



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 Mars 2014, sur un sujet dédié à :

La préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Fanny STAUFFER

née le 21 Avril 1988 à Lunéville

Membres du Jury

Président :

Pr. Philippe Maincent

Professeur à l'université de Lorraine

Juges :

M. Denis Funfschilling
M. Thibault Roques-Carmes
Mme Anne Sapin-Minet
M. Baptiste Chessé

Chargé de recherche à l'Université de Lorraine
Maître de conférences à l'Université de Lorraine
Maître de conférences à l'Université de Lorraine
Pharmacien – ingénieur chez Cenexi



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE**
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

DOYENS HONORIAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORIAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORIAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORIAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie**Présentation*****ENSEIGNANTS****Section
CNU***Discipline d'enseignement****PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS***

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROVICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ✎	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ✎	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>

Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

Faculté de Pharmacie

Présentation

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

¤ En attente de nomination

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier Denis Funfschiling, chargé de recherche au LRGP, mon directeur de thèse et mon encadrant lors de mon projet de recherche et développement. Je souhaite vivement le remercier de m'avoir accepté dans son équipe. Sa patience, sa disponibilité, les discussions que nous avons eues m'ont aidée dans l'avancement de mon projet et la rédaction de ma thèse. Son écoute attentive, toujours bienveillante et ses conseils, m'ont permis de reprendre courage lorsque je n'arrivais plus à avancer. Je le remercie aussi de m'avoir donné l'occasion de présenter mes travaux lors du GDR Mécabio, une expérience tout aussi effrayante qu'enrichissante.

Je souhaite également remercier le Professeur Philippe Maincent, professeur de pharmacie galénique à la faculté de pharmacie de Nancy et directeur du laboratoire de pharmacie galénique, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury.

Je remercie également tous les membres de l'équipe Syspol, ainsi que les membres du LRGP et du LCPM que j'ai rencontré au cours mon projet pour leur chaleureux accueil. Je remercie notamment Thibault Rocques-Carmes pour son aide et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Ma reconnaissance va également à Anne Sapin qui a aimablement accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie Baptiste Chessé pour m'avoir encouragé lors de mes études à l'ENSIC et pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je souhaite bien évidemment remercier ma famille qui m'a accompagnée et soutenue durant ces 8 années qui n'ont pas été de tout repos. Leur patience et leur aide discrète m'ont permis de tenir même dans les moments difficiles ou de doutes qui ont ponctués mes études. J'espère pouvoir leur rendre un jour tout ce qu'ils m'ont apporté.

Je remercie également mes amis. Ma petite bande de pharmaciennes : Adi, Céline, Jo et My avec lesquelles j'ai partagé des moments inoubliables de rire et d'amitié que j'espère revivre encore souvent. Ma joyeuse bande de geeks et les amis croisés au hasard des soirées jeux à la feinte ou ailleurs et notamment Damien et Chris qui ont été ma soupe de décompression. Ma contrebande adorée sans laquelle l'ENSIC n'aurait été que deux années de cours tout à fait. Et enfin ma famille ENSIC étendue : Baptiste, Marine, Chachou, Emi et Pierre qui ont été mes petites bulles de bonheur pendant les cours et en dehors. Et pour finir, de tout mon cœur, je remercie mon Jean qui savait très souvent trouver les idées pour m'aider.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	3
1 LES EMULSIONS DOUBLES.....	3
1.1 Caractérisation des émulsions doubles	3
1.1.1 Définition.....	3
1.1.2 Description.....	4
1.1.3 Contrôles réalisés	9
1.2 Molécules assurant la stabilisation des émulsions.....	10
1.2.1 Les tensioactifs	11
1.2.2 Biopolymères amphiphiles	13
1.2.3 Solides finement divisés.....	14
1.2.4 Additifs de viscosité	14
1.3 Formulation	14
1.3.1 Méthodes de formulation.....	15
1.3.2 Composition des émulsions multiples.....	18
1.3.3 Stabilité des émulsions	22
1.4 Procédés classiques de fabrication.....	25
1.4.1 Procédé à deux étapes	25
1.4.2 Procédé en continu en une étape.....	25
1.4.3 Procédé par inversion de phases	25
1.4.4 Procédé utilisant les diagrammes ternaires.....	26
1.5 Mode de libération des principes actifs.....	27
1.5.1 Transport par micelles inverses	27

1.5.2	Diffusion / Perméation	29
1.6	Intérêt des émulsions doubles.....	29
1.7	Exemple d'application : l'insuline par voie orale.....	30
2	APPORTS DE LA MICROFLUIDIQUE	33
2.1	Généralités sur la microfluidique.....	33
2.1.1	Définition et essor de la microfluidique	33
2.1.2	Domaines d'application.....	33
2.2	Particularités des écoulements en microcanaux	34
2.2.1	Forces mises en jeu	34
2.2.2	Régimes d'écoulements en jonction flow-focusing	35
2.3	Formation des gouttelettes en jonction <i>flow-focusing</i>	36
2.3.1	Particularités de la jonction flow-focusing.....	36
2.3.2	Paramètres critiques	37
2.4	Interactions liquide - paroi	38
2.5	Modification des propriétés de surface	39
2.5.1	Hydrophilisation	39
2.5.2	Hydrophobisation.....	45
2.6	Intérêts des systèmes microfluidiques.....	45
2.6.1	Intérêts pour les procédés pharmaceutiques	45
2.6.2	Intérêt dans le développement des émulsions.....	48
	ETUDE EXPERIMENTALE	49
3	DEVELOPPEMENT DE MICROCANAUX POUR LA FABRICATION D'EMULSIONS DOUBLES	49
3.1	Fabrication des microcanaux	49
3.1.1	Matériel utilisé	49
3.1.2	Procédés de fabrication	50

3.1.3	Caractérisation des canaux obtenus	52
3.2	Mesure des angles de contact	54
3.2.1	Système de mesure.....	54
3.2.2	Angles de contact des polymères non-traités	55
3.3	Modification des propriétés de surfaces des canaux.....	57
3.3.1	Traitement hydrophile par greffage par polymérisation	57
3.3.2	Dépôt de polyélectrolytes ou « <i>Layer-by-Layer</i> » PAH / PSS.....	62
3.3.3	Dépôt de polyélectrolytes ou « <i>Layer-by-Layer</i> » PAH / PAA.....	65
3.3.4	Traitement hydrophobe par Aquapel®	68
3.4	Développement du procédé en traitement local	70
3.4.1	Adaptation du procédé de greffage par polymérisation	70
3.4.2	Adaptation du procédé « <i>Layer-by-Layer</i> » PAH / PSS.....	71
3.4.3	Adaptation du procédé « <i>Layer-by-Layer</i> » PAH / PAA	73
3.4.4	Adaptation du traitement par Aquapel®	73
3.4.5	Conclusion sur le procédé de traitement des canaux	74
3.5	Fabrication d'émulsions doubles	75
3.5.1	Matériel	75
3.5.2	Protocole de fabrication.....	75
3.5.3	Analyse par micro-PIV.....	76
3.5.4	Résultats obtenus	77
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	79

LISTE DES ABREVIATIONS

a	Constante caractéristique de l'alcool et du type de surfactant
a	Aire interfaciale spécifique
A	Aire interfaciale
A	Pourcentage pondéral de l'alcool éventuellement ajouté
ACN	Nombre d'atomes de carbones dans la molécule de n-alcane
b	Constante caractéristique du sel éventuellement ajouté
DCS	Developability Classification system
Ca	Nombre de capillarité
CMC	Concentration micellaire critique
d	Diamètre des canaux (m)
d_{10}	Nombre-longueur
d_{32}	Diamètre de Sauter
d_{43}	Diamètre moyen en volume
E _a	Energie d'activation
EAI	Index d'activité émulsifiante
EON	Nombre de groupes « oxyde d'éthylène » des surfactants non ioniques éthoxylés
HLB	Hydrophilic-lipophilic balance
HLD	Hydrophilic-lipophilic deviation
k	Paramètres caractéristiques du surfactant
P	Coefficient de perméation
PAH	Poly allylaminehydrochloride
PC	Polycarbonate
PDMS	Polydimethylsiloxane
PIV	Vélocimétrie par image de particules

PMMA	Poly methyl methacrylate
PSS	Poly styrène sulfonate
PVDF	Difluorure de polyvinylidene
Re	Nombre de Reynolds
SDS	Sodium dodecyl sulfate
sel	Salinité du milieu en pourcentage massique de NaCl
S _{tot}	Surface totale des particules
t	Paramètres caractéristiques du surfactant
T	Température
T _k	Température de Krafft
u	Vitesse de la phase continue ($m.s^{-1}$)
V	Variance de la population
V _C	Volume de phase continue
V _D	Volume de phase dispersée
V _{tot}	Volume total des particules
ΔT	Différence de température par rapport à la température de référence (25°C)
α	Paramètres caractéristiques du surfactant
θ	Angle de contact (°)
μ	Viscosité de la phase continue (Pa.s)
Π ₀	Facteur pré-exponentiel du coefficient de perméation
ρ	Masse volumique ($kg.m^{-3}$)
σ	Tension superficielle ($mN.m^{-1}$)
σ _{lv}	Tension interfaciale entre le liquide et le gaz
σ _{sv}	Tension interfaciale entre le solide et le gaz
σ _{sl}	Tension interfaciale entre le solide et le liquide
σ	Paramètres caractéristiques du surfactant
Φ	Taux de rétention

INTRODUCTION

Les émulsions doubles sont des systèmes encore peu utilisés en pharmacie mais dont l'intérêt grandit avec l'augmentation des principes actifs hydrosolubles et peu perméables. Ces émulsions sont composées d'une phase interne contenant généralement le principe actif, d'une phase intermédiaire agissant comme une membrane et d'une phase externe. Les plus intéressantes sont les émulsions eau dans huile dans eau (W/O/W) car elles permettent d'encapsuler des molécules solubles dans l'eau. De plus, leur phase externe aqueuse permet une utilisation et une administration facilitée par leur faible viscosité.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament commercialisé sous la forme d'émulsion double. En effet, ces systèmes sont particulièrement instables et ne permettent pas une durée de conservation suffisante pour leur commercialisation. Ainsi, plusieurs voies ont été explorées afin de résoudre ce problème de stabilité : augmenter la viscosité de la phase intermédiaire, utiliser de nouvelles familles de molécules stabilisant l'émulsion, etc.

L'une de ces méthodes fait appel à un domaine encore peu connu dans l'industrie pharmaceutique : la microfluidique. Cette science, relativement jeune, a pu se développer grâce aux besoins de l'analytique, de la biologie moléculaire et de la micro-électronique. Les phénomènes physiques décrivant les écoulements en microcanaux et la formation des gouttelettes en écoulement polyphasiques sont de mieux en mieux connus et permettent la formulation d'émulsions aux propriétés clairement définies. En diminuant les dimensions des systèmes de formation des émulsions, il est possible de créer des gouttelettes individuelles parfaitement calibrées tout en réduisant fortement l'énergie nécessaire à la production des émulsions. Le résultat obtenu est une émulsion multiple monodisperse dont la taille des gouttes est maîtrisée. Ainsi, la microfluidique intéresse de plus en plus l'industrie pharmaceutique et permettrait d'envisager de nouvelles formes galéniques.

Les recherches portant sur la fabrication d'émulsions doubles par des systèmes microfluidiques sont en plein développement. Cette technique est utilisée dans le but de créer des médicaments à libération contrôlée et permettant de protéger les principes actifs lors du passage dans le trac-tus digestif. C'est également une méthode utilisée en tant qu'intermédiaire de formulation afin de former des microcapsules ainsi que des systèmes vésiculaires (liposomes, polymérosomes).

Dans cette étude, nous avons cherché à développer nos propres systèmes microfluidiques afin de former des émulsions doubles permettant d'envisager ces formes dans de nouvelles applications pharmaceutiques. La principale difficulté a résidé dans la nécessité de former des systèmes aux pro-

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

priétés de surface contrôlées. Les systèmes devaient présenter une hydrophilicité variable en fonction du type de phase qui était en contact avec les parois. Nous avons donc réalisé différents traitements de surface (hydrophiles et hydrophobes) sur différents matériaux. Les mesures d'angle de contact ont permis de caractériser les surfaces et d'étudier la stabilité des traitements effectués. Nous avons ensuite choisi le traitement approprié et l'avons adapté afin de ne traiter que les zones du système souhaitées tout en protégeant les zones restantes. Nous avons enfin pu réaliser des émulsions doubles afin de prouver l'efficacité de nos systèmes.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1 LES EMULSIONS DOUBLES

1.1 Caractérisation des émulsions doubles

1.1.1 Définition

Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient. Elles sont constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Le liquide sous forme de gouttelettes est appelé phase dispersée, phase discontinue ou phase interne. L'autre liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe. Généralement, l'une des phases est hydrophobe, c'est la phase huileuse ou organique. L'autre phase est hydrophile, c'est la phase aqueuse. Chacune des deux phases peut contenir un ou plusieurs principes actifs ainsi que divers adjuvants.

Le Tableau I présente les symboles affectés à chaque phase.

Tableau I : Symboles descriptifs des émulsions

Phase lipophile		Phase hydrophile	
Symbol	Signification	Symbol	Signification
L	Lipophile	H	Hydrophile
H	Huile	E	Eau
O	<i>Oil</i>	W	<i>Water</i>

Les émulsions multiples sont des émulsions d'émulsions. On distingue la phase interne, la phase intermédiaire et la phase externe. Chaque phase peut contenir des principes actifs différents, ceci permet de conjuguer des molécules incompatibles : l'une dans la phase interne et l'autre dans la phase externe. Ces émulsions peuvent également assurer la protection d'un principe actif ou séparer des ingrédients solubles ne devant pas être en contact (Garti, 1997). On envisage de plus en plus de les utiliser dans le développement de médicaments à libération modifiée ou comme intermédiaire de formulation pour la préparation de microcapsules ou des systèmes vésiculaires.

1.1.2 Description

Les émulsions sont caractérisées par différents paramètres que nous allons maintenant détailler :

- Leur aspect ;
- Leur concentration ;
- Leur granulométrie ;
- Leur aire interfaciale ;
- Leur rhéologie ;
- Leur texture.

Puis nous verrons les spécificités des émulsions multiples (Doumeix, 2011).

Aspect

L'aspect des émulsions est un caractère organoleptique dépendant de :

- La taille des gouttelettes de phase dispersée ;
- La concentration de l'émulsion ;
- Le rapport d'indice de réfraction entre les phases.

L'aspect de l'émulsion dépend du rapport entre lumière transmise et lumière diffusée. Plus la taille des gouttelettes est grosse, plus la diffusion est importante et plus l'émulsion présentera un aspect opalescent, blanc. Dans le cas des micro-émulsions, le système est translucide. Le Tableau II nous montre l'aspect des émulsions en fonction de la taille des globules.

Tableau II : Taille des gouttes et aspect des émulsions

Taille des gouttelettes	Aspect de l'émulsion
> 100 µm	Gouttes visibles
10 – 100 µm	Blanc laiteux
0,1 – 10 µm	Opalescent
< 0,1 µm	Translucide

Concentration

Le terme de « concentration de l'émulsion » se rapporte en fait à la concentration de la phase dispersée. Cette concentration est mesurée par la fraction volumique de phase dispersée ou taux de rétention.

$$\Phi = \frac{V_D}{V_D + V_C}$$

Avec V_D le volume de phase dispersée et V_C le volume de phase continue.

Ce paramètre est déterminant pour la stabilité de l'émulsion, sa fabrication et ses propriétés macroscopiques. En effet, il est représentatif des interactions observées entre gouttelettes. Trois types d'émulsions sont définis par ce paramètre (Tableau III) :

Tableau III : Type d'émulsion en fonction de la concentration

Φ	Type d'émulsion
$< 0,2$	Emulsion diluée
[0,2 ; 0,74]	Emulsion concentrée
$> 0,74$	Emulsion très concentrée

Les émulsions concentrées ($\Phi > 0,3$) présentent des interactions non-négligeables entre les gouttelettes, ce qui leur confère des propriétés rhéologiques particulières. Les gouttelettes ne sont alors plus sphériques mais facettées.

Granulométrie

La granulométrie définit la taille des gouttelettes de phase dispersée. On définit une distribution de taille et un diamètre moyen. La distribution peut être monomodale ou bimodale, monodisperse ou polydisperse (cas le plus courant).

La distribution de taille est continue, cependant les données sont généralement exprimées en classes granulométriques (Figure 1). Les résultats peuvent être exprimés en nombre de gouttes par classe (n_i) ou en fréquence (f_i). Il est possible de modéliser les distributions granulométriques par une loi log-normale.

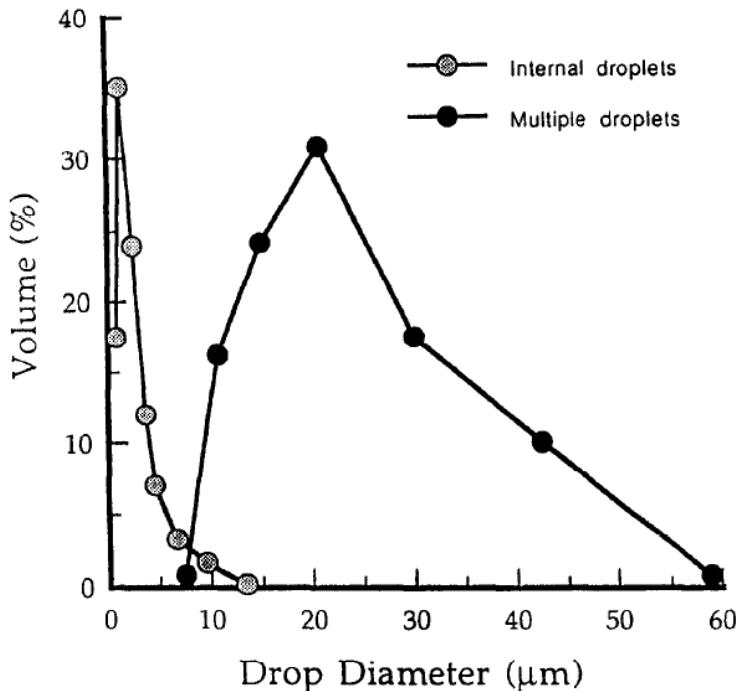


Figure 1 : Exemple de distribution granulométrique en volume d'une émulsion double W/O/W (Garti & Aserin, 1996)

Nous pouvons également utiliser le pourcentage en surface et le pourcentage en volume pour représenter l'émulsion. La représentation cumulative est également utilisée. Nous obtenons ainsi une courbe en S variant de 0% à 100%. Le diamètre correspondant à 50% des particules est appelé diamètre médian.

L'une des notions importantes pour définir la granulométrie de l'émulsion est le diamètre moyen. Nous pouvons définir ce diamètre moyen différemment en fonction de ce que nous voulons faire ressortir.

- Le « nombre-longueur » noté d_{10} correspond à la moyenne arithmétique des diamètres des particules. C'est le diamètre moyen de la distribution en nombre.
- Le « diamètre de Sauter » noté d_{32} correspond au diamètre moyen de la distribution en surface. Il est proportionnel au rapport entre le volume total (V_{tot}) des particules (considérées sphériques) et leur surface totale (S_{tot}).

$$d_{32} = \frac{6V_{\text{tot}}}{S_{\text{tot}}} = \frac{\sum_i n_i \cdot d_i^3}{\sum_i n_i \cdot d_i^2}$$

- Le diamètre moyen en volume noté d_{43} est le plus sensible à la présence des grosses particules. Le suivi de ce paramètre permet de mettre en évidence les phénomènes de flocculation ou de crémage. Il permet donc de vérifier la stabilité de l'émulsion.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

L'autre paramètre important est la largeur de la distribution. Il correspond à l'écart-type $\sqrt{V} = \sqrt{\sum_i (V_i - \bar{V})^2}$ de la distribution exprimé en volume de gouttes et nous renseigne sur la dispersion de la taille des gouttelettes. Le caractère monodisperse ou polydisperse de la population est évalué en rapportant l'écart-type au diamètre moyen. Si le rapport \sqrt{V}/d est inférieur à 10%, l'émulsion est considérée comme monodisperse. Ce paramètre influe notamment sur les propriétés rhéologiques de la préparation.

Aire interfaciale

L'aire interfaciale (A) correspond à l'aire des particules calculée à partir du diamètre de Sauter :

$$A = \pi \cdot d_{32}^2$$

Nous définissons également une aire interfaciale spécifique (a), qui correspond à l'aire interfaciale rapportée à une unité de volume.

$$a = \frac{6\Phi}{d_{32}}$$

Cette grandeur permet de déterminer la quantité d'émulsifiant et l'énergie à fournir pour l'émulsification. Plus l'aire interfaciale est grande, plus le procédé a été efficace.

Rhéologie

La rhéologie est l'étude des écoulements soumis à des contraintes mécaniques. Entre le fluide newtonien (fluide idéal dont la viscosité ne dépend pas du cisaillement) et le solide élastique (solide qui se déforme sous sollicitation, qui reprend sa forme initiale en l'absence de contrainte, mais qui ne s'écoule pas) se situent les fluides visco-élastiques. Les émulsions font partie des fluides au comportement intermédiaire : les fluides viscoélastiques. La viscosité de la préparation détermine son conditionnement, son utilisation et certains caractères organoleptiques. La rhéologie est déterminée par la composition et la structure de l'émulsion.

La viscosité dynamique du système est étudiée en imposant une contrainte de cisaillement. En faisant varier la contrainte, nous obtenons des rhéogrammes permettant de caractériser le fluide. Si la viscosité ne dépend pas de la contrainte, le fluide est Newtonien, si sa viscosité augmente avec la contrainte il est rhéoépaississant et si elle diminue avec la contrainte il est rhofluidifiant. Il existe d'autres cas plus complexes comme les fluides à seuil (se comportant comme des solides élastiques en dessous d'un seuil de contrainte pouvant induire l'écoulement) ou les fluides thixotropes (dont la

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

viscosité dépend de « l'histoire » du fluide). La Figure 2 nous illustre les différents types de fluide que nous pouvons observer.

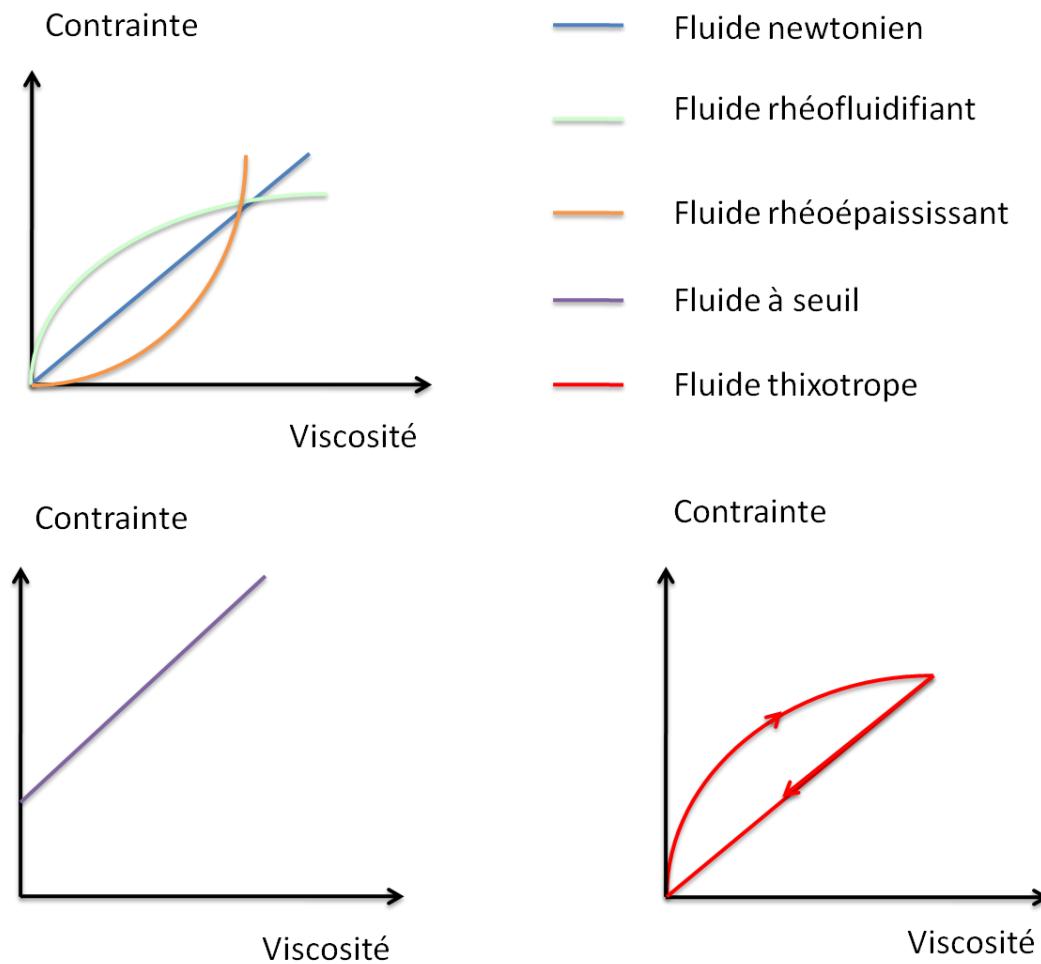


Figure 2 : Comportement rhéologique des émulsions

La viscosité d'une émulsion dépend à la fois de paramètres propres à sa composition :

- Sa concentration ;
- Sa granulométrie (les émulsions fines et monodispersées sont plus visqueuses) ;
- La viscosité de la phase continue ;
- Sa tension interfaciale ;
- La viscosité de la phase dispersée ;

Et des paramètres extérieurs :

- La température ;
- L'historique de cisaillement (notamment dans le cas des fluides thixotropes).

Texture

La notion de texture est généralement employée pour les solides. Cependant, les émulsions ont un comportement intermédiaire entre le fluide et le solide. L'étude de texture se rapporte donc à l'étude de l'ensemble des propriétés mécaniques (à l'exception de la viscosité). Ces études permettent de définir les caractéristiques sensorielles de la formule.

Cas des émulsions multiples

Les émulsions multiples sont généralement composées de trois phases. Il est donc nécessaire de définir des paramètres supplémentaires afin de décrire le système dans sa globalité. Ces paramètres sont notamment le diamètre des gouttelettes internes (W/O), celui des globules d'émulsion secondaire (W/O/W), la fraction volumique des gouttelettes d'eau dans les globules d'huile et la fraction volumique des globules d'huile dans la phase externe.

1.1.3 Contrôles réalisés

Comme toute forme galénique, les émulsions doubles sont soumises à un certain nombre de contrôles. En l'absence de monographie à la Pharmacopée Européenne, nous pouvons tout de même référencer un certain nombre de contrôles qui sont classiquement employés pour les émulsions simples.

Les contrôles réalisés sur les émulsions sont : le sens de l'émulsion, l'analyse granulométrique, la stabilité physique, l'étude rhéologique et la texture (Salager, 2000).

Sens de l'émulsion

Le sens d'une émulsion (W/O ou O/W) peut être déterminé de trois manières. La conductimétrie est la plus courante. Elle consiste à mesurer la conductivité de la phase continue. Une phase aqueuse contenant un surfactant ionique comme le SDS peut présenter une conductance supérieure ou égale à 1 mS. En revanche, celle d'une phase lipophile est presque nulle.

Deux autres tests rapides sont référencés : la lavabilité à l'eau et la méthode des colorants. La lavabilité à l'eau est un test simple et rapide. Une petite quantité d'émulsion est déposée sur la peau. Si l'émulsion se rince facilement à l'eau, cela signifie qu'elle est de type O/W. Enfin la méthode des colorants est basée sur la diffusion de poudres de colorants dans un échantillon. Un colorant hydrophile et un lipophile sont utilisés. Le colorant qui réussit à diffuser dans l'émulsion nous informe de la composition de la phase externe.

Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique permet de déterminer la taille et la dispersité des gouttelettes. La technique principale utilisée est la granulométrie laser. En général, il est nécessaire de diluer l'échantillon afin d'obtenir un échantillon analysable. Cependant il faut veiller à ne pas descendre en dessous de la concentration micellaire critique (CMC) des tensioactifs pour ne pas déstabiliser l'émulsion et fausser les résultats. L'une des possibilités, notamment utilisée pour les mesures effectuées avec le mastersizer (Malvern) est de diluer l'émulsion dans la phase continue et non dans l'eau distillée.

Stabilité physique

La stabilité de l'émulsion est étudiée en temps réel et en temps accéléré. La mesure en temps réel consiste à vérifier le maintien de la dispersion dans des conditions normales de stockage afin d'en observer le vieillissement naturel. L'étude en temps accéléré consiste en revanche à stocker la solution dans des conditions de stress (température élevée, variations de température, accélération centrifuge) afin d'observer une démixtion plus rapidement.

Rhéologie

L'étude rhéologique permet de quantifier la viscosité de l'émulsion en fonction des contraintes de cisaillement appliquées. La viscosité qui est généralement renseignée est la viscosité au repos.

Texture

Les études de texture comprennent entre autres la fermeté, la cohésion, l'adhérence et l'élasticité.

1.2 Molécules assurant la stabilisation des émulsions

Les émulsions sont par nature des systèmes hors équilibre thermodynamique. Il est donc nécessaire de recourir à des molécules permettant de les stabiliser. Afin d'assurer cette fonction, il est possible d'agir sur l'interface entre les phases à l'aide d'émulsifiants, ou de modifier la viscosité de la phase externe grâce aux agents de viscosité.

