

Titre: Title:	Déposition d'un revêtement organique par voie photochimique sur des particules employées dans le contrôle qualité des médicaments injectables
Auteur: Author:	Vickie Labonté
Date:	2016
Type:	Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis
Référence: Citation:	Labonté, V. (2016). Déposition d'un revêtement organique par voie photochimique sur des particules employées dans le contrôle qualité des médicaments injectables [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. https://publications.polymtl.ca/2105/

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/2105/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Nick Virgilio, & Jason Robert Tavares
Advisors:

Programme: Génie chimique
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉPOSITION D'UN REVÊTEMENT ORGANIQUE PAR VOIE PHOTOCHIMIQUE SUR
DES PARTICULES EMPLOYÉES DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS
INJECTABLES

VICKIE LABONTÉ

DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE CHIMIQUE)

AVRIL 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

DÉPOSITION D'UN REVÊTEMENT ORGANIQUE PAR VOIE PHOTOHIMIQUE SUR DES
PARTICULES EMPLOYÉES DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS
INJECTABLES

présenté par : LABONTÉ Vickie

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. FRADETTE Louis, Ph. D., président

M. TAVARES Jason-Robert, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. VIRGILIO, Nick, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

Mme HEUZEY Marie-Claude, Ph.D., membre

DÉDICACE

À ma famille,

Ma plus grande richesse sur Terre après Dieu...

REMERCIEMENTS

Une très grande part de ma reconnaissance revient à mes parents, Rémi et Josée Labonté, pour m'avoir aimé, pour m'avoir encouragé à aller au bout de mon potentiel et pour s'être investis financièrement dans une grande portion de mes études.

À ma petite sœur Sophie Labonté, merci pour ton exemple. Tu vises l'excellence dans ce que tu entreprends. Ton acharnement au travail, ta sagesse et ton sens de la discipline sont tout autant de qualités qui font de toi une réelle source inspiration.

À mon amoureux Ludovic Rimbaud, merci de m'avoir fait une si grande place dans ton cœur. Tu ne sauras jamais assez à quel point ton amour et ton soutien font la différence dans ma vie.

Merci à toute l'équipe qui travaille au laboratoire d'ingénierie photochimique des surfaces. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler en votre compagnie. J'offre un merci particulier à Patricia Moraille, Josianne Lefebvre, Nathalie Tufenkji, Claire Cerclé, Pierre Ménard Tremblay et Mohini Ramkaran pour m'avoir prêté leurs instruments de caractérisation de surface et pour m'avoir enseigné comment les utiliser.

Merci à la Fondation Canadienne pour l'Innovation (FCI), au Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie au Canada (CRSNG) ainsi qu'à Mallinckrodt Pharmaceuticals pour le soutien financier que vous avez apporté au projet de recherche. Merci à Annie Lapointe et à Martin Ferrie, mes principaux contacts chez Mallinckrodt, pour le temps que vous avez investi dans le projet ainsi que pour vos commentaires constructifs.

Merci à mon codirecteur, Nick Virgilio. D'aussi loin que je me souvienne, tu t'es toujours montré grandement disponible pour répondre à chacune de mes petites questions et pour m'orienter sur des pistes de solution lorsque j'avais des soucis avec mon projet.

Merci aux membres du jury, de prendre le temps d'évaluer mon projet de recherche pour l'obtention du diplôme de maîtrise.

Merci à mon directeur de recherche, Jason Robert Tavares, pour ta disponibilité, pour ton encadrement irréprochable, pour tes critiques constructives et pour tous les nombreux encouragements que tu m'as si souvent prodigués tout au long de la maîtrise. J'ai vu combien tu te préoccupais des étudiants à ta charge, et j'ai adoré travailler sous ta supervision.

RÉSUMÉ

Après l'absorption orale, l'injection par intraveineuse est considérée comme étant la deuxième voie d'administration d'un médicament la plus importante. Afin de prévenir les incidents de granulomatose, d'embolie pulmonaire et d'occlusion veineuse chez le patient, le procédé d'inspection automatisée en place s'assure que chaque lot de médicaments injectables soit exempt de tout contaminant solide de diamètre supérieur à 50 µm. Afin de procéder à la qualification et à la validation périodique du système de détection, des billes standardisées de polystyrène-divinylbenzène (PS-DVB) de différentes tailles sont ajoutées à des seringues de contrôle dans le but d'imiter une contamination. La faible énergie de surface des billes standardisées conduit très souvent à l'adhésion irréversible des billes aux parois intérieures des seringues de contrôle, ce qui les empêche de bouger librement dans la solution. Comme le principe de la détection repose sur le mouvement des contaminants en suspension, le système d'inspection ne réussit pas à détecter les billes adhérées aux parois, et la validation du système est alors mise en échec. Ce problème majeur est à l'origine des nombreux remplacements des lots de seringues de contrôle, et comme ces derniers sont difficiles et coûteux à produire, l'industrie pharmaceutique accuse des pertes de temps et d'argent considérables pour ce qui devrait être qu'une simple étape de validation faite au jour le jour.

L'objectif principal du projet de recherche est de résoudre le problème d'adhésion en forçant les billes de PS-DVB à demeurer en suspension, de manière à assurer leur mouvement sous l'effet de l'agitation des seringues. L'adhésion relève des groupements fonctionnels de faible énergie du polystyrène, tels que les liaisons simples C-C, C-H et les noyaux aromatiques. Un greffage en surface de groupements oxygénés (cétone, éther, carboxylique, ester) par oligomérisation radicalaire serait un moyen efficace d'intégrer des effets de répulsion électrostatique entre les billes modifiées et la paroi des seringues. Dès lors que les effets électrostatiques dépasseraient en importance l'attraction de van der Waals entre le PS-DVB et la paroi, les billes seraient maintenues en suspension, et le système d'inspection serait alors en mesure de détecter leurs mouvements.

L'oligomérisation par déposition de vapeurs chimiques (CVD) est une technique de choix permettant de travailler en phase gazeuse. Cette méthode a l'avantage de simplifier le traitement des effluents et d'être aisément transposable à grande échelle. Le substrat à modifier en surface

est mis en contact avec des espèces chimiques actives ou « précurseurs ». Ces précurseurs sont activés grâce à une source d'énergie thermique, plasma ou lumineuse. Ils s'adsorbent ensuite sur le substrat et induisent l'oligomérisation radicalaire. La CVD photo-initiée (PICVD) est la forme de CVD la plus simple et la plus économique puisqu'elle ne requiert qu'un faible apport d'énergie, avec la lumière UV pour seule source d'activation de l'oligomérisation. De plus, comme l'apport d'énergie est restreint et les conditions d'opération sont plus douces, cette méthode favorise une meilleure rétention des groupements fonctionnels en surface. La principale contrainte de la PICVD est de trouver un initiateur efficace, polyvalent et photo-actif à des longueurs d'onde d'énergie raisonnable. Heureusement, le PS-DVB fournit ses propres radicaux libres pour amorcer l'oligomérisation radicalaire. Il suffit de l'exposer à la lumière UV d'une lampe germicide opérant à 253.7 nm.

Dans ce travail de recherche, la PICVD est utilisée en vue de greffer des groupements fonctionnels oxygénés sur des billes de PS-DVB de tailles comprises entre 100 et 500 µm. L'air, l'ozone et le gaz de synthèse furent évalués à tour de rôle en tant que précurseur. Pour chaque précurseur à l'étude, le protocole d'une fonctionnalisation optimale a été élaboré grâce aux résultats d'un plan d'expérience faisant varier les principaux paramètres de procédé. Des films de polystyrène furent caractérisés en surface avant et après le traitement par goniométrie, FTIR, XPS et AFM. Les résultats obtenus ont confirmé le greffage de groupements cétone, hydroxyle, carboxylique, éther et ester. Finalement, des mesures de potentiel zéta ainsi que des tests de dispersion indiquent que les billes de PS-DVB sont maintenues en suspension dans des seringues de contrôle après traitement, contrairement à celles qui n'ont pas été traitées. La solution au problème d'adhésion tel que présenté dans ce mémoire permettra à l'industrie pharmaceutique de rencontrer les standards élevés de contrôle qualité tout en réalisant des économies considérables de temps et d'argent. Cette solution serait également transposable à toutes les autres industries rencontrant des problèmes d'adhésion de particules. La principale recommandation pour des travaux futurs consiste à étendre la fonctionnalisation à des contaminants réels couramment rencontrés en industrie, en vue de produire des lots de seringues de contrôle qui seront non seulement de qualité optimale, mais qui seront également plus représentatifs de la réalité.

ABSTRACT

After oral absorption, intravenous injection is considered to be the second most important administration path to administer a medicine. In order to prevent incidents of granulomatosis, pulmonary emboli and venous occlusions with the patient, the automated inspection process in place makes sure that each batch of injectable medicine is free of solid contaminants with diameter exceeding 100 µm. For qualification and periodical validation of the detection system, standardized polystyrene divinylbenzene (PS-DVB) beads of different sizes are seeded inside control syringes to mimic contamination. The low surface energy of the PS-DVB frequently leads to the beads' irreversible adhesion to the inner wall of the container, which prevents them from moving freely inside the solution. As the detection principle relies on contaminant motion inside a suspension, the inspection system is unable to detect adhered beads, and the validation of the system fails. This major issue leads to the frequent replacement of control syringe sets, and since they are difficult and costly to produce, the pharmaceutical industry incurs important losses of both time and money for what should be a simple day-to-day validation step.

The main goal of this project is to solve this issue by forcing the PS-DVB beads to stay in suspension, so their motion is ensured inside a control syringe subjected to agitation. Adhesion is due to the low energy functional groups of the polystyrene, such as the C-C and C-H simple bonds and the aromatic rings. Surface grafting of oxygenated groups (ketone, ether, carboxylic, ester) by free radical polymerization would be an efficient way to integrate electrostatic and steric repulsion effects between the treated beads and the syringe walls. Once the electrostatic and steric repulsion effects overcome the van der Waals attraction effect between the PS-DVB and the wall, the beads would repulse the inner wall and be kept in suspension. The inspection system would then be able to retrace their motion.

Polymerization by chemical vapor deposition (CVD) is a useful technique to treat surfaces in gas phase. This method has the advantages of simplifying downstream treatment and being transposable to higher scales. The substrate to be surface modified is brought into close contact with active chemical species or “precursors”. These precursors are activated thanks to a thermal, plasma or luminous energy source. They further adsorb to the substrate and enable the free radical polymerization process. Photo-initiated CVD (PICVD) is the most simple and economical CVD form, as it only requires a low energy input, with UV light being the only polymerization

activation source. Moreover, since the energy input is low and the operational conditions are smooth, this method favors a better retention of the grafted functional groups. The principal drawback of PICVD is to find a photo-active initiator that is efficient, versatile and able to absorb energy at reasonable wavelengths of UV light. Fortunately, PS-DVB provides its own free radicals to initiate free radical polymerization. It only needs to be exposed to the UV light of a germicidal lamp operating at 253.7 nm.

In the following work, PICVD is been used in order to graft oxygenated functional groups on PS-DVB beads of sizes ranged between 100 and 500 μm of diameter. Air, ozone and syngas were evaluated as precursors. For each of these, the optimal functionalization protocol was developed according to the results of an experimental plan varying the principal process parameters. Polystyrene films were characterized before and after treatment through goniometry, FTIR, XPS and AFM. Results confirmed the grafting of ketone, hydroxyl, carboxyl, ether and ester groups. Zeta potential calculations and dispersion tests finally indicated that PS-DVB beads were kept in suspension inside control syringes after treatment, contrary to untreated beads. The solution to the adhesion problem as presented in this thesis will allow the pharmaceutical industry to meet the high quality control standards while making a significant economy of both time and money. This solution is also transposable to any other industry facing particle adhesion issues. The principal recommendation for future work would be to extend the functionalization process to native contaminants commonly found in the industry. This will allow production of control syringe sets that would not only be of optimal quality, but which would also be more representative of reality.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT	VII
TABLE DES MATIÈRES	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES ANNEXES.....	XVII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Le contexte	1
1.2 La problématique.....	3
1.3 Définitions et concepts de base	4
1.4 Objectif principal du projet de recherche	6
1.5 Le plan du mémoire.....	7
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	9
2.1 Le comportement des particules en suspension	9
2.1.1 Le transport	9
2.1.2 Les forces d'interaction intermoléculaires	10
2.2 Fonctionnalisation de surface par le dépôt chimique en phase vapeur	22
2.2.1 Les avantages du dépôt chimique en phase vapeur.....	23
2.2.2 Fondements théoriques de la croissance des couches minces organiques	25
2.2.3 Les différentes méthodes d'initiation.....	27
2.2.4 Les paramètres de procédé	35

CHAPITRE 3 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES ET ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES.....	42
3.1 Objectifs spécifiques	42
3.2 Techniques de caractérisation de surface	45
3.2.1 Mesures d'angle de contact (goniométrie)	45
3.2.2 Calcul de l'énergie de surface	46
3.2.3 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR-ATR)	48
3.2.4 Spectroscopie de photoélectrons à rayons X (XPS).....	49
3.2.5 Microscopie à force atomique (AFM).....	50
3.2.6 Mesures de potentiel zéta	52
3.2.7 Stabilité de dispersion avec vieillissement accéléré.....	54
CHAPITRE 4 ARTICLE 1: GAS-PHASE SURFACE ENGINEERING OF POLYSTYRENE BEADS USED TO CHALLENGE AUTOMATED PARTICLES INSPECTION SYSTEMS.....	55
4.1 Introduction	55
4.2 Experimental Section	58
4.2.1 Materials	58
4.2.2 Preparation of Polystyrene films and PS-DVB beads	59
4.2.3 Surface functionalization in the PICVD reactor	59
4.2.4 Surface characterization of Polystyrene films.....	60
4.3 Results and Discussion.....	63
4.3.1 Syngas Treatment	63
4.3.2 DI Water Contact Angle Measurement in air on polystyrene films.....	63
4.3.3 Silicon/mineral oils Contact Angle Measurements	66
4.3.4 FTIR spectroscopy	67
4.3.5 X-Ray Photo-Electron Spectroscopy (XPS)	69

4.3.6	Atomic Force Spectroscopy (AFM)	71
4.3.7	Zeta Potential Meausrements	72
4.3.8	Proposed Reaction Mechanism	74
4.3.9	Dispersion Staility Testing of 100 µm, 200 µm and 500 µm PS-DVB beads	74
4.4	Conclusion.....	77
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE ET RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES.....		79
5.1	Synthèse des travaux	79
5.2	Limitations des travaux	80
5.2.1	L'influence encore inexpliquée du Fe(CO) ₅	80
5.2.2	La géométrie du réacteur et la disposition des échantillons.....	81
5.2.3	Agglomérations observées dans l'entreposage des billes traitées	82
5.2.4	Le nettoyage des parois intérieures des seringues est obligatoire	85
5.2.5	Paramètres du système d'inspection et du produit	87
5.3	Fonctionnalisation de surface appliquée sur des contaminants réels	88
5.3.1	Mise en contexte.....	88
5.3.2	Échantillonnage et caractérisation des contaminants réels	89
CHAPITRE 6 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS		91
BIBLIOGRAPHIE		93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1 : Classement des groupements fonctionnels selon leurs propriétés ¹⁷	4
Tableau 2-1 : L'influence de la pression sur le déplacement libre moyen ⁷⁷	38
Tableau 2-2 : Tableau récapitulatif sur l'influence des paramètres de procédés	41
Table 4- 1 : Dynamic water contact angle measurements and surface energies for untreated and treated polystyrene surfaces	64
Table 4-2 : Sessile drop contact angles of oils obtained on submerged samples (*180° means that the oil refused to wet the surface – would not detach from the goniometer syringe)	67
Table 4- 3 : Atomic species content of PS surfaces from survey spectra	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1: Principe de fonctionnement d'un système automatisé de détection de particules (adapté d'une brochure de Seidenader) ¹²	2
Figure 1-2 : La structure moléculaire du polystyrène divinylbenzène (tiré de Debreui, 2013) ¹⁸	5
Figure 1-3: Potentiel zêta des billes de PS-DVB de 5 µm dans une solution aqueuse de KCl 10 mM	6
Figure 2- 1: Les principales forces d'interaction inter-moléculaires	11
Figure 2- 2: La couche d'ions autour d'une particule en suspension dans un milieu liquide (adapté de Lin et al., 2012) ²⁶	13
Figure 2-3 : Représentation graphique de la théorie DLVO (adaptée de Kifo, 2010) ²⁸	14
Figure 2- 4 : Évolution de la barrière énergétique en fonction de la concentration de sel (tiré d'Eastman, 2009) ¹⁵	15
Figure 2- 5 : Évolution de la barrière énergétique d'une suspension de colloïdes en polystyrène en fonction du potentiel zêta (ξ). De bas en haut, $\xi = -20$ mV, -25 mV, -50 mV et -80 mV (tiré d'Eastman, 2009). ¹⁵	17
Figure 2- 6 : Schéma de la stabilité stérique (adapté de IUPAC, 2008) ³¹	17
Figure 2- 7 : La structure chimique du triton X avec n = 9-10 (adapté de Sima-Aldrich) ³⁵	18
Figure 2- 8 : Attraction des particules par effet de déplétion (adapté de Fan & Tuinier, 2009) ³⁹	21
Figure 2- 9 : Schéma des interactions hydrophobes ⁴⁰	22
Figure 2- 10 : Schématisation du dépôt chimique en phase vapeur (adapté de Jones, 2009) ⁴³	24
Figure 2- 11 : Les différents modes de croissance selon la thermodynamique (adapté de Wong, 2003) ⁴⁶	26
Figure 2- 12 : Différentes méthodes d'initiation du dépôt chimique en phase vapeur	28
Figure 2- 13 : Diagramme d'Arrhénius du taux de déposition en fonction de la température du filament lors de la déposition d'un monomère V ₃ D ₃ à l'aide de l'initiateur PFOSF (adapté de Murthy, 2002) ⁵⁰	29
Figure 2- 14 : La photo-initiation avec le benzophénone (tiré de Ulbricht, 2006) ⁷⁰	33
Figure 2- 15 : Spectre d'absorption UV du polystyrène (adapté de Coustet & Cortizo, 2011) ⁷¹	34
Figure 2- 16 : Formation de radicaux sur le polystyrène par exposition à la lumière UV (tiré de Youssif & Haddad, 2013) ⁷²	34

Figure 2- 17 : Les différents modes de croissance selon l'évolution du rapport de saturation (adapté de Sunagawa, 2005)⁷⁶	36
Figure 3-1 : Le processus expérimental mis en œuvre.....	43
Figure 3-2 : Schéma du procédé PICVD sur du polystyrène avec le gaz de synthèse comme précurseur	44
Figure 3-3 : Photo du réacteur PICVD.....	44
Figure 3-4 : Photo d'un goniomètre avec son logiciel d'exploitation (tiré de Ropert et al.)⁷⁸	45
Figure 3-5 : L'angle de contact en tant qu'indicatif de la mouillabilité d'une surface (tiré de Maxicours)⁷⁹	46
Figure 3-6 : Schéma de principe de la spectroscopie FTIR (adapté de static.axetris.com)	48
Figure 3-7 : Schéma de principe du XPS (gauche – adapté de wiki.utep.edu) et photo de l'appareil utilisé (droite).....	49
Figure 3-8 : Schéma de principe de la microscopie à force optique (gauche – adapté de wikimedia.org)⁸⁴ et instrument utilisé (droite – tiré de http://userhome.brooklyn.cuny.edu/)	50
Figure 3-9 : AFM opéré en mode « tapping » (tiré de Meyer, 1992)⁸²	51
Figure 3-10 : Mesures de potentiels zêta sur des surfaces de polystyrène et des billes de PS-DVB	53
Figure 4- 1 : Scheme of the photo-initiated chemical vapor deposition reactor operating with syngas	59
Figure 4- 2 : Sessile drop water contact angle on polystyrene a) before and b) after treatment... 	63
Figure 4- 3 : Stability of the ozone/UV functionalization over time	65
Figure 4- 4 : a) Silicone oil contact angle on polystyrene immersed in deionized water before treatment and b) after treatment	66
Figure 4- 5 : Infrared spectra of PS surfaces a) untreated, b) treated with syngas and c) treated with ozone	68
Figure 4- 6 : C1s XPS spectra of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone	70
Figure 4- 7 : O1s XPS spectra of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone	70

Figure 4- 8 : AFM images of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone	72
Figure 4- 9 : Zeta potential measurements of 5 µm PS-DVB beads a) untreated in 10 mM KCl, b) untreated in 10 mM NaCl, c) treated with syngas in 10 mM NaCl (pH 5), d) treated with syngas in 10 mM NaCl (pH 10) and e) treated with ozone in 10 mM NaCl.....	73
Figure 4- 10 : Untreated (a & b) and UV-syngas treated (c & d) 200 µm PS-DVB beads inside a washed syringe, before (a & c) and after (b & d) 2 seconds of vortex swirling	75
Figure 4- 11 : Percentages of a) one-year aged and b) two-year aged UV-syngas treated beads behavior in control syringes	76
Figure 5-1 : A) Échantillon de polystyrène recouvert de flocons oranges, B) poudre de Fe ₂ (CO) ₉ (tiré du web) ¹³⁹	81
Figure 5-2 : Lit fluidisé pour le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur (tiré de Farhanian, 2014) ¹⁴¹	83
Figure 5-3 : Agglomérats de billes traitées de 200 µm et de 100 µm observés au microscope optique	83
Figure 5-4 : Analyses élémentaires des joints entre les billes et de la surface de la bille.....	84
Figure 5-5 : Analyses FTIR des parois non lavées, rincées et lavées	86
Figure 5-6 : Paroi intérieure a) d'une seringue vide, b) d'une seringue remplie, c) d'une seringue nettoyée	86
Figure 5-7 : A) différence d'angle de contact et B) différence de potentiel zêta.....	86
Figure 5-8 : Échantillonnage des contaminants réels. A) carton, B) plastique et C) acier inoxydable.	89
Figure 5- 9: Structure chimique a) du polyéthylène, b) du polypropylène et c) du polystyrène ..	90

LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS

β	Adhesion energy [énergie d'adhésion]
η	Viscosité dynamique
$\Delta\mu$	L'énergie libre
γ_h^d	Dispersive component of hexadecane surface tension
γ_h^p	Polar component of n-hexadecane surface tension
γ_{PS}	Polystyrene surface energy
γ_{PS}^d	Dispersive component of polystyrene surface energy
γ_{PS}^p	Polar component of polystyrene surface energy
γ_w^d	Dispersive component of water surface tension
γ_w^p	Polar component of water surface tension
A	Constante de Hamaker
a	Rayon des billes
AAT	Accelerated Aging Time (Durée du vieillissement accéléré)
AFM	Atomic force microscopy/Microscopie à forme atomique
CAM	Contact Angle Measurements
CVD	Déposition de vapeurs chimiques
DI	Deionized
FTIR/ATR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier/Réflexion totale atténuée
k	Constante de Boltzmann
K	conductance spécifique
m	Mobilité électrophorétique
NIST	National Institute of Standards and Technology
p	pression partielle du précurseur
p°	pression de vapeur du précurseur
PICVD	Déposition de vapeurs chimiques photo-initiée
PS	Polystyrène
PS-DVB	Polystyrène divinylbenzène
Q	Aging coefficient (coefficients de vieillissement)
R	Taux de déposition
RAT	Real Aging time (durée de vieillissement réelle correspondante)
S	Ratio de saturation
WFI	Water for Injection
XPS	Spectroscopie photo-électronique X
δ_{pol}	Épaisseur du recouvrement polymérique
ϵ	Constante diélectrique
ζ	Potentiel zéta
κ	Longueur de Debye

LISTE DES ANNEXES

Annexe A — Les expériences réalisées avec l'air comme précurseur	103
Annexe B — Les expériences réalisées avec le gaz de synthèse comme précurseur	104
Annexe C — Les expériences réalisées avec l'ozone comme précurseur	109
Annexe D — Répertoire des expériences de caractérisation réalisées en laboratoire.....	110
Annexe E — Experimental plan for the PICVD surface treatment.	111
Annexe F — Contact angle measurements of silicone oil and mineral oil on a) untreated and B) treated polystyrene surfaces submerged in di water (videos)	112
Annexe G — Stability dispersion testing of treated 200 micron ps-dvb beads inside a control syringe filled with milli-q water a) before and B) after swirling (videos)	113

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

1.1 Le contexte

L'injection par voie intraveineuse constitue la deuxième voie d'absorption la plus importante après l'ingestion de comprimés solides pour la prise de médicaments ou de suppléments alimentaires. Le marché mondial des médicaments injectables ne cesse de croître depuis 2012, et ses gains en prévision pour 2018 sont évalués à 7 milliards de dollars. Cela correspond actuellement à 190 millions de litres injectés aux patients par année, uniquement aux États-Unis.¹ L'injection de ces médicaments ou suppléments alimentaires n'est cependant pas sans le moindre risque.

La présence inopinée de contaminants solides dispersés à l'intérieur des solutions parentérales entraîne des risques de santé considérables pour les patients. En effet, des particules aussi petites que 1,5 µm voyageant dans le corps humain peuvent causer des blocages de la circulation sanguine chez des patients, affectant par la suite leurs organes vitaux tels que les poumons, les reins, le foie et la rate, en plus d'engendrer des phlébites (blocage de la circulation sanguine au niveau des membres inférieurs et supérieurs). La contamination des médicaments injectables par des matières solides contribue à augmenter les coûts de traitement en plus d'étendre la durée d'hospitalisation des patients.² Par ailleurs, des cas d'embolie pulmonaire et de granulomatose ayant entraîné la mort en réponse à l'injection accidentelle de particules issues de solutions injectables ont été répertoriés dans les quarante dernières années.³⁻⁶ Afin de prévenir d'éventuels accidents d'ordre clinique, les agences réglementaires ont établi que « chaque lot de toutes les préparations parentérales [soit] essentiellement exempt de particules visibles [USP-37] »,⁷ c'est-à-dire de toute particule de taille supérieure à 50 µm.⁸

Les compagnies pharmaceutiques produisant les médicaments injectables se sont alors dotées de systèmes automatisés permettant de détecter les particules à l'intérieur des seringues (Figure 1-1), sans toutefois recourir à la lente et subjective inspection humaine.⁹⁻¹⁰ Ces systèmes ont l'avantage sur l'inspection manuelle en matière de constance, de sensibilité et de rapidité, ce qui, d'un point de vue économique, rend l'inspection plus rentable sur le long terme.¹¹ Les seringues pré-remplies sont d'abord mises en rotation à une vitesse déterminée à l'aide d'un vortex. Cette rotation est ensuite stoppée brusquement tout juste avant l'inspection des seringues

par une caméra. Cette caméra détecte le mouvement des contaminants entraînés par le vortex se développant dans le liquide. Elle prend une série de photos pour chacune des seringues sur la ligne de distribution. Ces photos sont ensuite combinées de manière à laisser apparaître la trajectoire d'un contaminant en mouvement dans la seringue. C'est ainsi que les seringues contaminées sont détectées, puis séparées du reste de la production.⁷

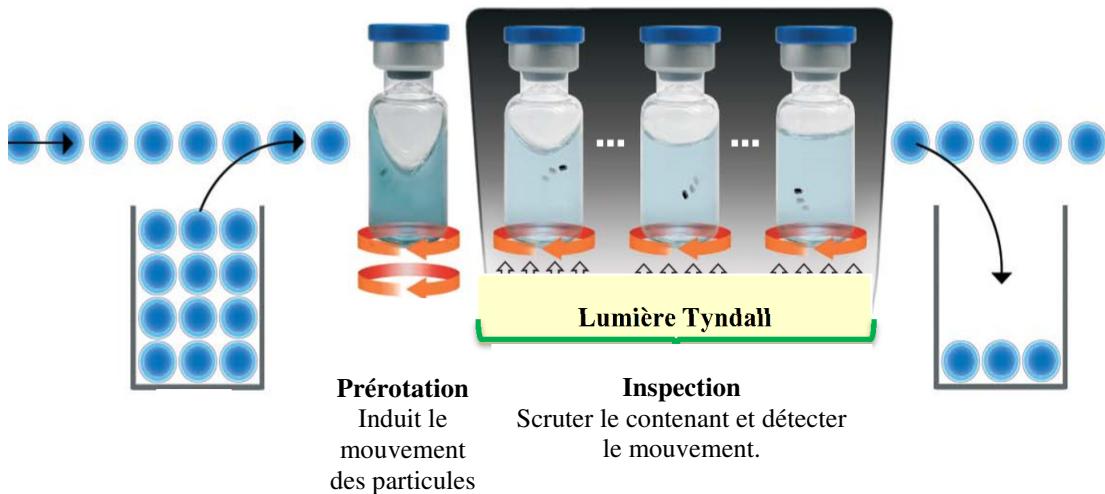


Figure 1-1: Principe de fonctionnement d'un système automatisé de détection de particules
(adapté d'une brochure de Seidenader)¹²

L'industrie des médicaments injectables doit évaluer régulièrement et périodiquement le bon fonctionnement de ces systèmes d'inspection automatisés. Les examens de qualification et de validation reposent sur un groupe de seringues de contrôle totalisant quelques centaines de seringues pré-remplies, dont un certain nombre d'entre elles sont additionnées d'une particule standardisée de polystyrène divinylbenzène (PS-DVB) de taille connue, afin d'imiter une contamination. Ces seringues de contrôle sont soumises à répétition à l'inspection de l'unité automatisée afin de soutirer une probabilité statistique de détection¹¹ de la particule de PS-DVB selon l'équation suivante:⁷

$$\text{(Équation 1-1)} \quad \text{taux_détected} [\%] = \frac{\text{Nbr_fois_détecté}}{\text{Nbr_fois_inspecté}} * 100$$

Le système de détection automatisé doit à tout coup différencier les seringues contaminées au moins tout aussi efficacement que par l'inspection visuelle d'au moins 14

inspecteurs différents.¹³ En d'autres mots, le taux de détection obtenu grâce au système automatisé doit être équivalent ou supérieur au taux de détection obtenu grâce à l'inspection manuelle.¹¹

1.2 La problématique

Le système d'inspection automatisé devrait normalement pouvoir repérer sans souci les billes de diamètre inférieur à 500 µm à l'intérieur des seringues de contrôle. Malheureusement, les billes de PS-DVB ont tendance à adhérer aux parois intérieures des seringues à cause de leur faible énergie de surface.⁸ La caméra est alors incapable de détecter un quelconque profil de ces particules, car ces dernières ne sont plus en mouvement. Il n'y a ainsi aucun moyen de valider le fonctionnement adéquat du système d'inspection. Ceci constitue un problème d'envergure à l'origine des remplacements, trop fréquents, des lots de seringues de contrôle. Or, la fabrication de ces seringues de contrôle requiert une quantité considérable de temps et de ressources. Chaque composante de la seringue doit premièrement être lavée, stérilisée, puis rincée avec de l'eau pour injection, le tout en salle blanche. La seringue est ensuite remplie soit avec de l'eau pour injection, une formulation aux propriétés antibactériennes, ou avec le médicament injectable en production. La solution de remplissage est préalablement filtrée pour retirer toute particule inférieure à 25 µm. Une seule particule de PS-DVB de taille et de composition connue est finalement insérée à l'intérieur de la seringue de contrôle, juste avant son scellage définitif.¹¹ En remplaçant constamment les lots de seringues de contrôle inefficaces, l'industrie pharmaceutique accuse une perte de temps et d'argent considérable pour ce qui ne devrait être qu'un simple protocole de validation quotidien.

Jusqu'à présent, les surfactants utilisés par les compagnies pharmaceutiques dans le but d'empêcher l'adhésion des billes se sont avérés inefficaces. Les surfactants sont bien en mesure de prévenir l'adhésion des billes aux parois intérieures des seringues en induisant une répulsion électrostatique entre les surfaces impliquées.¹⁴ Cependant, ils ont l'inconvénient de stabiliser de la même manière les bulles d'air apparaissant lors de l'agitation préalable des seringues à l'entrée du système. Or, les microbulles sont perçues par le système automatisé comme étant des contaminants solides. Par conséquent, la caméra détecte le profil de ces bulles et retire la majorité des seringues de la ligne de distribution.⁷ Pour que le procédé de validation devienne efficace, les sphères de PS-DVB ensemencées devraient idéalement demeurer en suspension à l'intérieur des

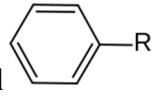
seringues de contrôle sur une période de trois à cinq ans. Toutefois, la solution aqueuse de remplissage des seringues doit posséder les mêmes caractéristiques (viscosité, indice de réfraction, tendance au moussage, pH, etc.) que le produit commercial, et ne peut donc être modifiée que très partiellement.¹¹

1.3 Définitions et concepts de base

Une dispersion de particules dans un liquide est dite stable lorsque les particules demeurent séparées les unes par rapport aux autres dans le milieu. Une dispersion instable, en revanche, verra ses particules s'agglomérer entre elles, sédimenter ou adhérer aux parois des contenants de la suspension.¹⁵ La problématique énoncée plus tôt correspond donc à un problème de **stabilité de dispersion**. La stabilité de dispersion est grandement influencée par les groupements fonctionnels composant la surface des particules.

Un **groupement fonctionnel** est un « atome ou groupe d'atomes caractérisant une famille de composés organiques qui se distingue par ses propriétés et sa réactivité ».¹⁶ Les groupements fonctionnels peuvent être classés selon leur polarité et la charge qu'ils induisent en surface (Tableau 1-1).

Tableau 1-1 : Classement des groupements fonctionnels selon leurs propriétés¹⁷

Propriétés des groupements	Polaire (hydrophile)	Non polaire (hydrophobe)
Charge nette (+) sous le pka	Amine ($-NH_2$)	—
Aucune charge nette	Hydroxyle ($-OH$) Thiol ($-SH$) Carbonyle ($C=O$) Éther ($C-O$)	Méthyle ($-CH_3$) Phényl 
Charge nette (-) sous le pka	Carboxylique ($O=C-OH$) Phosphate ($O=P-O(OH)_2$)	—

Une substance est dite **hydrophobe** lorsqu'elle possède une faible affinité avec l'eau. La surface hydrophobe est généralement non polaire, et de ce fait, forme peu de liaisons hydrogène avec son environnement. En règle générale, des particules aux surfaces hydrophobes auront davantage de difficulté à conserver une dispersion stable dans un milieu aqueux. Le PS-DVB

non-modifié est un bon exemple de polymère hydrophobe puisqu'il est principalement constitué de groupements méthyle et phényle (Figure 1-2). Ces groupements sont à l'origine du problème d'adhésion des billes de PS-DVB aux parois intérieures des seringues de contrôle.

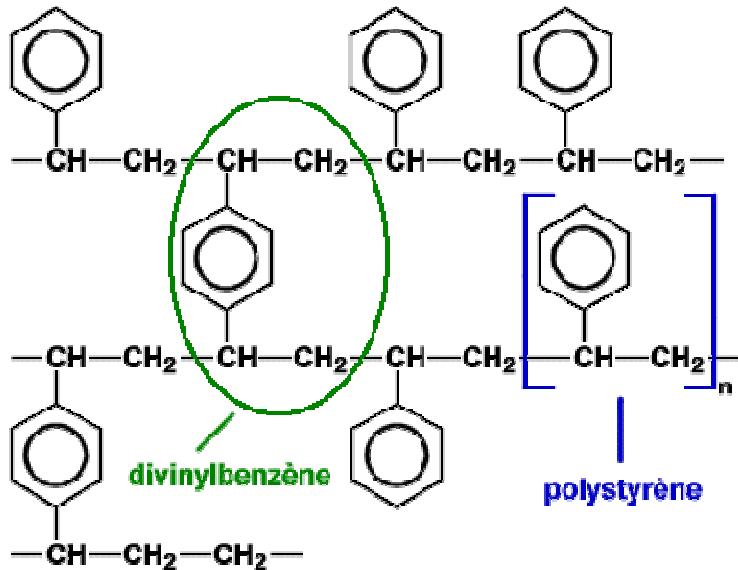


Figure 1-2 : La structure moléculaire du polystyrène divinylbenzène (tiré de Debreui, 2013)¹⁸

En revanche, un matériau est dit **hydrophile** lorsqu'il possède une forte affinité avec l'eau.. La surface hydrophile est généralement polaire et aura donc plus de facilité à former des liaisons hydrogène avec son environnement. En règle générale, des particules hydrophiles auront de la facilité à conserver une dispersion stable dans un milieu aqueux. Les groupements fonctionnels thiol (— SH), amine (— NH₂, — NH₃, — NH), éther (C-O-C), cétone (C=O), ester (O=C-O), carboxyle (O=C-OH) et hydroxyle (— OH) sont tous des exemples typiques de groupements hydrophiles.

Les particules de PS-DVB développent une charge légèrement négative selon le pH lorsqu'elles sont immergées dans l'eau (Figure 1-3). Une quantité suffisamment élevée de **charges en surface** induit un effet de répulsion électrostatique entre les particules, contribuant à la conservation d'une dispersion stable. Plus la quantité de charges en surface est élevée, plus la répulsion de charges sera importante.

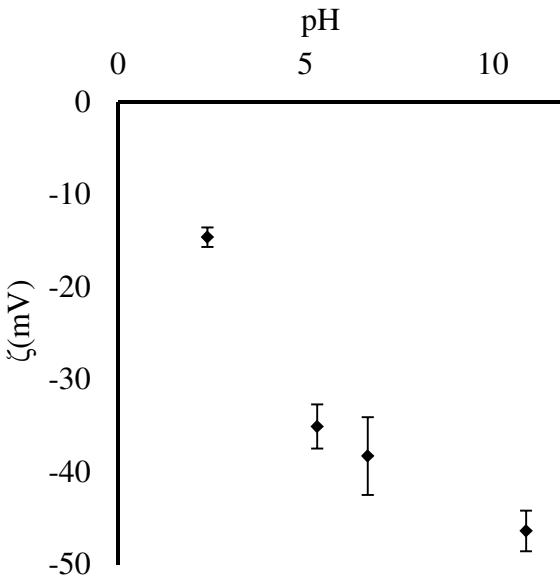


Figure 1-3: Potentiel zêta des billes de PS-DVB de $5\text{ }\mu\text{m}$ dans une solution aqueuse de KCl 10 mM

L’adsorption de surfactants est souvent employée dans le but d’augmenter les charges en surface,¹⁹ car certains de leurs groupements fonctionnels en fin de chaîne, en plus d’être hydrophiles, sont également donneurs (ex. O=C-OH) ou receveurs (ex. –NH₂) d’électrons.

La **fonctionnalisation en surface** est un procédé visant l’incorporation de nouveaux groupements fonctionnels sur une surface grâce à la formation de liaisons covalentes.²⁰ Le greffage permanent de nouveaux groupements fonctionnels confère de nouvelles propriétés à la surface, sans pour autant altérer les propriétés de volume du matériau. Il existe un grand nombre de méthodes de fonctionnalisation de surface.

Le dépôt chimique en phase vapeur (CVD) est l’une d’entre elles.²¹ Elle vise à faire réagir un composé gazeux sur la surface à modifier grâce à une absorption d’énergie. Le dépôt chimique en phase vapeur photo-initié (PICVD) emploie la lumière comme source d’énergie ainsi que des molécules gazeuses photosensibles à titre de réactifs.

1.4 Objectif principal du projet de recherche

L’objectif principal de ce projet de recherche consiste à stabiliser la dispersion, en milieu aqueux, de billes standardisées de PS-DVB par le biais d’une fonctionnalisation en surface. Cette modification doit donc prévenir l’adhésion des billes à la paroi des seringues de contrôle.

