

Vers des microcolonnes sur puce pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée

Joachim P. Fleury, Didier Thiébaud et Jérôme Vial

Résumé

L'un des principaux défis qu'implique la miniaturisation des systèmes conventionnels de chromatographie en phase gazeuse est le développement de microcolonnes sur puce performantes. En effet, la colonne de séparation est véritablement le cœur du système chromatographique. Sa géométrie et sa phase stationnaire conditionnent la qualité du processus de séparation chromatographique. Dans un objectif de développement de microcolonnes sur puce permettant la séparation ultra-rapide de composés très volatils, deux approches innovantes sont ainsi présentées, l'une mettant en jeu des phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique, et l'autre des phases stationnaires monolithiques synthétisées par voie sol-gel. Les paramètres de dépôt et de synthèse sont d'abord étudiés afin de comprendre leur influence sur la structure finale des matériaux. Les propriétés physico-chimiques et chromatographiques de ces nouvelles phases stationnaires sont par la suite évaluées de manière à établir, *in fine*, des corrélations entre leurs structures et leurs performances chromatographiques.

Mots-clés

Chromatographie en phase gazeuse, microcolonne, puce de silicium, MEMS, phase stationnaire, séparation ultra-rapide.

Abstract

Towards on chip micro-columns for miniaturized gas chromatography

One of the main challenges in the miniaturization of conventional gas chromatography instruments is the development of high-performance micro-columns. Indeed, the separation column is the heart of the chromatograph. Its geometry and its stationary phase are crucial to the quality of the chromatographic separation. With the goal of developing micro-columns capable of ultra-fast separation of very volatile compounds, two innovative approaches are presented, involving on one hand deposition of stationary phases by sputtering process, and on the other hand synthesis of monolithic stationary phases by sol-gel process. Deposition and synthesis parameters are first studied in order to understand their influence on materials structure. Physico-chemical and chromatographic properties of these novel stationary phases are then evaluated in order to establish correlation between their structures and their chromatographic performances.

Keywords

Gas chromatography, micro-column, silicon chip, MEMS, stationary phase, ultra-fast separation.

Parmi les différentes techniques de chimie analytique, la chromatographie en phase gazeuse est une technique puissante et polyvalente qui permet la séparation, l'identification et la quantification de composés organiques volatils ou semi-volatils dans des mélanges complexes. Depuis le milieu des années 1970, la miniaturisation des systèmes conventionnels de chromatographie en phase gazeuse suscite un intérêt croissant, que ce soit dans les laboratoires de recherche académiques ou industriels [1]. L'objectif est d'aboutir – par une approche transdisciplinaire se situant aux interfaces entre la chimie analytique, les sciences des matériaux, l'instrumentation et la microfabrication – à des améliorations des systèmes d'analyse existants, en termes de portabilité et d'autonomie, mais aussi en termes de durée d'analyse et de coût. *In fine*, ces systèmes miniaturisés de chromatographie en phase gazeuse pourraient être utilisés directement sur le terrain, ce qui présente un intérêt majeur pour de nombreuses applications, que ce soit dans le domaine environnemental (contrôle de la qualité de l'air ambiant, détection de polluants tels que les composés organiques volatils), dans le domaine industriel (contrôle des procédés industriels, des effluents gazeux), dans le domaine

médical (dépistage et diagnostic), dans le domaine de la défense et de la sécurité (détection d'armes chimiques, d'explosifs), ou encore dans le domaine spatial (recherche de molécules organiques dans des environnements extraterrestres).

Afin de gagner en portabilité, la miniaturisation doit permettre de réduire de façon globale la taille et le poids du système d'analyse. On aboutit alors à des systèmes miniaturisés qui possèdent généralement une dimension micrométrique, d'où l'appellation de « microsystèmes » ou « systèmes microfluidiques ». Dans le domaine de la chromatographie en phase gazeuse, la miniaturisation porte sur l'ensemble des éléments composant le chromatographe : préconcentrateur, injecteur, colonne, détecteur, vanne et pompe. Pour ce faire, on utilise généralement la technologie silicium (encore appelée technologie MEMS, pour « micro electro mechanical systems » en anglais) qui permet l'intégration de l'ensemble de ces éléments sur un substrat de silicium. On parle alors de microchromatographie en phase gazeuse ou encore de chromatographie en phase gazeuse sur puce. Le principal intérêt de l'utilisation du silicium en tant que matériau pour la fabrication de microsystèmes de chromatographie en phase

gazeuse réside dans le fait qu'il est possible de recourir à tous les procédés de fabrication précédemment développés dans le domaine de la microélectronique. Par exemple, les techniques aujourd'hui matures de photolithographie, d'oxydation ou de gravure chimique – qui sont utilisées pour la fabrication des semi-conducteurs ou des circuits intégrés – sont mises à profit afin de miniaturiser chacune des briques technologiques constitutives du système analytique. On parle alors de micropréconcentrateur, microinjecteur, micro-colonne, microdétecteur, microvanne et micropompe.

Afin de gagner en autonomie, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse doit permettre de résoudre deux problématiques distinctes, l'une concernant la consommation énergétique globale du système, et l'autre concernant la source de gaz vecteur, tout en nécessitant un minimum de maintenance. En effet, afin d'aboutir à un système analytique miniaturisé complètement autonome, il est nécessaire que le système soit alimenté par des batteries. Cela implique le développement de composants nécessitant moins de puissance électrique, tout en étant aussi, voire plus, efficaces. Par ailleurs, afin de pouvoir être utilisé directement sur le terrain, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse doit être autonome en termes de gaz vecteur. Il est possible, par exemple, d'intégrer au sein du système un petit réservoir pressurisé (cartouche) de gaz vecteur tel que l'hélium. La capacité d'un tel réservoir reste cependant limitée. Pour des utilisations de longue durée dans des emplacements difficiles d'accès, il devient alors nécessaire que le système puisse fonctionner en utilisant l'air ambiant en tant que gaz vecteur. Cela implique que les phases stationnaires des microcolonnes soient compatibles avec l'air, et notamment résistantes à la décomposition par oxydation. Il est également nécessaire de prendre en compte le fait que l'utilisation de l'air ambiant en tant que gaz vecteur, comparé à l'hélium ou l'hydrogène, implique des plus faibles vitesses optimales de gaz vecteur, sauf à subir rapidement des pertes en efficacité lorsque la vitesse du gaz vecteur devient supérieure à sa valeur optimale. En effet, comparé à l'hélium, l'air est caractérisé par une grande viscosité et par un faible coefficient de diffusion des composés organiques.