1.2.1 Les tensioactifs

Les tensioactifs (également appelés surfactants ou agents de surface) sont les molécules émulsifiantes les plus utilisées. Elles sont classées par leurs propriétés chimiques ou physicochimiques (Larpent, 1995).

Rôles dans la stabilisation des émulsions

Les tensioactifs sont de petites molécules amphiphiles ayant des propriétés émulsifiantes. De par la présence d'un pôle hydrophile et d'un pôle lipophile, ces molécules se placent à l'interface entre les phases de l'émulsion. Du côté hydrophile de l'interface, le tensioactif établit des liaisons hydrogènes et des liaisons ioniques avec la phase aqueuse. Du côté lipophile, la molécule établit des liaisons de Van der Waals et des interactions hydrophobes avec la phase grasse. Cette disposition permet de diminuer la tension interfaciale du système, ce qui favorise l'émulsification (diminution de l'énergie à apporter) et stabilise l'émulsion.

D'autres phénomènes interviennent sur la stabilisation par les tensioactifs. C'est le cas par exemple des tensioactifs non ioniques à longue chaîne hydrophile qui stabilisent le système par répulsion stérique. Nous pouvons également citer le cas des tensioactifs ioniques qui s'opposent au rapprochement des gouttelettes par répulsion électrostatique.

Classification chimique

Les tensioactifs sont répartis en deux classes chimiques : les tensioactifs ioniques et non ioniques. Cette classification est réalisée en fonction de la structure du pôle hydrophile.

En ce qui concerne les tensioactifs ioniques, la charge du pôle hydrophile dépend du pH. Leur utilisation est donc limitée à certaines conditions physicochimiques, ce qui rend leur utilisation moins courante. Nous distinguons les tensioactifs anioniques et cationiques. Parmi les émulsifiants utilisés en pharmacie, les sels alcalins et les alkylsulfates sont des tensioactifs ioniques. Il est important de savoir que ces molécules sont incompatibles entre elles car elles forment des complexes insolubles.

Les tensioactifs non ioniques sont plus courants car leurs propriétés ne dépendent pas du pH. Ils sont en général classés en fonction de la nature de la liaison entre le pôle hydrophile et le pôle lipophile (esters de polyéthylène glycol, monoglycérides, esters de sorbitane, etc).

Classification physicochimique

Les tensioactifs peuvent également être classés en fonction de leurs propriétés physicochimiques. Ces propriétés sont exprimées au travers d'un nombre adimensionnel : le HLB (*Hydro-*

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

(*philic-Lipophilic Balance*). Le HLB représente le pourcentage en masse du pôle hydrophile par rapport à la masse du tensioactif. La première échelle établie par Griffin (Griffin, 1949) permettait de classer les tensioactifs entre 0 et 20. Une autre échelle, basée sur la contribution des différents pôles, a été ensuite développée par Davies (Davies, 1957). Cette échelle s'étend aux tensioactifs ioniques et permet d'obtenir des valeurs de HLB allant jusqu'à 50.

La classification des tensioactifs selon leur HLB nous donne une indication sur leur rôle (Tableau IV) :

Tableau IV : Rôle des tensioactifs en fonction de leur HLB

HLB	Rôle
3 – 6	Emulsifiant W/O
7 – 9	Mouillant
8 – 18	Emulsifiant O/W
13 – 15	Détergeant
15 – 18	Solubilisant

Comportement en solution

En solution, les tensioactifs sont susceptibles de s'organiser spontanément en différentes structures : les micelles, les micelles inverses et les bicouches (Figure 3).

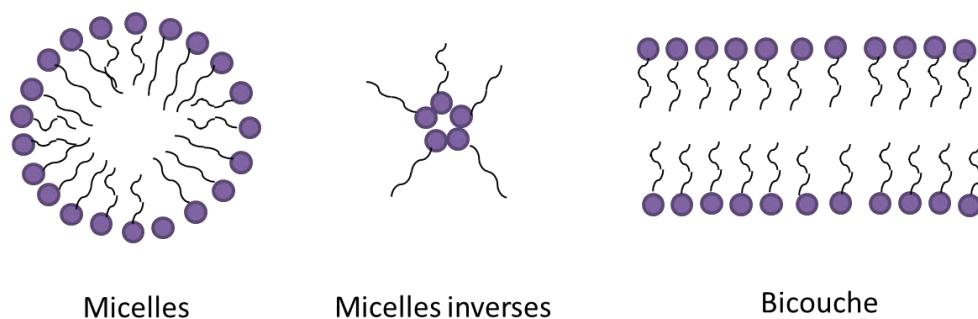


Figure 3 : Organisation des tensioactifs en solution

L'organisation prise dépend de la concentration en tensioactif de la phase externe et de la température (Figure 4). La conformation en micelles se forme à partir de la concentration micellaire critique (CMC) et de la température de Krafft (T_k). Si la formulation se situe sous la CMC, le film interfacial n'est pas saturé en tensioactifs et la stabilisation du système est insuffisante. Au-dessus de

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

la CMC, le système est stable car saturé en tensioactif. De plus, l'excès de tensioactif peut apporter des propriétés intéressantes pour la formule (propriétés solubilisantes des micelles).

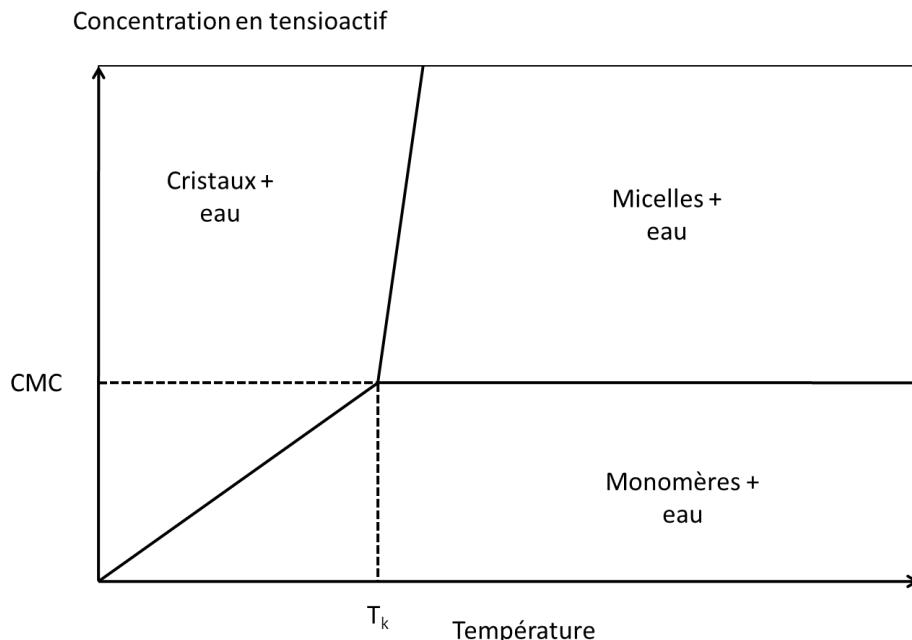


Figure 4 : Diagramme de phase simplifié d'un tensioactif

1.2.2 Biopolymères amphiphiles

La stabilisation par les biomolécules s'effectue grâce à leur interaction avec les surfactants hydrophobes. Le complexe formé se comporte comme un film qui rend l'interface élastique donc plus difficile à rompre. Le film améliore la résistance mécanique et diminue les phénomènes de coalescence par l'encombrement stérique des molécules (Garti & Bisperink, 1998).

Pour jouer le rôle d'émulsifiant, un biopolymère doit avoir une proportion de groupements hydrophiles et lipophiles équilibrés. Les principaux biopolymères utilisés sont des protéines ou des polyosides greffés.

Les protéines

Les protéines peuvent jouer un rôle de stabilisateur des émulsions. Pour cela, il faut que les radicaux hydrophiles et hydrophobes soient répartis de manière à remplir leur rôle.

Leur pouvoir stabilisant est exprimé par l'index d'activité émulsifiante (EAI) exprimant l'aire interfaciale par unité de masse de protéine. Ce paramètre dépend de la température, du pH et de la force ionique du milieu. En effet, la dénaturation des protéines favorise leur pouvoir stabilisant. Les dénaturations partielles tendent à augmenter les interactions hydrophobes, alors que les dénaturations brutales favorisent les agglomérats.

Les polyolosides

Ces molécules sont naturellement hydrophiles, mais peuvent être greffées avec des composés hydrophobes. Leur activité reste toutefois assez faible, ils doivent donc être utilisés à forte concentration.

1.2.3 Solides finement divisés

Il est possible d'utiliser des poudres insolubles dans les deux phases comme émulsifiant (Pickering, 1907). Les particules vont se positionner à l'interface et ainsi limiter le phénomène de coalescence. Les émulsions stabilisées par cette technique sont appelées émulsions de Pickering. Les particules utilisées sont principalement d'origine minérale (talc, etc.) et peuvent être fonctionnalisées pour les rendre amphiphiles.

1.2.4 Additifs de viscosité

La stabilisation de l'émulsion peut également être obtenue par augmentation de la viscosité de la phase continue. Le choix de l'additif dépend de la nature de cette phase (Florence & Whitehill, 1982).

Les additifs W/O les plus employés sont les hydrocolloïdes. Ils permettent de stabiliser la phase aqueuse à faible concentration grâce à leurs propriétés épaississantes ou gélifiantes. La plupart sont des glucides (gomme arabique, agar, amidons), mais il existe également des protéines (gélatine) ou des molécules de synthèse (polymères carboxyvinyliques) pouvant remplir ce rôle.

Les additifs O/W sont majoritairement synthétiques ou semi-synthétiques (silices colloïdales). Ils sont moins employés que les additifs W/O car les phases huileuses ont une viscosité plus élevée que l'eau et qu'il est souvent plus facile de modifier la composition de la phase grasse plutôt que d'ajouter des additifs de viscosité.

1.3 Formulation

La première étape de la formulation consiste à choisir les différentes phases de l'émulsion. Les phases hydrophiles sont toujours aqueuses, mais la phase grasse peut être variable. Le choix de cette phase dépend à la fois des propriétés physico-chimiques souhaitées de l'émulsion, du contexte réglementaire, du coût et de l'aspect marketing. Il faut ensuite choisir les émulsifiants appropriés afin d'obtenir une stabilité optimale. Dans le cas des émulsions fines et notamment des microémulsions, il est nécessaire de travailler avec des couples de tensioactifs.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

La quantité de tensioactifs employés dépend de la taille des gouttelettes que l'on souhaite obtenir, de la stabilité voulue et de l'efficacité du procédé d'émulsification. Dans le cas des émulsions doubles, un premier tensioactif hydrophile est utilisé en large excès (10-30% de la phase aqueuse) en association avec un co-surfactant hydrophobe à faible concentration (0,5-5% de la phase organique). Ce système peut encore être amélioré par les autres molécules de stabilisation que nous venons de voir (Garti & Aserin, 1996).

1.3.1 Méthodes de formulation

Règle de Bancroft

Cette règle énoncée en 1913 permet de prévoir le sens d'une émulsion en fonction de l'affinité du tensioactif employé comme émulsifiant (Bancroft, 1913).

D'après cette règle, la phase continue sera celle ayant le plus d'affinité avec le tensioactif. En d'autres termes, un composé hydrophile permettra de former des émulsions O/W, alors qu'un composé hydrophobe formera des émulsions W/O.

Il existe toutefois des exceptions à cette règle. C'est notamment le cas avec les tensioactifs dont les propriétés varient avec la température ou dans le cas des émulsions très concentrées.

Méthode HLB

La méthode HLB basée sur la classification mise au point en 1949 par Griffin (Griffin, 1949) permet d'orienter le choix des tensioactifs. Son but est de déterminer la formulation la plus stable sans avoir à réaliser un nombre trop important d'essais. L'hypothèse de base qui est réalisée stipule que pour une phase grasse donnée, il existe un HLB optimal permettant d'obtenir une stabilité maximale.

En général, les tensioactifs sont utilisés en mélange, ce qui permet d'ajuster la valeur de HLB du système. La notion de HLB requis par la phase grasse est également introduite. Ce paramètre est déterminé expérimentalement en préparant plusieurs systèmes dont le seul paramètre variable est la valeur de HLB du mélange de tensioactifs. Afin d'obtenir une stabilité optimale, le HLB requis de la phase grasse doit être égale au HLB du mélange de tensioactifs selon la formule :

$$HLB_{requis} = x \cdot HLB_1 + (1 - x) \cdot HLB_2$$

Avec x la proportion massique du tensioactif 1, HLB_1 le HLB de ce tensioactif et HLB_2 le HLB du second tensioactif.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Le couple choisi doit comporter une espèce hydrophobe ($HLB < 10$) et une espèce hydroophile ($HLB > 10$) qui sont compatibles entre elles. Cependant, cette méthode néglige beaucoup de paramètres comme la température, la force ionique ou la stabilité de l'interface. De plus, l'efficacité du procédé n'est pas prise en compte non plus. Il est donc indispensable de réaliser des essais de formulation.

Rapport R de Winsor

En 1954, Winsor synthétisa ses travaux sur les systèmes comportant des tensioactifs (Winsor, 1954). Il explique que le comportement des systèmes eau / huile / surfactant peut être prédit par le calcul du rapport R. Ce rapport compare les interactions eau – surfactant aux interactions huile – surfactant. On distingue trois types de comportement dépendant du rapport R et menant à trois diagrammes de phases (Figure 5) :

- Si R est inférieur à 1, l'interaction moléculaire du surfactant se fait préférentiellement avec la phase eau. La majorité des molécules de surfactant se situe dans cette phase. Nous obtenons un diagramme de Winsor de type I.
- Si R est supérieur à 1, l'interaction moléculaire du surfactant se fait préférentiellement avec la phase huile. La majorité des molécules de surfactant se situe dans cette phase. Nous obtenons un diagramme de Winsor de type II.
- Si R est égal à 1, l'interaction moléculaire est équilibrée entre la phase eau et la phase huile. Il existe alors une zone triphasique constituée d'une micorémulsion comportant la majorité du surfactant, une phase eau et une phase huile presque pures. Nous obtenons un diagramme de Winsor de type III.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

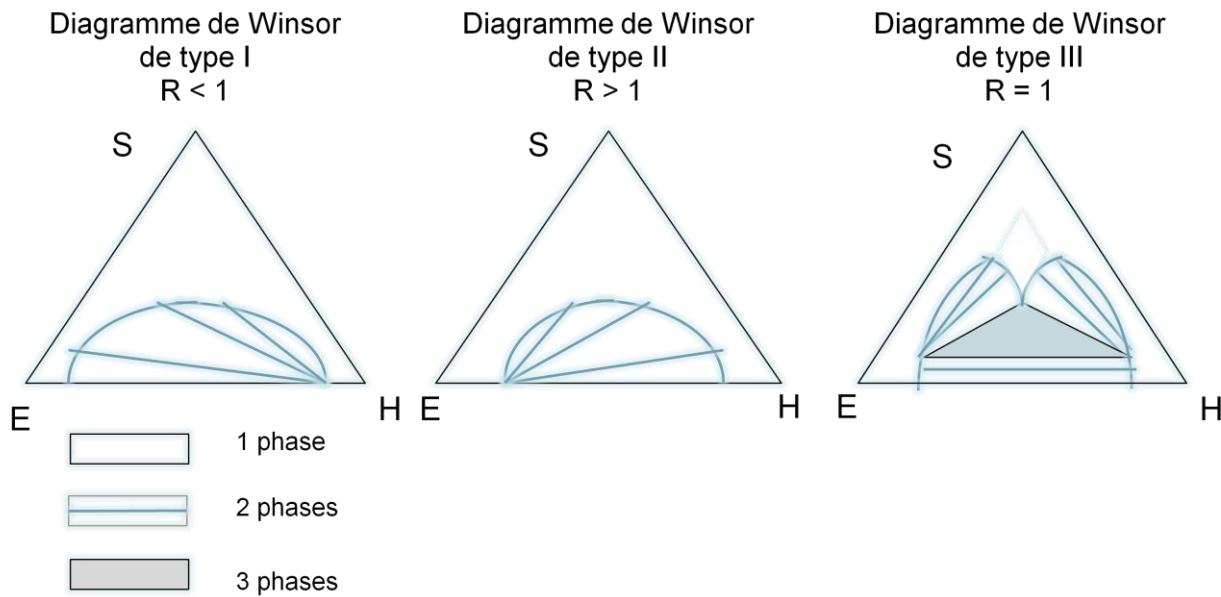


Figure 5 : Diagrammes de Winsor (Salager, et al., 2001)

Ces travaux montrent que le comportement de ces systèmes dépend en fait du rapport d'interactions entre le surfactant et son environnement. Cependant, le rapport R ne peut pas être calculé ni déterminé expérimentalement.

Méthode HLD

Afin de compléter le concept de formulation des émulsions, Salager a développé le concept de HLD (*Hydrophilic-Lipophilic Deviation*) en 2001 (Salager, et al., 2001).

Le HLD est un nombre sans dimension pouvant s'exprimer de manière différente en fonction du type de tensioactif. Si celui-ci est ionique, le HLD s'exprime :

$$HLD = \sigma + \ln(sel) + kACN + t\Delta T + aA$$

S'il est non ionique, il s'exprime :

$$HLD = \alpha - EON + bsel - kACN + t\Delta T + aA$$

Avec : EON : nombre de groupes « oxyde d'éthylène » des surfactants non ioniques éthoxylés

sel : la salinité du milieu en pourcentage massique de NaCl

ACN : le nombre d'atomes de carbones dans la molécule de n-alcane

ΔT : la différence de température par rapport à la température de référence (25°C)

A : le pourcentage pondéral de l'alcool éventuellement ajouté

Σ, α, k, t : des paramètres caractéristiques du surfactant

a : la constante caractéristique de l'alcool et du type de surfactant

b : la constante caractéristique du sel éventuellement ajouté

L'avantage de ce concept est qu'il permet de comparer de manière quantitative l'influence des différents paramètres.

1.3.2 Composition des émulsions multiples

Les émulsions multiples sont composées d'une phase interne, d'une phase intermédiaire, d'une phase externe et de divers excipients permettant d'assurer la stabilité du système.

La plupart des solvants lipophiles utilisés dans les émulsions simples peuvent entrer dans la composition des phases huileuses. La concentration a peu d'importance. En revanche, il est nécessaire de prendre en compte la densité et la viscosité de ces solvants.

Pour le choix des agents de surface, il vaut mieux privilégier les agents non ioniques. Ces surfactants doivent répondre à deux impératifs :

- Respecter un équilibre des concentrations entre les agents hydrophiles et lipophiles afin d'empêcher qu'ils se solubilisent et déstabilisent ainsi l'émulsion ;
- Garder une valeur de HLB limitée afin d'éviter l'inversion de phase.

Les phases aqueuses sont toujours constituées d'eau. Il est possible d'y ajouter des sels ou des sucres afin de servir de traceur. Le suivi du passage de ces molécules dans la phase externe nous renseigne sur la stabilité de l'émulsion.

Enfin il est possible d'ajouter des additifs à la formulation afin de modifier les propriétés des phases. Nous notons notamment l'emploi de sérum albumine, de dérivés cellulosiques ou de dérivés vinyliques dans la phase aqueuse ; l'emploi d'alcools gras ou de stéarate d'aluminium dans la phase huileuse et l'emploi de monomères destinés à être polymérisés dans les mélanges de tensioactifs (De Luca, et al., 1991).

Le Tableau V nous indique les différents excipients autorisés dans la formulation des émulsions, ainsi que leurs rôles (Rowe, et al., 2009).

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Tableau V : Excipients utilisables pour la préparation des émulsions pharmaceutiques

Excipient	Rôle
Acacia	Emulsifiant
Agar	Emulsifiant
Anionic emulsifying wax	Emulsifiant
Calcium alginate	Emulsifiant
Calcium stearate	Emulsifiant
Carbomers	Emulsifiant
Carboxymethylcellulose calcium	Emulsifiant
Carrageenan	Emulsifiant
Cellulose, microcrystalline and carboxymethylcellulose sodium	Stabilisant
Cetostearyl alcohol	Emulsifiant
Cetyl alcohol	Emulsifiant
Cholesterol	Emulsifiant
Colloidal silicon dioxide	Stabilisant
Diethanolamine	Emulsifiant
Ethylene glycol palmitostearate	Emulsifiant
Glycerin monostearate	Emulsifiant
Glyceryl monooleate	Emulsifiant
Hectorite	Emulsifiant
Hydrophobic colloidal silica	Stabilisant
Hydroxypropyl cellulose	Emulsifiant
Hydroxypropyl starch	Emulsifiant
Hypromellose	Stabilisant
Hypromellose	Emulsifiant
Lanolin	Emulsifiant

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Excipient	Rôle
Lanolin alcohols	Emulsifiant
Lanolin, hydrous	Emulsifiant
Lauric acid	Emulsifiant
Lecithin	Emulsifiant
Linoleic acid	Emulsifiant
Medium-chain triglycerides	Emulsifiant
Methylcellulose	Emulsifiant
Mineral oil and lanolin alcohols	Emulsifiant
Monobasic sodium phosphate	Emulsifiant
Monoethanolamine	Emulsifiant
Myristic acid	Emulsifiant
Myristyl alcohol	Stabilisant
Nonionic emulsifying wax	Emulsifiant
Octyldodecanol	Emulsifiant
Oleic acid	Emulsifiant
Oleyl alcohol	Emulsifiant
Palmitic acid	Emulsifiant
Pectin	Emulsifiant
Phospholipids	Stabilisant
Phospholipids	Emulsifiant
Poloxamer	Emulsifiant
Poly(methylvinyl ether/maleic anhydride)	Stabilisant
Polycarbophil	Emulsifiant
Polyethylene glycol	Stabilisant

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Excipient	Rôle
Polyoxyethylene alkyl ethers	Emulsifiant
Polyoxyethylene castor oil derivatives	Emulsifiant
Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters	Emulsifiant
Polyoxyethylene stearates	Emulsifiant
Polyoxylglycerides	Emulsifiant
Potassium alginate	Emulsifiant
Propylene glycol alginate	Emulsifiant
Safflower glycerides	Emulsifiant
Saponite	Emulsifiant
Self-emulsifying glyceryl monostearate	Emulsifiant
Sodium borate	Emulsifiant
Sodium citrate dihydrate	Emulsifiant
Sodium lactate	Emulsifiant
Sodium lauryl sulfate	Emulsifiant
Sorbitan esters	Emulsifiant
Stearic acid	Emulsifiant
Sunflower oil	Emulsifiant
Tragacanth	Emulsifiant
Triethanolamine	Emulsifiant
Vitamin E polyethylene glycol succinate	Emulsifiant
Xanthan gum	Emulsifiant
Zinc acetate	Stabilisant

1.3.3 Stabilité des émulsions

Par définition, une émulsion n'est pas un système à l'équilibre thermodynamique (égalité des potentiels chimiques entre les deux phases). La stabilité des émulsions vient de la formulation qui ralentit ou inhibe les mécanismes physiques causant la démixtion des phases non-miscibles. Nous allons ici aborder ces mécanismes de déstabilisation (Brochette, 1999).

Mûrissement d'Ostwald

Le mûrissement d'Ostwald dépend à la fois de la granulométrie et de la surpression de Laplace. En effet, la taille des gouttelettes n'est pas homogène au sein des émulsions. Dans chaque classe de taille, la surpression de Laplace est différente, augmentant lorsque la taille des gouttelettes diminue. Ceci indique que le potentiel chimique est plus élevé dans les grosses gouttes. Le retour vers l'équilibre thermodynamique s'accompagne d'un transfert de matière des petites particules vers les grosses à travers la phase continue. Au cours du transfert, les classes de faible taille disparaissent, c'est le mûrissement d'Ostwald (Figure 6).

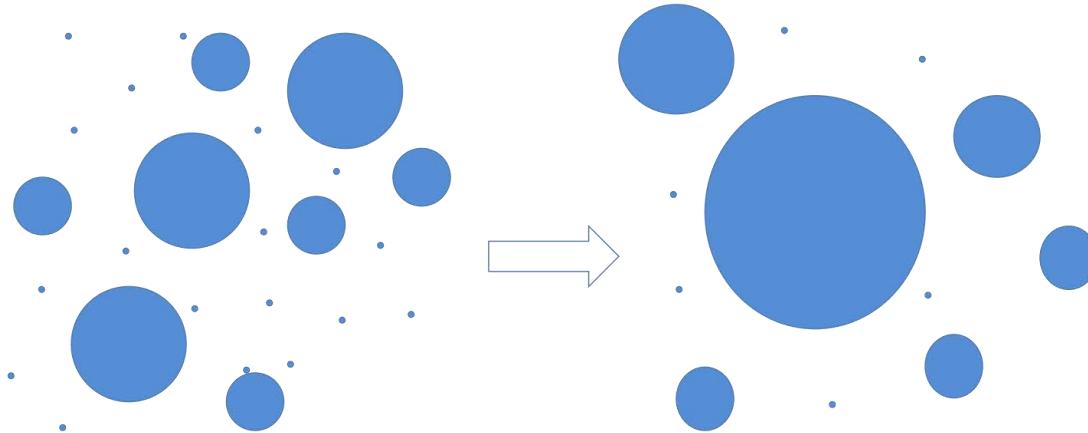


Figure 6 : Mûrissement d'Ostwald

Flocculation

Il arrive que les gouttelettes se regroupent pour former des grappes, c'est le phénomène de flocculation (Figure 7). La flocculation est due à l'adhésivité des gouttelettes, provenant de la compétition entre agitation thermique et forces de Van der Waals. On distingue plusieurs cas entraînant la flocculation :

- La flocculation par interaction de Lifshitz – Van der Waals mettant en jeu l'énergie interfaciale des liquides.
- La flocculation par déplétion, induite par la présence de micelles ou de polymères, intervient entre deux gouttes trop proches pour accommoder les micelles ou les pe-

lotes de polymères. Il y a alors appauvrissement du film liquide en objets solvatés. Ceci entraîne localement une différence de pression osmotique qui chasse la phase continue entre les gouttes et favorise l'accolement.

- La flocculation par pontage est provoquée par l'adsorption de polymères de haute masse moléculaire à l'interface des gouttes.

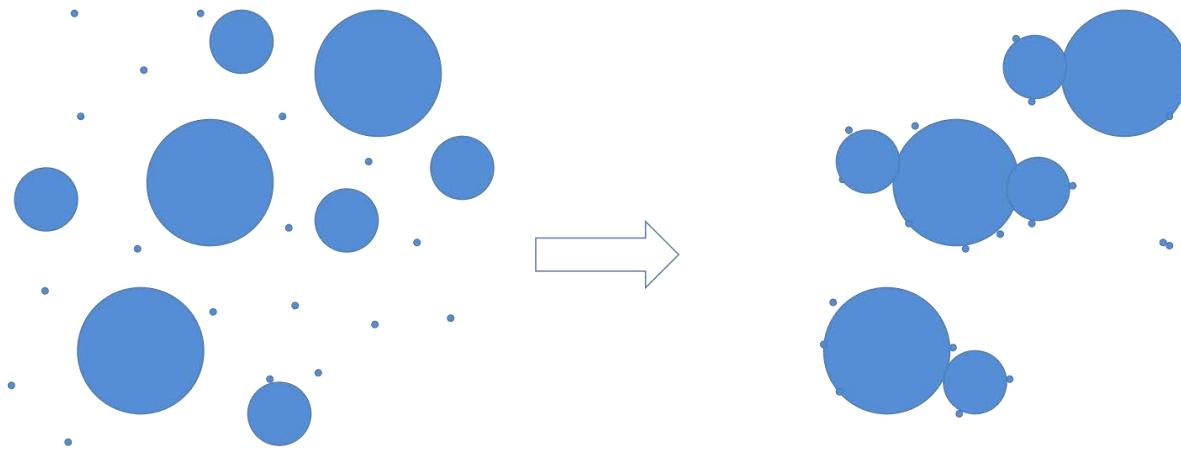


Figure 7 : Phénomène de flocculation

Sédimentation et crémage

La sédimentation et le crémage sont dus à la force gravitaire et dépendent de la densité des gouttes par rapport à la densité de la phase continue. La force gravitaire entre en compétition avec l'agitation brownienne, ce qui entraîne l'inhomogénéité de l'émulsion au repos. Dans la plupart des cas, le culot de sédimentation ou la collarette de crémage sont redispersibles, ce sont des phénomènes réversibles.

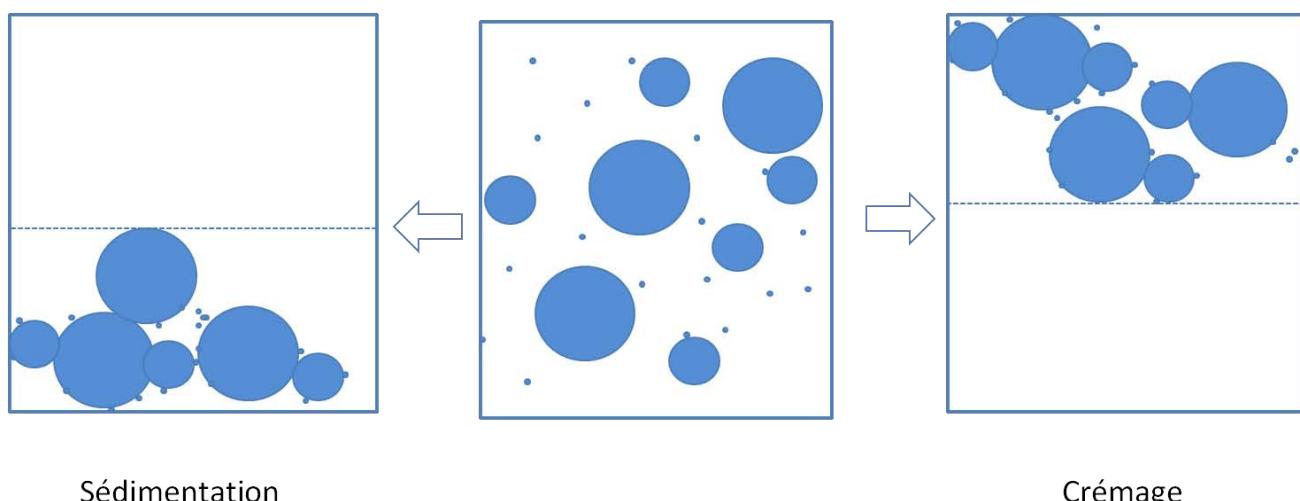


Figure 8 : Phénomènes de sédimentation et de crémage

Coalescence

La coalescence est un phénomène de dégradation des émulsions irréversible. Lors de la coalescence, les gouttes fusionnent afin de grossir. Il y a progressivement démixtion de la phase dispersée.