L'objectif du projet sera atteint avec succès dans la mesure où les billes n'adhèreront plus aux parois des seringues, mais demeureront en dispersion stable dans le milieu aqueux sur une période de deux ans minimum. En appliquant le traitement de surface sur des billes de 100 µm, 200 µm et 500 µm respectivement, l'influence de la taille des particules sur les résultats sera étudiée en parallèle.

1.5 Le plan du mémoire

Le présent mémoire de maîtrise est organisé en 7 chapitres. De plus amples détails sur les concepts présentés à l'Introduction sont fournis dans la Revue de Littérature (Chapitre 2), laquelle se divise en deux parties. La première partie traite du comportement naturel des particules solides lorsque ces dernières sont en suspension. Ce comportement dépend à la fois des lois régissant le déplacement des particules en suspension et des différentes interactions intermoléculaires entre les particules et la paroi intérieure des seringues. Cette section du mémoire aidera le lecteur à mieux comprendre la science à l'origine du problème de l'adhésion.

La deuxième partie du chapitre 2 explique en quoi consiste la fonctionnalisation de surface par dépôt chimique en phase vapeur. Dans cette section, le lecteur sera premièrement amené à réfléchir sur le bien-fondé de ce choix technologique pour la modification des propriétés de surface des billes de PS-DVB. De plus, le lecteur se familiarisera avec le processus de nucléation et de croissance des couches minces organiques synthétisées par le dépôt chimique en phase vapeur (CVD). Il apprendra également de quelle façon les principaux paramètres de procédé CVD (la pression, la température, le débit, etc.) influencent la croissance et l'homogénéité de la couche mince sur des substrats. Ces informations aideront le lecteur à comprendre ce qui se passe à l'échelle moléculaire lors de l'ingénierie de surface des billes de PS-DVB par voie photochimique.

Le Chapitre 3 du mémoire décrit l'approche méthodologique qui a été adoptée dans le but d'atteindre l'objectif principal du projet. Le lecteur y trouvera également une présentation sommaire du principe de fonctionnement des différents appareils de caractérisation de surface employés : la goniométrie, la spectroscopie à transformée de Fourier (FTIR), la spectroscopie photo-électronique à rayons X (XPS), la microscopie à force atomique (AFM) ainsi que l'appareil de mesure de potentiel zéta.

Le Chapitre 4 du mémoire présente la synthèse des principaux résultats du projet de maîtrise sous la forme d'un article scientifique tout récemment soumis à des fins de publications dans une revue scientifique.

Le Chapitre 5 du mémoire encouragera le lecteur à analyser objectivement la qualité des conclusions de ce projet de recherche en mettant en lumière les forces ainsi que les limitations de la solution proposée au problème de l'adhésion des billes de PS-DVB. Ce chapitre propose également une extension de la recherche vers une avenue prometteuse. Après la fonctionnalisation de surface de billes standardisées, le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur est ensuite testé sur des contaminants solides réels tirés de vrais rejets provenant de la production industrielle. Cette section du mémoire présente les résultats préliminaires d'une étude de faisabilité sur le sujet. S'il est effectivement possible de maintenir des contaminants réels en suspension stable dans un milieu aqueux, alors un deuxième type de seringues de contrôle, plus représentatif de la production, pourrait être développé sous peu.

Le Chapitre 6 présente la synthèse des travaux de recherche effectués dans le cadre de la maîtrise et amorce la discussion sur la portée des découvertes scientifiques qui en découle. Cette dernière section ouvre finalement la discussion sur de nouvelles avenues de recherche reliées au projet de maîtrise.

CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Le comportement des particules en suspension

Afin de bien comprendre les aspects scientifiques de la problématique mentionnée précédemment, cette section du mémoire présente une introduction sur la chimie de la dispersion des colloïdes. Bien que les colloïdes soient des particules solides de taille comprise entre 1 nm et 10 μm ,¹⁹ les principes régissant le transport et les interactions intermoléculaires des colloïdes sont également applicables à des particules de plus grand diamètre, telles que des billes standardisées de PS-DVB de 100, 200 et 500 μm .

2.1.1 Le transport

Les particules en suspension se déplacent constamment dans le milieu liquide. Ce sont ces déplacements qui leur permettent de rencontrer d'autres surfaces avoisinantes et d'interagir éventuellement avec ces dernières selon les forces d'adhésion ou de répulsion ressenties. Les mécanismes de transport principaux sont le mouvement brownien, la sédimentation et le mouvement hydrodynamique induit par l'agitation du milieu.

Le mouvement brownien est le mouvement irrégulier des particules dû aux collisions avec les molécules du milieu liquide environnant.¹⁹ Il est directement responsable du phénomène de diffusion décrit par les lois de Fick et permettant d'égaliser les concentrations. Plus la particule est grosse, plus son déplacement sera contraint par le frottement et résistera au mouvement brownien. Ce mécanisme de transport n'est pas à prendre en compte avec des billes de PS-DVB de 100, 200 et 500 μm .

En revanche, la sédimentation devient apparente lorsque la force de gravité (F_g) ressentie par les particules surpassé la force de diffusion (mouvement brownien). Son effet se fait sentir sur les grosses particules, généralement de rayon a supérieur à 5 μm . Dans un cas de sédimentation, il est impossible que la suspension demeure stable sur le long terme, car les particules migreront et s'accumuleront continuellement dans le fond du contenant. C'est le cas des billes de polystyrène divinylbenzène utilisées dans le contrôle qualité de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, les effets d'inertie et de diffusion (mouvement brownien) sont négligeables:²²

$$(Équation 2-1) \quad F_g = \frac{4}{3}\pi(\rho_p - \rho_m)a^3 g$$

où " ρ_p " correspond à la masse volumique de la particule et " ρ_m " à la masse volumique du milieu.

Les forces hydrodynamiques (F_{hydr}) sont engendrées par l'agitation et le mélange de la suspension de viscosité η :²³

$$(Équation 2-2) \quad F_{hydr} = G\eta a^2 f_H \sin^2 \theta \sin(2\varphi)$$

Plus le taux de cisaillement G est important et plus l'agglomération ou l'adhésion des particules de rayon a aura tendance à se briser. Dans l'Équation 2-2, les angles θ et φ représentent les coordonnées sphériques d'une particule, et f_H représente le coefficient d'interaction intermoléculaire entre les particules avoisinantes. L'importance relative des collisions particulières induites par les forces hydrodynamiques sur les collisions induites par la simple diffusion peut être évaluée par le nombre de Peclet (Pe) :

$$(Équation 2-3) \quad Pe = \frac{Ga^2}{D}$$

Lorsque Pe est supérieur à 1, le transport des particules en suspension est dominé par les forces hydrodynamiques. Lorsque Pe est inférieur à 1, le transport des particules en suspension est dominé par le mouvement Brownien.²³ Dans le cadre du projet de maîtrise, le mécanisme de transport à considérer est le mouvement hydrodynamique. C'est pour cette raison que la solution injectable est soumise à une agitation par vortex avant l'inspection des seringues par le système automatisé.

2.1.2 Les forces d'interaction intermoléculaires

Plus les particules sont petites, plus les phénomènes de surface domineront leur comportement, en raison du ratio s/v plus important. Ces phénomènes de surface conduisent les particules à interagir avec les surfaces voisines selon différentes forces d'interaction (Figure 2-1). Ces forces d'interactions peuvent être répulsives ou attractives. Parmi les forces répulsives, nous retrouvons les forces électrostatiques entre charges de même signe, les forces stériques et les forces d'hydratation. Parmi les forces attractives, nous retrouvons les forces de Van der Waal, les forces de pontage polymériques, les forces de déplétion, les interactions hydrophobes et les forces

électrostatiques entre charges opposées. Les forces structurantes peuvent être attractives ou répulsives, mais sont de courte portée et peuvent donc être considérées comme négligeables.

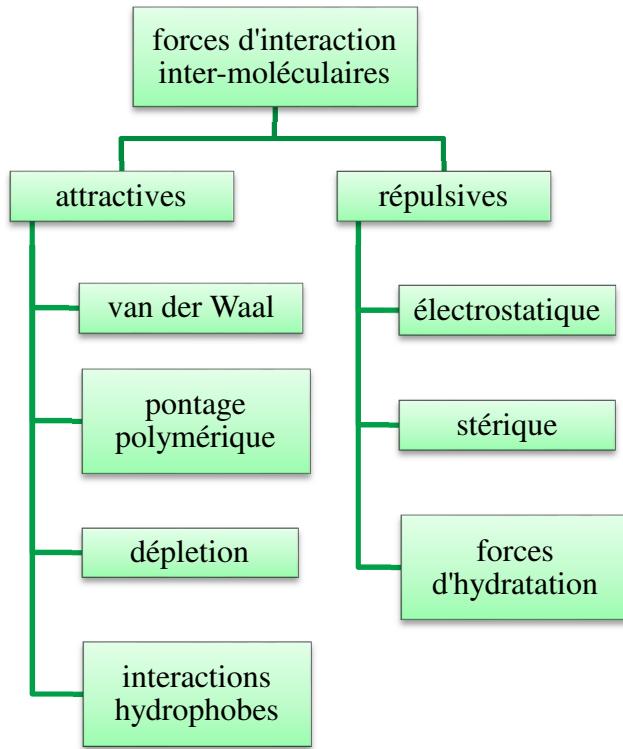


Figure 2- 1: Les principales forces d'interaction inter-moléculaires

2.1.2.1 Les forces attractives de van der Waal

Les forces de van der Waal, toujours attractives, sont généralement responsables de l'adhésion des particules et donc, de l'instabilité des suspensions. Ces dernières sont causées par l'attraction de l'ensemble des dipôles. Il y a présence d'un dipôle lorsque les charges positives et négatives d'une molécule ne sont pas distribuées de façon symétrique. Les forces de van der Waals sont divisées en trois catégories : les interactions entre dipôles permanents (Keesom), les interactions entre dipôles permanents et induits (Debye) et les interactions entre dipôles induits et instantanés (London). Les interactions de London sont présentes dans n'importe quel système. En effet, des dipôles instantanés se forment constamment grâce aux fluctuations des nuages d'électrons des atomes voisins. Les forces de van der Waal se font sentir sur des distances allant jusqu'à 10 nm. Il est possible de les évaluer d'après les équations suivantes :²⁴

$$(Équation\ 2-4)\quad F_{vdW} = -\frac{Aa}{12h^2} \text{ entre deux sphères}$$

et

$$(Équation\ 2-5)\quad F_{vdW} = -\frac{A}{6\pi h^3} S \text{ entre deux plaques.}$$

Pour les deux équations, h représente la distance entre les surfaces, a représente le rayon des particules et A représente la constante d'Hamaker. La constante d'Hamaker est une propriété dépendante de la nature des particules et du milieu interstitiel. Elle représente l'énergie d'interaction entre deux matériaux. Sa valeur est estimée à $0,8 \times 10^{-20}$ J pour la dispersion de particules de polystyrène dans l'eau.¹⁵ Les interactions de van der Waals influencent grandement de nombreuses propriétés des matériaux, notamment l'énergie de surface et l'hydrophilicité.

2.1.2.2 Les forces de répulsion électrostatiques

Les particules immergées dans un liquide peuvent acquérir des charges en surface par différents moyens, tel que l'adsorption d'ions provenant du milieu, l'ionisation d'un groupement acide ou basique sur la surface ou bien l'adsorption de surfactants ou de polymères chargés.²⁵ Les charges à la surface des particules attirent les charges opposées dans la solution, contribuant ainsi à la formation d'une couche d'ions autour de la particule.¹⁹ Un potentiel électrostatique plus ou moins élevé est alors obtenu de par la densité des charges accumulées autour de la surface. Ces potentiels électrostatiques sont responsables de la stabilité des particules en suspension, car les couches d'ions autour des particules ne peuvent se chevaucher sans ressentir la répulsion des charges de signe identique.²⁵ Cette répulsion des charges vient directement s'opposer aux interactions de van der Waals. La couche d'ions dont il est question se divise en deux parties: la couche de Stern et la couche diffuse (Figure 2- 2).

La couche de Stern, très mince, est formée de contres-ions intimement liés à la surface de la particule. Ces charges suivent fidèlement le mouvement de la particule en toute circonstance. Le potentiel électrostatique, qui se trouve à son point culminant à la surface d'une particule ψ_0 , décroît linéairement en traversant la couche de Stern, jusqu'à l'atteinte de la frontière de la couche diffuse. À partir de cette frontière, le potentiel électrostatique ψ se met alors à décroître exponentiellement en prenant de la distance r par rapport à la particule sphérique de rayon a .

(Figure 2- 2), jusqu'à l'autre extrémité de la couche diffuse, là où la répartition des ions redevient identique à celle du milieu liquide.²⁴

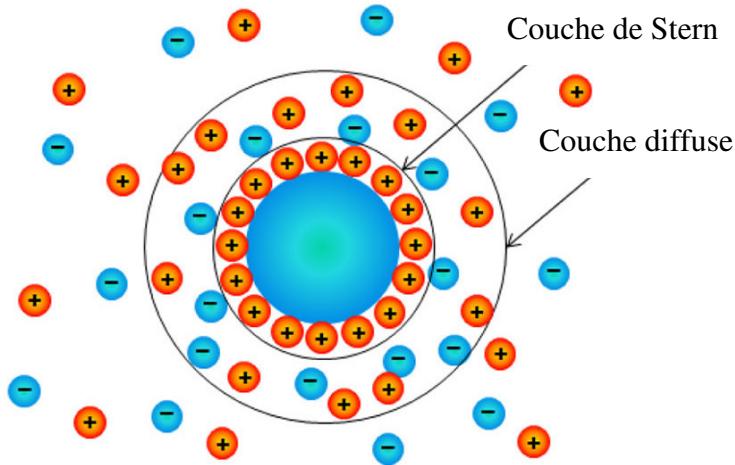


Figure 2- 2: La couche d'ions autour d'une particule en suspension dans un milieu liquide
(adapté de Lin et al., 2012)²⁶

$$(Équation 2- 6) \quad \psi = \psi_0 \frac{a \exp(-\kappa(r - a))}{r}$$

La constante de décroissance du potentiel électrostatique au travers la couche diffuse se nomme la longueur de Debye (κ). Cette constante dépend fortement de la force ionique (concentration de sel) ainsi que de la constante diélectrique du milieu ambiant (ϵ). L'épaisseur de la couche diffuse autour de la particule en suspension correspond approximativement à l'inverse de la longueur de Debye (κ^{-1}). Cette épaisseur atteint généralement des valeurs entre 0,3 nm et 10 nm, pour des concentrations de sel de 0,1 M à 0,001 M respectivement.²⁴ La force de répulsion F_{el} entre deux sphères par une distance h est décrite par l'équation suivante :¹⁵

$$(Équation 2-7) \quad F_{el} = 2\pi\epsilon\kappa a \psi_0^2 \exp(-\kappa h), \quad \text{lorsque } \kappa a < 3$$

En regard de cette équation, plus l'épaisseur de la couche diffuse κ^{-1} est importante, plus la stabilité de la suspension sera favorisée. Cette épaisseur diminue avec une augmentation de la concentration de sel¹⁹, une augmentation de la valence des ions ainsi qu'une modification du pH du milieu, en fonction des groupements acide et basique se trouvant sur la surface. La stabilité

d'une suspension induite par les forces électrostatiques n'est généralement réalisable qu'avec des milieux liquides polaires, tels que les solutions aqueuses.

2.1.2.3 La théorie DLVO

La théorie de Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek (DLVO), telle qu'élaborée à la base, considère la combinaison des forces de van der Waals et des forces électrostatiques entre deux surfaces dans le but d'expliquer la stabilité de dispersion d'une suspension.²⁷ La Figure 2-3 illustre l'énergie totale E_{tot} d'un système de deux surfaces en fonction de la distance h qui les sépare.

(Équation 2-8)
$$E_{tot} = E_{el} + E_{vdW}$$

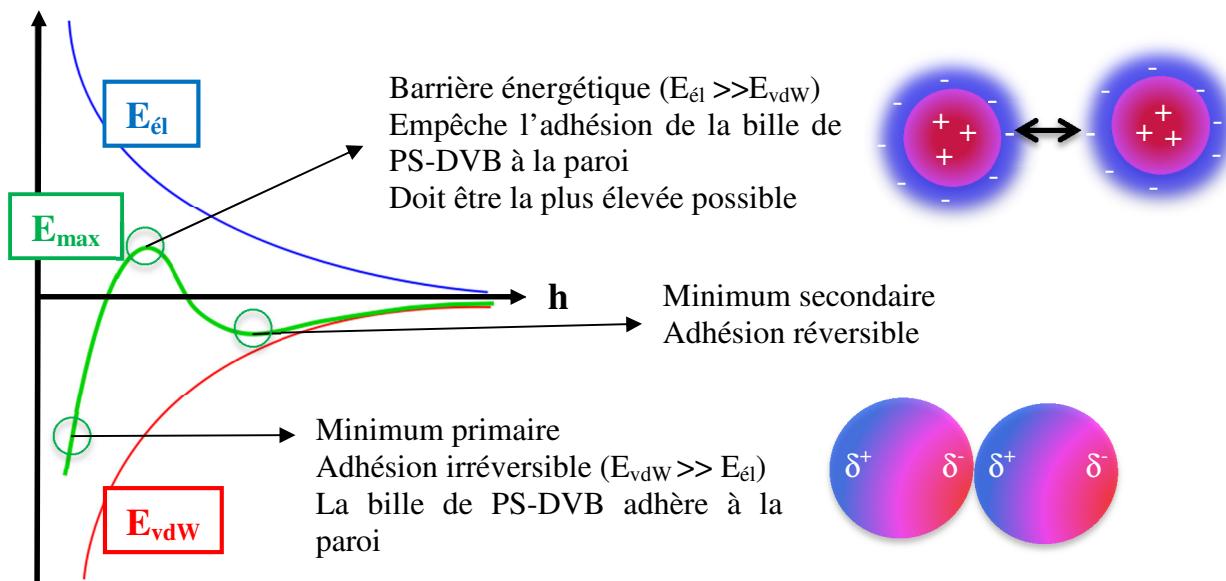


Figure 2-3 : Représentation graphique de la théorie DLVO (adaptée de Kifo, 2010)²⁸

Dans le cas de particules de diamètre supérieur à 100 µm, les forces de van der Waal se font sentir sur une plus longue distance que les forces électrostatiques, ce qui explique la présence d'un minimum secondaire.²⁵ La flocculation réversible des particules en suspension sera observée au niveau du minimum secondaire. Cette flocculation des particules peut être brisée aisément en ajoutant de l'énergie au système par agitation. La stabilité cinétique de la suspension est encouragée lorsque la densité de charges est telle que les forces répulsives excèdent les forces de van der Waal.¹⁹ Le maximum primaire représente une barrière énergétique prévenant

l'adhésion irréversible des surfaces et assurant du même coup la stabilité cinétique de la suspension. Cependant, ce type de stabilité peut ne pas toujours suffire lorsque l'énergie cinétique de la suspension est importante. En pratique, la condition $E_{max} > 20 kT$ doit être respectée pour que la stabilité soit maintenue dans le temps.¹⁵ Plus cette barrière est large et élevée, plus la suspension demeurera stable sur une longue période de temps. En l'absence de cette barrière, une agrégation rapide et irréversible des particules est à prévoir. L'agrégation des particules en suspension sera observée au niveau du minimum primaire, lorsque les forces d'attraction auront définitivement supplanté les forces de répulsion.¹⁹ La concentration d'électrolytes et la densité de charges en surface sont sans équivoque les deux paramètres ayant le plus d'influence sur la hauteur de la barrière énergétique.

En effet, E_{max} diminue considérablement avec l'augmentation de la concentration d'électrolytes (Figure 2- 4), suivant le rétrécissement de l'épaisseur de la couche diffuse d'ions autour des particules (diminution de la longueur de Debye).

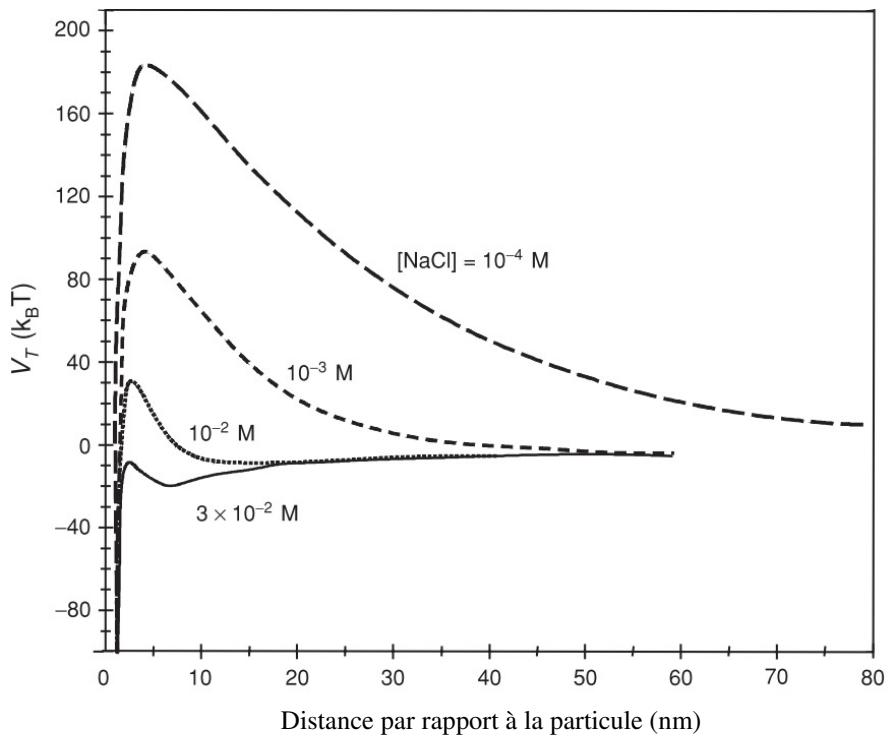


Figure 2- 4 : Évolution de la barrière énergétique en fonction de la concentration de sel (tiré d'Eastman, 2009)¹⁵

Ainsi, il est possible de déstabiliser complètement une suspension auparavant stable par le simple fait d'augmenter la concentration de sel jusqu'à une concentration critique de coagulation

(CCC).²⁹ Cette concentration critique de coagulation est propre à un système en particulier et peut être augmentée en procurant de l'agitation au système. Dans la Figure 2- 4, le minimum secondaire n'apparaît que sur la courbe ayant la plus forte concentration de sel. Dans les autres cas, l'épaisseur de la couche d'ions est si importante que l'effet de répulsion électrostatique se fait ressentir de plus longues distances, ce qui explique la disparition du minimum secondaire.

De plus, la densité de charges en surface influence directement le potentiel électrostatique à la surface de la particule (ψ_0). Ce potentiel est malheureusement impossible à évaluer expérimentalement. En revanche, il est possible de mesurer la différence de potentiel électrostatique entre la couche de Stern et la couche diffuse grâce à la mobilité électrophorétique d'une particule sous l'effet d'un champ électrique. En effet, les contres-ions de la couche de Stern suivront scrupuleusement le déplacement de la particule sous l'effet d'une tension, tandis que les contres-ions moins liés de la couche diffuse suivront la particule au ralenti. La différence de potentiel électrostatique qui s'en suit se nomme le potentiel zêta (ζ). Une valeur absolue de potentiel zêta élevée signifie que la densité de charges à la surface d'une particule est importante. Ainsi, le potentiel zêta est une valeur déterminée expérimentalement à partir de laquelle la densité de charges peut-être évaluée qualitativement. Il a d'ailleurs été observé au cours de nombreuses études que la hauteur de la barrière énergétique quadruple lorsque la valeur absolue du potentiel zêta double (Figure 2- 5).¹⁵ De façon générale, la valeur absolue du potentiel zêta (ζ) donne une bonne indication du degré de répulsion entre des particules identiques et adjacentes, ainsi que de la stabilité de dispersion :

$\zeta = [0-5]$ mV : Coagulation et flocculation rapide de la suspension

$\zeta = [10-30]$ mV : Instabilité naissante

$\zeta = [30-40]$ mV : Stabilité moyenne

$\zeta = [40-60]$ mV : Bonne stabilité

$\zeta > 60$ mV : Excellente stabilité

Outre l'influence du potentiel zêta et de la concentration de sel, la diminution de la valence des ions, l'augmentation de la taille de particule et la variation du pH selon la nature acide ou basique des groupements à la surface affectent la hauteur de la barrière énergétique jusqu'à un certain point.¹⁵

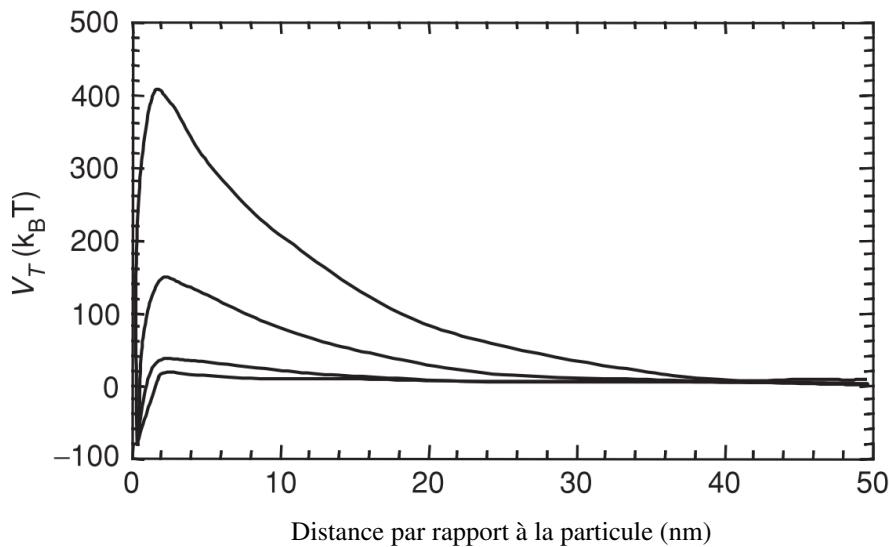


Figure 2- 5 : Évolution de la barrière énergétique d'une suspension de colloïdes en polystyrène en fonction du potentiel zêta (ξ). De bas en haut, $\xi = -20\text{ mV}$, -25 mV , -50 mV et -80 mV (tiré d'Eastman, 2009).¹⁵

2.1.2.4 Les forces de répulsion stérique

La stabilité de la suspension qui serait maintenue uniquement grâce à la répulsion électrostatique demeurerait fragile, car elle dépend entre autres de la polarité du solvant, de la concentration de sel dans le milieu, de la concentration de billes dans la suspension, de la valence des ions, de la température ainsi que du degré d'agitation dans le système.²⁷ En revanche, les forces de répulsions stériques, provenant par exemple du greffage de polymères ou de l'adsorption de surfactants à la surface des particules, procurent une stabilité thermodynamique à la surspension (Figure 2- 6).

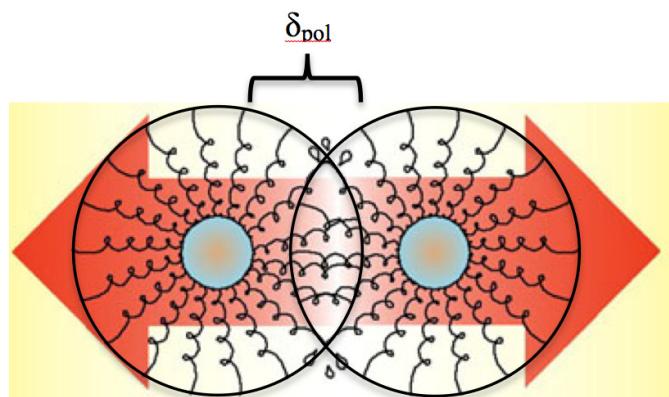


Figure 2- 6 : Schéma de la stabilité stérique (adapté de IUPAC, 2008)³¹

La stabilité thermodynamique, contrairement à la stabilité cinétique ($E_{max} > 20 \text{ kT}$), perdure dans le temps et sera moins sensible face à un changement de conditions.³⁰

2.1.2.4.1 Interactions avec des surfactants

Les surfactants sont des chaînes d'hydrocarbures de longueurs généralement comprises entre 8 et 20 carbones. Chaque chaîne de surfactant possède un groupement fonctionnel hydrophile à son extrémité et un groupement fonctionnel hydrophobe à son autre extrémité.³² Lorsque le surfactant est en suspension dans le milieu aqueux, ses groupements hydrophobes causent de la distorsion dans l'organisation des ponts hydrogènes, ce qui augmente l'énergie libre du système.³² L'adsorption des surfactants à la surface des colloïdes grâce aux interactions hydrophobes est un processus spontané ayant pour conséquence d'abaisser cette énergie libre. Le groupement hydrophobe s'adsorbe sur la surface des particules, tandis que le groupement polaire/ionique interagit avec le solvant grâce aux liaisons hydrogène ou ioniques, lorsque le groupement de tête porte une charge. Pour qu'un enrobage dense de surfactants se forme autour de la particule, la longueur des chaînes de surfactant doit être assez grande pour que ces dernières interagissent entre elles grâce aux attractions de van der Waal.³³ Le triton X est un exemple de surfactant auparavant employé par l'industrie pharmaceutique afin d'augmenter la stabilité des dispersions de billes de PS-DVB standardisées (Figure 2- 7). L'inconvénient majeur à souligner est que l'efficacité des surfactants non-ioniques à stabiliser une suspension dépend grandement de la température.³⁴ En effet, une énergie cinétique trop élevée dans le système ne facilitera pas les interactions de van der Waal entre les chaînes, pas plus que l'adsorption sur la surface des particules, puisqu'il s'agit ici de physisorption. De plus, les surfactants ne s'associent pas à une surface de façon sélective. Ils stabilisent aussi les bulles d'air en suspension dans le milieu, après agitation.³² Pour toutes ces raisons, l'usage des surfactants pour prévenir l'adhésion des billes de PS-DVB est une solution inadaptée à ce projet de recherche.

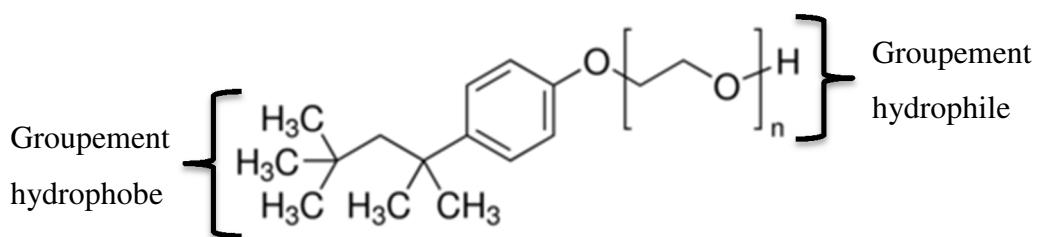


Figure 2- 7 : La structure chimique du triton X avec n = 9-10 (adapté de Sima-Aldrich)³⁵

2.1.2.4.2 Interactions avec des polymères

L'autre moyen d'engendrer une répulsion stérique entre des particules consiste à recouvrir les particules de chaînes polymériques adsorbées ou greffées en surface. La densité du recouvrement polymérique autour des particules doit être suffisamment importante afin d'éviter le pontage polymérique (voir Section 2.1.2.5). Un bon moyen de favoriser une haute densité de recouvrement est de faire interagir en premier des chaînes de polymère de poids moléculaire élevé avec la surface des particules, telles que de longues chaînes ou des polymères réticulés. Ces polymères de haute densité rajoutent de l'épaisseur au recouvrement (δ_{pol} – voir Figure 2- 6). Or, la stabilité stérique domine sur les forces d'attraction de van der Waals entre les particules lorsque :

$$(Équation 2-9) \quad \frac{\delta_{pol}}{a} \geq \frac{A}{24kT},$$

avec a , le rayon des particules, A , la constante d'Hamaker, k , la constante de Boltzmann et T , la température. Des polymères à plus faible poids moléculaire peuvent ensuite être rajoutés afin de combler les interstices entre les chaînes de polymères plus longues et d'obtenir une densité de recouvrement supérieure. Il faut cependant éviter que les polymères soient dispersés librement dans le milieu liquide sans d'abord avoir une affinité avec les particules à stabiliser, et ceci afin d'éviter les forces de déplétion (voir section 2.1.2.6). Pour que les molécules de polymères puissent bien se mélanger dans la suspension, l'énergie libre de mélange (ΔG_{mel}) doit être négative. L'énergie libre de mélange est composée de deux termes: l'enthalpie de mélange (ΔH_{mel}) et l'entropie de mélange (ΔS_{mel}):

$$(Équation 2- 10) \quad \Delta G_{mel} = \Delta H_{mel} - T\Delta S_{mel}$$

Les chaînes libres de polymères à haut poids moléculaires sont plus restreintes dans leur répartition lorsqu'en solution dans le milieu liquide, ce qui a pour effet d'abaisser le terme d'entropie et de nuire à la formation d'un mélange homogène. Ceci peut entraîner des problèmes de gélification ou de précipitation. La force d'interaction entre le polymère et la surface des particules doit donc être importante afin que le système demeure stable. Les poly-électrolytes sont souvent utilisés pour favoriser l'adsorption sur des surfaces portant quelques charges, grâce aux liaisons ioniques qui sont beaucoup plus fortes que les interactions hydrophobes (voir section 2.1.2.7).³⁰

En plus d'une forte affinité entre les polymères et les particules à stabiliser, le milieu liquide environnant doit favoriser l'extension des chaînes de polymère afin de donner de l'ampleur au revêtement de surface (augmenter δ_{pol}). La qualité de l'interaction entre les chaînes de polymère et le milieu environnant est caractérisée par le paramètre de Flory-Huggins χ selon l'équation suivante :

$$(Équation 2- 11) \quad \chi = \frac{Z}{kT} \left(\varepsilon_{MS} - \frac{1}{2} (\varepsilon_{MM} + \varepsilon_{SS}) \right)$$

Dans cette équation, Z est le nombre de premiers voisins entre un monomère et les molécules du liquide, kT représente l'énergie cinétique des molécules, ε_{MS} est l'énergie d'interaction entre le monomère et le liquide environnant, ε_{MM} est l'énergie d'interaction entre deux monomères identiques et finalement, ε_{SS} est l'énergie d'interaction entre les molécules du liquide. Comme ces énergies d'interactions sont attractives, leurs valeurs sont de signe négatif (voir Figure 2-3). Ainsi, lorsque l'interaction entre le polymère et le liquide est importante, χ diminue, et lorsque l'interaction faiblit, χ augmente. Dès lors que χ dépasse une valeur critique de 0.5, les chaînes de polymère préféreront se replier sur elles-mêmes plutôt que d'interagir avec le solvant.³⁶ Dans de pareilles conditions, l'épaisseur du recouvrement δ_{pol} sera insuffisante à contrer les interactions de van der Waals. De plus, les particules désireront interagir entre elles à cause de la présence des polymères à la surface. La répulsion telle que souhaitée au départ tournera en une flocculation dite enthalpique, puisque le terme de Flory-Huggins influence l'enthalpie de mélange selon l'équation suivante :³⁷

$$(Équation 2- 12) \quad \Delta H_{mel} = kT\chi\varphi(1-\varphi),$$

dans laquelle φ représente la fraction volumique du polymère en solution.

En revanche, lorsque $\chi < 0.5$, les particules enrobées de chaînes polymériques se repousseront puisque le polymère préfèrera être en contact avec le milieu ambiant. Ainsi que le démontre l'(Équation 2- 11, la valeur du paramètre de Flory-Huggins est grandement affectée par la température. Il est donc possible de contrôler sensiblement la stabilité de la dispersion (d'agglomérer ou de re-disperser) en jouant uniquement sur la température.³⁸ Ce contrôle est d'autant plus facile avec des chaînes courtes.

2.1.2.5 Les forces attractives de pontage polymériques

Un recouvrement de surface par l'intermédiaire de chaînes de polymère qui ne serait que partiel aurait pour fâcheuse conséquence de permettre le pontage entre les particules d'une suspension. Dans ce cas de figure, une même chaîne de polymère risque d'interagir avec deux particules au lieu d'une seule. Le risque de pontage polymérique s'intensifie au fur et à mesure que les chaînes de polymères s'adsorbent sur les particules jusqu'à ce que la moitié de la surface des particules soit recouverte, après quoi, la répulsion stérique prendra progressivement le dessus.³⁰ Dans ce contexte, il est également possible d'induire la flocculation des particules par la neutralisation de charges si les polymères choisis pour le recouvrement de surface des particules sont des polyélectrolytes.

2.1.2.6 Les forces attractives de déplétion

Certains polymères non adsorbants préféreront se tenir en solution et à distance des particules, soit au pourtour d'une frontière communément appelée "volume de déplétion". Un phénomène d'attraction des particules en question se produit lorsque la concentration de ces polymères non adsorbants est importante dans le milieu. Cette grande concentration n contribue à augmenter la pression osmotique de la solution selon la loi de Van't Koff :³⁰

$$(\text{Équation 2-13}) \quad P_{osm} = nkT .$$

La pression osmotique agissant sur les particules en suspension les pousse alors les unes vers les autres, entraînant ainsi le chevauchement des volumes de déplétion. Ce chevauchement a pour effet d'augmenter l'entropie du système et de diminuer l'énergie libre de mélange, ce qui encourage la flocculation (Figure 2- 8).

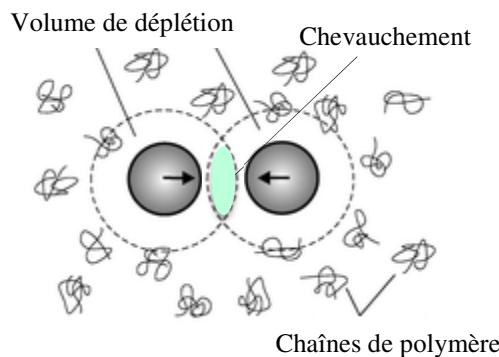


Figure 2- 8 : Attraction des particules par effet de déplétion (adapté de Fan & Tuinier, 2009)³⁹

2.1.2.7 Les forces d'attraction hydrophobe

Les forces hydrophobes sont expliquées d'après deux théories. La première théorie énonce que l'attraction hydrophobe entre deux particules survient grâce aux microbulles d'air demeurées attachées aux surfaces des particules. La deuxième théorie énonce que les molécules de solvant ont de très fortes interactions dipolaires entre elles. Ces interactions seraient dérangées par la présence d'un corps hydrophobe, tel qu'une particule en suspension. Par conséquent, le réseau de molécules de solvant s'organise dans l'espace de manière à repousser les particules en suspension, jusqu'à ce que ces dernières se retrouvent entassées les unes près des autres (Figure 2- 9).¹⁹

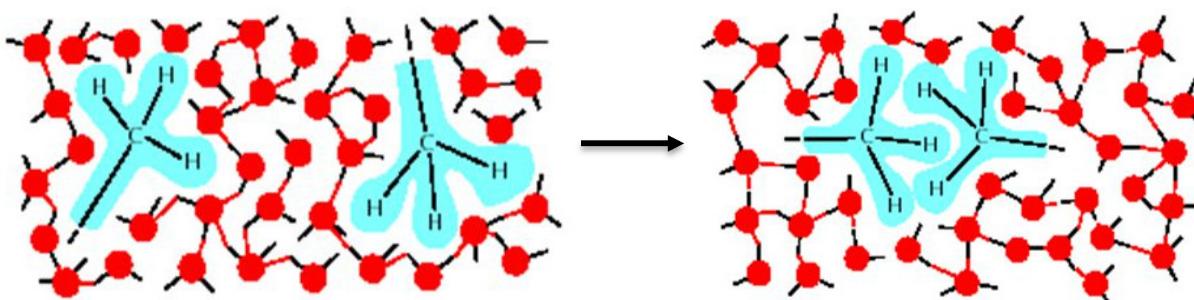


Figure 2- 9 : Schéma des interactions hydrophobes⁴⁰

2.2 Fonctionnalisation de surface par le dépôt chimique en phase vapeur

Tel que mentionné dans la première partie de la revue de littérature, il est possible d'améliorer la stabilité d'une dispersion à la fois en augmentant la densité des charges à la surface des particules et en créant de l'encombrement stérique par le greffage de chaînes polymériques. Une question demeure en suspens : quel est le procédé de modification de surface le plus adapté pour y arriver ?