Parmi les différents éléments composant le chromatographe, la colonne de séparation est le cœur du système analytique. Sa géométrie et sa phase stationnaire conditionnent en effet la qualité du processus de séparation chromatographique. Le développement de colonnes miniaturisées performantes pour la chromatographie en phase gazeuse représente donc un véritable challenge. C'est ainsi que le Laboratoire Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM) de l'ESPCI Paris se focalise sur le développement de microcolonnes sur puce, notamment en concevant des phases stationnaires originales, performantes, et adaptées aux spécificités de ces dernières (procédé d'insertion, géométrie et longueur des microcanaux, etc.). Nos travaux de recherche ont consisté à relever un double défi, à savoir développer des microcolonnes sur puce capables, d'une part, de séparer des composés très volatils (*i.e.* sous forme gazeuse à température ambiante et pression atmosphérique), et d'autre part, de fournir des séparations ultra-rapides. L'obtention de microcolonnes sur puce permettant des séparations à l'échelle de quelques secondes représente en effet un axe de recherche particulièrement attractif dans la mesure où cela permettrait des analyses en continu presque en temps réel (NRT, pour « near real-time » en anglais). Ainsi, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse, en plus d'être portable et autonome, aurait

la capacité de réaliser des analyses automatisées ultra-rapides, c'est-à-dire à haut débit. Deux différentes approches permettant l'obtention de microcolonnes sur puce fonctionnalisées avec des phases stationnaires solides sont présentées dans cet article. Ce choix privilégiant les phases stationnaires solides s'explique par le fait que ces dernières offrent des valeurs de rétention et de sélectivité particulièrement adaptées à l'analyse des composés très volatils, tels que les alcanes légers (du méthane au pentane).

Spécificités des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce

Par rapport aux colonnes conventionnelles de chromatographie en phase gazeuse, les microcolonnes sur puce (encore appelées colonnes MEMS) possèdent un certain nombre de spécificités, qui peuvent se révéler être autant d'obstacles à leur développement.

Tout d'abord, elles correspondent généralement à des microsystèmes verre-silicium. La dernière étape du procédé de microfabrication consiste en effet en une soudure anodique qui permet de sceller un substrat de verre sur le substrat de silicium. En plus de la possibilité de pouvoir recourir à tous les procédés de fabrication précédemment développés dans le domaine de la microélectronique, l'utilisation de microsystèmes verre-silicium présente par ailleurs d'autres avantages pour la réalisation de microcolonnes sur puce, tels qu'une étanchéité aux gaz, une résistance à la pression, une compatibilité avec de nombreux solvants, ainsi que de bonnes propriétés de conductivité et capacité thermique. La surface interne des microcolonnes, qui est en verre-silicium, est ainsi très différente de celle des colonnes conventionnelles, qui est en silice fondue.

Les microcolonnes sur puce sont des colonnes planaires, en forme de serpent, de spirale carrée ou de spirale circulaire. Généralement obtenues par un procédé de gravure anisotrope (DRIE, pour « deep reactive ion etching » en anglais) [2], elles ont une section interne rectangulaire ou carrée, contrairement aux colonnes conventionnelles qui ont une section interne circulaire.

Enfin, de par la faible surface disponible sur une puce (habituellement inférieure à 4 cm^2), une microcolonne aura nécessairement une longueur limitée, en général à 2 mètres. Par rapport à une colonne capillaire conventionnelle qui mesure communément entre 30 et 60 mètres environ, une microcolonne sur puce est donc 15 à 30 fois plus courte. Par conséquent, le volume interne (ou volume mort V_m) de la colonne est plus faible et, *in fine*, les durées d'analyse plus courtes. Cependant, cela s'accompagne d'une efficacité totale limitée de la colonne, étant donné que le nombre total de plateaux théoriques d'une colonne est proportionnel à sa longueur totale. Le défi de la miniaturisation des colonnes de chromatographie en phase gazeuse est donc d'obtenir, sur des longueurs limitées à 1 ou 2 mètres, des performances chromatographiques comparables à celles obtenues avec des colonnes capillaires conventionnelles mesurant entre 30 et 60 mètres. Cette contrainte de longueur courte inhérente aux microcolonnes sur puce impose ainsi d'optimiser trois paramètres différents :

- les distances de diffusion doivent être réduites afin de favoriser la cinétique des échanges, ce qui est généralement obtenu *via* une diminution de la section interne des microcolonnes ;

- le système d'injection doit être optimisé de manière à minimiser l'élargissement des pics chromatographiques dû aux volumes extra-colonnes ;
 - enfin, il est nécessaire de mettre au point de nouvelles phases stationnaires apportant suffisamment de rétention, de sélectivité, et bien sûr, d'efficacité.

Parmi ces trois paramètres, le développement de nouvelles phases stationnaires, performantes et adaptées aux spécificités des microcolonnes sur puce représente aujourd'hui le principal verrou technologique qui limite leur développement. Pour lever ce verrou technologique, deux différentes approches ont été développées au sein du LSABM, l'une mettant en jeu des phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique, et l'autre des phases stationnaires monolithiques synthétisées par voie sol-gel [3-7].

Vers des phases stationnaires performantes et adaptées aux spécificités des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce

Différentes techniques peuvent être utilisées pour le dépôt de phases stationnaires au sein de microcanaux.

Les techniques classiques de dépôt statique ou dynamique, habituellement utilisées pour les colonnes conventionnelles, peuvent être mises à profit afin de déposer des films liquides de phase stationnaire au sein de microcanaux, tels que des films de polydiméthylsiloxane (PDMS). Ces techniques consistent en la dissolution de la phase stationnaire dans un solvant, suivi du remplissage du microcanal par la solution, puis de l'évaporation du solvant. Cependant, dans le cas des microcolonnes sur puce, il a été montré que ces techniques ne permettaient pas de contrôler l'épaisseur du film de phase stationnaire déposé, en raison de la section interne non circulaire des microcanaux [8]. Cela se caractérise, d'une part, par une dégradation des performances chromatographiques en raison de problèmes d'homogénéité du film de phase stationnaire le long du microcanal, et d'autre

part, par une variabilité des performances chromatographiques d'une microcolonne à l'autre. Par ailleurs, les films de phase stationnaire liquide d'épaisseur conventionnelle sont généralement trop peu rétentifs vis-à-vis des composés très volatils. La séparation de tels composés est alors uniquement possible en refroidissant la colonne en dessous de la température ambiante et/ou en augmentant sa longueur, ce qui est préjudiciable à l'obtention d'analyses ultra-rapides. Quant aux films plus épais de phase stationnaire liquide, leur faible efficacité est rédhibitoire pour pouvoir envisager leur utilisation dans des microcolonnes qui sont nécessairement courtes. C'est ainsi que le choix des phases stationnaires solides s'impose pour l'analyse des composés très volatils, en raison des valeurs de rétention et de sélectivité plus élevées de ces dernières en comparaison des phases stationnaires liquides.