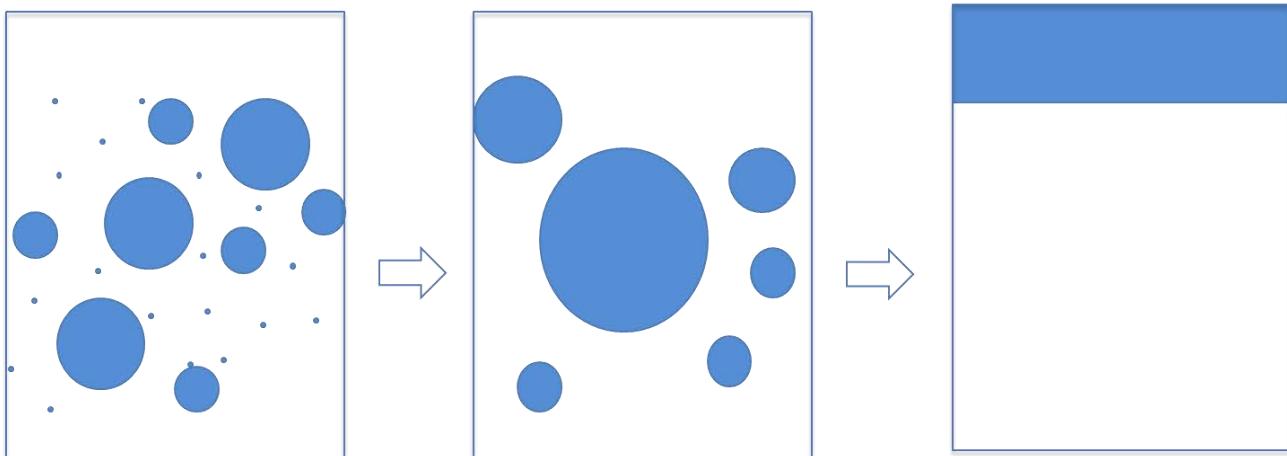


Figure 9 : Phénomène de coalescence

Spécificité des émulsions multiples

Il semble évident que les émulsions multiples sont des systèmes encore moins stables que les émulsions simples. Nous y distinguons des voies de dégradation particulières :

- La coalescence des gouttelettes de phase interne ;
- La coalescence des globules de phase intermédiaire ;
- L'expulsion des gouttes de phase interne vers la phase externe ;
- La pénétration de la phase externe dans la phase interne.

La cause principale d'instabilité est le gradient de pression osmotique entre la phase interne et la phase externe. Si une substance est contenue dans la phase interne, la phase externe va tendre à pénétrer dans la phase interne et va rompre la membrane intermédiaire. A l'inverse, si la substance se situe dans la phase externe, la phase interne va sortir des globules et entraîner la contraction des gouttelettes internes. Le suivi de ces phénomènes peut être réalisé par l'utilisation d'un traceur.

Il existe plusieurs solutions permettant d'accroître la stabilité des émulsions multiples en modifiant les propriétés des différentes phases. Afin de stabiliser la phase interne, nous pouvons former des microémulsions ou augmenter la viscosité de la phase intermédiaire. Il est également possible de « rigidifier » l'interface en ajoutant des polymères émulsifiants, des macromolécules amphiphiles ou des particules solides colloïdales (Kumar, et al., 2012).

Ces phénomènes sont également à la base de la libération des principes actifs par l'émulsion. En effet, la libération doit se faire au travers d'une membrane grasse dans laquelle est dispersée une double couche de tensioactifs. La libération du principe actif dépend à la fois des facteurs physico-chimiques propres à sa structure (pK_a , coefficient de partage, diffusibilité) et de ceux propres à l'émulsion (pH, viscosité, tensioactifs, taille des gouttelettes). Nous reviendrons plus en détail sur les mécanismes de libération du principe actif dans le paragraphe 1.5.

1.4 Procédés classiques de fabrication

Nous dénombrons quatre procédés classiques utilisés pour la fabrication des émulsions multiples (De Luca, et al., 1991). Le plus commun et le plus souvent employé est le procédé à deux étapes. Cependant, d'autres méthodes peuvent être employées.

1.4.1 Procédé à deux étapes

Ce procédé est le plus courant, car c'est le plus simple et le plus facile à maîtriser. Une première émulsion (O/W ou W/O) est réalisée. Cette émulsion est ensuite immédiatement dispersée dans la phase externe contenant un surfactant approprié. Le point critique de cette préparation est la deuxième étape. Il semble que le surfactant compris à l'interface interne joue le rôle de stabilisant, et que le surfactant de l'interface externe ait un rôle important dans la dispersion des globules.

1.4.2 Procédé en continu en une étape

Ce procédé est plus complexe car il nécessite une formulation particulière ainsi qu'un matériel très performant. Les différents éléments de la formule sont ajoutés au système tout en maintenant une agitation très rapide. En raison des contraintes de cisaillement très élevées, les gouttelettes d'huiles injectées s'allongent et forment des structures concaves qui encapsulent ainsi des gouttelettes d'eau.

Ce procédé est peu courant car très difficile à contrôler. Il dépend en particulier, dans la quantité de tensioactif lipophile, du taux de cisaillement, des viscosités des deux phases et de la tension interfaciale.

1.4.3 Procédé par inversion de phases

Ce procédé est également rare car complexe à mettre en œuvre et nécessite un matériel spécifique. Une première émulsion W/O est préparée. Puis une phase aqueuse contenant un tensioactif hydrophile est ajoutée progressivement jusqu'à atteindre un seuil de quantité d'eau. Au moment où

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

ce seuil est atteint, l'apport d'eau est arrêté, formant ainsi une émulsion W/O/W stable. Cette méthode nécessite une grande précision lors de l'ajout de la phase aqueuse.

1.4.4 Procédé utilisant les diagrammes ternaires

Ce procédé, parfois compliqué, nécessite la préparation de trois solutions initiales (Figure 10) :

- un isotrope aqueux ;
- un isotrope huileux ;
- une mésophase cristalline.

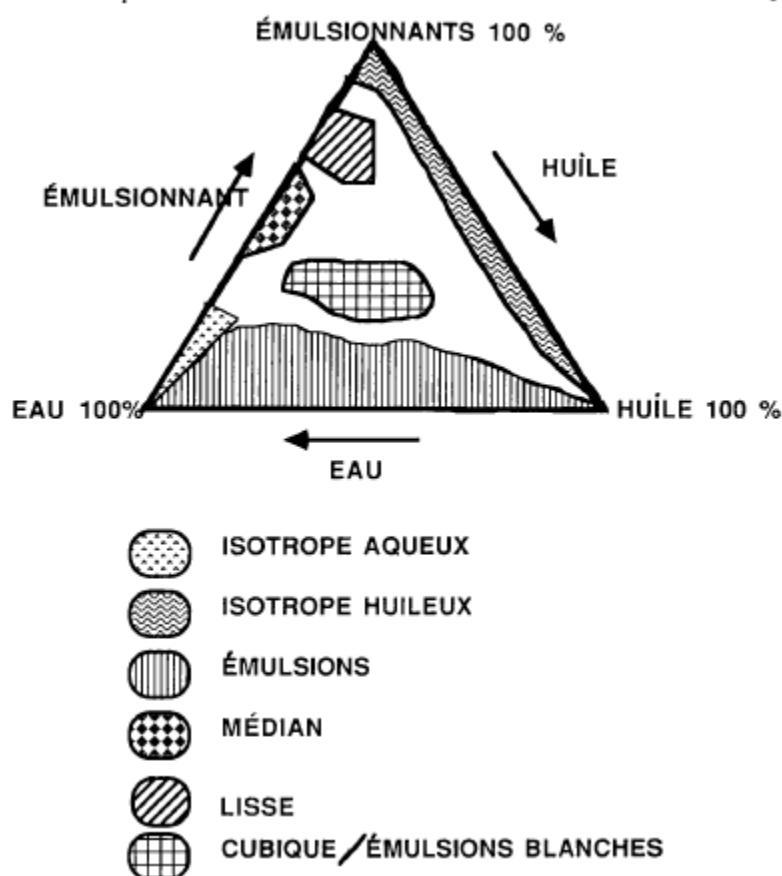


Figure 10 : Représentation schématique d'un diagramme de phase ternaire de type eau / huile / émulsionnant

Ces trois phases sont ensuite mélangées dans des proportions définies afin de former une émulsion multiple. Il est également possible d'obtenir des microémulsions multiples par ce procédé. Un isotrope huileux contenant de petites quantités d'eau est mélangé à une solution aqueuse contenant un tensioactif hydrophile dans des proportions bien définies. Il se forme alors une microémulsion double.

1.5 Mode de libération des principes actifs

Nous venons de voir les principes régissant la formulation des émulsions. Nous allons maintenant nous intéresser aux modes de libération des molécules encapsulées au niveau de la phase interne. La compréhension de ces phénomènes et des paramètres dont ils dépendent est en effet essentielle afin de maîtriser le profil de libération de la formulation réalisée.

La libération des principes actifs contenus dans la phase interne des émulsions doubles résulte de la superposition de plusieurs mécanismes dont l'influence dépend à la fois des propriétés physico-chimiques du principe actif encapsulé et de la membrane grasse. Plusieurs études ont démontré que la cinétique globale de libération du principe actif était du premier ordre. La présence d'émulsifiants joue un rôle sur le coefficient de diffusion de l'espèce au travers de la membrane, il a notamment été observé que la présence de surfactants ayant une valeur de HLB élevée facilitait la diffusion.

Deux mécanismes ont été proposés afin d'expliquer la diffusion du principe actif hydrosoluble à travers la membrane grasse : le transport par micelles inverses et la diffusion simple de l'espèce chimique (Garti & Bisperink, 1998).

1.5.1 Transport par micelles inverses

Même lorsque la pression osmotique est équilibrée de part et d'autre de la membrane, nous pouvons observer un phénomène de coalescence. Ce phénomène est dû au transport par micelles inverses.

Le mécanisme de transport par micelles inverses dépend de la viscosité et de la nature de la phase intermédiaire huileuse. Il est similaire à celui observé par Higuchi lors de l'étude des matrices polymériques. Ce phénomène dépend également de la nature du principe actif encapsulé et du surfactant employé.

Mécanisme de libération

L'étude des paramètres influençant le phénomène de transport par micelles inverses a permis d'éclaircir le comportement des différentes phases de l'émulsion lors de la libération (Sela, et al., 1995).

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Le processus se décompose en trois étapes (Figure 11) :

- Une phase de latence pendant laquelle les micelles se forment. Le temps de latence diminue lorsque la concentration en surfactant hydrophobe augmente.
- Une phase de libération rapide par transport micellaire. Cette phase est accélérée par l'augmentation de la concentration en surfactant hydrophobe.
- Une phase où la libération ralentie. Il se crée un équilibre dû à l'égalisation des pressions osmotiques de part et d'autre de la membrane.

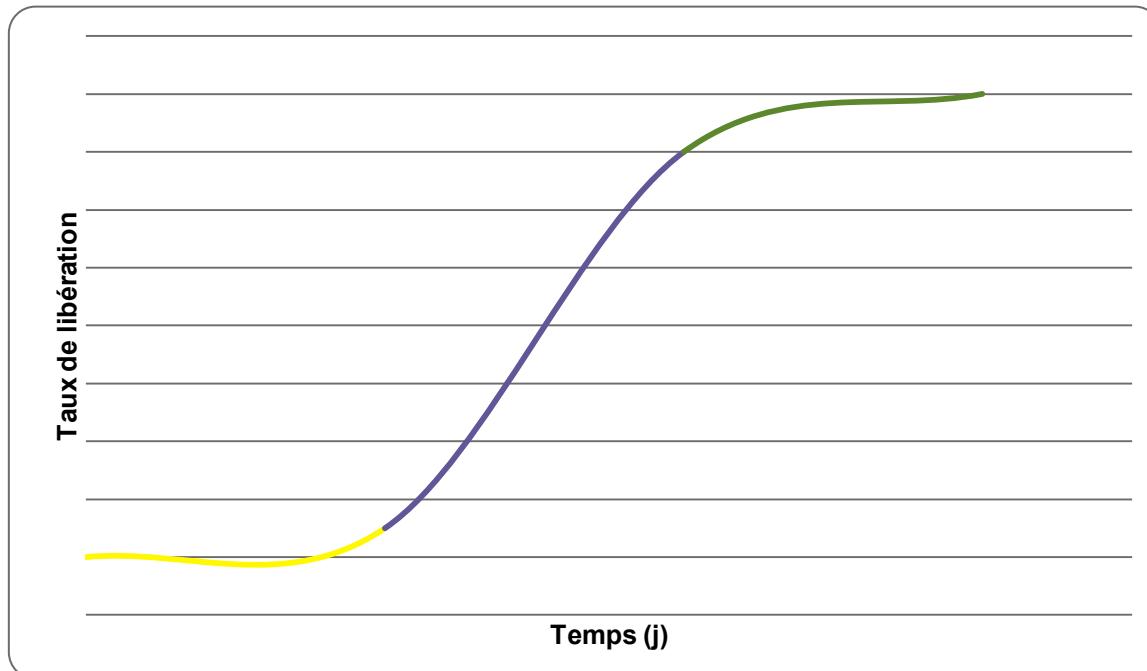


Figure 11 : Exemple de cinétique de libération d'un principe actif par transport par micelles inverses

(Sela, et al., 1995)

Intérêt des tensioactifs de bas poids moléculaire

Ce phénomène est principalement observé pour des tensioactifs monomériques. En effet, l'emploi de polymères défavorise le transport par micelles inverses. Lorsque l'émulsion est stabilisée par ces molécules, elles se placent aux interfaces pour former des barrières empêchant le transport par micelles inverses. La stabilité des émulsions doubles stabilisées par les surfactants de bas poids moléculaire reste assez faible (de l'ordre de quelques semaines) et ne semble pas suffisante pour une application courante.

1.5.2 Diffusion / Perméation

Le transport par diffusion et / ou perméation est le seul observé lorsque l'émulsion est stabilisée par des polymères. Ce phénomène est également observé pour les tensioactifs lorsque leur concentration est inférieure à une valeur seuil. Cette valeur seuil est de 1 CMC pour les tensioactifs très hydrophiles ($HLB > 30$). Elle est de 100 CMC pour les tensioactifs moins hydrophiles ($10 < HLB < 30$).

Lorsque la libération est contrôlée par le phénomène de diffusion / perméation, il est possible de quantifier le coefficient de perméation grâce à la loi d'Arrhenius :

$$P = \Pi_0 \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{k \cdot T}\right)$$

Avec : P : coefficient de perméation

Π_0 : facteur pré-exponentiel

E_a : énergie d'activation

T : température

Il a été démontré que ce phénomène est beaucoup plus dépendant de la nature du polymère employé que de celle de la phase grasse (Pays, et al., 2002). A titre d'exemple, pour un système stabilisé par des surfactants de petite taille (SDS, Span 80), il a été mesuré $\Pi_0 = 2,8 \cdot 10^{-3}$ m/s et $E_a = 20kT_r$ ($T_r = 298$ K). Alors que pour un système stabilisé par des polymères amphiphiles (Arlacel P135, Symperonic PE/F68), il a été mesuré $\Pi_0 = 1,8 \cdot 10^{-5}$ m/s et $E_a = 20kT_r$.

L'avantage de ce mode de libération est qu'il permet d'obtenir une libération prolongée dans le temps. Le contrôle du profil de libération passe donc par une meilleure compréhension des phénomènes de passage au travers de la membrane grasse.

1.6 Intérêt des émulsions doubles

L'intérêt pour les émulsions multiples a émergé depuis plusieurs années. En effet, ces systèmes particuliers sont considérés comme de potentiels réservoirs à membrane liquide. La phase intermédiaire forme une barrière à perméabilité modifiable. Cette barrière peut être utilisée afin de contrôler la libération d'un principe actif encapsulé dans la phase interne. Ces systèmes sont également envisagés afin de piéger des substances contenues dans le milieu environnant.

Il a été montré que ces systèmes ont un potentiel intéressant pour favoriser l'adsorption orale de principes actifs hydrosolubles mais peu perméables. Dans un premier temps, la phase externe

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

aqueuse se mélange aux fluides digestifs. Les gouttelettes O/W dispersées dans le tube digestif servent alors de promoteurs d'adsorption au niveau des villosités intestinales (Engel, et al., 1968).

Grâce aux émulsions doubles, nous pouvons encapsuler des principes actifs fragiles, notamment des peptides. Ceux-ci sont protégés de la dégradation par protéolyse grâce à la phase intermédiaire (Silva Cunha, et al., 1997).

Ces systèmes ont permis d'obtenir un profil de libération prolongé en utilisant des additifs de formulation appropriés (Mishra & Prandlt, 1990).

Il est également possible de concevoir des systèmes contenant plusieurs principes actifs non compatibles inclus dans les différentes phases. Une formulation pour application cutanée a par exemple été développée selon ce principe (Raynal, et al., 1993). La phase interne contenait du lactate de sodium, la phase intermédiaire de la spironolactone et la phase externe de la chlorhexidine. Une stabilité d'au moins 6 mois a été démontrée, prouvant que ce type de système est potentiellement commercialisable.

Enfin, du fait de la phase externe aqueuse, ces systèmes présentent une faible viscosité. Ils sont donc faciles à administrer et à manipuler (Matsumoto, 1986).

1.7 Exemple d'application : l'insuline par voie orale

Comme nous l'avons vu, les émulsions doubles sont en particulier envisagées dans l'espoir de pouvoir utiliser certains principes actifs fragiles ou à faible biodisponibilité par voie orale. C'est ainsi que plusieurs équipes ont essayé de développer des émulsions doubles d'insuline pour l'administration par voie orale. Cette molécule présente deux problèmes : elle est dégradée dans le tractus digestif et elle a des difficultés à passer la barrière intestinale. Si nous pouvions résoudre ces problèmes et administrer l'insuline par voie orale, cela permettrait d'augmenter le niveau d'insuline portal et de diminuer l'hyperinsulinémie associée au traitement (Kennedy, 1991).

L'insuline est une molécule hydrosoluble et peu perméable. D'après la classification DCS (*Developability Classification system*), c'est une molécule de classe III (Butler & Dressman, 2010). Il est donc nécessaire d'ajouter à la formulation des amplificateurs d'adsorption. L'utilisation d'acides gras ou de terpènes permet de jouer ce rôle. L'ajout de ces molécules au niveau de la phase intermédiaire permet d'augmenter la perméabilité membranaire. Il est ainsi observé qu'après administration au niveau de l'iléum, l'adsorption de l'insuline est augmentée et que cette adsorption est durable sur quelques heures (Morishita, et al., 1998).

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Afin d'obtenir des formules stables, il est nécessaire d'ajouter des additifs. Des formulations particulières comportant des complexes surfactant - chaîne hydrophile dans la phase interne ont permis d'obtenir des systèmes relativement stables (Cole & Whatley, 1997).

L'administration par voie orale nécessite cependant d'ajouter des molécules s'opposant à la dégradation et à l'agglomération du produit. Ainsi, l'ajout d'inhibiteurs de protéase montre une certaine efficacité pour augmenter l'effet de l'insuline (Silva-Cunha, et al., 1998). Les émulsions préparées contiennent également des triglycérides à chaîne moyenne afin d'augmenter la biodisponibilité de l'insuline.

L'administration chez le rat en dose unique a montré une efficacité de l'effet hypoglycémiant de la préparation, et a donc prouvé que ces systèmes permettaient la protection et l'adsorption intestinale de l'insuline. Cependant, il a été remarqué que la forte proportion d'huile dans la formule entraînait des problèmes lors de l'administration chronique : diarrhées, stéatorrhées, etc. L'utilisation de formules comportant une proportion plus faible d'huile a été testée avec succès (Cournarie, et al., 2004). La baisse de stabilité du système a pu être compensée en modifiant les surfactants employés afin d'obtenir des stabilités de 2 ans.

Il semble donc qu'à travers un exemple particulièrement complexe, mais à l'enjeu extrêmement fort, le champ de recherche des émulsions doubles se présente comme une solution à des problèmes de développement encore difficiles. Bien que les études n'aient pas encore dépassées le stade du préclinique, nous pouvons espérer que cette solution viendra s'ajouter aux techniques de la galénique afin d'exploiter le potentiel de molécules solubles et peu perméables.

2 APPORTS DE LA MICROFLUIDIQUE

2.1 Généralités sur la microfluidique

2.1.1 Définition et essor de la microfluidique

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

La microfluidique a permis la miniaturisation des systèmes, et ainsi de diminuer les volumes utilisés. Grâce à ses systèmes, le rapport surface sur volume des réactifs est fortement augmenté permettant d'utiliser des quantités de réactifs très faibles (10^{-9} à 10^{-18} L). Ces propriétés ont permis de travailler à l'échelle de l'infiniment petit.

Les principaux avantages ayant permis l'essor de la microfluidique sont (Huebner, et al., 2008) :

- La grande maîtrise des conditions expérimentales (température, débits, écoulements laminaires ...) ;
- Un accès important pour les mesures optiques et les observations visuelles du fait de la transparence des systèmes microfluidiques ;
- L'amélioration des performances analytiques (séparation, résolution, sensibilité) ;
- La minimisation des conditions (volume, pH, concentration en sels) ;
- La diminution des coûts par la possibilité de travailler sur de petites quantités.

2.1.2 Domaines d'application

La microfluidique s'est développée suite aux besoins de quatre domaines : l'analytique, l'immunologie, la biologie moléculaire et la microélectronique.

L'analytique a été le premier domaine d'expansion de la microfluidique. La chromatographie en phase gazeuse, l'HPLC et l'électrophorèse capillaire couplées à la détection laser ont révolutionné la chimie analytique en permettant d'obtenir à la fois une grande sensibilité et une excellente résolution tout en utilisant des quantités très faibles d'échantillons.

La chimie et la biologie s'y sont ensuite intéressées afin de concevoir des détecteurs d'attaque chimique ou biologique lors de la guerre froide. La biologie moléculaire a utilisé la microfluidique dans le but de développer le séquençage d'ADN.

Enfin, la microélectronique a permis de développer de nouveaux matériaux pour la fabrication de microsystèmes. Ces matériaux devaient à la fois être stables chimiquement et thermiquement (Whitesides, 2006).

Ce n'est que récemment que la pharmacie s'est intéressée à la microfluidique, d'abord pour le développement du criblage à haut débit, puis pour le développement de médicaments à libération modifiée via les microémulsions.

2.2 Particularités des écoulements en microcanaux

Contrairement à l'échelle macrométrique, la physique des écoulements micrométriques ne peut pas utiliser certaines simplifications communément admises. L'analyse des forces impliquées doit prendre en compte la tension interfaciale du système. Ceci entraîne l'existence de régimes d'écoulement propres aux jonctions microfluidiques.

2.2.1 Forces mises en jeu

Le changement d'échelle modifie l'importance relative des forces régissant l'écoulement. En effet, dans les systèmes microfluidiques, la vitesse de circulation des fluides est généralement de l'ordre du centimètre par seconde et les canaux sont de l'ordre du micromètre. Ainsi, le nombre de Reynolds, représentant le rapport des forces inertie sur les forces de viscosité volumique, est très faible. Le régime d'écoulement est donc laminaire (sauf dans de rares exceptions). Ainsi les forces d'inertie peuvent être négligées (Garstecki, et al., 2005).

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot D}{\mu}$$

Avec : Re le nombre de Reynolds

ρ la masse volumique du fluide ;

u la vitesse du fluide ;

D la dimension caractéristique ;

μ la viscosité du fluide.

En revanche, du fait de la faible largeur des canaux, les forces superficielles ne peuvent plus être négligées. Le nombre de capillarité, représentant le rapport des forces de viscosité sur les forces superficielles, est ainsi utilisé pour caractériser la dynamique de rupture des gouttelettes lors de leur fabrication (Christopher & Anna, 2007). Lors d'un déséquilibre des forces capillaires, nous observons la formation de gouttelettes de plus petite taille appelées gouttelettes satellites. Ces gouttelettes peuvent causer un problème de polydispersité, que le système microfluidique cherche justement à éviter. En revanche, il est possible de les séparer afin d'obtenir deux émulsions monodisperses de granulométrie différentes (Carrier, 2012). Ce phénomène peut être contrôlé en augmentant la viscosité de la phase intermédiaire, formant ainsi un film « rigide » qui stabilise le système.

$$Ca = \frac{u \cdot \mu}{\sigma}$$

Avec : u la vitesse du fluide ;

μ la viscosité du fluide ;

σ la tension interfaciale.

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

Il a récemment été mis en évidence qu'un autre paramètre influençait la formation des gouttelettes et leur taille : l'élasticité interfaciale (Zhao, et al., 2011). L'augmentation de l'élasticité interfaciale entraîne la suppression des gouttelettes satellites et la diminution du diamètre moyen.

2.2.2 Régimes d'écoulements en jonction flow-focusing

Afin de simplifier cette section, nous ne parlerons que des fluides newtoniens, représentatifs des fluides utilisés pour la fabrication d'émulsions (Carrier, 2012).

Dans le cas d'une émulsion W/O, deux régimes principaux nous intéressent : le régime « bouchon » et le régime « petites gouttes ». Dans le premier cas, la phase dispersée envahit peu à peu le canal jusqu'à totalement l'obstruer et former une gouttelette de longueur supérieure à la largeur du canal. Dans le second cas, la phase dispersée n'obstrue pas totalement le canal et les gouttelettes obtenues sont plus petites, mais leur longueur ne descend pas en dessous de la largeur du canal. Ce régime est obtenu pour des rapports Q_c/Q_d supérieurs. La Figure 12 nous présente une photographie prise au microscope confocal lors de la formation de gouttelettes W/O en régime bouchon.

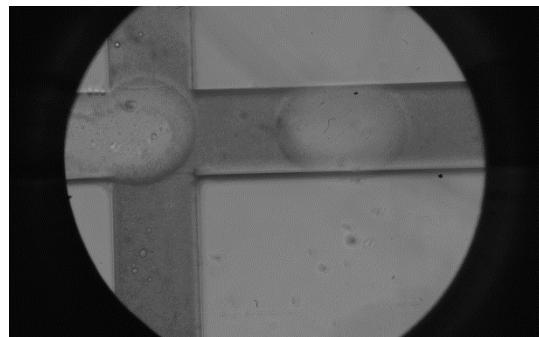


Figure 12 : Exemple de régime bouchon observé lors de la formation de gouttelettes d'eau dans l'huile de silicium avec un rapport $Q_d/Q_c = 1/20$

Les mêmes observations sont faites sur les émulsions O/W.

Il existe également d'autres régimes, mais ils ne permettent pas de former des gouttelettes. Un régime particulier, dit de « filament » ou « écoulement stratifié », est observé au-delà du nombre de capillarité critique $Ca = 10^{-2}$ dans les deux cas. Ceci est étonnant au vu de l'inversion du rapport des viscosités.

2.3 Formation des gouttelettes en jonction flow-focusing

De plus, le comportement des fluides est différent en fonction de l'échelle étudiée. Dans le cas des émulsions, il s'agit de faire circuler deux fluides immiscibles dans une géométrie de canaux particulière entraînant l'augmentation de la surface interfaciale. Nous allons maintenant aborder les mécanismes de la formation des gouttelettes dans une jonction flow-focusing.

2.3.1 Particularités de la jonction flow-focusing

A l'échelle macroscopique, la formation des gouttelettes peut être expliquée différemment en fonction du régime observé :

- En régime quasi-statique, la formation est due à la rupture d'équilibre entre forces superficielles et forces d'entraînement (i.e. contrainte visqueuse ou contrainte de pression éventuellement poids / poussée d'Archimède) ;
- En régime inertiel, le débit de phase dispersée entre en jeu ;
- En régime de jet, la formation est due à l'instabilité de Rayleigh-Plateau.

Cependant, à l'échelle micrométrique, les forces volumiques et le confinement deviennent négligeables dans la formation des gouttelettes.

A faible nombre de capillarité, la formation des gouttelettes en jonction *flow-focusing* résulte du « *squeezing* » ou « étranglement » du doigt de la phase à disperser par la phase continue arrivant

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

latéralement. Pour des débits plus importants, il y a transition d'un régime de « *plugging* » ou « bouillon » vers un régime de formation de « *dripping* » ou « petite goutte ». Il est possible alors de déterminer un nombre de capillarité critique, de l'ordre de 10^{-2} , au-delà duquel le phénomène de rupture entraînant la formation des gouttes est principalement dirigé par les forces de cisaillement.

