

La microfluidique : un nouvel outil pour la recherche en chimie

Emmanuel Mignard, Nicolas Lorber, Flavie Sarrazin, Annie Colin, Bertrand Pavageau et Patrick Maestro

Résumé Cet article montre comment les techniques de microfluidique peuvent être utilisées pour augmenter la productivité de la recherche dans le domaine de la chimie et notamment dans le domaine des procédés.

Mots-clés Microfluidique, chimie des procédés, intensification des procédés, gouttes, cinétique.

Abstract **Microfluidics: a new tool for research in chemistry**

This article shows that microfluidics is a nice tool allowing the increase of productivity for research and development in chemistry.

Keywords Microfluidics, chemical engineering, process intensification, droplets, kinetics.

La microfluidique regroupe l'ensemble des techniques qui permettent de manipuler des volumes de liquide inférieurs au picolitre. Ce domaine s'est développé de façon exponentielle dans les années 90, suite à l'introduction de nouvelles voies de microfabrication simples et peu onéreuses qui se sont répandues très rapidement dans les laboratoires. En utilisant du polydiméthylsiloxane (PDMS) [1], il est en effet possible d'imprimer de façon très précise dans le polymère des formes et des reliefs dont les tailles caractéristiques sont de l'ordre du micromètre (figure 1). Ces formes constituent les canaux dans lesquels vont s'écouler des fluides. Ces tranches de polymère gravées sont ensuite collées ensemble par rayonnement UV ou plasma et servent de support aux écoulements.

Lorsque les fluides étudiés ne sont pas compatibles avec le polymère, des puces en verre peuvent être réalisées par gravure avec de l'acide fluorhydrique. Le collage de la puce se fait alors en la chauffant au-dessus de la température vitreuse du verre. Une autre technique très pertinente consiste à utiliser des capillaires en silice fondue ou en téflon et de les lier par des connectiques empruntées à la chromatographie (figure 2, [2]). Notons toutefois que ces derniers

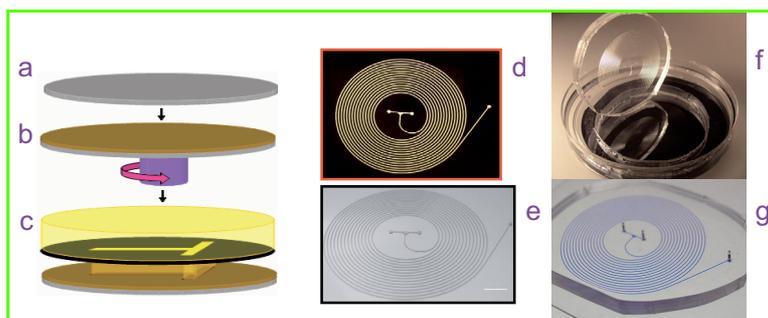


Figure 1 - Principe de la lithographie douce.

a : substrat de silicium ; b : enduction de résine photosensible ; c : irradiation de la résine à travers un masque pour former un moule ; d : exemple de masque ; e : moule sur silicium ; f : moule et tranche de PDMS découpée après moulage ; g : puce après collage de la tranche de PDMS moulée sur une tranche de PDMS lisse.

dispositifs mettent en jeu des écoulements millifluidiques et non microfluidiques.

Le secteur de la biologie a largement bénéficié de ces efforts de microfabrication qui ont permis par exemple le séquençage du génome humain ou la mise en place de tests

