorsen T., Roberts R.W., Arnold F.H., *et al.* (2001) Dynamic Pattern Formation in a Vesicle-Generating Microfluidic Device. *Physical review letter.* 86, 18, 4163 – 4166
- 39 Nguyen N.T., Lassemono S., Collet F.A. (2006) Optical detection for droplet size control in microfluidic droplet-based analysis systems. *Sensors and Actuators B,* 117, 431-436
- 40 Sugiura S., Nakajima M., Seki.M. (2002) Preparation of Monodispersed Polymeric Microspheres over 50 μm Employing Microchannel Emulsification. *Ind. Eng. Chem. Res.* 41, 4043-4047
- 41 Gañán-Calvo A. M., Gordillo J.M. (2001) Perfectly Monodisperse Microbubbling by Capillary Flow Focusing. *Phys. Rev. Lett.* 87, 2745011-2745014

- 42 Anna S. L., Bontoux N., Stone H. A. (2003) Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels. *Applied physics letters*, 82, 364-366
- 43 Xu Q., Nakajima M. (2004) The generation of highly monodisperse droplets through the breakup of hydrodynamically focused microthread in a microfluidic device. *Applied physics letters*, 85, 3726-3728
- 44 Yobas L., Martens S., Onga, W. L., *et al.* (2006) High-performance flow-focusing geometry for spontaneous generation of monodispersed droplets. *Lab on a chip*. 6, 1073-1079
- 45 Dupin M.M., Halliday I., Care C.M. (2006) Simulation of a microfluidic flow-focusing device. *Physical review E*. 73, 055701-055705
- 46 Son Y., Martys N.S., Hagedorn J.G., *et al.* (2003) Suppression of capillary instability of a polymeric thread via parallel plate confinement. *Macromolecules*. 36, 5825-5833
- 47 Li S., Xu J., Wang Y., *et al.* (2008) Controllable preparation of nanoparticles by drops and plugs in a microchannel device. *Langmuir*. 24:4194-4199
- 48 Grelliera M., Granjab P.L., Fricaina J.C., *et al.* (2009) The effect of the co-immobilization of human osteoprogenitors and endothelial cells within alginate microspheres on mineralization in a bone defect. *Biomaterials*. 30, 19, 3271-3278
- 49 Xiang Z.Y., Lu Y.C., Zou Y., *et al.* (2008) Preparation of microcapsules containing ionic liquids with a new solvent extraction system. *Reactive and Functional Polymers*. 68, 8, 1260-1265
- 50 Yeh C.H., Zhao Q., Lee S.J., *et al.* (2009) Using a T-junction microfluidic chip for monodisperse calcium alginate microparticles and encapsulation of nanoparticles. *Sensors and Actuators A* .151, 231–236
- 51 Huang K.S., Liu M.K., Wu C.H., *et al.* (2007) Calcium alginate microcapsule generation on a microfluidic system fabricated using the optical disk process. *J. Micromech. Microeng.* 17, 1428–1434
- 52 Liu L., Yang J.P., Ju X.J., *et al.* (2009) Microfluidic preparation of monodisperse ethyl cellulose hollow microcapsules with non-toxic solvent. *Journal of Colloid and Interface Science*. in press
- 53 Baudoin R.. (2008) Développement et caractérisation d’une puce à cellules pour le criblage d’agents toxiques. Thèse. UTC
- 54 Xia, Y. Whitesides G.M. (1998) soft lithography *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 550-575
- 55 McDonald J.C, Whitesides G.M. (2002) Poly(dimethylsiloxane) as material for fabrication microfluidic device. *Acc.Chem.Res.*35, 7, 491-499

- 56 Edwards-Lévy F., Andry M.C., Lévy M.C. (1993) Determination of free amino group content of serum albumin microcapsules using trinitrobenzenesulfonic acid: effect of variations in polycondensation pH. *International Journal of Pharmaceutics*, 96, 31, 85-90
- 57 Lévy M.C., Hettler D., Andry M.C. *et al.* (1991) Polyhydroxamic serum albumin microcapsules: preparation and chelating properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 69, R1-R4
- 58 Lévy M.C., Lefebvre S., Andry M.C., *et al.* (1994) Fourier-transform infrared spectroscopic studies of cross-linked human serum albumin microcapsules. Influence of reaction-time on spectra and correlation with microcapsule morphology and size. *J Pharm Sci*, 83, 419-422
59. Fu T, Funfschilling D., Ma Y., *et al.* (2008) Bubble Formation in Flow-Focusing Microfluidic Devices. μ Flu'08. Bologna. December.
- 60 Squires T.M., Quake S.R. (2005) Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale *Rev. Mod. Phys.* 77, 977 -1026
- 61 Chambert M.. (2007) Microfluidique de gouttes pour les analyses biologiques. Thèse. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI
- 62 Kamholz A.E., Weigl B.H., Finlayson B.A., *et al.* (1999) Quantitative analysis of molecular interaction in a microfluidic channel : The T-sensor. *Analytical chemistry*, 71, 5340-5347
- 63 Garstecki P., Fuerstman M.J., Stone H., *et al.* (2006) Formation of droplets and bubbles in a microfluidic t-junction-scaling and mechanism of break up. *Lab on chip*, 6, 437-446