Il est possible d'exprimer la taille des gouttelettes à partir de corrélations prenant en compte le ratio des débits de phases et le nombre de capillarité (Tan, et al., 2008).

$$\frac{L}{a} = k \left(\frac{Q_c}{Q_d} \right)^\alpha Ca^\beta$$

Avec : L la dimension caractéristique de la gouttelette ;

a, k, α , β des constantes empiriques ;

Q_c le débit de phase continue ;

Q_d le débit de phase dispersée ;

Ca le nombre de capillarité.

2.3.2 Paramètres critiques

Toutefois, la formation des gouttelettes est un phénomène complexe et multifactoriel. Les débits d'introduction des différentes phases est le premier facteur influençant la taille des gouttes.

Tension interfaciale

La tension interfaciale est un paramètre important. L'utilisation de tensioactifs n'est pas à proprement parlé nécessaire à la formation des gouttelettes dans le cas de l'utilisation de systèmes microfluidiques mais elle est importante pour la stabilité des émulsions formées. Ces molécules permettent par ailleurs de diminuer la taille des gouttes obtenues. On note qu'en plus de la tension à l'équilibre, la tension interfaciale dynamique peut intervenir dans la cinétique de formation des gouttelettes. Le temps nécessaire à l'adsorption du tensioactif à l'interface peut devenir un paramètre influent, que ce soit sur la stabilisation ou sur la dynamique des phénomènes observés. Ainsi, il est nécessaire d'avoir un temps de formation des gouttelettes correspondant au moins au temps d'adsorption du tensioactif.

Rapport de viscosité

Le rapport de viscosités des fluides utilisés détermine également la taille des gouttelettes formées. Ce paramètre influence le volume et la dispersion des gouttes. Plus la viscosité de la phase continue est élevée, plus la taille des gouttes est faible. De plus, pour des fluides de viscosité faible,

le rapport des débits présente une plus grande importance lorsque le fluide continu est peu visqueux. Ce paramètre est enfin couplé à la géométrie des canaux : angle de la jonction, rapport hauteur sur longueur, etc (Carrier, 2012).

2.4 Interactions liquide - paroi

Comme nous l'avons vu précédemment, les phénomènes aux parois ne peuvent plus être négligés dans un système de faibles dimensions. Il existe en effet une interaction entre le liquide et la paroi qu'il faut prendre en compte.

Phénomène de glissement à la paroi

Si nous considérons une molécule proche de la paroi, nous voyons qu'elle est soumise aux forces de Van der Waals qui l'attirent à la surface. Ces forces tendent à piéger la molécule au niveau d'un site moléculaire. A cette force s'ajoute la contrainte de cisaillement liée à l'écoulement dans le canal. Cette seconde force entraîne au contraire la molécule loin de la paroi. Nous définissons ainsi une contrainte de cisaillement limite au-delà de laquelle nous observons un phénomène de glissement (Thompson & Troian, 1997). Ce phénomène a pour conséquence un décalage du profil des vitesses qui tend à réduire les pertes de charges dans le système.

Mouillabilité des canaux

Le principal problème qui se pose à nous est celui de la mouillabilité de la paroi des canaux (Li, et al., 2007; Dreyfus, et al., 2003). La mouillabilité est mesurée par l'angle de contact θ (Figure 13), défini par la relation de Laplace-Young :

$$\sigma_{lv} \cdot \cos\theta = \sigma_{sv} - \sigma_{sl}$$

Avec : σ_{lv} : la tension interfaciale entre le liquide et le gaz

θ : l'angle de contact observé entre le liquide et le solide

σ_{sv} : la tension interfaciale entre le solide et le gaz

σ_{sl} : la tension interfaciale entre le solide et le liquide

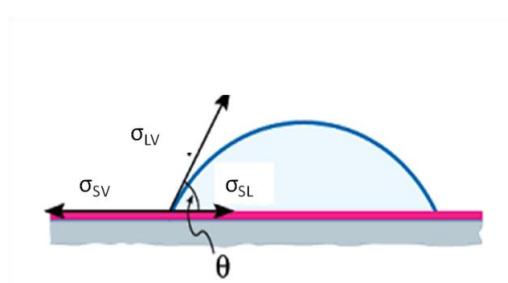


Figure 13: Angle de contact (Tadmor, 2004)

L'angle de contact est un paramètre accessible simplement et qui traduit l'ensemble des phénomènes interfaciaux. C'est pour sa facilité d'accès et son caractère intuitif que nous l'avons choisi comme indicateur des propriétés de surface. Il est généralement considéré que le mouillage est mauvais si l'angle de contact est supérieur à 90°. La mouillabilité est un paramètre particulièrement important dans le cas des écoulements polyphasiques. La surface des canaux doit être parfaitement mouillée par la phase continue mais pas par la phase dispersée.

Nous voyons que l'énergie de surface du solide (paroi des canaux) intervient dans l'équation de Laplace-Young. Le matériau constituant le système microfluidique détermine donc le type d'émulsion qui pourra y être formé. Cependant, dans le cas des émulsions doubles, un même système doit comprendre des parois hydrophiles (pour les gouttelettes O/W) et des parois lipophiles (pour les gouttelettes W/O). Il est donc nécessaire de modifier localement les propriétés des parois.

2.5 Modification des propriétés de surface

Un grand nombre de méthodes ont été développées afin de modifier les propriétés de surface des matériaux. La plupart des techniques employées en microfluidiques sont en réalité issues d'autres domaines plus proches du génie des matériaux. Nous allons effectuer ici un rapide état de l'art concernant ce domaine très étudié au cours des 10 dernières années.

2.5.1 Hydrophilisation

Nous avons recensé cinq principales voix d'hydrophilisation des canaux.

Traitement au plasma oxygéné

Un moyen simple et efficace d'augmenter le caractère hydrophile du PDMS est de réaliser un traitement au plasma oxygéné (Diaz-Quijada & Wayner, 2004; Cortese, et al., 2009). Cette technique permet d'obtenir une surface très hydrophile, mais seulement pour un temps limité (de l'ordre de 30 min).

La réaction qui se produit est une oxydation de la surface, transformant les groupements méthyle du PDMS en groupements hydroxyde.

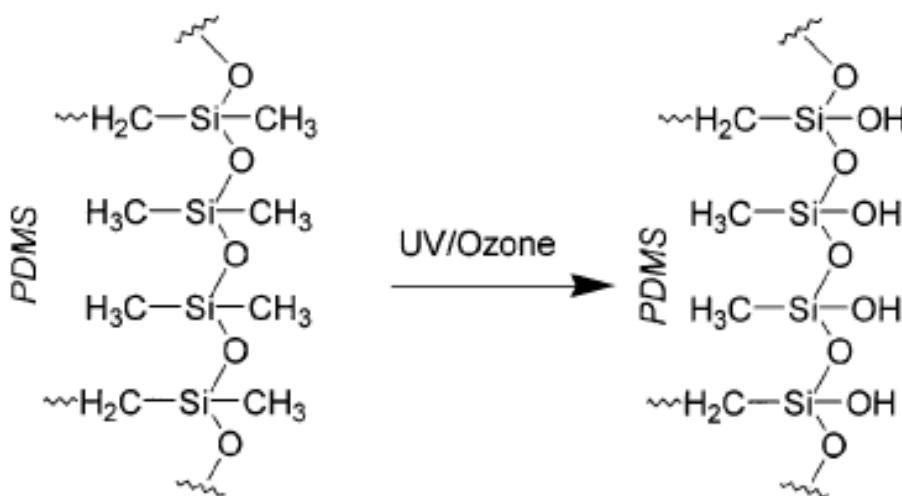
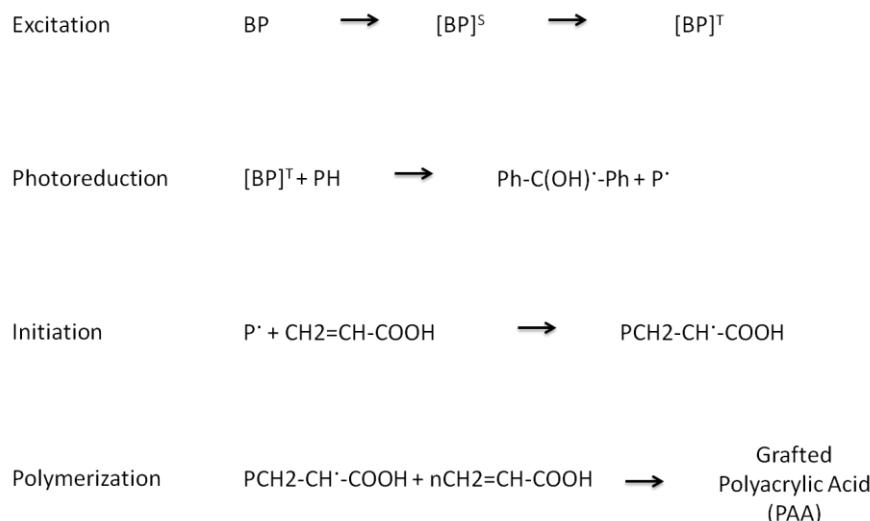


Figure 14 : Oxydation du PDMS par le plasma oxygéné (Xiao, et al., 2002)

Si cette méthode n'est pas efficace pour un traitement à long terme, elle peut servir de pré-traitement pour faciliter une autre réaction.

Greffage de molécules hydrophiles par polymérisation

La polymérisation est un procédé consistant à greffer des monomères par une réaction radicale à la surface des polymères en présence d'UV. Cette réaction nécessite un photo-initiateur, la benzophénone.



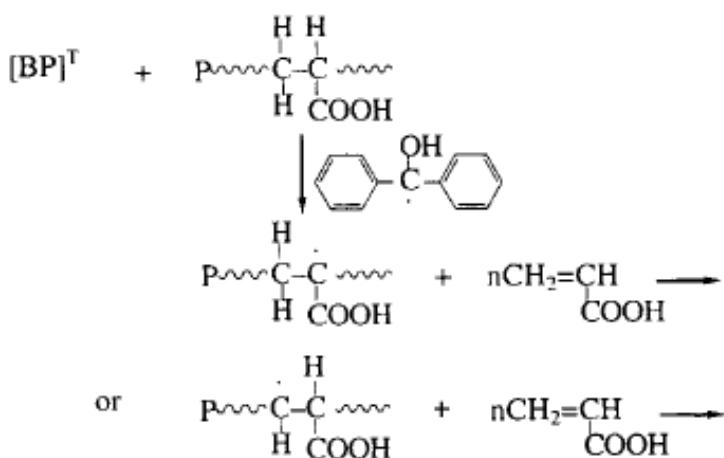


Figure 15 : Réaction de polymérisation (Yang & Ranmby, 1996)

Le développement de ce greffage a été réalisé pour plusieurs types de polymères et avec plusieurs monomères (Rohr, et al., 2003). Les premiers procédés ont consisté à greffer des chaînes de polyacrylamide (Lin & Burns, 2005) ou d'acide polyacrylique (Seo, et al., 2007). L'utilisation d'un masque à base d'oxyde de fer a été proposée afin de restreindre la réaction aux zones voulues (Wang, et al., 2005). Enfin, une autre solution technique est d'effectuer un pré-traitement permettant l'adsorption de benzophénone dans les canaux avant d'y faire circuler la solution de traitement contenant le polymère a été effectué. L'ajout de NaIO₄ (periodate de sodium) est également proposé en tant que piégeur d'oxygène afin d'améliorer les performances de la réaction (Wu, et al., 2011; Schneider, et al., 2010).

Dépôt de polyélectrolytes ou « Layer-by-layer »

Le « layer-by-layer » est un procédé qui consiste à déposer des couches successives de polyallylamine hydrochloride (PAH) et de polystyrène sulfonate (PSS). La première réaction lie les molécules de PAH à la surface par une liaison covalente. La seconde forme une liaison ionique entre le PAH et le PSS.

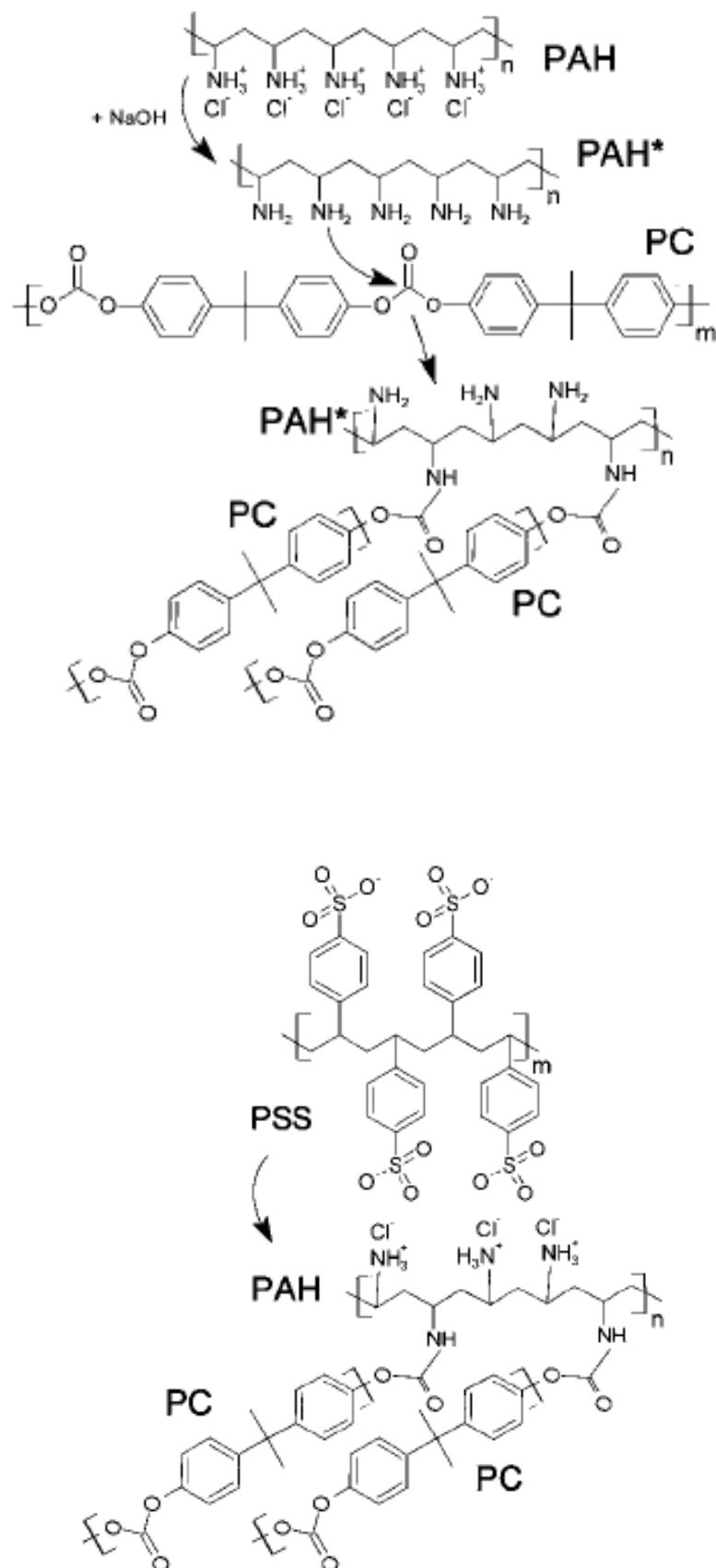


Figure 16 : Réaction de "layer-by-layer" sur le polycarbonate (Derszi, et al., 2011)

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

La réaction a été développée avec plusieurs polymères à différentes concentrations afin d'obtenir un angle de contact minimal et une stabilité maximale (Decher, et al., 1994). Le protocole de marquage a également été adapté afin de traiter directement les canaux (Bauer, et al., 2010)

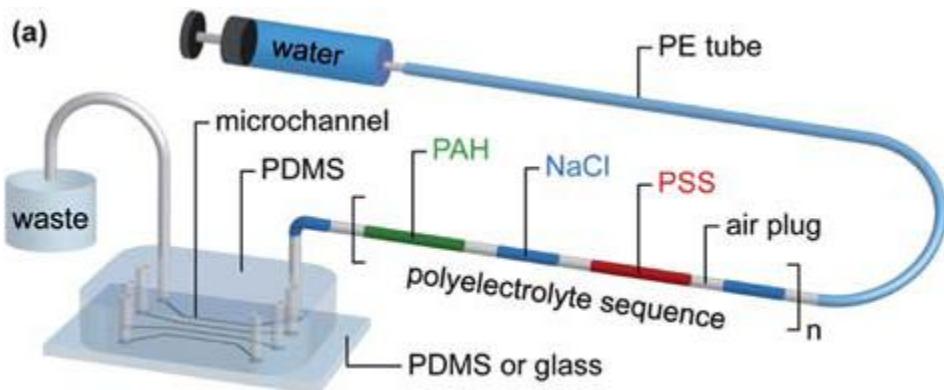


Figure 17 : Adaptation du procédé "layer-by-layer" pour le traitement des canaux (Bauer, et al., 2010).

Silanisation

La silanisation consiste à greffer des molécules contenant un groupement silane et une chaîne hydrophile sur le PDMS.

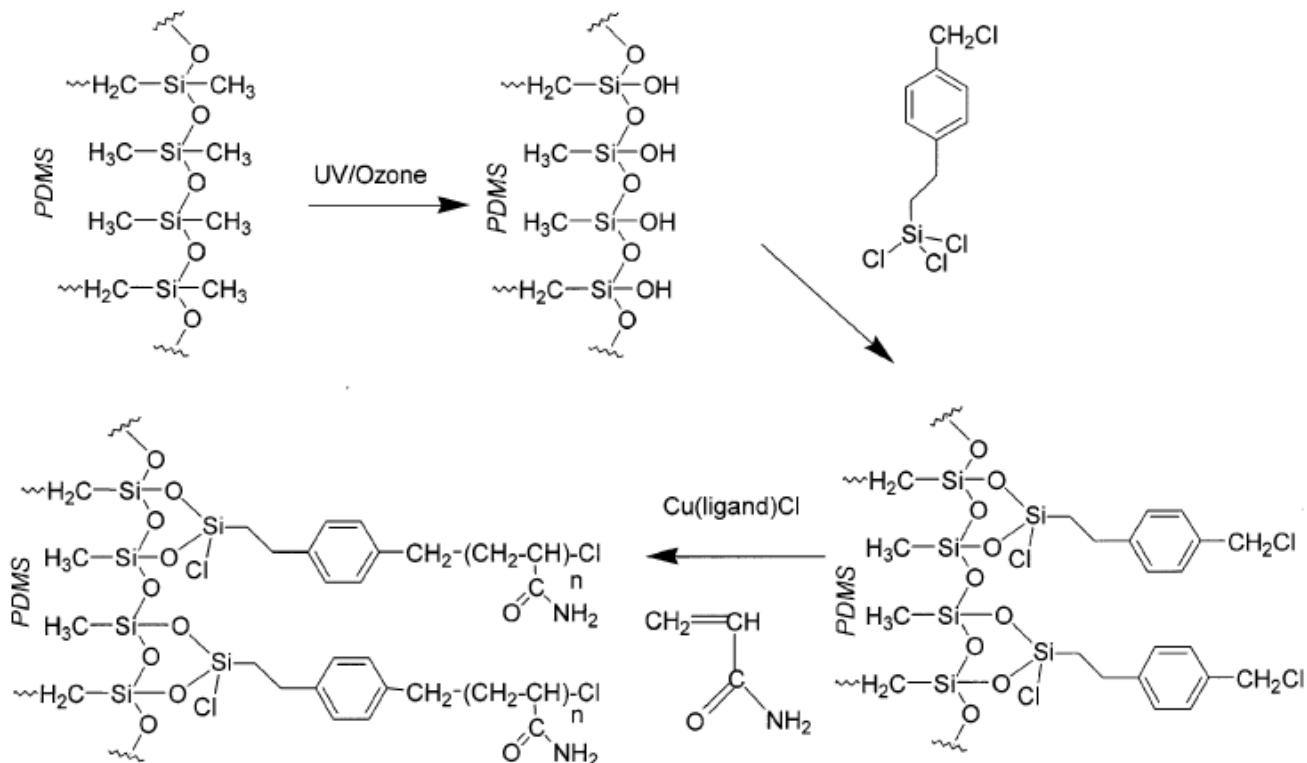


Figure 18 : Réaction de silanisation (Xiao, et al., 2002)

Les molécules fixées permettant d'obtenir l'angle de contact le plus faible avec l'eau ont été choisies (Thiele, et al., 2010; Nisisako, et al., 2005; Hellmich, et al., 2005). Afin d'augmenter la sta-

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

bilité du traitement dans le temps et de fonctionnaliser la surface pour des applications particulières, il est également possible de réaliser un post-greffage sur les silanes (Barbier, et al., 2006; Hwang, et al., 2012; Sharmaa, et al., 2007; Sui, et al., 2006).

« Sol-gel »

L'intérêt du procédé « sol-gel » est de créer une barrière chimique à la surface du PDMS et d'en augmenter la robustesse (Abate, et al., 2008). Le procédé consiste à former une couche composée de silanes et de silicates afin d'obtenir des propriétés proches du verre.

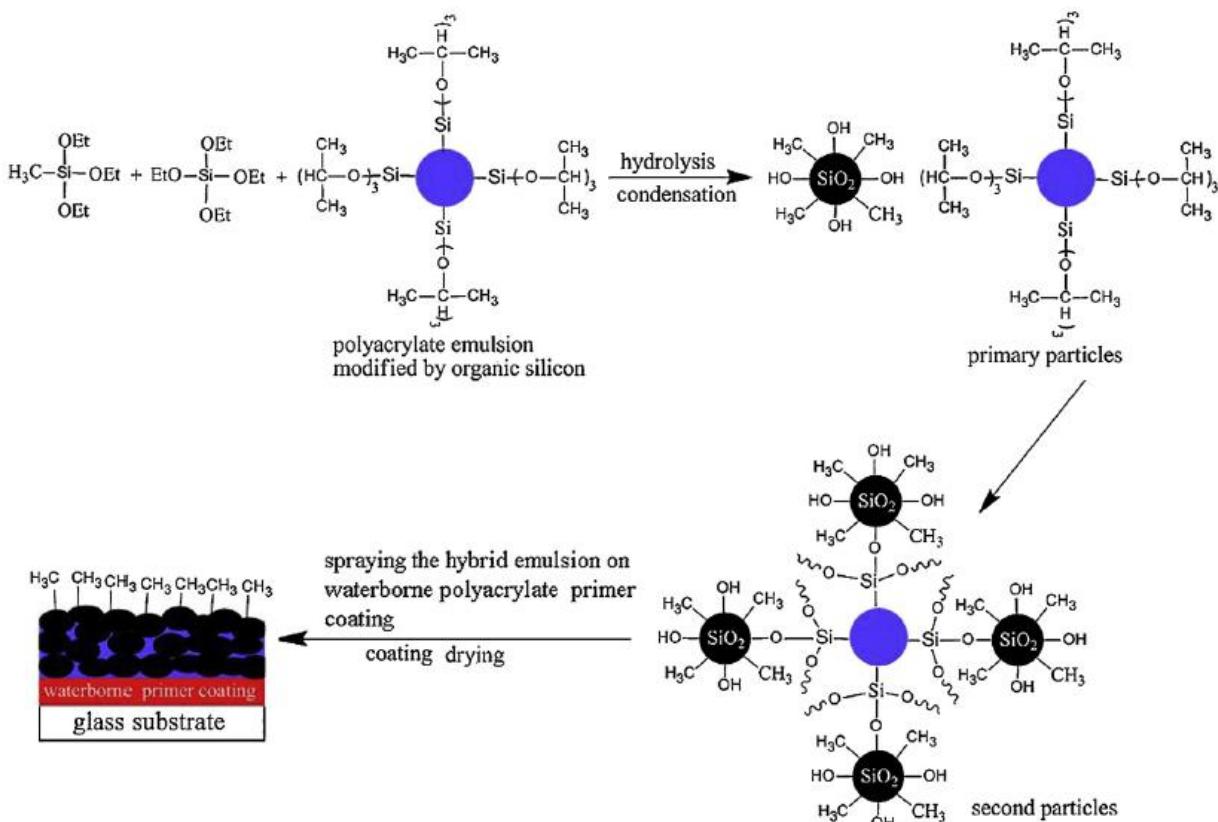


Figure 19 : Schéma du procédé sol-gel (Wen, et al., 2011)

Cette réaction rend le PDMS encore plus hydrophobe. Une réaction de polymérisation permet ensuite de rendre la surface hydrophile (Abate, et al., 2008; Abate & Weitz, 2009).

Autres méthodes

D'autres méthodes sont proposées dans la littérature. L'ajout de surfactant directement dans le PDMS permet un traitement à long terme (Yao & Fang, 2012). Le traitement par des oxydes de métaux permet également de réduire l'énergie de surface : l'utilisation de titane permet d'augmenter l'adhésion d'autres molécules pour un pré-traitement mais diminue la transparence du matériau et l'étain permet un traitement durable qui renforce également la robustesse des canaux (Yaghoubi, et

al., 2010; Jankowski, et al., 2013). D'autres méthodes d'activation de la surface (Maji, et al., 2012) ou de dépôt de molécules hydrophiles à la surface (Lee & Wang, 2012; Lim, et al., 2006) ont également été évoquées.

2.5.2 Hydrophobisation

La principale méthode d'hydrophobisation évoquée dans la littérature est l'utilisation d'un agent hydrofuge : l'Aquapel® (Holtze, et al., 2008; Romanowsky, et al., 2012). D'autres méthodes sont également possibles comme le greffage de silanes ou d'amines à chaîne hydrophobe (Jankowski, et al., 2011). Cependant ces méthodes sont plus complexes à mettre en œuvre et moins durables.

2.6 Intérêts des systèmes microfluidiques

Nous venons de voir les aspects théoriques à prendre en compte lors de l'utilisation de systèmes microfluidiques. Mais quelle place a cette science dans une industrie pharmaceutique où les procédés ont jusqu'à présent été développés à l'échelle macroscopique ? Nous allons voir dans la partie qui suit, qu'en plus de s'inclure dans une démarche d'optimisation des procédés, tout en améliorant les performances en termes de sûreté, la microfluidique pourrait permettre de développer des formulations polyphasiques plus stables et donc de proposer de nouvelles formes galéniques au travers des émulsions multiples.

2.6.1 Intérêts pour les procédés pharmaceutiques

Le monde de la microfluidique commence peu à peu à intéresser les industries pharmaceutiques. En 2016, on estime que l'investissement dans des systèmes microfluidiques devrait atteindre les 4 milliards d'euros (Breussin, 2012). Les plus grands laboratoires pharmaceutiques ont déjà franchi le pas des microréacteurs : GSK, Novartis, Merck, etc. Les avantages techniques de cette technologie ainsi que la diminution des coûts d'investissement liés au développement du marché devraient pousser peu à peu les autres industriels à changer leur façon d'envisager le développement et la production de leurs prochains médicaments.

L'intérêt des industries pharmaceutiques pour la microfluidique reste encore principalement limité aux étapes de recherche et développement. La Figure 20 ci-dessous nous montre les différentes applications des techniques microfluidiques dans le domaine de la pharmacie.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

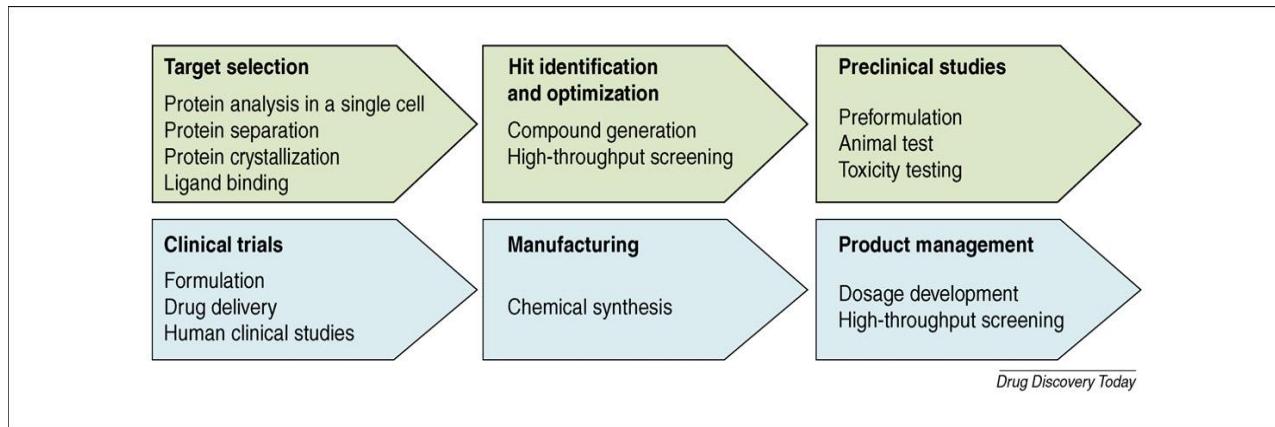


Figure 20 : Champs d'application des techniques microfluidiques dans l'industrie pharmaceutique (Kang, et al., 2008)

Voyons plus en détail les champs d'applications de ces techniques (Kang, et al., 2008).

Sélection de la cible

En début de développement, la recherche de la cible est fondamentale afin de définir la molécule médicamenteuse permettant d'agir efficacement sur la pathologie visée. Les systèmes microfluidiques permettent de travailler avec des quantités très faibles de produit. Ces techniques sont ainsi employées pour l'analyse cellulaire, la séparation ou la cristallisation des protéines permettant leurs caractérisations ou encore pour l'étude ligand – récepteur.

Choix du « hit » et optimisation

Dans le domaine de la sélection des candidats – médicaments afin de passer des « hits » aux « leads » vers le médicament final, les systèmes microfluidiques permettent d'accélérer les étapes de sélection en diminuant les temps de réaction et les quantités de réactifs. Leur développement comprend à la fois le choix de la synthèse et l'analyse du composé produit et le screening haut débit des candidats.