Il serait par ailleurs souhaitable que le procédé de dépôt de la phase stationnaire au sein de microcanaux soit compatible avec les contraintes de la fabrication en salle blanche, de manière à aboutir à un procédé de fabrication de microcolonnes qui soit entièrement collectif, un même substrat de silicium servant alors de support à la réalisation de plusieurs microcolonnes. En fin de procédé, ce substrat est divisé en plusieurs puces, chaque puce correspondant à une microcolonne.

Phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique

La première approche a consisté à recourir à un procédé de dépôt physique en phase vapeur (PVD, pour « physical vapor deposition » en anglais), précédemment développé dans le domaine de la microélectronique : la pulvérisation cathodique. C'est la première fois que ce procédé de dépôt de couche mince est mis en œuvre pour déposer des phases stationnaires solides sur les parois internes de microcanaux (figure 1a) [3-5].

Le principe de la pulvérisation cathodique réside dans la création d'une décharge lumineuse entre deux électrodes. Cette décharge, réalisée sous vide (1-50 mTorr), permet la

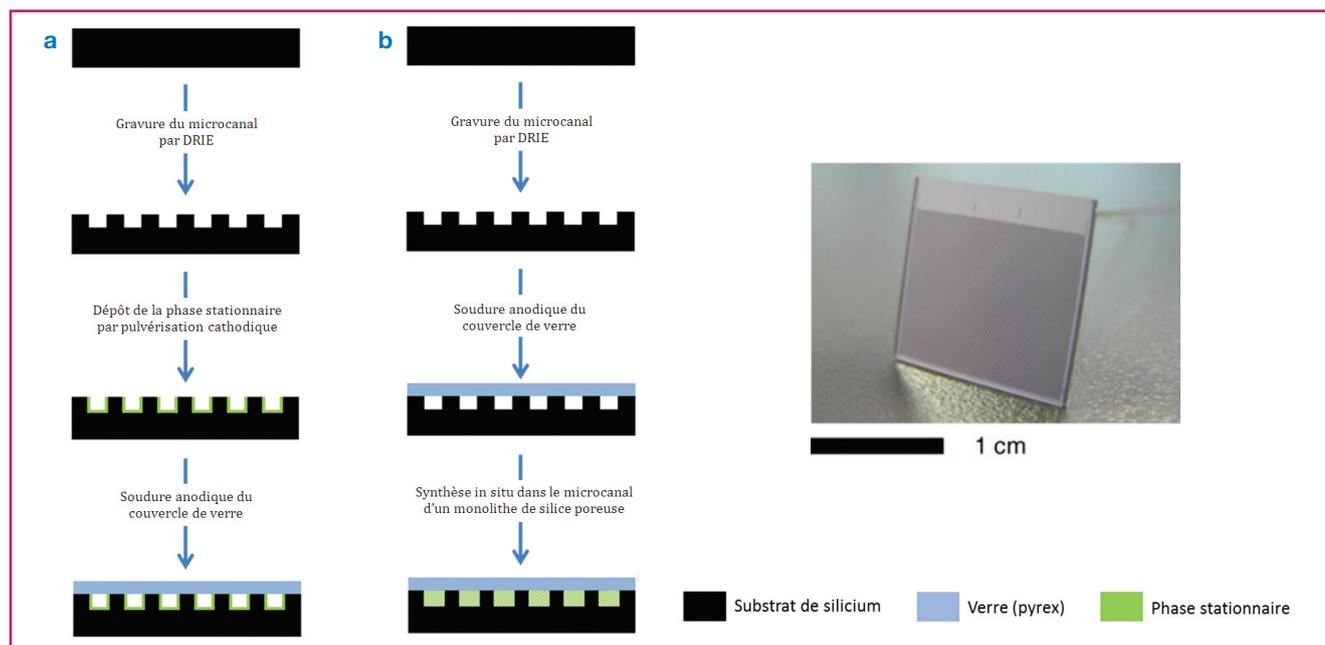


Figure 1 - Procédés de fabrication des microcolonnes sur puce de silicium intégrant des phases stationnaires (a) pulvérisées et (b) monolithiques. Reproduit avec autorisation de [3-4].

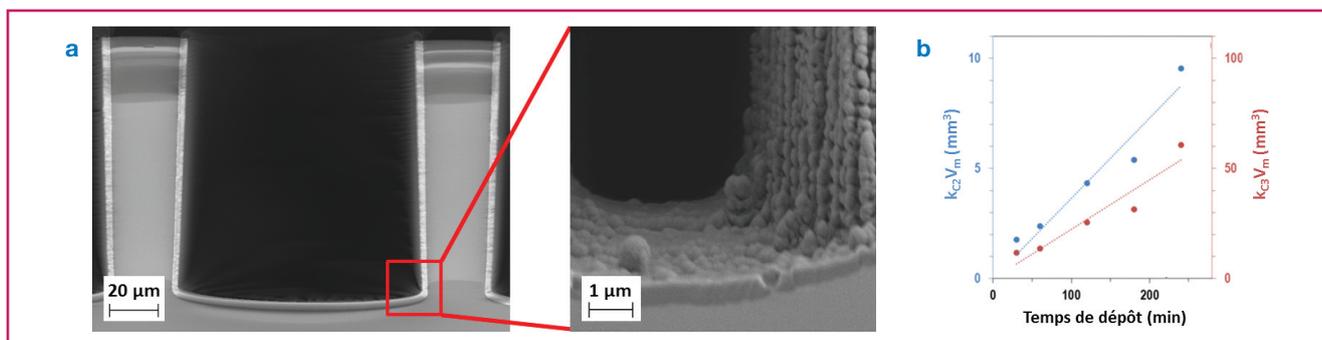


Figure 2 - a) Images de microscopie électronique à balayage de la section interne d'un microcanal de 100 µm x 100 µm dont les parois internes sont recouvertes d'une couche de 3 µm d'épaisseur de silice pulvérisée en tant que phase stationnaire ; b) évolution du facteur de rétention (k) en fonction de la durée de dépôt (i.e. en fonction de l'épaisseur de la couche de phase stationnaire pulvérisée). Reproduit avec autorisation de [3].

création d'un plasma composé de particules chargées (électrons, ions, photons) et neutres (atomes). Le champ électrique engendré par la différence de potentiel induit un mouvement des particules chargées positivement du plasma qui sont attirées par la cathode (cible) et entrent en collision avec cette dernière, ce qui aboutit à un transfert d'énergie cinétique et de quantité de mouvement. Ce bombardement provoque ainsi la pulvérisation d'atomes ou d'agrégats d'atomes de la cible qui vont se condenser sur le substrat, de manière à former un dépôt sous forme de couche mince. Dans notre cas, la cible correspond au matériau solide à déposer, c'est-à-dire la phase stationnaire solide, le substrat correspond au « wafer » de silicium, et le gaz plasmagène utilisé est l'argon.