La deuxième partie de cette revue de littérature présente le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur comme étant un procédé de fonctionnalisation de surface prometteur pour la fonctionnalisation de surface à grande échelle. Dans un premier temps, une description du dépôt chimique en phase vapeur ainsi que de ses avantages par rapport à la fonctionnalisation en phase liquide sera présentée. Un court survol des fondements théoriques de la croissance des couches minces organiques permettra ensuite au lecteur de se représenter le procédé de fonctionnalisation à l'échelle moléculaire. Les avantages de la photo-initiation par rapport aux autres techniques d'initiation de l'oligomérisation radicalaire seront mentionnés. En dernier lieu, l'influence

attendue des paramètres critiques de procédés sur le revêtement de surface sera expliquée plus en détail.

2.2.1 Les avantages du dépôt chimique en phase vapeur

Les procédés de fonctionnalisation de surface en phase liquide sont certainement les plus anciens et les plus simples. Dans beaucoup de cas, il suffit d'immerger les surfaces à traiter dans une solution de molécules possédant le groupement fonctionnel d'intérêt pour qu'une fonctionnalisation de surface se produise de façon spontanée grâce à la formation de monocouches auto-assemblées. L'immersion d'une surface de polystyrène dans une solution d'hydrophobine est un exemple illustrant comment des groupements amines, éther, carbonyle, et carboxyles ont pu être absorbés en surface.⁴¹ Cependant, comme l'hydrophobine était uniquement physisorbée sur le polystyrène, la fonctionnalisation de surface a disparu en l'espace de seulement trois mois. Il existe une multitude d'autres chimies permettant de greffer des groupements fonctionnels d'intérêt en surface de façon permanente. Plusieurs d'entre elles sont complexes et requièrent par conséquent plusieurs étapes de traitement. Certaines de ces étapes peuvent avoir des effets secondaires nocifs sur le revêtement. De plus, le recours à d'importantes quantités de solvant rend le procédé peu rentable et peu recommandable, une fois transposé à l'échelle industrielle, autant d'un point de vue environnemental que d'un point de vue axé sur la santé et la sécurité. Finalement, il peut être difficile de séparer complètement la surface traitée des molécules de solvant sans pour autant endommager le revêtement. La fonctionnalisation de surface en phase vapeur est alors perçue comme un procédé alternatif de premier choix.

Le dépôt chimique en phase vapeur (CVD) pour l'enrobage de matériaux de toutes sortes est une technique ayant permis l'apparition d'un grand nombre de matériaux et de procédés aux propriétés inégalées (surfaces super-hydrophobes, revêtement de graphène pour la création d'une peau électronique, etc.), tout en réduisant les impacts environnementaux et de santé-sécurité relatifs à l'usage de solvants. Un courant gazeux contenant des espèces chimiques (précurseurs ou monomères) thermiquement activées circule au-dessus du substrat à fonctionnaliser. Les précurseurs sont d'abord transportés de la phase gazeuse vers le substrat. Dès lors qu'une molécule réactive dans le gaz entre en contact avec le substrat, la molécule peut soit s'adsorber ou rebondir et retourner dans le gaz. La probabilité qu'une molécule s'adsorbe sur la surface se nomme le coefficient d'adhésion. Une fois adsorbé, le précurseur a la possibilité de diffuser le

long du substrat à la découverte d'un site d'attachement favorisant la nucléation et la croissance d'une couche mince, ou de se détacher au bout d'un certain temps (Figure 2- 10). L'attachement d'une molécule à la surface se fait d'abord par physisorption, grâce aux seules interactions de van der Waal faciles à briser [0.09-0.4 eV], puis par la formation de liens covalents plus forts [0.65-4.3 eV]. Selon le gaz précurseur choisi, le dépôt graduel d'une couche mince organique procurera à la surface du substrat des groupements fonctionnels différents ainsi que de nouvelles propriétés de surface. Le fait de travailler en phase gazeuse simplifie considérablement le procédé de traitement des effluents en aval du traitement de surface, de manière à libérer moins de rejets dangereux pour la santé et l'environnement.²¹

Bien que l'enrobage par CVD fût pendant longtemps exploité pour le dépôt de matériaux inorganiques, les enrobages organiques gagnent de plus en plus l'intérêt depuis un certain temps, la raison première étant que ces enrobages de plus faible densité pourraient potentiellement améliorer la vitesse et faire progresser la miniaturisation des appareils électroniques, tout en diminuant les coûts en énergie relatifs à leur fabrication et leur utilisation.⁴²

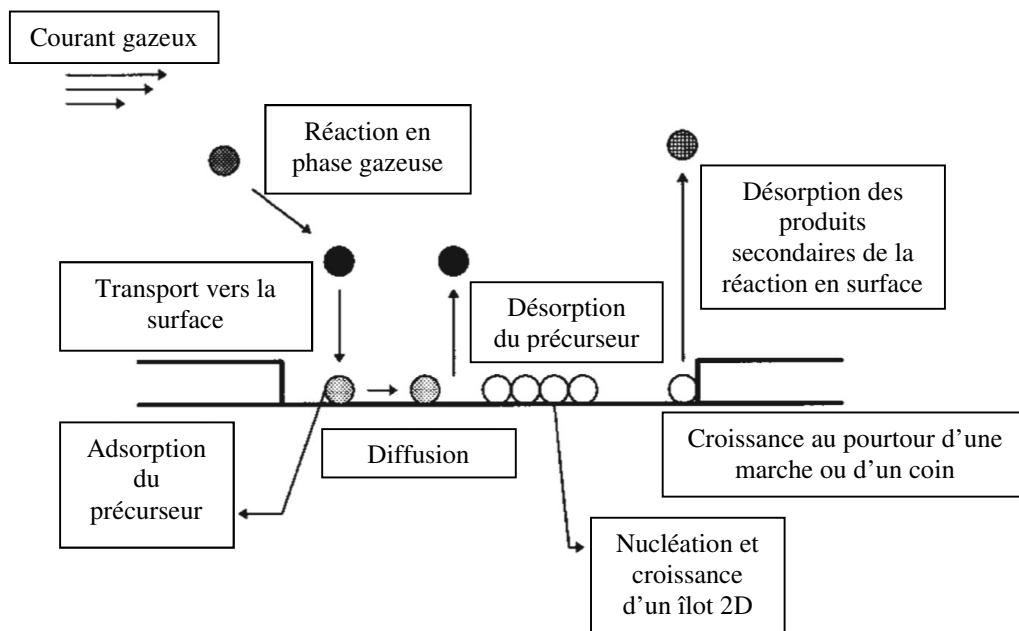


Figure 2- 10 : Schématisation du dépôt chimique en phase vapeur (adapté de Jones, 2009)⁴³

De plus, il existe une quantité phénoménale de molécules disponibles et de fonctionnalités différentes dans le monde de l'organique, ce qui contribue à étendre les perspectives pour de nouvelles applications. La formation d'un enrobage organique en phase vapeur se fait soit par la déposition de petites molécules (ex. : enrobage de pentacène) ou l'oligomérisation de chaînes organiques (ex. : enrobage de polyacétylène).⁴⁴

2.2.2 Fondements théoriques de la croissance des couches minces organiques

L'énergie libre $\Delta\mu$ est la force motrice à l'origine de la déposition des couches minces. Elle est exprimée selon la relation suivante :

$$(Équation 2-14) \quad \Delta\mu = kT \ln\left(\frac{p}{p^\circ}\right),$$

avec la constante de Boltzmann k , la température T , la pression de vapeur des précurseurs p° et la pression partielle des précurseurs dans la phase gazeuse p .⁴² Un système cherchera toujours à diminuer autant que possible son énergie libre de surface.²¹ La différence entre l'énergie libre à la surface du substrat (γ_s), celle des molécules organiques en phase vapeur qui formeront la couche mince (γ) et l'énergie d'interaction entre les molécules et le substrat (γ) est ce qui influence principalement le mode de croissance (Figure 2- 11). L'énergie à l'interface γ dépend de la force des interactions chimiques entre les molécules dans le gaz et le substrat. À une certaine épaisseur du dépôt organique, l'énergie de compression et de tension accumulée par le réseau de molécules de la couche mince devient plus importante que l'énergie libre de la surface. Le mode de croissance passe alors d'un recouvrement 2D homogène à une croissance en îlots 3D (Stranski-Krastanov). Outre que par l'adsorption de molécules provenant du gaz, l'énergie libre d'une surface peut aussi être minimisée par une relaxation des contraintes dans l'enrobage (ex. : formation de dislocations dans le cas d'un réseau cristallin), un réarrangement des molécules en surface ou une ségrégation.⁴⁵ La ségrégation survient lorsque les molécules en surface tendent à migrer vers le cœur du matériau.

Les molécules organiques sont la plupart du temps larges et non sphériques. Elles ont donc la possibilité d'adopter un grand nombre d'orientations, de se déformer et de s'assembler d'une multitude de manières. L'orientation des molécules organiques dépend de la force d'interaction qu'elles ont avec le substrat, et la morphologie de surface aura par conséquent

tendance à évoluer à mesure que la couche mince prendra de l'épaisseur. Les forces cohésives des molécules organiques sont généralement plus faibles que pour les couches minces inorganiques. Les conditions d'opération dans le réacteur sont restreintes afin de tenir compte des liaisons intermoléculaires plus fragiles, inhérentes à ces couches minces.

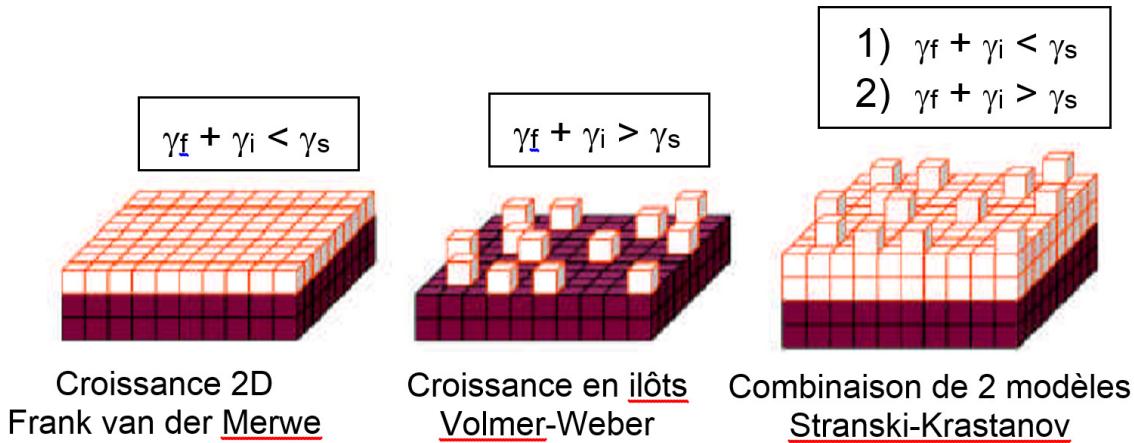
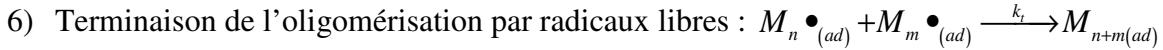


Figure 2- 11 : Les différents modes de croissance selon la thermodynamique (adapté de Wong, 2003)⁴⁶

Outre la déposition de molécules organiques, différentes variantes du CVD permettent de polymériser des chaînes organiques sur un substrat. L'alimentation en phase gazeuse comprend souvent, en plus d'un gaz précurseur, un gaz initiateur aisément décomposable en radicaux libres sous l'effet de la chaleur.⁴⁷ L'adsorption de ces molécules hautement énergétiques sur le substrat abaisse l'énergie d'activation des réactions d'oligomérisation et permet d'atteindre un taux de croissance des couches minces nettement plus élevé tout en diminuant considérablement l'apport d'énergie thermique normalement nécessaire à l'activation du gaz précurseur.⁴⁸ Le mécanisme réactionnel de l'oligomérisation par radicaux libres est présenté ci-dessous :⁴⁹

- 1) Décomposition de l'initiateur en phase gazeuse : $\text{Initiateur}_{(g)} \xrightarrow{k_d} 2R\bullet_{(g)}$
- 2) Adsorption des radicaux libres sur la surface : $R\bullet_{(g)} \xrightarrow{k_{ad,R}} R\bullet_{(ad)}$
- 3) Adsorption des monomères ou précurseurs sur la surface : $M_{(g)} \xrightarrow{k_{ad,M}} M_{(ad)}$
- 4) L'initiation de l'oligomérisation par radicaux libres : $R\bullet_{(ad)} + M_{(ad)} \xrightarrow{k_i} M_1\bullet_{(ad)}$
- 5) Propagation de l'oligomérisation par radicaux libres : $M_1\bullet_{(ad)} + M_{n(ad)} \xrightarrow{k_p} M_{n+1}\bullet_{(ad)}$



L'expression du taux de croissance (r) de l'enrobage formé par oligomérisation radicalaire est la suivante :

$$(Équation 2-15) \quad r = k_p C_M \left(\frac{fk_d}{k_t} C_I \right)^{1/2} \left[\frac{\text{molécules}}{\text{cm}^3 \text{s}} \right]$$

avec k_p la constante cinétique de propagation, k_d la constante cinétique de dissociation de l'initiateur, k_t la constante cinétique de terminaison, C_M la concentration du monomère (précurseur) sur la surface du substrat et C_I la concentration de l'initiateur sur la surface du substrat, et f le facteur d'efficacité de l'initiateur. Même si le transport des réactifs vers le substrat n'est pas explicitement mentionné dans l'expression de la vitesse, c'est l'adsorption à la surface qui fournit les réactifs nécessaires à l'oligomérisation. Ainsi donc, la diffusion des réactifs jusqu'au substrat et la réaction d'oligomérisation sont les deux étapes clés de l'oligomérisation par radicaux libres.

2.2.3 Les différentes méthodes d'initiation

L'apport d'énergie requise pour commencer l'oligomérisation radicalaire, et donc le traitement de surface, se nomme l'initiation. Les moyens les plus communs d'amorcer le dépôt chimique en phase vapeur sont illustrés à la Figure 2-12 (liste non exhaustive). La méthode d'initiation mise en évidence dans le coin inférieur droit du diagramme représente la méthode employée dans le projet de recherche.

2.2.3.1 Initiation thermique avec filament chauffant

Traditionnellement, la décomposition des initiateurs en radicaux libres est initiée thermiquement, par le biais d'un filament chauffant ou d'un four. Lorsque la température du filament est faible, la croissance de la couche mince est limitée par la réaction de décomposition de l'initiateur en radicaux libres (Section 2.2.2 réaction 1) ou par la réaction de propagation (Section 2.2.2 réaction 5), car l'énergie est insuffisante pour produire des radicaux.

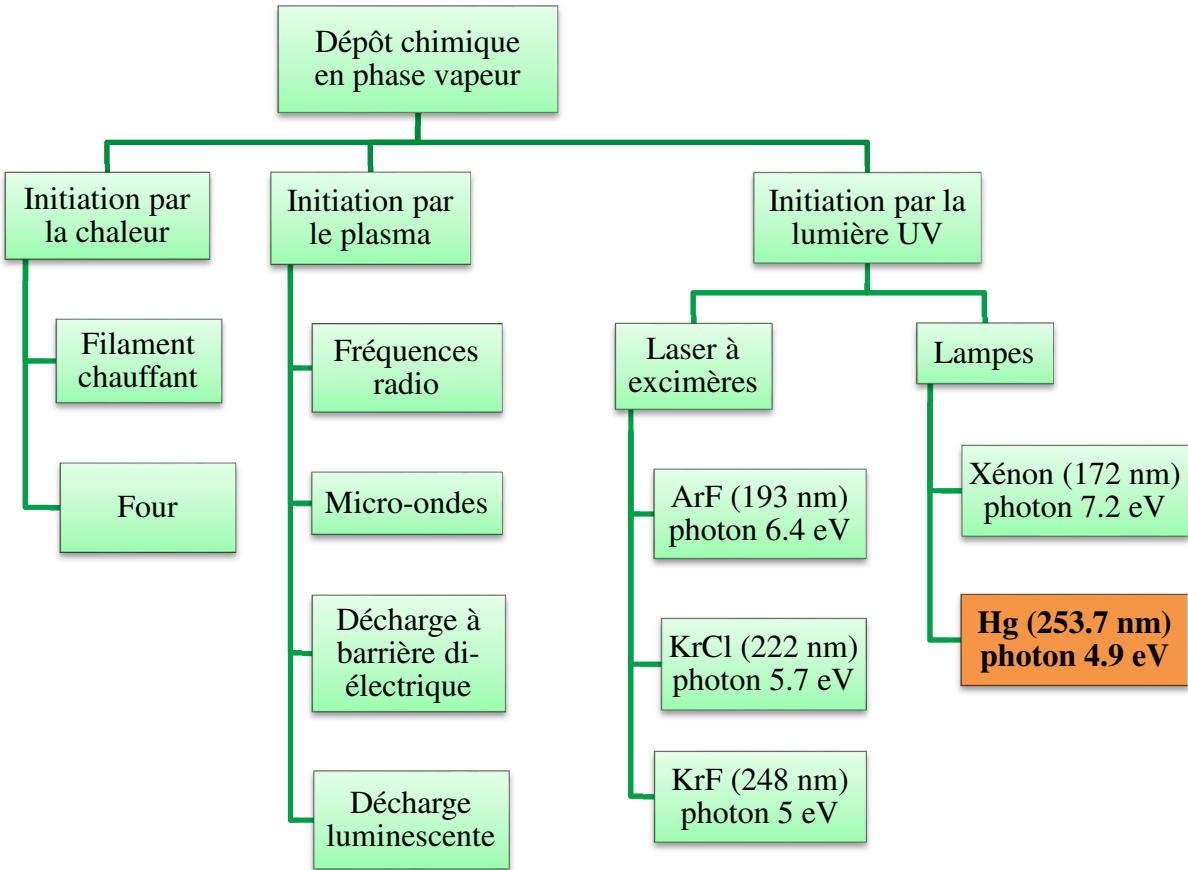


Figure 2- 12 : Différentes méthodes d'initiation du dépôt chimique en phase vapeur

Dans ce régime, le taux de croissance de l'enrobage suit une loi d'Arrhénius et augmente de façon linéaire en fonction de la température du filament. Passé un certain seuil de température, la croissance de la couche n'est plus limitée par la réaction, mais plutôt par la diffusion et l'adsorption des espèces radicalaires vers le substrat (Section 2.2.2 réactions 2 et 3), car l'apport d'énergie thermique devient trop important. Dans ce régime, la température du filament cesse d'avoir une influence sur le taux de déposition (Figure 2- 13).⁴⁹

Les conditions de croissance peuvent être altérées en pulsant le chauffage du filament. Ceci contribue à diminuer temporairement la température du substrat de manière à faciliter l'adsorption de l'initiateur et du précurseur. Cette méthode permet de favoriser à tour de rôle l'adsorption et les réactions en surface. Il est alors possible d'obtenir une importante accélération de la croissance ainsi que des couches organiques plus épaisses en un minimum de temps.⁵¹

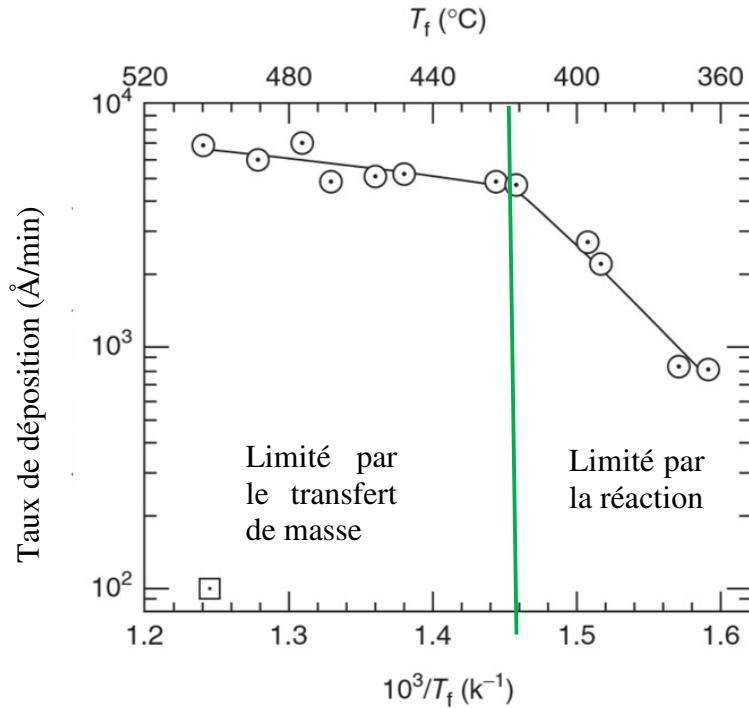


Figure 2- 13 : Diagramme d'Arrhénius du taux de déposition en fonction de la température du filament lors de la déposition d'un monomère V_3D_3 à l'aide de l'initiateur PFOSF (adapté de Murthy, 2002)⁵⁰

2.2.3.2 Initiation à l'aide d'un plasma

Parfois, il est préférable de déposer la couche mince organique sans recourir au chauffage d'un filament, par exemple lorsque le substrat ou la couche mince est sensible à la chaleur, ou lorsque le contrôle de la température du substrat s'avère difficile dû à une pauvre conductivité thermique du matériau. C'est le cas des substrats en polystyrène. Dans ces conditions, les réactions CVD peuvent être initiées de façon alternative par plasma. Le plasma est un gaz hautement réactif contenant à la fois des ions, des électrons libres, des radicaux libres et plusieurs autres espèces chimiques à l'état excité, en plus d'intenses décharges lumineuses. Les espèces chimiques les plus souvent employées dans la réalisation d'un plasma pour traiter le polystyrène sont l'hydrogène,⁵² l'argon,⁵²⁻⁵⁷ l'azote,^{52, 58} l'oxygène,^{52-53, 59-60} et l'hélium.⁵⁸

Le plasma se génère par décharge électrique, mais la livraison du courant peut se faire à différentes fréquences. Par exemple, lorsque la décharge électrique à l'origine du plasma est dans le domaine radio-fréquentiel, la tension nécessaire pour provoquer la décharge est plus faible.

Des études ont démontré que l'irradiation du polystyrène au plasma généré par ondes radio augmentait drastiquement son hydrophilicité.^{56, 60} L'usage d'un plasma généré par microondes est malgré tout préférable à la génération de plasma par radiofréquences, car ce dernier produit des électrons et des ions aux énergies plus faibles, ce qui favorise l'apparition d'espèces radicalaires plutôt que des espèces cationiques et anioniques.⁶¹ Les espèces radicalaires moins énergétiques et aux plus longues durées de vie sont moins dommageables pour l'enrobage organique, et leur usage préférentiel favorise davantage la rétention de nouvelles fonctions chimiques. La fonctionnalisation de surface du polystyrène grâce à un plasma généré par microondes fut également réalisée avec succès.⁵²⁻⁵³ Bien que ces procédés fonctionnent efficacement sur du polystyrène, l'inconvénient majeur des plasmas générés par ondes radio et par microondes est l'opération sous vide, qui est très onéreuse pour l'industrie. Ces plasmas sont la plupart du temps utilisés dans les laboratoires pour des traitements de surface à petite échelle. En revanche, le plasma généré par une décharge électrique d'un courant alternatif a l'avantage de pouvoir s'opérer à pression atmosphérique. C'est d'ailleurs le seul plasma à être utilisé dans le milieu industriel. Il est produit de deux façons: par décharge coronaires et par décharge à barrière diélectrique. Le plasma à pression atmosphérique a aussi été testé avec succès pour la modification de surface du polystyrène.^{55, 62} Dans tous les cas, lorsqu'un plasma est impliqué dans la fonctionnalisation de surface, la distribution de Boltzmann de l'énergie du plasma produit se situe entre 10-1000 eV,⁶³ ce qui la majorité du temps constitue un apport énergétique très important au système.

Pour se donner une idée, un apport énergétique tournant aux alentours de 15-20 eV entraîne généralement des conséquences bénéfiques pour la croissance de la couche mince organique.⁶³ Dans ces conditions, l'apport en énergie est suffisant pour que la molécule s'adsorbe, se déplace sur la surface sans pour autant se détacher trop rapidement, et réagisse avec l'enrobage. De plus, cet apport d'énergie est suffisant pour briser les agrégats et favoriser l'uniformisation de la couche organique. En cas de désorption, l'apparition de lacunes à la surface de la couche mince est favorisée. Or, ces défauts ponctuels jouent un rôle important dans la diffusion des molécules à l'état solide, car ils augmentent la probabilité des sauts moléculaires sur la surface et permettent ainsi l'homogénéisation de la structure de la couche.⁶⁴

Au-delà d'un apport d'énergie de 20 eV cependant, des effets néfastes commencent à apparaître. Premièrement, un plasma de puissance élevée induit de nombreuses fragmentations

des molécules lors de la croissance. De ce fait, la couche organique résultante possède généralement une structure amorphe et accuse une perte de fonctionnalité.⁴⁷ Dans le cas d'une oligomérisation, les chaînes de polymères ainsi formées n'ont que peu de ressemblances avec celles qui auraient été formées en phase liquide à partir des mêmes monomères (polymère plasma). Deuxièmement, la probabilité que les molécules organiques en contact avec la surface puissent s'adsorber et réagir demeure très mince, car l'énergie d'activation pour la désorption sera facilement disponible. C'est sans doute la raison pour laquelle des taux de croissance plus faibles sont généralement observés avec une activation par plasma, comparativement à une activation thermique. Troisièmement, la haute énergie des molécules incidentes peut induire la gravure et l'érosion de l'enrobage, et par conséquent un taux de croissance négatif. Quatrièmement, la couche mince résultante contient encore un nombre considérable de radicaux libres qui n'ont pas été désactivés. Ces radicaux libres réagiront avec l'oxygène ou l'eau contenue dans l'air une fois le traitement terminé, et les propriétés de la surface s'en trouveront altérées. Ces altérations sont bien souvent à l'origine du recouvrement hydrophobe.⁴⁷

Tel que mentionné précédemment, le plasma contient des espèces chimiques possédant une distribution d'énergie très large. Or, il ne suffit que de quelques ions de très haute énergie pour affecter considérablement la déposition. Étant donné qu'un plasma contient à tous les coups une grande quantité d'espèces très énergétiques, la stabilité dans le temps de la fonctionnalisation de surface induite par plasma n'est pratiquement jamais observée. Le contrôle serré de l'énergie du plasma est complexe et très difficile à atteindre. Le paramètre W/FM (W étant la puissance de décharge du plasma, F étant le débit du précurseur et M étant la masse moléculaire du précurseur) est une mesure de la quantité d'énergie fournit par unité de masse. De façon générale, les propriétés de la couche mince se dégradent lorsque la valeur de W/FM est élevée, soit lorsque la puissance du plasma est élevée ou lorsque le débit d'alimentation du précurseur est trop faible. En revanche, une plus grande rétention des fonctions chimiques est observable lorsque la valeur de W/FM est faible, bien souvent aux dépens du taux de croissance de la couche mince. Des astuces telles que la pulsation du plasma, l'éloignement du substrat et l'usage d'un initiateur ont été développées afin d'améliorer le contrôle du procédé ainsi que la rétention des groupements fonctionnels sur la couche mince en croissance.⁴⁷ Grâce à la pulsation du plasma, une grande énergie de décharge peut être utilisée tout en limitant l'exposition des précurseurs. Une difficulté

demeure cependant : la fréquence de pulsation doit pouvoir maintenir le plasma suffisamment réactif en attendant la prochaine décharge.

2.2.3.3 Initiation par la lumière

Finalement, le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur emploie uniquement l'énergie de photons pour décomposer des initiateurs et activer les réactions d'oligomérisation radicalaire.²¹ Pour y arriver, deux conditions doivent être remplies. Premièrement, les photons impliqués doivent avoir une énergie plus forte que celle des liens chimiques que l'on veut briser. Deuxièmement, le substrat à traiter doit pouvoir absorber l'énergie des photons à la longueur d'onde de la lumière émise. L'énergie photonique de la lumière UVC aux longueurs d'onde comprises entre 100 et 280 nm est comprise entre 4,4 et 12,4 eV.⁶⁵ Cette méthode d'initiation fournit juste assez d'énergie pour produire des radicaux et démarrer la réaction d'oligomérisation, mais pas plus que nécessaire pour ne pas endommager la fonctionnalisation de surface de façon incontrôlée.⁶⁶ Le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur (PICVD) offre de nombreux avantages par rapport à l'activation thermique ou par plasma :

1. Les conditions d'opération sont généralement plus douces (faibles T, pression plus proche de l'atmosphérique)
2. Le contrôle du procédé est plus simple, puisque le procédé peut être découplé de la source lumineuse
3. L'absorption des précurseurs à la surface est facilitée
4. La rétention des groupements fonctionnels en surface est favorisée^{47, 61}
5. La conception du réacteur est simplifiée (réduction des coûts en capital)
6. Le procédé ne consomme que très peu d'énergie²¹

En revanche, le principal désavantage à employer la photo-initiation consiste en un taux de déposition plus faible.²¹

Par le passé, le traitement de surface par pulsation au laser excimère ArF (193 nm) en présence d'oxygène a contribué à améliorer grandement les propriétés de surface (mouillabilité, énergie de surface) du polystyrène.^{59, 62, 67} Cependant, les pulsations laser avaient l'inconvénient d'endommager le matériau en créant de la rugosité en surface. En revanche, l'exposition continue du polystyrène à la lumière d'une lampe au xénon (172 nm) en présence d'oxygène a permis de

fonctionnaliser la surface en l'espace de seulement 20 minutes, sans pour autant induire de la gravure en surface.⁶⁸ Il n'en demeure pas moins que les photons impliqués possèdent une énergie relativement élevée pour les besoins du traitement de surface. En effet, cette énergie de 7,2 eV serait en théorie capable de briser les liens organiques les plus forts, tels que les groupements C=C par exemple,⁶⁹ à condition que les molécules absorbent la lumière à cette longueur d'onde. Or, une énergie photonique de seulement 5 eV suffirait à rompre les liens chimiques O-H, C-H, C-C et C-O et à créer les espèces radicalaires.^{44, 69} L'idéal serait encore d'employer une source lumineuse de plus faible énergie, telle qu'une lampe germicide.

Ce qui freine l'application du PICVD dans de nombreux cas, c'est l'absence d'un initiateur polyvalent et efficace à des intensités lumineuses et à des longueurs d'onde raisonnables. L'efficacité d'un photo-initiateur se mesure aux nombres de radicaux générés par photon. En plus d'être efficace, le photo-initiateur doit aussi pouvoir absorber fortement la lumière aux énergies correspondantes au spectre d'émission de la source lumineuse.²¹ La famille des peroxydes, possédant des liaisons O-O plutôt faciles à cliver, sont des photo-initiateurs qui se décomposent en radicaux dans la phase vapeur, sous l'exposition à la lumière UV < 300 nm.⁶¹ Le peroxyde d'hydrogène en est un bon exemple. Les benzophénones sont en revanche des photo-initiateurs qui s'adsorbent et engendrent des radicaux libres directement sur le substrat par l'abstraction d'hydrogène, grâce à leurs liaisons C=O (Figure 2- 14).

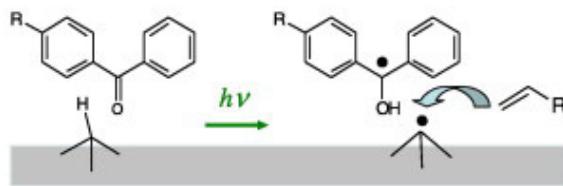


Figure 2- 14 : La photo-initiation avec le benzophénone (tiré de Ulbricht, 2006)⁷⁰

Ces radicaux en surface amorcent par la suite l'oligomérisation. Cette stratégie est employée pour le greffage direct de chaînes polymériques. Le greffage prévient en retour la délamination de la couche sous l'effet de contraintes mécaniques ou thermiques, ou bien lorsque l'énergie libre ne favorise pas le recouvrement.⁴⁷ Les couches minces formées par greffage sont plus résistantes et jouissent d'une durée de vie prolongée.

Dans le contexte du projet de recherche, le substrat de polystyrène-divinylbenzène est de plus photo-actif en lui-même (fFigure 2- 15). Il peut donc générer ses propres radicaux sous

l'exposition de la lumière UV (Figure 2- 16). En théorie, une simple exposition du polystyrène divinylbenzène à la lumière UV d'une lampe germicide (décharge de Hg à basse pression, avec un pic d'émission principal à 253,7 nm) en présence de gaz de synthèse (CO + H₂) suffirait à produire les radicaux nécessaires à la réaction d'oligomérisation en surface, et à fonctionnaliser efficacement le substrat. S'il fonctionne dans la pratique, ce procédé simple, peu coûteux et facile à contrôler serait sûrement en mesure de résoudre le problème d'adhésion des billes de polystyrène divinylbenzène de façon permanente.

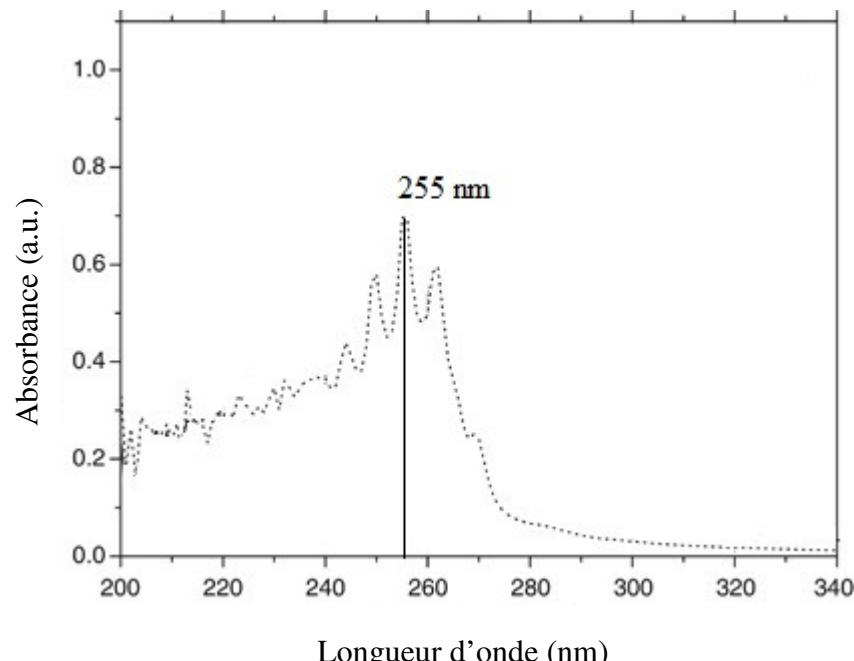


Figure 2- 15 : Spectre d'absorption UV du polystyrène (adapté de Coustet & Cortizo, 2011)⁷¹

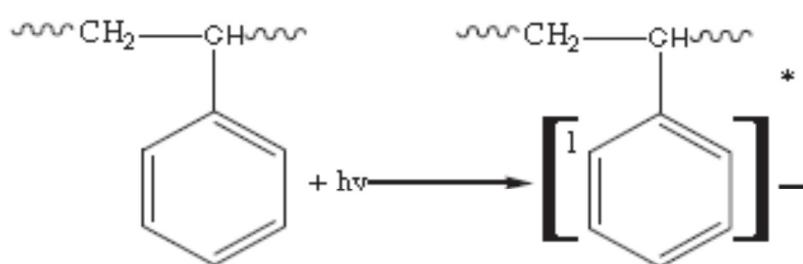


Figure 2- 16 : Formation de radicaux sur le polystyrène par exposition à la lumière UV (tiré de Youssif & Haddad, 2013)⁷²

2.2.4 Les paramètres de procédé

Pour que les couches organiques possèdent les propriétés requises, leur structure, leur morphologie et leur croissance sur les substrats doivent être contrôlées en fonction des paramètres de procédé. Il est donc impératif de bien comprendre les aspects scientifiques qui relient tous ces paramètres de procédé à leurs impacts respectifs sur la déposition ou l'oligomérisation. Les paramètres clés à l'étude sont le régime d'écoulement, le rapport de saturation, le débit d'alimentation du gaz, la température du substrat, la pression d'opération dans le réacteur et la volatilité des espèces chimiques impliquées.

2.2.4.1 Le régime d'écoulement

Avec un faible débit d'alimentation du gaz précurseur, le taux de déposition sur le substrat est limité par la convection, tandis qu'avec un fort débit d'entrée du gaz, le taux de déposition est limité par la diffusion dans la couche limite au-dessus du substrat.⁴² La couche limite à l'interface du substrat et du gaz doit donc être la plus mince possible pour faciliter le transport du précurseur vers le substrat. Un régime laminaire est par conséquent préférable à un régime turbulent, d'autant plus que ce régime permet également d'atteindre un recouvrement plus homogène. Habituellement, la géométrie du réacteur est conçue de manière à contrôler le régime d'écoulement, et joue donc sur l'uniformité du dépôt en surface.²¹ Le nombre adimensionnel de Reynolds (Re) représente le rapport entre les forces d'inertie et les forces visqueuses et permet de caractériser le régime d'écoulement. Ce dernier est laminaire lorsque le nombre de Reynolds est petit ($Re < 200$), et turbulent lorsque le nombre de Reynold est grand ($Re > 200$).

2.2.4.2 Le ratio de saturation

Le rapport de saturation S est le rapport entre la pression partielle p du précurseur à la surface du substrat et sa tension de vapeur p° aux conditions d'opération. Il est lui-même influencé par la température du substrat ($p^\circ = f(T)$) ainsi que le débit gazeux ($p = f(débit)$).⁴⁷ Le taux de déposition R est une fonction linéaire directe du rapport de saturation S lorsque le précurseur est en concentration suffisante^{48, 73} :

$$(Équation 2-16) \quad R = \frac{p}{\sqrt{2\pi nkT}} = \frac{Sp^\circ}{\sqrt{2\pi nkT}}$$

Cette relation de premier ordre passe à une relation de deuxième ordre lorsque la concentration de précurseur sur le substrat est insuffisante. En opérant à un rapport de saturation ≈ 1 , la croissance de la couche mince devient généralement plus rapide et il en résulte un polymère à très haut poids moléculaire, ce qui confère à la couche mince des propriétés mécaniques intéressantes sans pour autant nécessiter de réticulation de chaines.⁷⁴ Cependant, les gouttelettes issues de la condensation des précurseurs en surface risquent de créer des ondulations dans la morphologie de l'enrobage, si la mouillabilité du substrat laisse à désirer.⁷⁵ Pour opérer à ces conditions extrêmes, il faut d'abord s'assurer que la mouillabilité du substrat est suffisante, ou que les précurseurs utilisés soient hautement volatils.