Etudes pré-cliniques

Les tests pré-cliniques comprenant les études toxicologiques et pharmacologiques bénéficient également de la miniaturisation des systèmes. Par exemple dans le cas des études toxicologiques, il est possible de créer des surfaces mimant les différents organes afin d'étudier les interactions cellules – médicament. Lors des tests *in vivo*, ces systèmes vont permettre l'analyse de très petites quantités des fluides biologiques issus des animaux traités.

Etudes cliniques

Lors des études cliniques, la microfluidique a surtout une place lors des étapes de formulation et pour le prélèvement des échantillons à analyser. Du point de vue du formateur, les systèmes mi-

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

crofluidiques ne sont pour le moment utilisés que pour des dispositifs spécifiques permettant une libération contrôlée des principes actifs via une stimulation externe. En ce qui concerne l'échantillonnage des prélèvements sanguins, des microsystèmes sont envisagés pour réduire les quantités prélevées en intégrant l'analyse.

Production

Les systèmes microfluidiques sont également envisagés pour la production du produit. En effet, plusieurs spécificités des systèmes microfluidiques en font de potentiels candidats pour le développement de procédés à la fois sûrs et peu coûteux.

L'utilisation de micro-réacteurs permet d'assurer une sécurité intrinsèque du fait du confinement des systèmes. Les quantités circulant dans les canaux sont très faibles, ce qui permet de travailler dans des conditions opératoires difficiles (température et pression élevées) et de manipuler des produits dangereux (principes actifs, réactifs) en contrôlant les risques.

Ces installations permettent également de diminuer les coûts des unités de production. En effet, on observe que le CAPEX (coût d'investissement) et l'OPEX (coût opérationnel) sont réduits d'au moins 30% sur ce type de procédé. Ce sont des systèmes permettant une flexibilité et une adaptabilité du procédé avantageuses. En effet, les puces sont assemblées comme des briques élémentaires que l'on peut facilement ajouter, déplacer, changer. La transposition d'échelle est d'autant plus simple qu'il ne s'agit pas de « *scale-up* » (augmentation d'échelle), mais de « *number-up* » (augmentation du nombre d'unités).

Enfin le procédé qui est utilisé est très avantageux. La faible dimension des puces permet une réaction « mole à mole » assurant un excellent contact entre les espèces. Ceci permet de diminuer le temps de contact et d'augmenter les concentrations utilisées. Nous obtenons ainsi un meilleur rendement ainsi qu'une plus grande pureté du produit. Un dernier avantage non négligeable des systèmes microfluidiques est qu'ils permettent de passer d'un procédé discontinu à un procédé continu. Nous obtenons ainsi un plus grand tonnage et une conduite de procédé simplifiée tout en assurant une qualité de produit par le maintien du système au régime permanent (faible impact du démarrage et de l'extinction de l'installation).

Management du cycle de vie du produit

Afin d'augmenter la durée de vie du médicament, il est nécessaire d'envisager de nouvelles cibles, de nouvelles formulations, etc. C'est l'étape du management du cycle de vie. Le *screening* de nouvelles formulations bénéficie des tests rapides en système microfluidique. D'autres applications reprennent les techniques précédemment évoquées.

2.6.2 Intérêt dans le développement des émulsions

Si la microfluidique a pu se développer dans le domaine des émulsions multiples, c'est avant tout parce que ses systèmes permettent d'obtenir une taille de particules contrôlée et monodisperse. En effet, nous avons vu que la polydispersité posait beaucoup de problèmes pour la stabilité des formules. Or, dans un système microfluidique, il est possible de contrôler la dispersité granulométrique en modifiant les débits d'entrée des phases (Anna, et al., 2003).

Une nouvelle approche dans la formation d'émulsions doubles par système microfluidique consiste à utiliser un procédé en une seule étape au lieu de deux (Abate, et al., 2011). En jouant sur l'instabilité de goutte, ce procédé permet de créer des systèmes avec une phase intermédiaire plus visqueuse et fine que le procédé classique à deux étapes (Figure 21). Ce système ouvre donc la voie à la formation de particules contenant des polymères viscoélastiques, qui pourraient permettre de mieux contrôler la stabilité des émulsions doubles.

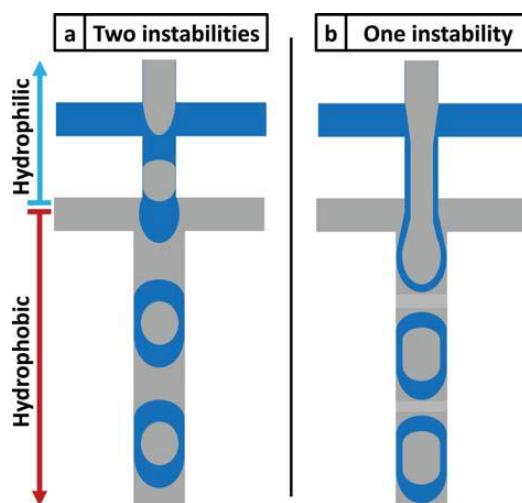


Figure 21 : Schéma du procédé microfluidique à une étape

(Abate, et al., 2011)

Si l'utilisation d'émulsions doubles en tant que tel reste assez difficile à cause de leur instabilité, elles sont de plus en plus utilisées comme intermédiaire de préparation. Les microcapsules et notamment les polymérosomes sont les systèmes les plus explorés. En effet, ces systèmes sont particulièrement intéressants pour l'encapsulation de biopolymères et sont beaucoup plus stables que les émulsions (Zhao, 2013).

A l'heure actuelle, aucun médicament n'a été développé sur la base d'une émulsion-double. Cependant l'apport des systèmes microfluidiques permet d'envisager de nouveaux développements.

ETUDE EXPERIMENTALE

3 DEVELOPPEMENT DE MICROCANAUX POUR LA FABRICATION D'EMULSIONS DOUBLES

Dans cette étude, nous avons cherché à développer des microsystèmes permettant la fabrication d'émulsions doubles. Nous avons choisi des systèmes formés de deux jonctions « flow-focusing » consécutives. Les canaux sont formés par des matériaux divers. L'étude a porté sur la modification locale des propriétés de surface de ces systèmes afin d'obtenir une mouillabilité optimale des parois en fonction de la phase externe. Nous avons d'abord choisi la méthode de modification de la mouillabilité des parois en fonction de ses performances et de sa stabilité. Nous avons ensuite adapté la réaction choisie afin de ne traiter que partiellement les canaux concernés. Nous avons finalement étudié les émulsions doubles préparées grâce à nos systèmes.

3.1 Fabrication des microcanaux

La fabrication des microcanaux est un aspect critique du développement, car de la qualité de ces canaux dépendent les performances de nos systèmes. Les systèmes utilisés sont formés de canaux de section carrée de 40 à 300 µm. Il est donc nécessaire de les fabriquer dans des conditions limitant la présence de particules susceptibles d'encrasser le système. Dans cette partie, nous allons développer la méthode de fabrication employée.

3.1.1 Matériel utilisé

Les canaux fabriqués sont constitués de PDMS (polydiméthylsiloxane), de formule brute $(C_2H_6OSi)_n$. C'est un polymère présentant de nombreux avantages pour la microfabrication (Clarson & Semlyen, 1993) :

- Il est liquide à température ambiante,
- Il devient solide avec l'utilisation d'agents réticulants,
- C'est un polymère couramment utilisé et bien connu,
- Il est transparent dans le domaine du visible.

La structure en PDMS est produite à partir d'un kit commercial : SylgardTM 184 (Dow Corning). Le kit est composé de deux produits : le silicium liquide et un agent réticulant. Le système microfluidique est fermé grâce à une lame de verre.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Le moule des microcanaux est formé de résine SU8 (Micro-Chem) déposée sur un support en silicium. Il s'agit d'une résine photosensible négative qui se durcit sous l'influence d'UV. Afin de donner la forme des canaux à la résine, nous utilisons un masque (Harvard University) constitué d'un dépôt de chrome sur un support en verre.

D'autres polymères ont été testés : le polycarbonate (PC) de formule brute $(OC(OC_6H_4)_2CMe_2)_n$ et le polyméthylméthacrylate (PMMA) de formule brute $(C_5O_2H_8)_n$, plus communément appelé Plexiglas®. Ces polymères ont été choisis car ce sont de bons candidats pour une fabrication des microcanaux à l'échelle industrielle. Les systèmes composés de ces matériaux sont formés par microfraisage.

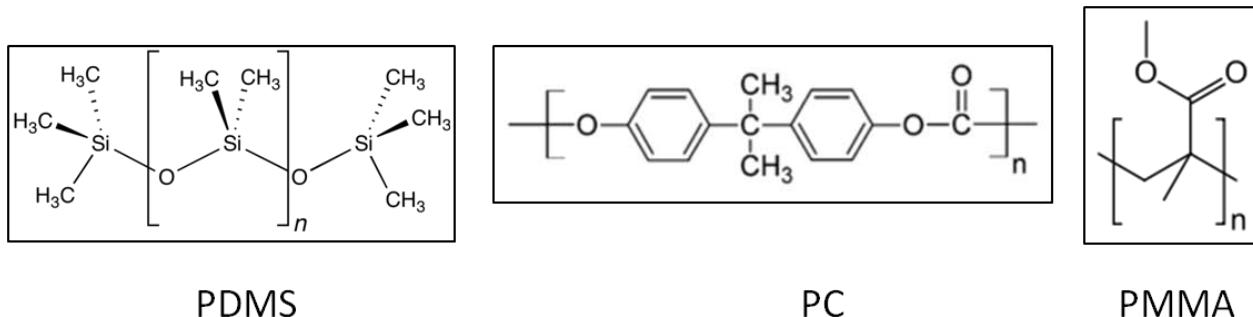


Figure 22 : Formule semi-développée des polymères utilisés

3.1.2 Procédés de fabrication

Plusieurs méthodes de fabrication des microcanaux existent. A l'échelle du laboratoire, nous utilisons une technique appelée photolithographie. Elle consiste à éclairer, à travers un masque, une résine photosensible. Le procédé de fabrication est inspiré de celui proposé dans l'ouvrage de Patrick Tabeling (Tabeling, 2003).

La fabrication des canaux est précédée d'une étape de nettoyage des supports afin d'obtenir des canaux les plus propres possibles. Les supports en silicium et les lames de verre sont plongés pendant 5 min dans de l'acétone afin d'éliminer tout résidu organique de la surface. Ils sont ensuite plongés dans un bain à ultrasons pendant 5 min et séchés. Une deuxième étape de nettoyage consiste à les plonger dans de l'éthanol pendant 5 min, puis de nouveau dans un bain à ultrasons 5 min. Les supports et lames sont enfin séchés.

La première étape de fabrication des canaux consiste à créer le moule des canaux à l'aide de la résine SU8. La résine est d'abord étalée sur le support en silicium à l'aide d'une tournette, le SPIN150 de la société SPS. La tournette fonctionne d'abord à 500 rpm pendant 10 s avec une accélération de 100 rpm/s, puis à 2000 rpm pendant 30 s avec une accélération de 100 rpm/s. Le dépôt est

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

cuit 45 min à 95°C sur une plaque chauffante de la marque POLOS. Le masque permettant de tracer les canaux est déposé sur la résine. L'ensemble est ensuite irradié par des rayons UV de 365 nm pendant 2 min à une puissance d'environ 12,5 mW par un appareil conçu pour la photolithographie, l'UV-KUB de la société Kloé. Le moule formé est immédiatement cuit 15 min à 95 °C afin de faire ressortir l'image du masque sur la résine. La résine est enfin développée par dissolution des zones non irradiées dans du développeur SU8 pendant 15 min. Nous obtenons ainsi un moule pour fabriquer nos canaux.

La seconde étape est la fabrication du microsystème en lui-même. Le PDMS est fabriqué en réalisant un mélange silicone liquide - agent réticulant 10:1 (m/m). Ce mélange est dégazé sous vide afin de ne pas avoir de bulles d'air dans notre système. Le mélange est déposé sur le support en silicium où a été formé le moule en résine. Afin d'activer l'agent réticulant, il faut le faire cuire. Le système est donc passé au four à 120°C pendant 1 heure.

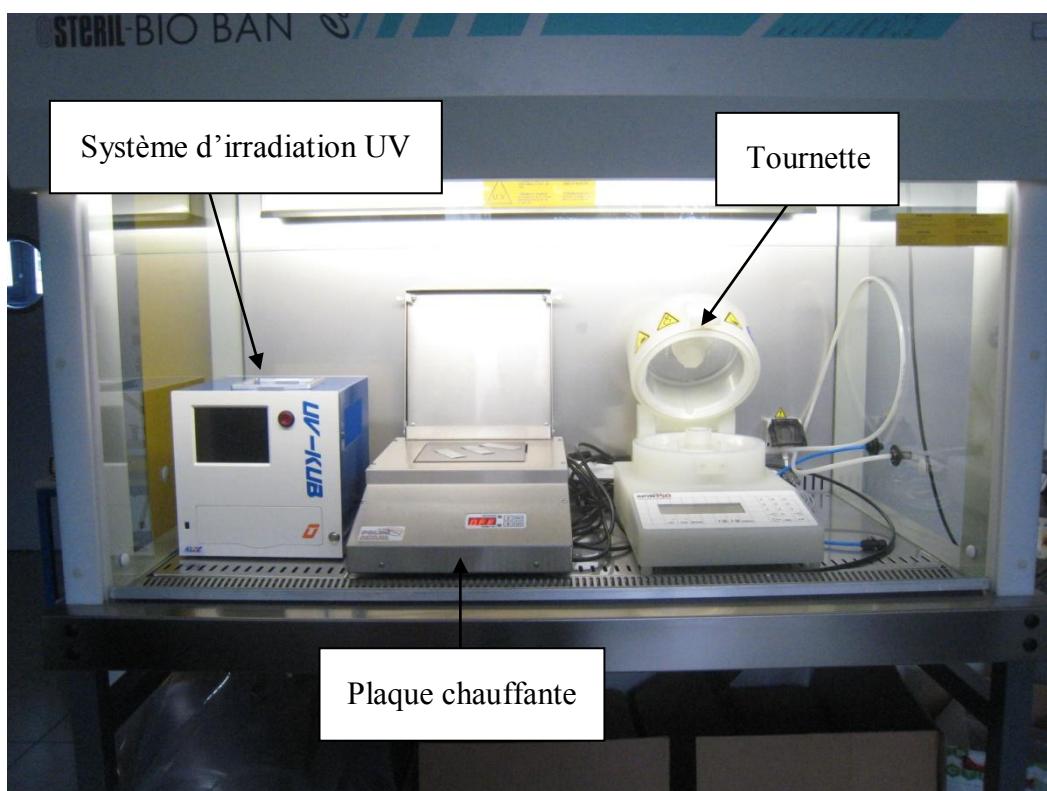


Figure 23 : Poste de préparation des microcanaux

Les microcanaux doivent à présent être démoulés délicatement et nettoyés à l'éthanol afin d'enlever les éventuels restes de résine. Le PDMS ainsi que la lame de verre sont placés dans une enceinte à plasma (plasma cleaner). La pression de l'enceinte est abaissée à 0,2 mbar grâce à une pompe à vide. Nous injectons ensuite de l'oxygène jusqu'à 300 mbar afin d'éliminer l'azote et les autres gaz pouvant s'opposer à l'oxydation des surfaces. Cette opération est recommandée une nou-

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

velle fois, puis la pression est abaissée à 0,1 mbar. Nous formons alors le plasma et le maintenons pendant 40 s en gardant une pression inférieure à 1 mbar. Le plasma est arrêté et le vide est cassé par injection d'oxygène. Le système en PDMS est collé à la lame de verre par simple pression pendant 30 s. Le collage est réalisé par les liaisons oxygènes formées par le plasma. Cette technique permet d'éviter l'usage de colle qui risquerait de boucher les canaux.



Figure 24 : Plasma cleaner

3.1.3 Caractérisation des canaux obtenus

Les canaux obtenus sont formés de deux jonctions « flow-focusing », c'est à dire des jonctions en croix (Figure 25). Au niveau de la première jonction, la phase interne (en rouge) est injectée par le canal central et la phase intermédiaire (en vert) est injectée par les canaux latéraux. Dans la seconde jonction, l'émulsion interne est injectée par le canal central et la phase externe (en bleu) est injectée par les canaux latéraux.

Dans cette première étape de fabrication, les canaux ont des propriétés de surface homogènes, dépendant du polymère. Les systèmes sont caractérisés en termes de dimension des canaux et d'énergie de surface.

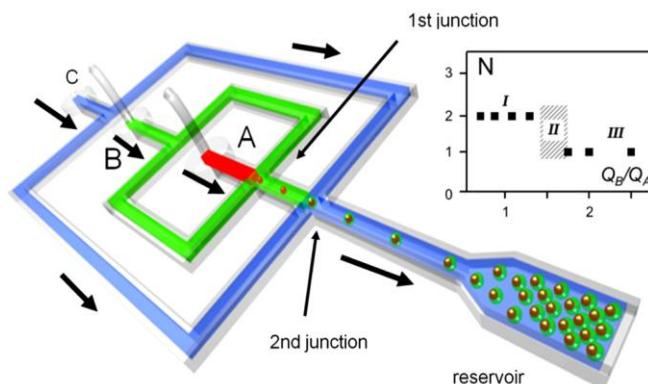


Figure 25 : Géométrie "flow-focusing" (Pannacci, et al., 2008)

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

En utilisant la méthode de soft lithographie que nous avons détaillé précédemment, nous pouvons obtenir des canaux d'une profondeur maximale de 150 µm en PDMS (Figure 26). Lorsque nous souhaitons utiliser des canaux de taille supérieure, l'atelier du LRGP fabrique par microfraiseage des systèmes en PC ou PMMA (Figure 27).

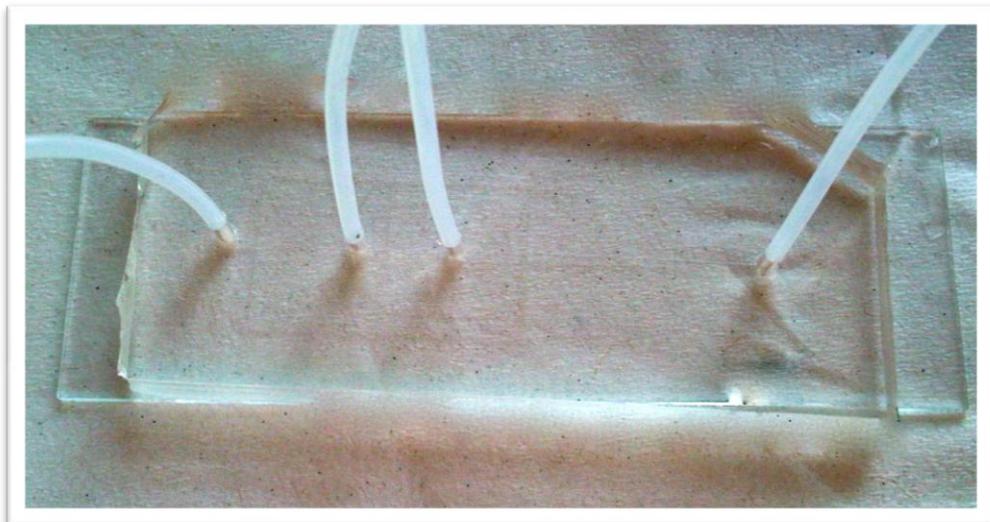


Figure 26 : Système en PDMS formé de canaux de 41 µm de profondeur

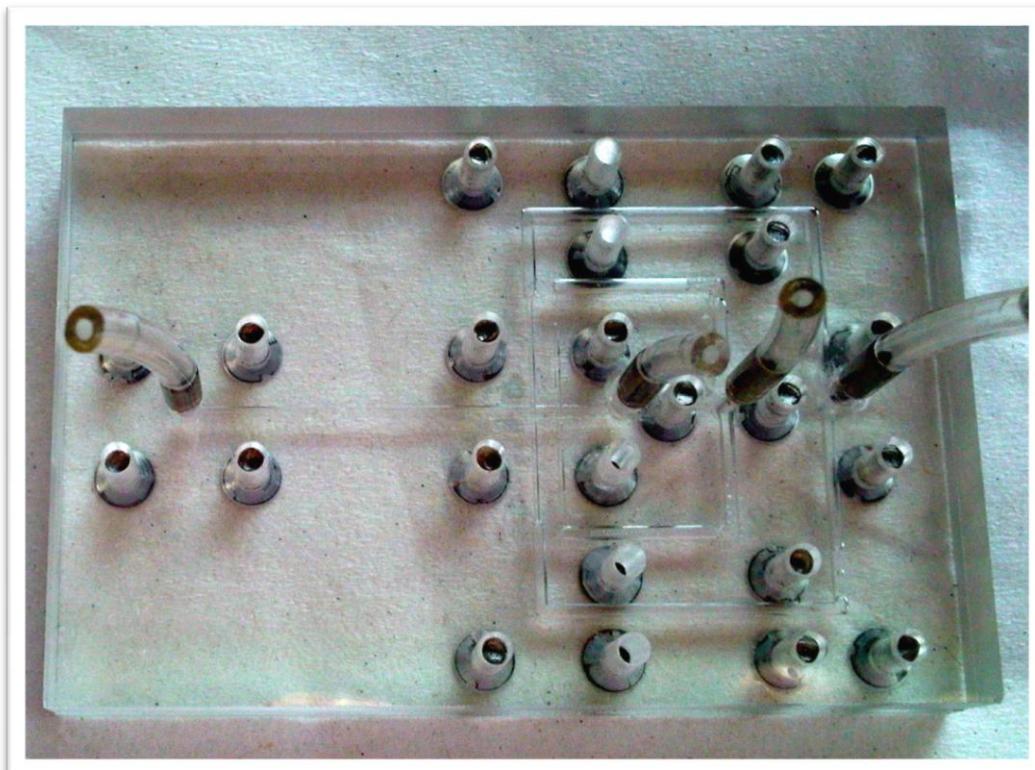


Figure 27 : Microsystème en polycarbonate et plexiglas®

3.2 Mesure des angles de contact

3.2.1 Système de mesure

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

Le principe de la mesure consiste à déposer une goutte de liquide de 4 µL sur la surface du matériau à l'aide d'un pousse-seringue automatique. Cinq liquides ont été utilisés pour réaliser les mesures, dont deux contenant un surfactant :

- L'eau déionisée,
- Une solution de sodium dodecyl sulfate (SDS) à 2% (m/v) dans l'eau déionisée,
- L'huile de silicone 5 cSt,
- Le phytosqualane,
- Une solution de span 20 dans le MC30.

Dans un premier temps, l'angle de contact formé entre l'interface solide – liquide – air est mesuré pour chaque liquide. Ces mesures permettent de caractériser le matériau (hydrophile ou lipophile). L'angle de contact solide – eau déionisée – air va également servir de base pour les études de stabilités réalisées pour chaque traitement.

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

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

La justesse du résultat est estimée en se basant sur l'écart entre les délimitations définies par le logiciel et les contours réels observés par l'opérateur. Les angles de contact de part et d'autre de la

goutte doivent être identiques et la surface la plus plane possible. La Figure 28 nous montre le système de mesure utilisé.

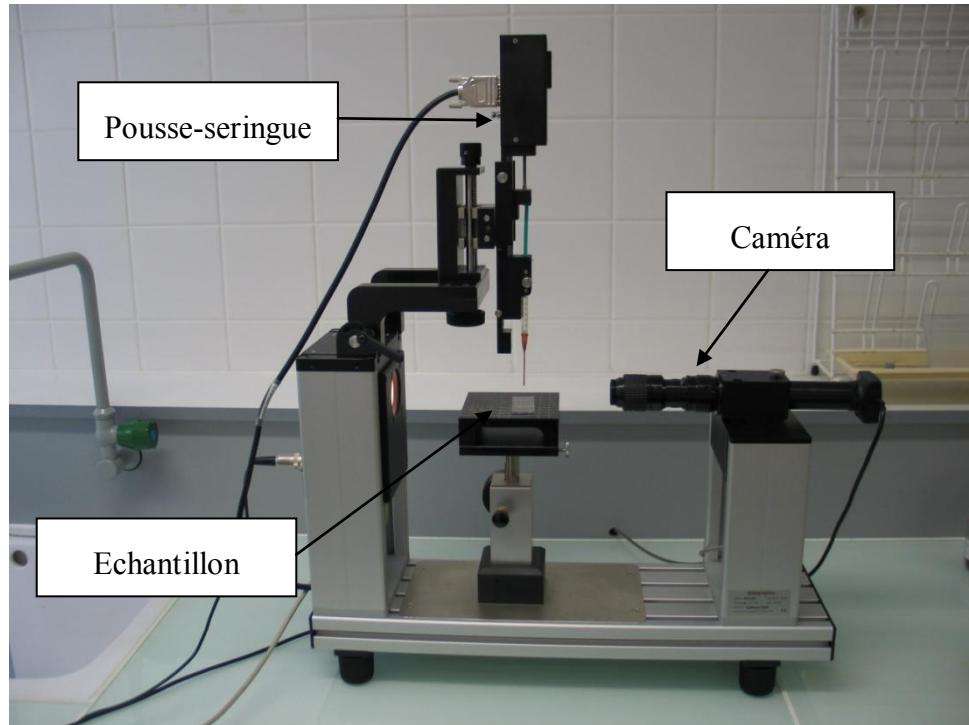


Figure 28 : Système de mesure de l'angle de contact

3.2.2 Angles de contact des polymères non-traités

Les tableaux suivants (Tableau VI, Tableau VII, Tableau VIII, Tableau IX) présentent les angles de contact qui sont obtenus pour nos différents polymères.

Tableau VI : Angles de contact de différents produits sur différents substrats polymériques à l'interface solide - liquide - air

Polymère	PDMS	PC	PMMA
Eau	90,5	65,2	77,5
SDS 2%	70,8	21,4	32,9
MC30 + span	38,0	mouillage total	mouillage total
Phytosqualane	37,4	mouillage total	mouillage total
Huile de silicone	40,3	mouillage total	mouillage total

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Tableau VII : Angles de contact à l'interface PDMS - liquide – liquide non-miscible

Interne \ Externe	eau	huile silicone
Huile silicone	mouillage total	
Phytosqualane	mouillage total	
MC30 + Span	mouillage total	
Eau		non mouillant
SDS		non mouillant

Tableau VIII : Angles de contact à l'interface PC - liquide - liquide non-miscible

Interne \ Externe	eau	huile silicone
Huile silicone	92,5	
Phytosqualane	89	
MC30 + Span	67	
Eau		74
SDS		85

Tableau IX : Angles de contact à l'interface PMMA - liquide - liquide non-miscible

Interne \ Externe	eau	huile silicone
Huile silicone	73,4	
Phytosqualane	58,2	
MC30 + Span	non mouillant	
Eau		non mouillant
SDS		107,3

Nous voyons donc que les polymères utilisés sont tous hydrophobes et permettent en général à la phase interne d'adhérer aux parois des canaux. Il est donc nécessaire de modifier les propriétés de surface des polymères avant de pouvoir y réaliser des émulsions doubles.

3.3 Modification des propriétés de surfaces des canaux

Dans un premier temps, nous avons réalisé les tests sur des plaques de polymères brutes. Ces tests nous ont permis de choisir le procédé de greffage le plus efficace.

3.3.1 Traitement hydrophile par greffage par polymérisation

Principe

Le greffage de molécules hydrophiles par la réaction de polymérisation a été le premier testé. En effet, ce procédé est celui qui a été le plus développé dans la littérature. La chimie de cette réaction a été étudiée afin de mieux comprendre et contrôler les mécanismes mis en jeu (Xiao, et al., 2002; Yang & Ranmby, 1996). Le principe consiste à créer des liaisons chimiques entre le polymère activé par les rayons UV et les monomères afin de former des chaînes de polymères. Cependant, nous avons observé un résultat non satisfaisant dans un premier temps avec une surface très peu hydrophile. Nous avons donc décidé d'activer la surface par un pré-traitement au plasma oxygéné. En effet, dans le cas du PDMS, le plasma oxygéné permet de transformer les groupements méthyles présents en surface par des groupements hydroxydes beaucoup plus réactifs. Nous avons nettement amélioré les performances obtenues pour le PDMS mais pas pour les autres matériaux.

Matériel utilisé – étapes du développement

Les molécules contenues dans la solution de traitement de surface sont :

- Un photo-initiateur : la benzophénone,
- Le monomère : l'acide acrylique ou l'acrylamide,
- Un tensioactif : le pluronic F68.

L'ensemble des réactifs utilisés ont été achetés auprès de la société Sigma-Aldrich. La lampe UV utilisée est une Lightningcure LC5 de la société Hamamatsu capable de fournir 3500 mW/cm² à une longueur d'onde de 365nm. La lampe est également équipée d'une fibre optique et d'un système optique de lentilles permettant d'obtenir un faisceau parfaitement focalisé.

Nous avons d'abord comparé les performances obtenues en greffant de l'acide acrylique (Seo, et al., 2007) ou de l'acrylamide (Lin & Burns, 2005) sur du PDMS. Nous avons ensuite réalisé ces tests sur les trois polymères (PDMS, PMMA et PC). Nous avons également testé l'ajout d'un piégeur d'oxygène : le périodate de sodium (NaIO₄), qui a pour but d'améliorer les performances de la réaction (Schneider, et al., 2010). Cependant, nous avons observé un emballement de la réaction s'opposant à notre volonté de contrôler le phénomène.