Ce procédé plasma est habituellement utilisé en micro-électronique pour le dépôt de couches minces métalliques non poreuses. Cependant, une phase stationnaire solide utilisée en chromatographie en phase gazeuse doit nécessairement présenter une certaine porosité, ce qui permet d'accroître sa surface spécifique, et donc les interactions qu'elle peut développer avec les composés gazeux à séparer (interactions de type adsorption gaz-solide). En se basant sur le diagramme de Thornton – représentation graphique mettant en évidence l'influence de la pression du gaz plasmagène dans l'enceinte sous vide et de la température du substrat sur la morphologie de la couche mince déposée –, les paramètres de dépôt ont été optimisés afin d'obtenir des couches minces poreuses de phase stationnaire. La morphologie et la microstructure des matériaux ainsi déposés ont révélé une certaine porosité (figure 2a) qui a été confirmée chromatographiquement (figure 2b). En effet, il a été montré qu'une augmentation de l'épaisseur de la couche de phase stationnaire déposée au sein des microcanaux – par augmentation de la durée de dépôt – entraînait une augmentation du facteur de rétention (k).

Plusieurs phases stationnaires solides, telles que la silice, l'alumine, le graphite, le dioxyde de titane ou encore le dioxyde de magnésium, ont ainsi été déposées par pulvérisation cathodique, de manière à obtenir des microcolonnes capillaires caractérisées par des épaisseurs de phase stationnaire allant de 0,1 à 5 µm environ. Par la suite, ces microcolonnes ont été évaluées chromatographiquement [3-4]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la silice pulvérisée, avec des microcolonnes présentant des efficacités de l'ordre de 2 600 plateaux théoriques par mètre (soluté : éthane). Le graphite pulvérisé, qui est plus rétentif que la silice pulvérisée, a, quant à lui, montré un intérêt pour des séparations à hautes températures ($T \sim 100$ °C) (figure 3a).

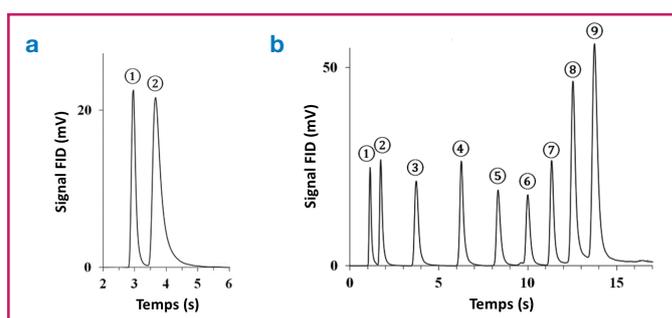


Figure 3 - (a) Séparation méthane (1)-éthane (2) à haute température et en régime isotherme ($T = 100$ °C) obtenue avec une microcolonne sur puce de silicium (2,2 m x 100 µm x 100 µm) contenant du graphite pulvérisé (épaisseur : 2,5 µm) ; (b) séparation ultra-rapide en programmation de température (de 15 °C à 200 °C – 15 °C/s) d'un mélange d'alcane linéaires inférieurs au décane obtenue avec une microcolonne sur puce de silicium (2,2 m x 100 µm x 100 µm) contenant de la silice pulvérisée (épaisseur : 3,0 µm). Composés : méthane (1), éthane (2), propane (3), *n*-butane (4), *n*-pentane (5), *n*-hexane (6), *n*-heptane (7), *n*-octane (8), *n*-nonane (9). Reproduit avec autorisation de [4].

Par la suite, les performances des microcolonnes sur puce contenant des phases stationnaires solides pulvérisées ont été améliorées en termes de rapidité d'analyse. Pour ce faire, un système de gestion thermique autorisant des gradients a été intégré directement sur la puce de silicium, de manière à pouvoir chauffer et refroidir cette dernière. Le chauffage de la microcolonne permet de diminuer le facteur de rétention (k) des composés les plus retenus, en diminuant le coefficient de distribution (K) des composés entre la phase stationnaire de la colonne et le gaz vecteur. Ainsi, les composés les plus retenus sont élués plus rapidement, ce qui permet de diminuer le temps de séparation. Le système de chauffage était constitué de deux résistances chauffantes et d'une résistance de mesure de température en platine (RTD, pour « resistance temperature detector » en anglais). Le système de refroidissement était constitué d'un module à effet Peltier. Des rampes de montée en température très rapides ont pu être ainsi obtenues, jusqu'à 20 °C/s, tout en restant linéaires (figure 4). Ces vitesses de montée en température sont presque vingt fois supérieures à ce qu'il est possible d'obtenir avec les fours équipant les instruments conventionnels de chromatographie en phase gazeuse, ces derniers étant limités par leur grande inertie thermique. Ainsi, en permettant des montées en température très rapides par un chauffage résistif direct de la puce, ces microcolonnes contenant des phases stationnaires solides pulvérisées ont permis d'obtenir des séparations

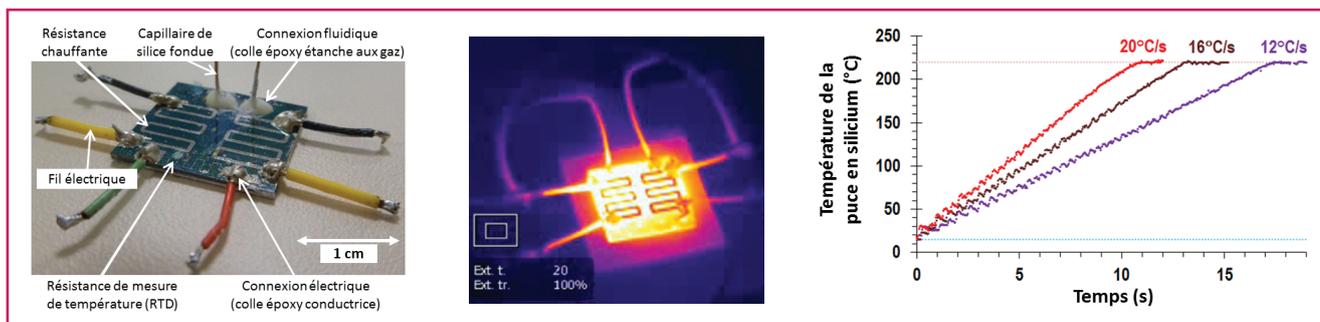


Figure 4 - Système de chauffage autorisant des montées en température ultra-rapides par un chauffage résistif direct de la microcolonne sur puce de silicium. Reproduit avec autorisation de [4].