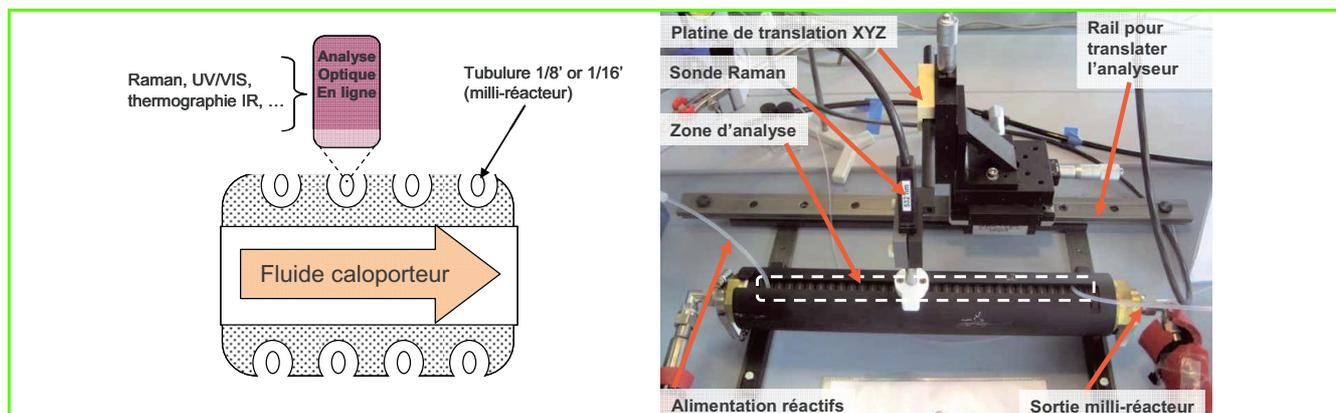


Figure 2 - Principe et photographie du réacteur millifluidique avec l'analyse en ligne (Raman) [2].

de dépistage (méthode ELISA – « enzyme-linked immunosorbent assay »).

De façon plus récente, les chimistes s'intéressent à ces méthodes. Les domaines d'application sont variés et s'étendent de la chimie analytique à la synthèse de nouveaux matériaux et de nouvelles molécules en passant par la formulation de fluides complexes. Le champ de la microfluidique a également ouvert un domaine scientifique nouveau avec l'étude des écoulements de fluides complexes en milieu confiné.

Pour chacun des domaines concernés, la microfluidique apporte de vrais avantages. Tout d'abord, c'est une technique continue : des pousses seringues injectent les réactifs ou les fluides à étudier dans la puce. Il est ainsi possible de modifier très simplement la composition du mélange qui circule dans la puce en variant les débits des fluides injectés. Ceci permet d'échantillonner très rapidement l'ensemble des conditions opératoires et de trouver le point de fonctionnement optimal pour une formulation ou pour une synthèse chimique. La microfluidique permet aussi un très bon contrôle des conditions de réactions. Contrairement aux techniques en réacteurs continus, les temps de mélange et les temps de résidence sont parfaitement définis. De plus, le fait de travailler sur des petits volumes et aux petites échelles permet d'augmenter la rapidité des transferts thermiques et des transferts de masse et d'ouvrir la voie à des synthèses très exothermiques. Ces techniques aux petites échelles ne sont par ailleurs pas opposées à la production en chimie de spécialité. En effet, elles sont extrapolables à des écoulements millifluidiques et peuvent être parallélisées. L'utilisation de petites quantités de fluides dans chacun des dispositifs de production est alors un gage de sécurité. L'utilisation d'un nombre important de tels circuits en parallèle peut ouvrir la voie de la production industrielle pour des produits à haute valeur ajoutée.

Nous présentons ici des réalisations récentes dans le domaine en commençant par décrire en détail les conditions d'écoulement dans les puces microfluidiques et millifluidiques. Puis nous montrerons comment il est possible de fabriquer des microréacteurs agités et également comment il est possible d'analyser l'évolution de la réaction chimique en leur sein.

Écoulement monophasique et diphasique dans une puce microfluidique

Les techniques microfluidiques et millifluidiques mettent en jeu des écoulements aux petites échelles, qui ont une particularité principale : ils sont caractérisés par des nombres de Reynolds très faibles. Le rapport des forces d'inertie sur les forces visqueuses est inférieur à 1. La laminarité de l'écoulement qui en résulte fait que seule la diffusion moléculaire est en charge du mélange entre deux fluides miscibles. Lorsque deux fluides miscibles sont mis au contact dans un écoulement microfluidique après une jonction en T, la diffusion moléculaire va favoriser leur mélange, alors que la convection et l'écoulement vont l'empêcher. Le nombre de Péclet ($Pe = UI/D$) – où U est une vitesse caractéristique de

l'écoulement, l une longueur caractéristique et D le coefficient de diffusion moléculaire – caractérise la force relative des deux phénomènes. Pour des valeurs typiques des écoulements microfluidiques ou millifluidiques ($U = 1 \text{ cm/s}$; $l = 100 \text{ à } 1\,000 \text{ } \mu\text{m}$ et $D = 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$), le nombre de Péclet est très grand ($Pe > 1\,000$). Ainsi, lorsque deux fluides miscibles coulent côte à côte dans une puce microfluidique, ils ne se mélangent pas ou très lentement. Ceci est un frein évident à l'utilisation de ces techniques pour la synthèse chimique.

Des approches différentes ont donc été mises en place, comme par exemple l'utilisation de mélangeurs chaotiques par structuration de la couche du fond en microfluidique [3]. L'idée principale est ici de favoriser la diffusion en augmentant la surface de contact entre les deux fluides. Une autre limitation de cette technique concerne la mauvaise définition des temps de séjour. Le profil de vitesse du fluide à l'intérieur du conduit est un profil de type Poiseuille, caractérisé par une vitesse maximale au centre et une vitesse nulle à la paroi. Les molécules qui séjournent près du mur passent donc plus de temps dans le réacteur que celles au centre. La distribution des temps de résidence est toutefois bornée par les mécanismes de diffusion moléculaire qui viennent moyenniser les temps de résidence et en définir une plage [4]. Notons pour finir que cette technique monophasique trouve ses limites lorsque les fluides réactifs conduisent à la production de systèmes très visqueux.

L'autre piste fortement utilisée est la microfluidique digitale [5]. Lorsque deux fluides non miscibles coulent dans un microcanal, il est possible d'observer des structures d'écoulement différentes [6-7]. Pour certaines conditions de débits, des gouttes sont observées. La phase porteuse est celle qui mouille de façon préférable la puce microfluidique. Ces gouttes produites du fait de l'instabilité de Rayleigh-Plateau constituent l'élément de base de la microfluidique digitale. Elles peuvent être formées initialement par deux fluides. La *figure 3* montre la formation de goutte de produit $A + B$.

Les fluides A et B sont injectés en amont d'une jonction en forme de croix. Bien que miscibles, ils coulent côte à côte sans se mélanger du fait du fort nombre de Péclet. Arrivés à la croix, ils sont en contact avec un fluide porteur non miscible et forment une goutte. Cette goutte est un microréacteur agité. Des écoulements de recirculations couplés à des phénomènes de diffusion aux petites échelles assurent le mélange des réactifs en leur sein [8]. Il est possible d'accélérer cette phase de mélange en dessinant des virages sur le parcours microfluidique. Lors du virage, les écoulements de recirculations dans la goutte changent de sens et brassent des parties différentes de la goutte. Notons aussi que ces gouttes sont très bien calibrées en taille et que ces dispositifs peuvent servir à fabriquer des émulsions simples ou multiples très monodisperses.

Lorsque les réactifs sont dans la goutte, la goutte est brassée et la réaction se produit. L'écoulement en goutte présente l'avantage de compartimenter la réaction et donc de déterminer de façon univoque le temps de séjour lorsque les débits sont stabilisés. Par ailleurs, des systèmes visqueux peuvent alors être réalisés car le fluide porteur permet l'écoulement et évite le bouchage des canaux.

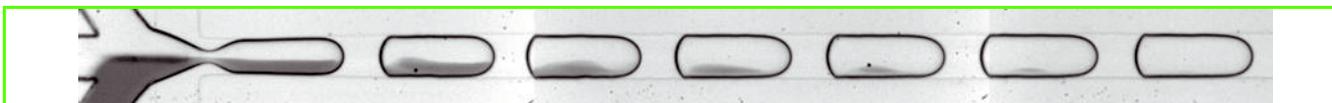


Figure 3 - Suivi d'un mélange par diffusion dans un train de gouttes.

Exemple dans un canal de $100 \text{ } \mu\text{m}$ de côté où le débit total de la phase dispersée est de $525 \text{ } \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ et le débit total de la phase continue de $350 \text{ } \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$.

Chaque point du milliréacteur à gouttes correspond à un temps de résidence défini. Cette équivalence temps-espace permet d'étudier en grand détail la cinétique d'une réaction chimique. En effet, la mise en place du système d'analyse sur une position spatiale donnée (donc à un temps de séjour donné) autorise l'acquisition de points sur une longue période de temps et ainsi de réaliser l'analyse sur plusieurs dizaines de gouttes. Ceci permet de moyenniser le signal de l'analyse sur cette série de microréacteurs qui passent en continu devant la sonde. En fonction des informations recherchées sur l'hydrodynamique ou la cinétique chimique, on peut coupler différents systèmes analytiques en ligne du micro- ou milliréacteur. La spectroscopie Raman permet d'identifier les différentes espèces du milieu pour réaliser des mesures de conversion et de sélectivité d'un système chimique. La spectroscopie UV-visible permet aussi l'identification pour les composés ayant des chromophores mais peut être aussi utilisée pour caractériser l'hydrodynamique (fréquence de gouttes, mélange...). La thermographie infrarouge permet de mesurer un champ de température à la surface du dispositif afin de réaliser *in situ* la mesure de la chaleur d'un système chimique. Le paragraphe suivant donne un exemple d'utilisation de ces techniques dans le cadre d'une réaction de polymérisation.

Exemple de réaction chimique et suivi de polymérisation en ligne

Dans le but de valider l'approche « gouttes comme micro- ou milliréacteurs » pour l'acquisition de données cinétiques de base en polymérisation, nous avons couplé l'outil millifluidique à un spectromètre Raman. La concordance temps-espace permet de corrélérer la composition des gouttes circulant à la position où le spectre de diffusion Raman a été obtenu. Comme système modèle, nous avons choisi d'utiliser la réaction de polymérisation radicalaire libre de l'acide acrylique en solution aqueuse. En effet, sa cinétique dépend fortement des conditions expérimentales : les coefficients apparents des vitesses de propagation k_p et de terminaison k_t varient selon la température, le pH (soit le taux d'ionisation du monomère) et la force ionique du milieu réactionnel [9-11]. Il s'agit ici de montrer le potentiel « haut-débit » de l'outil millifluidique couplé à un tel système analytique non intrusif.

Les spectres de diffusion Raman obtenus au travers de la paroi semi-transparente du tube Téflon sont plutôt insensibles au fait que les solutés soient contenus dans des gouttes aqueuses, elles-mêmes confinées dans une phase porteuse fluorée (cf. figure 4). À partir de la hauteur ou des aires des pics obtenus à différentes positions du circuit millifluidique, nous pouvons en déduire la concentration en monomère contenue dans les gouttes à différents temps de la réaction.

Toutefois, le temps de passage d'une goutte est plus court que le temps d'analyse, respectivement de l'ordre de la seconde à celui de la minute. Typiquement, de cinquante à plusieurs centaines de gouttes doivent être analysées pour obtenir un spectre de diffusion Raman exploitable. Nous utilisons alors une référence interne, inerte chimiquement et contenue dans chaque microréacteur, de façon à pouvoir normaliser les spectres enregistrés. La conversion $f(t)$ ainsi que les concentrations molaires sont donc obtenues en fonction du temps par la mesure de l'intensité du pic correspondant à la disparition de la double liaison carbone-carbone (vers 1640 cm^{-1}) et de la référence (vers 1050 cm^{-1}), selon les

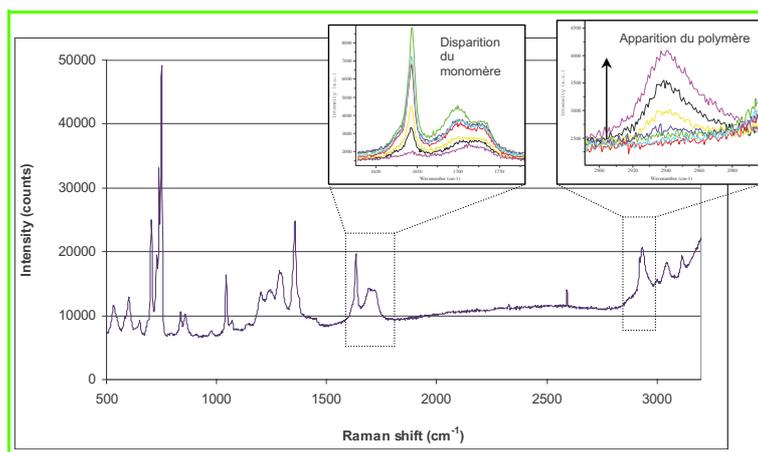


Figure 4 - Suivis par spectroscopie Raman de la polymérisation radicalaire de l'acide acrylique (pH \approx 1,8).

Les différentes couleurs utilisées dans les encarts illustrent l'avancement de la réaction : chaque spectre a été obtenu à différents points dans le réacteur, i.e. à différents temps de résidence.

équations suivantes (en première approximation pour un mélange idéal) :

$$f(t) = 1 - \frac{\frac{h_m(t)}{h_{ref}(t)}}{\frac{h_m(t_0)}{h_{ref}(t_0)}} = 1 - \frac{[M]_t}{[M]_{t_0}} \text{ et } [P]_t = [M]_{t_0} - [M]_t$$

où h_m et h_{ref} sont respectivement les hauteurs correspondant aux pics du monomère et de la référence obtenues en fonction du temps et $[P]_t$ et $[M]_t$ sont respectivement les concentrations molaires du monomère et des chaînes polymères au temps t . De ces données, nous pouvons en tracer des courbes utiles aux chimistes polyméristes (cf. figure 5). Ainsi, nous avons fait varier la composition des microréacteurs de façon à déterminer les ordres partiels de la réaction de polymérisation. En accord avec des travaux précédents, nous avons vérifié que l'ordre partiel en monomère est supérieur à l'unité et que la vitesse de polymérisation dépend de la racine carrée en amorceur [12]. De la même manière, la variation de la température du système millifluidique, tout autre chose égale par ailleurs, nous a permis de déterminer l'énergie d'activation apparente de la vitesse de polymérisation [12]. Grâce à l'utilisation de l'outil millifluidique, la mesure a été réalisée sur une gamme de température (de 60 à 98 °C) et pour une concentration jusqu'à 40 wt/v. %.

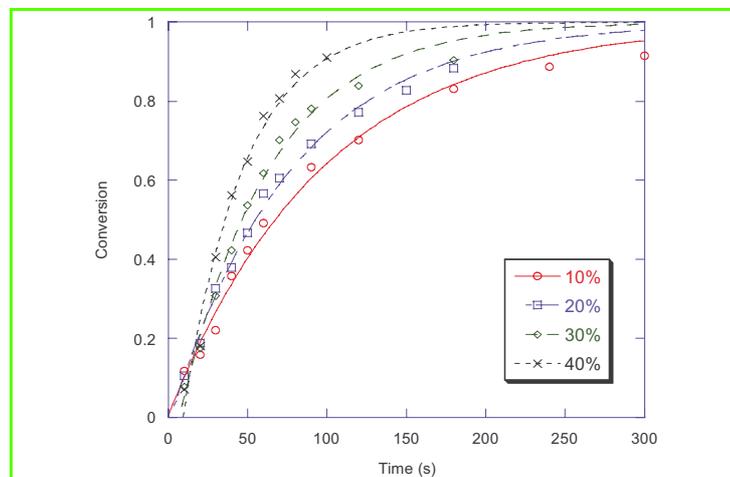


Figure 5 - Conversion molaire en fonction du temps (de 10 à 40 wt/v. % en monomère pour 0,028 M en amorceur, pH \approx 1,8, 72 °C).

L'utilisation conjointe de gouttes, de la concordance temps-espace et de l'analyse non intrusive *dans la ligne* par spectroscopie Raman nous a permis d'acquérir les données cinétiques caractérisant la polymérisation radicalaire en solution de l'acide acrylique, jusqu'à des extraits secs et des températures élevées. Ces conditions sont inaccessibles dans des réacteurs de type discontinu, alors que ces expériences effectuées en millifluidique ont pu être réalisées selon le respect des règles de sécurité. Compte tenu de ces avantages, ce dispositif est donc bien adapté pour devenir un nouvel outil d'étude destiné aux ingénieurs en génie des procédés souhaitant réaliser de l'acquisition de données de base sur de nouveaux systèmes chimiques. Bien qu'il s'agisse d'un outil de laboratoire, une mise en parallèle de ces dispositifs peut être envisagée dans le but de produire en plus fortes quantités des macromolécules dont les conditions de synthèse ne sont pas compatibles avec des réacteurs conventionnels. Sinon, la rareté des réactifs peut également pousser à utiliser une telle approche. Les perspectives de ce travail s'étendent actuellement aux synthèses dans le domaine des hautes pressions, des hautes températures et des fluides supercritiques [13-14].

Conclusion

L'émergence des micro- et milliréacteurs diphasiques a ouvert de nombreuses perspectives nouvelles à la recherche en chimie. Ainsi, les très faibles débits mis en œuvre sont très avantageux dans les cas d'utilisation de produits nocifs ou onéreux. Grâce à la maîtrise de temps de contact et les grandes capacités d'échange thermique, les microréacteurs permettent l'étude de réactions rapides, exothermiques et/ou explosives. Ils promettent aussi l'accès à des données de meilleure qualité en évitant les réactions secondaires et en offrant des conditions isothermes.

Plus la taille des gouttes utilisées est petite, plus celles-ci s'approchent des réacteurs batch idéaux. Les très petites échelles (50 μm) permettent d'atteindre des temps de mélange de l'ordre de quelques millisecondes. Leur principale limitation est le faible temps de séjour accessible, mais le passage à des canaux dix fois plus grands (500 μm) résout ce problème, cette taille intermédiaire permettant alors de combiner les très bonnes capacités d'échanges et d'agitation liées à l'échelle micrométrique et des temps de réaction longs.

Pour les temps de mélange allant de quelques secondes à une minute, l'échelle millimétrique peut être privilégiée en raison de sa facilité de mise en œuvre. Elle permet par ailleurs l'utilisation de débits plus conséquents, et donc la production et l'analyse hors ligne d'échantillons. Dans tous les cas, l'utilisation de chapelets de gouttes réactionnelles permet de modifier en ligne les conditions opératoires, et ainsi d'acquérir rapidement un grand nombre de données.

Dans une logique de développement rapide des procédés, les microréacteurs offrent des perspectives incomparables de réduction du temps d'expérimentation passé entre les essais laboratoire et pilote, et la conception de nouvelles unités. Grâce à l'investigation rapide de nouveaux domaines de mise en œuvre, les microréacteurs utilisés en recherche permettent de cibler très vite les conditions opératoires et les caractéristiques nécessaires dans les nouveaux équipements. Les données acquises en microréacteurs peuvent être utilisées pour le dimensionnement d'appareils industriels classiques, mais il est plus intéressant encore de les mettre à profit pour celui d'unités intensifiées, en plein essor

et très prometteuses. Notons que cette technique n'est pas limitée aux réactions de polymérisation mais s'étend à tous les domaines de la chimie : organique, inorganique, réactions catalysées. Nous pouvons également imaginer que la maîtrise des modes de mise en contact des réactifs aux microéchelles puisse conduire à l'apparition de produits nouveaux à propriétés mieux contrôlées. La micro- et la millifluidique ont donc ouvert des pistes très sérieuses pour l'émergence d'une association plus étroite entre produit et procédé d'élaboration.

Références

- [1] McDonald J.C., Duffy D.C., Anderson J.R., Chiu D.T., Wu H., Schueller O.J.A., Whitesides G.M., *Electrophoresis*, **2000**, 21(1), p. 27.
- [2] Brevets Rhodia WO 2008/043860, WO 2008/043922 et FR 2907030.
- [3] Stroock A.D., Dertinger S.K.W., Ajdari A., Mezice I., Stone H.A., Whitesides G.M., *Science*, **2002**, 295(5555), p. 647.
- [4] Bontoux N., Pépin A., Chen Y., Ajdari A., Stone H.A., *Lab Chip*, **2006**, 6(7), p. 930.
- [5] Song H., Ismagilov R.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(47), p. 14613.
- [6] Anna S.L., Bontoux N., Stone H.A., *Applied Physics Letters*, **2003**, 82(3), p. 364.
- [7] Guillot P., Colin A., Utada A.S., Ajdari A., *Physic. Rev. Lett.*, **2007**, 99(10), p. 104502.
- [8] Sarrazin F., Loubière K., Prat L., Gourdon C., Bonometti T., Magnaudet J., *AIChE Journal*, **2006**, 52(12), p. 4061 ; Sarrazin F., Prat L., Di Miceli N., Cristobal G., Link D.R., Weitz D.A., *Chemical Engineering Science*, **2007**, 62(4), p. 1042 ; Sarrazin F., Salmon J.-B., Talaga D., Servant L., *Anal. Chem.*, **2008**, 80(5), p. 1689.
- [9] Anseth K.S., Scott R.A., Peppas N.A., *Macromolecules*, **1996**, 29(26), p. 8308.
- [10] Manickam S.P., Venkatarao K., Subbaratnam N.R., *Eur. Polym. J.*, **1979**, 15, p. 483 ; Cutié S.S., Smith P.B., Henton D.E., Staples T.L., Powell C., *Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **1997**, 35, p. 2029.
- [11] Çatalgil-Giz H., Giz A., Alb A.M., Reed W.F., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2004**, 91, p. 1352 ; Scott R.A., Peppas N.A., *AIChE J.*, **1997**, 43(1), p. 135.
- [12] Lorber N., Pavageau B., Mignard E., *Macromol. Symp.*, **2010**, 296(1), p. 203 ; Lorber N., Pavageau B., Mignard E., *Macromolecules*, **2010**, 43(13), p. 5524.
- [13] Marre S., Aymonier C., Subra P., Mignard E., *Appl. Phys. Lett.*, **2009**, 95(13), p. 134105.
- [14] Marre S., Park J., Rempel J., Guan J., Bawendi M.G., Jensen K.F., *Adv. Mater.*, **2008**, 20(24), p. 4830.



E. Mignard



N. Lorber



F. Sarrazin



A. Colin



B. Pavageau



P. Maestro

Emmanuel Mignard est chargé de recherche, **Nicolas Lorber**, doctorant, **Flavie Sarrazin**, ingénieur de recherche Rhodia, **Annie Colin** (auteur correspondant), professeur de l'Université Bordeaux 1, **Bertrand Pavageau**, ingénieur de recherche Rhodia et **Patrick Maestro**, directeur scientifique Rhodia, au LOF, UMR Rhodia-CNRS, Université Bordeaux 1*.

* LOF UMR 5258 Rhodia/CNRS, Université de Bordeaux 1, 178 avenue Schweitzer, F-33608 Pessac.
Courriel : annie.colin-exterieur@eu.rhodia.com