Protocoles de traitement

La solution de travail utilisée pour le greffage de monomères d'acrylamide est réalisée à partir de trois solutions mères :

1. Solution de benzophénone dans l'éthanol 3,3% (m/v),
2. Solution d'acrylamide dans l'eau déionisée 40% (m/v),
3. Solution de pluronic F68 3,3% (m/v).

Chaque solution est maintenue sous agitation magnétique pendant 30 min à 300 rpm afin de garantir son homogénéité et la dissolution des réactifs.

Le mélange final est obtenu en mélangeant la solution 2, la solution 1, la solution 3 et de l'eau déionisée dans les proportions 7,5 : 1 : 1 : 0,5. La solution est également maintenue sous agitation magnétique pendant 30 min à 300 rpm afin d'obtenir un mélange homogène. Le résultat final est filtré juste avant utilisation car nous observons toujours un faible début de polymérisation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle est conservée au maximum un mois à température ambiante et à l'abri de la lumière pour limiter les risques de polymérisation.

La solution de travail utilisée pour le greffage de monomères d'acide acrylique est réalisée en mélangeant :

- Benzophénone 0.39% (m/m),
- Pluronic F68 0,37% (m/m)
- Acide acrylique 17.27% (m/m),
- Tertiobutanol 31,78% (m/m),
- Eau déionisée 50,20% (m/m).

Cette solution est maintenue une heure sous agitation à 300 rpm afin de permettre la solubilisation des réactifs et d'assurer son homogénéité. De même que pour la solution d'acrylamide, le mélange est filtré avant utilisation et est conservé au maximum un mois dans les mêmes conditions.

Le traitement de surface est précédé d'une activation au plasma oxygéné. Le pré-traitement est réalisé suivant le même protocole que pour coller les canaux aux plaques de verre que nous avons évoqué au paragraphe 3.1.2. Les plaques sont ensuite immédiatement immergées dans la solution choisie et irradiées 15 min par les UV à 365 nm avec une puissance de 40 mW afin de ne pas perdre l'effet du pré-traitement. En fin de traitement, les plaques sont rincées abondamment à l'eau distillée pendant au moins 10 min.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Résultat au temps initial

Afin d'estimer les performances de la réaction d'hydrophilisation, nous avons mesuré différents angles de contact.

Les premiers tests ont été réalisés avec le PDMS et sans pré-traitement au plasma oxygéné. Nous obtenions un angle de contact à l'interface air / eau / solide de l'ordre de 70°. Ce résultat était en accord avec la littérature (Rohr, et al., 2003), mais il était jugé insuffisant pour nos critères. Nous avons donc décidé de réaliser de nouveaux tests en incluant une étape d'activation de la surface par le plasma oxygéné. Nous avons comparé les résultats obtenus en utilisant l'acide acrylique ou l'acrylamide comme monomères. Dans les deux cas, l'angle de contact mesuré était de l'ordre de 40°, soit 30° de moins qu'en l'absence d'activation de la surface. Enfin, nous avons testé le développement de cette méthode en réalisant d'abord l'activation par le plasma, puis en adsorbant une solution de benzophénone dans l'acétone à la surface du polymère, et enfin en réalisant la réaction de traitement avec une solution de monomère. Ces résultats se sont montrés aussi intéressants, voir meilleurs dans les premiers jours. Les mesures réalisées à l'interface air / liquide / solide sont présentées dans le Tableau X. Celles réalisées à l'interface liquide externe / liquide interne / PDMS se trouvent dans le Tableau XI.

Tableau X : Mesure des angles de contact après polymérisation à l'interface air / liquide / solide

	PDMS	PC	PMMA
Eau	mouillage total	54,8	23,55
Eau + SDS 2%	mouillage total	22,6	18
MC30 + span	mouillage total	mouillage total	mouillage total
Phytosqualane	mouillage total	37,7	12,6
Huile de silicone	mouillage total	21,4	mouillage total

Tableau XI : Mesure des angles de contact après polymérisation à l'interface liquide externe / liquide interne / solide

Interne \ Externe	eau	Eau + SDS	huile silicone
Huile silicone	non-mouillant	non-mouillant	
Phytosqualane	non-mouillant	non-mouillant	
MC30 + Span	non-mouillant	non-mouillant	
Eau			mouillage total
Eau + SDS 2%			20

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Nous observons de bien meilleurs résultats avec le PDMS qu'avec les autres polymères. En effet, l'angle de contact formé à l'interface air / eau / PDMS est inférieur à 10° et des gouttes d'huiles contenues dans une phase aqueuse (avec ou sans SDS) n'adhèrent pas à la surface. Ce dernier résultat nous montre que la polymérisation est une bonne voie pour obtenir des canaux hydrophiles destinés à contenir la phase externe aqueuse. Les images de la Figure 29 nous montrent les photos réalisées lors des mesures d'angle de contact.

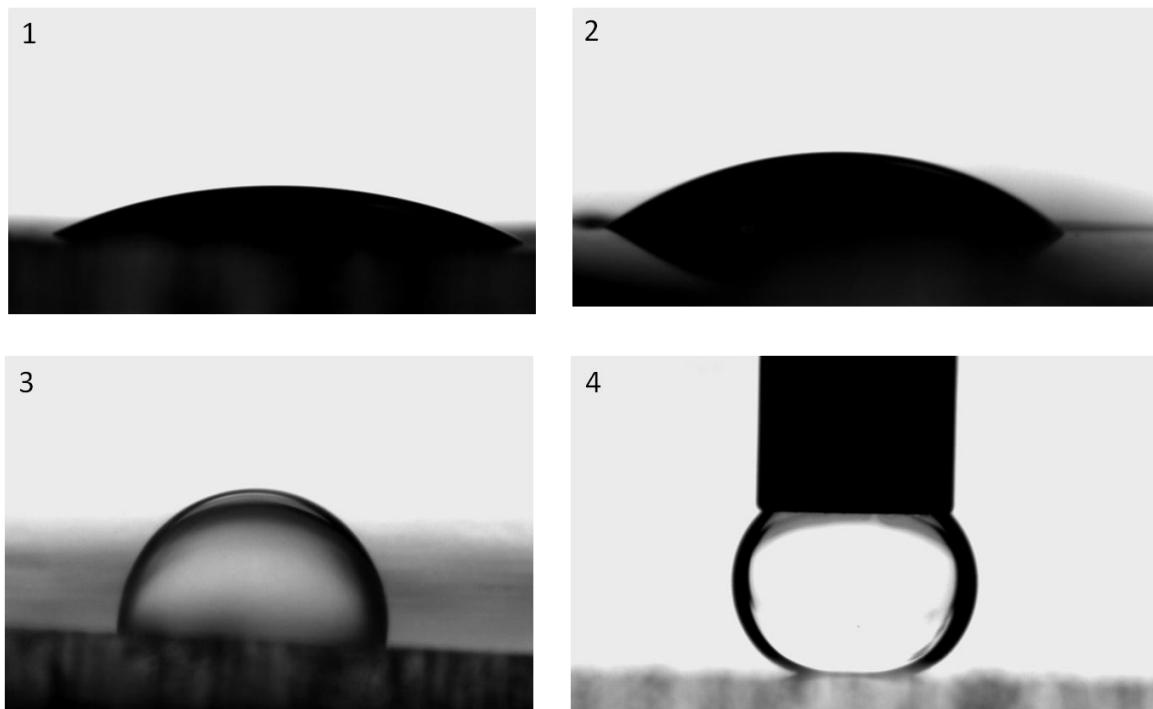


Figure 29 : Mesure des angles de contact pour le PDMS après polymérisation. 1. Interface air / eau / PDMS. 2. Interface air / huile de silicone / PDMS. 3. Interface huile de silicone / eau / PDMS. 4. Interface eau / huile de silicone / PDMS.

Les autres polymères présentent des résultats similaires avec ou sans pré-traitement par plasma oxygéné. Nous pouvons donc supposer qu'ils n'ont pas de fonction susceptible d'être oxydée pour faciliter le greffage des polymères. Nous voyons que ces résultats ne sont pas suffisants et qu'un traitement de surface par la réaction de polymérisation n'est pas adapté pour les autres polymères.

Etude de stabilité

Plusieurs tests de stabilité ont été réalisés. Afin de les réaliser, nous avons suivi l'évolution de l'angle de contact à l'interface air / eau / solide. Un premier test a consisté à comparer l'influence du milieu de conservation sur la stabilité du greffage. Nous avons vu que le traitement perd son efficacité au bout de 8 jours à l'air libre, alors qu'il reste actif plus d'un mois dans l'eau distillée (Figure 30). Nous avons donc choisi l'eau distillée comme milieu de conservation pour nos échantillons.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

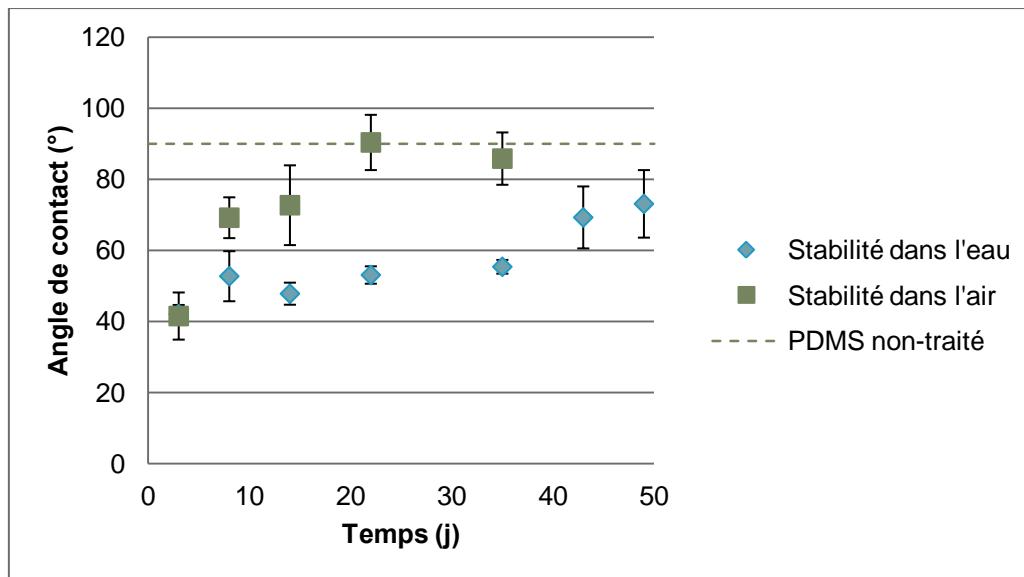


Figure 30 : Influence du milieu de conservation sur la stabilité du traitement par une solution d'acrylamide.

Nous avons également comparé la stabilité du greffage des chaînes d'acide polyacrylique et des chaînes de polyacrylamide. Nous voyons que le traitement par l'acide acrylique est moins stable, puisqu'il n'est actif qu'une semaine, contre un mois pour l'acrylamide (Figure 31). Nous avons donc choisi de garder l'acrylamide comme monomère pour notre formule de traitement.

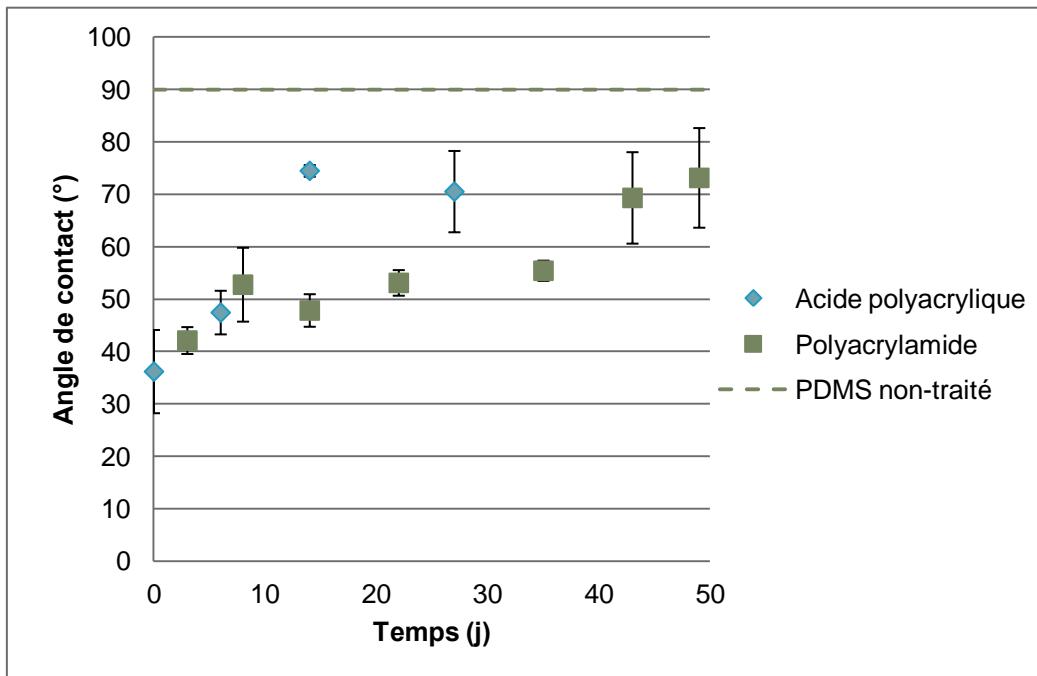


Figure 31 : Comparaison des stabilités obtenues avec le polyacrylamide et avec l'acide polyacrylique

Enfin, nous avons réalisé l'étude de stabilité pour le traitement précédent par l'adsorption du photo-initiateur à la surface du polymère (Figure 32).

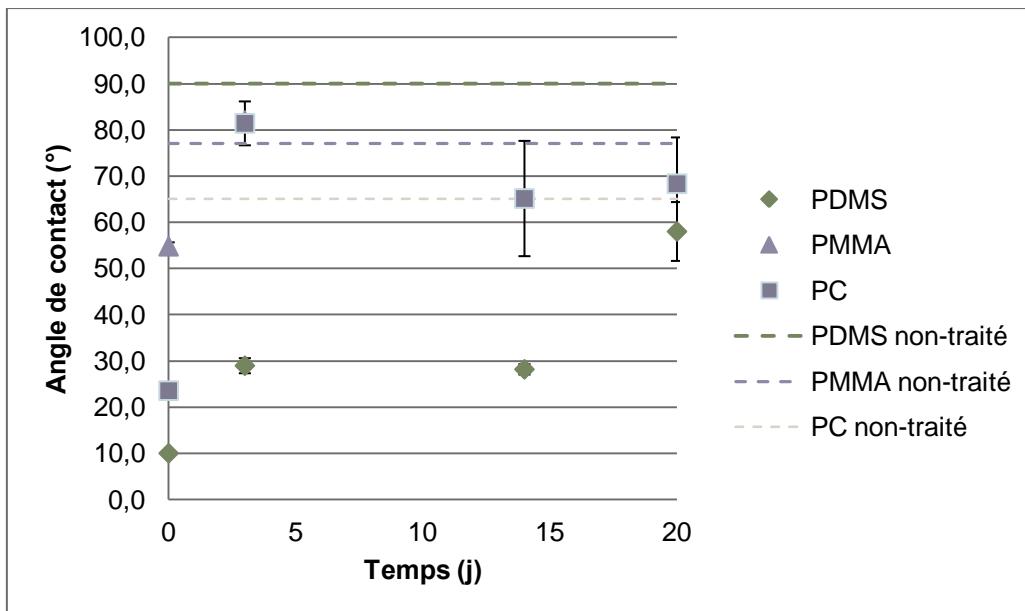


Figure 32 : Stabilité du traitement par polymérisation final

Nous avons observé une efficacité très nette et durable dans le temps pour le PDMS, mais les résultats sont beaucoup moins intéressants pour les autres polymères. Nous concluons donc de ces différentes études que l'utilisation d'un traitement par polymérisation est une bonne solution, mais qu'elle est restreinte au PDMS.

3.3.2 Dépôt de polyélectrolytes ou « Layer-by-Layer » PAH / PSS

Principe

La réaction de « *Layer-by-Layer* » est une succession de dépôts de molécules en surface du polymère. La chimie de cette réaction a été particulièrement bien étudiée dans le cas du polycarbonate (Derszi, et al., 2011), mais le mécanisme de liaison entre les différentes couches peut être transposé quelque soit le support. Une première couche de PAH se lie de façon covalente au polymère, puis une couche de PSS se fixe par des liaisons ioniques à la couche de PAH. Il est possible de réaliser un système multicouche en réalisant plusieurs fois le protocole de greffage. Les résultats que nous avons obtenus montrent l'efficacité du traitement mais une stabilité limitée.

Matériel utilisé – étapes du développement

Les composés intervenant dans les solutions de traitement sont le PAH de masse moléculaire 900000 g/mol, le PSS de masse molaire 70000 g/mol et du NaCl. Ces composés sont tous achetés auprès de la société Sigma-Aldrich. Cette réaction est également précédée d'une étape d'activation au plasma oxygéné.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Dans une première étape, nous avons utilisé un temps de contact court et nous n'avons déposé qu'une seule couche PAH/PSS. Nous avons ainsi obtenu des résultats satisfaisants pour le PC et le PMMA, mais insuffisants pour le PDMS. Nous avons donc ensuite utilisé un temps de réaction supérieur en accord avec la publication d'origine (Decher, et al., 1994) et avons déposé deux couches PAH/PSS. Nous avons ainsi obtenu de meilleures performances avec le PDMS.

Protocole de traitement

Les solutions de travail utilisées sont :

- Une solution de 0,1% (m/v) de PAH dans une solution de NaCl 0,5 M ;
- Une solution de 0,1% (m/v) de PSS dans une solution de NaCl 0,5 M ;
- Une solution de NaCl 0,1 M.

Les plaques sont d'abord activées par le plasma oxygéné selon le même protocole que décrit au paragraphe 3.1.2. Immédiatement après leur activation, les plaques sont immergées dans la solution de PAH pendant 10 min pour le PC ou le PMMA ou 40 min pour le PDMS. Les plaques sont séchées et rincées avec la solution de NaCl 0,1 M afin d'enlever toute trace de PAH. Elles sont ensuite immergées dans la solution de PSS pendant le même temps que pour le traitement au PAH, séchées et rincées avec la solution de NaCl 0,1 M. Cette séquence est répétée autant de fois que l'on souhaite former de couches. En fin de traitement, les plaques sont rincées à l'eau déionisée.

Résultat au temps initial

Les résultats que nous avons obtenus nous montrent que le traitement par LbL permet d'obtenir une surface très hydrophile quelque soit le polymère employé (Tableau XII). Les angles de contact sont très faibles, tant pour les huiles que pour les phases aqueuses. La réaction est toutefois plus facile avec le PC et le PMMA puisque 10 min suffisent à marquer la surface.

Les angles de contact mesurés à l'interface liquide externe / liquide interne / solide (Tableau XIII) nous montrent que les gouttes d'huile contenues dans une phase aqueuse n'adhèrent pas à la surface du polymère. Cette solution semble donc *a priori* convenir pour le traitement des canaux hydrophiles devant contenir la phase externe aqueuse.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Tableau XII : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PSS à l'interface air / liquide / solide

	PDMS	PC	PMMA
Eau	25,1	Mouillage total	27
Eau + SDS 2%	Mouillage total	Mouillage total	Mouillage total
MC30 + span	Mouillage total	Mouillage total	Mouillage total
Phytosqualane	19,7	10,0	Mouillage total
Huile de silicone	19,9	8,0	Mouillage total

Tableau XIII : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PSS à l'interface liquide externe / liquide interne / solide

Interne \ Externe	eau	huile silicone
Huile silicone	Non-mouillant	
Phytosqualane	Non-mouillant	
MC30 + Span	Non-mouillant	
Eau		78
Eau + SDS 2%		23

La Figure 33 nous montre les photos prises lors des mesures d'angle de contact.

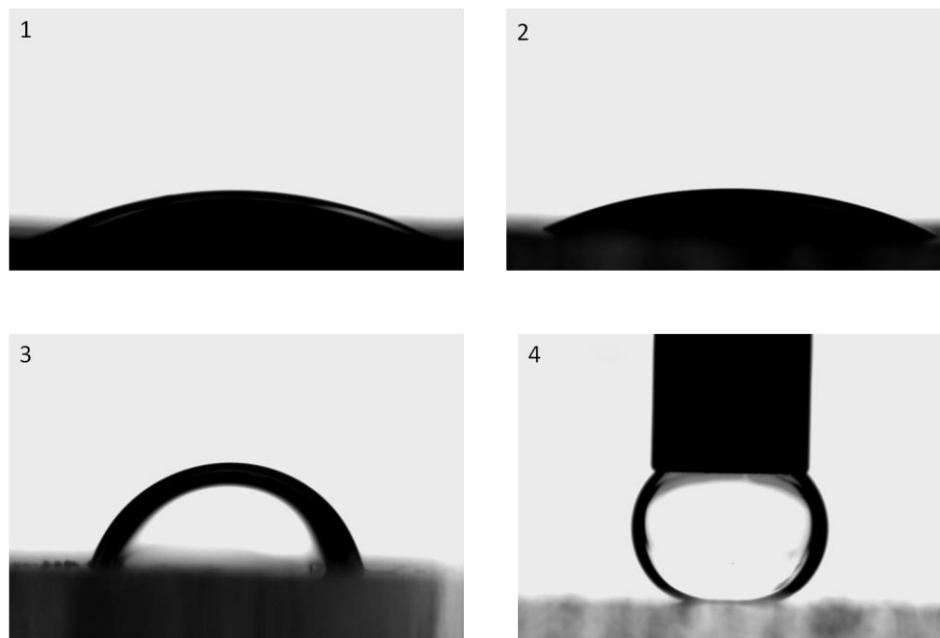


Figure 33 : Mesure des angles de contact pour le PC après dépôt du couple PAH/PSS. 1. Interface air / eau / PC. 2. Interface air / huile de silicone / PC. 3. Interface huile de silicone / eau / PC. 4. Interface eau / huile de silicone / PC.

Etude de stabilité

Pour la réalisation de l'étude de stabilité, nous avons suivi l'évolution de l'angle de contact à l'interface air / eau / solide (Figure 34). Les échantillons ont été conservés à l'air ou dans l'eau distillée. Ceux conservés à l'air libre ont perdu leurs propriétés au bout de quelques jours. Nous avons observé que même dans l'eau distillée, les échantillons n'ont plus une mouillabilité suffisante au bout d'à peine une semaine. Ceci est très largement insuffisant pour les canaux que nous souhaitons réaliser. L'augmentation du nombre de couches n'a pas prolongé la stabilité du traitement. Nous avons donc décidé de garder cette méthode pour le traitement des canaux en PC ou PMMA car elle présente tout de même de meilleurs résultats que le greffage de polyacrylamide ou d'acide polyacrylique par polymérisation.

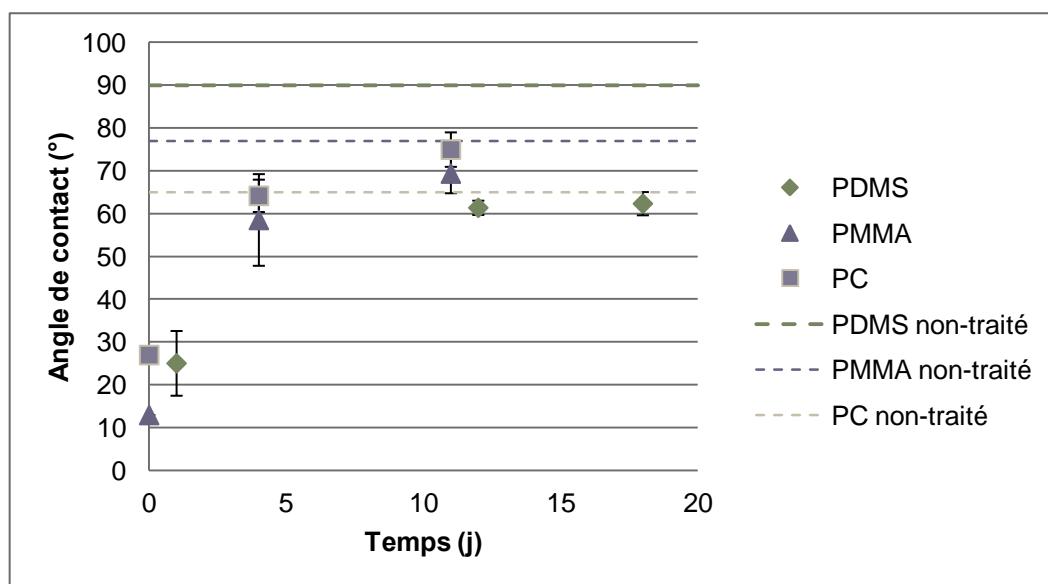


Figure 34 : Stabilité des échantillons traités par après dépôt du couple PAH/PSS

3.3.3 Dépôt de polyélectrolytes ou « Layer-by-Layer » PAH / PAA

Principe

Dans les étapes précédentes du développement, nous avons vu que le traitement par greffage par polymérisation présente l'inconvénient d'être spécifique au PDMS. Le traitement par dépôt de polyélectrolytes permet de traiter une gamme plus importante de matériaux, mais est limité par sa faible stabilité dans le temps. Nous avons donc décidé de rechercher plus spécifiquement les paramètres critiques du procédé afin de mieux les maîtriser.

Tout d'abord, nous avons remarqué que la plupart des traitements entraînaient des irrégularités dans les propriétés de surface. Nous avons donc mis en place un système de nettoyage de la verrerie servant à préparer et conserver les solutions de traitement. Le nettoyage est effectué grâce à une

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

solution de piranha : 50% d'eau oxygénée à 30% v/v et 50% d'acide sulfurique à 98% v/v (Zhao, et al., 2011). La verrerie et ensuite rincée abondamment à l'eau milliQ.

Il s'avère que le pH est un paramètre critique qui intervient sur le repliement des chaînes de polymère (Choi & Rubner, 2005). Les informations recueillies concernant le couple PAH / PAA (acide polyacrylique), nous avons utilisé ce nouveau couple afin de préparer les solutions de dépôt. Le pH des solutions a été ajusté à 8,5 afin d'obtenir un bon compromis entre l'épaisseur de la couche déposée et le degrés d'ionisation des molécules.

Enfin le nombre de couche est déterminant sur l'homogénéité de la surface traitée. Les spécialistes de ce type de traitement préconisent un minimum de cinq couches afin d'obtenir une surface uniforme. C'est donc le nombre que nous avons retenu.

Matériel utilisé

Les composés intervenant dans les solutions de traitement sont le PAH de masse moléculaire 900000 g/mol, le PAA de masse molaire 1250000 g/mol et du NaCl. Le pH est ajusté grâce à des solutions de NaOH et de HCl 1M. Ces composés sont tous achetés auprès de la société Sigma-Aldrich. Cette réaction est également précédée d'une étape d'activation au plasma oxygéné.

Les solutions ont été filtrées sur filtre-seringue de 3µm afin d'éliminer les poussières et particules résiduelles.

Protocole de traitement

Le protocole de traitement est inspiré des travaux effectués dans le domaine des piles à combustibles (Alem, et al., 2007). En effet, ce domaine utilise également le dépôt de couches de polyélectrolytes afin d'obtenir des surfaces hydrophiles. Les solutions de travail utilisées sont :

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

Les plaques sont d'abord activées par le plasma oxygéné selon le même protocole que décrit au paragraphe 3.1.2. Le cycle de dépôt des couches polyélectrolytiques est ensuite effectué 5 fois :

1) Dépôt de la solution de PAH :

- Contact de la solution pendant 10 min ;
- Rincage continu à l'eau milliQ pendant 10-15 s ;
- Trois passages continus de 5 s ;
- Passage continu de 15 s.

2) Dépôt de la solution de PAA selon le même protocole.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Chaque étape est suivie d'une injection d'air afin de chasser la solution. Les plaques sont stockées à l'air libre.

Résultat au temps initial

Encore une fois, les angles de contact sont très faibles, tant pour les huiles que pour les phases aqueuses (Tableau XIV). Au vu de la similitude des résultats obtenus pour les deux couples de polyélectrolytes, nous n'avons pas réalisé les tests aux interfaces liquide / liquide / solide.

Tableau XIV : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PAA à l'interface air / liquide / solide

	PDMS	PC	PMMA
Eau	39.4	23.3	23.4
Eau + SDS 2%	Mouillage total	Mouillage total	Mouillage total
Huile de silicone	Mouillage total	Mouillage total	Mouillage total

Etude de stabilité

Pour la réalisation de l'étude de stabilité, nous avons suivi l'évolution de l'angle de contact à l'interface air / eau / solide (Figure 35). Les échantillons ont été conservés à l'air libre. Nous observons une très bonne stabilité du traitement dans le temps. Nous avons donc décidé de conserver ce traitement pour la suite des expériences car il est à la fois efficace, stable et biocompatible.