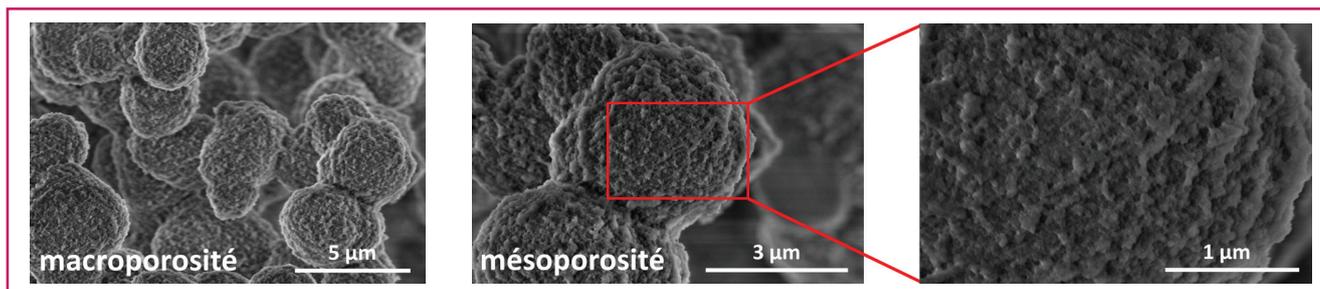


Figure 5 - Images de microscopie électronique à balayage d'un monolithe de silice synthétisé *in situ* dans un microcanal et présentant une porosité double ou hiérarchisée (macro- et mésoporosité).

ultra-rapides. Par exemple, un mélange d'alcane linéaires inférieurs à l'hexane a pu être séparé en moins de dix secondes, alors qu'un mélange d'alcane linéaires inférieurs au décane a pu être séparé en moins de quinze secondes (figure 3b) [4]. En plus de permettre des séparations à l'échelle de quelques secondes, ce système de chauffage résistif permet de s'affranchir du volume d'un four conventionnel tout en nécessitant moins de puissance électrique, ce qui représente donc un avantage en termes de portabilité et d'autonomie.

La fabrication de ces microcolonnes sur puce est, pour la première fois, entièrement basée sur des techniques issues du domaine de la microélectronique – que ce soit pour la gravure du microcanal (par DRIE), le dépôt de la phase stationnaire solide et des filaments résistifs (par pulvérisation cathodique) et le scellage silicium-verre (par soudure anodique) –, donc compatible avec les contraintes de la fabrication en salle blanche. D'un point de vue industriel, le procédé de fabrication de ces microcolonnes permet ainsi de profiter du même avantage que les procédés de fabrication de la microélectronique, à savoir un caractère entièrement collectif. Cette fabrication à grande échelle permet ainsi d'assurer une grande reproductibilité et des coûts unitaires de production limités.

Phases stationnaires monolithiques

La deuxième approche a consisté à développer des matériaux poreux monolithiques à base de silice, par chimie douce. L'avantage de ces matériaux, en termes de procédé d'insertion au sein de microcanaux, provient de leur procédé de synthèse. En effet, ces matériaux sont élaborés par un procédé sol-gel, ce qui permet leur synthèse *in situ* dans les microcanaux. On aboutit alors à des microcolonnes sur puce dont le volume intérieur est entièrement rempli par un matériau poreux silicique de structure monolithique, c'est-à-dire continue (en un seul bloc, une seule pièce) (figure 1b).

Dans le domaine de la chimie analytique, les monolithes de silice ont initialement été développés pour des applications en tant que phase stationnaire pour la chromatographie en phase liquide. Les travaux pionniers réalisés par Tanaka *et coll.* au sein du Kyoto Institute of Technology font état de la synthèse de monolithes de silice par procédé sol-gel à partir : d'un précurseur inorganique qui est une solution d'alcates de silicium, l'orthosilicate de tétraméthyle $[\text{Si}(\text{OME})_4]$ (TMOS, pour « tetramethyl orthosilicate » en anglais) ; d'un agent de séparation de phase ou porogène organique, le polyéthylène glycol (PEG) ; d'un solvant, l'eau ; et d'un catalyseur acide, l'acide acétique [9]. Des réactions d'hydrolyse et de polycondensation du précurseur inorganique permettent alors d'obtenir un matériau solide, constitué d'un squelette interconnecté et continu de silice amorphe, à travers duquel se trouve des chemins d'écoulement (« flow paths » ou « through-pores » en anglais).

Afin de pouvoir étendre le champ d'application des monolithes de silice en tant que phase stationnaire pour la chromatographie en phase gazeuse, l'influence des paramètres de synthèse sur la structure tridimensionnelle finale du matériau a été étudiée. Le ratio des réactifs utilisés au cours du procédé sol-gel a pu être optimisé, de manière à obtenir un monolithe de silice dont la structure macroporeuse, et donc la perméabilité, était compatible avec les écoulements gazeux (figure 5) [6]. Les phases stationnaires de silice monolithique ainsi obtenues présentaient une perméabilité améliorée aux gaz, ce qui a permis d'obtenir, pour la première fois, des séparations en chromatographie en phase gazeuse à des pressions conventionnelles en tête de colonne, c'est-à-dire à des pressions couramment délivrées par les instruments classiques de chromatographie en phase gazeuse ($P_{\text{in}} < 10$ bar). Ces résultats diffèrent significativement de ceux précédemment reportés par Kurganov *et coll.* concernant des phases stationnaires de silice monolithique nécessitant des hautes pressions en tête de colonne ($P_{\text{in}} \sim 80$ bar) [10]. Pour atteindre de telles pressions, une

Le premier « microsystème d'analyse totale » : un microchromatographe en phase gazeuse sur puce de silicium

Les « systèmes miniaturisés d'analyse chimique totale » ou « microsystèmes d'analyse totale » (μ TAS, pour « micro total analysis system » en anglais) correspondent à des dispositifs intégrés qui rassemblent sur une puce l'intégralité de la chaîne d'analyse, de l'introduction de l'échantillon brut à la lecture du résultat de l'analyse. C'est en 1990 que ce concept de « μ TAS » a été rationalisé par Manz *et coll.* [a]. C'est cependant au cours de sa thèse de doctorat, menée conjointement entre Stanford University et la NASA et soutenue en 1975, que S.C. Terry a développé ce que l'on peut considérer comme le premier « microsystème d'analyse totale » [b-d], soit quinze ans avant la rationalisation du concept par Manz *et coll.*

Ce microsystème consistait en un dispositif miniaturisé complet d'analyse de gaz, par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les trois principaux éléments composant le microchromatographe en phase gazeuse furent intégrés sur un même substrat de silicium (« wafer » en anglais) de 5 cm de diamètre et 200 μ m d'épaisseur, à savoir : une vanne d'injection, une colonne capillaire et un détecteur à conductivité thermique (figure A). L'intégration de ces éléments sur un même substrat de silicium fut permise par l'utilisation de techniques de microfabrication habituellement utilisées dans le domaine des semi-conducteurs (photolithographie, oxydation, gravure chimique, etc.).