Il existe principalement deux modes de croissance des couches minces par déposition de molécules organiques : la nucléation 2D et la formation d'îlots 3D (Figure 2- 17).

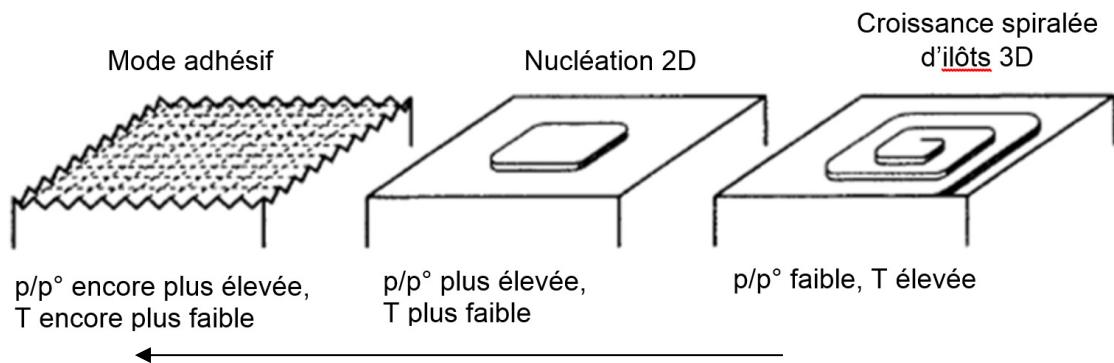


Figure 2- 17 : Les différents modes de croissance selon l'évolution du rapport de saturation
(adapté de Sunagawa, 2005)⁷⁶

La nucléation 2D est favorisée lorsque le rapport de saturation est élevé (p/p°), grâce à un débit d'alimentation important et une faible température du substrat. Dans ce mode de croissance, la rugosité de surface est moins prononcée, car le recouvrement se fait une couche moléculaire à la fois. La taille critique des points de nucléation 2D, à partir de laquelle ces derniers ne pourront que se développer, est déterminée par la température du substrat et l'énergie de liaison entre les molécules adjacentes. L'influence de la température sur le mode de croissance est expliquée avec plus de détails à la Section 2.2.4.3.

Advenant le cas où le rapport de saturation est trop faible pour favoriser la nucléation 2D, la présence de marches moléculaires sur la surface fournit les sites nécessaires à la croissance de l'enrobage. La croissance de la couche mince s'effectue graduellement aux pourtours de ces marches, contribuant à former des îlots 3D en forme de pyramides sur le substrat. Dans un cas pareil, la rugosité de la couche mince demeurera toujours plus importante que la rugosité issue d'une nucléation 2D favorisée à un rapport de saturation plus élevé.

2.2.4.3 La température du substrat

Les réactions sont activées thermiquement. Les taux de réactions augmentent donc avec la température du substrat en suivant une loi d'Arrhénius. Une température élevée du substrat favorise l'oligomérisation de longues chaînes de polymère, et améliore aussi l'uniformité de l'épaisseur de la couche dans le cas d'une simple déposition de molécules organiques. Cependant, une augmentation de la température du substrat entraîne aussi une augmentation du taux de désorption. Il y a donc un compromis à faire. Lorsque les molécules préfèrent interagir entre elles plutôt qu'avec le substrat, le recouvrement homogène est plus facilement réalisable à faible température, car autrement la diffusion entraînerait l'agglomération des molécules sur le substrat. Cet effet néfaste peut être contré en augmentant le débit d'alimentation du précurseur, car lorsque le taux de déposition est élevé, les molécules n'ont souvent pas le temps de diffuser efficacement. Si au contraire, les molécules préfèrent interagir avec le substrat plutôt qu'entre elles, la tendance inverse sera observée : le recouvrement complet de la surface du substrat sera facilité avec une augmentation de la température.

Lorsqu'à température élevée, le taux de désorption devient plus important que le taux d'adsorption, le rapport de saturation (p/p°) devient plus faible. La taille critique du noyau pour la nucléation 2D est alors plus grande, ce qui rend le mode de croissance par nucléation 2D difficile. En revanche, si la température est suffisamment élevée pour favoriser la diffusion, la relaxation des contraintes au sein de l'enrobage devient alors possible, favorisant alors l'apparition de nouveaux sites d'attachement pour les monomères. Si ce mode de croissance plus désordonné n'est pas souhaité, le substrat devra alors être conservé à une température suffisamment faible pour favoriser un faible taux de désorption.

Les taux de déposition par CVD d'un grand nombre de polymères sont limités par l'adsorption.⁴⁷ En diminuant la température du substrat graduellement, la taille critique du noyau

pour la nucléation 2D diminue de plus en plus, le taux de désorption diminue également et le taux de saturation (p/p°) augmente de plus en plus jusqu'à éventuellement favoriser la croissance par nucléation 2D. Si la température chute encore davantage, alors la diffusion des molécules sur la surface ne sera éventuellement plus possible. Les molécules seront fixées à l'endroit où elles ont heurté le substrat, créant une morphologie instable avec des grains de petite taille et une croissance dendritique. La couche mince ainsi obtenue sera considérablement rugueuse, car les molécules n'auront pas l'énergie nécessaire pour se réorienter.

2.2.4.4 La pression d'opération

Dans un procédé CVD conventionnel, il est avantageux d'opérer à une pression très faible, car cela réduit l'impact dommageable de la radiation et de la convection thermique causées par le filament chauffé.⁶¹ De plus, la pression d'opération est maintenue de manière à ce que les pressions partielles du précurseur et de l'initiateur demeurent en dessous de leur pression de vapeur pour éviter la condensation.⁴⁹

Le déplacement libre moyen (DLM) est la distance parcourue par une molécule de gaz avant d'entrer en collision avec les molécules voisines. Ce dernier est inversement proportionnel à la pression d'opération dans le réacteur (Tableau 2-1).

Tableau 2-1 : L'influence de la pression sur le déplacement libre moyen⁷⁷

Pression d'opération	Déplacement libre moyen	Temps de déposition d'une monocouche
Atm. (101 325 Pa)	Quelques nm	3 ns
Sous vide (13 Pa)	~ 1 mm	-
Sous vide ($1,3 \times 10^{-7}$ Pa)	> 1 m	1 h

Si ce déplacement est trop court, un grand nombre de collisions dans la phase vapeur fera perdre de l'énergie aux molécules avant qu'elles n'atteignent le substrat. Les réactions en phase vapeur risquent d'être favorisées au détriment des réactions à la surface. Or, pour le développement d'une couche mince homogène, il est plus avantageux de favoriser les réactions en surface que d'obtenir de grosses molécules formées dans la vapeur et adsorbées ensuite par le

substrat. Une pression d'opération aussi faible que possible est donc souhaitable afin de réduire la probabilité des collisions dans la phase vapeur et d'augmenter la probabilité des réactions à la surface.

Le temps de formation d'une monocouche τ_c est cependant nettement plus long à des pressions d'opération sous vide, car ce dernier est aussi inversement proportionnel à la pression d'opération P , et peut être exprimé avec le nombre de molécules par monocouche n_m à l'aide de l'équation suivante :

$$[\text{Équation 2-17}] \quad \tau_c = \frac{n_m \sqrt{MT}}{3.51 * 10^{22} P}$$

Lorsque le déplacement libre moyen est faible (P élevée) par rapport à une échelle de grandeur caractéristique des pores, tranchées et autres traits à la surface du substrat, le déplacement des molécules est caractérisé par la diffusion classique et les espèces réactives ont des concentrations uniformes à la surface. Dans le cas particulier où l'uniformité de la couche mince est prioritaire, l'opération à pression plus élevée devient alors préférable. En revanche, lorsque le déplacement libre moyen est élevé (P faible), les collisions intermoléculaires deviennent peu fréquentes. La trajectoire des molécules vers le substrat n'est plus basée sur la diffusion (déplacement aléatoire), mais sur la ligne de vision. Le recouvrement de surface devient alors non conforme. Ce désavantage peut néanmoins être contrecarré en employant un précurseur ayant un faible coefficient d'adhésion.⁷⁷

2.2.4.5 La volatilité des précurseurs et des initiateurs

Le taux de déposition peut être modulé selon le choix de l'initiateur, car certains ont un coefficient d'adhésion plus fort que d'autres. Le coefficient d'adhésion est fonction de la pression de vapeur. Plus les molécules d'initiateur ou de précurseur sont lourdes et larges, plus leur coefficient d'adhésion est élevé. Les initiateurs moins volatils, en plus d'avoir un coefficient d'adhésion plus élevé, profitent d'un plus grand temps de résidence à la surface du substrat. Le choix d'un initiateur moins volatile permet d'augmenter l'apport énergétique au système sans pour autant risquer de tomber trop rapidement dans un régime limité par le transfert de masse. On obtient alors des taux de croissance beaucoup plus élevés dans ces conditions.⁷⁸ D'autres initiateurs encore sont plus efficaces que d'autres, tout dépendant du substrat et des précurseurs choisis.

De la même manière, les précurseurs ayant un plus grand poids moléculaire ont davantage de facilité à s'adsorber sur le substrat à cause de leur faible volatilité. Leur pression de vapeur étant plus faible, le ratio de saturation augmente plus rapidement, tout comme le taux de croissance de la couche mince⁷⁹. Cependant, la volatilité du précurseur doit tout de même demeurer suffisante pour être transportable dans le gaz et ne pas se condenser prématurément.

2.2.4.6 La détermination d'une combinaison optimale de paramètres

Lorsque vient le temps de déposer une couche mince organique sur un substrat, un compromis entre deux éléments importants doit être pris en considération :

1. Le **taux de déposition** de la couche mince sur le substrat doit être aussi élevé que possible. Le taux de déposition est fonction de la fréquence à laquelle les molécules s'adsorbent sur la surface. Il est facile de le déterminer expérimentalement en mesurant l'épaisseur de la couche mince en fonction du temps de croissance par l'interférométrie laser, l'éllipsométrie et la microbalance à cristal de quartz (QCM).⁴⁹
2. L'**uniformité** de la couche mince sur le substrat doit être atteinte. Une couche mince d'uniformité qualitative recouvre entièrement le substrat, mais sans que son épaisseur ne soit uniforme sur toute la surface pour autant. Cette uniformité est suffisante pour fonctionnaliser une surface. En revanche, une couche mince de haute uniformité quantitative recouvre entièrement le substrat et possède une épaisseur uniforme sur toute la surface. L'atteinte d'une uniformité élevée est difficile à atteindre lorsque le substrat possède une surface texturée ou une topographie de surface non plane (ex : surplombs, tranchées, pores). L'uniformité d'une couche mince s'obtient très souvent aux dépens d'un faible taux de déposition.⁷⁷

Dans le contexte du projet de recherche, un enrobage organique d'uniformité qualitative est recherché afin de fonctionnaliser les billes de PS-DVB de façon homogène. Le Tableau 2-2 présente un récapitulatif de l'influence des paramètres critiques de procédés sur la déposition de vapeurs chimiques.

À la lumière de ces informations, il semble qu'une grande volatilité des précurseurs et initiateurs, une pression d'opération élevée, un faible rapport de saturation et un régime d'écoulement laminaire favoriseraient l'homogénéité de la fonctionnalisation de surface. En

revanche, le temps de traitement devra être suffisamment élevé pour pallier le faible taux de croissance de la couche mince. La détermination d'une combinaison optimale de paramètres de procédés pour la déposition de vapeurs chimiques est un problème complexe qui se résout de façon empirique. En effet, cette combinaison optimale diffère d'un système à l'autre, en fonction du choix du précurseur, du choix du substrat et de l'objectif à atteindre (uniformité, taux de croissance).

Tableau 2-2 : Tableau récapitulatif sur l'influence des paramètres de procédés

Paramètres critiques	Effet de l'augmentation ↑	Effet de la diminution ↓
Régime d'écoulement (Re) ou Débit d'alimentation	↑ convection ↓ diffusion ↑ taux de croissance	↑ uniformité de l'enrobage ↓ taux de croissance ↑ transfert de masse
Rapport de saturation (p/p°)	↑ taux de croissance ↑ nucléation 2D ↓ rugosité de surface	↑ uniformité de l'enrobage ↑ formation d'îlots 3D ↑ rugosité de surface
Température du substrat (T)	↑ taux de désorption ↑ taux de croissance ↑ formation d'îlots 3D	↑ taux d'adsorption ↑ nucléation 2D — diffusion
La pression d'opération (P)	↑ réactions dans le gaz ↑ diffusion ↑ uniformité de l'enrobage ↑ taux de croissance	↑ réactions en surface ↓ transfert de masse ↓ uniformité de l'enrobage ↓ taux de croissance
La volatilité des précurseurs et des initiateurs	↑ uniformité de l'enrobage ↑ diffusion ↑ taux de désorption	↑ taux d'adsorption ↑ taux de croissance ↑ rugosité de surface

CHAPITRE 3 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES ET ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

3.1 Objectifs spécifiques

L'objectif principal consiste à augmenter la répulsion électrostatique entre les billes de PS-DVB et la paroi intérieure des seringues grâce à une fonctionnalisation de surface par le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur. Les objectifs spécifiques de ce projet de recherche sont les suivants :

1. Élaborer un protocole de traitement PICVD pour fonctionnaliser le polystyrène
2. Déterminer l'influence de la taille des particules traitées sur les propriétés finales de dispersion.
3. Évaluer la stabilité dans le temps du revêtement de surface et de ses propriétés

Le projet débute avec une revue de la littérature sur le sujet de recherche, qui sera bonifiée tout au long de l'avancement du projet grâce à des activités de veille. Cette recherche documentaire a permis entre autres choses d'identifier les précurseurs à haut potentiel pour le traitement PICVD. Trois gaz précurseurs ont été retenus pour les expérimentations : l'air, le gaz de synthèse et l'ozone. Plusieurs combinaisons de paramètres ont été testées dans un plan d'expérience afin de déterminer la combinaison optimale pour le traitement avec chacun de ces précurseurs. Les six paramètres inclus dans le plan d'expérience sont la nature du précurseur, sa composition et son débit d'alimentation, la position du substrat dans le réacteur, la pression d'opération et la présence ou non du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en tant qu'initiateur. Les listes complètes des traitements de surface par PICVD réalisées avec l'air, le gaz de synthèse et l'ozone sont respectivement répertoriées aux annexes A, B et C du mémoire. La Figure 3-1 illustre le processus expérimental qui a été employé pour atteindre les objectifs spécifiques. Étant donné que les billes de PS-DVB sont coûteuses et difficiles à caractériser, une partie de la caractérisation de surface fut effectuée sur des couches minces de polystyrène. Un schéma du procédé de fonctionnalisation de surface du polystyrène-divinylbenzène attendu avec le gaz de synthèse comme précurseur est représenté à la Figure 3-2 ci-dessous, suivi de deux photos du réacteur employé au laboratoire à la Figure 3-3.

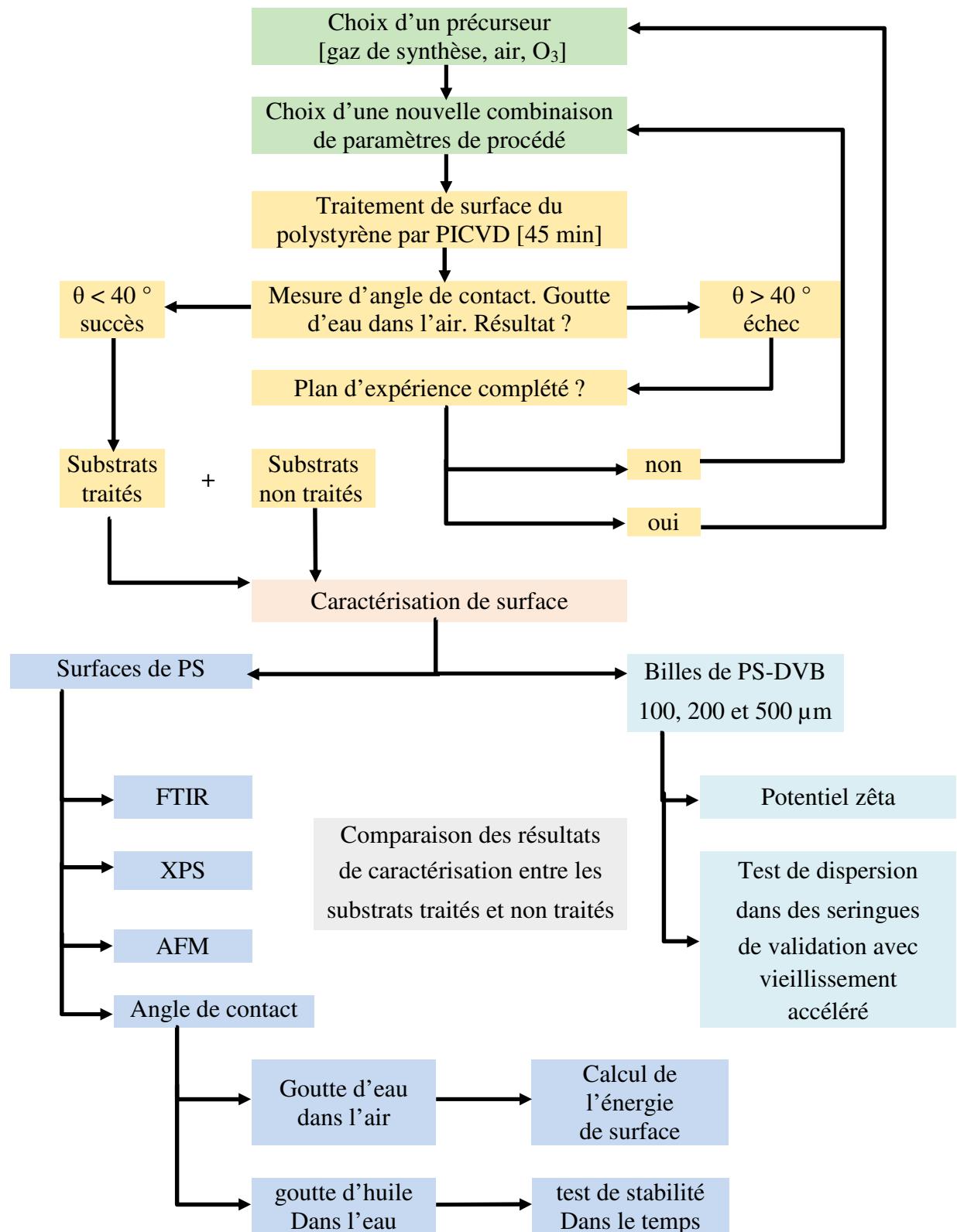


Figure 3-1 : Le processus expérimental mis en œuvre

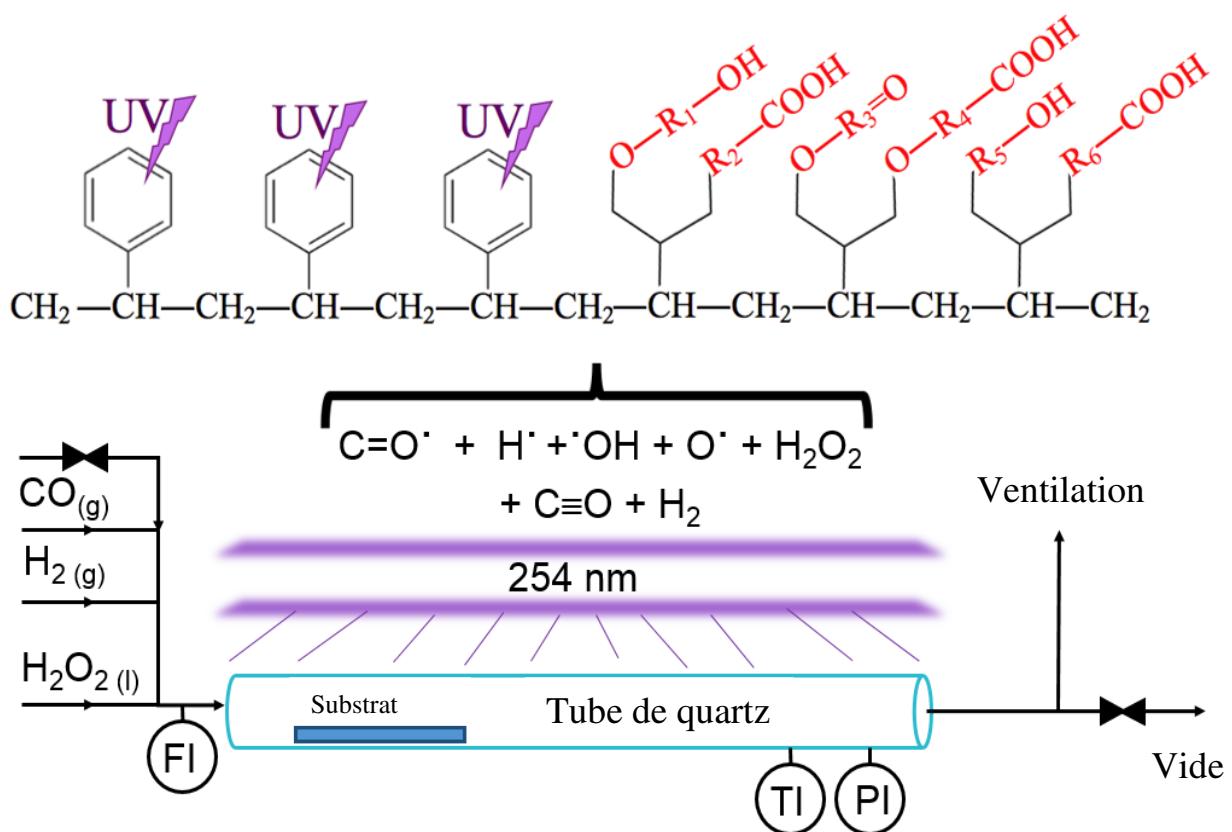


Figure 3-2 : Schéma du procédé PICVD sur du polystyrène avec le gaz de synthèse comme précurseur

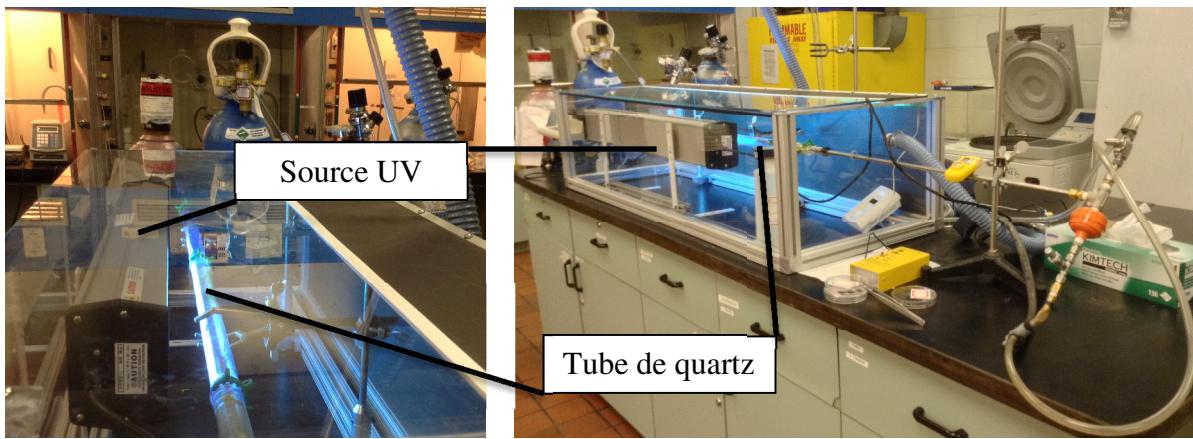


Figure 3-3 : Photo du réacteur PICVD

3.2 Techniques de caractérisation de surface

3.2.1 Mesures d'angle de contact (goniométrie)

La mesure d'angles de contact est une méthode de caractérisation de surface relativement à faible coût, local, simple, sensible et offrant une large gamme d'informations. Selon cette méthode, une caméra combinée d'un logiciel mesure l'angle apparent entre une surface plane et une goutte d'un liquide déposée sur celle-ci (Figure 3-4).

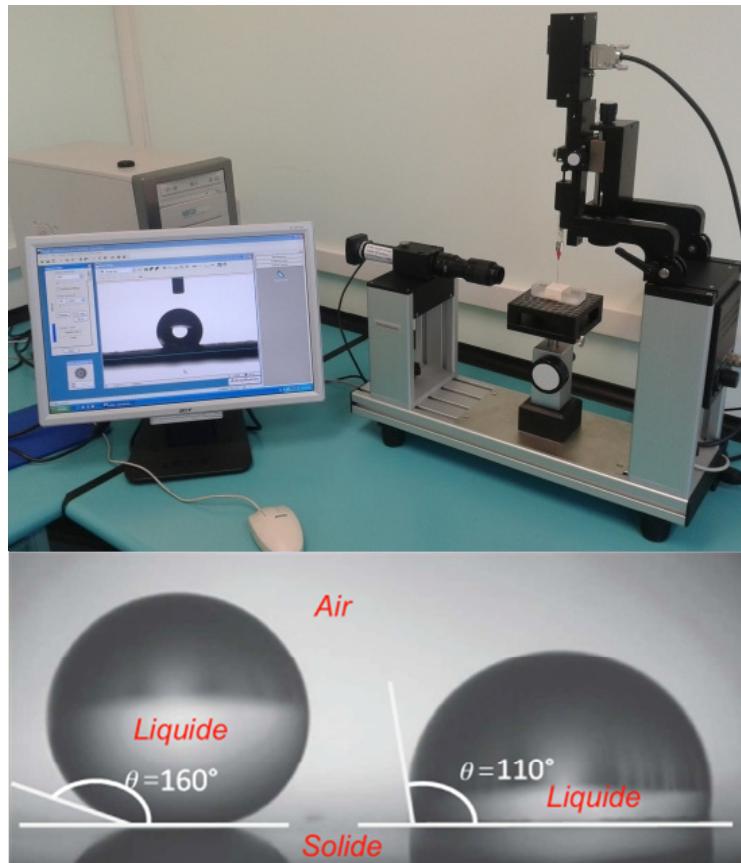


Figure 3-4 : Photo d'un goniomètre avec son logiciel d'exploitation (tiré de Ropert et al.)⁸⁰

La mouillabilité décrit la propension d'une surface à interagir avec un liquide donné. Les mesures d'angle de contact donnent un bon indicatif de la mouillabilité d'une surface ainsi que le présente la Figure 3-5.

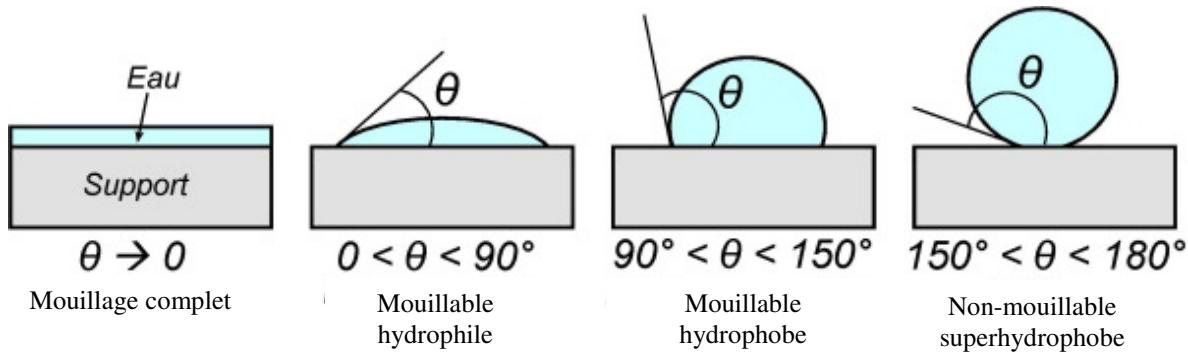


Figure 3-5 : L’angle de contact en tant qu’indicatif de la mouillabilité d’une surface (tiré de Maxicours)⁸¹

L’angle de contact sur une surface est influencé par les interactions de van der Waals. Il est donc possible de vérifier qu’une surface a bel et bien été fonctionnalisée en comparant les angles de contact avant et après le traitement. Une fois la goutte déposée sur la surface, l’opérateur doit prendre en considération un temps d’équilibration avant de prendre sa mesure. Les molécules de la surface doivent d’abord se réorganiser afin de s’adapter aux molécules du liquide. Ce temps d’équilibration, de l’ordre d’une vingtaine de secondes, ne doit pas être trop élevé afin que la goutte n’ait pas le temps de s’évaporer.

3.2.2 Calcul de l’énergie de surface

L’énergie de surface est l’énergie requise pour produire une unité de surface supplémentaire grâce au transfert des molécules provenant de l’intérieur d’un matériau. Elle est intimement reliée aux propriétés d’adhésion du matériau ainsi qu’à la charge apparente de la surface.²¹ L’équation de Young décrit convenablement l’énergie de surface en fonction de l’angle de contact à l’équilibre.

$$(\text{Équation 3-1}) \quad \gamma_{LV} \cos\theta = \gamma_{SV} - \gamma_{SL}$$

Il s’agit d’un bilan de forces réunissant les tensions de surface liquide/vapeur (γ_{LV}), solide/vapeur (γ_{SV}) et liquide/solide (γ_{SL}) avec l’angle de contact (θ). La validité de cette équation se limite à des surfaces parfaites. Une surface dite parfaite possède les quatre caractéristiques suivantes :

- Parfaitement planaire, c’est-à-dire sans la moindre rugosité
- Parfaitement homogène, c’est-à-dire constituée d’un seul élément

- Parfaitement rigide, c'est-à-dire sans la moindre déformation élastique possible
- Parfaitement inerte, c'est-à-dire sans aucune possibilité de réaction avec l'environnement

En réalité, aucune surface ne possède ces caractéristiques. Due aux imperfections de surface (rugosité, hétérogénéité, etc.), une variation de l'angle de contact se produira à la suite d'une inclinaison de la surface. L'angle du côté de la goutte touchant à la surface sèche se nomme l'angle d'avancement (θ_{adv}). L'angle du côté de la goutte touchant à la surface humidifiée se nomme l'angle de recul (θ_{rec}). La différence entre les deux angles se nomme l'hystérésis ($\Delta\theta$). Plus l'hystérésis est grande et plus la surface analysée présente des déviations par rapport à une surface idéale. L'angle d'avancement est toujours celui qui est utilisé pour le calcul de l'énergie de surface, car cet angle illustre les propriétés du matériau avec plus d'exactitude. Mis à part l'inclinaison de la surface, il existe un autre moyen plus fiable de mesurer les angles de contact d'avancement et de recul : l'incrémentation et la décrémentation de volume. Cette méthode est détaillée à la Section 4.2.4.1 du mémoire.

Les interactions dispersives, polaires, acides/basiques et hydrogènes contribuent toutes d'une certaine manière à l'énergie de surface. Les composantes dispersives et polaires sont cependant les plus importantes. La tension de surface liquide/solide γ_{SL} est déterminée en faisant la somme des tensions de surface du liquide et du solide et en soustrayant leur force d'interaction. D'après la méthode de Fowkes, cette force d'interaction équivaut à la moyenne géométrique des composantes dispersives et polaires de l'énergie de surface. Ainsi, la tension de surface liquide/solide est également décrite de cette façon :

$$(Équation 3-2) \quad \gamma_{LS} = \gamma_{LV} + \gamma_{SV} - 2\left(\sqrt{\gamma_L^D \bullet \gamma_S^D} + \sqrt{\gamma_L^P \bullet \gamma_S^P}\right)$$

En combinant l'(Équation 3-1 et l'(Équation 3-2, on obtient :

$$(Équation 3-3) \quad 0.5(\gamma_L^D + \gamma_L^P) \bullet (1 + \cos \theta) = \sqrt{\gamma_L^D \bullet \gamma_S^D} + \sqrt{\gamma_L^P \bullet \gamma_S^P}$$

Les composantes dispersives et polaires du liquide sont connues et répertoriées dans le littérature scientifique (voir section 4.2.4.1 du mémoire). Quant à l'angle de contact, il peut être calculé expérimentalement. Cependant, les composantes dispersives et polaires du substrat (γ_S^D et γ_S^P) demeurent inconnues. La méthode d'Owens et Wendt est une méthode standard permettant

de calculer ces éléments, en posant comme hypothèse simplificatrice que l'énergie de surface d'un substrat se calcule de cette façon :

$$(Équation 3-4) \quad \gamma_s = \gamma_s^D + \gamma_s^P$$

Cette méthode est une résolution d'un système 2 équations/2 inconnues employant à deux reprises l'(Équation 3-3 avec deux liquides différents, l'un polaire, et l'autre non polaire. En fonctionnalisant la surface du PS-DVB avec des groupements polaires tels que les hydroxyles, les acides carboxyliques, les éthers et les carbonyles, la composante polaire de l'énergie de surface sera augmentée. De ce fait, la surface de polystyrène aura davantage d'affinité avec la phase liquide polaire qu'avec la paroi intérieure des seringues qui, elle, a conservé une composante polaire très faible. La mouillabilité du polystyrène sera ainsi modifiée.

3.2.3 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR-ATR)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier sert à identifier les groupements fonctionnels en surface. L'échantillon à analyser est pressé contre un cristal de quartz d'un côté. Un signal infrarouge généré par le réchauffement d'un semi-conducteur frappe le cristal de l'autre côté. Ce dernier est réfléchi de part et d'autre du cristal et frappe l'échantillon à plusieurs reprises dans sa traversée du cristal avant d'atteindre le détecteur (Figure 3-6).

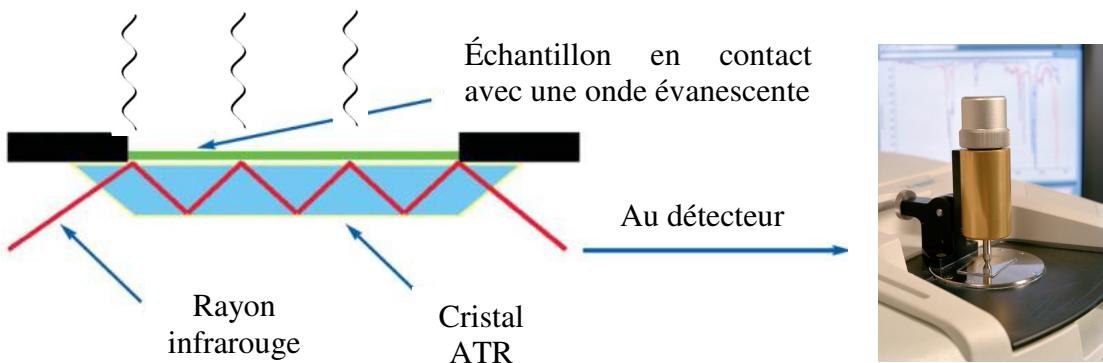


Figure 3-6 : Schéma de principe de la spectroscopie FTIR (adapté de static.axetris.com)

Les fractions de l'onde infrarouge qui sont transmises par le cristal et absorbées par l'échantillon sont appelées ondes évanescentes. La profondeur de pénétration de ces ondes dans l'échantillon est aux alentours de 0.5-5 μm. La caractérisation FTIR ne se limite donc pas à la

surface de l'échantillon. L'intensité de l'infrarouge atteignant le détecteur est soustraite à l'intensité du rayon incident, ce qui indique la quantité d'énergie absorbée par la surface de l'échantillon. Les fréquences infrarouges absorbées dépendent de la nature des liaisons moléculaire à la surface. C'est ce qui permet d'identifier les groupements fonctionnels. Cette méthode d'analyse a pour avantages d'être rapide, non destructive, non invasive et de haute résolution. De plus, elle ne requiert aucun prétraitement de l'échantillon en particulier. Cependant, la technique est basée sur l'absorption et est par conséquent peu sensible dans la détection des groupements non polaires.

3.2.4 Spectroscopie de photoélectrons à rayons X (XPS)

La spectroscopie des photoélectrons est utilisée pour connaître la composition élémentaire ainsi que les états chimiques de la surface d'un matériau. La surface à analyser est exposée localement à des rayons X. L'énergie de ce rayon pénètre l'échantillon jusque dans les couches électroniques les plus profondes des atomes. L'énergie absorbée est suffisante pour éjecter des électrons de cœur hors de la surface. Ces électrons, une fois éjectés, migrent vers un photodétecteur. Le photo-détecteur mesure l'énergie cinétique des électrons. Par un simple bilan d'énergie, il est ensuite possible de déterminer l'énergie de liaison de ces électrons. Cette énergie de liaison est typique d'un élément chimique en particulier. La Figure 3-7 illustre le principe de fonctionnement de la spectroscopie XPS ainsi que l'appareil qui a été utilisé dans le cadre de ce projet de recherche.

Principe du XPS

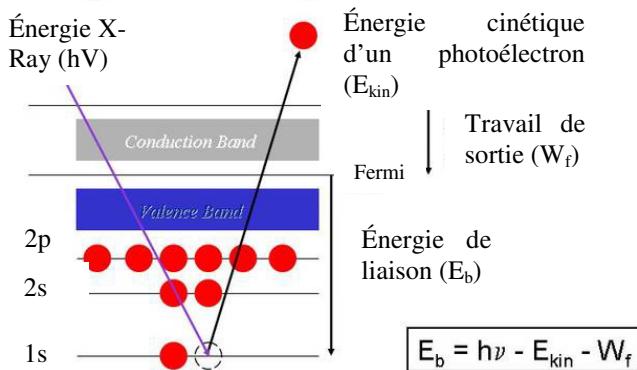


Figure 3-7 : Schéma de principe du XPS (gauche – adapté de wiki.utep.edu) et photo de l'appareil utilisé (droite)

3.2.5 Microscopie à force atomique (AFM)

La microscopie à force atomique est utilisée pour connaître entre autres la topographie de surface d'un matériau. L'AFM se base sur la résistance mécanique d'un levier, provenant de la répulsion des électrons d'une surface et d'une petite pointe. L'AFM peut donc être utilisé pour l'analyse de surfaces à la fois conductrices et non conductrices.^{82,83} Le principe de fonctionnement de l'AFM par déviation d'un faisceau laser est schématisé à la Figure 3-8.

Une pointe généralement faite de silicium⁸² montée au bout d'un levier très flexible (constante de ressort entre 0,01 et 0,1 mN/m)^{84,85} est rapprochée de la surface à analyser jusqu'à ce que des interactions à l'échelle moléculaire commencent à se faire sentir entre la pointe et la surface. Ces interactions sont généralement une sommation des forces de van der Waal (ex : interaction entre dipôles) et des forces électrostatiques (ex : répulsion de charges identiques). Le levier se courbe selon la force résultante d'attraction (mode non-contact) ou de répulsion (mode contact) ressentie par la pointe qui est à son bout. Selon la loi de Hooke, la déflexion du levier est directement proportionnelle à la force ressentie.

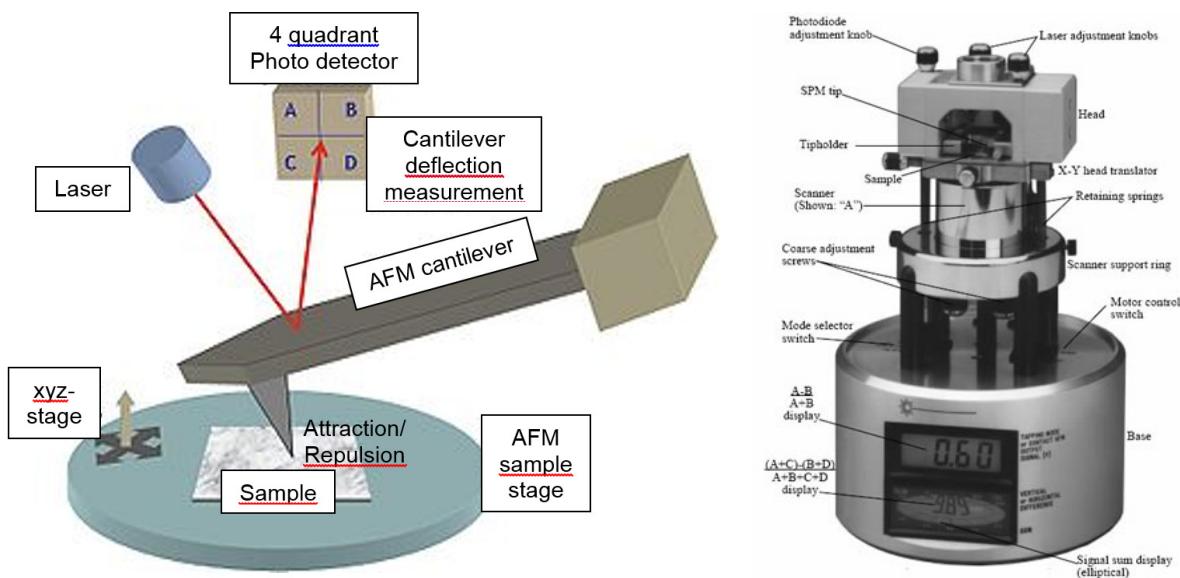


Figure 3-8 : Schéma de principe de la microscopie à force optique (gauche – adapté de [wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org))⁸⁶ et instrument utilisé (droite – tiré de <http://userhome.brooklyn.cuny.edu/>)

La sensibilité de l'appareil à la force intermoléculaire est de l'ordre de 10^{-11} N ,⁸⁴ soit environ 100 fois inférieure à l'interaction de liens covalents (10^{-9} N). En parallèle, un rayon laser frappe l'envers du levier et rebondit sur un photo-détecteur à quatre cadrans : A, B, C et D. Lorsque le levier s'incline, le signal du laser se déplace sur le photo-détecteur et sa déviation, une fois amplifiée, est calculée selon l'équation ci-dessus⁸⁷ :

$$(Équation 3-5) \quad Deflection = \frac{(A + B) - (C + D)}{(A + B) + (C + D)}$$

Une mesure de défexion du laser est prise pour chaque coordonnée (x,y) d'une surface, ce qui permet ensuite de reconstruire la topographie de surface en 3 dimensions avec une résolution en hauteur de 0,01 nm.

L'AFM opère selon trois modes: le mode non-contact, le mode contact et le mode « tapping », ou contact intermittent. Dans le mode non-contact, le levier se courbe vers l'échantillon dû aux forces d'attraction de van der Waals, car la pointe est trop éloignée de la surface pour que les forces de répulsions électrostatiques se fassent sentir. Dans le mode contact, les forces de répulsions électrostatiques se font sentir au plus haut point, et la pointe tentera de s'éloigner de la surface. La force ressentie par la pointe est constamment maintenue en modulant la hauteur de l'échantillon.⁸⁴ Ce mode est idéal pour des surfaces planes et rigides. Autrement, le contact de la pointe avec la surface pourrait abîmer la topographie.⁸⁸ Dans le mode « tapping », les forces ressenties sont à la fois attractives et répulsives. Le levier oscille selon sa fréquence de résonnance lorsque la pointe est à proximité de la surface. L'amplitude de l'oscillation qui est détectée dépend de la topographie de surface selon la Figure 3-9. En mesurant les différences d'amplitude, il est possible de reconstituer la topographie en 3D. Ce mode est idéal pour des surfaces souples ou fragiles⁸⁸.

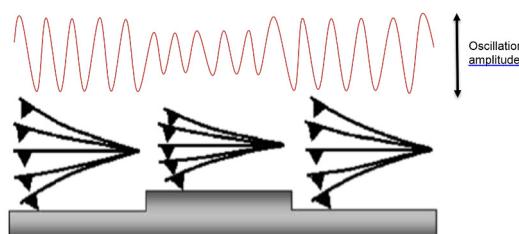


Figure 3-9 : AFM opéré en mode « tapping » (tiré de Meyer, 1992)⁸⁴

3.2.6 Mesures de potentiel zêta

Le potentiel zêta est mesuré grâce à des techniques exploitant les phénomènes electrocinétiques des particules en suspension. Parmi ces techniques figurent l'électrophorèse, l'électro-osmose, le potentiel d'écoulement, le courant d'écoulement, le potentiel de sédimentation et l'électroacoustique. La technique de l'électrophorèse est la plus utilisée. Elle offre des résultats fiables en des temps d'acquisition très courts. Son principe est simple. Il consiste à mesurer la vitesse de déplacement des particules en suspension dans le milieu sous l'effet d'un champ électrique. Lors de la migration des particules vers l'une ou l'autre des électrodes, un laser à effet Doppler mesure le changement dans la diffraction de la lumière en fonction du temps et traduit le changement de fréquence en une vitesse de migration des particules. Cette vitesse m est proportionnelle au potentiel zêta ζ moyen des particules selon l'équation de Smoluchowski (Équation 3-6) pour les grosses particules aux fines couches d'ions ou selon l'équation d'Helmholtz (Équation 3-7) pour les petites particules aux couches d'ions épaisses :

$$(Équation 3-6) \quad m = \frac{\epsilon\zeta}{\eta} \text{ (Smoluchowski, } \kappa a \gg 1\text{)}$$

$$(Équation 3-7) \quad m = \frac{2\epsilon\zeta}{3\eta} \text{ (Helmholtz, } \kappa a \ll 1\text{)}$$

Dans ces équations, ϵ représente la constante diélectrique, tandis que η représente la viscosité dynamique du milieu ambiant. Dans le cadre de ce projet de recherche, des billes de PS-DVB de 5 µm sont utilisées pour des fins de mesure de potentiel zêta. C'est donc le modèle de Smoluchowski qui s'appliquera. La technique d'électrophorèse n'est applicable que pour des tailles de particules inférieures à quelques microns, car elle est sensible aux effets d'inertie et de sédimentation. Par conséquent, il est impossible de mesurer directement le potentiel zêta des billes de 100 µm et plus à l'aide de la mobilité électrophorétique. Le potentiel zêta des grosses billes ne peut qu'être extrapolé à partir de mesures faites sur des plus petites billes de l'ordre de 10 µm et moins de diamètre. Pour le bien de l'extrapolation, des mesures de potentiel zêta effectuées sur des billes de PS-DVB de 5 µm non traitées ont été comparées avec des mesures effectuées sur des surfaces non traitées de polystyrène (Figure 3-10). Dans les deux cas, une solution aqueuse de 10 mM KCl a été utilisée comme source d'électrolytes.

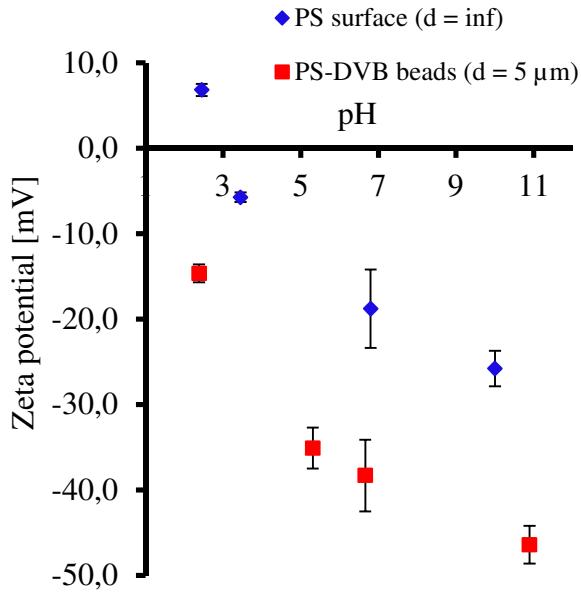


Figure 3-10 : Mesures de potentiels zêta sur des surfaces de polystyrène et des billes de PS-DVB

Le potentiel zêta des surfaces non traitées a été calculé grâce à l'Electro Kinetic Analyzer (EKA) d'Anton-Paar, avec sa cellule de serrage spécialement conçue pour l'analyse de surface. L'instrument fonctionne selon le principe du potentiel d'écoulement. Une solution d'électrolytes traversant un capillaire s'écoule à haute vitesse à proximité de la surface de polystyrène, entraînant ainsi le déplacement temporaire des charges en surface. La différence de voltage $\Delta\Phi$ de part et d'autre de l'échantillon est mesurée, et le potentiel zêta est déduit de cette différence de voltage grâce à l'équation suivante :

$$\zeta = \frac{\eta K \Delta\Phi}{\varepsilon \Delta P} , \quad (\text{Équation 3-8})$$

selon laquelle η correspond à la viscosité, K à la conductance spécifique, ε à la permittivité et ΔP à la différence de pression à l'origine de l'écoulement. La capacité de la pompe atteint approximativement 1,7 L/min. Il est étonnant de voir que le potentiel zêta des surfaces non traitées est systématiquement supérieur d'environ 20 mV par rapport aux mesures obtenues pour des microbilles. En interpolant d'après ces résultats, le potentiel zêta de billes de 100-500 μm serait légèrement supérieur au potentiel zêta des billes de 5 μm . Ceci est contre-intuitif, puisque le potentiel zêta du polystyrène devrait plutôt décroître suivant une augmentation du diamètre des billes, car plus une surface est grande, plus elle est en mesure de porter des charges. Il faut dire que les instruments utilisés pour ces mesures emploient chacun des principes de mesures

différents. Il est par conséquent risqué de s'appuyer sur cette comparaison pour estimer le potentiel zéta de plus grosses billes (100 - 500 μm). L'idéal serait de trouver le moyen de mesurer le potentiel zéta de ces grosses billes directement et de manière standardisée. Il existe une méthode expérimentale consistant à mesurer le potentiel de sédimentation des grosses billes de manière à obtenir le potentiel zéta. Néanmoins, aucun appareil sur le marché ne permet d'effectuer ces mesures de manière standard, et la construction du montage pour ces mesures ne figurait pas parmi les objectifs du projet.

3.2.7 Stabilité de dispersion avec vieillissement accéléré

Des billes de 100, 200 et 500 μm ont été fonctionnalisées grâce au traitement PICVD, puis suspendues dans de l'eau Milli-Q. Ces billes ont ensuite été soutirées une par une pour être déposées chacune dans une seringue de polypropylène remplie d'eau Milli-Q. Un tel échantillon représente une seringue de contrôle. L'adhésion ou la répulsion des billes aux parois des seringues a ainsi pu être observée à l'œil nu. La dispersion de la bille était observée lorsque la bille était en mouvement dans l'eau. L'adhésion réversible de la bille à la paroi était observée lorsque la bille se décollait de la paroi sous l'effet de l'agitation d'un vortex. Finalement, l'adhésion irréversible de la bille à la paroi était observée lorsque la bille demeurait collée à la paroi, malgré l'effet de l'agitation d'un vortex. Les seringues de contrôle furent conservées dans un four à une température de 58 °C. La dégradation chimique survenant à cette température élevée induit un vieillissement accéléré de l'échantillon. Cette technique de vieillissement est souvent utilisée pour tester la stabilité des produits pharmaceutiques. De plus amples détails sur ce sujet sont présentés à la section 4.2.4.6 du mémoire.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: GAS-PHASE SURFACE ENGINEERING OF POLYSTYRENE BEADS USED TO CHALLENGE AUTOMATED PARTICLES INSPECTION SYSTEMS

Par V. Labonté, A. Marion, N. Virgilio et J. R. Tavares

Soumis au journal Applied Material & Interfaces, ACS en mars 2016

Cet article présente les résultats principaux du projet recherche. Le répertoire complet des expériences ayant servi à produire ces résultats est présenté à l'annexe D du mémoire.

Abstract Container challenge sets, used in the qualification and validation of automated visible particle inspection systems, are prepared by seeding a single standardized polystyrene-divinylbenzene (PS-DVB) bead inside the commercial product to mimic foreign particulates. Due to its low surface energy and wettability, the bead adheres to container walls, hindering its detection by the motion based inspection system. The aim of this research is to modify the surface properties of the bead in such a way that it repulses the inner walls and stays in suspension inside the liquid product. The surface treatment consists of a photo-induced chemical vapor deposition (PICVD) process using syngas and UVC light. Following treatment, newly grafted C-OH, C-O-C, C=O and COOH functional groups on the bead's surface are observed by XPS and FTIR spectroscopy, leading to an increase in the surface energy from 31 ± 1 to 65 ± 2 mJ/m², and a corresponding zeta potential decrease from -38 mV to -61 mV. Finally, treated 100 µm, 200 µm and 500 µm PS-DVB beads suspended in water exhibit higher dispersion stability over time than untreated beads. These results show the potential of syngas PICVD to provide an effective solution to the stability issue of containers challenge sets for the validation of automated particle inspection systems, enabling significant savings of time and money to the parenteral drug industry.

4.1 Introduction

Intravenous injection is the second most widely used means for delivering a drug to a patient, after oral ingestion. Indeed, the global market of prefilled syringes is likely to generate

receipts of \$7 billion by 2018, as sales have increased at a compounded annual growth rate of 14% since 2012.⁸⁹ This represents around 190 million liters of parenteral drugs per year injected in patients, only in the United States.⁹⁰ On the other hand, major incidents of venous occlusion, organ damage, pulmonary embolism and granulomatosis in patients following injection of a parenteral drug containing foreign particulates have been reported in the past forty years.³⁻⁶ To prevent future clinical incidents and ensure product safety, regulatory agencies require parenteral drugs to be “essentially free” of solid contaminants before reaching the consumers.⁹⁰ To meet this requirement, manufacturers make extensive use of automated particle detection systems, since it is quicker and more consistent than human inspectors, who are subjective and experience fatigue.^{7, 9-11} The inspection principle relies on the tracking of foreign particulates’ motion inside the liquid media, observed after syringe swirling.⁷ In the past years, there has been an increase in the number of product recalls due to particulate contamination,⁹¹⁻⁹³ which has led to rising regulatory activity around the qualification and validation of automated particle detection systems.¹⁰ The validation of particle detection systems requires the use of standard challenge sets.⁷ These are prepared by seeding a single particle to mimic contamination inside a sterilized syringe filled with either water for injection (WFI) or a mimic solution of the drug product. Each control syringe is then swirled and inspected by a camera that detects the movement of the seeded bead. The system is then supposed to sort and extract the control syringe from the production line. Adequate challenge sets must be stable and provide reproducible results in the long-term, i.e. 3 to 5 years.¹¹ NIST spheres, usually made of polystyrene, stainless steel, glass or various resins, are stable, robust, and suitable for extensive use in control syringes. However, a lack of bead wettability and low surface energy often lead to its irreversible sticking to the inner walls of prefilled syringes, thereby hindering particle motion and rendering micro-bead detection impossible.^{8, 11} This is a major concern that leads to the frequent replacement of control syringe sets and generates significant costs of time and money for what is intended to be a simple day to day validation step. Although use of surfactants can maintain the standard sphere in suspension and prevent its adhesion, surfactants also tend to stabilize air bubbles under vortex swirling. The particle detection system does not make a distinction between air bubbles and quality control beads, which leads to the emergence of false-positive results.^{7, 94}

The goal of this research is to solve the “stickiness” issue by developing a surface treatment that would prevent wall adhesion of polystyrene-divinylbenzene (PS-DVB) NIST

beads inside WFI syringe challenge sets by increasing their surface charge, and thus their repulsion with syringe walls. Over time, many surface modification techniques have been explored to increase polystyrene's wettability and surface energy for a wide variety of applications. The oldest processes are wet chemical techniques.^{41, 95-98} Polystyrene functionalization employing atomic oxygen treatments^{95, 99} is a well-documented example of such wet chemistry approaches. However, the complex downstream treatment of costly and sometimes hazardous solvents hinders the application of wet chemistry approaches on a larger scale. Chemical vapor deposition (CVD) represents a viable alternative as a dry, solvent-free process. Traditional CVD uses heat as the energy source required for functionalization, although CVD variants using plasma or UV light are preferred to functionalize substrates sensitive to heat¹⁰⁰ such as polystyrene. Radio frequency⁵⁶ and microwave⁵²⁻⁵³ plasma CVD efficiently functionalize polystyrene both at low pressure⁶ or atmospheric pressure,¹⁰¹ using either oxygen (O₂),^{53, 60} argon (Ar),⁵³⁻⁵⁶ air¹⁰² or helium/nitrogen mixtures (He/N₂)⁵⁸ as gas precursors. In order to maximize functional groups retention, keep a better control on the process and save costs, one would prefer to replace plasma CVD by luminous CVD, since the latter employs a lower energy source such as light. ArF excimer laser irradiation with oxygen (O₂),^{59, 62} gamma irradiation,⁹⁷ UV radiation combined with ozone (O₃),^{96, 101, 103-111} air⁶² or ammoniac (NH₃)¹¹⁰ and vacuum-UV (VUV 172 nm) with air,⁶⁸ are all alternative functionalization techniques that have also been tested on polystyrene with success. Among these, treatments combining UV and O₃ (UV-ozone) is of interest because of design simplicity, operation close to ambient conditions, relative low cost, controllability and generally harmless waste products, since ozone is a thermodynamically unstable precursor¹¹² quickly reconverted to oxygen. However, the major drawback of UV-ozone treatments is that most of the functionalization does not last over time.^{104, 110-111} Functional group retention might be improved by replacing ozone with another chemical precursor that would be able to polymerize when exposed to UV-light.

Syngas is a mixture of carbon monoxide (CO) and hydrogen (H₂) that can be used to build carbon chains by polymerization according to the Fischer-Tropsch pathway.¹¹³ Given that polystyrene's vinyl groups are known to produce radicals upon exposure to UVC (200-280 nm) light through the scission of π-bonds,¹¹⁴ the question remains if a reaction mechanism similar to free radical polymerization could occur when polystyrene beads are exposed to both syngas and low energy UVC radiation. Surface grafting of sufficiently long polymer chains containing

oxygen groups could stabilize a suspension of PS-DVB beads due to both electrostatic and steric effects.¹¹⁵ We thus expect treated beads to remain stable in suspension without additives, thus enabling automated detection after container swirling over extended periods. Radical polymerization of syngas initiated by UVC radiation has already been tested on copper,¹⁰⁰ polypropylene and polyethylene terephthalate²¹, nanocrystalline cellulose¹¹⁶, superparamagnetic iron oxide nanoparticles¹¹⁷ and metal oxide nanoparticles¹¹⁸ substrates with success.

In this study, we propose surface grafting of hydrophilic groups on NIST PS-DVB beads through a Photo Initiated Chemical Vapor Deposition (PICVD) technique using syngas as the precursor, and operating at near-ambient conditions. For this research, PS-DVB particles seeded in challenge syringes filled with WFI are being used as a case study since they are a recognized standard in the pharmaceutical industry. The differences in surface chemical composition, surface properties and suspension stability are compared before and after treatment. The syngas PICVD treatment is also compared with UV-ozone surface oxidation.

4.2 Experimental Section

4.2.1 Materials

Polystyrene 615 APR granules were purchased from the Dow Chemical Co. PS-DBV standard 5 µm, black-dyed Chromosphere-T 100 µm, 200 µm and 500 µm were purchased from ThermoScientific (DC05, BK100T, BK200T and BK500T, 1 gram per bottle). Argon HPT, Hydrogen UHP T-30 and Pure T-44 Carbon Monoxide were purchased from Air Liquide Canada. WFI was simulated by using water from Polytechnique Montreal's supply, purified using a Synergy 185 water purifier (Millipore) and filtered using Whatman grade 4 filter papers (mesh size 20-25 µm). Isopropyl alcohol (70% USP) was obtained from GreenField Ethanol Inc., while hydrogen peroxide (50%) and n-hexadecane were obtained from Fisher Chemicals (New-Jersey). Silicon fluid 10 cst was obtained from Wacker (Germany) and white mineral oil Puretol 7S was obtained from Petro Canada (Ontario). The TS-40 Turn-Key Ozone Generator was leased from Ozone Solutions (IA) to produce O₃ from ambient air by corona discharge. The ozone generator was connected to the reactor inlet with a ¼ inch OD teflon tube (McMaster). Polypropylene syringes were supplied by Liebel-Flarsheim Canada Inc. Pharmaceuticals (Montreal). The

cleaning product used to wash the interior of syringes was Contrad 70 cat no 1003 from Decon Laboratories Inc.

4.2.2 Preparation of Polystyrene films and PS-DVB beads

Polystyrene 615 APR granules were cleaned inside an ultra-sonification bath (FS110H Fisher Scientific) with 70% v/v iso-propanol in water for fifteen minutes. Granules were then soaked in DI water for 30 min at ambient temperature (~22°C) and allowed to dry overnight in a dessicator (Bel-Art Products) under vacuum. Cleaned and dried polystyrene granules were sandwiched between two polyamide films and heated to 400°F for 5 min before being compressed in a Carver micropress at 400°F and 1.5 atm for another 5 min in order to form films (thickness $162 \pm 4 \mu\text{m}$). These films were then cut into 2x1 cm pieces and inserted directly into the reactor for treatment. The PS-DVB beads from ThermoScientific were taken directly from the supply bottle and deposited on a glass support previously cleaned with 70% iso-propanol and dried using Kimwipe paper.

4.2.3 Surface functionalization in the PICVD reactor

The reaction chamber consists of two 45 x 2.5 cm quartz tubes connected end-to-end and illuminated by two 30 W UVC mercury lamps (Cole-Parmer VL-230-G) both emitting at 253.7 nm with an average irradiance of $0.38 \pm 0.05 \text{ mW/cm}^2$ at a distance of 2 cm. The irradiance was measured with an ILT 1700 Research Radiometer (International Light Technologies) coupled with a SED240 detector. Syngas or ozone is allowed to flow inside the reaction chamber where it can react with the polystyrene substrate (Figure 4- 1).

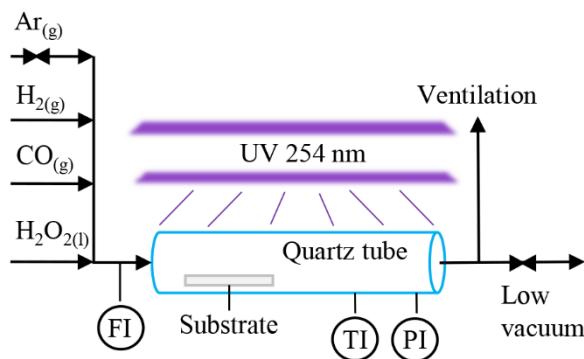


Figure 4- 1 : Scheme of the photo-initiated chemical vapor deposition reactor operating with syngas

The flow rate of syngas does not exceed 500 mL/min to ensure a sufficiently high residence time inside the reactor; individual flow rates were adjusted using a mass flow controller (Brooks Instrument, model 5878). In the case of surface functionalization with ozone, the inlet gas is composed of O₂ with a low percentage of ozone (5-7% w/w). In all cases, argon is used to purge the system before and after an experiment. Hydrogen peroxide 50% v/v is injected inside the reactor using a syringe pump (Cole-Parmer®, model 200) at a rate of 1 mL/h; it is used as a photo-initiator for the polymerization reaction with syngas. Treatment time is 1 hour at 33 ± 1 °C. The reactor pressure, sample positioning inside the reactor, flow rate of H₂O₂ and H₂/CO mass ratio of syngas were tuned as part of the experimental plan.

4.2.4 Surface characterization of Polystyrene films

4.2.4.1 Contact angle measurements (CAMs)

Goniometry tests have been performed with a TBU 90E contact angle system (DataPhysics) using the SCA20 software. At first, the sessile drop technique was used to observe the evolution of the water contact angle measurements over time on four different syngas-treated samples. These results were compared with the ones obtained for polystyrene treated with UV-ozone. To further confirm the results obtained with water contact angle measurements, the sessile drop technique was also used to perform silicone and mineral oils and contact angles with the treated surface submerged in DI water. To verify that the density difference between oil and water would not affect the contact angle measurements, the drops were first dispensed both under and above untreated surfaces using an inverted and straight needle, respectively. Finally, in order to perform accurate surface energy estimations, dynamic contact angle measurements from both polar and apolar media are necessary. Deionized water ($\gamma_w^d = 21.8 \text{ mN/m}$; $\gamma_w^p = 51 \text{ mN/m}$)¹¹⁹ and n-hexadecane ($\gamma_h^d = 27.47 \text{ mN/m}$; $\gamma_h^p = 0 \text{ mN/m}$)¹²⁰ were selected as the polar and apolar liquids, respectively. Advancing (θ_{adv}) and receding (θ_{rec}) contact angles were recorded using the volume variation method with a drop volume of $2 \pm 0.01 \mu\text{L}$ and a dispense rate of $0.15 \mu\text{L/s}$. These measurements were repeated seven times at different regions of the substrate surface, and were repeated on three different samples to assess reproducibility. Substrate surface energy calculations were performed subsequently following the Owens and Wendt method, wherein the surface energy of polystyrene (γ_{PS}) is distributed into a dispersive (γ_{PS}^d) and a polar (γ_{PS}^p) component:¹²¹

$$(\text{Equation 4-1. 1}) \quad \gamma_{PS} = \gamma_{PS}^d + \gamma_{PS}^p$$

$$(\text{Equation 4-1. 2}) \quad (\gamma_{PS}^d \gamma_w^d)^{0.5} + (\gamma_{PS}^p \gamma_w^p)^{0.5} = 0.5(\gamma_w^d + \gamma_w^p)(1 + \cos\theta_{adv}^w)$$

$$(\text{Equation 4-1. 3}) \quad (\gamma_{PS}^d \gamma_h^d)^{0.5} + (\gamma_{PS}^p \gamma_h^p)^{0.5} = 0.5(\gamma_h^d + \gamma_h^p)(1 + \cos\theta_{adv}^h)$$

4.2.4.2 ATR-FTIR spectroscopy

Fourier-Transform Infra-Red (FTIR) spectra were acquired in Attenuated Total Reflectance (ATR) mode with a Spectrum 65 FT-IR spectrometer and Spectrum software from PerkinElmer. 32 scans per sample were collected within the $600\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ spectral range, with a resolution of 4 cm^{-1} . The infrared light incident angle on the Zn/Se crystal is 30° ; the maximum penetration depth inside the sample surface ranges between 1 and $6.5\text{ }\mu\text{m}$ for polystyrene.¹²²

4.2.4.3 X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)

Further functional characterization of the surface was performed with the ESCLAB 3 MKII X-Ray Photo-Electron Spectroscopy (XPS) instrument. A Mg source at 216 W, 12 kV and 18 mA was used. The XPS chamber was kept at a 5×10^{-9} torr maximum pressure. The analyzed surface area was 2 mm x 3 mm and the analyzed depth was 5-10 nm. Background noise subtraction was performed according to the Shirley method.

4.2.4.4 Atomic Force Microscopy (AFM)

Topographic characterization was done in tapping mode using an ACTA pyramidal tip and an Si cantilever (Applied Nano Inc.) with a Multi-Mode 3 AFM device (Bruker AS-130 J). The nominal spring constant of the cantilever is 37 N/m and its response frequency is 300 kHz. The tip's radius of curvature is 6 nm. The images were taken at a scan rate of 0.8-1 Hz, a resolution of 512 x 512 pixels and a scan size of 5 x 5 μm . Image analysis was conducted with the Nanoscope Analysis software.

4.2.4.5 Zeta Potential Calculation on PS-DVB standard 5 μm beads

5 μm PS-DVB beads were suspended in water containing 10 mM NaCl prior to analysis. The zeta potential (ζ) of the suspension was then analyzed with a ZetaSizer Nano ZS (Malvern Instruments) by measuring the electrophoretic mobility (m) of the beads in suspension and applying the equation following the Smoluchowski model:

$$\zeta = \frac{m\eta}{\varepsilon} \quad (\text{Equation 4- 2})$$

4.2.4.6 Accelerated Aging Dispersion Stability Testing

It is assumed that the chemical degradation of the treated beads over time is a reaction of zero or first order, since it is the case for a wide range of polymers.¹²³ The Arrhenius equation is therefore applicable:

$$(\text{Equation 4- 3}) \quad AAT \times Q^{[(T_{AA}-T_{RS})/10]} \cong RAT$$

with AAT=Accelerated Aging Time

T_{AA} = Accelerated Aging Temperature ($\leq 60^{\circ}\text{C}$, to prevent non-linear changes in polymer)

T_{RS} = Real Storage Temperature (22°C)

RAT = Real Aging Time at T_{RS}

Q = Aging coefficient

For this study, an ageing coefficient of 2 has been selected, since it is a commonly used and conservative value for medical polymers.¹²⁴ It corresponds to the doubling of the degradation rate following an increment of 10°C in the storage temperature. To verify at least 2 years of suspension stability of the treated beads according to the Arrhenius equation, the seeded syringes have been stored at 58°C for a testing period of 2 months.¹²⁴ For the ageing study, a total of 192 polypropylene syringes were filled with WFI: 64 were seeded with a single syngas-treated 100 μm PS-DVB bead, 64 with a 200 μm treated bead, and 64 more with a 500 μm treated bead. Half of the syringes were stored at 58°C . The other half were stored at ambient temperature (22°C) for comparison and further confirmation of the ageing test results. Each sample was examined once per month to see if the treated bead either stays in suspension, peels off the inner walls following a swirling step, or irreversibly stick to the inner walls of the syringe (despite swirling). For the suspension stability acceptance criteria to be met, the treated beads must at least peel off the inner walls after 2 seconds of syringe swirling at a speed of 3200 rpm. The samples were swirled using a VWR 945301 analog vortex mixer. The interaction of the treated beads with the inner walls of the syringe before and after swirling is assessed visually.

4.3 Results and Discussion

4.3.1 Syngas Treatment

The PICVD reaction with syngas has been tested under different sets of parameters. An optimal set of parameters was identified following a detailed design of experiment, with the H₂/CO ratio varying from 1/12 to 1, the pressure varying from -15 kPag to atmospheric, the sample position varying from 2.5 to 30 cm from the gas inlet and the H₂O₂ flow rate varying from 0 to 1 mL/h. After each polystyrene surface treatment, functionalization efficacy was evaluated using the sessile drop technique with DI water as the drop liquid. The native water contact angle on polystyrene lies around 95°. At an H₂/CO ratio of 1/10, with a -15 kPag operating pressure, coupled with a 1 mL/h H₂O₂ injection and a sample position of 20 cm, the contact angle drops below 20°. This set of parameters was therefore retained as the optimum for polystyrene hydrophilization. The critical parameters were the position of the substrate inside the reactor, the reactor pressure and the H₂/CO mass flow ratio, consistent with the work of Dion et al.¹⁰⁰ The same pressure, sample position and H₂O₂ feed were used during UV-ozone treatments. The details and results of the entire experimental plan are provided as supporting information (annexe E).

4.3.2 DI Water Contact Angle Measurement in air on polystyrene films

Figure 4- 2 shows a sessile drop water contact angle on polystyrene before and after treatment, while average advancing and receding contact angle measurements, total surface energy and surface energy components before and after treatment are reported in Table 4- 1. For both syngas and ozone treatment, dynamic contact angles decrease below 30° after treatment, which correspond to highly hydrophilic surface properties.⁵²

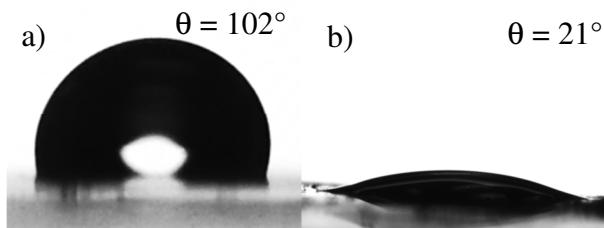


Figure 4- 2 : Sessile drop water contact angle on polystyrene a) before and b) after treatment

Table 4- 1 : Dynamic water contact angle measurements and surface energies for untreated and treated polystyrene surfaces

	PS	PS treated	
	untreated	Syngas	Ozone
$\theta_{\text{adv}}^{\text{w}} (\circ)$	101 ± 7	25 ± 6	26 ± 2
$\theta_{\text{rec}}^{\text{w}} (\circ)$	78 ± 8	15 ± 2	22 ± 2
$\Delta\theta^{\text{w}} (\circ)$	23 ± 15	10 ± 8	4 ± 4
$\theta_{\text{adv}}^{\text{h}} (\circ)$	17 ± 5	10 ± 1	20 ± 5
$\gamma_s (\text{mJ/m}^2)$	31 ± 1	65 ± 2	70.1 ± 0.4
$\gamma_s^{\text{d}} (\text{mJ/m}^2)$	26.6 ± 0.6	26.6 ± 0.5	25.3 ± 0.2
$\gamma_s^{\text{p}} (\text{mJ/m}^2)$	3.7 ± 0.8	38 ± 1	44.8 ± 0.4

When compared with the results obtained using ozone and previous results from other studies,^{103, 106, 108, 125} this important drop in contact angle clearly demonstrates the effective surface modification of polystyrene through syngas PICVD under low energy UVC light. A sharp increase of the polar surface energy component (γ_s^{p}) was observed following the surface treatment, while the dispersive component (γ_s^{d}) only increased slightly. The total surface energy of polystyrene after treatment thus largely exceeds the normal range of 20-50 mJ/m² for most commercial commodity polymers (e.g. polyethylene, polypropylene and polystyrene).¹²¹

For untreated and treated samples, contact angle hysteresis is equal or higher than 4°, which indicates a level of surface non-ideality. Chemical homogeneity along the surface after treatment is inferred thanks to numerous contact angle measurements taken at different locations on the surface. Therefore, non-ideality can be caused either by surface roughness or by the coating interaction with the surrounding environment, if there is one. Surface roughness might arise when the coating grows according to an island growth mechanism. It occurs when the sum of surface energy of the coating (γ_s) and the interfacial energy (γ_i) is superior to the surface energy of the unmodified substrate (γ_s°). This can be assessed through the Bauer criterion $\Delta\gamma$:^{42,}
¹²⁶

$$(\text{Équation 4- 4}) \quad \Delta\gamma = \gamma_s + \gamma_i - \gamma_s^{\circ}$$

When the Bauer criterion is superior to 0, an island growth mode occurs. On the contrary, a 2D layer-by-layer growth mode occurs when $\Delta\gamma < 0$. The interfacial energy (γ_i) is defined by Dupre's relation:

$$(Équation 4- 5) \quad \gamma_i = \gamma_s^{\circ} + \gamma_s - \beta,$$

where β corresponds to the adhesion energy. It is the work required to separate the coating from the substrate. The adhesion energy can be calculated from the dispersive and polar surface energy components of the treated (γ_s) and untreated (γ_s°) substrate according to the following equation:

$$(Équation 4- 6) \quad \beta = 2 \bullet \left(\sqrt{\gamma_s^d (\gamma_s^{\circ})^d} + \sqrt{\gamma_s^p (\gamma_s^{\circ})^p} \right)$$

In our specific case, $\beta = 76.9 \text{ mJ/m}^2$ and $\Delta\gamma = 53 \text{ mJ/m}^2$. The underlying meaning of this highly positive value is that the coating process is likely through island growth. Surface morphology after treatment and roughness calculations by atomic force spectroscopy are presented in another section of this article. If the coating indeed reacts with the environment and rearranges accordingly, one may suppose that the contact angle would not be maintained over time. Water contact angle measurements in air were performed over time on treated surfaces to verify the stability of the coating (Figure 4- 3).

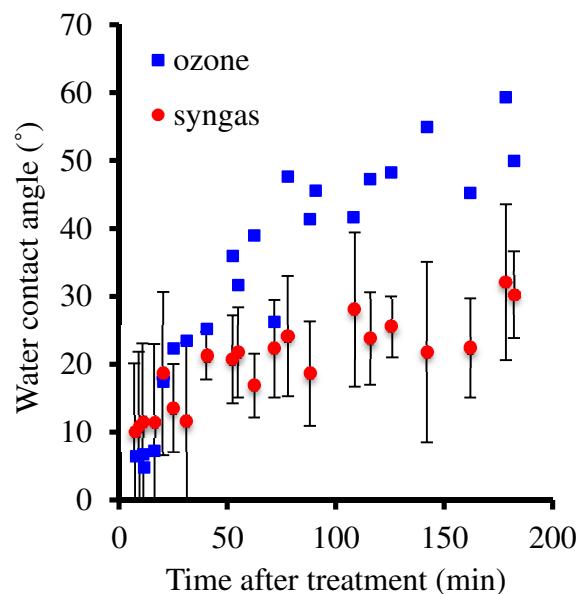


Figure 4- 3 : Stability of the ozone/UV functionalization over time

A sharp increase in the contact angle occurs in the first 2 hours following the UV/ozone treatment and reaches a plateau at 59° one day after treatment, in line with other studies.^{108, 111} Stability results for the syngas treatment show the same tendency as for ozone treatment, although the contact angle is systematically kept to a lower value of $35 \pm 12^\circ$ one day after treatment. Therefore, the hydrophobic recovery seems to be less pronounced after a syngas treatment than after a UV-ozone treatment.

The evolution in contact angle could be attributed to the desorption of loosely bonded oxygenated functional groups due to contact with water.¹¹¹ Loosely bonded groups could be a consequence of ring scission and oxidation on the surface of polystyrene. Alternatively, since the system always wants to lower its free energy, the chemisorbed polymeric chains can quickly fold back on themselves when exposed to ambient air.¹²⁷ Oil contact angle measurements in water are needed to determine if this loss in hydrophilicity is due to one of these two mechanisms, or simply due to physical desorption, as it is the case with the UV-ozone treatment.

4.3.3 Silicon/mineral oils Contact Angle Measurements

In order to keep the free energy at the interface as low as possible, PICVD-treated polystyrene films were stored in DI water immediately after treatment. Since water is a polar medium, the oxygenated functional groups on the coating tend to stay on the surface. Mineral and organic oils of low viscosity were used to perform contact angle measurements in water (Figure 4- 4).

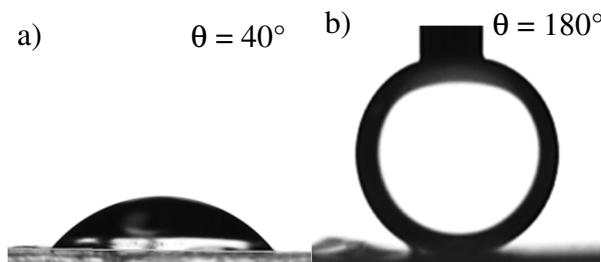


Figure 4- 4 : a) Silicone oil contact angle on polystyrene immersed in deionized water before treatment and b) after treatment

The drops were first dispensed both under and above untreated surfaces using an inverted and straight needle respectively. Contact angle measurements were similar in both cases, which means that the liquid density difference of silicon (mineral) oil with water does not significantly influence the measurements. Contact angle measurements for both untreated and treated samples are presented in Table 4-2.

Table 4-2 : Sessile drop contact angles of oils obtained on submerged samples (* 180° means that the oil refused to wet the surface – would not detach from the goniometer syringe)

Oils	PS		PS treated	
	untreated	Syngas	Ozone	
Silicon	49 ± 9	165 ± 15	180 ± 0	
Mineral	27 ± 7	167 ± 13	174 ± 6	

The treated PS films immersed in water were submitted to at least five oil contact angle measurements on different surface locations. In many cases, the oil drops were not even able to partially wet the treated surfaces. Videos of these results are provided as supporting information (annexe F). Unlike the measurements conducted in air, the oil contact angles for samples stored in water remained stable more than one year after treatment. These results demonstrate the effective and stable surface functionalization of polystyrene as long as the samples are stored in a polar media, which is their intended use in the production of stable challenge syringes. One interesting fact is that silicon oil is generally used to coat the inner walls of syringes, as a lubricant for the plunger. Given the treated PS surface's high contact angle with silicon oil, the treated PS-DVB beads' aversion for the inner walls of validation syringes is already suspected.

4.3.4 FTIR spectroscopy

Both syngas and ozone treated polystyrene spectra exhibit a broad peak around 3400 cm^{-1} , which corresponds to the attachment of hydroxyl groups on the surface, and exhibit a sharper peak around $1720\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$, which is attributed to the presence of ketones, esters and carboxylic groups (Figure 4- 5). Moreover, an increase in the absorbance intensity compared with the untreated sample is observed around $1000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ for both treatments, which corresponds to the presence of ether groups (C-O) in the surface. On the other hand, a decrease in the absorbance

intensity for the π -bonds of the aromatic rings ($1440\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$) as well as of the C-H aromatic and aliphatic bonds ($2700\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$) compared to the untreated spectra is observed.

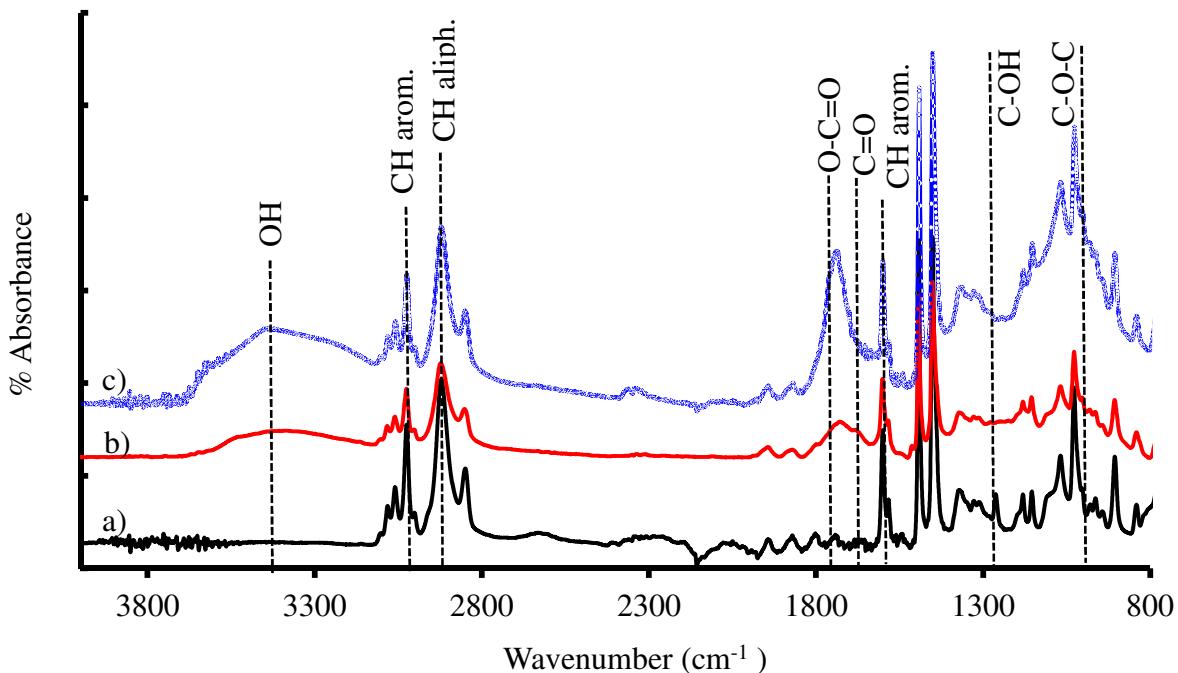


Figure 4- 5 : Infrared spectra of PS surfaces a) untreated, b) treated with syngas and c) treated with ozone

For the ozone treated samples, the results are in good agreement with previous reports.¹⁰⁷⁻^{111, 125, 128} The syngas spectra are similar to those of polystyrene subjected to UVB light (300-400 nm) with an intensity of 45 mW/cm^2 , in ambient air for one hour.¹²⁹ It is important to note however that the syngas spectra suffer from a lack of reproducibility, likely due to the low surface sensitivity of FTIR. Indeed, the surface analysis depth of $1\text{-}6.5\text{ }\mu\text{m}$ with FTIR might be greater than the coating thickness in the case of syngas treatment. On the other hand, the FTIR results for UV-ozone are perfectly reproducible, which could imply that the oxygenated species are housed in the deeper surface layers. A more sensitive surface characterization technique is required to confirm the efficiency of the syngas treatment.

4.3.5 X-Ray Photo-Electron Spectroscopy (XPS)

With a maximum analysis depth of 10 nm, XPS is a much more surface sensitive technique to assess the presence of grafted functional groups on polystyrene. Survey spectra were first analyzed to assess the atomic content of the untreated and treated surfaces (Table 4- 3).

Table 4- 3 : Atomic species content of PS surfaces from survey spectra

	PS	PS treated	
	Untreated	Syngas	Ozone
C (%)	92 ± 5	43 ± 7	45 ± 2
O (%)	5 ± 3	46 ± 4	52.3±0.5
Si (%)	2 ± 2	4 ± 1	3 ± 1
Fe (%)	0	8 ± 5	0

The polystyrene surface before treatment is mainly composed of carbon and a slight amount of oxygen due to silica contamination; this is often observed as silicon is a common additive to increase the flowability of polymeric raw materials.¹⁰⁶ The level of surface oxygen increased considerably after treatment with both precursors. Iron is also observed in the survey spectra of polystyrene treated with syngas. This iron enters the PICVD reactor in the form of iron pentacarbonyl Fe(CO)₅, a compound found in trace amounts (few ppm_v) inside pressurized carbon monoxide cylinders following extended storage.¹³⁰ High resolution analysis of the C1s peak (Figure 4- 6) reveals the addition of C-O (286.6 eV), C=O (288 eV) and O=C-O (289 eV) functional groups on the surface after treatment for both syngas and ozone precursors. The presence of these new functional groups is further confirmed by the high-resolution analysis of O1s peak (Figure 4- 7).

After PICVD treatment, the carbon-carbon double bond (291.5 eV) from polystyrene's phenyl groups disappears completely due to oxidative cleavage (both precursors). The peaks at binding energies of 530.4 eV and 531.9 eV indicate oxygen bonding with a metal (Fe-O and FeOH respectively), likely from Fe(CO)₅. Indeed, this secondary compound may participate in the PICVD reaction, as Fe(CO)₅ can react with olefins through photochemical deposition when exposed with UV light. It first decomposes to iron tetracarbonyl and releases one CO group to react with a double bond and form an olefin-iron-tricarbonyl complex.¹³¹

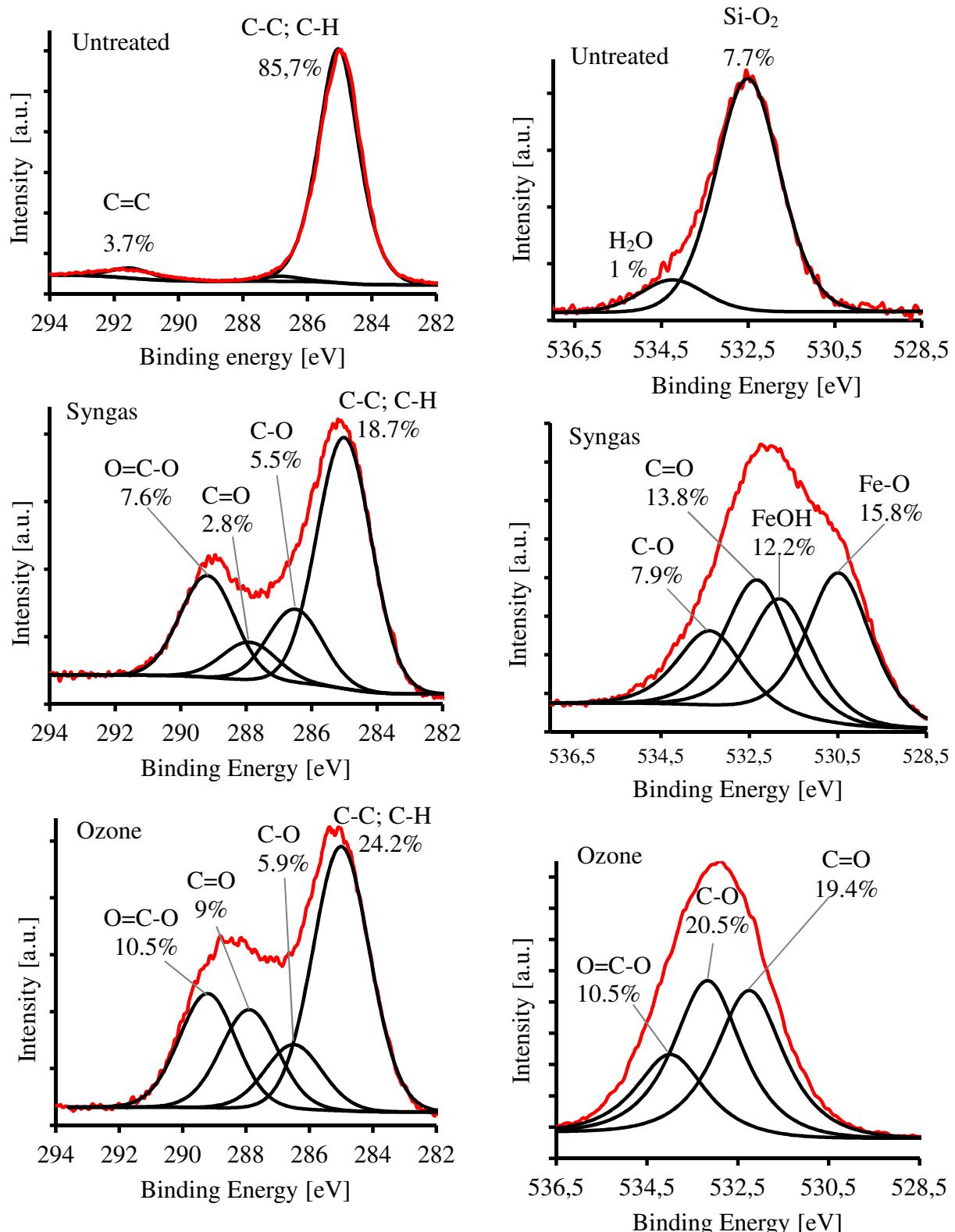


Figure 4- 6 : C1s XPS spectra of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone

Figure 4- 7 : O1s XPS spectra of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone

At first sight, it seems that the UV-ozone treatment adds more surface oxygen than the UV-syngas treatment. However, when the percentages of oxygen bonding with carbon are compared in the C1s and O1s high resolution spectra for the UV-ozone treatment, it seems that the amount of carbon on the surface is not sufficient to bind all the oxygen atoms. The oxygen content reported in the survey spectra for the treatment with ozone exceeds by a factor of two the saturation content of 20-30% reported in the literature for UV-ozone treatments.^{104, 111, 132} About half of the oxygen atoms quantified in the O1s high resolution spectra is thus assumed to be only physisorbed to the surface for ozone treatment. It is pertinent to note however that the samples discussed in the literature were subject to a water wash prior to analysis – we can therefore infer that approximately half of the oxygen atoms identified in the UV-ozone treatment are only physisorbed to the surface.

4.3.6 Atomic Force Spectroscopy (AFM)

Topography analysis was conducted on polystyrene films both before and after treatment through atomic force microscopy (Figure 4- 8). A scan size of $5 \times 5 \mu\text{m}$ and a height scale of $\pm 30 \text{ nm}$ were taken for all AFM pictures. The morphology for surfaces treated with syngas is significantly different from the untreated or UV-ozone treated surfaces. Indeed, circular islands of 35-50 nm in height and of 70 nm in average diameter are evenly distributed on the surface, in agreement with the previous hypothesis raised via the Bauer criterion. Further, the island-like deposition observed by AFM is consistent with previous electron-microscopy findings on PICVD treated copper substrates.¹⁰⁰ Save for a few punctual observations, no significant roughness difference is observed between untreated surfaces and UV-ozone treated surfaces, such as reported in comparable studies.^{103-105, 132-133} The grains identified with yellow arrows in Figure 4- 8 are similar to features observed in previous studies,^{57, 103, 125} associated with loosely bonded fragments. Holes highlighted with blues circles may correspond to partial surface etching of polystyrene, known to occur under a UV-ozone treatment.⁵⁷

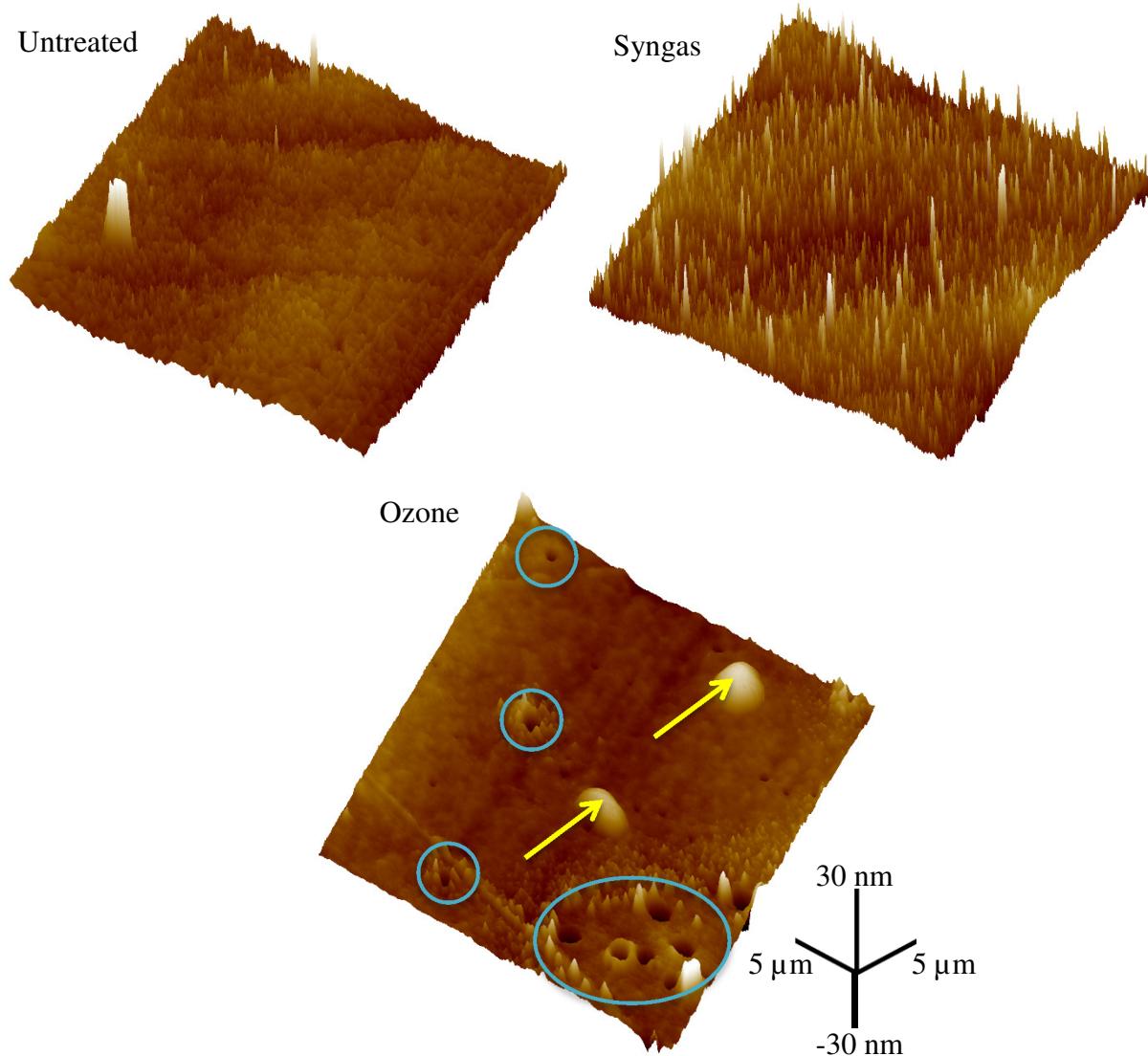


Figure 4- 8 : AFM images of PS surfaces untreated, treated with syngas and treated with ozone

4.3.7 Zeta Potential Measurements

5 μm -diameter PS-DVB beads were treated inside the reactor and subjected to zeta potential measurements immediately after treatment (Figure 4- 9). PICVD functionalization with syngas decreases the zeta potential significantly. This increment in the zeta potential is higher than what has been reported for a polystyrene treatment with radio-frequency oxygen plasma.⁶⁰

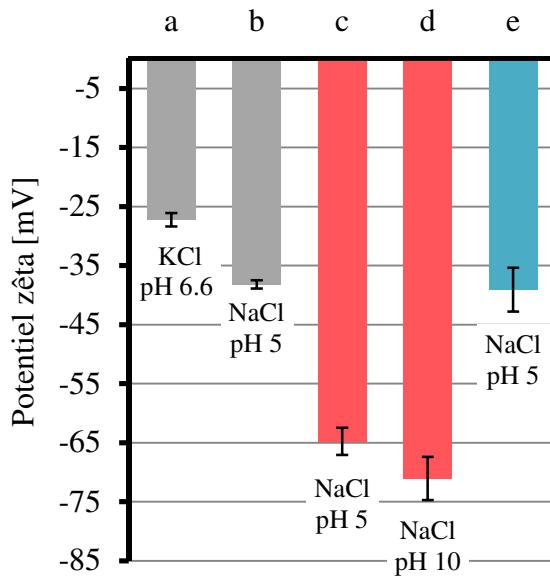


Figure 4- 9 : Zeta potential measurements of $5\text{ }\mu\text{m}$ PS-DVB beads a) untreated in 10 mM KCl, b) untreated in 10 mM NaCl, c) treated with syngas in 10 mM NaCl (pH 5), d) treated with syngas in 10 mM NaCl (pH 10) and e) treated with ozone in 10 mM NaCl

By increasing the pH, the zeta potential of syngas-treated beads increases even more, which further confirms the presence of carboxylic groups on the surface. In principle, the presence of carboxylic groups favors the negative surface charge while the hydroxyl groups favors the positive surface charge.¹³⁴ On the other hand, almost no zeta potential increment was observed for ozone-treated beads. This lower increment might be attributable to the significant quantity of physisorbed oxygen species added to polystyrene, which would easily desorb from the surface. Indeed, previous studies reported that some of the ester, carboxylic and carbonyl groups that constitute the dominant surface groups after UV-ozone treatment of polystyrene can be removed by washing, while hydroxyl and ether remain on the surface.^{103, 132} On the other hand, most of the oxygen content on the surface would be covalently attached in the case of a UV-syngas treatment, which enables a better surface charge retention.

4.3.8 Proposed Reaction Mechanism

Using the compilation of all the previous results, a reaction mechanism between syngas, UV light and polystyrene can be proposed. The 254 nm UV light is an energy equivalent of 4.88 eV, sufficient for the cleavage of the π -bonds in polystyrene's phenyl groups.^{107, 114, 135-136} This provides reactive C-C* radical sites on the polystyrene surface from which a polymer-like cross-linked network can be synthesized. Carbon monoxide, dihydrogen and hydrogen peroxide also absorb the photon energy, thus creating the radicals *C=O, H*, O* and *OH in the gas phase. Numerous reactions are susceptible to occur inside the reactor:^{100, 118}

1. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}^*$
2. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^* \rightarrow *_{\text{O}_2}\text{H} + \text{H}_2$
3. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2^- + \text{H}^+$
4. $\text{C}\equiv\text{O} + \text{OH}^* \rightarrow \text{HO-C}^+=\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{CO}_2$
5. $\text{H}_2 + \text{C}=\text{O}^* \rightarrow \text{C}^+ + \text{H}_2\text{O}$
6. $\text{C}\equiv\text{O} + \text{C}=\text{O}^* \rightarrow \text{CO}_2 + \text{C}^*$
7. $\text{C}\equiv\text{O} + \text{C}^* \rightarrow \text{C}=\text{O-C}^*$
8. $\text{C}_n\text{O}_{n-1} + \text{CO} \rightarrow \text{C}_{n+1}\text{O}_n$
9. $\text{C}_{n+1}\text{O}_n + \text{H}_2 \rightarrow \text{C}_x\text{H}_y\text{O}_z + \text{H}_2\text{O}$

According to reactions 8 and 9, organic chain growth is susceptible to occur on the surface of polystyrene. Trace amounts of iron pentacarbonyl circulating in the reactor might also act as a catalyst in the surface deposition process, since it easily integrates the polystyrene surface and has a high reactivity when exposed to UV light. The role of Fe(CO)₅ in the mechanism of reaction is currently under investigation. The polystyrene photo-oxidation mechanism by UV-ozone is already extensively described in the literature^{110, 135} and the results reported in this work are all consistent with what has already been observed in similar studies.

4.3.9 Dispersion Stability Testing of 100 μm , 200 μm and 500 μm PS-DVB beads

After characterization of polystyrene films and 5 μm beads, larger PS-DVB beads (100 μm , 200 μm and 500 μm) were treated inside the reactor using syngas as the precursor. The glass

support was rotated 180 degrees halfway through the treatment to maximize the surface planes exposed to UV light and the gaseous precursors. The treated beads were then stored in water, until being seeded into validation syringes. The syringes were then vorticized at a speed of 3200 rpm for 2 seconds (annexe G). The camera focused on the beads apparently adhering to the inner walls before swirling.

Figure 4- 10 compares the adhesion/dispersion behavior of both 200 μm untreated (a and b) and treated (c and d) PS-DVB beads, immediately after swirling.

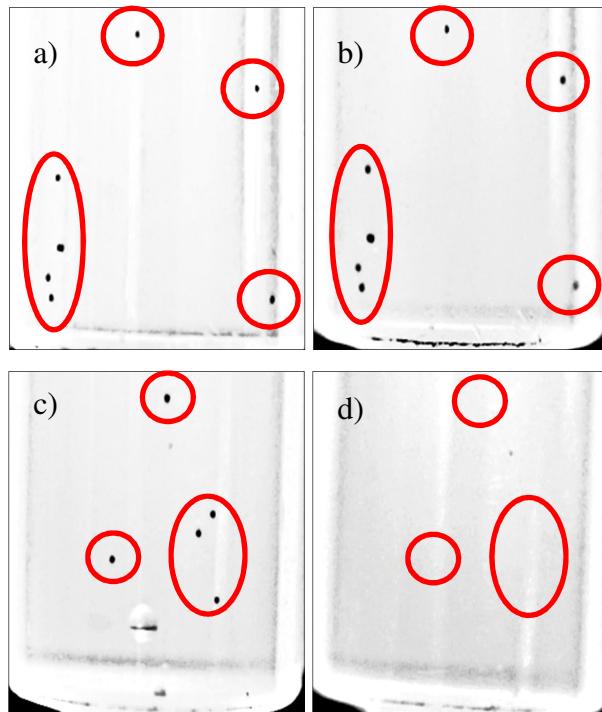
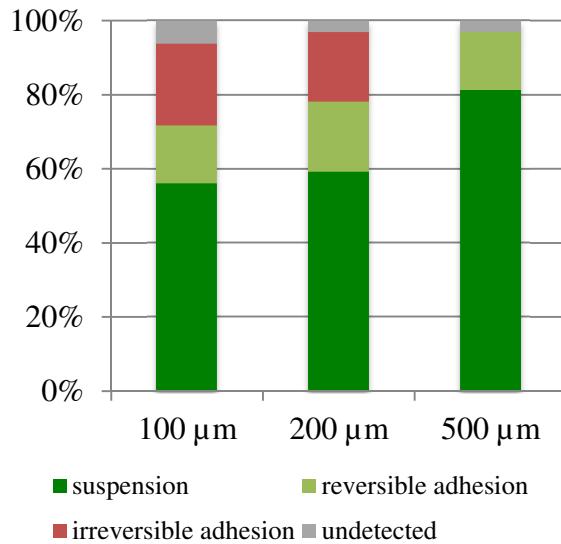


Figure 4- 10 : Untreated (a & b) and UV-syngas treated (c & d) 200 μm PS-DVB beads inside a washed syringe, before (a & c) and after (b & d) 2 seconds of vortex swirling

All treated beads were re-suspended following the swirling step, while the untreated beads remained adhered to the inner syringe walls. These observations hold true for each of the three beads sizes (100, 200 and 500 μm). These validation syringes were held at 58°C for two month to simulate ageing for two years. Each aged syringe was visually inspected to assess if the seeded bead either stays in suspension (suspension), peels off the inner walls following a swirling step at 3200 rpm for 2 seconds (reversible adhesion), or irreversibly sticks to the inner walls of the

syringe (irreversible adhesion). This assessment was conducted after 1 month (1 year equivalent) and 2 months (2 year equivalent) (Figure 4- 11).

a)



b)

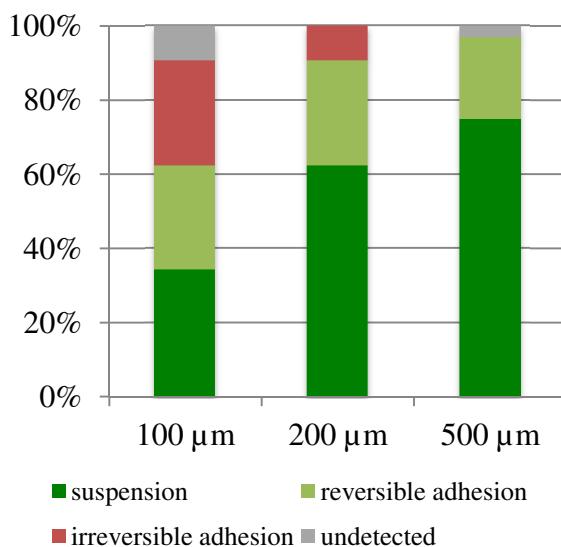


Figure 4- 11 : Percentages of a) one-year aged and b) two-year aged UV-syngas treated beads behavior in control syringes

The UV-syngas surface treatment significantly improves the suspension behavior of the PS-DVB beads, and stability can be maintained for at least a two-year period for most bead sizes. Beads of 500 μm exhibits the best results, with 80% of the treated beads naturally in suspension inside the syringe and no irreversible adhesion reported. This could be explained by their inherently larger surface, which causes them to be easily swept away by a vortex when compared to smaller beads. On the other hand, the 100 μm beads appear to be more affected by ageing: while over 70% exhibit at least partial stability after a one-year equivalency, this drops slightly to just over 60% after two years. In some cases, the seeded beads were not readily detected through visual inspection. In some cases, the bead became stuck inside the cap at the syringe tip (an issue often tackled in the pharmaceuticals industry).¹¹ Nevertheless, the fact remains that PICVD treatment using UVC as the energy source for activation and syngas as the precursor has proven effective in enhancing the dispersion behavior of PS-DVB beads.

4.4 Conclusion

To prevent pulmonary emboli and other health issues, the pharmaceutical industry is managed by uncompromising quality control constraints, especially with regard to the detection of foreign particulates inside parenteral drugs. The low surface energy of standard beads seeded inside control syringes to mimic contamination hinders their detection because of irreversible adhesion to the syringes walls. A photo-induced chemical vapor deposition process using syngas as the precursor was used to modify the surface properties of PS-DVB standard beads in order to increase their surface energy and propensity to remain in suspension. Newly grafted C-OH, C-O-C, C=O and COOH functional groups were detected by XPS and FTIR characterization after treatment, leading to an increase in the surface energy from 31 ± 1 to 65 ± 2 mJ/m². Consequently, the zeta potential decreased from -38 mV to -61 mV after treatment. Finally, treated 100 μm , 200 μm and 500 μm PS-DVB beads suspended in water exhibited higher dispersion stability over time than untreated beads. These results show the potential of syngas PICVD to provide an effective solution to the issue of stability in challenge sets used in validation processes, thereby meeting the stringent quality control constraints imposed on parenteral drugs, while making significant time and cost savings. This solution is also transposable to any other industry dealing with issues related to particle adhesion.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (CRD, RTI Category 1), the Canadian Foundation for Innovation and Liebel-Flarsheim Canada Inc. Pharmaceuticals. This work has benefited from collaboration with Nathalie Tufenkji (Biocolloids and Surface Laboratory, McGill University), Pierre M. Tremblay and Patricia Moraille (Materials Characterization Laboratory, Université de Montréal), and Josianne Lefebvre (Laboratory for the Analysis of the Surface of Materials - LASM, Polytechnique Montreal).

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE ET RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

5.1 Synthèse des travaux

La fonctionnalisation de surface du polystyrène, en phase liquide comme en phase vapeur, est un sujet d'étude qui a été développé à plusieurs reprises la littérature scientifique, et ce depuis plusieurs décennies. Bien qu'un grand nombre de traitements aient été reconnus capables de fonctionnaliser les surfaces de polystyrène, aucun procédé de fonctionnalisation jusqu'alors ne combinait les critères de contrôlabilité, de stabilité, de faible coût et de mise à l'échelle pour le milieu industriel. Un procédé de fonctionnalisation par oligomérisation radicalaire a donc été développé à la Polytechnique dans l'ambition de satisfaire tous ces critères. Jusqu'à présent, la littérature scientifique n'avait encore jamais fait mention d'un procédé de dépôt chimique photo-initié en phase vapeur employant le gaz de synthèse comme précurseur pour la modification de surface du polystyrène. L'application de ce procédé pour le traitement des billes standardisées de PS-DVB constitue l'aspect innovateur de ce projet de recherche. Ce nouveau traitement de surface a fait ses preuves dans bien des aspects :

- Modifier la nature chimique de la surface des billes par le greffage de nouvelles fonctions OH, C=O, C-O et COOH.
- Améliorer/modifier les propriétés de surface des billes, telles que la réactivité et la mouillabilité
- Former un revêtement hydrophile qui perdure dans le temps.
- Améliorer les propriétés de dispersion des billes en phase aqueuse grâce à l'augmentation de la densité de charges en surface.
- Prévenir l'adhésion des billes aux parois intérieures des seringues de contrôle.
- Résoudre une problématique clé de contrôle qualité pour l'industrie des médicaments injectables.

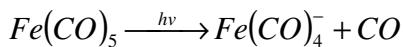
Toutes ces conclusions doivent néanmoins être traitées avec prudence, en tenant compte de certaines limitations, lesquelles sont présentées dans la prochaine section du mémoire.

5.2 Limitations des travaux

5.2.1 L'influence encore inexpliquée du Fe(CO)₅

Au début du projet, le laboratoire recevait des bonbonnes de monoxyde de carbone fraîchement remplies. Le réacteur ne fonctionnait alors pas avant au moins 6 mois, puis le procédé se remettait à fonctionner graduellement, à mesure que le cylindre prenait de l'âge au laboratoire. Désormais, le laboratoire reçoit des bonbonnes vieillies d'au moins 6 mois, de manière à ce que nous ne perdions plus tous ces mois à attendre que le traitement de surface se mette à fonctionner. Cependant, la combinaison optimale des paramètres qui avait été identifiée avec l'ancienne bonbonne n'est plus exactement la même après l'installation une nouvelle bonbonne de CO. En réalité, il semblerait que le traitement de surface dépende fortement de la concentration de Fe(CO)₅ dans la bonbonne. Comme le Fe(CO)₅ se forme durant de longues périodes d'entreposage, sa concentration dans le cylindre est proportionnelle au temps de vieillissement de la bonbonne. L'abondance de pentacarbonyle peut varier en fonction du stock de CO, et sa concentration affecte les paramètres de traitement. Ceci fait en sorte que des expériences de contrôle sont nécessaires pour valider les protocoles de traitement suite à un changement de cylindre de CO, ou lors d'entreposage de longue durée.

Le Fe(CO)₅ absorbe la lumière UV à une longueur d'onde de 254 nm,¹³⁷ soit la longueur d'onde correspondante à la source lumineuse du réacteur PICVD. La photolyse du Fe(CO)₅ produit le tétracarbonyle de fer selon la réaction suivante :¹³⁸



Ce tétracarbonyle de fer peut par la suite réagir avec les liaisons π des oléfines pour produire un groupement tricarbonyle de fer à la surface du substrat.¹³¹ La présence de fer en bonne quantité à la surface du polystyrène traité au gaz de synthèse a déjà été confirmée grâce à la spectroscopie XPS (retour à la Section 4.3.5). De plus, le dépôt graduel d'un film jaune uniforme a été observé à maintes reprises sur la surface interne des tubes de quartz constituant le réacteur durant le traitement de surface. Le Fe(CO)₅ à l'état pur a justement l'apparence d'un

liquide visqueux et jaune paille à température ambiante.¹³⁹ Finalement, l'apparition de dépôts solides à l'apparence de flocons oranges ont été observés à quelques reprises à l'intérieur du réacteur, au fur et à mesure que le traitement de surface progressait (Figure 5-1). Or, le Fe(CO)₄ réagit également avec le Fe(CO)₅ pour donner du Fe₂(CO)₉, qui lui, prend l'apparence de cristaux hexagonaux dorés.¹⁴⁰

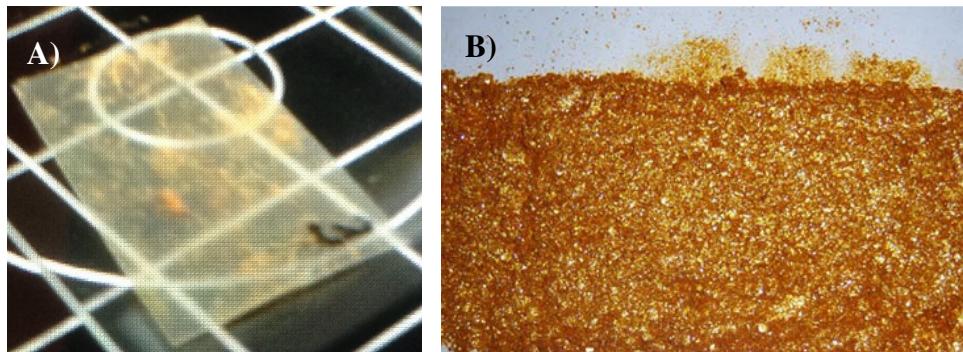


Figure 5-1 : A) Échantillon de polystyrène recouvert de flocons oranges, B) poudre de Fe₂(CO)₉ (tiré du web)¹⁴¹

Le Fe(CO)₅ est également reconnu pour accélérer la décomposition du peroxyde d'hydrogène en vue de produire des radicaux ·OH et des molécules d'oxygènes (O₂).¹⁴² En d'autres mots, tout porte à croire que le Fe(CO)₅ jouerait un rôle prépondérant dans la fonctionnalisation de surface. Il se pourrait bien que le Fe(CO)₅ soit en fin de compte la molécule initiatrice principale du dépôt chimique photo-initié en phase vapeur, plutôt que peroxyde d'hydrogène ou les espèces radicalaires à la surface du substrat de polystyrène. L'investigation sur le Fe(CO)₅ est en cours, mais les concentrations sont tellement infimes dans le courant gazeux qu'il est difficile de trouver un appareil de mesure qui le détecte avec précision. Dans un futur rapproché, l'idéal serait d'alimenter des concentrations connues de Fe(CO)₅ produit en laboratoire afin d'étudier plus profondément la cinétique du dépôt chimique en phase vapeur en fonction du Fe(CO)₅ et de démontrer un mécanisme de réaction.

5.2.2 La géométrie du réacteur et la disposition des échantillons

Le réacteur tel qu'il est actuellement a été conçu en vue de traiter des surfaces et non pas des billes. Le tube de quartz n'est exposé que d'un seul côté à la lumière UV, tandis que l'écoulement de gaz se fait toujours dans la même direction. De plus, les microbilles reposent sur une lame de verre et leur point de contact avec la lame ne change jamais. Par conséquent, il

pourrait y avoir des effets d'ombrage menant à un dépôt de surface plus ou moins homogène sur toute la surface.

La première approche à avoir été appliquée pour limiter ces effets d'ombrage a été de faire sortir les billes du réacteur à mi-traitement pour les disperser dans du méthanol. Les billes suspendues pouvaient ainsi changer d'orientation. Les billes baignant dans le méthanol reposaient sur une plaque de verre entreposée sous la hotte chimique. Les billes étaient ensuite retournées au réacteur pour un second cycle de traitement de surface une fois tout le méthanol évaporé. Cette méthode a certains inconvénients :

1. Le méthanol prend beaucoup de temps à s'évaporer
2. Les billes s'agglomèrent entre elles lors de l'évaporation
3. Des résidus de méthanol peuvent potentiellement réagir avec l'enrobage

Finalement, au lieu de suspendre les billes, les échantillons furent simplement pivotés à 180° à la mi-temps de leur résidence dans le réacteur. Les différentes faces du substrat ont pu de cette manière être exposées à la lumière UV et à l'écoulement du gaz de façon aussi homogène que possible. À plus long terme, une façon efficace d'assurer l'homogénéité de l'enrobage sur des billes serait d'avoir recours à un lit fluidisé dans lequel les billes traitées seraient suspendues dans le gaz précurseur et exposées de tous côtés par la lumière UV. Un tel réacteur est actuellement à l'étude à Polytechnique (Figure 5-2).

5.2.3 Agglomérations observées dans l'entreposage des billes traitées

Une fois traitées, les billes de 100-500 µm sont entreposées dans de l'eau Milli-Q contenue dans des flacons en verre de 25 mL, fermés par des capuchons en plastique. Après un temps d'entreposage de quelques mois, une faible proportion des billes de 500 µm ont formé des agglomérats de 2-3 billes, tandis qu'une faible proportion des billes de 100 µm formait des agglomérats pouvant aller jusqu'à une quinzaine de billes. Or, le traitement de surface devrait être en mesure de prévenir de telles agglomérations. Des échantillons d'agglomérats ont d'abord été observés au microscope optique (Figure 5-3). Des traces de poussières et d'autres contaminants furent observées au niveau des points de contact entre les billes. Des analyses élémentaires de ces contaminants au SEM-EDS ont permis de détecter la présence de carbone, d'oxygène, de sodium, de silicium ainsi que des traces de magnésium, d'aluminium et de

calcium. Il semble que la colle retenant les joints du couvercle soit à l'origine d'un bon nombre de ces contaminants. Cette hypothèse a été vérifiée grâce au FEG-SEM-EDS.



Figure 5-2 : Lit fluidisé pour le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur (tiré de Farhanian, 2014)¹⁴³

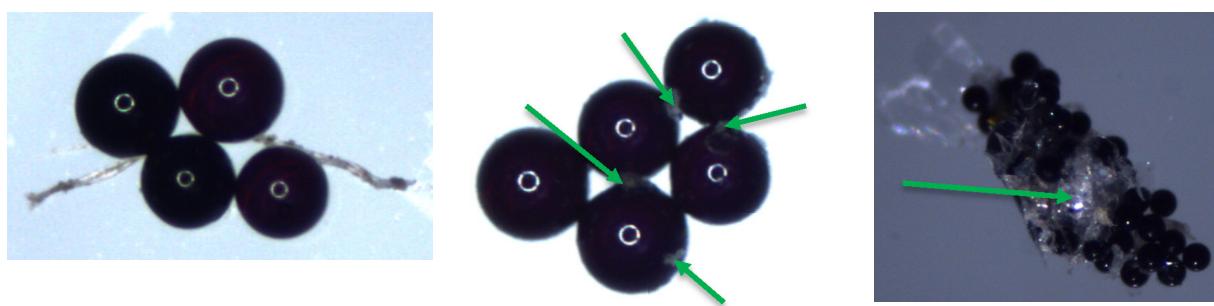


Figure 5-3 : Agglomérats de billes traitées de 200 µm et de 100 µm observés au microscope optique

Afin de prévenir les agglomérations, les conditions d'entreposage nécessitent d'être améliorées. Les flacons problématiques sont désormais remplacés par des flacons ayant des couvercles sans adhésif. Dans certains cas, aucune trace de contamination n'était visible au

microscope optique. En observant ces échantillons au SEM cependant, une adhésion locale microscopique a été observée entre les billes (Figure 5-4).

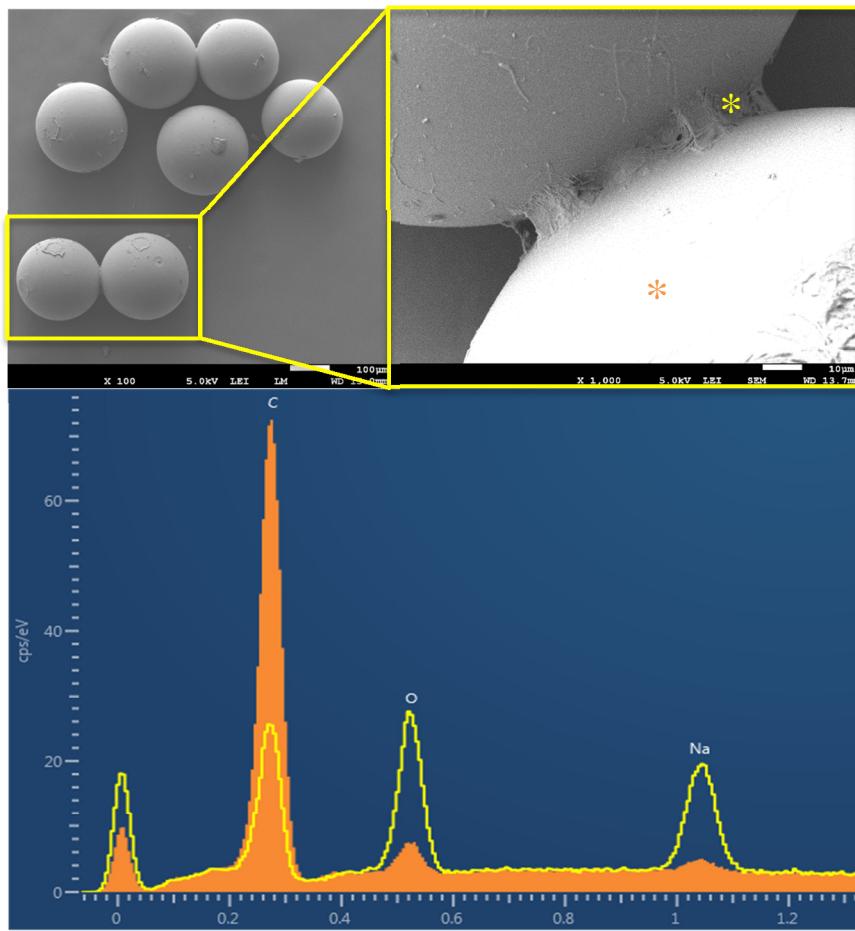


Figure 5-4 : Analyses élémentaires des joints entre les billes et de la surface de la bille

Une analyse élémentaire de ces joints a permis de détecter du carbone, du sodium et de l'oxygène en proportions à peu près équivalentes (figure 5-4). Le seul composé contenant du sodium et de l'oxygène en proportions équivalentes et dont on se sert au laboratoire se trouve à être le NaOH. Un bain d'une solution aqueuse de NaOH à 5 M est en effet utilisé pour nettoyer les tubes de quartz du réacteur. Les tubes de quartz sont ensuite retirés du bain de NaOH, nettoyés à nouveau avec un détergent pour verrerie de laboratoire, et sont finalement rincés à l'eau déionisée. Ce protocole ne suffit pas à neutraliser entièrement les traces de NaOH toujours présentes aux parois intérieures des tubes. Pour cela, du HCl doit absolument être employé. L'ajout d'une étape de trempage dans une solution de HCl 0,01 M après un premier rinçage des

tubes à l'eau dé-ionisée a permis d'éliminer les dernières traces de sodium dans le réacteur et de résoudre une partie du problème de la contamination des billes. Après tous ces changements et précautions supplémentaires, les agglomérats restants sont en petite quantité et sont faciles à disperser. Dans la majorité des cas, il suffit de pipeter l'agglomérat à l'aide d'une micropipette et de le relâcher à nouveau dans la suspension pour que l'agglomérat se brise. La formation de ces agglomérats n'est pas une conséquence du traitement de surface (ex. pontage polymérique).

5.2.4 Le nettoyage des parois intérieures des seringues est obligatoire

Les parois intérieures des seringues de polypropylène sont enduites d'une couche mince d'huile de silicone d'une viscosité de 10 000 cSt. Bien que cet enduit facilite le glissement du plongeoir en caoutchouc de la seringue, ce dernier a également tendance à faire adhérer les contaminants en plastique. La comparaison des propriétés de surface entre les parois nettoyées et non nettoyées a été faite par FTIR, goniométrie et par des mesures de potentiel zéta. Le nettoyage des seringues a été effectué à l'aide d'une solution aqueuse de Contrad 70 et d'une brosse à éprouvette. Outre les seringues non lavées et lavées, quelques seringues de polypropylène furent simplement rincées à l'eau déionisée. Le rinçage s'est fait en remplissant les seringues d'eau et en agitant l'eau à l'aide d'un vortex.

Des différences d'intensité dans les bandes d'absorption ont été notées dans les spectres FTIR (Figure 5-5). D'après ces spectres, il semble que l'huile de silicone, auparavant prisonnière dans les crevasses de la paroi, se disperse pour former un enrobage uniforme, une fois que la seringue est remplie d'eau. Cependant, le nettoyage des seringues au Contrad 70 est efficace pour retirer en grande partie cet enduit de silicone. Les observations faites au FTIR sont confirmées par d'autres observations faites au microscope optique (Figure 5-6). Bien que les différences entre seringues non nettoyées, rincées et nettoyées soient manifestes au FTIR et au microscope optique, aucune différence d'envergure dans la mouillabilité (Figure 5-5) ou dans la quantité des charges en surface n'a cependant été relevée (Figure 5-7).

Afin de comparer de façon purement qualitative les propriétés d'adhésion des parois non nettoyées et nettoyées, une granule de polystyrène pur d'un demi-centimètre de diamètre fut insérée à l'intérieur de l'une et l'autre des seringues. Chaque seringue fut lentement redressée de sa position horizontale vers sa position verticale jusqu'à ce que la granule glisse le long de la paroi.

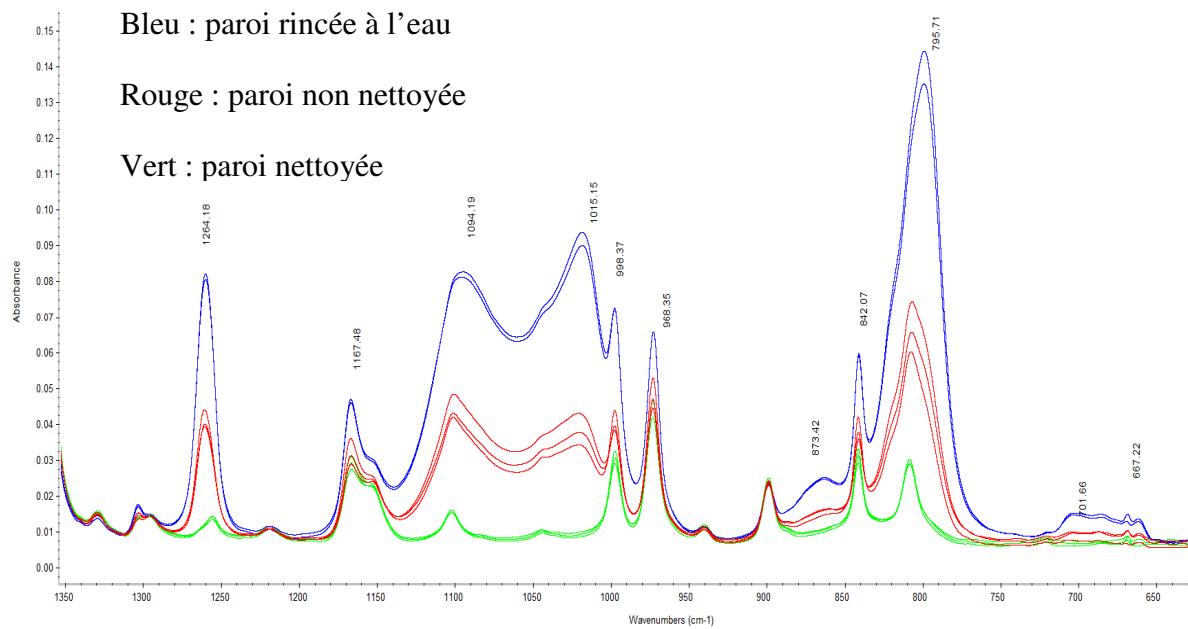


Figure 5-5 : Analyses FTIR des parois non lavées, rincées et lavées

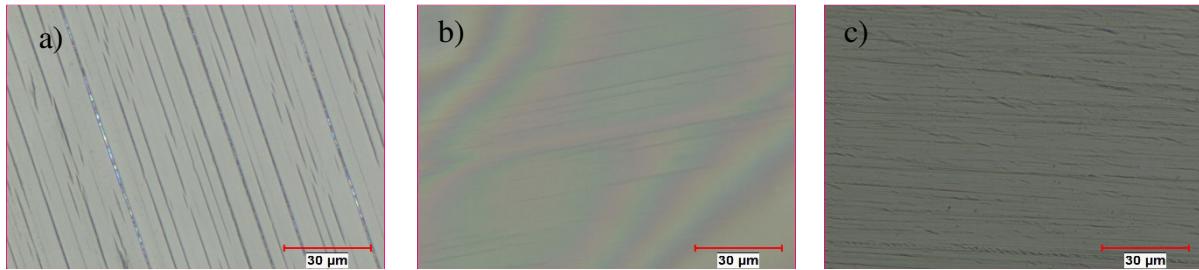


Figure 5-6 : Paroi intérieure a) d'une seringue vide, b) d'une seringue remplie, c) d'une seringue nettoyée

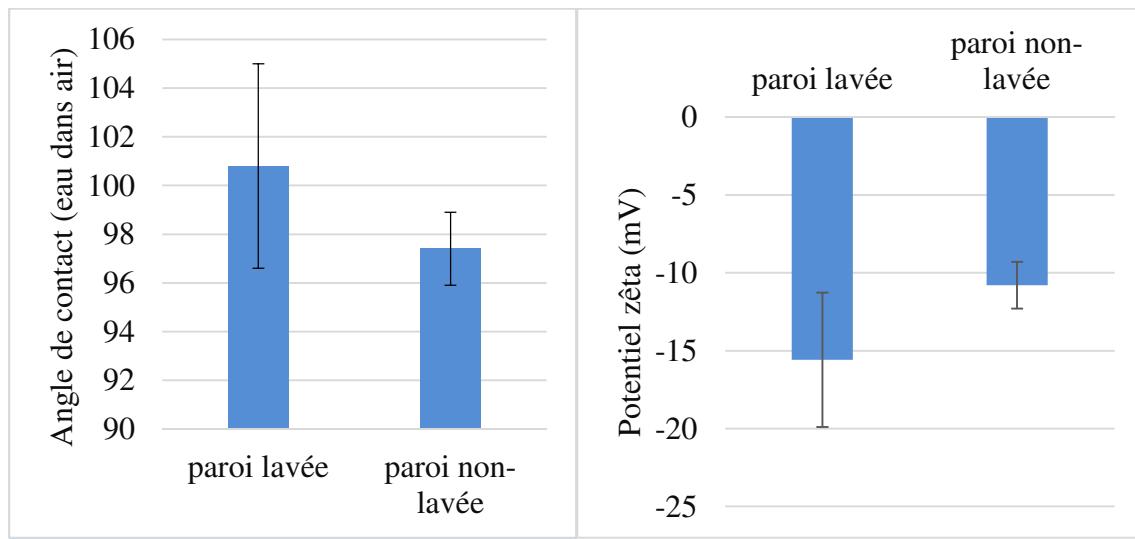


Figure 5-7 : A) différence d'angle de contact et B) différence de potentiel zêta

Dans le cas de la seringue non nettoyée, la granule de polystyrène a conservé sa position jusqu'au bout et n'a jamais glissé le long de la paroi. En effet, la viscosité de l'enrobage en silicone est telle que la force d'adhésion est trop élevée pour permettre à la granule de glisser. En revanche, la granule de polystyrène glisse aisément le long d'une paroi nettoyée avec une inclinaison de la seringue de seulement 20 ° par rapport à l'horizontale.

Fort de ces conclusions, le traitement de surface des billes ne suffira pas à maintenir les billes de PS-DVB en suspension dans la seringue de contrôle, à moins que cette dernière ne soit soigneusement nettoyée afin de retirer toute trace d'huile de silicone aux parois.

Après nettoyage, les seringues pour les tests de vieillissement ont toutes été rincées à grand débit d'eau pendant un total de 10 secondes. Malgré toutes les précautions mises en place, il se pourrait que des résidus de surfactants demeurent à l'intérieur de la seringue. Ces résidus influencerait grandement le taux de détection et fausseraient les résultats du test de validation.

5.2.5 Paramètres du système d'inspection et du produit

Outre les propriétés des billes standardisées, des paramètres du système d'inspection tels que la vitesse du vortex, la position du point d'arrêt du vortex, le seuil de sensibilité de la caméra, l'intensité de la lumière et la taille de la fenêtre d'inspection peuvent influencer les résultats d'un test de validation⁷. L'idéal est d'opérer l'agitateur à haute vitesse et de maximiser le temps d'agitation. Les propriétés du produit influencent également les résultats de la validation. Par exemple, la taille et la forme des contenants influencent directement la forme du vortex. Des seringues de plus petits diamètres posent en général un plus grand défi, car la disparition du vortex se fait plus rapidement. De plus, une grande viscosité de la solution injectable s'oppose au mouvement des contaminants en plus d'induire la formation de microbulles d'air.⁹⁴ La nature de la solution à l'intérieur des seringues de contrôle fait donc une grande différence, et c'est pourquoi elle doit s'apparenter au produit injectable autant que possible.

5.3 Fonctionnalisation de surface appliquée sur des contaminants réels

5.3.1 Mise en contexte

Il existe deux types de seringues de contrôle contaminées. Le premier type est la seringue pré-remplie expressément inoculée d'une bille standardisée de polystyrène, d'acier inoxydable, de verre ou d'une résine quelconque, afin d'imiter une contamination réelle. Une fois les billes traitées par PICVD, ce type de seringue de contrôle a pour avantage de fournir des résultats de validation reproductibles et stables sur plusieurs années, car ces contaminants ne se détériorent pas à la suite de fortes agitations et à des manipulations répétitives.¹¹ L'objectif du projet de maîtrise était principalement de traiter la surface des billes standardisées de PS-DVB en vue de fabriquer des seringues de contrôle de premier type qui soient stables dans le temps. L'inconvénient, c'est que le polystyrène n'est pas un contaminant représentatif de ce qui se retrouve généralement dans le produit commercial. De plus, la trajectoire d'une particule parfaitement sphérique en mouvement sous l'effet d'un vortex pourrait différer considérablement de celle d'un contaminant réel.

Pour ces raisons, l'industrie aura également recours à des seringues de contrôle de deuxième type, sélectionnées parmi des lots écartés de la production antérieure. Les contaminants réels proviennent soit de l'environnement extérieur (ex. matériaux d'emballage), de la précipitation d'une composante du médicament, ou de la délamination de la paroi intérieure des contenants.¹ Des fragments de verre, de plastique, d'acier inoxydable et de caoutchouc, ainsi que des fibres de coton, de nylon ou de polyester sont des contaminants communément retrouvés dans la production.¹¹ Ces derniers sont souvent plus fragiles que les billes standardisées, et c'est pourquoi les seringues de deuxième type ne pourront pas être utilisées sur d'aussi longues périodes de temps que celles de premier type. Certains de ces contaminants réels ont tendance à adhérer aux parois intérieures des seringues ainsi que des billes de PS-DVB non traitées, et c'est pourquoi la suite du projet de recherche devrait être consacrée à l'échantillonnage, à la caractérisation ainsi qu'au traitement de surface de ces contaminants réels.

5.3.2 Échantillonnage et caractérisation des contaminants réels

Un total de 275 seringues contaminées écartées de la production industrielle furent utilisées au laboratoire de caractérisation microscopique de Polytechnique à des fins d'échantillonnage et d'identification. Le contenu de chaque seringue fut filtré avec un filtre Whatman de grade 4 (taille de pores de 20-25 µm). Les contaminants en suspension retrouvés dans le filtre furent premièrement observés au microscope optique, puis au microscope électronique à balayage (SEM). La spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie (EDS) fut employée en parallèle afin d'identifier les éléments chimiques constituants. Les contaminants en suspension furent identifiés comme étant des fibres de carton provenant des boîtes d'emballage (Figure 5-8.A). D'autres contaminants furent prélevés directement des parois intérieures des seringues. Après analyses au microscope optique, au SEM et à l'EDS, ces contaminants furent identifiés comme étant majoritairement des résidus de plastique (Figure 5-8.B) ou de la poussière d'acier inoxydable mélangée au revêtement de silicone (Figure 5-8.C).

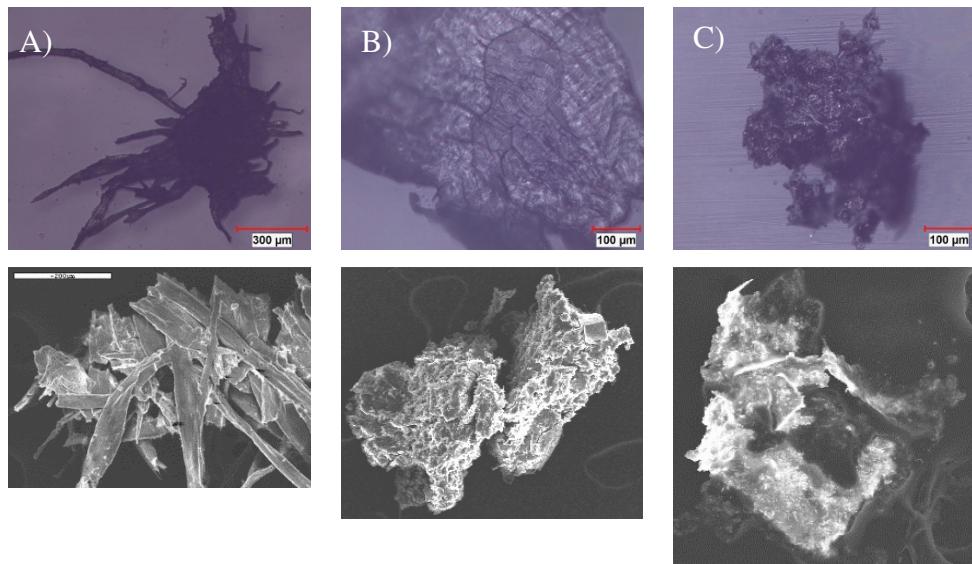


Figure 5-8 : Échantillonnage des contaminants réels. A) carton, B) plastique et C) acier inoxydable.

Les résidus de plastiques proviennent soit des sacs d'emballage en polyéthylène utilisés pour entreposer les seringues, soit du polypropylène utilisé pour fabriquer des seringues. Quant à la poussière d'acier inoxydable, elle serait issue des équipements sur la ligne de

production. Le revêtement de silicone serait en fait le revêtement des parois intérieures des seringues. Comme la poussière d'acier inoxydable pourrait provenir d'un bris quelconque d'un ou plusieurs équipements sur la ligne de production, ce problème de contamination peut et doit absolument être réglé à la source. Cependant, il n'est pas aussi simple de résoudre définitivement le problème de contamination du plastique puisqu'il est inhérent au procédé C'est pourquoi la suite des efforts de recherche sera concentrée davantage sur le traitement des contaminants réels en plastique.

Des granules de polypropylène pour usage général (*Pro-fax* 6323 de Lyon-Dell-Basell) furent refroidie avec de l'azote liquide, puis furent broyées en poussière à l'aide d'un micro-broyeur en continu (LaboModerne, model JK1070YL). Cette procédure fût répétée avec des feuilles de polyéthylène de haute densité (McMaster).

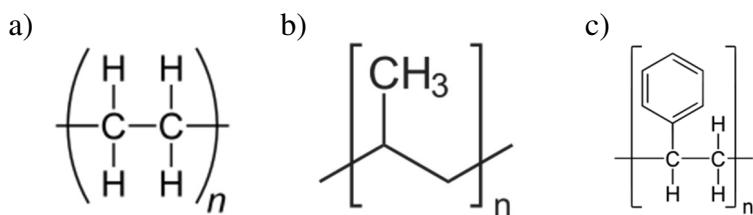


Figure 5-9: Structure chimique a) du polyéthylène, b) du polypropylène et c) du polystyrène

Le polyéthylène et le polypropylène sont des substrats plus difficiles à traiter. Ces derniers n'absorbent pas le rayonnement UV à 254 nm¹⁴⁴, contrairement au polystyrène qui contient des anneaux aromatiques. L'usage du peroxyde d'hydrogène pour initier la réaction est donc nécessaire. Ces tâches feront l'objet de travaux futurs.

CHAPITRE 6 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Dans ce travail de recherche, le dépôt chimique photo-initié en phase vapeur (PICVD) est mis en œuvre en vue de greffer des groupements fonctionnels oxygénés sur des billes de PS-DVB de tailles comprises entre 100 et 500 µm. L'air, l'ozone et le gaz de synthèse furent évalués à tour de rôle en tant que précurseur. Pour chaque précurseur à l'étude, le protocole d'une fonctionnalisation optimale a été élaboré grâce aux résultats d'un plan d'expérience faisant varier les principaux paramètres de procédé. Des films de polystyrène furent caractérisés en surface avant et après le traitement par goniométrie, FTIR, XPS et AFM. Les résultats obtenus ont confirmé le greffage de groupements céto, hydroxyle, carboxylique, éther et ester. Finalement, des mesures de potentiel zêta ainsi que des tests de dispersion avec vieillissement accéléré des seringues de contrôle indiquent que les billes de PS-DVB sont maintenues en suspension dans des seringues de validation après traitement, contrairement à celles qui n'ont pas été traitées. La solution au problème de l'adhésion telle que présentée dans ce mémoire permettra à l'industrie pharmaceutique de rencontrer les standards élevés de contrôle qualité tout en réalisant des économies considérables de temps et d'argent. Cette solution serait également transposable à toutes les autres industries rencontrant des problèmes d'adhésion dans la validation de leurs procédés d'inspection de contaminants solides.

La principale recommandation pour des travaux futurs consiste à étendre l'application du traitement de surface sur des contaminants réels couramment rencontrés en industrie, en vue de produire des lots de seringues de contrôle, non seulement de qualité optimale, mais également représentatifs de la réalité. Ce projet de recherche, lorsque discuté plus en détail, laisse également place à bon nombre d'autres recommandations listées ci-dessous :

1. Mieux saisir le rôle important que semble jouer le Fe(CO)₅ dans la fonctionnalisation
2. Améliorer la conception du réacteur de manière à assurer un revêtement homogène des billes.
3. Examiner plus en profondeur la cause des quelques agglomérations restantes des billes traitées

4. Élaborer un protocole d'évaluation de contrôle qualité des seringues de contrôle aux parois nettoyées afin de vérifier l'absence de résidus de surfactant
5. Évaluer la performance de dispersion des billes traitées au sein de l'industrie, soit à l'intérieur d'un véritable procédé de validation des systèmes d'inspection automatisés
6. Reprendre le traitement de surface sur des sphères standardisées d'autres matériaux, tels que l'acier inoxydable ou le verre.
7. Essayer le traitement de surface sur des contaminants réels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Challener, C., Parenterals, Particulates, and Quality by Design The parenteral manufacturing industry is taking action to address particulate contamination issues. *Pharmaceutical Technology* **2014**, 38 (11).
2. Melsungen, B. Risk Prevention in Infusion Therapy. <http://www.safeinfusiontherapy.com/cps/rde/xchg/hc-safeinfusion-en-int/hs.xsl/7245.html> (accessed 17, february 2016).
3. Hill, S. E.; Heldman, L. S.; Goo, E. D.; Whippo, P. E.; Perkinson, J. C., Fatal Microvascular Pulmonary Emboli from Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. *J Parenter Enteral Nutr* **1996**, 20 (1), 81-87.
4. Brown, K. T., Fatal Pulmonary Complications after Arterial Embolization with 40–120- μ m Tris-Acryl Gelatin Microspheres. *J Vasc Interv Radiol* **2004**, 15 (2), 197-200.
5. Arnett, E. N.; Battle, W. E.; Russo, J. V.; Roberts, W. C., Intravenous Injection of Talc-Containing Drugs intended for Oral Use: a Cause of Pulmonary Granulomatosis and Pulmonary Hypertension. *Am. J. Med.* **1976**, 60 (5), 711-718.
6. Reedy, J. S.; Kuhlman, J. E.; Voytovich, M., Microvascular Pulmonary Emboli secondary to Precipitated Crystals in a Patient receiving Total Parenteral Nutrition*: A Case Report and Description of the High-Resolution ct Findings. *Chest* **1999**, 115 (3), 892-895.
7. Rathore, N.; Chen, C.; Gonzalez, O.; Ji, W. Challenges and Strategies for Implementing Automated Visual Inspection for Biopharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology* [Online], 2009. <http://www.pharmtech.com/challenges-and-strategies-implementing-automated-visual-inspection-biopharmaceuticals> (accessed Jan 20, 2016).
8. Shnek, D.; Carion-Martinez, M.; Gigh, A.; Segarra, E.; Bruno, M.; Aquino, A.; Paranandi, M., Comparing Manual and Automated Inspection of Seeded Syringe Defects. In *PDA Visual Inspection Forum*, Bethesda, 2007.
9. Shabushnig, J. G., Hot Topics in the Visual Inspection of Injectable Products. Pfizer Global Quality Operations ed.; 2011.
10. Forcino, H. Trends and best Practices in Visual Inspection. *Pharm. Technol.* [Online], 2014. <http://www.pharmtech.com/trends-and-best-practices-visual-inspection> (accessed Jan 01, 2016).
11. Melchore, J. A.; Berdovich, D., Considerations for Design and Use of Container Challenge Sets for Qualification and Validation of Visible Particulate Inspection. *PDA J Pharm Sci Technol.* **2012**, 66 (3), 273-284.
12. Seidenader, Inspection Machine Seidenader V90-AVSB. Machines, S. I., Ed. Seidenader Maschinenbau GmbH: Germany.
13. Weikmann, W., Automated Visual Inspection of Pre-Filled Syringes. In *ISPE Tampa Conference*, Vetter Pharma-Fertigung: Florida USA, 2010.

14. Kolmberg, K.; Jonsson, B.; Kronberg, B.; Lindman, B., *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, England, 2003; p 547.
15. Eastman, J., Colloid Stability. In *Colloid Science*, Blackwell Publishing Ltd.: 2009; pp 36-49.
16. Romdhane, H. B. Les composés fonctionnels. http://www.orgapolym.com/pdf/cahier1/composes_fonctionnels%20.pdf (accessed 19 février 2016).
17. CarnegieMellon The functional groups glossary. <http://telstar.ote.cmu.edu/biology/supplements/functional-group/index.html> (accessed February 22, 2016).
18. Dubreui, P. CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE. <http://www.rocler.qc.ca/pdubreui/chromatographie/HPLC/chroma3.html> (accessed February 22, 2016).
19. Vincent, B., Introduction to Colloidal Dispersions. In *Colloid Science*, Blackwell Publishing Ltd.: 2009; pp 1-13.
20. Qin, C.; Coulombe, S., Organic layer-coated metal nanoparticles prepared by a combined arc evaporation/condensation and plasma polymerization process. *Plasma Sources Science and Technology* **2007**, *16* (2), 240.
21. Dion, C. A. D. Déposition Photochimique du Gaz de Synthèse (CO et H2) pour la Fonctionnalisation en Surface à Conditions Ambiantes. Master Thesis, École Polytechnique de Montréal, Montreal, Apr 11, 2014.
22. Pagonabarraga, I.; Rubí, J. M., Adsorption of colloidal particles: influence of transport (hydrodynamic interactions). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1997**, *127* (1–3), 249-255.
23. Ven, T. V. d., Chapter 10: Orthokinetic Coagulation. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
24. Ven, T. V. d., Chapter 2: Colloidal Forces. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
25. Riley, J., Charge in Colloidal Systems. In *Colloid Science*, Blackwell Publishing Ltd.: 2009; pp 14-35.
26. Lin, K.-W.; Lu, C.-L.; Hsu, T. H.; Chin, S. J.; Yen, A., Sub-20nm node photomask cleaning enhanced by controlling zeta potential. *Spie Newsroom* **2012**.
27. Ven, T. V. d., Chapter 7: DLVO theory. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
28. Kifo, Combined effect of van der Waals and double layer force according to the DLVO theory. DLVO1.svg, Ed. Wkimedia: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DLVO1.svg>, 2010; Vol. 750x600 pixels.
29. Ven, T. V. d., Chapter 9: Perikinetic Coagulation. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.

30. Ven, T. V. d., Chapter 6: Colloidal forces induced by polymers. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
31. Agfa Les forces d'interaction dans un système colloïdal. <http://old.iupac.org/didac/Didac%20Fr/Didac01/Content/C02.htm> (accessed March 31, 2016).
32. Eastoe, J., Surfactant Aggregation and Adsorption at Interfaces. In *Colloid Science*, Blackwell Publishing Ltd.: 2009; pp 50-76.
33. Ven, T. V. d., Chapter 18: Lyophilic Colloids and Soap films. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
34. Rojas, O., Surfactants. In *Surface and Colloid Chemistry*, Aalte University: 2014.
35. Sigma-Aldrich Triton X-100 laboratory grade Sigma-Aldrich. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/x100?lang=fr®ion=CA&gclid=Cj0KEQiAxrW2BRCFidKbqKyq1YEBEiQAnMDWxkF46JbWOuo3dxKJKNBpifJPNw1LJlgPa8POtnActS4aAucM8P8HAQ> (accessed February 24, 2016).
36. Cosgrove, T., Polymers at Interfaces. In *Colloid Science*, Blackwell Publishing Ltd.: 2009; pp 113-142.
37. Ven, T. V. d., Chapter 3: Thermodynamics of polymer solutions. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
38. Ven, T. V. d., Chapter 5: Phase separation in polymer solutions. In *Colloid Chemistry*, McGill University: Montréal, 2015.
39. Fan, T.-H.; Tuinier, R., Hydrodynamic interaction of two colloids in nonadsorbing polymer solutions. *Soft Matter* **2009**, *6*, 647-654.
40. Forces hydrophobes. http://images.slideplayer.fr/12/3695411/slides/slide_33.jpg (accessed March 31, 2016).
41. Wang, Z.; Huang, Y.; Li, S.; Xu, H.; Linder, M. B.; Qiao, M., Hydrophilic Modification of Polystyrene with Hydrophobin for Time-Resolved Immunofluorometric Assay. *Biosensors & bioelectronics* **2010**, *26* (3), 1074-1079.
42. Niyamakom, P. Influence of Deposition Parameters on Morphology, Growth and Structure of Crystalline and Amorphous Organic Thin Films (the case of Perylene and alpha-NPD). PhD Dissertation, RWTH Aachen University, June 20, 2008.
43. Jones, A. C.; Hitchman, M. L., Overview of chemical vapour deposition. *Chemical Vapour Deposition: Precursors, Processes and Applications* **2009**, 1-36.
44. DESJARDINS, P., Growth of organic thin films. In *PHS6314 Thin film nucleation, growth, and microstructure*, Polytechnique Montreal: 2015; p 144.
45. DESJARDINS, P., Fundamental concepts. In *PHS6314 Thin film nucleation, growth, and microstructure*, Polytechnique: Montreal, 2015; p 507.
46. WONG, K. H., Theory of thin film growth. In *Lecture notes*, Hong Kong Polytechnic University: 2003.
47. Alf, M. E.; Asatekin, A.; Barr, M. C.; Baxamusa, S. H.; Chelawat, H.; Ozaydin-Ince, G.; Petruzzok, C. D.; Sreenivasan, R.; Tenhaeff, W. E.; Trujillo, N. J.; Vaddiraju, S.; Xu, J.; Gleason,

- K. K., Chemical vapor deposition of conformal, functional, and responsive polymer films. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* **2010**, 22 (18), 1993-2027.
48. Lau, K. K. S., Growth Mechanism, Kinetics, and Molecular Weight. In *CVD Polymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2015; pp 13-44.
 49. Lau, K. K. S.; Gleason, K. K., Initiated Chemical Vapor Deposition (iCVD) of Poly(alkyl acrylates): A Kinetic Model. *Macromolecules* **2006**, 39 (10), 3695-3703.
 50. Murthy, S. K.; Olsen, B. D.; Gleason, K. K., Initiation of Cyclic Vinylmethylsiloxane Polymerization in a Hot-Filament Chemical Vapor Deposition Process. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2002**, 18 (16), 6424-6428.
 51. Bose, R. K.; Heming, A. M.; Lau, K. K. S., Microencapsulation of a Crop Protection Compound by Initiated Chemical Vapor Deposition. *Macromolecular Rapid Communications* **2012**, 33 (16), 1375-1380.
 52. Yoshihisa, K.; Yoshimura, A.; Shibamori, Y.; Fuchigami, K.; Kubota, N., Hydrophilic Modification of Plastic Surface by using Microwave Plasma Irradiation. *IHI Eng. Rev.* **2013**, 46 (1), 5.
 53. Guruvenket, S.; Rao, G. M.; Komath, M.; Raichur, A. M., Plasma Surface Modification of Polystyrene and Polyethylene. *Appl. Surf. Sci.* **2004**, 236 (1-4), 278-284.
 54. Vegh, J.; Nest, D.; Graves, D.; Bruce, R.; Engelmann, S.; Kwon, T.; Phaneuf, R.; Oehrlein, G.; Long, B.; Willson, C., Near-Surface Modification of Polystyrene by Ar+: Molecular Dynamics Simulations and Experimental Validation. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, 91 (23), 233113.1-3.
 55. Ionita, M.; Daşan, B.; Teodorescu, M.; Mutlu, M.; Mitu, B.; Dinescu, G., Surface Modification of Polystyrene Beads using RF Atmospheric Pressure Plasma Jet. In *21st International Symposium on Plasma Chemistry*, Australia, 2013.
 56. Sasai, Y.; Komatsu, A.; Kondo, S.; Yamauchi, Y.; Kuzuya, M., Fabrication of Hydrophilic Polymer Brushes on Polystyrene Substrate by Plasma-based Surface Functionalization. *Journal of Photopolymer Science and Technology* **2012**, 25 (4), 551-554.
 57. Callen, B.; Ridge, M.; Lahooti, S.; Neumann, A.; Sodhi, R., Remote Plasma and Ultraviolet-Ozone Modification of Polystyrene. *J. Vac. Sci. Technol., A* **1995**, 13 (4), 2023-2029.
 58. Kuo, Y.-L.; Chang, K.-H.; Hung, T.-S.; Chen, K.-S.; Inagaki, N., Atmospheric-Pressure Plasma Treatment on Polystyrene for the Photo-Induced Grafting Polymerization of N-Isopropylacrylamide. *Thin Solid Films* **2010**, 518 (24), 7568-7573.
 59. Bagheri-khoulenjani, S.; Mirzadeh, H., Polystyrene Surface Modification using Excimer Laser and Radio-Frequency Plasma: Blood Compatibility Evaluations. *Prog Biomater* **2012**, 1 (1), 1-8.
 60. Dupont-Gillain, C. C.; Adriaensen, Y.; Derclaye, S.; Rouxhet, P., Plasma-Oxidized Polystyrene: Wetting Properties and Surface Reconstruction. *Langmuir*. **2000**, 16 (21), 8194-8200.
 61. Burkey, D. D., Non-Thermal Initiation Strategies and Grafting. In *CVD Polymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2015; pp 65-85.

62. Pfleging, W.; Torge, M.; Bruns, M.; Trouillet, V.; Welle, A.; Wilson, S., Laser-and UV-Assisted Modification of Polystyrene Surfaces for Control of Protein Adsorption and Cell Adhesion. *Appl. Surf. Sci.* **2009**, 255 (10), 5453-5457.
63. DESJARDINS, P., Effects of energetic particles. In *PHS6314 Thin film nucleation, growth and microstructure*, Polytechnique Montreal: Polytechnique Montreal, 2015; p 176.
64. BAILLON, J.-P.; DORLOT, J.-M., *Des Matériaux*. Presses Internationales Ploytechnique: Montreal, 2007; p 736.
65. Roques, C. F.; Andre, J. M., *Pratique de l'électrothérapie: Electrophysiothérapie pratique appliquée à la Médecine Physique et à la Masso-Kinesithérapie*. Springer Paris: 1997.
66. Truica-Marasescu, F.; Wertheimer, M. R., Vacuum-Ultraviolet Photopolymerisation of Amine-Rich Thin Films. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2008**, 209 (10), 1043-1049.
67. Rytlewski, P.; Żenkiewicz, M., Laser-induced surface modification of polystyrene. *Applied Surface Science* **2009**, 256 (3), 857-861.
68. Hozumi, A.; Inagaki, H.; Kameyama, T., The Hydrophilization of Polystyrene Substrates by 172-nm Vacuum Ultraviolet Light. *J. Colloid. Interf. Sci.* **2004**, 278 (2), 383-392.
69. About UV light. <http://www.glascouv.com/uv-info.html> (accessed March 3, 2016).
70. Ulbricht, M., Advanced functional polymer membrane grafting, H. r. g. c., Ed. ResearchGate, 2006.
71. Coustet, M. E.; Cortizo, M. S., Functionalization of styrenic polymer through acylation and grafting under microwave energy. *Polym J* **2011**, 43 (3), 265-271.
72. Yousif, E.; Haddad, R., Photodegradation and photostabilization of polymers, especially polystyrene: review. *SpringerPlus* **2013**, 2 (1), 398.
73. Carlsson, J.-O., The relationship between deposition rate and supersaturation in the chemical vapour deposition of boron. *Journal of the Less Common Metals* **1980**, 70 (1), 97-106.
74. Bose, R. K.; Lau, K. K., Mechanical properties of ultrahigh molecular weight PHEMA hydrogels synthesized using initiated chemical vapor deposition. *Biomacromolecules* **2010**, 11 (8), 2116-2122.
75. Tao, R.; Anthamatten, M., Condensation and Polymerization of Supersaturated Monomer Vapor. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2012**, 28 (48), 16580-16587.
76. Sunagawa, I., *Crystals: Growth, Morphology, & Perfection*. Cambridge University Press: 2005.
77. Baxamusa, S., Conformal Polymer CVD. In *CVD Polymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2015; pp 87-109.
78. Xu, J.; Gleason, K. K., Conformal Polymeric Thin Films by Low-Temperature Rapid Initiated Chemical Vapor Deposition (iCVD) Using tert-Butyl Peroxybenzoate as an Initiator. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2011**, 3 (7), 2410-2416.
79. Lau, K. K. S.; Gleason, K. K., Initiated Chemical Vapor Deposition (iCVD) of Poly(alkyl acrylates): An Experimental Study. *Macromolecules* **2006**, 39 (10), 3688-3694.

80. Ropert, S.; Delorme, M.; Jannequin, G. La super-hydrophobie : un textile bientôt sans tache ? <https://tpesuperhydrophobiemgs.wordpress.com/les-bases-du-mouillage/> (accessed March 24, 2016).
81. Cours de Physique-chimie - Matériaux biocompatibles - Textiles innovants. <http://www.maxicours.com/se/fiche/4/0/423240.html> (accessed 29 février 2016).
82. Andrea, A.; Paolo, F., AFM: a versatile tool in biophysics. *Measurement Science and Technology* **2005**, *16* (6), R65.
83. Verma, S.; Shlichta, P. J., Imaging techniques for mapping solution parameters, growth rate, and surface features during the growth of crystals from solution. *Progress in crystal growth and characterization of materials* **2008**, *54* (1), 1-120.
84. MEYER, E., Atomic Force Microscopy. *Progress in Surface Science* **1992**, *41*, pp. 3-49.
85. Cisneros, D. A.; Hung, C.; Franz, C. M.; Muller, D. J., Observing growth steps of collagen self-assembly by time-lapse high-resolution atomic force microscopy. *Journal of structural biology* **2006**, *154* (3), 232-245.
86. yashvant, Typical atomic force microscope (AFM) setup. In *Opensource Handbook of Nanoscience and Nanotechnology*, AFMsetup.jpg, Ed. 2013; Vol. 721x569 pixels.
87. Instrument, J. Tutorials - Atomic Force Microscopy (AFM). <http://usa.jpk.com/what-is-atomic-force-microscopy.432.us.html> (accessed 2015-10-20).
88. Yip, C. M.; Ward, M. D., Atomic force microscopy of insulin single crystals: direct visualization of molecules and crystal growth. *Biophysical Journal* **1996**, *71* (2), 1071-1078.
89. *Pre-filled Syringes Market, 2013-2023*; Product Code RA10003; Roots Analysis Private Ltd.: 1 July 2013, p 156.
90. Langille, S. E., Particulate Matter in Injectable Drug Products. *PDA J Pharm Sci Technol.* **2013**, *67* (3), 186-200.
91. Spak, D., Baxter Voluntarily Initiates U.S. Recall of Two Lots of Peritoneal Dialysis Solution Due to Presence of Particulate Matter. Food and Drug Administration: United States, 2014.
92. Bradley, D., Cephalon, Inc. issues a Voluntary Nationwide Recall of Treanda (bendamustine HCL) for Injection 25mg/Vial Due to Particulate Matter. Food and Drug Administration: 2012.
93. HOSPIRA, Hospira Issues Voluntary Nationwide Recall of Three Lots of Carboplatin Injection Due to Visible Particulate Matter. Food and Drug Administration: 2014.
94. Deng, S.; Shnek, D.; Carrion-Martinez, M.; Dompenciel, R.; Baez, L.; Sullivan, J.; Sing, N.; Ruhl, S., Evaluation of Automated Visual Inspection (AVI) Technologies for Biologic Products. In *PD Annual Meeting*, Las Vegas, 2009.
95. Murakami, T. N.; Fukushima, Y.; Hirano, Y.; Tokuoka, Y.; Takahashi, M.; Kawashima, N., Surface Modification of Polystyrene and Poly(Methyl Methacrylate) by Active Oxygen Treatment. *Colloids Surf. B*. **2003**, *29* (2-3), 171-179.

96. Lee, W.-F.; Lee, H.-H., Surface Graft Modification of Styrene—Butadiene—Styrene Triblock Copolymer Membrane by Ultraviolet Irradiation. *J. Elastomers Plast.* **2010**, *42* (1), 49-64.
97. Fugaru, V.; Bubueanu, G.; Tuta, C., Radiation Induced Grafting of Acrylic Acid onto Extruded Polystyrene Surface. *Radiat. Phys. Chem.* **2012**, *81* (9), 1345-1348.
98. Mielczarski, J.; Jeyachandran, Y.; Mielczarski, E.; Rai, B., Modification of Polystyrene Surface in Aqueous Solutions. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *362* (2), 532-539.
99. Wang, L.; Yan, L.; Zhao, P.; Torimoto, Y.; Sadakata, M.; Li, Q., Surface Modification of Polystyrene with Atomic Oxygen Radical Anions-Dissolved Solution. *Appl. Surf. Sci.* **2008**, *254* (13), 4191-4200.
100. Dorval Dion, C. A.; Raphael, W.; Tong, E.; Tavares, J. R., Photo-Initiated Chemical Vapor Deposition of Thin Films using Syngas for the Functionalization of Surfaces at Room Temperature and Near-Atmospheric Pressure. *Surf. Coat. Technol.* **2014**, *244*, 98-108.
101. Callen, B.; Ridge, M.; Lahooti, S.; Neumann, A.; Sodhi, R., Remote Plasma and Ultraviolet–Ozone Modification of Polystyrene. *Journal of Vacuum Science & Technology A* **1995**, *13* (4), 2023-2029.
102. Kong, J.; Yung, K.; Xu, Y.; Tian, W., Wettability Transition of Plasma-Treated Polystyrene micro/nano Pillars-Aligned Patterns. *Express Polym. Lett* **2010**, *4* (12), 753-762.
103. Browne, M.; Lubarsky, G.; Davidson, M.; Bradley, R., Protein Adsorption onto Polystyrene Surfaces studied by XPS and AFM. *Surf. Sci.* **2004**, *553* (1), 155-167.
104. Muntean, S. A.; Kemper, M.; van IJzendoorn, L. J.; Lyulin, A. V., Roughness and Ordering at the Interface of Oxidized Polystyrene and Water. *Langmuir*. **2011**, *27* (14), 8678-8686.
105. Huang, W.; Fan, H.; Zhuang, X.; Yu, J., Effect of UV/Ozone Treatment on Polystyrene Dielectric and its Application on Organic Field-Effect Transistors. *Nanoscale Res Lett* **2014**, *9* (1), 1-8.
106. Lubarsky, G.; Davidson, M.; Bradley, R., Characterisation of Polystyrene Microspheres Surface-Modified using a Novel UV-Ozone/Fluidised-Bed Reactor. *Appl. Surf. Sci.* **2004**, *227* (1), 268-274.
107. Yusilawati, A. N.; Maizirwan, M.; Hamzah, M. S.; Ng, K. G.; Wong, C. S., Surface Modification of Polystyrene Beads by Ultraviolet/Ozone Treatment and its Effect on Gelatin Coating. *Am J Appl Sci.* **2010**, *7* (6), 724-731.
108. Roth, A. D. Chemical Modification of Polystyrene and Gold Surface. Master Thesis, Cornell University, United States, August 2009.
109. Murakami, T. N.; Fukushima, Y.; Hirano, Y.; Tokuoka, Y.; Takahashi, M.; Kawashima, N., Surface Modification of Polystyrene and Poly (Methyl Methacrylate) by Active Oxygen Treatment. *Colloids Surf. B* **2003**, *29* (2), 171-179.
110. Murakami, T. N.; Fukushima, Y.; Hirano, Y.; Tokuoka, Y.; Takahashi, M.; Kawashima, N., Modification of PS films by Combined Treatment of Ozone Aeration and UV Irradiation in Aqueous Ammonia Solution for the Introduction of Amine and Amide Groups on their Surface. *Appl. Surf. Sci.* **2005**, *249* (1), 425-432.

111. Davidson, M.; Mitchell, S.; Bradley, R., Surface Studies of Low Molecular Weight Photolysis Products from UV-Ozone Oxidised Polystyrene. *Surf. Sci.* **2005**, 581 (2), 169-177.
112. Kirschner, M. J., Ozone. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2000.
113. Trépanier, M.; Dion, C. A. D.; Dalai, A. K.; Abatzoglou, N., Kinetics Study on Cnt-Supported RuKCo FTS Catalyst in a Fixed Bed Reactor. *Can. J. Chem. Eng.* **2011**, 89 (6), 1441-1450.
114. Arvidsson, A.; White, J., Densification of Polystyrene under Ultraviolet Irradiation. *J. Mater. Sci. Lett.* **2001**, 20 (23), 2089-2090.
115. Elimelech, M.; Gregory, J.; Jia, X.; Williams, R. A.; Gregory, J.; Jia, X.; Williams, R. A., Chapter 3 - Surface Interaction Potentials. In *Particle Deposition & Aggregation*, Elimelech, M.; Gregory, J.; Jia, X.; Williams, R. A.; Williams, J. G. J. A., Eds. Butterworth-Heinemann: Woburn, 1995; pp 33-67.
116. Javanbakht, T.; Raphael, W.; Tavares, J. R., Physicochemical Properties of Nanocrystalline Cellulose Treated by Photo-Initiated Chemical Vapor Deposition (PICVD). *Can J Chem Eng* **2015**, 17 pp.
117. Javanbakht, T.; Laurent, S.; Stanicki, D.; Raphael, W.; Tavares, J. R., Charge effect of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on their surface functionalization by photo-initiated chemical vapour deposition. *J Nanopart Res* **2015**, 17 (12), 462.
118. Farhanian, D.; Dorval Dion, C. A.; Raphael, W.; De Crescenzo, G.; Tavares, J. R., Combined Extraction and Functionalization of low-cost Nanoparticles from Municipal Solid Waste Fly Ash through PICVD. *J. Env. Chem. Eng.* **2014**, 2 (4), 2242-2251.
119. Dalet, P.; Papon, E.; Villenave, J. J., Surface Free Energy of Polymeric Materials : Relevancy of Conventional Contact Angle Data Analyses. *J. Adhes. Sci. Technol.* **1999**, 13 (8), 857-870.
120. DataPhysics, Surface Tension Values of some common Test Liquids for Surface Energy Analysis. Nov 24, 2006 ed.
121. Żenkiewicz, M., Comparative Study on the Surface Free Energy of a Solid calculated by different Methods. *Polym. Test.* **2007**, 26 (1), 14-19.
122. Kwan, K. The Role of Penetrant Structure on the Transport and Mechanical Properties of a Thermoset Adhesive. Doctoral dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University, 1998.
123. ASTM, Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices. ASTM: Pennsylvania, 2011; Vol. F1980-07, p 7.
124. Hemmerich, K. J., General Aging Theory and Simplified Protocol for Accelerated Aging of Medical Devices. *Med. Plast. Biomat.* **1998**, 16-23.
125. Teare, D.; Ton-That, C.; Bradley, R., Surface characterization and ageing of ultraviolet-ozone-treated polymers using atomic force microscopy and x-ray photoelectron spectroscopy. *Surface and interface analysis* **2000**, 29 (4), 276-283.

126. Wuttig, M.; Liu, X., *Ultrathin metal films: magnetic and structural properties*. Springer Science & Business Media: 2004; Vol. 206, p 376
127. Occhiello, E.; Morra, M.; Cinquina, P.; Garbassi, F., Hydrophobic Recovery of Oxygen-Plasma-treated Polystyrene. *Polymer* **1992**, 33 (14), 3007-3015.
128. Romero-Sánchez, M. D.; Pastor-Blas, M. M.; Martín-Martínez, J. M.; Walzak, M., Addition of Ozone in the UV Radiation Treatment of a Synthetic Styrene-Butadiene-Styrene (SBS) Rubber. *Int. J. Adhes. Adhes.* **2005**, 25 (4), 358-370.
129. Kanda-Nishikicho; Chiyoda-ku. Deterioration of UV-Irradiation Resin by FTIR and DUH-211S Dynamic Ultra Micro Hardness Tester by Shimadzu. *Shimadzu Application News* [Online], 2012. <http://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=7676> (accessed Oct 26, 2012).
130. Williams, T. C.; Shaddix, C. R., Contamination of Carbon Monoxide with Metal Carbonyls: Implications for Combustion Research. *Combust. Sci. Technol.* **2007**, 179 (6), 1225-1230.
131. Flenniken, C. L. Phase Separation of Metal or Metal-Oxide Microparticles in Solid Polymer Matrices. PhD dissertation, University of Florida, USA, 1984.
132. Teare, D.; Ton-That, C.; Bradley, R., Surface Characterization and Ageing of Ultraviolet-Ozone-Treated Polymers using Atomic Force Microscopy and X-Ray Photoelectron Spectroscopy. *Surf. Interface Anal.* **2000**, 29 (4), 276-283.
133. Ge, D.; Li, Y.; Yang, L.; Fan, Z.; Liu, C.; Zhang, X., Improved self-assembly through UV/ozone surface-modification of colloidal spheres. *Thin Solid Films* **2011**, 519 (15), 5203-5207.
134. Malvern. Zeta Potential - An introduction in 30 minutes *Zetasizer Nano series technical note* [Online]. <http://www3.nd.edu/~rroeder/ame60647/slides/zeta.pdf> (accessed Feb 5, 2016).
135. Klein, R. J.; Fischer, D. A.; Lenhart, J. L., Systematic Oxidation of Polystyrene by Ultraviolet-Ozone, characterized by Near-Edge X-Ray Absorption Fine Structure and Contact Angle. *Langmuir*. **2008**, 24 (15), 8187-8197.
136. Hozumi, A.; Inagaki, H.; Kameyama, T., The hydrophilization of polystyrene substrates by 172-nm vacuum ultraviolet light. *Journal of colloid and interface science* **2004**, 278 (2), 383-392.
137. Tanabe, T.; Morisato, T.; Suzuki, Y.; Matsumoto, Y.; Wadayama, T.; Hatta, A., Thermal and UV photolytic behavior of Fe(CO)₅ on evaporated Fe films: an infrared reflection absorption study. *Vibrational Spectroscopy* **1998**, 18 (2), 141-147.
138. Vogler, A., Photochemistry of carbonyl complexes. In *Concpets of Inorganic Photochemistry*, Adamson, A.; Fleishauer, P., Eds. Wiley-Interscience: New-York, 1975.
139. Pentacarbonyle de fer. http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pentacarbonyle_de_fer&oldid=116584773. (accessed mars 2, 2016).
140. Bhatt, V. D., Polynuclear carbonyls. In *Metal Carbonyls*, NPTEL: Madras, 2013.
141. The introduction of Diiron nanocarbonyl. In *lithium-metal.blogspot.com*, 2012; Vol. March 2, 2016.

142. Rey, A.; Bahamonde, A.; Casas, J. A.; Rodriguez, J. J., Selectivity of hydrogen peroxide decomposition towards hydroxyl radicals in catalytic wet peroxide oxidation (CWPO) over Fe/AC catalysts. *Water science and technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research* **2010**, *61* (11), 2769-78.
143. Farhanian, D.; Crescenzo, G. D.; Tavares, J. R. In *Polymeric Encapsulation of Particles using PICVD*, 64th Canadian Chemical Engineering Conference, Niagara Falls, Niagara Falls, 2014.
144. Kaczmarek, H.; Oldak, D.; Podgorski, A., Photochemical Properties of Polyethylene Modified by Low-Molecular Organic Compounds. *Polym J* **2003**, *35* (8), 634-639.

ANNEXE A — LES EXPÉRIENCES RÉALISÉES AVEC L'AIR COMME PRÉCURSEUR

Position du substrat : à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 cm de l'entrée de gaz au réacteur

exp	Débit (mL/min)	P réact (kPa)	1 mL/h H₂O2?	Résultat CAM
1	486	atm — 15 kPa	Non	Non concluant
2	486	atm — 15 kPa	Oui	Non concluant
3	486	Atmosphérique	Non	Non concluant
4	486	Atmosphérique	Oui	Non concluant
5	486	atm + 15 kPa	Non	Non concluant
6	486	atm + 15 kPa	Oui	Non concluant
7	200	atm — 15 kPa	Non	Non concluant
8	200	atm — 15 kPa	Oui	Non concluant
9	200	Atmosphérique	Non	Non concluant
10	200	Atmosphérique	Oui	Non concluant
11	200	atm + 15 kPa	Non	Non concluant
12	200	atm + 15 kPa	Oui	Non concluant

Résultats non concluants pour toutes les expériences.

Conclusion : l'air n'est pas un précurseur fonctionnel.

ANNEXE B — LES EXPÉRIENCES RÉALISÉES AVEC LE GAZ DE SYNTHÈSE COMME PRÉCURSEUR

Exp	Ratio H2/CO	Flow H2/CO	P réact (kPa)	H2O2? oui/non	P CO (psi)	P H2 (psi)	Date exp	type Échant.	Résultats. Généralement des angles de contact à diff position Les autres types de résultats sont spécifiés dans le tableau						
									1	2	3	4	5	6	7
1	un demi	498	atm	non	500		04-06-2014	surface 1	18,0	21,1	20,4	20,3	22,9		20,5
2	un demi	498	atm	non	500		04-06-2014	PP 1	41,3	42,3	44,7	52,9	54,5		47,1
3	un demi	498	atm	non	500		11-06-2014	surface 1	7,5	26,8	18,9	27,3	24,3		21,0
4	un demi	498	atm	non	500		11-06-2014	surface 2	14,0	18,2	29,2	30,3	21,6		22,7
5	un demi	498	atm	non	500		11-06-2014	PP 1	57,2	48,0	69,0	53,0	56,8		
6	un demi	498	atm	non	500		11-06-2014	PP 2	50,1	70,0	60,4	65,1	73,5		63,8
7	un demi	498	atm	non	1100		06-08-2014	surface 1	105,0	106,1	82,1	107,0	101,1		
8	un demi	498	sous vide	non	1100		06-08-2014	surface 2	31,6	41,3	25,0	36,1	44,5		35,7
9	un demi	498	atm	oui	1100		06-08-2014	surface 3	42,8	42,5	55,3	54,4	48,8		
10	un demi	498	sous vide	oui	1100		07-8-2014	surface 1	97,9	89,2	82,0	87,0	89,0		
11	un demi	498	sous vide	non	1100		14-08-2014	surface 1	46,9	28,6	20,8	34,0	29,2		31,9
12	un dixième	440	sous vide	non	1000		25-09-2014	surface 1	24,7	19,2	22,0	20,4	21,6		
13	un quart	500	sous vide	non	1000		26-09-2014	surface 1	46,9	44,4	45,9	44,5	46,6		45,7
14	Un	412	sous vide	non	1000		26-09-2014	surface 2	67,7	73,3	72,3	80,6	83,5		75,5
15	un demi	498	sous vide	oui	1500	550	02-10-2014	surface 1	98,4	99,4	87,2	83,0	77,1		89,0
16	un dixième	440	sous vide	oui	1500	550	02-10-2014	surface 2	96,1	94,4	94,5	100,3	96,3		
17	un dixième	440	sous vide	non	1500	550	02-10-2014	surface 3	96,4	101,7	101,6	103,2	103,2		101,2
18	un dixième	440	sous vide	non	400		30-10-2014	surface 1	26,0	50,0	106,0	26,0	26,0		46,8
19	une dixième	440	sous vide	non	400	550	31-10-2014	surface 1	FTIR flocons						
20	une dixième	440	sous vide	non	400	550	31-10-2014	surface 2	FTIR						
21	une dixième	440	sous vide	non	400	550	31-10-2014	surface 3	flocons, ne fonctionne plus						
22	une demi	498	atm	non	350		05-11-2014	surface 1	fonctionnalisation se perd après 15 minutes						
23	une demi	498	atm	non	350		05-11-2014	surface 2	AFM des buttes abruptes						
24	un dixième	440	vide max	non	1450	850	12-11-2014	surface 1	108,3	107,1	109,7	103,6	103,4		106,4
25	un dixième	440	sous vide	non	1275		15-12-2014	surface 1	91,5	88,3	81,6	95,8			
26	un dixième	440	sous vide	non	1275		15-12-2014	surface 2	113,9	114,8	108,0	sortie du 1er tube			

Exp	Ratio H2/CO	Flow H2/CO	P réact (kPa)	H2O2? oui/non	P CO (psi)	P H2 (psi)	Date exp	type Echant.	Résultats. Généralement des angles de contact à diff. position Les autres types de résultats sont spécifiés dans le tableau							
27	un douzième	455	sous vide	non	1150	800	27-03-2015	200 µm	les particules collent aux parois des seringues							
28	un douzième	455	sous vide	non	1150	800	30-03-2015	5 µm	-39,1	-40,6	-44,4	Gros échantillon				
29	un douzième	455	sous vide	non	900	750	17-04-2015	5 µm	-62,5	-64,2	-67,1	Petit échantillon, 2 h, ZP				
30	un neuvième	516	sous vide	oui	900	750	17-04-2015	surface 1	hydrophile à l'entrée du réacteur réacteur jaune							
31	un septième	376		oui	900	750	17-04-2015	surface 2	hydrophobe au bout du réacteur réacteur jaune							
32	un dixième	440	sous vide	oui	850	750	23-04-2015	surface 1	XPS	bcp d'O2 sur l'échantillon traité H2O2						
33	un dixième	440	sous vide	non	850	750	24-04-2015	5 µm	ZP (mV)	-61	-63,3	-61,3	petit échantillon			
34	un dixième	440	sous vide	non	800	750	24-04-2015	5 µm	ZP (mV)	-53	-57	-58,5	flocons orange			
35	un dixième	440	sous vide	non	800	750	27-04-2015	200 µm	non concluant 3 x réacteur + 2 suspensions, flocons							
36	un dixième	440	sous vide	non	750	750	28-04-2015	surface 1	114,8	111,1	112,7	110,9	110,7	flocons		
37	un dixième	440	sous vide	oui	750	750	28-04-2015	surface 2	102,2	102,5	102,4	102,1	103,7	jaune		
38	un dixième	440	atm	non	750	750	28-04-2015	surface 3	108,3	108,5	108,2	109,3	x jaune, x flocons			
39	un demi	498	atm	non	750	750	28-04-2015	surface 4	110,3	111,3	107,6	un peu jaune, x flocons				
40	un septième	376	sous vide	oui	750	750	5-05-2015	surface 1	44	86	un peu jaune x flocons					
41	un sixième	487	atm	non	650	630	13-05-2015	surface 1	31,0	26,7	32,9	31,7	38,6			
42	un sixième	487	(+) 15 kPa	non	650	630	13-05-2015	surface 2	alarmes parties. Fuite de CO au réacteur à cause surpression							
43	un sixième	487	sous vide	oui	650	630	13-05-2015	surface 3	90,0	82,7	88,4	97,7	24,0	31,0		
44	un sixième	487	sous vide	oui	650	630	13-05-2015	surface 4	35,1	18,5	28,7	76,0	44,7	126,1		
45	un sixième	487	sous vide	non	650	630	13-05-2015	surface 5	106,1	106,8	20,9	106,7	31,1	98,7		
46	un demi	498	sous vide	non	600	600	15-05-2015	surface 1	102,6	107,5	106,7	103,2	98,0	80,5		
47	un demi	498	sous vide	oui	600	600	15-05-2015	surface 2	108,3	108,3	109,4	108,6	108,6	103,5		
48	un demi	498	atm	oui	600	600	15-05-2015	surface 3	106,6	96,7	95,7	99,8	110,0	88,5		
49	un dixième	440	atm	oui	600	600	15-05-2015	surface 4	44,8	79,8	19,4	26,0	29,4	36,2		
50	un sixième	487	atm	oui	600	600	15-05-2015	surface 5	98,8	19,2	14,3	78,1	20,7	8,9		
51	un demi	498	atm	non	550	600	19-05-2015	surface 1	74,9	86,7	60,6	72,5	97,9	79,8		
52	un sixième	487	atm	oui	550	600	19-05-2015	surface 2	40,1	59,5	38,8	46,1	47,8	61,6		
53	un sixième	487	atm	oui	500	600	20-05-2015	200 µm	ça l'air d'avoir marché. à 15 cm de l'entrée							

Exp	Ratio H ₂ /CO	Flow H ₂ /CO	P réact (kPa)	H ₂ O ₂ ? oui/non	P CO (psi)	P H ₂ (psi)	Date exp	type Échant.	Résultats. Généralement des angles de contact à diff. position Les autres types de résultats sont spécifiés dans le tableau					
54	un sixième	487	atm	oui	400	500	26-05-2015	surface 1	21,3 18 à 10 et 15 cm					
55	un sixième	487	atm	oui	380	500	26-05-2015	200 µm	ça collé, billes traitées dans seringues non nettoyées					
56	un sixième	487	atm	oui	380	500	27-05-2015	surface 1	test de SE no 2					
57	un sixième	487	atm	oui	380	500	27-05-2015	surface 2	test de SE no 3					
58	un sixième	487	atm	oui	300	500	29-05-2015	surface 1	FTIR 1					
59	un sixième	487	atm	oui	300	500	29-05-2015	surface 2	FTIR 2					
60	un sixième	487	atm	oui	300	500	29-05-2015	surface 3	FTIR 3					
61	un sixième	487	atm	oui	1500	500	01-06-2015	surface 1	angle de contact concluant. Bonbonne vieillie					
62	un sixième	487	atm	oui	1500	500	01-06-2015	surface 2	cessé de fonctionner					
63	un dixième	440	sous vide	oui	1500	500	01-06-2015	surface 3	fonctionne mais hétérogène					
64	un dixième	440	sous vide	oui	1500	500	03-06-2015	surface 1	XPS					
65	un dixième	440	sous vide	oui	1500	500	03-06-2015	surface 2	XPS					
66	un dixième	440	sous vide	oui	1500	500	03-06-2015	surface 3						
67	un dixième	440	sous vide	oui	1500	500	03-06-2015	surface 4						
68	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	08-06-2015	surface 1	surfaces pour vérifier si ça fonctionne. Ça fonctionne!					
69	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	08-06-2015	200 µm	test de dispersion (le 2e d'un triplicata)					
70	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	15-06-2015	surface 1	test de validation, fonctionne bien entre 15-20 cm de distance.					
71	un dixième	440	sous vide	non	1400	450	15-06-2015	5 µm	ZP (mV)	-21,3	-21,9	-29,2	0,9 % NaCl	
72	un dixième	440	sous vide	non	1400	450	16-06-2015	surface 1	60-65	44-53	51-54	62	42	89-90
73	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	16-06-2015	5 µm	ZP (mV)	-23,8	-28,7	-29,6	0,9 % NaCl	
74	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	16-06-2015	5 µm	ZP (mV)	-67,4	-69,1	-74,7	10 mM NaCl, pH 11.6	
75	un dixième	440	sous vide	oui	1400	450	17-06-2015	100 µm	(+-) bien marché. Bcp de billes. Quelques-unes collaient.					
76	un dixième	440	sous vide	oui	1350	450	18-06-2015	100 µm	les billes ne collent pas aux parois sans méthanol					
77	un dixième	440	sous vide	oui	1350	450	18-06-2015	100 µm	les billes ne collent toujours pas aux parois sans méthanol					
78	un dixième	440	sous vide	oui	1350	450	18-06-2015	surface 1	AFM					
79	un dixième	440	sous vide	oui	1350	450	18-06-2015	surface 2	AFM					

Exp	Ratio H2/CO	Flow H2/CO	P réact (kPa)	H2O2? oui/non	P CO (psi)	P H2 (psi)	Date exp	type Échant.	Résultats. Généralement des angles de contact à diff. position Les autres types de résultats sont spécifiés dans le tableau						
80	un dixième	440	sous vide	oui	1350	450	18-06-2015	surface 3	AFM						
81	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	22-06-2015	surface 1	ça marché	test de routine avec surface					
82	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	22-06-2015	surface 2	billes traitées de 200 µm pour inoculation						
83	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	23-06-2015	surface 1	billes traitées de 100 µm pour inoculation						
84	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	23-06-2015	surface 2	billes traitées de 500 µm pour inoculation						
85	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	25-06-2015	surface 1	20	24	CAM	AFM avec masque éch 1			
86	un dixième	440	sous vide	oui	1200	400	25-06-2015	surface 2	AFM avec masque éch 2. Impossible de trouver l'interface						
87	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	03-07-2015	surface 1	CAM:	(+/-) 90 deg à plusieurs endroits échec!					
88	un dixième	440	atm	oui	1100	400	03-07-2015	surface 2	77,6	105,6	97,1	35,5	102,3	42,3	
89	un sixième	487	atm	oui	1100	400	03-07-2015	surface 3	86,3	95,8	102,7	28,7	23,2	60,9	
90	un sixième	487	sous vide	oui	1100	400	03-07-2015	surface 4	85,7	35,8	54,2	59,7	95,6	40,4	
91	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	06-07-2015	surface 1	91,0	32,6	53,7	18,7	59,3	26,1	
92	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	06-07-2015	surface 2	pas fonctionné. Pastille AFM à l'intérieur						
93	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	06-07-2015	surface 3	97,4	18,7	34,3	17,7	17,3	16,8	
94	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	06-07-2015	surface 4	77,7	41,2	32,5	14,7	24,8	23,5	
95	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	07-07-2015	surface 1	Zeta potentiel, billes de 5 µm, test de stabilité						
96	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	07-07-2015	surface 2	Zeta potentiel, billes de 5 µm, test de stabilité						
97	un dixième	440	sous vide	oui	1100	400	07-07-2015	surface 3	Zeta potentiel, billes de 5 µm, test de stabilité						
98	un dixième	440	sous vide	oui	850	2500	20-07-2015	surface 1	80,9	77,5	80,7	80,7	90,8	74,3	
99	un sixième	487	atm	non	850	2500	20-07-2015	surface 2	93,6	106,4	95,2	99,7	101,6	104,5	
100	un dixième	440	atm	oui	850	2500	20-07-2015	surface 3	98,7	106,1	101,5	99,4	100,9	99,6	
101	un sixième	487	sous vide	oui	850	2500	20-07-2015	surface 4	98,3	99,6	92,2	102,0	95,3	102,8	
102	1/inf	440	sous vide	oui	850	2500	20-07-2015	surface 5	98,6	104,6	105,2	107,5	103,8	102,1	
103	un demi	440	sous vide	oui	850	2500	20-07-2015	surface 6	102,2	106,2	92,5	103,9	64,6	85,0	
104	un demi	440	atm	oui	850	2500	20-07-2015	surface 7	107,4	108,4	103,5	103,0	98,9	108,7	
105	un dixième	440	sous vide	oui	850	300	20-07-2015	surface 8	99,8	96,0	103,0	101,2	94,5	105,1	

Exp	Ratio H2/CO	Flow H2/CO	P réact (kPa)	H2O2? oui/non	P CO (psi)	P H2 (psi)	Date exp	type Échant.	Résultats. Généralement des angles de contact à diff. position				
									Les autres types de résultats sont spécifiés dans le tableau				
106	un sixième	487	atm	oui	850	300	20-07-2015	surface 9	n'a pas fonctionné				
107	un demi	440	atm	oui	350	2400	15-09-2015	surface 1	74,6	45,7	7,8	77,5	89,2
108	un sixième	487	atm	oui	350	2400	15-09-2015	surface 2	ça n'a pas marché :-(ech 5-25 cm, 45 min
109	un demi	440	atm	oui	350	2400	15-09-2015	200 µm					tests de stabilité à différent T pour 200 µm
110	un demi	440	atm	oui	350	2400	16-09-2015	surface 1	ne fonctionne plus :-(ech 5-25 cm, 45 min
111	un sixième	487	sous vide	oui	350	2400	16-09-2015	surface 2	36,1	53,3	17,0	15,7	32,7
112	un sixième	487	sous vide	oui	350	2400	16-09-2015	100 +500 µm					15-20 cm de l'entrée, 2 x 45 minutes de chaque bord
113	un sixième	487	sous vide	oui	300	2400	22-09-2015	surface 1	58,1	41,7	29,1	16,7	17,9
114	un sixième	487	sous vide	oui	300	2400	22-09-2015	5 µm					tests de stabilité potentiels zéta, 2 échantillons
115	un sixième	487	sous vide	oui	300	2400	22-09-2015	5 µm					tests de stabilité potentiels zéta, 2 échantillons
116	un sixième	487	sous vide	oui	900	1650	04-01-2016	surface 1	6,0	8,8	7,5	7,3	12,2
117	un sixième	487	sous vide	oui	1000	1650	04-01-2016	surface 2					test de stabilité eau dans air 0-25 h, 15 cm après IN, éch 1
118	un sixième	487	sous vide	oui	1000	1650	05-01-2016	surface 1					test de stabilité eau dans air 0-25 h, 15 cm après IN, éch 2
119	un sixième	487	sous vide	oui	1000	1650	05-01-2016	surface 2					test de stabilité eau dans air 0-25 h, 15 cm après IN, éch 3
120	un sixième	487	sous vide	oui	850	1575	11-01-2016	surface 1	26,9	14,0	12,5		8,0
121	un sixième	487	sous vide	oui	850	1575	11-01-2016	100 µm					traitement billes 100 µm pour vieillissement accéléré
122	un sixième	487	sous vide	oui	850	1575	11-01-2016	200 µm					traitement billes 200 µm pour vieillissement accéléré
123	un sixième	487	sous vide	oui	850	1575	11-01-2016	500 µm					traitement billes 500 µm pour vieillissement accéléré

ANNEXE C — LES EXPÉRIENCES RÉALISÉES AVEC L'OZONE COMME PRÉCURSEUR

exp	P O₂ (psi)	Q O₂ (scfh)	UV	P réact	H₂O₂?	Date	Type éch.	Test	Résultat
1	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	31-07-2015	surface 1	FTIR 1, calcul SE 1	Concluant
2	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	31-07-2015	surface 2	FTIR 2, calcul SE 2	Concluant
3	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	31-07-2015	surface 3	FTIR 3, calcul SE 3	Concluant
4	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	04-08-2015	100, 200 et 500 µm	test de dispersion	Concluant
5	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	04-08-2015	100, 200 et 500 µm	test de dispersion	Concluant
6	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	04-08-2015	100, 200 et 500 µm	test de dispersion	Concluant
7	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	05-08-2015	surface 1	XPS 1	Concluant
8	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	05-08-2015	surface 2	XPS 2	Concluant
9	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	05-08-2015	surface 3	XPS 3	Concluant
10	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	05-08-2015	5 µm	Potentiel zéta 1	Non concluant
11	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	05-08-2015	5 µm	Potentiel zéta 2	Non concluant
12	18.2-22	six à dix	non	sous vide	oui	12-08-2015	surface 1	AFM + CAM + FTIR	Concluant
13	18.5-22	six à dix	oui	sous vide	oui	12-08-2015	surface 2	AFM 1	Non-Concluant
14	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	12-08-2015	surface 3	AFM 2	Non-Concluant
15	18.2-22	six à dix	oui	sous vide	oui	12-08-2015	surface 4	AFM 3	Non-Concluant
16	18.5-22	six à dix	oui	atm	oui	18-08-2015	5 µm	Potentiel zéta 1	Non concluant
17	18.2-22	six à dix	non	atm	oui	18-08-2015	100, 200 et 500 µm	test de dispersion	Concluant

ANNEXE D — RÉPERTOIRE DES EXPÉRIENCES DE CARACTÉRISATION RÉALISÉES EN LABORATOIRE

	Polystyrène	Polystyrène traité			Parois intérieures	
Outils de caractérisation	Non traité	À l'air	Au gaz de synthèse	À l'ozone	Lavées	Non lavées
Angle de contact (eau dans air)	3 X	3 X	3 X	3 X	3X	3X
Angle de contact (huile de silicone dans l'eau)	3 X		3 X	3 X		
Angle de contact (huile minérale dans l'eau)	3 X		3 X	3 X		
Calcul de l'énergie de surface	3 X		3 X	3 X		
Spectroscopie FTIR	3 X	3 X	3 X	3 X	3 X	3 X
Spectroscopie XPS	3 X		3 X	3 X		
Microscopie à force atomique (AFM)	3 X		3 X	3 X		
Mesures du potentiel zéta des surfaces	3 X				3 X	3 X
Mesures du potentiel zéta des billes (5 µm)	3 X		3 X	3 X		
Stabilité de dispersion dans des seringues de contrôle (100, 200 et 500 µm)	3 X		6 X	6 X	3 X	3 X
Vieillissement accéléré des seringues de contrôle (100, 200 et 500 µm)			Fait			
Microscope optique					fait	fait
Glissement d'une granule de polystyrène					fait	fait

ANNEXE E — EXPERIMENTAL PLAN FOR THE PICVD SURFACE TREATMENT.

Ratio H ₂ /CO (mL/mL)	Pressure (kPag)	H ₂ O ₂ (mL/h)	Sample position from the gas inlet of the reactor*					
			5 cm	10 cm	15 cm	20 cm	25 cm	30 cm
1/2	0	Atm	74,9	86,7	60,6	72,5	97,9	79,8
		-15	102,6	107,5	106,7	103,2	98,0	80,5
	1	Atm	90,6	71,2	51,8	88,7	99,6	88,5
		-15	108,3	108,3	109,4	108,6	108,6	103,5
1/6	0	Atm	53,6	35,9	36,4	41,7	36,8	55,9
		-15	106,1	106,8	20,9	106,7	31,1	98,7
	1	Atm	75,1	49,0	43,5	51,0	30,6	43,8
		-15	53,6	35,9	36,4	41,7	36,8	55,9
1/10	0	Atm	108,3	108,5	108,2	109,3		
		-15	62,5	48,5	52,5	62	42	89,5
	1	Atm	61,2	92,7	58,3	30,8	65,9	39,3
		-15	88,7	30,8	40,2	17,0	33,8	22,1

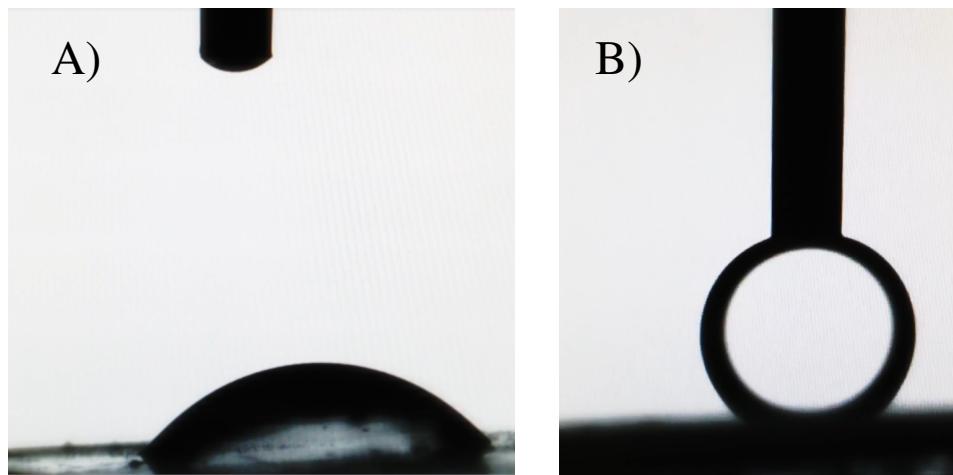
* Water in air contact angle measurements on treated polystyrene sheets (°)

Green: contact angle < 40°, positive result

Yellow: contact angle > 40° and < 70°, +/- positive result

Red: contact angle > 70°, negative result

**ANNEXE F — CONTACT ANGLE MEASUREMENTS OF SILICONE OIL
AND MINERAL OIL ON A) UNTREATED AND B) TREATED
POLYSTYRENE SURFACES SUBMERGED IN DI WATER (VIDEOS)**



**ANNEXE G — STABILITY DISPERSION TESTING OF TREATED 200
MICRON PS-DVB BEADS INSIDE A CONTROL SYRINGE FILLED WITH
MILLI-Q WATER A) BEFORE AND B) AFTER SWIRLING (VIDEOS)**