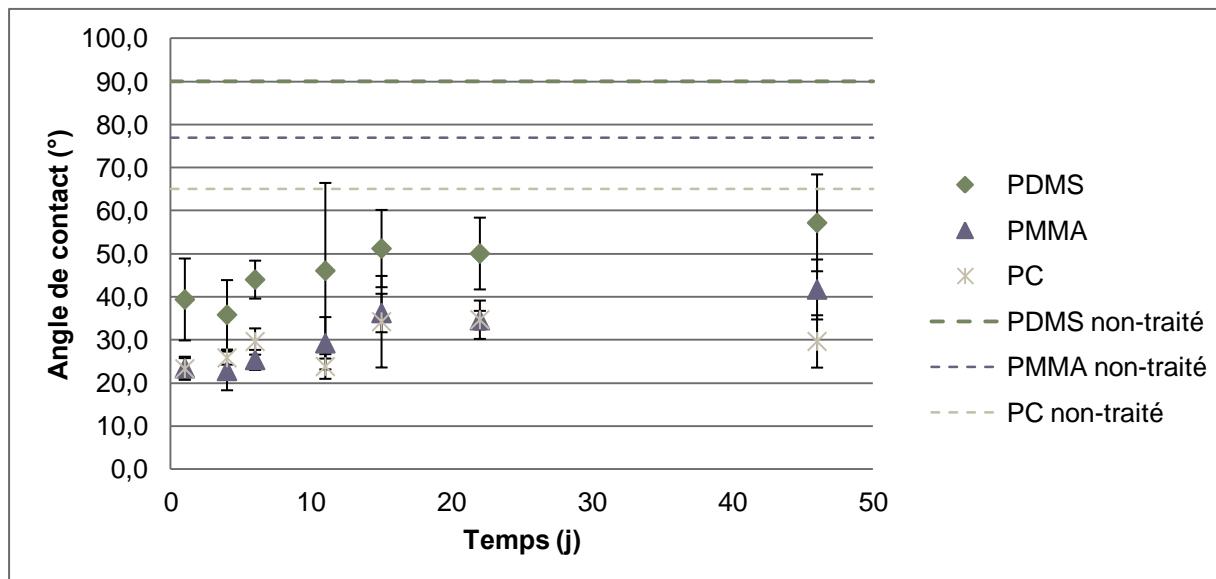


Figure 35 : Stabilité des échantillons traités par après dépôt du couple PAH/PAA

3.3.4 Traitement hydrophobe par Aquapel®

Principe

Le traitement d'hydrophobisation par Aquapel® est un simple recouvrement de la surface par des molécules fluorées hydrophobes. Aquapel® est un agent hydrofuge commercial utilisé sur les pare brises de voiture. Le produit est conditionné dans des ampoules en verre contenues dans un système qui permet de casser l'ampoule et d'imbiber une éponge avec le liquide. Afin de réaliser nos traitements, nous devons ouvrir le conditionnement extérieur pour extraire l'ampoule, la casser et récupérer le liquide qu'elle contient. Ce produit est irritant, il doit donc être manipulé de façon à éviter le contact direct avec la peau et ne doit pas être inhalé.

Protocole de traitement

Le traitement par Aquapel® est simple. En effet, il suffit de déposer le liquide à la surface du matériau à traiter et de sécher le produit à l'air. Un temps de contact de 5 minutes suffit à obtenir un matériau hydrophobe. La méthode employée est celle indiquée par la notice du produit.

Résultat au temps initial

Nous avons observé que l'hydrophobicité des polymères était effectivement augmentée (Tableau XV). Cependant, l'angle de contact formé par le PDMS n'est pas très différent, avec ou sans Aquapel®. En revanche, lorsque nous essayons de faire adhérer une goutte d'eau contenue dans une phase externe d'huile de silicone, nous voyons que cette goutte n'adhère pas. Si la goutte contient du SDS, elle peut adhérer, mais ce phénomène nécessite un temps de contact de quelques minutes, ce qui est trop long par rapport à la dimension de nos canaux (Tableau XVI). Ce résultat montre donc l'intérêt de l'emploi d'Aquapel® pour les canaux hydrophobes.

Tableau XV : Mesure des angles de contact après traitement par Aquapel® à l'interface air / liquide / solide

	PDMS	PC	PMMA
Eau	101,1	108,6	114,5
Eau + SDS 2%	83,2	76,2	97,2
MC30 + span	68,1	55,9	69,3
Phytosqualane	44,3	55,9	73,4
Huile de silicone	47,3	10,7	54,5

Tableau XVI : Mesure des angles de contact après traitement par Aquapel® à l'interface liquide externe / liquide interne / solide

Interne \ Externe	eau	huile silicone
Huile silicone	73,4	
Phytosqualane	58,2	
MC30 + Span	non-mouillant	
Eau		non-mouillant
Eau + SDS 2%		107,3

La Figure 36 nous montre les photos prises lors des mesures des angles de contact suite au traitement par Aquapel®.

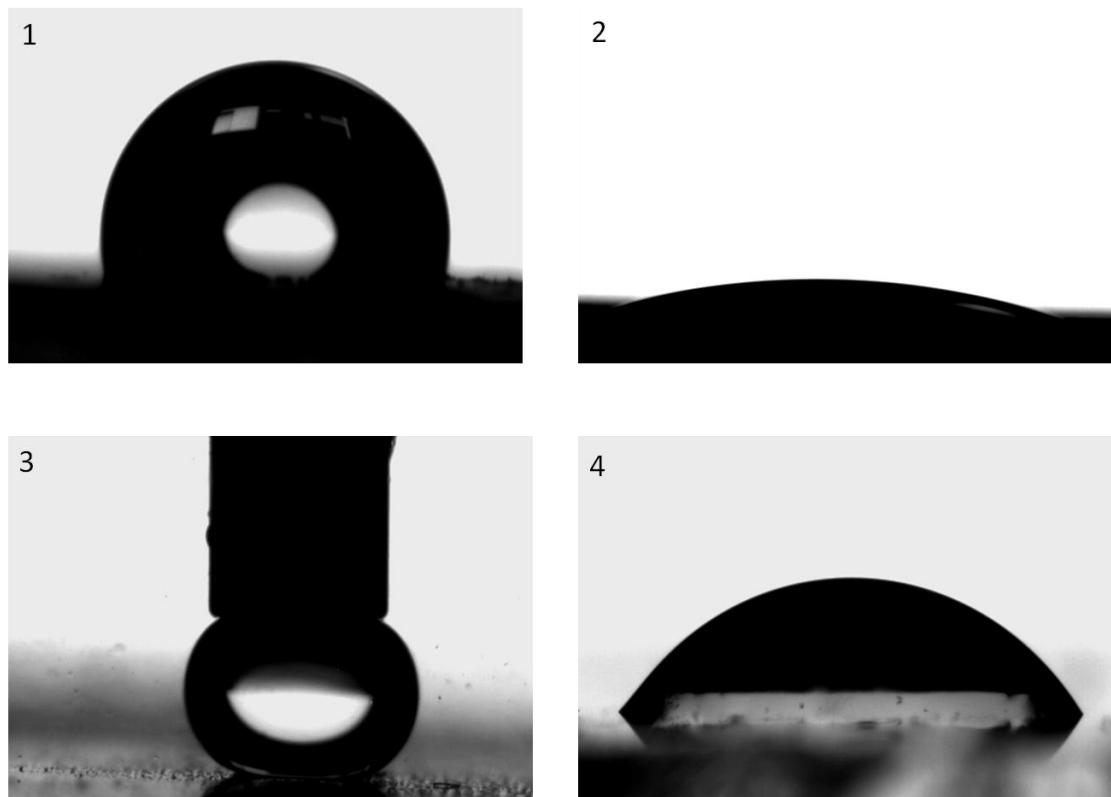


Figure 36 : Mesure des angles de contact pour le PDMS après traitement par Aquapel®. 1. Interface air / eau / PDMS. 2. Interface air / huile de silicone / PDMS. 3. Interface huile de silicone / eau / PDMS. 4. Interface eau / huile de silicone / PDMS.

Etude de stabilité

Les échantillons ont été conservés soit dans l'eau distillée, soit à l'air libre. Les mêmes résultats ont été obtenus dans les deux cas. L'étude de stabilité a duré un mois et nous n'avons pas obser-

vé de diminution de l'efficacité du traitement sur cette durée (Figure 37). Le traitement par Aquapel® est donc une bonne solution pour rendre hydrophobes les canaux contenant la phase intermédiaire.

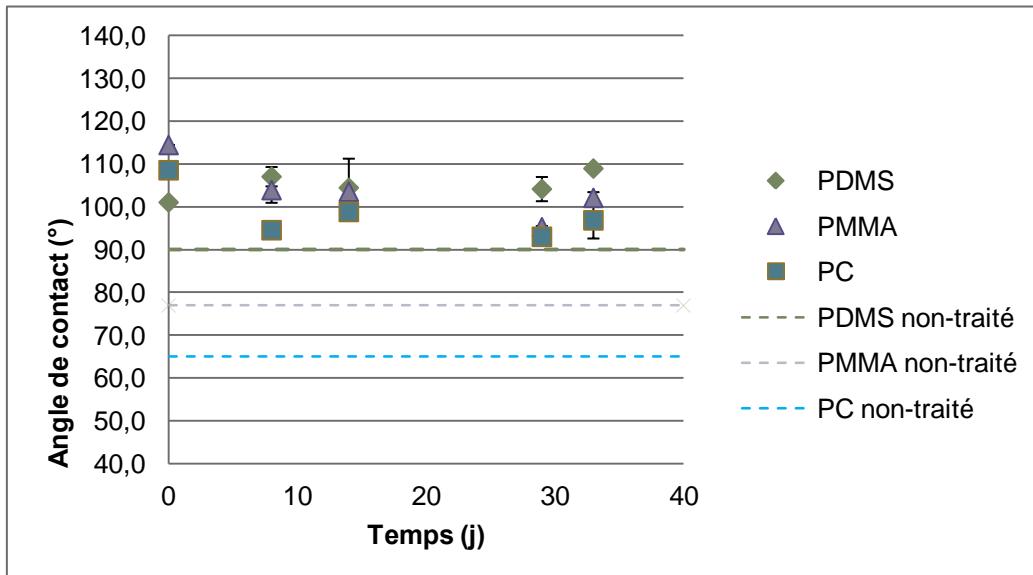


Figure 37 : Stabilité des échantillons traités par Aquapel®

3.4 Développement du procédé en traitement local

L'étape suivante a consisté à adapter les procédés de traitement afin de ne modifier que les propriétés de surface des canaux souhaités. La difficulté de cette étape résidait dans la nécessité de traiter localement les canaux d'intérêts, tout en protégeant les canaux qui devaient avoir d'autres propriétés.

3.4.1 Adaptation du procédé de greffage par polymérisation

Afin d'adapter le procédé de greffage par polymérisation, nous avons séparé les différentes étapes. Le procédé peut a priori être transposé facilement, puisqu'il suffit de protéger les canaux qui ne doivent pas être modifiés par un élément qui ne laisse pas passer les UV. Cependant, il s'est avéré délicat de choisir un temps de réaction suffisant pour obtenir le résultat souhaité, tout en ne bouchant pas les canaux par des chaînes polymériques trop longues.

Afin de diminuer les risques de boucher le système, nous avons suivi le même mode opératoire que nous avions précédemment défini :

- Pré-traitement au plasma oxygéné afin de coller le système et d'activer la surface ;
- Circulation d'une solution à 10% (m/v) de benzophénone dans l'éthanol pendant 10 s pour adsorber le photo-initiateur dans le polymère ;

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

- Séchage à l'air pour enlever les résidus non adsorbés et éviter, dans le canal, une réaction non localisée à la paroi ;
- Circulation d'une solution à 20% (m/v) d'acrylamide dans l'eau distillée ;
- Traitement aux UV à 40mW ;
- Séchage à l'air pour enlever les molécules n'ayant pas réagi ;
- Nettoyage à l'éthanol pendant 1 heure ;
- Nettoyage à l'eau à pH 10 pendant 1 heure.

Avant d'injecter les solutions dans le système, nous les filtrons sur un tamis ayant une ouverture de maille de 25 µm. Nos canaux ayant une dimension comprise entre 40 et 300 µm, ceci nous permet de ne pas colmater notre système avec des particules se trouvant dans la solution. Afin de protéger les canaux des UV, nous recouvrions l'extérieur de scotch noir.

Cette méthode s'est avérée particulièrement délicate car la réaction de polymérisation est très rapide et les canaux sont bouchés très rapidement par les chaînes de polymère formées. En quelques secondes, le canal de 40µm est totalement obstrué et inutilisable. En revanche, l'induction de la réaction par les UV permet une parfaite maîtrise des zones traitées sans devoir prévoir une méthode d'obstruction des canaux. Un simple masque obscurcissant permet d'obtenir le résultat escompté.

En conclusion, cette méthode peut s'avérer tout à fait intéressante du fait de la stabilité du traitement et de la facilité de localisation de la réaction. Cependant, elle est très difficile à mettre en œuvre à cause de la faible dimension des canaux et de la difficulté à contrôler la réaction de polymérisation.

3.4.2 Adaptation du procédé « Layer-by-Layer » PAH / PSS

En ce qui concerne ce procédé, nous nous sommes basés sur les travaux réalisés en 2010 par l'équipe de Bauer (Bauer, et al., 2010). Dans ce cas, nous injectons les différentes solutions du traitement grâce à un pousse-seringue électrique tout en protégeant les autres canaux par un flux d'eau distillée. Le canal D doit être rendu hydrophile ; c'est par cette entrée que les solutions sont injectées à un débit de 50 µL/h. Le canal C est fermé par une guillotine. Le canal B est alimenté en eau distillée à un débit de 100 µL/h. Le canal A nous sert de sortie (Figure 38).

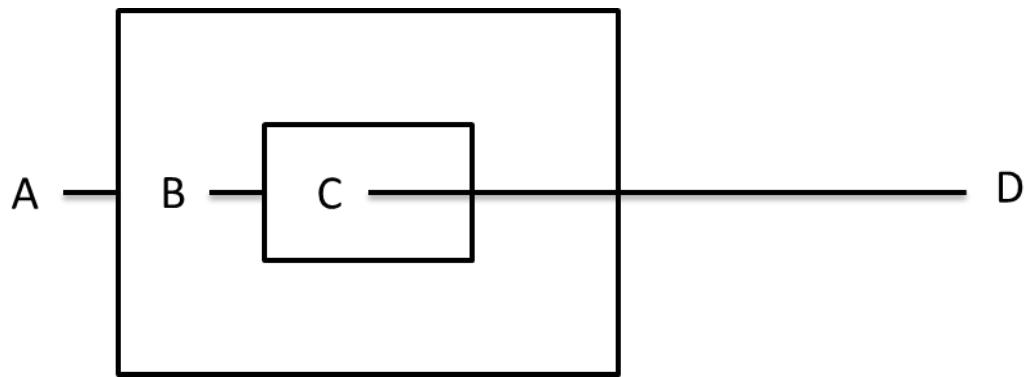


Figure 38 : Schéma du système à deux jonctions flow-focusing

Au niveau du canal D, nous injectons les différentes solutions que nous avons précédemment conditionnées dans un tube d'alimentation de la façon suivante :

- 5 cm de solution de PAH 0,1% m/v dans le NaCl à 0,5 M;
- 1 cm d'air ;
- 2,5 cm de NaCl à 0,1 M ;
- 1 cm d'air ;
- 5 cm de solution de PSS 0,1% m/v dans le NaCl à 0,5 M;
- 1 cm d'air ;
- 2,5 cm de NaCl à 0,1 M ;
- 1 cm d'air.

Ce traitement est réalisé deux fois afin de former deux couches. Lors du traitement, nous observons que le flux de solution de traitement n'entre pas dans le canal B (Figure 39). Le traitement est ainsi confiné au canal souhaité. De plus, l'observation du comportement du liquide à l'intérieur de ce canal lors des essais d'émulsification nous montre que les parois sont bien hydrophiles et que les gouttelettes de phase intermédiaire ne s'accrochent pas à la surface.

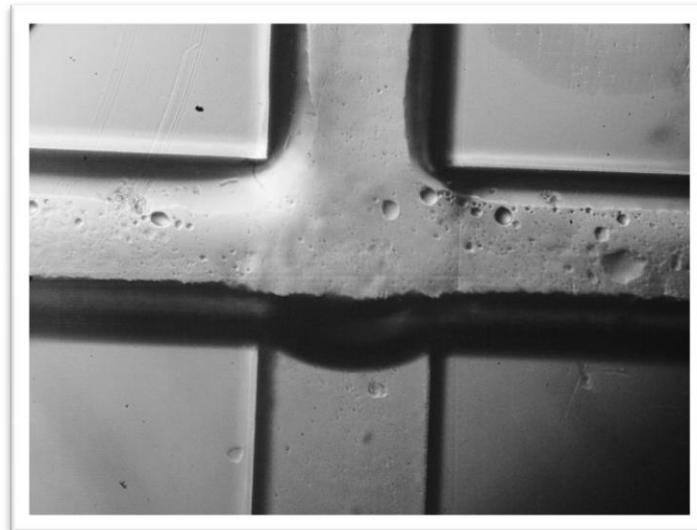


Figure 39 : Observation microscopique de la deuxième jonction lors du traitement par LbL

Cette méthode est donc très simple à mettre en œuvre, bien qu'assez longue. Elle nécessite que les étapes se succèdent sans temps d'attente et un bon contrôle du pH et des phases afin d'obtenir des propriétés de surfaces conformes à nos attentes. Elle est enfin très simple à contrôler et il est envisageable de réaliser un nombre de couches plus important en fonction des propriétés souhaitées.

3.4.3 Adaptation du procédé « Layer-by-Layer » PAH / PAA

Dans le cas de ce procédé, nous avons préféré utiliser une adaptation manuelle et non automatisée du traitement afin de contrôler précisément les temps de dépôts. En effet, les temps de circulation sont de l'ordre de la seconde. L'utilisation de pousses-seringues ne permet pas une telle précision.

Les solutions sont injectées par le canal de sortie afin de traiter uniquement la partie hydrophile. Les autres canaux sont protégés par un flux d'air continu afin de ne pas contaminer le reste du canal. Nous pouvons cependant noter que des expériences réalisées en traitant la totalité des canaux pour qu'ils deviennent hydrophiles, puis en recouvrant les canaux hydrophobes par la solution de traitement spécifique, ont montré des résultats très satisfaisants. Il peut donc être envisageable de simplifier le procédé grâce à cette méthode.

3.4.4 Adaptation du traitement par Aquapel®

Dans un premier temps, nous avons cherché à automatiser le traitement par utilisation du pousse-seringue en injectant l'Aquapel® dans les canaux d'intérêts, et en protégeant le reste du système par un flux d'air. Cependant, lors du traitement des canaux, nous avons observé des zones qui ne fixaient pas le produit. Ceci entraînait des irrégularités dans les propriétés de surface. Nous avons

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

ainsi pu voir les gouttelettes W/O se former puis se rompre au niveau des irrégularités, voire ne pas se former, en fonction de la position des zones plus hydrophiles. Nous avons également observé qu'une couche aqueuse très fine recouvrait ces portions et qu'il était très difficile de l'enlever. Nous en avons déduit qu'il était nécessaire d'avoir un séchage très efficace. Deux conclusions ont découlées de ces observations : le système doit être parfaitement sec avant d'injecter l'Aquapel® et le dépôt n'est pas régulier.

Le protocole qui a découlé de ces conclusions est un traitement manuel. Tout d'abord, les systèmes sont séchés par un flux d'air continu durant une journée avant d'être traités. Ensuite, l'Aquapel® est injectée dans le canal. Il est laissé au repos pendant 1 min puis est ré aspiré. Un flux d'air est ensuite injecté pour nettoyer le canal. Cette opération est réalisée 3 fois afin d'obtenir un dépôt efficace et homogène. Nous avons pu voir que cette méthode permettait d'obtenir les propriétés de surface souhaitées.

L'encrassement des systèmes est un autre gros problème de ce traitement. En effet, l'Aquapel® est contenu dans une bouteille en verre qu'il faut casser pour ouvrir. Le liquide recueilli contient donc des bris de verre. Cependant, nous ne pouvons pas faire une filtration très fine du produit car il attaque les filtres. Il est donc fréquent que des petites particules viennent obstruer les canaux. Afin de limiter ce problème, le système est entièrement lavé à l'éthanol après traitement. Nous voyons ainsi que les dépôts (fibres, Aquapel® et particules) sont évacués et laissent un canal parfaitement propre. Cependant, si une particule trop grosse venait à boucher le canal pendant le traitement, le système n'est plus utilisable et il faut recommencer le traitement entier.

3.4.5 Conclusion sur le procédé de traitement des canaux

Au vue des résultats obtenus, il nous a semblé particulièrement pertinent d'employer le traitement par le couple PAH / PAA pour rendre les canaux hydrophiles. En effet, ce traitement présente des avantages majeurs : il est simple d'utilisation, il est efficace quelque soit le matériau formant les canaux et il est biocompatible.

L'Aquapel® est utilisé pour le traitement hydrophobe. Cependant, nous avons vu que ce traitement peut entraîner des problèmes comme l'obstruction du microcanal lors de la fonctionnalisation de surface. De plus, en considérant l'effet de ce produit sur les filtres plastiques, nous pouvons nous poser la question de la pertinence de ce produit pour une utilisation pharmaceutique. Nous avons récemment entendu parler d'un autre traitement, basé sur le couple PAH / PAA, qui permettrait de rendre les surfaces hydrophobes par l'ajout d'un simple catalyseur. Cette réaction ne sera pas traitée dans cette étude mais fera l'objet d'un travail de recherche complémentaire à cette étude.

3.5 Fabrication d'émulsions doubles

Afin de valider notre méthode de traitement, nous avons réalisé des émulsions doubles W/O/W. Les émulsions réalisées sont des émulsions modèles permettant de prouver l'efficacité des systèmes.

3.5.1 Matériel

La phase aqueuse utilisée est l'eau distillée. La phase organique utilisée est l'huile de silicium. Nous n'avons pas utilisé de tensioactifs pour que le résultat obtenu soit le plus sensible possible aux effets des parois. Ceci nous permet de détecter immédiatement les irrégularités dans le traitement de surface.

Afin d'observer les écoulements et de mesurer le champ de vitesses lors de la formation des gouttelettes, nous utilisons des particules blanches de latex calibrées de 1 µm. Ces particules sont placées successivement dans les différentes phases afin d'obtenir les champs de vitesses des différentes phases lors de la formation des gouttelettes.

Les systèmes sont observés par microscopie optique et filmés par caméra rapide. Les images sont extraites et traitées par le logiciel micro-PIV Flow Manager (vélocimétrie par image de particules) afin de calculer les champs de vitesse.

3.5.2 Protocole de fabrication

Les émulsions sont fabriquées par injection des différentes phases dans les canaux appropriées. Les phases aqueuses sont injectées dans les canaux A et C et la phase huileuse est injectée dans le canal B (Figure 40).

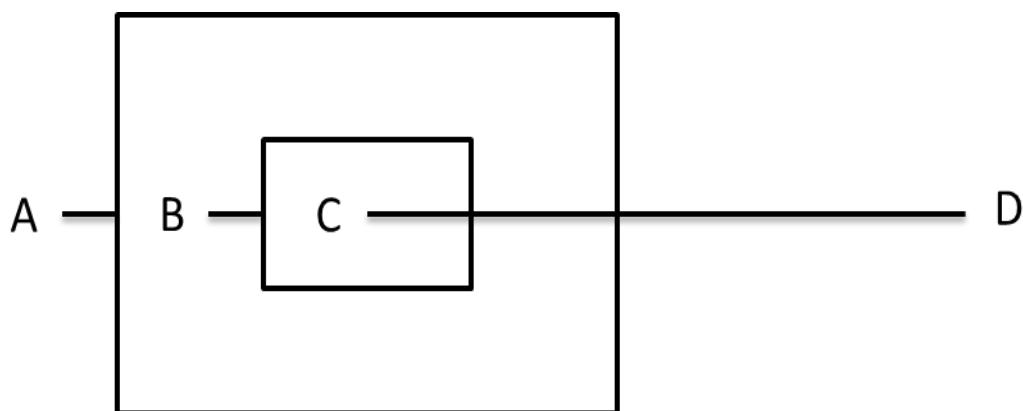


Figure 40 : schéma des systèmes microfluidiques employés

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Les liquides sont injectés grâce à des pousses-seringues programmables Harvard Apparatus permettant de contrôler le débit d'injection de manière précise. Plusieurs débits sont testés afin d'obtenir la formation d'émulsions doubles. L'observation se fait en temps réel grâce à un microscope optique. Les images sont enregistrées et peuvent être extraites grâce à un logiciel d'acquisition approprié.

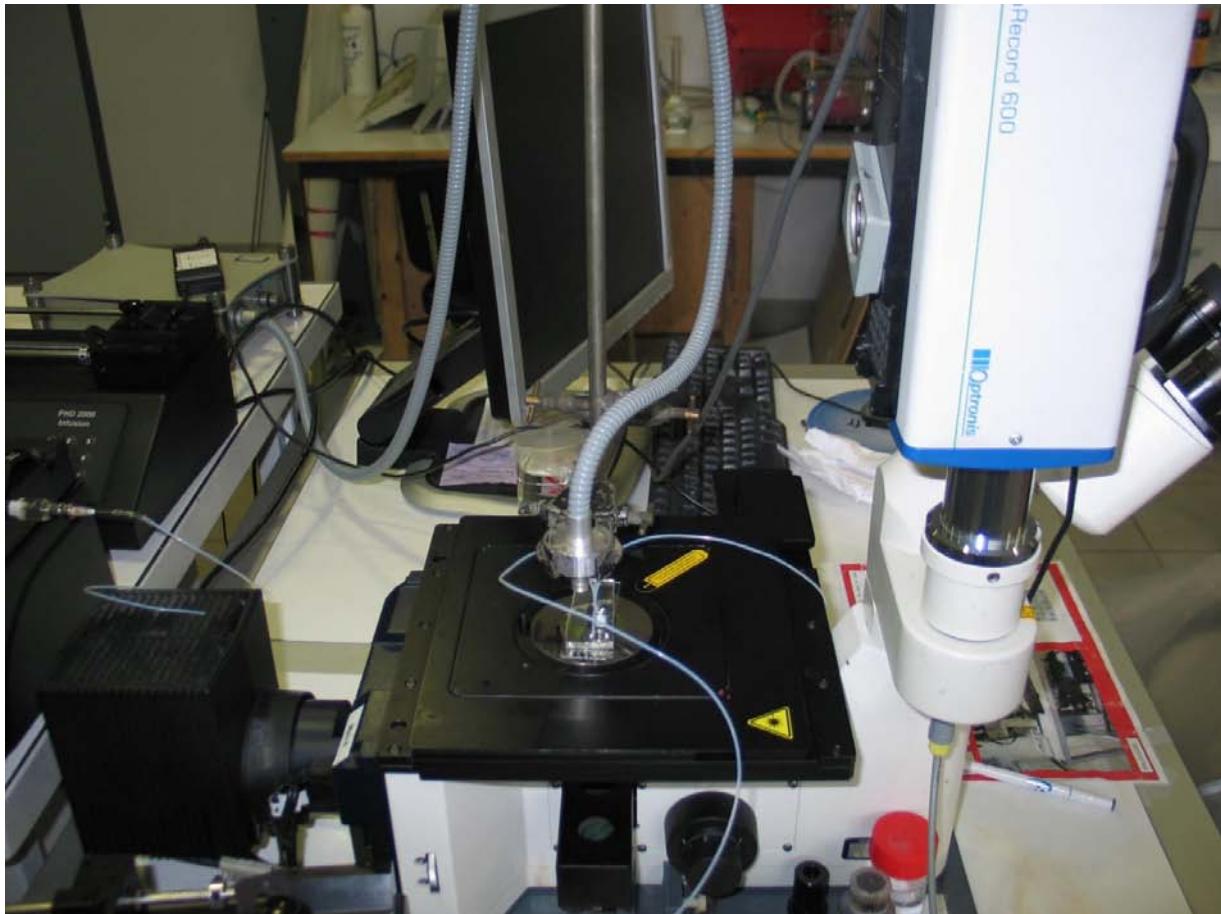


Figure 41 : Fabrication des émulsions doubles

3.5.3 Analyse par micro-PIV

La PIV est une technique optique permettant de mesurer les champs de vitesse dans un liquide à l'aide de particules traçantes. Dans notre cas, il s'agit d'une technique de μ PIV, c'est à dire l'adaptation de la PIV pour des systèmes microscopiques. Le fluide est éclairé et l'image est grossie sur un microscope. Ici, le système est placé entre la source de lumière et l'objectif du microscope. Les particules créent une ombre captée par le microscope et les images sont enregistrées par la caméra. L'utilisation d'images très rapprochées permet de mesurer le mouvement de chacune des particules et d'obtenir les champs de vitesse par corrélation croisée.

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

Le système utilisé est une μ PIV Dantec Dynamics couplé à un microscope Leica DM ILM. La caméra utilisée est une caméra digitale double image Flowsense dont les images sont traitées par le logiciel FlowManager version 4.71.

3.5.4 Résultats obtenus

Dans le cadre de cette étude, une émulsion double W/O/W composée de gouttes monodisperses a été obtenue sans l'utilisation de tensioactifs (Figure 42). Le système utilisé est composé de canaux de section carrée de $150\mu\text{m}$. Les zones hydrophiles ont été traitées par PAH / PAA et les zones hydrophobes par de l'Aquapel®. Les débits d'injection des phases ont été fixés à $100 \mu\text{L}/\text{min}$. La coalescence de la phase aqueuse au niveau du réservoir final est due à l'absence de tensioactifs.