Le système d'injection était constitué d'une vanne microfabriquée à actionneur solénoïde, comportant un diaphragme en nickel. Cette vanne d'injection permettait de délivrer des impulsions d'échantillon brèves (de l'ordre de la milliseconde) et de faibles volumes (de l'ordre du nanolitre), ce qui est indispensable lorsque l'on utilise des colonnes miniaturisées qui sont, de fait, des colonnes plus courtes et donc de volume interne plus faible que les colonnes conventionnelles. Le volume interne des systèmes d'injection conventionnels est trop important en regard du faible volume interne des colonnes miniaturisées. Ainsi, le fait de miniaturiser le système d'injection permettait de minimiser le volume interne associé, d'où une minimisation de l'élargissement des pics chromatographiques dû aux volumes extra-colonne. Le système miniaturisé de CPG développé par Terry *et coll.* permettait ainsi d'obtenir un pic dont la largeur n'était que de 2 ms, dans le cas d'un composé non retenu (l'azote). Le détecteur à conductivité thermique microfabriqué était constitué, quant à lui, d'une résistance en nickel, et possédait une constante de temps très rapide (de l'ordre de la milliseconde) compte tenu de la finesse des pics à détecter. De plus, le détecteur possédait une grande sensibilité, ce qui permettait d'analyser des composés à l'état de trace (limite de détection de l'ordre de 10 ppm).

La colonne capillaire microfabriquée était constituée d'un canal en spirale circulaire de 1,5 m de longueur, gravé dans le substrat de silicium. Ce canal, de section interne rectangulaire, mesurait 200 μ m de large et 30 μ m de profondeur. Fonctionnalisée avec un film liquide de phase stationnaire commerciale non polaire de type PDMS (OV-101), à l'aide d'une technique de dépôt conventionnelle, cette microcolonne capillaire présentait une efficacité de l'ordre de 1 500 plateaux théoriques par mètre (soluté : *n*-heptane). En utilisant de l'hélium en tant que gaz vecteur, le microsystème était ainsi capable de séparer une dizaine de composés en moins de 10 secondes à température ambiante ($T \sim 23\text{-}27^\circ\text{C}$) (figure B). La qualité des séparations obtenues, et en particulier leur rapidité, est d'autant plus frappante que le but premier du travail de Terry *et coll.* n'était pas la recherche d'une analyse rapide, mais plutôt la miniaturisation requise par les projets d'exploration spatiale. Des séparations d'alcane composés de cinq à sept atomes de carbone, d'hydrocarbures chlorés (chloroforme, dichlorométhane, trichloroéthane, trichloréthylène) et aromatiques (toluène) furent ainsi démontrées. La séparation de composés très volatils, telle que la séparation du méthane et de l'éthane, ne fut néanmoins pas

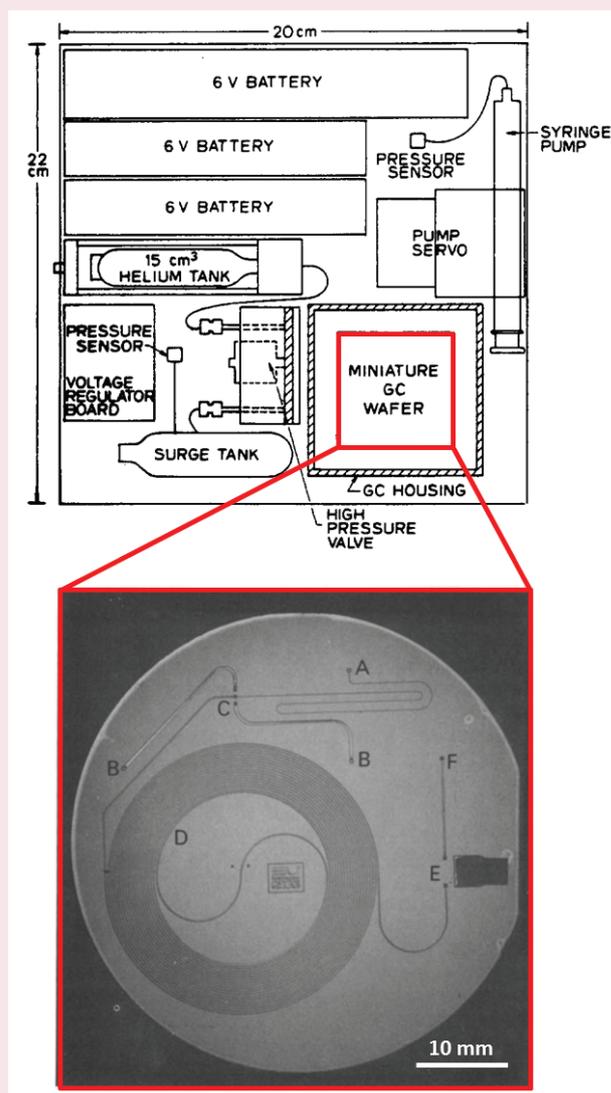


Figure A - Architecture du premier microchromatographe en phase gazeuse et photographie du substrat de silicium (diamètre : 5 cm ; épaisseur : 200 μ m) intégrant un orifice d'entrée de gaz vecteur (A), des orifices d'entrée et de sortie de l'échantillon (B), une vanne d'injection solénoïde (C), une colonne capillaire (D), un détecteur à conductivité thermique (E) et un orifice de sortie vers l'atmosphère (F). Reproduit avec autorisation de [d].

reportée. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que, même à température ambiante, la géométrie de la colonne, et notamment sa longueur, ainsi que l'épaisseur et la nature de sa phase stationnaire ne permettaient pas de telles séparations.

Le système miniaturisé complet présentait des dimensions de 22 x 20 x 10 cm (L x l x h) pour un poids de 2,8 kg, et comprenait différents composants électroniques, des systèmes de régulation, des pompes, des batteries et un réservoir de 15 cm³ d'hélium utilisé en tant que gaz vecteur (figure A). Cela représentait une réduction de la taille globale du système d'analyse d'un facteur 3 en comparaison des instruments conventionnels de laboratoire.

Ce travail avant-gardiste de Terry *et coll.* venait de donner naissance au premier chromatographe en phase gazeuse sur puce (« GC-on-chip » en anglais), où l'injecteur, la colonne et le détecteur étaient intégrés sur un même substrat de silicium. Ce système

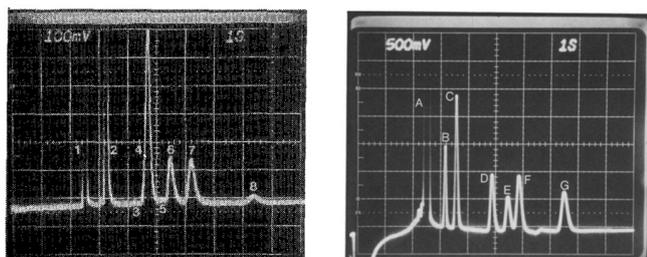


Figure B - Exemples de séparations rapides obtenues à l'aide du premier microchromatographe en phase gazeuse sur puce de silicium. Phase stationnaire : OV-101. Composés : azote (1), *n*-pentane (2), 3-méthylpentane (3), *n*-hexane et trichlorométhane (4), 2,4-diméthylpentane (5), 1,1,1-trichloroéthane (6), cyclohexane (7), *n*-heptane (8) ; azote (A), *n*-pentane (B), dichlorométhane (C), trichlorométhane (D), 1,1,1-trichloroéthane (E), trichloréthylène (F), toluène (G). Reproduit avec autorisation de [c-d].

miniaturisé d'analyse, en plus d'être portable et autonome, permettait des séparations rapides, ce qui présentait un intérêt majeur pour de nombreuses applications, notamment dans le domaine environnemental et spatial. Un nouveau champ de recherche venait de voir le jour, celui de la micro-chromatographie en phase gazeuse.

- [a] Manz A., Graber N., Widmer H.M., Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing, *Sens. Actuators B Chem.*, **1990**, 1, p. 244, doi:10.1016/0925-4005(90)80209-1.
- [b] Terry S.C., *A gas chromatography system fabricated on a silicon wafer using integrated circuit technology*, PhD dissertation, Stanford University. Also published as Stanford Electronics Laboratories/NASA Technical Report N° 4603-1, **1975**, p. 1-128.
- [c] Terry S.C., Jerman J.H., Angell J.B., A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer, *IEEE Trans. Electron Devices*, **1979**, 26, p. 1880, doi:10.1109/T-ED.1979.19791.
- [d] Jerman J.H., Terry S.C., A miniature gas chromatograph for atmospheric monitoring, *Environ. Int.*, **1981**, 5, p. 77, doi:10.1016/0160-4120(81)90126-4.

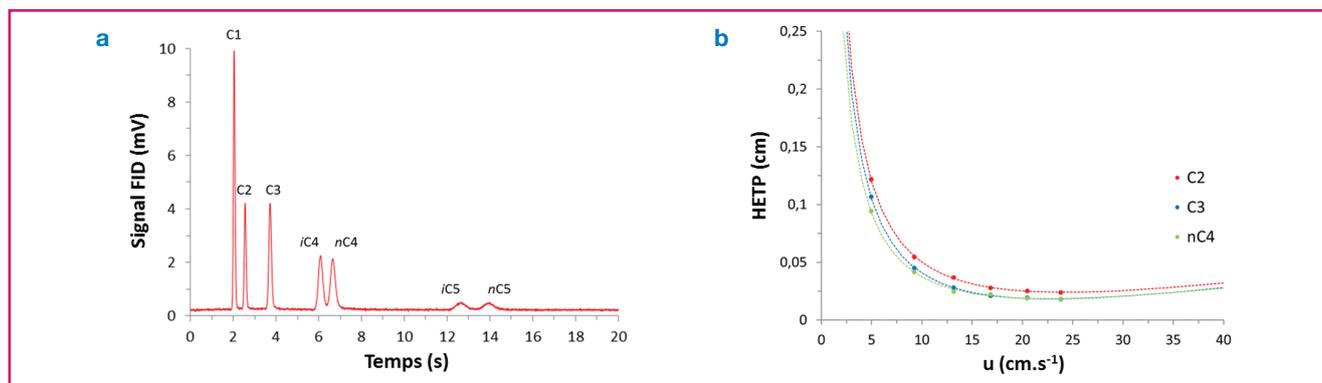


Figure 6 - (a) Séparation ultra-rapide à haute température et en régime isotherme ($T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) d'un mélange d'alcane légers inférieurs à l'hexane obtenue sur une microcolonne sur puce de silicium comportant un monolithe de silice poreuse en tant que phase stationnaire ; (b) courbes de Van Deemter montrant l'évolution de la hauteur équivalente à un plateau théorique (HETP) en fonction de la vitesse linéaire du gaz vecteur (u) pour plusieurs alcanes légers.

modification du chromatographe était nécessaire, ce qui peut notamment expliquer l'intérêt marginal accordé jusqu'à aux phases stationnaires monolithiques en chromatographie en phase gazeuse.

Par la suite, la structure mésoporeuse des monolithes de silice, et donc leur physico-chimie de surface, a été optimisée, tout en conservant leur structure macroporeuse (figure 5). Pour ce faire, différents traitements post-synthèse ont été développés [7] et ont permis une amélioration significative des performances chromatographiques des microcolonnes, avec notamment une augmentation de la rétention et de l'efficacité. Ainsi, ces microcolonnes contenant des phases stationnaires solides monolithiques ont permis d'obtenir des séparations ultra-rapides, notamment en utilisant de l'air en tant que gaz vecteur. Un mélange d'alcane légers inférieurs à l'hexane comprenant plusieurs isomères a pu par exemple être séparé en moins de quinze secondes (figure 6). En raison de la rétention élevée du monolithe de silice, ces séparations ont pu être effectuées en régime isotherme et à haute température ($T > 100\text{ }^{\circ}\text{C}$), en utilisant des microcolonnes courtes ($< 1\text{ m}$). Dans le cas d'analyses cyclées (en continu), il peut être intéressant de réaliser les séparations chromatographiques en régime isotherme plutôt qu'en programmation de température car il n'est alors plus nécessaire de refroidir la colonne entre deux analyses. Le temps de cycle (durée entre deux injections) est ainsi diminué, ce qui est particulièrement avantageux pour l'analyse à haut débit, et notamment pour le contrôle en continu de procédés industriels.

Dans le domaine des phases stationnaires solides (adsorbants), le développement de ces microcolonnes monolithiques sur puce peut être considéré comme la seule vraie alternative aux colonnes conventionnelles, que ce soit des colonnes remplies ou des colonnes capillaires (PLOT, pour « porous layer open tubular » en anglais). En effet, de par leur structure unique à porosité hiérarchisée, ces phases stationnaires monolithiques présentent, d'une part, une perméabilité plus élevée que les colonnes remplies, et d'autre part, une rétention et une capacités supérieures aux colonnes capillaires PLOT, tout en ayant une efficacité similaire.

Conclusion

Deux approches différentes ont été développées afin de fonctionnaliser avec des phases stationnaires solides – originales et performantes – des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce de silicium. D'une part, la pulvérisation cathodique a permis le dépôt de couches minces de différents matériaux poreux sur les parois internes de microcanaux, selon un procédé entièrement compatible avec les contraintes et avantages de la fabrication en salle blanche, donc collectif. Grâce à l'apport d'un chauffage résistif direct de la microcolonne autorisant des montées en température ultra-rapides, des séparations d'alcane ont pu être obtenues en quelques secondes. D'autre part, il a été démontré l'intérêt de la silice, sous forme de monolithe poreux, en tant que phase stationnaire dans des microcolonnes

sur puce. Obtenus par un procédé sol-gel autorisant leur synthèse directement dans les microcanaux, ces matériaux monolithiques combinent une macroporosité et une surface spécifique élevées. Ces propriétés structurales et texturales confèrent au matériau monolithique une perméabilité aux gaz permettant des séparations rapides à des pressions conventionnelles en tête de microcolonne, et une rétention élevée autorisant des séparations de composés très volatils à haute température et en régime isotherme. *In fine*, les microcolonnes sur puce développées pourraient être associées à un microinjecteur et un microdétecteur de manière à former un système miniaturisé complet de microchromatographie en phase gazeuse sur puce, avec notamment des applications pour de l'analyse en continu et à haut débit, ou en environnement extrême (haute température, etc.).

Références

- [1] Terry S.C., *A gas chromatography system fabricated on a silicon wafer using integrated circuit technology*, PhD dissertation, Stanford University. Also published as Stanford Electronics Laboratories/NASA Technical Report N° 4603-1, **1975**, p. 1-128.
- [2] Defforge T., Song X., Gautier G., Tillocher T., Dussart R., Kouassi S., Tran-Van F., Scalping removal on DRIE via using low concentrated alkaline solutions at low temperature, *Sens. Actuators Phys.*, **2011**, *170*, p. 114, doi:10.1016/j.sna.2011.05.028.
- [3] Vial J., Thiébaud D., Marty F., Guibal P., Haudebourg R., Nachev K., Danaie K., Bourlon B., Silica sputtering as a novel collective stationary phase deposition for microelectromechanical system gas chromatography column: feasibility and first separations, *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, p. 3262, doi:10.1016/j.chroma.2010.12.035.
- [4] Haudebourg R., Vial J., Thiébaud D., Danaie K., Breviere J., Sassiati P., Azzouz I., Bourlon B., Temperature-programmed sputtered micromachined gas chromatography columns: an approach to fast separations in oilfield applications, *Anal. Chem.*, **2013**, *85*, p. 114, doi:10.1021/ac3022136.
- [5] Fleury J., Haudebourg R., Vial J., Thiébaud D., Sassiati P., Danaie K., Breviere J., Towards innovative micro machined gas chromatography columns for oilfield applications, in *Proc. 38th Int. Symp. Capill. Chromatogr. 11th GCxGC Symp.*, Riva del Garda, Italie, **2014**.
- [6] Azzouz I., Essoussi A., Fleury J., Haudebourg R., Thiébaud D., Vial J., Feasibility of the preparation of silica monoliths for gas chromatography: fast separation of light hydrocarbons, *J. Chromatogr. A*, **2015**, *1383*, p. 127, doi:10.1016/j.chroma.2015.01.012.
- [7] Fleury J., Thiébaud D., Vial J., Monolithic column-on-a-chip for ultra-fast gas chromatography, in *Proc. 19th Int. Conf. Miniaturized Syst. Chem. Life Sci. - MicroTAS 2015*, Gyeongju, Corée, **2015**.
- [8] Progent F., Ricoul F., Evaluation of film thickness of stationary phase and loading capacity of microfabricated GC columns, in *Proc. 38th Int. Symp. Capill. Chromatogr. 11th GCxGC Symp.*, Riva del Garda, Italie, **2014**.
- [9] Ishizuka N., Minakuchi H., Nakanishi K., Soga N., Nagayama H., Hosoya K., Tanaka N., Performance of a monolithic silica column in a capillary under pressure-driven and electrodriven conditions, *Anal. Chem.*, **2000**, *72*, p. 1275, doi:10.1021/ac990942q.
- [10] Korolev A.A., Shiryayeva V.E., Popova T.P., Kurganov A.A., Fast separation of light hydrocarbons by gas chromatography on monolithic capillary columns based on silica gel, *J. Anal. Chem.*, **2007**, *62*, p. 313, doi:10.1134/S106193480704003X.



J.P. Fleury



D. Thiébaud



J. Vial

Joachim Pragash Fleury (*auteur correspondant*) est doctorant à l'ESPCI Paris*. Ses travaux portent sur le développement de phases stationnaires monolithiques pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée ultra-rapide. Ingénieur diplômé de l'ESPCI Paris, il est spécialisé en sciences analytiques et en sciences des matériaux (chimie inorganique, matériaux poreux, physico-chimie des surfaces, adsorption). **Didier Thiébaud** est directeur de recherche au CNRS au LSABM, UMR Chimie Biologie et Innovation de l'ESPCI Paris*. Son activité de recherche concerne les techniques séparatives, en particulier SFC, GC, LC, leurs versions multidimensionnelles (GCxGC, LCxLC et SFCxSFC) et miniaturisées (GC sur puce). Ancien président de l'Association francophone des sciences séparatives (AfSep), il est membre de l'Académie nationale de pharmacie et président de l'EuSSS (European Society for Separation Science).

Jérôme Vial est maître de conférences à l'ESPCI Paris*. Ses activités de recherche combinent les réflexions sur les mécanismes chromatographiques et la chimométrie. Il travaille depuis 2010 sur les nouvelles phases stationnaires pour la chromatographie sur puce.

* Laboratoire Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM), UMR CBI 8231, CNRS, ESPCI Paris, PSL Research University, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.
Courriel : joachim.fleury@espci.fr

45
Sc
21Culture
sciencesChimie

Site de ressources en Chimie pour les enseignants



Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des
CHERCHEURS

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions
scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>