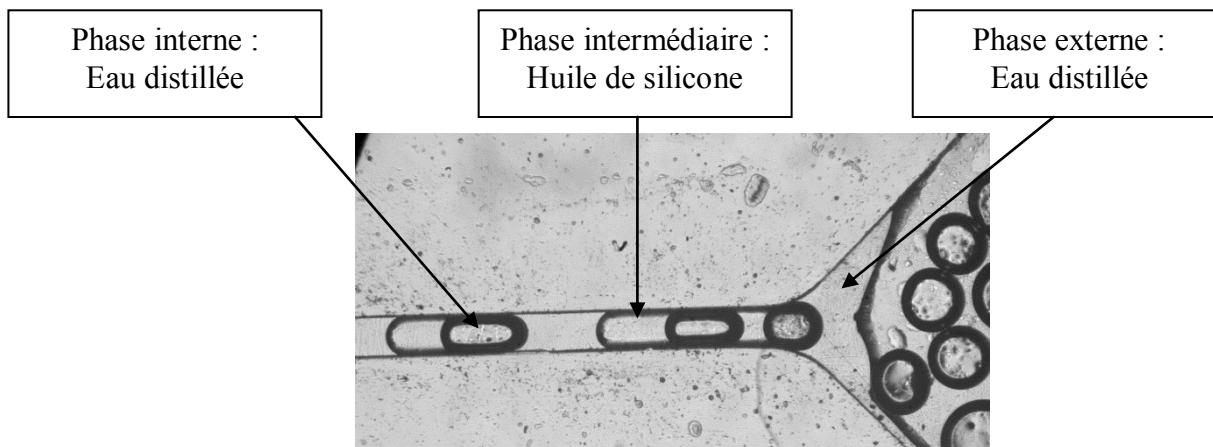


Figure 42 : Emulsion W/O/W formée par notre système

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Alors que les émulsions sont une forme bien connue en galénique, le développement des émulsions doubles a, jusqu'à présent, été freiné par la difficulté à stabiliser ces formes dans le temps. Cependant, l'intérêt commence à resurgir suite au développement d'une nouvelle technologie : la microfluidique.

Cette science, qui a vu son développement croître grâce aux besoins de l'analytique, de la biologie moléculaire et de la microélectronique, a pris peu à peu ses marques dans le milieu particulier de l'industrie pharmaceutique. La connaissance des phénomènes régissant les écoulements microfluidiques et les avantages économiques de ces systèmes en ont fait un excellent candidat pour de nouvelles applications.

Depuis quelques années, l'étude de la formation des gouttelettes en microcanaux a permis d'envisager la formation d'émulsions multiples. Cependant, à l'échelle du micromètre, il n'est plus possible de négliger les effets de paroi. Il est donc nécessaire de réaliser des traitements permettant de modifier localement les propriétés de surface des canaux. Ainsi, les canaux dans lesquels circulent les fluides hydrophiles doivent être hydrophiles et les canaux dans lesquels doivent circuler les fluides hydrophobes sont hydrophobes.

Nous avons développé des systèmes microfluidiques constitués de deux jonctions flow-focusing afin de réaliser des émulsions doubles monodispersées. Les canaux en PDMS présentent une section carrée de 40 à 300 µm. La taille des gouttelettes formées est contrôlée en jouant sur les débits d'alimentation des différentes phases. Plusieurs méthodes d'hydrophilisation et d'hydrophobisation des polymères formant les canaux ont été testées. Nous avons étudié l'efficacité et la stabilité de ces traitements grâce aux mesures d'angles de contact. Les traitements hydrophiliants employés sont le greffage par polymérisation *in situ* de chaînes hydrophiles et le dépôt de couches de polyélectrolytes (*Layer-by-Layer*) avec le couple PAH / PSS et le couple PAH /PAA. Le traitement hydrophobe que nous avons choisi est le dépôt d'un agent hydrofuge commercial : l'Aquapel®. Nous avons ainsi pu comparer les différentes méthodes afin de choisir la plus adéquate en fonction du matériau employé pour la fabrication des canaux.

Nous avons ensuite cherché à développer les traitements afin de les appliquer localement à certains canaux tout en protégeant les autres. Dans le cas du traitement par polymérisation, nous avons obtenu un traitement très facile à cibler grâce à l'utilisation d'un masque empêchant l'action des UV sur les canaux à protéger. Cependant, la réaction est tellement rapide qu'en quelques se-

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

condes, le canal peut se boucher par la polymérisation des chaînes. Dans le cas du traitement par dépôt d'électrolytes, le dépôt s'est avéré très simple à réaliser, tout en protégeant les autres canaux par un flux de fluide empêchant la pénétration de la solution de traitement. Enfin concernant la méthode d'hydrophobisation par Aquapel®, le traitement s'est avéré délicat car il nécessite une surface parfaitement propre et sèche, un dépôt multicouche et un nettoyage des surfaces après traitement.

Suite aux tests, nous avons pu obtenir une méthode de fabrication des microcanaux simple et stable. En regroupant les différentes informations puisées dans la littérature, nous avons réalisé des systèmes dont les propriétés de surface sont conformes à nos besoins et varient tout au long du canal. Les tests de stabilité que nous avons effectués ont permis de connaître les conditions d'utilisation et de conservation.

La fabrication des émulsions doubles représente l'aboutissement de cette étude. En effet, nous avons réalisé un test final qui consiste à former des émulsions doubles qui ont été observées sous microscope. Les émulsions réalisées étaient des essais permettant de prouver la faisabilité de la formation d'émulsions doubles en microsystèmes. L'étude qui suivra devra permettre de réaliser des émulsions doubles présentant une stabilité suffisante dans le temps et des propriétés permettant d'envisager un usage pharmaceutique.

Plusieurs axes d'études à long terme peuvent être envisagés. Le premier s'intéressera à l'étude de l'encapsulation de substances d'intérêt pharmaceutique afin de transformer les systèmes inertes que nous avons développés en vecteurs médicamenteux. Il serait également intéressant d'utiliser des surfaces modifiées mimant l'endothélium afin d'étudier le comportement de ces systèmes lors de leur utilisation. De même une étude de la résistance de ces émulsions pour une administration par voie orale ou parentérale serait intéressante. Il appartient aux lecteurs de cette étude de déterminer si celle-ci peut être retenue comme le préliminaire d'un projet de recherche portant sur l'étude des propriétés de ces molécules actuellement difficilement exploitables mais pleines de promesses pour développer et commercialiser les médicaments de demain. Nous voyons donc que cette étude n'est que le commencement d'un vaste projet qui pourrait permettre d'envisager des voies d'exploitations de certaines molécules dont les propriétés ne permettent pas actuellement un développement commercial.

BIBLIOGRAPHIE

Abate, A. et al., 2008. Photoreactive coating for high-contrast spatial patterning of microfluidic device wettability. *Lab Chip*, Volume 8, p. 2157–2160.

Abate, A. et al., 2008. Glass coating for PDMS microfluidic channels by sol–gel methods. *Lab Chip*, Volume 8, pp. 516-518.

Abate, A., Thiele, J. & Weitz, D., 2011. One-step formation of multiple emulsions in microfluidics. *Lab Chip*, Volume 11, pp. 253-258.

Abate, A. & Weitz, D., 2009. High-Order multiple emulsions formed in poly(dimethylsiloxane) microfluidics. *Small*, Volume 5, pp. 2030-2032.

Alem, H. et al., 2007. Layer-by-Layer assembly of polyelectrolytes in nanopores. *Macromolecules*, Volume 40, pp. 3366-3372.

Anna, S., Bontoux, N. & Stone, H., 2003. Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels. *Appl. Phys. Lett.*, Volume 82, pp. 364-366.

Bancroft, W., 1913. The theory of emulsification. *J. Phys. Chem.*, Volume 17, pp. 501-519.

Barbier, V. et al., 2006. Stable modification of PDMS surface properties by plasma polymerization: application to the formation of double emulsions in microfluidic systems. *Langmuir*, Volume 22, pp. 5230-5232.

Bauer, W., Fischlechner, M., Abellb, C. & Huck, W., 2010. Hydrophilic PDMS microchannels for high-throughput formation of oil-in-water microdroplets and water-in-oil-in-water double emulsions. *Lab Chip*, Volume 10, p. 1814–1819.

Breussin, F., 2012. *Pharmaceutical & biomedical research likely to use \$1 billion worth of microfluidics devices by 2016*. [En ligne] Available at: [http://www.ddw-online.com/enabling-technologies/p149617-pharmaceutical-&-biomedical-research-likely-to-use-\\$1-billion-worth-of-microfluidics-devices-by-2016-summer-12.html](http://www.ddw-online.com/enabling-technologies/p149617-pharmaceutical-&-biomedical-research-likely-to-use-$1-billion-worth-of-microfluidics-devices-by-2016-summer-12.html)

[Accès le 12 Décembre 2013].

Brochette, P., 1999. Emulsification - Elaboration et étude des émulsions. *Techniques de l'ingénieur*, pp. J-2150.

Butler, J. & Dressman, J., 2010. The developability classification system : application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 12, pp. 4940-4954.

Carrier, O., 2012. De la formation de gouttelettes à l'émulsification : approche expérimentale à microéchelle. *Thèse de doctorat d'Université : Université de Lorraine*, 239p.

Choi, J. & Rubner, M., 2005. Influence of the degree of ionization on weak polyelectrolyte multilayer assembly. *Macromolecules*, Volume 38, pp. 116-124.

Christopher, G. & Anna, S., 2007. Microfluidic methods for generating continuous droplet streams. *J. Phys. D : Appl. Phys.*, Volume 40, pp. R319-R336.

Clarson, S. & Semlyen, J., 1993. *Siloxane polymers*. Englewood cliffs: Prencitice Hall.

Cole, M. & Whatley, T., 1997. Release rate profils of theophylline and insulin for stable multiple w/o/w emulsions. *J. Control. Release*, Volume 49, pp. 51-58.

Cortese, B. et al., 2009. Engineering transfer of micro- and nanometer-scale features by surface énergie modification. *Langmuir*, Volume 25, p. 7025–7031.

Cournarie, F. et al., 2004. Improved formulation of W/O/W multiple emulsion for insulin encapsulation. Influence of the chemical structure of insulin. *Coll. Pol. Sci*, Volume 282, pp. 562-568.

Davies, J., 1957. *A quantitative kinetic theory of emulsion type. I. Physical chemistry of the emulsifying agent*. London, Gas/liquid and liquidi/liquid interfaces, pp. 426-438.

De Luca, M. et al., 1991. Les émulsions multiples. *Int. J. Cosmet. Sci.*, Volume 13, pp. 1-21.

Decher, G., Lvov, Y. & Schmitt, J., 1994. Proof of multilayer structural organization in self-assembled polycation-polyanion molecular films. *Thin solid films*, Volume 244, pp. 772-777.

Derszi, L., Jankoxski, W. & Garstecki, P., 2011. Hydrophilic polycarbonate for generation of oil in water emulsions in microfluidic devices. *Lab Chip*, Volume 11, pp. 1151-1156.

Diaz-Quijada, G. & Wayner, D., 2004. A simple approach to micropatterning and surface modification of poly(dimethylsiloxane). *Langmuir*, Volume 20, pp. 9607-9611.

Doumeix, O., 2011. *Opérations unitaires en génie biologique 1, les émulsions..* Bordeaux: CRDP D'AQUITAINE.

- Dreyfus, R., Tabeling, P. & Willaime, H., 2003. Ordered and Disordered Patterns in Two-Phase Flows in Microchannels. *Phys. Rev. Lett.*, Volume 90, p. 144505.
- Engel, R., Riggi, S. & Fahrenbach, M., 1968. Insulin-intestinal adsorption as water-in-oil-in-water emulsions. *Nature*, Volume 219, pp. 856-857.
- Florence, A. & Whitehill, D., 1982. The formulation and stability of multiple emulsion. *Int J Pharm.*, Volume 11, pp. 277-308.
- Garstecki, P., Stone, P. & Whitesides, G., 2005. Mechanism for flow-rate controlled breakup in confined geometries : a route to monodisperse emulsions. *Phys. Rev. Lett.*, Volume 94, p. 164501.
- Garti, N., 1997. Double emulsions - scope, limitations and new achievements. *Colloid Surf. A*, Volume 123, pp. 233-246.
- Garti, N. & Aserin, A., 1996. Double emulsions stabilized by macromolecular surfactants. *Adv. Colloid Interface Sci.*, Volume 65, pp. 37-69.
- Garti, N. & Bisperink, C., 1998. Double emulsions: progress and applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, Volume 3, pp. 657-667.
- Griffin, C., 1949. Classification of surface-active agents by "HLB". *J. Soc. Cos. Chem.*, Volume 1, pp. 311-326.
- Hellmich, W. et al., 2005. Poly(oxyethylene) based surface coatings for poly(dimethylsiloxane) microchannels. *Langmuir*, Volume 21, pp. 7551-7557.
- Holtze, C. et al., 2008. Biocompatible surfactants for water-in-fluorocarbon emulsions. *Lab Chip*, Volume 8, p. 1632–1639.
- Huebner, A. et al., 2008. Microdroplets : A sea of applications. *Lab. Chip*, Volume 8, pp. 1244-1254.
- Hwang, S., Choi, C. & Lee, C., 2012. Regioselective surface modification of PDMS microfluidic device for the generation of monodisperse double emulsions. *Macromolecular Research*, Volume 20, pp. 422-428.
- Jankowski, P. et al., 2013. Hydrophilic polycarbonate chips for generation of oil-in-water (O/W) and water-in-oil-in-water (W/O/W) emulsions. *Microfluid Nanofluid*, Volume 14, p. 597–604.
- Jankowski, P. et al., 2011. Hydrophobic modification of polycarbonate for reproducible and stable formation of biocompatible microparticles. *Lab Chip*, Volume 11, p. 748–752.

Kang, L., Chung, B., Langer, R. & Khademhosseini, A., 2008. Microfluidics for drug discovery and development: From target selection to product lifecycle management. *Drug Discovery Today*, Volume 13, pp. 1-13.

Kennedy, F. P., 1991. Recent developments in insulin delivery technics : current status and future potential. *Drugs*, Volume 42, pp. 213-227.

Kumar, R., Kumar, M. & Mahadevan, N., 2012. Multiple emulsions : a review. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, Volume 2, pp. 9-19.

Larpent, C., 1995. Tensioactifs. *Techniques de l'ingénieur*, Volume K342, pp. 1-14.

Lee, D. & Wang, S., 2012. Surface modification of PDMS by atmospheric-pressure plasma-enhanced chemical vapor deposition and analysis of long-lasting surface hydrophilicity. *Sensors and Actuators B*, Volume 162, p. 425– 434.

Lim, Y., Kim, S. & Yang, H., 2006. Controlling the hydrophilicity of microchannels with bonding adhesives containing surfactants. *J. Micromech. Microeng.*, Volume 16, p. N9–N16.

Lin, R. & Burns, M., 2005. Surface-modified polyolefin microfluidic devices for liquid handling. *J. Micromech. Microeng.*, Volume 15, p. 2156–2162.

Li, W. et al., 2007. Screening of the effect of surface energy of microchannels on microfluidic emulsification. *Langmuir*, Volume 23, pp. 8010-8014.

Maji, D., Lahirib, S. & Dasa, S., 2012. Study of hydrophilicity and stability of chemically modified PDMS surface using piranha and KOH solution. *Surf. Interface Anal.*, Volume 44, pp. 62-69.

Matsumoto, S., 1986. W/O/W-type multiple emulsions with a view to possible food application. *J. Texture Stud.*, Volume 17, pp. 141-159.

Mishra, B. & Prandlt, J., 1990. Multiple water-oil-water emulsions as prolonged release formulations of pentazocine. *J. Control. Release*, Volume 14, pp. 53-60.

Morishita, M. et al., 1998. Improving insulin enteral absorption using water-in-oil-in-water emulsion. *Int. J. Pharm.*, Volume 172, pp. 189-198.

Nisisako, T., Okushima, S. & Torii, T., 2005. Controlled formulation of monodisperse double emulsions in a multiple-phase microfluidic system. *Soft Matter*, Volume 1, pp. 23-27.

Pannacci, N. et al., 2008. Equilibrium and nonequilibrium states in microfluidic double emulsions. *Phys. Rev. Let.*, Volume 101, p. 164502.

Pays, K. et al., 2002. Double emulsions: how does release occur?. *J. Controll. Release*, Volume 79, pp. 193-205.

Pickering, S. U., 1907. Emulsions. *J. Chem. Soc., Trans.*, Volume 91, pp. 2001-2021.

Raynal, S., Grossiord, J., Seiller, M. & Clausse, D., 1993. A topical W/O/W multiple emulsion containing several active substances : formulation, characterization and study of release. *J. Contr. Release*, Volume 26, pp. 129-140.

Rohr, T., Ogletree, F., Svec, F. & Fréchet, J., 2003. Surface functionalization of thermoplastic polymers for the fabrication of microfluidic devices by photoinitiated grafting. *Adv. Funct. Mater.*, Volume 13, pp. 264-270.

Romanowsky, M. et al., 2012. High throughput production of single core double emulsions in a parallelized microfluidic device. *Lab Chip*, Volume 12, p. 802–807.

Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M., 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6ème éd. Grayslake: Pharmaceutical Press.

Salager, J., 2000. Emulsions properties and related know-how to attain them. Dans: *Pharmaceutical Emulsions and suspensions*. New York: Marcel Dekker, pp. 72-125.

Salager, J., Anton, R., Andérez, J. & Aubry, J., 2001. Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. *Techniques de l'ingénieur*, Volume J2157, pp. 1-21.

Schneider, M. et al., 2010. Wettability patterning by UV-initiated graft polymerization of poly(acrylic acid) in closed microfluidic systems of complex geometry. *Anal. Chem.*, Volume 82, p. 8848–8855.

Sela, Y., Magdassi, S. & Garti, N., 1995. Release of markers from the inner water phase of W/O/W emulsions stabilized by silicone based polymeric surfactants. *J. Controll. Release*, Volume 33, pp. 1-12.

Seo, M. et al., 2007. Microfluidic consecutive flow-focusing droplet generators. *Soft Matter*, Volume 3, pp. 986-992.

Sharmaa, V. et al., 2007. Surface characterization of plasma-treated and PEG-grafted PDMS for micro fluidic applications. *Vacuum*, Volume 81, pp. 1094-1100.

Silva Cunha, A., Grossiord, J., Puissieux, F. & Seiller, M., 1997. Insulin in W/O/W multiple emulsions : preparation, characterization and determination of stability towards proteases in vitro. *J. Microencaps.*, Volume 14, pp. 311-319.

Silva-Cunha, ,. A. et al., 1998. W/O/W multiple emulsions of insulin containing a protease inhibitor and an absorption enhancer: biological activity after oral administration to normal and diabetic rats. *Int. J. Pharm.*, Volume 169, pp. 33-44.

Sui, G. et al., 2006. Solution-phase surface modification in intact poly(dimethylsiloxane) microfluidic channels. *Anal. Chem.*, Volume 78, pp. 5543-5551.

Tabeling, P., 2003. *Introduction à la microfluidique*. s.l.:Belin.

Tadmor, R., 2004. Line energy and the relation between advancing, receding, and Young contact angles. *Langmuir*, Volume 20, pp. 7659-7664.

Tan, J., Xu, J., Li, S. & Luo, G., 2008. Drop dispenser in a cross-junction microfluidic device: Scaling and mechanism of break-up. *Chem. Eng. J.*, Volume 136, pp. 306-311.

Thiele, J. et al., 2010. Fabrication of polymersomes using double-emulsion templates in glass-coated stamped microfluidic devices. *Small*, Volume 6, pp. 1723-1727.

Thompson, P. & Troian, S., 1997. A general boundary condition for liquid flow at solid surfaces. *Nature*, Volume 389, pp. 360-362.

Wang, Y. et al., 2005. Covalent micropatterning of poly(dimethylsiloxane) by photografting through a mask. *Anal. Chem.*, Volume 77, pp. 7539-7546.

Wen, X. et al., 2011. Organic-inorganic hybrid superhydrophobic surfaces using methyltriethoxysilane and tetraethoxysilane sol-gel derived materials in emulsion. *Applied Surface Science*, Volume 258, pp. 991-998.

Whitesides, G., 2006. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, Volume 442, pp. 368-373.

Winsor, P., 1954. *Solvent properties of amphiphilic compounds*. Londres: Butterworth.

Wu, N. et al., 2011. A double-emulsion microfluidic platform for in vitro green fluorescent protein expression. *J. Micromech. Microeng.*, Volume 21, p. 054032.

Xiao, D., Zhang, H. & Wirth, M., 2002. Chemical modification of the surface of poly(dimethylsiloxane) by atom-transfer radical polymerization of acrylamide. *Langmuir*, Volume 18, pp. 9971-9976.

Yaghoubi, H., Taghavinia, N. & Alamdari, E., 2010. Self cleaning TiO₂ coating on polycarbonate: Surface treatment, photocatalytic and nanomechanical properties. *Surface & Coatings Technology*, Volume 204, p. 1562–1568.

Yang, W. & Ranmby, B., 1996. Bulk surface photografting process and its applications. I. Reactions and kinetics. *J. App. Polym. Sci.*, Volume 62, pp. 533-543.

Yao, M. & Fang, J., 2012. Hydrophilic PEO-PDMS for microfluidic applications. *J. Micromech. Microeng.*, Volume 22, p. 025012.

Zhao, C., 2013. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*.

Zhao, C., Miller, E., Cooper-White, J. & Middelberg, A., 2011. Effect of fluid-fluid interfacial elasticity on droplet formation in microfluidic devices. *AIChE J.*, Volume 57, pp. 1669-1677.

Zhao, C.-X., Miller, E., Cooper-White, J.-J. & Middelberg, A., 2011. Effects of fluid-fluid interfacial elasticity on droplet formation in microfluidic devices. *Fluid Mechanics and Transport Phenomena*, Volume 57, pp. 1667-1677.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de distribution granulométrique en volume d'une émulsion double W/O/W (Garti & Aserin, 1996)	6
Figure 2 : Comportement rhéologique des émulsions	8
Figure 3 : Organisation des tensioactifs en solution	12
Figure 4 : Diagramme de phase simplifié d'un tensioactif.....	13
Figure 5 : Diagrammes de Winsor (Salager, et al., 2001).....	17
Figure 6 : Mûrissement d'Ostwald	22
Figure 7 : Phénomène de flocculation	23
Figure 8 : Phénomènes de sédimentation et de crémage	23
Figure 9 : Phénomène de coalescence	24
Figure 10 : Représentation schématique d'un diagramme de phase ternaire de type eau / huile / émulsionnant.....	26
Figure 11 : Exemple de cinétique de libération d'un principe actif par transport par micelles inverses	28
Figure 12 : Exemple de régime bouchon observé lors de la formation de gouttelettes d'eau dans l'huile de silicone avec un rapport $Q_d/Q_c = 1/20$	36
Figure 13: Angle de contact (Tadmor, 2004)	38
Figure 14 : Oxydation du PDMS par le plasma oxygéné (Xiao, et al., 2002)	40
Figure 15 : Réaction de polymérisation (Yang & Ranmby, 1996).....	41
Figure 16 : Réaction de "layer-by-layer" sur le polycarbonate (Derszi, et al., 2011)	42
Figure 17 : Adaptation du procédé "layer-by-layer" pour le traitement des canaux (Bauer, et al., 2010).....	43
Figure 18 : Réaction de silanisation (Xiao, et al., 2002).....	43
Figure 19 : Schéma du procédé sol-gel (Wen, et al., 2011)	44
Figure 20 : Champs d'application des techniques microfluidiques dans l'industrie pharmaceutique (Kang, et al., 2008).....	46

Figure 21 : Schéma du procédé microfluidique à une étape	48
Figure 22 : Formule semi-développée des polymères utilisés	50
Figure 23 : Poste de préparation des microcanaux	51
Figure 24 : Plasma cleaner	52
Figure 25 : Géométrie "flow-focusing" (Pannacci, et al., 2008)	52
Figure 26 : Système en PDMS formé de canaux de 41 µm de profondeur.....	53
Figure 27 : Microsystème en polycarbonate et plexiglas®	53
Figure 28 : Système de mesure de l'angle de contact	55
Figure 29 : Mesure des angles de contact pour le PDMS après polymérisation. 1. Interface air / eau / PDMS. 2. Interface air / huile de silicone / PDMS. 3. Interface huile de silicone / eau / PDMS. 4. Interface eau / huile de silicone / PDMS.	60
Figure 30 : Influence du milieu de conservation sur la stabilité du traitement par une solution d'acrylamide.....	61
Figure 31 : Comparaison des stabilités obtenues avec le polyacrylamide et avec l'acide polyacrylique	61
Figure 32 : Stabilité du traitement par polymérisation final	62
Figure 33 : Mesure des angles de contact pour le PC après dépôt du couple PAH/PSS. 1. Interface air / eau / PC. 2. Interface air / huile de silicone / PC. 3. Interface huile de silicone / eau / PC. 4. Interface eau / huile de silicone / PC.....	64
Figure 34 : Stabilité des échantillons traités par après dépôt du couple PAH/PSS	65
Figure 35 : Stabilité des échantillons traités par après dépôt du couple PAH/PAA	67
Figure 36 : Mesure des angles de contact pour le PDMS après traitement par Aquapel®. 1. Interface air / eau / PDMS. 2. Interface air / huile de silicone / PDMS. 3. Interface huile de silicone / eau / PDMS. 4. Interface eau / huile de silicone / PDMS.....	69
Figure 37 : Stabilité des échantillons traités par Aquapel®	70
Figure 38 : Schéma du système à deux jonctions flow-focusing	72
Figure 39 : Observation microscopique de la deuxième jonction lors du traitement par LbL.....	73
Figure 40 : schéma des systèmes microfluidiques employés	75

Figure 41 : Fabrication des émulsions doubles	76
Figure 42 : Emulsion W/O/W formée par notre système.....	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Symboles descriptifs des émulsions	3
Tableau II : Taille des gouttes et aspect des émulsions	4
Tableau III : Type d'émulsion en fonction de la concentration	5
Tableau IV : Rôle des tensioactifs en fonction de leur HLB	12
Tableau V : Excipients utilisables pour la préparation des émulsions pharmaceutiques	19
Tableau VI : Angles de contact de différents produits sur différents substrats polymériques à l'interface solide - liquide - air	55
Tableau VII : Angles de contact à l'interface PDMS - liquide – liquide non-miscible	56
Tableau VIII : Angles de contact à l'interface PC - liquide - liquide non-miscible	56
Tableau IX : Angles de contact à l'interface PMMA - liquide - liquide non-miscible	56
Tableau X : Mesure des angles de contact après polymérisation à l'interface air / liquide / solide	59
Tableau XI : Mesure des angles de contact après polymérisation à l'interface liquide externe / liquide interne / solide	59
Tableau XII : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PSS à l'interface air / liquide / solide	64
Tableau XIII : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PSS à l'interface liquide externe / liquide interne / solide	64
Tableau XIV : Mesure des angles de contact après dépôt du couple PAH/PAA à l'interface air / liquide / solide	67
Tableau XV : Mesure des angles de contact après traitement par Aquapel® à l'interface air / liquide / solide	68
Tableau XVI : Mesure des angles de contact après traitement par Aquapel® à l'interface liquide externe / liquide interne/ solide	69

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26.03.2014DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : STAUFFER Fanny

Sujet : Fabrication d'émulsions doubles par un système microfluidiqueJury :

Président : M. Maincent, Professeur

Directeur : M. Funfschilling, Chargé de recherche

Juges : M. Roques-Carmes, Maître de Conférences
Mme Sapin-Minet, Maître de Conférences
M Chesse, Pharmacien ingénieur

Vu,

Nancy, le 20/02/2014

Le Président du Jury

M. J. Maincent

Directeur de Thèse

M. Denis Funfschilling

Vu et approuvé,

Nancy, le 28.02.2014Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 13 MARS 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6469.

N° d'identification :

TITRE

Préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique

**Thèse soutenue le 26 Mars 2014
Par Fanny Stauffer**

RESUME :

Cette étude porte sur la production d'émulsions doubles dans des systèmes microfluidiques. Les émulsions doubles sont des systèmes comportant une phase intermédiaire dispersée dans une phase continue non-miscible, et comportant elle-même une phase interne non-miscible. Cette forme est souvent délaissée du fait de sa trop faible stabilité. Cependant, les émulsions doubles pourraient s'avérer être un atout majeur pour l'encapsulation de principes actifs hydrosolubles fragiles ou de faible perméabilité. En effet, depuis quelques années, la microfluidique s'est imposée comme une science particulièrement intéressante afin de résoudre les problèmes liés à l'inhomogénéité des systèmes. Les recherches effectuées dans le domaine de la formation de gouttelettes en microcanaux ont montré l'intérêt de cette technologie pour la production en continue d'émulsions simples. Nous nous proposons de réunir les domaines de la galénique et de la microfluidique en développant des systèmes permettant de produire des émulsions doubles eau / huile / eau monodisperses, ceci permettrait d'accroître leur stabilité en diminuant leur vitesse de vieillissement.

En partant de la définition des émulsions doubles, leurs propriétés et leurs potentielles utilisations en pharmacie seront présentées dans ce travail de thèse. Nous discuterons ensuite de l'intérêt de la microfluidique pour l'industrie pharmaceutique et, plus particulièrement, pour le développement d'émulsions doubles en tant que vecteurs médicamenteux. Enfin, nous présenterons nos travaux portant sur les systèmes microfluidiques permettant de produire des émulsions doubles monodisperses. Ces travaux comprennent notamment l'étude des différents procédés de fonctionnalisation de surface permettant d'obtenir des canaux dont la mouillabilité favorise l'orientation spontanée de l'émulsion dans le sens souhaité. La stabilité des traitements ainsi que leur adaptation en traitement local seront étudiées. Enfin la production d'émulsions modèles permettra de prouver l'efficacité des systèmes développés pour la production d'émulsions doubles présentant une très faible dispersion de taille de goutte.

MOTS CLES :

EMULSIONS DOUBLES

GALENIQUE

MICROFLUIDIQUE

FONCTIONNALISATION DE SURFACE

FLOW-FOCUSING

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Denis Funfschilling Philippe Maincent	LRGP Laboratoire de pharmacie galénique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 1 - 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle