

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/110615 A1

(43) Date de la publication internationale
14 juillet 2016 (14.07.2016)

(51) Classification internationale des brevets :
B01J 13/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2015/050019

(22) Date de dépôt international :
6 janvier 2015 (06.01.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(71) Déposants : LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 185, avenue de Verdun, F-45800 St-Jean de Braye (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). UNIVERSITE DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR [FR/FR]; Avenue de l'Université, F-64000 Pau (FR).

(72) Inventeurs : TRANCHANT, Jean-François; 365 rue Courtasaule, F-45760 Marigny Les Usages (FR). GOMBART, Emilie; 67 rue Alexandre Dumas, F-45100 Orleans (FR). BILLON, Laurent; Chemin des Crêtes, F-64110 Saint Faust (FR). SAVE, Maud; 11 rue des Saules, F-65250 Escala (FR). BOULARAS, Mohamed; 25 rue de Nérac, F-64000 Pau (FR).

(74) Mandataires : CHANTRAINE, Sylvie et al.; Cabinet Beau de Lomenie, 158 rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



WO 2016/110615 A1

(54) Title : POLY(ETHYLENE GLYCOL) METHACRYLATE MICROGELS, PREPARATION METHOD AND USES

(54) Titre : MICROGELS DE POLY(ETHYLENE GLYCOL-METHACRYLATE), PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract : The invention relates to poly(oligo(ethylene glycol) methacrylate) microgels, a method for preparation of same and uses thereof in various fields of application, such as optics, electronics, pharmacy and cosmetics. Said microgels have the advantage of being monodisperse, pH-sensitive and thermosensitive. The microgels can carry magnetic nanoparticles or biologically active molecules. Said microgels can also form transparent films, which have original optical and electromagnetic properties.

(57) Abrégé : L'invention porte sur des microgels de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate), sur leur procédé de préparation et leurs utilisations dans différents domaines d'applications tels que l'optique, l'électronique, la pharmacie et la cosmétique. Ces microgels présentent l'avantage d'être monodisperses, pH-sensibles et thermosensibles. Ils peuvent véhiculer des nanoparticules magnétiques ou des molécules biologiquement actives. Ces microgels peuvent également former des films transparents, qui présentent des propriétés optiques et électromécaniques originales.

MICROGELS DE POLY(ETHYLENE GLYCOL-METHACRYLATE), PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATIONS

L'invention porte sur des microgels de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate), sur leur procédé de préparation en milieu aqueux et leurs utilisations dans différents domaines d'applications tels que l'optique, l'électronique, les capteurs, la cosmétique, la pharmacie et le diagnostic médical.

Ces microgels présentent l'avantage d'être monodisperses, pH-sensibles et thermosensibles et de pouvoir incorporer des molécules organiques ou des particules inorganiques. Des films préparés à partir de solutions colloïdales de ces microgels chargés ou non en nanoparticules inorganiques présentent des propriétés optiques et électromécaniques très avantageuses.

ART ANTERIEUR

Il existe plusieurs chimies de microgels thermosensibles. Les principales sont à base de poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM), et plus rarement de poly(N-vinylcaprolactame) (PVCL) ou de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate).

Les différentes voies de synthèse de microgels poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) qui ont été décrites dans la littérature font intervenir des combinaisons de monomères tels le monomère di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)₂MA, plutôt hydrophobe), et le monomère penta(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)₅MA plutôt hydrophile).

La synthèse d'un microgel thermosensible et pH-sensible, constitué d'un cœur thermosensible à base de P(M(EO)₂MA-co-M(EO)₅MA) et d'une écorce à base de mélange de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) et de poly(acide acrylique) (P(M(EO)₂MA-co-M(EO)₅MA-co-AA)) a été décrite par Chi, C., T. Cai, and Z. Hu, *Oligo(ethylene glycol)-Based Thermoresponsive Core-Shell Microgels*. Langmuir, 2009. **25**: p. 3814-3819. Ces microgels ont une structure cœur/écorce avec un cœur hydrophobe et une écorce hydrophile.

Il a été suggéré d'incorporer des molécules biologiquement actives dans des microgels à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate).

Par exemple un microgel thermosensible constitué d'un cœur poly(M(EO)₂MA) et d'une écorce poly(M(EO)₂MA-co-M(EO)₅MA) et des nanocapsules de poly(M(EO)₂MA-co-OEGMA) obtenues par greffage du polymère sur une particule de silice sacrificielle ont été proposés pour la délivrance de principe actif respectivement par Zhou, et al., *Engineering oligo(ethylene glycol)-based thermosensitive microgels for drug delivery applications*. Polymer, 2010. **51**: p. 3926-3933 ; et par Wang, et al., *Preparation of*

biocompatible nanocapsules with temperature-responsive and bio-reducible properties, Journal of Materials Chemistry, 2011. **21**: p. 15950.

Les microgels thermosensibles hybrides (ou nanocomposites) connus contenant des nanoparticules inorganiques sont des microgels à base de poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM). Ces microgels présentent l'inconvénient de ne pas être biocompatibles.

Une première approche pour préparer ces matériaux consiste à synthétiser les microgels en présence des nanoparticules. Cette stratégie rend difficile la fabrication de ces microgels hybrides en raison de la complexité de la polymérisation. Le taux de nanoparticules incorporés est généralement faible et les microgels sont polydisperses. De plus, elle conduit généralement à une architecture de type cœur-écorce au sein de laquelle les nanoparticules sont réparties de manière uniforme.

Une seconde approche consiste à synthétiser, dans un premier temps, les microgels thermosensibles fonctionnalisés par des groupements ioniques. Par la suite, les nanoparticules inorganiques sont incorporées par co-précipitation des sels précurseurs des nanoparticules. La demande WO2004/081072 décrit par exemple des microgels PNIPAM présentant des unités anioniques acrylate de sodium ($-\text{COO}^- \text{Na}^+$) et la co-précipitation *in situ* de sels précurseurs de nanoparticules diverses telles que des particules magnétiques (Fe_3O_4), des particules d'or (Au), et des particules Quantum dots (CdTe, CdS).

Une troisième approche consiste à incorporer les nanoparticules inorganiques par transfert de solvant. Des nanoparticules inorganiques hydrophobes sont synthétisées et dispersées dans une phase organique. Les microgels thermosensibles sont ajoutés dans la solution contenant les nanoparticules puis le tout est transféré en solution aqueuse, ce qui encapsule les nanoparticules dans les microgels. Cette méthode a fait l'objet d'un brevet en utilisant des microgels poly(N-isopropylacrylamide) et des nanoparticules de Quantum dots (CdS) pour des applications en photoluminescence (US 7914710).

Une quatrième et dernière approche consiste à synthétiser des microgels portant des charges ioniques et à faire adsorber des nanoparticules de charges opposées en surface du microgel. La préparation de latex poly(styrène-co-N-isopropylacrylamide) présentant des groupements cationiques 2-aminoéthyl méthacrylate (AEMA) a été décrite dans la demande WO 1997/045202. Des nanoparticules magnétiques $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ chargées négativement en surface ont été adsorbées à la surface des latex par interaction électrostatique. Les nanoparticules ont ensuite été piégées dans la structure par synthèse d'une nouvelle écorce externe de PNIPAM à la surface des latex hybrides.

Plus récemment, des nanoparticules portant une charge positive (TiO_2) ont été incorporées dans une structure de microgel PNIPAM chargé par des unités comprenant un groupe acrylate (COO^-) (US 8158005).

L'utilisation des microgels, notamment des microgels thermosensibles ayant des propriétés magnétiques, requiert dans certains domaines leur préparation sous forme de films minces.

La formation de films minces composés de microgels préalablement dispersés dans une phase aqueuse est un procédé de synthèse difficile car il nécessite de concilier deux facteurs opposés. Les microgels dispersés en phase aqueuse sont stabilisés par des charges répulsives qui empêchent les microgels de s'agréger ou de sédimenter. Or, les microgels doivent interagir les uns aux autres pour former des couches de microgels afin de former un film. Plusieurs procédés ont dû être développés pour les former.

Un premier procédé d'auto-assemblage de microgels sur surface modifiée consiste à ancrer des microgels à la surface d'un substrat préalablement traité pour créer des charges ioniques sur sa surface. Les microgels présentent des groupements ioniques issus généralement de l'amorceur de polymérisation ou d'un co-monomère ionique. Les microgels peuvent être ancrés à la surface d'un substrat par interaction électrostatique avec des groupements de charges opposées. Cette technique permet de déposer une couche mince de microgel sur le substrat (*monolayer technique*), mais il est également possible de multiplier ces couches par des traitements successifs de surface (*Layer-by-Layer technique*). Des microgels à base de poly(N-isopropylacrylamide-co-acide acrylique) ou P(NIPAM-co-AA) ont été déposés selon cette technique sur des substrats greffés par des groupements 3-aminopropyltriméthoxysilane (APTMS). Après chaque couche de microgel, un polymère présentant des charges positives (poly(allylamine hydrochloride) PAH ou poly(éthylène imine) PEI) a été ajouté sur le substrat modifié afin de régénérer les charges positives pour un pH inférieur à la constante d'acidité des amines.

Les films de microgels déposés sur substrat ont été utilisés pour la délivrance de principe actif tel que l'insuline pour le traitement du diabète (Nolan, C.M., M.J. Serpe, and L.A. Lyon, *Thermally Modulated Insulin Release from Microgel Thin Films*. *Biomacromolecules*, 2004. **5**(5): p. 1940-1946) ou la doxorubicine pour le traitement de cellules cancéreuses (Serpe, M.J., et al., *Doxorubicin Uptake and Release from Microgel Thin Films*. *Biomacromolecules*, 2005. **6**(1): p. 408-413).

Cette technique a l'avantage de contrôler les paramètres inhérents à l'élaboration de film mince de microgels (tels que l'épaisseur de film et la structuration des microgels.). L'inconvénient de ce procédé réside dans sa complexité d'élaboration qui nécessite d'utiliser des microgels particuliers (microgels chargés) et des substrats

préalablement traités. Ceci empêche toute utilisation directe des microgels sur une surface quelconque.

Un second procédé d'élaboration d'un film d'hydrogel encapsulant des particules colloïdales consiste à encapsuler les particules dans un hydrogel afin de former un film souple et humide. Ce procédé est étudié principalement pour des applications photoniques. L'idée est d'associer les propriétés optiques de particules assemblées avec les propriétés mécaniques des hydrogels à l'état humide. Quelques exemples sont décrits dans la littérature et utilisent principalement des particules poly(styrène) sous forme de sphères dures. E. Tian et al. ont assemblé des particules de Poly(Styrene-co-Methacrylate de méthyl-co-acide acrylique) en plusieurs couches structurées et ont encapsulé le tout dans un hydrogel de poly(acrylamide) (Tian, E., et al., *Colorful humidity sensitive photonic crystal hydrogel*. Journal of Materials Chemistry, 2008. **18**: p. 1116-1122). L'association des deux entités a permis de développer des hydrogels photoniques. Plus récemment, H. Jiang et al. ont également encapsulé des particules de poly(styrène) dans un hydrogel de poly(alcool vinylique) ou PVA (Jiang, H., et al., *Photonic crystal pH and metal cation sensors based on poly(vinyl alcohol) hydrogel*. New Journal of Chemistry, 2012. **36**: p. 1051-1056.).

Plus récemment, H. Kim et al. ont assemblé des particules magnétiques d'oxyde de fer (Fe_3O_4) enrobé d'oxyde de silice (SiO_2) sous l'effet d'un champ magnétique et ont encapsulé cet assemblage dans un mélange de monomère poly(éthylène glycol) diacrylate et d'un photo-amorceur. La photopolymérisation du mélange permet de figer les particules dans une résine de poly(éthylène glycol acrylate). Les particules magnétiques figées dans la masse ont des propriétés photoniques pouvant être défini par le champ magnétique appliqué (US 2012/0028834). Cette technique présente l'avantage de produire des films de microgels plus souples car ces derniers sont supportés par un hydrogel « mou » en solution, et non un support solide. Cependant, la réalisation de ces films de particules reste complexe et différentes étapes de polymérisation sont nécessaires ce qui empêche tout auto-assemblage spontané lors d'une utilisation directe des particules.

Un troisième procédé de formation de films de microgels consiste à ajouter des fonctions réactives à la surface des microgels. Cette fonctionnalité est apportée par ajout d'un co-monomère lors de la synthèse des microgels. Ces fonctions réactives peuvent soit former des liaisons covalentes les unes avec les autres, soit former des liaisons covalentes par réaction avec une autre entité. Il est alors possible de former des nœuds de réticulation entre chaque microgels, le tout donnant un film composé de microgels liés chimiquement les uns aux autres. Ce procédé d'auto-assemblage est étudié principalement pour des applications photoniques. Le procédé d'auto-assemblage dépend du type de fonctionnalité ajoutée lors de la synthèse des

microgels. Une grande majorité de ces travaux ont porté sur l'assemblage de microgel à base de PNIPAM.

Une première approche consiste à ajouter du poly(acide acrylique) (ou PAA) au sein de microgels de PNIPAM. L'auto-assemblage des microgels se fait grâce à des interactions faibles entre les fonctions acides carboxyliques du PAA. La somme des interactions permet d'auto-assembler les microgels et de gélifier le milieu.

Une seconde approche consistant à créer des liaisons covalentes a également été proposée, soit par ajout d'un réticulant dans la solution de microgels de PNIPAM, soit par polycondensation de microgels PNIPAM-co-NMA tel (NMA : N-méthylol acrylamide ou N-hydroxyméthyl acrylamide). Les microgels sont auto-assemblés par simple séchage d'une dispersion de microgels. La formation du film nécessite une étape supplémentaire de post-polymérisation thermique du réticulant ou de condensation thermique et acido-basique catalysée du NMA.

Une étude a utilisé des microgels de dérivé oligo-(éthylène glycol) méthacrylate présentant des fonctions polymérisables en surface. Ces microgels ont été réticulés par photo-polymérisation UV lors de leur assemblage pour des applications photoniques (US 2010/0076105). Cependant, la filmification requiert un temps de séchage très long d'environ quelques semaines.

L'objectif de l'invention est de proposer un microgel oligo-(éthylène glycol) méthacrylate qui présente au moins un des avantages suivants par rapport aux microgels de l'art antérieur : monodisperse ; pH-sensible ; biocompatible ; capable de former des microgels hybrides (ou nanocomposites) par adsorption de nanoparticules de charges opposées; capable de s'auto-assembler en plusieurs couches par simple procédé de séchage ; capable de former un film transparent ; capable de former un film cohésif et élastique ; sous forme d'un film, capable de générer un potentiel électrique par effet de compression ; sous forme d'un film, capable de diffracter la lumière générant ainsi une couleur.

Il a été découvert dans le cadre de la présente invention que certains poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) ont un fort potentiel filmogène par évaporation de l'eau à température ambiante. En particulier, l'invention propose pour la première fois l'auto-assemblage de microgels hybrides magnétiques sous forme de film mince possédant des propriétés de structuration.

Les films de microgels de l'invention présentent l'avantage d'être totalement auto-supportés. Les microgels n'étant pas encapsulés ni supportés, lors de la filmification l'interaction entre les microgels et le substrat sur lesquels ils sont déposés, par exemple la peau, est maximale. Les films sont obtenus par simple séchage à température ambiante et aucun amorceur radicalaire n'est nécessaire. Les microgels de l'invention contenant ou non des nanoparticules sont capables de s'auto-assembler en plusieurs couches pour former un film transparent.

Il a également été découvert dans le cadre de la présente invention que les microgels poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) sont des matériaux polyélectrolytes capables de générer un champ électrique par action mécanique.

5 DESCRIPTION DE L'INVENTION

L'invention porte sur des microgels poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) dotés de propriétés colloïdales ainsi que d'une sensibilité aux variations de température et/ou de pH dans l'eau, grâce à la présence de groupements $-\text{COOH}$ éventuellement salifiés.

10 On entend par « microgel » au sens de l'invention, un polymère réticulé sous forme d'une particule sphérique de taille variant de 100 nm à 500 nm à l'état sec (c'est-à-dire contenant moins de 2% en poids d'eau), de préférence entre 350 et 450 nm, de préférence encore de l'ordre de 400 nm. Le microgel de l'invention est un microhydrogel en ce sens qu'il est susceptible d'être obtenu par un procédé de
15 copolymérisation en phase aqueuse de plusieurs monomères. Le microgel de l'invention n'a pas une structure cœur/écorce : les monomères qui le composent sont répartis de façon uniforme sur l'ensemble du volume de la particule, ce qui lui confère des propriétés particulières.

Les microgels de l'invention peuvent présenter l'avantage d'être à la fois
20 monodisperses, thermosensibles, pH-sensibles et biocompatibles. Les microgels de l'invention peuvent être à la fois thermosensibles et biocompatibles, contrairement aux microgels thermosensibles de l'art antérieur qui sont généralement des structures à base de poly(alkylacrylamide).

Les microgels de l'invention présentent l'originalité de comprendre un mélange
25 d'unités répétitives d'oxyde d'éthylène branchés et d'unités comprenant un groupement acide carboxylique ($-\text{COOH}$) ou carboxylate ($-\text{COO}^-$) dont on peut faire varier la teneur en fonction des applications visées. Ces groupements confèrent aux microgels la propriété de pH-sensibilité.

L'invention a ainsi pour premier objet des microgels susceptibles d'être
30 obtenus par polymérisation par précipitation en phase aqueuse des trois monomères suivants :

- le di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate ($\text{M}(\text{EO})_2\text{MA}$),
- un oligo(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate ($\text{M}(\text{EO})_n\text{MA}$) n étant un entier allant 3 à 12, de préférence allant de 8 à 10,
- 35 - un monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représente un hydrogène, un halogène ou un groupement hydrocarboné, au moins un des quatre groupements comprenant un groupement $-\text{COOH}$ ou $-\text{COO}^+\text{M}^+$, tel que M^+ représente un cation,
en présence d'un agent réticulant.

Dans la suite du texte, on désigne sous le terme « -COOH », la forme acide -COOH ou salifiée $-\text{COO}^-\text{M}^+$, pour alléger l'écriture.

5 $\text{M}(\text{EO})_2\text{MA}$ représente par exemple 50 à 90% en moles du nombre total de moles des monomères, $\text{M}(\text{EO})_n\text{MA}$ représente de préférence 10 à 50% en moles du nombre total de moles des monomères, le monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ représente de préférence 0,1 à 20 % en moles du nombre total de moles des monomères, la somme de ces trois teneurs étant égale à 100%.

10 La ratio molaire entre $\text{M}(\text{EO})_2\text{MA}$ et $\text{M}(\text{EO})_n\text{MA}$ est de préférence compris entre 1 :1 et 20 :1, par exemple entre 5 :1 à 10 :1. L'expression « compris entre » au sens de l'invention exclut les bornes numériques qui lui succèdent. En revanche, l'expression « allant de ...à » vise à inclure les bornes exprimées.

Le nombre de moles de monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ peut être compris entre 0 et 20 mol%, par exemple aller de 0,1 à 5 mol % du nombre total de moles totale des trois monomères.

15 Selon un mode de réalisation, $\text{M}(\text{EO})_2\text{MA}$ représente par exemple 80 à 90% en moles du nombre total de moles des trois monomères, $\text{M}(\text{EO})_n\text{MA}$ représente de préférence 5 à 15% en moles du nombre total de moles des monomères et l'acide méthacrylique représente de préférence 0,1 à 10 % en moles du nombre total de moles des monomères, la somme de ces trois teneurs étant égale à 100%.

20 Le monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ est de préférence tel que R_1 et R_2 , représentent chacun un hydrogène, R_3 représente H ou un groupement alkyle, de préférence en C1-C6, éventuellement substitué à -OH ou -COOH, et R_4 représente indépendamment de R_3 le groupement -COOH ou un groupement alkyle, de préférence en C1-C6, éventuellement substitué à -OH ou -COOH. Le groupement alkyle peut être
25 méthyle, éthyle ou n-butyle. Selon un mode de mise en œuvre particulier, R_1 et R_2 , représentent chacun un hydrogène et R_3 et R_4 représentent indépendamment -H, -COOH, ou $-\text{CH}_2\text{-COOH}$.

30 Le monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ peut être par exemple choisi parmi les acides méthyl acrylique, méthyl méthacrylique, éthyl acrylique, éthyl méthacrylique, n-butyl acrylique, n-butyl méthacrylique.

Selon un mode de réalisation, le monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ peut être l'acide méthacrylique ou l'acide itaconique. L'acide acrylique peut être exclu de la définition du monomère de formule $\text{CR}_1\text{R}_2=\text{CR}_3\text{R}_4$ dans certains cas.

35 L'agent réticulant peut être choisi dans le groupe constitué par les oligo(éthylène glycol) diacrylate comprenant de 1 à 10 motifs éthylène glycol, 1,3-Butanediol diacrylate, 1,4-Butanediol diacrylate, 1,6-Hexanediol diacrylate, Pentaerythritol diacrylate monostearate, Glycerol 1,3-diglycerolate diacrylate, Neopentyl glycol diacrylate, Poly(propylene glycol) diacrylate, 1,6-Hexanediol éthoxylate diacrylate, Trimethylolpropane benzoate diacrylate, éthylène glycol

diméthacrylate, 1,3-Butanediol diméthacrylate, 1,4-Butanediol diméthacrylate, 1,6-Hexanediol diméthacrylate, glycerol diméthacrylate, N,N divinylbenzene, N,N-Methylenebisacrylamide, N,N-(1,2-Dihydroxyethylene)bisacrylamide, Poly(ethylene glycol) diacrylamide, Allyl disulfide, Bis(2-methacryloyl)oxyethyl disulfide et N,N-Bis(acryloyl)cystamine.

L'agent réticulant représente par exemple de 1 à 5 % en moles du nombre total de moles des trois monomères.

Les monomères utilisés sont de préférence le di(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (M(EO)₂MA, Mn 250 g.mol⁻¹), l'oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (M(EO)_nMA, Mn 475 g.mol⁻¹), l'acide méthacrylique (MAA).

L'agent réticulant est par exemple l'oligo(ethylene glycol)diacrylate comprenant 4 à 5 unités oxyde d'éthylène (OEGDA, Mn 250 g.mol⁻¹). Les structures chimiques des monomères et de l'agent réticulant préférés sont représentées sur La Figure 1.

La taille moyenne d'un microgel de l'invention peut varier selon qu'il est sec ou en solution aqueuse : ainsi un microgel à l'état sec peut atteindre quatre fois sa taille initiale lorsqu'il est placé en solution aqueuse à 20°C. La taille moyenne d'un microgel de l'invention à l'état sec peut aller de 100 à 1000 nm. La fonction de distribution radiale hydrodynamiques des microgels mesurée à un angle de 60° et à une température de 20°C, est avantageusement inférieure à 1,1, ce qui confère aux microgels la qualité de monodisperses.

Les microgels de l'invention peuvent comprendre des particules organiques ou inorganiques : on les nomme couramment dans ce cas des microgels hybrides. Les particules introduites ont de préférence une taille comprise entre 1 et 150 nm, par exemple entre 5 et 50 nm, et sont nommées des nanoparticules. Les nanoparticules peuvent être magnétiques ou non.

Un deuxième objet de l'invention sont des microgels hybrides monodisperses, thermosensibles et magnétiques à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) contenant des nanoparticules magnétiques, et un procédé de préparation de ces microgels hybrides.

Certains microgels hybrides monodisperses, thermosensibles et magnétiques à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) de l'invention sont obtenus à partir d'au moins deux monomères

- le di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)₂MA), et
- un oligo(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)_nMA) n étant un entier allant 3 à 12, et éventuellement en présence d'un troisième monomère :
- un monomère de formule CR₁R₂=CR₃R₄ dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un hydrogène, un halogène ou un groupement hydrocarboné, à la

condition qu'au moins un des quatre groupements comprenne un groupement $-\text{COOH}$ ou $-\text{COO}^+\text{M}^+$, tel que M^+ représente un cation.

Un procédé de préparation des microgels hybrides monodisperses, thermosensibles et magnétiques à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) de l'invention consiste à :

- préparer une dispersion colloïdale de nanoparticules chargées positivement en surface et placées en solution aqueuse,

- préparer une dispersion colloïdale aqueuse de microgels selon l'une des revendications 1 à 4,

- mélanger les deux dispersions colloïdales et ajuster du pH au-dessus du point isoélectrique des nanoparticules.

Selon un mode de réalisation, les nanoparticules sont chargées positivement à leur surface lorsqu'elles sont placées en solution aqueuse si bien que les microgels hybrides de l'invention peuvent être préparés par simple mélange de deux dispersions colloïdales : une première dispersion colloïdale de microgels et une deuxième dispersion colloïdale de nanoparticules. Les paramètres clés permettant la réussite de ce procédé résident, d'une part, dans l'ajout de groupements carboxyliques ou carboxylates répartis de manière homogène au sein du microgel et, d'autre part, dans la charge positive de surface des nanoparticules. Le tout permet d'encapsuler de manière contrôlée les nanoparticules au sein du microgel, tout en conservant les propriétés colloïdales et thermosensibles du matériau final. L'architecture hybride des microgels ainsi que leurs propriétés thermosensibles sont démontrées dans cette invention. L'incorporation des nanoparticules au sein des microgels est tout d'abord démontrée avec un taux important et quantitatif de nanoparticules magnétiques encapsulés (taux de charge testés allant de 0 à 33 % massique de nanoparticules par microgel hybride). Les propriétés thermosensibles en solution aqueuse des microgels hybrides sont également démontrées quel que soit le taux de charge en nanoparticules magnétiques.

Selon un mode de réalisation, les nanoparticules sont des pigments, des colorants ou des filtres solaires couramment utilisés dans le domaine de l'optique, de la cosmétique, de l'agroalimentaire ou de la pharmacie.

Les particules peuvent comprendre au moins un métal ou un oxyde métallique. Le métal peut être l'or, l'argent, l'étain, le titane, le cuivre ou l'aluminium. L'oxyde métallique peut être choisi dans le groupe constitué par les oxydes de fer, de titane, de zinc, de chrome et d'étain. Les particules comprennent par exemple au moins un des composés suivants: TiO_2 , Fe_2O_3 , TiFe_2O_5 , Ti-suboxydes, Fe_3O_4 , Cr_2O_3 , ZrO_2 , ZnO , SnO_2 , $\text{Sn}(\text{Sb})\text{O}_2$.

Selon un mode de réalisation, les nanoparticules sont des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer (Fe_2O_3 , maghémite) de taille comprise entre 1 et 150 nm, par exemple entre 6 et 30 nm.

Les nanoparticules magnétiques peuvent être synthétisées par co-précipitation de sels métalliques (Fe^{2+} et Fe^{3+}) en phase aqueuse, puis oxydation afin de produire des nanoparticules magnétiques ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) stabilisées en solution par des charges positives. Le procédé de synthèse des nanoparticules de maghémite peut être celui développé par Massart, R., *Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media*. IEEE Trans. Magn., 1981. 17(2): p. 1247-1248.

La préparation de microgels hybrides thermosensibles à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) et de nanoparticules peut être réalisée préférence par un procédé de mélange des deux constituants sous forme de dispersions colloïdales. Les nanoparticules placées en solution aqueuse sont susceptibles d'être chargées positivement en surface lorsqu'elles sont mises en contact avec les microgels. La stabilité des microgels hybrides est obtenue par une augmentation de pH au-dessus du point isoélectrique des nanoparticules inorganiques tout en préservant l'encapsulation des nanoparticules.

Ce procédé présente l'avantage d'être simple de mise en œuvre. La répartition homogène des groupements acides carboxyliques ou carboxylate au sein du microgel et, le choix de nanoparticules chargées positivement en surface permet d'encapsuler de manière contrôlée les nanoparticules au sein du microgel, tout en conservant les propriétés colloïdales et thermosensibles du matériau final.

Les microgels hybrides de l'invention peuvent contenir jusqu'à 50% en poids, notamment jusqu'à 35% en poids de nanoparticules sans perdre leurs propriétés colloïdales, pH et thermosensibles. Le taux de nanoparticules par microgels hybrides peut être déterminé par analyse thermogravimétrique (TGA).

Les microgels décrits précédemment comprenant éventuellement des nanoparticules sont capables de s'auto-assembler pour former un film constitué d'une ou de plusieurs couches de microgels, par un procédé de séchage ou d'évaporation d'une suspension aqueuse desdits microgels.

Les films formés sont cohésifs et élastiques. Les microgels de l'invention peuvent ainsi être utilisés comme agent filmogène dans des compositions cosmétiques, de manière à améliorer la tenue de ces compositions sur les matières kératiniques. Après séchage, les films ne se re-dispersent pas lorsqu'ils sont immergés dans l'eau

Les microgels et les films qu'ils forment peuvent générer un potentiel électrique par effet de compression (effet Donan). Les films sont préparés à partir de microgels comportant des sites ioniques issus des fonctions carboxylate (COO^-). Ces sites ioniques sont contraints dans la structure et créent des polarisations au sein du microgel (e.g. microgels polyélectrolytes). Lorsque le film est soumis à une pression,

un mouvement des contre-ions contribue à créer une polarisation au sein même du film ce qui génère une différence de potentiel électrique entre la surface et la masse du film. Les inventeurs ont trouvé que la présence d'acide méthacrylique améliore les propriétés mécano-électriques des films.

5 L'auto-assemblage des microgels monodisperses permet également une diffraction de la lumière générant ainsi une couleur. Ces propriétés photoniques peuvent être modulées par la composition même des microgels.

Les microgels monodisperses de l'invention peuvent s'auto-assembler de manière périodique sous forme de cristaux colloïdaux. Cet auto-assemblage particulier
10 permet la diffraction d'une lumière incidente et génère ainsi une couleur observable en fonction de l'angle d'observation. Cet effet varie en fonction de la composition des microgels : **a)** le séchage d'une dispersion de microgels sans nanoparticules induit la formation d'un film sec totalement transparent, incolore et ne diffractant pas la lumière. Alors que ce même film diffracte la lumière à l'état humide avec des couleurs
15 observables en solution. **b)** Le séchage d'une dispersion de microgels contenant des nanoparticules magnétiques (microgels hybrides) induit la formation d'un film sec transparent, coloré (marron) et diffractant la lumière. Dès lors, le film est marron à un angle d'observation de 90°C (couleur issue des nanoparticules magnétiques) et change de couleur en réflexion à des angles d'observation plus faibles.

20 La présence de nanoparticules magnétiques au sein des microgels permet d'orienter les microgels à l'aide d'un aimant permanent et d'améliorer les propriétés mécaniques des films. Au cours du séchage sur une surface donnée, les microgels thermosensibles et magnétiques peuvent être guidés et concentrés en un point précis à l'aide d'un aimant permanent. Cela a pour effet de faire varier l'épaisseur et la
25 couleur des films (teinte marron plus ou moins forte). De plus les nanoparticules magnétiques améliorent les propriétés mécaniques des films en milieu humide permettant ainsi d'exercer de plus forte compression sur le film.

L'ensemble de ces propriétés permet d'envisager l'utilisation des microgels de l'invention et des films qu'ils forment pour la préparation de produits cosmétiques ou
30 pharmaceutiques. Ces produits peuvent stimuler la peau en générant un courant électrique et éventuellement délivrer une molécule biologiquement active par effet de compression. La molécule biologiquement active peut être encapsulée dans les microgels ou être présente dans le produit

L'invention a donc pour autre objet un produit cosmétique ou pharmaceutique
35 constitué ou contenant des microgels tels que décrits précédemment et éventuellement au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les agents tensio-actifs, les huiles, les produits biologiquement actifs, les pigments et les colorants.

Le microgel de l'invention peut contenir toutes sortes d'ingrédients ou d'excipients utilisés dans le domaine cosmétique et pharmaceutique, de préférence des pigments à base d'oxyde de fer ou des substances biologiquement actives.

5 Les microgels de l'invention peuvent être synthétisés par un procédé de polymérisation par précipitation, à partir des monomères préalablement solubilisés en solution aqueuse.

La présente invention porte également sur un procédé de polymérisation par précipitation d'un microgel de poly(éthylène glycol-méthacrylate) tel que décrit précédemment, comprenant une étape de mise en contact en phase aqueuse en
10 présence d'un agent réticulant des trois monomères décrits précédemment, à une température comprise entre 40 et 90°C. Le procédé de l'invention ne requiert pas la présence d'un agent tensio-actif tel que le SDS (dodecyl sulfate sodium).

La polymérisation des monomères peut être amorcée par ajout d'un amorceur radicalaire hydrosoluble, par exemple le persulfate de potassium (KPS) à une
15 température comprise entre 40 et 90°C, de préférence de l'ordre de 70°C.

On préfère ajouter une solution aqueuse du monomère de formule $CR_1R_2=CR_3R_4$ de façon graduelle dans une solution aqueuse des deux autres monomères, de manière à garantir la répartition homogène des groupements -COOH dans les microgels qui précipitent.

20 A la température de polymérisation, le polymère formé est hydrophobe et précipite dans le milieu réactionnel aqueux sous forme de particules sphériques, la présence du réticulant OEGDA au cours de la polymérisation permet de figer les particules sous cette forme sphérique en créant des nœuds de réticulation.

Les microgels de l'invention présentent l'avantage d'être de structure
25 homogène, car les groupements -COOH et les nœuds de réticulation sont répartis de façon régulière sur tout leur volume.

Les films de microgels sont avantageusement préparés par un procédé de séchage ou d'évaporation de solvant à 20°C, par exemple en partant d'une dispersion colloïdale de microgels monodisperses à une concentration massique pouvant varier de
30 1.4 à 5 wt% dans l'eau.

Selon ce procédé, au moins un premier volume de solution peut être laissé sécher jusqu'à complète évaporation de l'eau à température ambiante. Cette étape peut être répétée plusieurs fois pour obtenir un film composé de plusieurs couches de microgels monodisperses et d'épaisseur pouvant varier entre 350 et 450 micromètres à
35 l'état sec.

L'invention a encore pour objets i) un produit cosmétique ou pharmaceutique constitué ou contenant des microgels tels que décrits précédemment, et éventuellement au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les agents tensio-actifs, les huiles, les produits biologiquement actifs, les pigments et les

colorants, 2) un kit comprenant un aimant et un produit cosmétique contenant des microgels décrit précédemment et comprenant des nanoparticules magnétiques, l'aimant et le produit étant conditionnés ensemble, iii) un procédé de soin ou de maquillage cosmétique qui consiste à appliquer sur la peau des microgels ou un produit cosmétique décrit précédemment, iv) un film mince comprenant au moins une couche de microgels ou de microgels hybrides décrits précédemment, et v) leurs utilisations dans différents domaines d'applications tels que l'optique, l'électronique, les capteurs, la cosmétique, la pharmacie et le diagnostic médical.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

La Figure 1 présente les structures chimiques des monomères utilisés pour la synthèse des microgels biocompatibles de l'invention.

La Figure 2 est un schéma de synthèse des microgels biocompatibles pH-sensibles et thermo-sensibles à base de poly(MEO₂MA-*co*-OEGMA-*co*-MAA) de l'invention.

La Figure 3 est un schéma de préparation de particules de γ -Fe₂O₃.

Les Figures 4 et 5 sont des représentations schématiques respectivement de la 1^{ère} et de la 2^{ème} étape de synthèse du procédé de préparation des microgels hybrides selon l'invention contenant des particules de γ -Fe₂O₃.

La Figure 6 représente un schéma du procédé de formation des films de microgels selon l'invention.

La Figure 7 représente un montage de caractérisation de l'effet mécano-électrique des films de microgels de l'invention.

La Figure 8 est une représentation schématique de la période de compression et de relaxation d'un film de microgels de l'invention.

La Figure 9 représente le schéma d'un programme de compression et de relaxation de microgels de l'invention.

La Figure 10 est un cliché de films de microgels de l'invention à l'état sec et gonflé en solution.

La Figure 11 est un cliché d'un film sec de microgels hybrides de l'invention contenant des nanoparticules de γ -Fe₂O₃ pris à différents angles d'observations.

La Figure 12 est un cliché d'un film sec de microgels hybrides de l'invention contenant des nanoparticules de γ -Fe₂O₃ pris sur une surface clair et sur une surface sombre.

La Figure 13 est un cliché d'un film sec de microgels hybrides de l'invention contenant des nanoparticules de γ -Fe₂O₃ avec et sans aimant.

L'invention est également illustrée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1 : Synthèse d'un microgel à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) selon l'invention

On a utilisé les monomères suivants : di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate ($M(EO)_2MA$, M_n 250 $g.mol^{-1}$), oligo(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate ($M(EO)_{4-5}MA$ encore noté OEGMA dans la suite, M_n 475 $g.mol^{-1}$), et acide méthacrylique (MAA). L'agent de réticulation était l'oligo(éthylène glycol)diacrylate (OEGDA, M_n 250 $g.mol^{-1}$).

10 Protocole expérimental:

0.966 g de MEO_2MA (5.14×10^{-3} mol), 0.272 g d'OEGMA (5.73×10^{-4} mol) et 0.029 g de OEGDA (1.17×10^{-4} mol) sont introduits dans volume de 57.5 mL d'eau et laissés sous agitation magnétique jusqu'à complète dissolution des monomères. Le mélange est alors filtré et introduit dans un tricol d'un volume de 250 mL équipé d'un agitateur mécanique avant d'être dégazés à l'azote durant 45 min sous agitation mécanique (150 rpm). Une solution aqueuse de MAA (0.026 g, 3.05×10^{-4} mol dissous dans 2 mL d'eau) est alors introduite dans le milieu réactionnel. Le mélange est laissé à 70°C durant 20 min avant d'introduire une solution aqueuse de persulfate de potassium (KPS, 0.0143 g dissout dans 2.5 mL d'eau) préalablement dégazé à l'azote. L'ajout de KPS permet d'amorcer la polymérisation et le milieu réactionnel est laissé sous agitation mécanique (50 rpm) à 70°C durant 6h.

La polymérisation est ensuite arrêtée par ajout d'oxygène et laissée refroidir jusqu'à température ambiante. Les microgels sont alors séparés du milieu réactionnel par centrifugation (10 000 rpm, 30 min) et le milieu réactionnel est remplacé par de l'eau pure (de grade milliQ), l'étape est répétée cinq fois.

La solution finale se compose alors d'une dispersion colloïdale de microgels $P(MEO_2MA-co-OEGMA-co-MAA)$ en phase aqueuse, cette dispersion est gardée à température ambiante.

30 Propriété du microgel

La synthèse des microgels a été caractérisée par suivi cinétique des monomères en utilisant la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire du proton (RMN 1H). On observe une conversion totale des monomères ainsi qu'une composition homogène des microgels avec une distribution homogène des nœuds de réticulation et des unités acide méthacrylique.

Le rendement final en microgel réticulé a été analysé par extrait sec du milieu réactionnel et permet de déterminer un rendement de 70 % massique en microgel réticulé.

Le taux d'acide méthacrylique incorporé a été déterminé par dosage acido-basique des microgels purifiés. Le caractère pH-sensible des microgels en solution aqueuse ainsi que l'incorporation de 70% molaire du monomère MAA initial a pu être vérifiée.

5

Les microgels ont été observés par microscopie électronique à transmission (MET) et leurs tailles déterminées par diffusion dynamique de la lumière. Les microgels observés sont monodisperses, avec une taille de 400 nm à l'état séché et pouvant aller jusqu'à 1000 nm à l'état humide.

10

EXEMPLE 2 : Préparation de solutions de microgel à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate)

1.2 mL d'une solution de microgels préparés selon l'Exemple 1 (à 15 g.L⁻¹ de microgels) est dispersé dans 10 mL d'une solution d'eau pure (grade milliQ). Le pH de la dispersion est ajusté par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de potassium à 0.1 mol.L⁻¹. Le mélange est laissé sous agitation magnétique jusqu'à stabilisation du pH. La taille des microgels en solution est mesurée par diffusion dynamique de la lumière et la température de solution est contrôlée au cours de l'analyse.

20

En étudiant la taille des microgels en solution par diffusion dynamique de la lumière, il a été possible d'évaluer l'impact du pH et de la température du milieu sur la capacité des microgels à gonfler ou à se contracter dans l'eau.

Les microgels sont sensibles aux variations de pH du milieu passant d'une taille de 400 nm à pH < 5.5 à une taille de 1000 nm à pH > 6.0.

Les microgels sont thermosensibles et passent d'un état gonflé à 20°C à un état contracté à température supérieure. La température de contraction est fonction du pH (35°C à pH < 6.0 et 55°C à pH > 7.0). Enfin, le volume du microgel gonflé à 20°C diminue jusqu'à 3 fois par rapport à son volume initial lorsque la température passe au-delà de la température de contraction.

30

EXEMPLE 3 : Préparation d'un microgel à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) contenant des nanoparticules magnétiques

Synthèse des nanoparticules de maghémite γ -Fe₂O₃

Les réactifs utilisés sont : le chlorure ferreux tétrahydraté (FeCl₂.4H₂O), le chlorure ferrique hexahydraté (FeCl₃.6H₂O), l'hydroxyde d'ammonium (NH₄OH) à 28-30% w/w, le nitrate de fer (Fe^{III}(NO₃)₃.9H₂O), l'acide chlorhydrique (HCl) à 36 % v/v et l'acide nitrique (HNO₃).

35

Les nanoparticules de maghémite utilisées lors de cette étude ont été synthétisées par co-précipitation des sels métalliques (Fe^{II} et Fe^{III}). Cette méthode de synthèse consiste à former des nanoparticules de magnétite (Fe_3O_4) par co-précipitation de chlorure ferreux (FeCl_2) et de chlorure ferrique (FeCl_3) en milieu basique par ajout d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH). La magnétite est ensuite oxydée pour former la variété maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). L'oxydation de la magnétite en maghémite permet d'établir des fonctions hydroxyles sensibles au pH à la surface des nanoparticules, ces fonctions présentent un point de charge nulle à un pH neutre ($\text{pH} \approx 7.2$). Ainsi, à des pH acides ou basiques, ces nanoparticules présentent un état colloïdal en phase aqueuse par répulsion électrostatique de charges anioniques (à pH basique) ou cationiques (à pH acide). Il s'agit là d'une méthode de synthèse versatile de nanoparticules magnétiques stabilisées en phase aqueuse, communément appelées « ferrofluides cationiques » ou « ferrofluides anioniques » selon le pH de stabilisation.

15 Protocole expérimental

Etape 1 : Formation de la magnétite

12.2 g de chlorure ferrique hexahydrate $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,0451 mol) sont introduits dans un bécher de 3 L contenant 500 mL d'eau pure. 4.49 g de Chlorure ferreux tetrahydrate $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,0226 mol) sont dissouts dans 24.3 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl) à $1,5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ est ajouté dans le bécher de 3 L et le tout est laissé mélangé sous faible agitation mécanique (ratio initial $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}=0,5$). Un volume $V= 43 \text{ mL}$ d'hydroxyde d'ammonium à 28/30% w/w est alors ajouté au bécher sous forte agitation mécanique et à température ambiante. L'ajout d'hydroxyde d'ammonium mène à la formation de magnétites (Fe_3O_4) flocculées en solution aqueuse basique ($\text{pH} > 10$), les flocculats de magnétite sont alors laissés décanter sous l'effet d'une attraction magnétique générée par un aimant permanent puis le surnageant est éliminé et remplacé par de l'eau pure (grade milliQ). L'étape de lavage est répétée deux fois afin d'éliminer l'excès d'hydroxyde d'ammonium.

30 Etape 2 : Désorption des contre-ions ammonium et oxydation de surface.

Après les étapes successives de lavage de la magnétite, un volume $V= 28.6 \text{ mL}$ d'une solution aqueuse d'acide nitrique HNO_3 à $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ est ajouté aux flocculats de magnétite et est laissé sous agitation mécanique durant 30 min afin de traiter la surface des particules de magnétite.

35 L'ajout d'acide nitrique permet d'acidifier le milieu et d'induire une désorption des contre-ions ammonium NH_4^+ en excès à la surface des nanoparticules par échange ionique avec les ions nitrate NO_3^- . L'oxydation des particules en surface permet également de solubiliser les ions ferreux n'ayant pas précipités et présents en surface des nanoparticules.

Les floculats de magnétite traités en surface sont laissés décanter sous un aimant permanent puis le surnageant est éliminé et remplacé par de l'eau pure, cette étape est répétée deux fois.

5 *Etape 3 : Oxydation du cœur des nanoparticules.*

Après les étapes successives de lavage des magnétites traitées en surface, un volume $V = 85.7$ mL d'une solution fraîchement préparée de nitrate ferrique $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ à 0.33 mol.L^{-1} est ajoutée à ébullition aux floculats de magnétite et est laissée à reflux et sous agitation mécanique durant 45 min.

10 L'apport des ions Fe^{3+} par le nitrate ferrique permet d'oxyder les Fe^{II} des particules formant ainsi la variété maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Après oxydation totale des particules, le floculat de maghémite est laissé décanter sous aimant permanent et le surnageant est éliminé puis remplacé par de l'eau pure, l'opération est répétée deux fois.

15

Etape 4 : « Peptisation » des nanoparticules de magnétite.

Un volume $V = 28.6$ mL d'une solution d'acide nitrique HNO_3 à 2 mol.L^{-1} est ajouté au floculat de maghémite et laissé à température ambiante et sous agitation mécanique durant 30 min. L'ajout d'acide nitrique permet d'apporter des ions hydronium H^+ en surface de la maghémite. Le floculat de maghémite cationique est
20 laissé décanter puis lavé trois fois à l'acétone. Un volume $V = 70$ mL d'eau est alors ajouté aux nanoparticules permettant une « *peptisation* » des nanoparticules dans l'eau, la dispersion de nanoparticule est alors stabilisée par répulsion électrostatique de charges positives à la surface des nanoparticules. Enfin l'acétone résiduelle est
25 éliminée par évaporation sous vide à 40°C .

Synthèse des microgels hybrides P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) / $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Les microgels hybrides sont synthétisés par simple mélange d'une dispersion aqueuse de microgels P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) avec une dispersion de
30 nanoparticules de maghémite stabilisée à pH 2 (nanoparticules de charges cationiques). L'encapsulation des nanoparticules au sein des microgels se fait en 2 étapes :

• Une première étape consiste à ajouter les nanoparticules cationiques au
35 sein d'une solution de microgels dispersés à pH 3 et à température ambiante. Ces conditions de mélange permettent de garder la charge cationique à la surface des nanoparticules $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Les nanoparticules vont préférentiellement interagir avec les microgels grâce aux groupements acides carboxyliques issus des unités acides méthacryliques contenues au sein des microgels. En effet, les groupements acides

carboxyliques ont la faculté de s'adsorber à la surface de particules d'oxyde métallique telles que l'oxyde de fer et de plus, la charge positive à la surface des nanoparticules permet une interaction privilégiée. En ce sens, à l'ajout de nanoparticules $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, ces dernières vont préférentiellement se localiser au sein des microgels (étape résumée sur la Figure 4).

- Une seconde étape consiste à augmenter le pH du milieu (microgels + nanoparticules) en partant d'un pH 3 jusque pH 7.5. Cette élévation du pH induit : 1) Une déstabilisation des nanoparticules $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ cationiques au sein du mélange. En effet, les nanoparticules présentant un point de charge nul à pH neutre (Point isoélectrique = 7.2), ces dernières flocculent à ce pH par manque de répulsion électrostatique. 2) La création de charges négatives au sein des microgels issus des fonctions acides carboxyliques (COOH) sous forme de groupements carboxylates (COO^-). La concomitance de ces deux phénomènes permet d'ancrer les nanoparticules magnétiques au sein du microgel et d'améliorer la stabilité des microgels hybrides grâce aux charges négatives des fonctions carboxylates (étape résumée en Figure 5).

Protocole expérimental

Un volume de 40 mL d'une dispersion aqueuse de microgels P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) de concentration massique de 1.45 g.L⁻¹ est introduit dans un ballon de 100 mL et laissé sous agitation magnétique, le pH de la dispersion est ajusté à 3.0 par addition d'une solution d'acide nitrique (HNO₃) à 0.1 mol.L⁻¹. Puis, un volume de 10 mL d'une dispersion de nanoparticules de magnétite cationiques à pH 3 de concentration massique 1.34 g.L⁻¹ est ajouté goutte à goutte au mélange à température ambiante et sous agitation magnétique, cela correspond à une quantité de nanoparticules par microgels hybrides de ~18.8 %. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation et à température ambiante durant 12 h. Le pH du mélange réactionnel est alors augmenté par ajout, goutte à goutte, d'une solution d'hydroxyde de potassium (KOH) à 0.5 mol.L⁻¹. Finalement, Les microgels hybrides sont séparés du milieu réactionnel par centrifugation (5 000 rpm, 20 min) et le milieu réactionnel est remplacé par de l'eau pure (de grade milliQ). La solution finale se compose alors d'une dispersion colloïdale de microgels P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) dans de l'eau, cette dispersion est gardée à température ambiante. Différentes synthèses ont été effectuées en variant la fraction massique théorique de nanoparticules par microgel hybride entre 0 et 33 %.

Propriété des Microgels hybrides $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ / P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA)

Les microgels hybrides ont été caractérisés à l'état sec par microscopie électronique à transmission (MET) et à l'état humide par diffusion dynamique de la

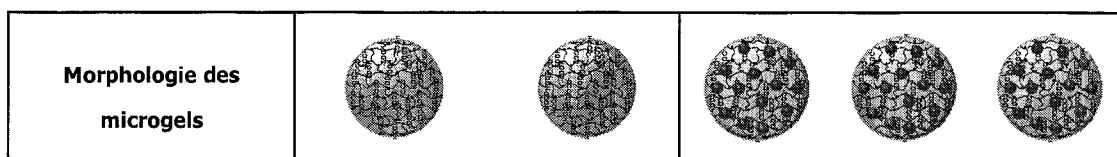
lumière. L'architecture hybride des microgels a été démontrée par MET, l'observation des microgels à l'état sec permet de mettre en évidence la bonne encapsulation des nanoparticules magnétiques au sein des microgels qui ne sont pas expulsés au cours du traitement de séchage. Le taux de charge des nanoparticules encapsulées a été déterminé par analyse thermogravimétrique, l'analyse confirme une encapsulation quantitative et importante des nanoparticules (taux de charge testés allant de 0 à 33 % massique de nanoparticules par microgel hybride). Les propriétés thermosensibles des microgels hybrides en solution aqueuse à pH neutre sont également démontrées avec une contraction des microgels hybrides qui passent de 1000 nm à 20 °C à 450 nm avec une température de contraction de 37 °C. Cette contraction à pH neutre s'opère quelques soit le taux de charge en nanoparticules magnétiques.

EXEMPLE 4 : Films de microgels

On a utilisé les compositions de microgels résumées dans le Tableau 1 pour préparer des films.

Tableau 1. Composition en monomères des microgels

Microgel	Microgels P(MEO ₂ MA-co-OEGMA-co-MAA)		Microgels hybrides P(MEO ₂ MA-co-OEGMA-co-MAA)/γ-Fe ₂ O ₃		
	1	2	3	4	5
MEO₂MA (mmol/L)	88.4	83.9	83.9	83.9	83.9
OEGMA (mmol/L)	9.82	9.36	9.36	9.36	9.36
MAA (mmol/L)	0 ^a	4.99 ^b	4.99 ^b	4.99 ^b	4.99 ^b
OEGDA (mmol/L)	1.92	1.92	1.92	1.92	1.92
KPS (mmol/L)	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86
γ-Fe₂O₃ (wt%)	0	0	4.7 ^c	9.1 ^c	16 ^c



^a **Microgel 1** contient 0 mol% d'unités MAA ;

^b **Microgels 2, 3, 4 et 5** contiennent 3.5 mol% d'unités MAA incorporés dans le microgel (soit 70 % de monomère MAA initial) ; ^c Taux de nanoparticules γ -Fe₂O₃ par microgels hybrides déterminés par analyse thermogravimétrique (TGA).

5

Les films sont préparés par un procédé de séchage présenté sur la Figure 6. Partant d'une dispersion colloïdale de microgels monodisperses (de taille pouvant varier entre 500 et 1000 μ m en solution) à une concentration massique en microgels variant de 1.4 à 5 wt% dans l'eau (**solution 1**). Un volume constant de solution est introduit dans un moule en plastique et laissé sécher jusqu'à complète évaporation de l'eau (Etape 1 de la Figure 6). Le film restant au fond du moule est alors composé de plusieurs couches de microgels monodisperses et totalement sec (de taille pouvant varier entre 350 et 450 μ m à l'état sec). Le film est soigneusement récupéré et réintroduit dans une solution aqueuse (**solution 2**). On fait varier différents paramètres: **1.)** La concentration massique en dispersion de 1.4 à 5 wt% permet de faire varier l'épaisseur de film gonflé (fin de l'étape 3 : épaisseur de 200 μ m à 1000 μ m). **2.)** le pH de **solution 2** est varié entre 5.5 et 7.5.

20 **Protocole expérimental: Formation des films de microgels à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) thermosensibles.**

Un volume de 5 mL d'une dispersion colloïdale de microgels à une concentration massique de 1.4 à 5 wt% est introduit dans un moule en plastique et laissé séché à une température de 32°C (+/- 2°C). Après complète évaporation du solvant, le film est soigneusement récupéré puis introduit dans une solution aqueuse et laissé gonfler à température ambiante.

Les films récupérés ont été observés par microscopie à force atomique à l'état sec et caractérisés au rhéomètre à l'état humide (Fin d'**étape 3 de la Figure 6**). Les microgels forment un film élastique composés de plusieurs couches de microgels (à l'**étape 2**) et ce quelle que soit la composition des microgels (**microgels 1 à 5** en Tableau 1). A l'inverse, les microgels perdent leurs propriétés mécaniques lorsqu'ils sont gonflés dans l'eau mais ne se re-dispersent pas en solution.

Microgels 1 et 2 : on a fait varier l'épaisseur de film de 200 à 1000 μ m, la multiplication des couches de microgels ne modifie pas le phénomène de « filmification » et les films gardent leur élasticité à l'état sec.

35 **Microgels 3, 4 et 5** : Une épaisseur de l'ordre de 300 μ m (films gonflés à l'**étape 3**) a été étudiée dans le cas des microgels hybrides. L'ajout de nanoparticules

ne modifie pas les propriétés filmogènes des microgels. Au contraire, les propriétés mécaniques des films sont grandement améliorées à l'état humide.

Evaluation des propriétés mécano-électriques des films

1. Caractérisation des propriétés mécano-électriques des films

5 Les propriétés mécano-électriques des films de microgels ont été étudiées. Il s'agit là de démontrer la capacité des microgels à générer un courant électrique lorsque l'on exerce une pression sur ces microgels. Plus particulièrement, l'idée de l'invention est de générer un courant électrique en pressant le matériau à la surface
10 d'un substrat. Ce potentiel électrique peut être généré à partir d'un matériau présentant des fonctions ioniques attachées de manière covalente (ou matériau polyélectrolyte). En effet, les groupements ioniques étant attachés dans le microgel, seuls les contre-ions de chaque groupement carboxylates ont une mobilité dans le microgel. Lorsqu'une pression/déformation unidirectionnelle est exercée sur ces
15 microgels polyélectrolytes, la mobilité des contre-ions est favorisée créant ainsi une polarisation entre les charges positives des contre-ions mobiles et les charges négatives des groupements carboxylates attachés. Ce gradient ionique se traduit par un potentiel électrique à l'interface. Ainsi, la présence de fonctions ionisables dans le microgel permettrait de créer une polarisation au sein du matériau et de générer un
20 potentiel électrique.

Un montage est utilisé afin de mettre en évidence les propriétés mécano-électriques des films. Pour cela, un rhéomètre Anton Paar MCR301 est utilisé en géométrie plan-plan au sein duquel deux électrodes plates et conductrices à base d'Indium Tin Oxide ou ITO (**entité 1.** de la Figure 7) sont accrochées de part et
25 d'autre de la géométrie. L'électrode inférieure est fixe et l'électrode supérieure est amovible. Un film humide de microgels (**entité 3.** de la Figure 7) est déposé sur la surface de l'électrode inférieure et l'électrode supérieure est abaissée afin d'exercer une compression de force F_N sur le film. En contrôlant la distance entre les deux électrodes, il est possible de contrôler la force d'écrasement (F_N) exercée sur le film.

30

Un programme de compression/relaxation est effectué afin de faire varier la force exercée sur le film. Dans un premier temps, l'épaisseur initiale de film humide (notée L_0) a été déterminée et la distance entre les deux électrodes a été progressivement diminuée d'une distance ΔL en abaissant l'électrode supérieure. Le
35 programme se distingue par une période courte d'écrasement ($\tau = 2$ secondes) avec une distance finale L puis une période longue de relaxation ($\tau = 20$ secondes) avec un retour à l'état initial L_0 , le tout permet de simuler une action de type « touch-sensitive » sur le film (Figure 8).

A la période d'écrasement, une force normale F_N (en newton) est enregistrée. Cette force F_N est proportionnelle à l'épaisseur d'écrasement (ΔL). Le programme se compose comme tel : le film est compressé à jusqu'à une distance $L = L_0 - \Delta L$ avec
 5 $\Delta L = (3 \times) 10\% \cdot L_0$, puis $(3 \times) 20\% \cdot L_0$, puis $(3 \times) 25\% \cdot L_0$ etc. Un exemple de programme utilisé est donné en Figure 9.

Enfin, les électrodes supérieures et inférieures sont reliées à un convertisseur/amplificateur, afin d'enregistrer la différence de potentiel (notés E)
 10 générée entre les deux électrodes tout au long du programme.

2. Etude des Films de microgels

Films de microgels P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA)

Les films de microgels biocompatibles P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) ont été
 15 caractérisés en faisant varier 3 paramètres :

1.) L'effet de la multiplication des compressions : pour chaque films, une compression de même force est répétée successivement (3 fois comme représenté en Figure 9) et le potentiel de chaque compression est analysé.

2.) Epaisseur de films : deux épaisseurs de films ont été testées afin de
 20 déterminer l'impact de l'épaisseur sur la capacité des films à générer un potentiel électrique à l'interface (~200 μm et ~900-1000 μm).

3.) Composition en fonctions acide carboxyliques : la composition en unité MAA a été variée de 0 à 3.5 mol% en MAA (**microgels 1 et 2**) afin d'évaluer l'impact des unités MAA sur le potentiel électrique.

25 4.) Le pH de solution dans lequel les films sont gonflés : le pH permet de varier la quantité de fonction ioniques (COO^-) au sein du microgel. En effet les fonctions acides carboxyliques sont présentes sous forme de deux espèces protonée (COOH) et déprotonée ou ionisée (COO^-). La proportion de ces deux espèces dépend du pH de la solution avec une augmentation de l'espèce ionisée COO^- lorsque
 30 l'on augmente le pH (pH 5.5 \rightarrow % COO^- = 0 ; pH 6.5 \rightarrow % COO^- = 50 % ; pH 7.5 \rightarrow % COO^- = 75%).

Tableau 2. Récapitulatif des échantillons étudiés.

Echantillon	Effet de l'épaisseur de film					F_N (N)
	MAA (mol%)	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (wt%)	Epaisseur de film gonflé (μm)	pH	E_{max} (mV)	

Microgel 2	3.5	0	180	6.5	5.4 – 11.1	0.38 – 0.40
Microgel 2	3.5	0	850	6.5	2.0 – 5.6	0.30 – 0.35

Effet de la composition en MAA

Echantillon	MAA (mol%)	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (wt%)	Epaisseur de film gonflé (μm)	pH	E_{max} (mV)	F_N (N)
Microgel 1	0	0	275	6.5	0.43 – 0.9	0.30 – 0.35
Microgel 2	3.5	0	180	6.5	5.4 – 11.1	0.38 – 0.40

Effet du pH

Echantillon	MAA (mol%)	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (wt%)	Epaisseur de film gonflé (μm)	pH	E_{max} (mV)	F_N (N)
Microgel 2	3.5	0	310	5.5	2.0 – 9.9	0.7 – 0.9
Microgel 2	3.5	0	180	6.5	5.4 – 11.1	0.38 – 0.40
Microgel 2	3.5	0	350	7.5	5.5 – 11.2	0.18 – 0.23

Effet de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Echantillon	MAA (mol%)	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (wt%)	Epaisseur de film gonflé (μm)	pH	E_{max} (mV)	F_N (N)
Microgel 2	3.5	0	180	6.5	5.4 – 11.1	0.38 – 0.40
Microgel 2	3.5	4.7	310	6.5	8.7 – 12.2	0.65 – 1.13
Microgel 2	3.5	9.1	320	6.5	2.4 – 3.7	1.0 – 1.2
Microgel 2	3.5	16	180	6.5	3.7 – 3.8	3.0 – 3.1

Résultats :

En observant l'évolution du signal électrique au cours de la compression des films de microgels, un effet mécano-électrique est mis en évidence sur l'ensemble des films caractérisés. Cet effet mécano-électrique est fonction de la force F_N exercée sur les films avec un potentiel électrique qui augmente avec la force de compression. De plus, une tendance semble se dégager en fonction des paramètres d'analyse :

- Effet de la répétition des compressions : le potentiel électrique enregistré est très important lors de la première compression. Alors que lors de la 2^{ème} et 3^{ème} compression, le potentiel généré est plus faible. Cette première constatation

peut être due à un mouvement important des ions à la première compression du film créant un potentiel électrique instantané important (~ 12 mV). Après un temps de relaxation de 20 s, les compressions suivantes de même force ne semblent pas suffisantes pour provoquer ce même mouvement des ions avec un potentiel généré qui diminue.

- Effet de l'épaisseur de film : le potentiel électrique généré par la compression des films d'épaisseurs différentes montre un faible effet mécano-électrique lorsque le film est trop épais ($E = 2 - 5.6$ mV pour $F_{N,max} = 0.35$ N). A l'inverse, un effet mécano-électrique plus important est visible lorsque l'épaisseur de film est faible allant de 11 à 5 mV pour des forces F_N de à 0,38 0,4 N. Une épaisseur trop importante ne permettrait donc pas d'impacter suffisamment sur la mobilité des ions. (Cf. Tableau 2. *Effet de l'épaisseur de film*)

- Composition en fonctions acides carboxyliques : la présence d'acide méthacrylique semble améliorer les propriétés mécano-électriques des films. En effet, les films semblent plus sensibles aux effets de compression avec un potentiel électrique mesuré pour des forces faibles (11 – 5 mV à 0.4 N avec MAA contre 1 – 0.5 mV à 0.4 N sans MAA). De plus, la mesure effectuée à pH 6.5 met en avant l'importance des groupements carboxylates ionisés issus des unités MAA (50 % de groupement MAA ionisé) sur la sensibilité des films de microgels. (Cf. Tableau 2. *Effet de la composition en MAA*)

- Le pH de la solution de 5.5 à 7.5 sur les films de microgels de même composition ne semble pas modifier la valeur de potentiel électrique des films mais lorsque le pH de solution est augmenté, la perte du potentiel électrique face aux répétitions de compression semble ralentie. En effet à pH 5.5, la répétition de la compression fait chuter le potentiel électrique jusqu'à 2 mV alors qu'à un pH plus élevé, le potentiel chute jusqu'à 5.4 mV Ceci est probablement dû à l'augmentation de la proportion des fonctions carboxylate ionisées ($\%COO_{pH5.5} = 0$ % ; $\%COO_{pH6.5} = 50$ % ; $\%COO_{pH7.5} = 75$ %), augmentant la capacité de polarisation des microgels qui composent le film. Les films sont alors plus sensibles lorsque le pH est augmenté. (Cf. Tableau 2. *Effet du pH*)

Films de microgels hybrides P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) / γ -Fe₂O₃

Les films de microgels hybrides ont été caractérisés à pH 7.5 et ont été comparés à un film de microgels sans nanoparticules (NPs) magnétiques. Un film de microgels sans nanoparticules présente un potentiel maximum de 6 mV pour une force de compression $F_N = 0.4$ N. Pour les films de microgels avec nanoparticules, le potentiel généré dépend de la quantité de nanoparticules incorporées :

- Pour ~5 wt% de nanoparticules magnétiques incorporées, les nanoparticules n'ont pas d'effet sur le potentiel électrique généré et la réponse du film aux compressions est de 6-7 mV.

- Pour 9 et 17 wt% de nanoparticules magnétiques incorporées, une diminution du potentiel électrique, qui atteint 2.5 mV quelle que soit la force de compression est observée. Cette perte de potentiel électrique peut être attribuée à la diminution de charges issues des unités acides carboxyliques à pH 7.5 car elles interagissent déjà avec les NPs. En effet, l'incorporation des nanoparticules se fait par adsorption de ces dernières au niveau des sites ioniques (COO^-) contenus dans les microgels. Cette adsorption semble diminuer la fraction de sites ioniques encore disponibles au sein même du microgel et ainsi diminuer la capacité de polarisation des microgels. Une quantité de 5 wt% en nanoparticules incorporées n'influence pas le comportement polyelectrolyte des films hybrides. (Cf. Tableau 2. *Effet du $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$*).

15 ***Propriétés optiques des microgels***

Outre les propriétés mécano-électriques, les films de microgels se distinguent par leurs propriétés optiques, liées à la capacité de ces films à diffracter la lumière. Une disparité est observée en fonction de la composition des films :

20 **Films microgels P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA)**

Lors du séchage d'une dispersion colloïdale de microgels sans nanoparticules, les films formés sont transparents à l'état sec et iridescent à l'état humide (Figure 10). Il semble que lors du gonflement des microgels le diamètre et la distance entre les particules favorisent une diffraction de la lumière dans le visible, cette diffraction est mise en évidence par l'observation de cristaux photoniques.

Films microgels hybrides P(MEO₂MA-co-OEGMA-co-MAA) / $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Lors du séchage d'une dispersion colloïdale de microgels, on obtient un film transparent et coloré à l'état sec qui présente des propriétés iridescentes en réflexion à des angles d'observation très faibles. Le matériau est alors marron (couleur d'ûe aux nanoparticules magnétiques) en observant à 90° et iridescent en observant à des angles plus faibles (Figure 11).

Les propriétés photoniques sont visibles notamment en réflexion (sur fond sombre) et très peu en transmission (sur fond clair) comme observés en Figure 12.

Propriétés mécaniques et magnétiques des films hybrides

Outre les propriétés de filmification des microgels hybrides et leurs propriétés optiques l'ajout de nanoparticules magnétiques permet également d'orienter les

microgels au cours du séchage. La Figure 13 illustre bien ces propriétés puisqu'il est possible de concentrer les microgels au cours du séchage en un point précis par application d'un champ magnétique (dans notre cas l'aimant a été posé en-dessous de la dispersion). Le séchage permet d'une part, de figer le tout en un point ciblé et
5 d'autre part, de modifier la teinte du film final par une concentration localisée des microgels hybrides tout en gardant les propriétés iridescentes en réflexion (*Solution séchée avec aimant*, Figure 13).

REVENDEICATIONS

1. Microgels susceptibles d'être obtenus par polymérisation par précipitation en phase aqueuse des trois monomères suivants :

- 5 - le di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)₂MA),
 - un oligo(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate (M(EO)_nMA) n étant un entier allant 3 à 12,
 - un monomère de formule CR₁R₂=CR₃R₄ dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un hydrogène, un halogène ou un groupement hydrocarboné, à la
10 condition qu'au moins un des quatre groupements comprenne un groupement -COOH ou -COO⁻M⁺, tel que M⁺ représente un cation,
 en présence d'un agent réticulant.

2. Microgels selon la revendication précédente caractérisés en ce que
15 M(EO)₂MA représente 50% à 90 % en moles du nombre total de moles des trois monomères, M(EO)_nMA représente 10 à 50% en moles du nombre total de moles des trois monomères et le monomère de formule CR₁R₂=CR₃R₄ représente 0,1 à 20 % en moles du nombre total de moles des trois monomères.

3. Microgels selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce
20 que le monomère de formule CR₁R₂=CR₃R₄ est l'acide méthacrylique.

4. Microgels selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que l'agent de réticulation est un oligo(éthylène glycol) diacrylate (OEGDA) comprenant de 1 à 10 motifs éthylène glycol.

25 5. Microgels selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils comprennent des nanoparticules métalliques ou d'oxydes métalliques.

6. Microgels selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils comprennent des nanoparticules choisis parmi des pigments, des colorants et des filtres solaires.

30 7. Microgels hybrides monodisperses, thermosensibles et magnétiques à base de poly(oligo-(éthylène glycol) méthacrylate) contenant des nanoparticules magnétiques.

8. Procédé de préparation de microgels hybrides selon la revendication 7 qui consiste à

- 35 - préparer une dispersion colloïdale de nanoparticules magnétiques chargées positivement en surface et placées en solution aqueuse,
 - préparer une dispersion colloïdale aqueuse de microgels selon l'une des revendications 1 à 4,

- mélanger les deux dispersions colloïdales et ajuster le pH au-dessus du point isoélectrique des nanoparticules.

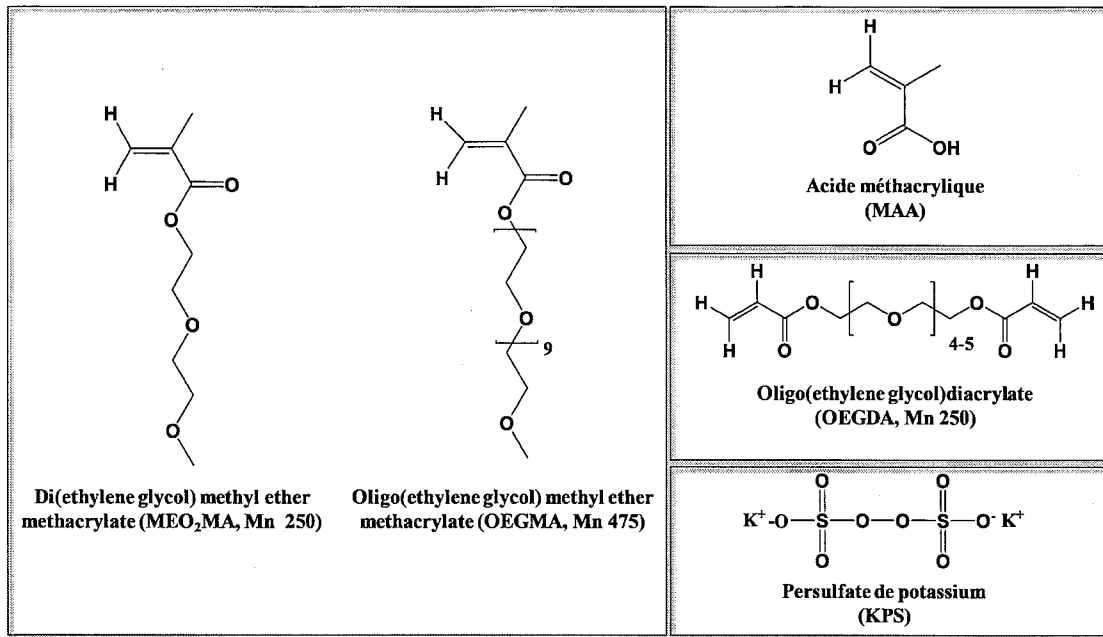
5 9. Procédé de polymérisation par précipitation des microgels selon l'une des revendications 1 à 4, comprenant une étape de mise en contact en phase aqueuse - en présence d'un agent réticulant - des trois monomères décrits précédemment, à une température comprise entre 40 et 90°C.

10 10. Produit cosmétique ou pharmaceutique constitué ou contenant des microgels selon l'une des revendications 1 à 7 et éventuellement au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les agents tensio-actifs, les huiles, les produits biologiquement actifs, les pigments et les colorants.

11. Kit comprenant un aimant et un produit cosmétique selon la revendication 10 contenant des microgels comprenant des nanoparticules magnétiques, l'aimant et le produit étant conditionnés ensemble.

15 12. Procédé de soin ou de maquillage cosmétique qui consiste à appliquer sur la peau des microgels selon l'une des revendications, ou un produit cosmétique selon la revendication 10.

13. Film mince comprenant au moins une couche de microgels selon l'une des revendications 1 à 7.



5

FIG. 1

10

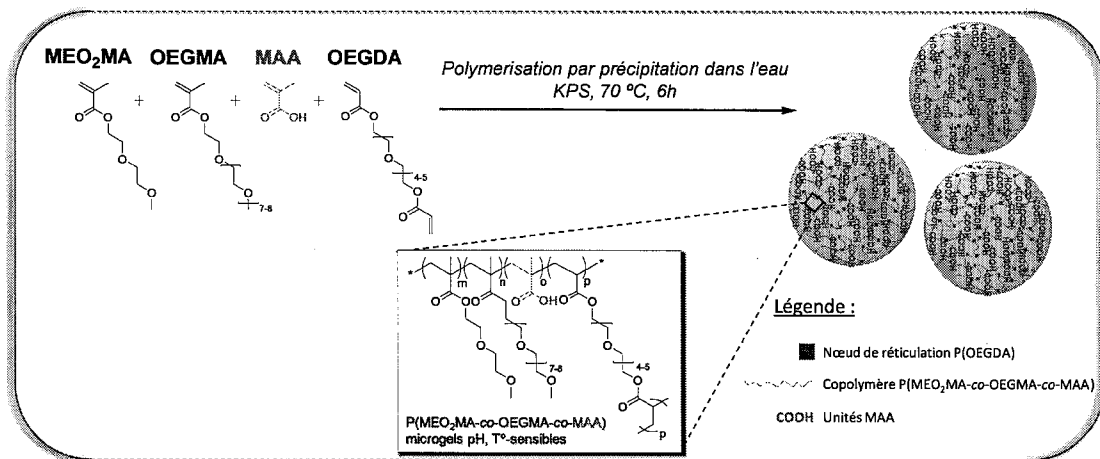


FIG. 2

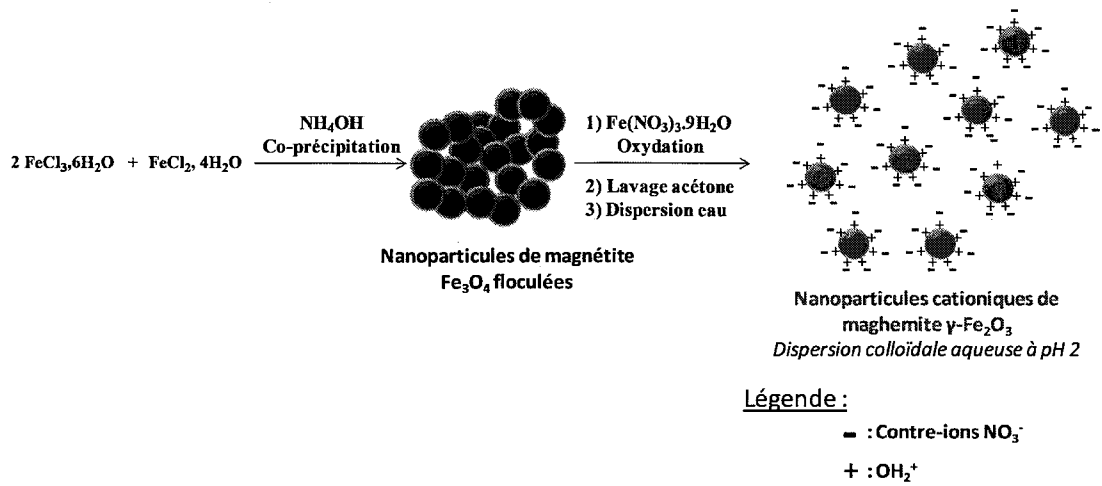


FIG. 3

5

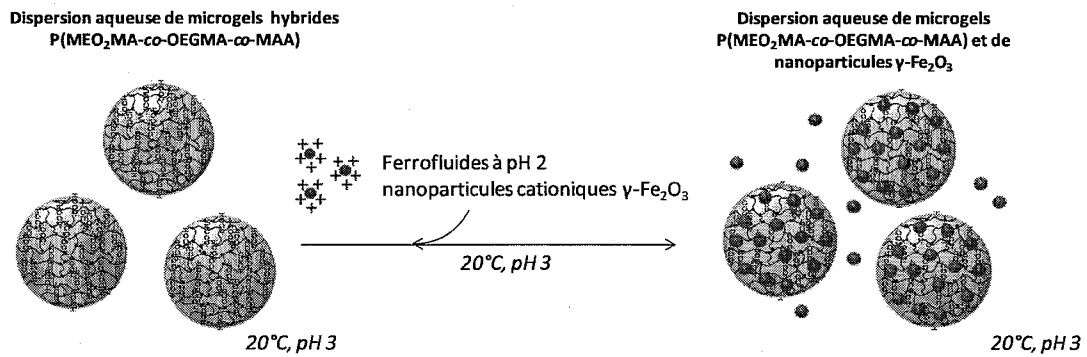


FIG. 4

10

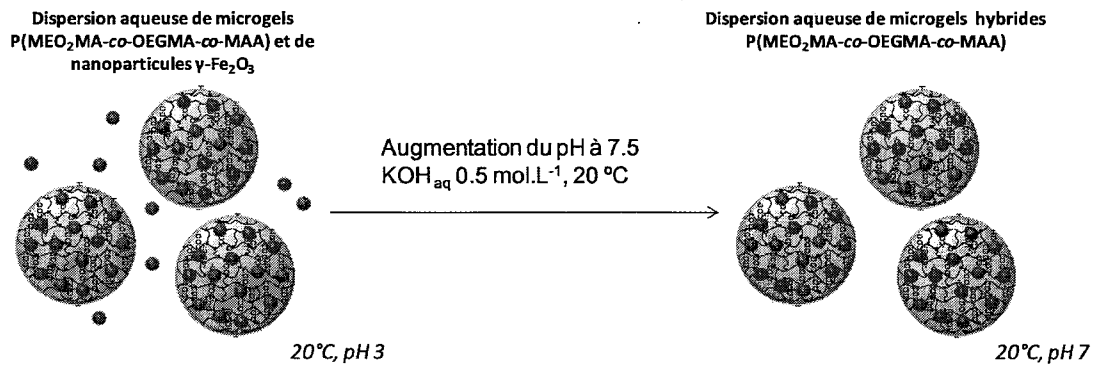
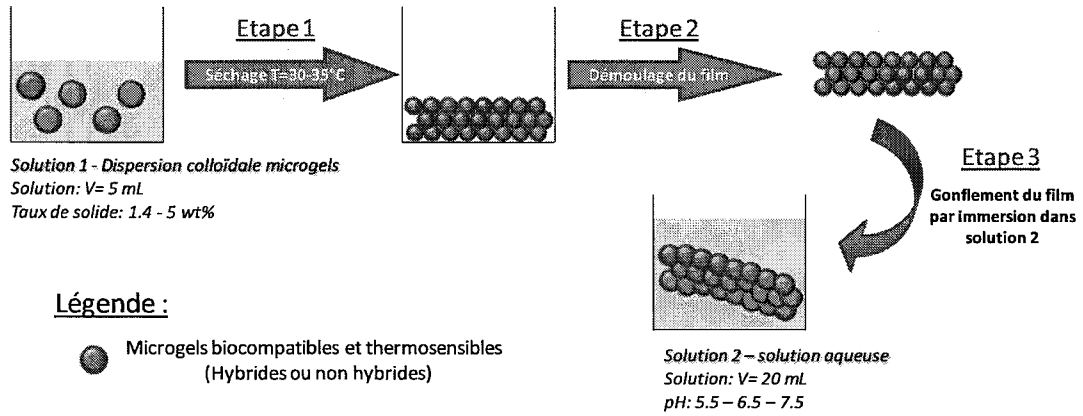


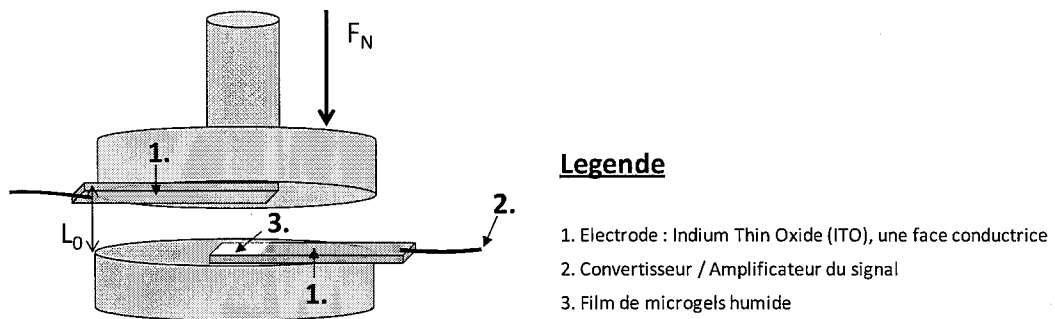
FIG. 5

15



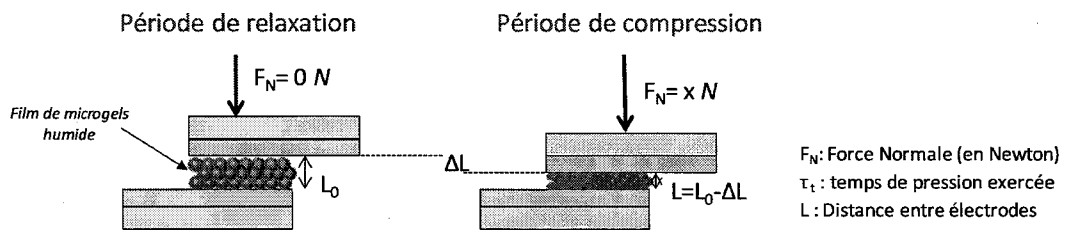
5

FIG. 6



10

FIG. 7

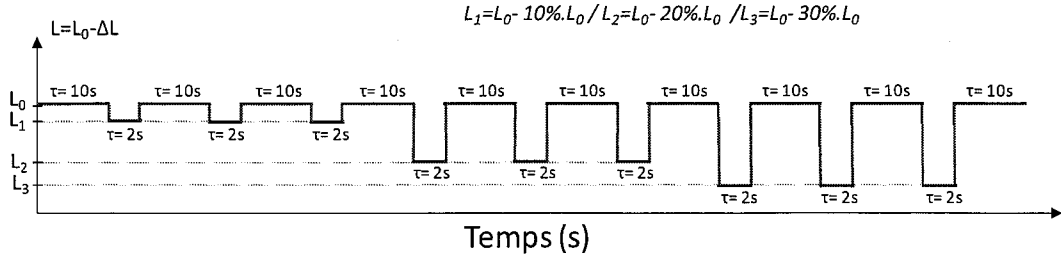


15

FIG. 8

Programme de compression/relaxation

Distance L entre deux électrodes



Force normale F_N exercée entre deux électrodes

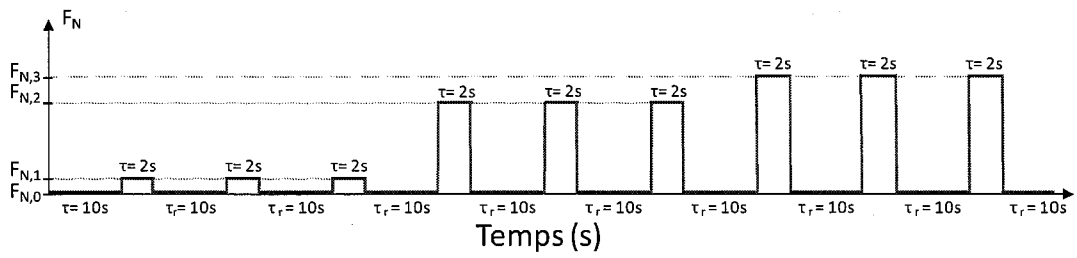


FIG. 9

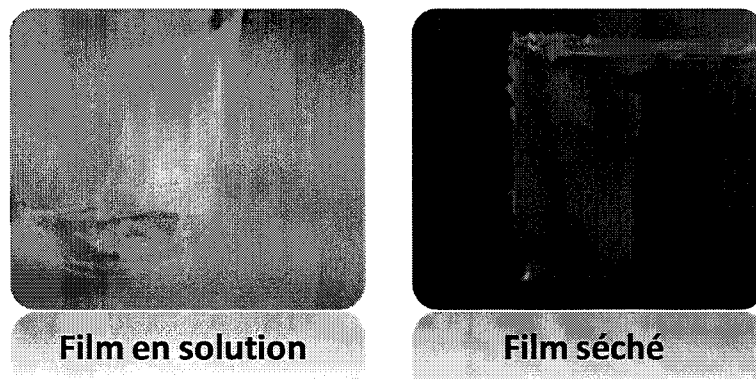


FIG. 10

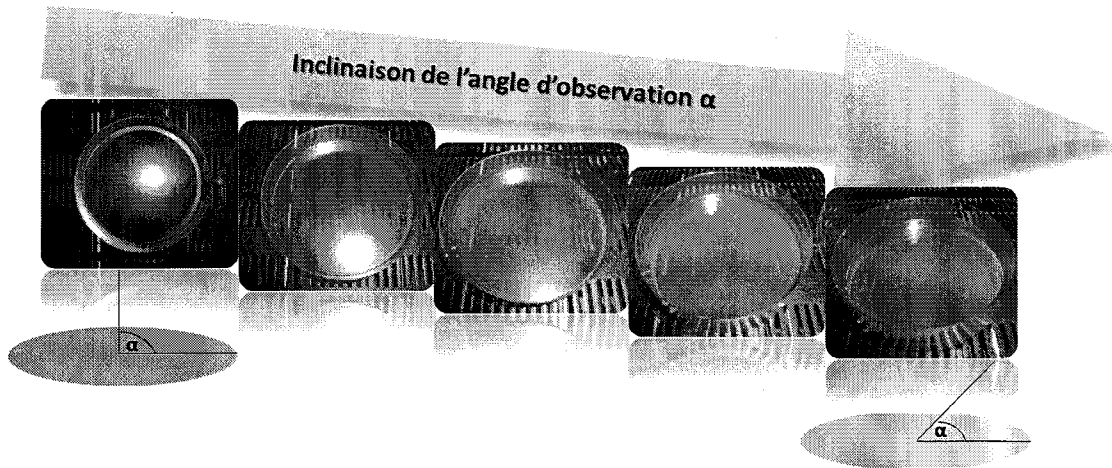


FIG. 11

Face clair (transmission)

Face sombre (réflexion)

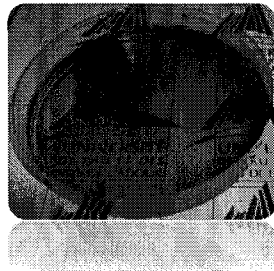


FIG. 12

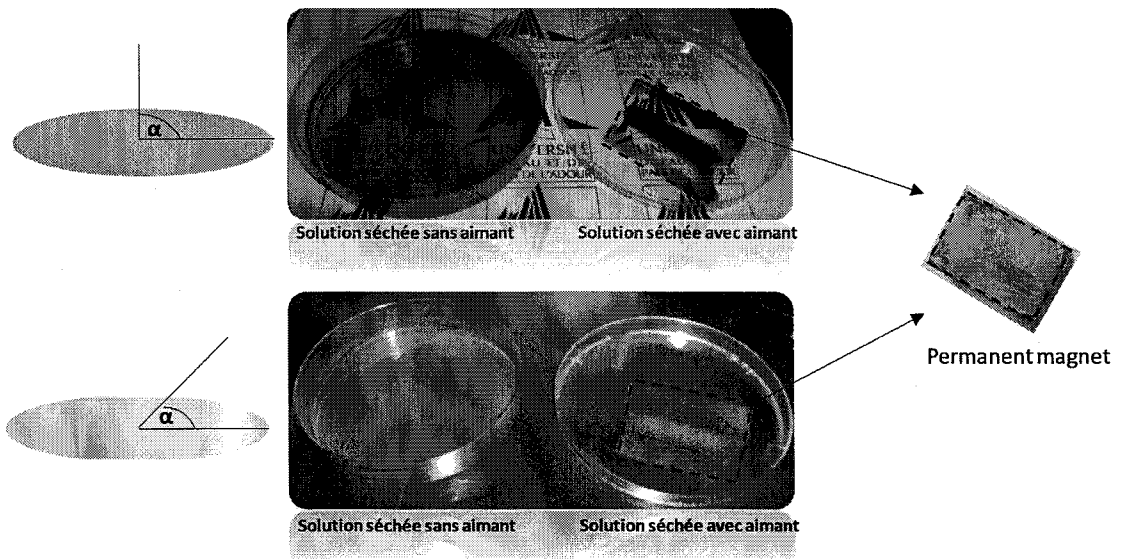


FIG. 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/050019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. B01J13/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOHAMED BOULARAS ET AL: "Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 November 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055212999, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 the whole document <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">-/--</div>	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 September 2015	21/09/2015

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Degrendel, Magali</div>
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/050019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& MOHAMED BOULARAS ET AL: "Supporting informations, Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 November 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055213003, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 tables	1-13
X	& MOHAMED BOULARAS ET AL: "Supporting informations, Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 November 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055213003, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 tables	1-13
A	----- WO 2006/037907 A1 (OREAL [FR]; THEVENET LUDOVIC [FR]) 13 April 2006 (2006-04-13) claims	11
A	----- WO 2006/037901 A1 (OREAL [FR]; THEVENET LUDOVIC [FR]) 13 April 2006 (2006-04-13) claims -----	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2015/050019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006037907	A1	13-04-2006	EP 1796503 A1 20-06-2007
			EP 1799064 A1 27-06-2007
			EP 1799065 A1 27-06-2007
			EP 1799066 A1 27-06-2007
			EP 1799067 A1 27-06-2007
			EP 1799068 A1 27-06-2007
			EP 1799069 A1 27-06-2007
			ES 2393790 T3 28-12-2012
			FR 2876011 A1 07-04-2006
			JP 4800315 B2 26-10-2011
			JP 4828540 B2 30-11-2011
			JP 4834669 B2 14-12-2011
			JP 4841555 B2 21-12-2011
			JP 4841556 B2 21-12-2011
			JP 4866360 B2 01-02-2012
			JP 4879182 B2 22-02-2012
			JP 2008515474 A 15-05-2008
			JP 2008515790 A 15-05-2008
			JP 2008515791 A 15-05-2008
			JP 2008515862 A 15-05-2008
			JP 2008515863 A 15-05-2008
			JP 2008515864 A 15-05-2008
			JP 2008515865 A 15-05-2008
			US 2006088484 A1 27-04-2006
			US 2008044443 A1 21-02-2008
			US 2008050324 A1 28-02-2008
			US 2008105272 A1 08-05-2008
			US 2008124288 A1 29-05-2008
			US 2008127990 A1 05-06-2008
			US 2009130037 A1 21-05-2009
			WO 2006037900 A1 13-04-2006
			WO 2006037902 A1 13-04-2006
			WO 2006037903 A1 13-04-2006
			WO 2006037904 A1 13-04-2006
WO 2006037905 A1 13-04-2006			
WO 2006037906 A1 13-04-2006			
WO 2006037907 A1 13-04-2006			
WO 2006054002 A1 26-05-2006			

WO 2006037901	A1	13-04-2006	AT 442064 T 15-09-2009
			EP 1796505 A1 20-06-2007
			ES 2333241 T3 18-02-2010
			US 2006088483 A1 27-04-2006
			WO 2006037901 A1 13-04-2006

<p>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. B01J13/00 ADD.</p>		
<p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>		
<p>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</p>		
<p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) B01J</p>		
<p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p>		
<p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</p>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MOHAMED BOULARAS ET AL: "Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 novembre 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055212999, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-13
<p><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</p>		
<p><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</p>		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
<p>Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée</p> <p style="text-align: center;">14 septembre 2015</p>		<p>Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale</p> <p style="text-align: center;">21/09/2015</p>
<p>Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale</p> <p style="text-align: center;">Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p style="text-align: center;">Degrendel, Magali</p>

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	& MOHAMED BOULARAS ET AL: "Supporting informations, Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 novembre 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055213003, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 tableaux	1-13
X	& MOHAMED BOULARAS ET AL: "Supporting informations, Design of Smart Oligo(ethylene glycol)-Based Biocompatible Hybrid Microgels Loaded with Magnetic Nanoparticles", MACROMOLECULAR RAPID COMMUNICATIONS, vol. 36, no. 1, 25 novembre 2014 (2014-11-25), pages 79-83, XP055213003, ISSN: 1022-1336, DOI: 10.1002/marc.201400578 tableaux	1-13
A	----- WO 2006/037907 A1 (OREAL [FR]; THEVENET LUDOVIC [FR]) 13 avril 2006 (2006-04-13) revendications	11
A	----- WO 2006/037901 A1 (OREAL [FR]; THEVENET LUDOVIC [FR]) 13 avril 2006 (2006-04-13) revendications -----	11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2015/050019

Cadre n° II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. Les revendications n^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. Les revendications n^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}.
4. Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}.

- Remarque quant à la réserve**
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
 - Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
 - Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-13

Microgels

1.1. revendications: 7(complètement); 10-13(en partie)

Microgel de la revendication 7

1.2. revendications: 1-6, 8, 9(complètement); 10-13(en partie)

Microgels de la revendication 1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050019

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006037907	A1	13-04-2006	EP 1796503 A1 20-06-2007
			EP 1799064 A1 27-06-2007
			EP 1799065 A1 27-06-2007
			EP 1799066 A1 27-06-2007
			EP 1799067 A1 27-06-2007
			EP 1799068 A1 27-06-2007
			EP 1799069 A1 27-06-2007
			ES 2393790 T3 28-12-2012
			FR 2876011 A1 07-04-2006
			JP 4800315 B2 26-10-2011
			JP 4828540 B2 30-11-2011
			JP 4834669 B2 14-12-2011
			JP 4841555 B2 21-12-2011
			JP 4841556 B2 21-12-2011
			JP 4866360 B2 01-02-2012
			JP 4879182 B2 22-02-2012
			JP 2008515474 A 15-05-2008
			JP 2008515790 A 15-05-2008
			JP 2008515791 A 15-05-2008
			JP 2008515862 A 15-05-2008
			JP 2008515863 A 15-05-2008
			JP 2008515864 A 15-05-2008
			JP 2008515865 A 15-05-2008
			US 2006088484 A1 27-04-2006
			US 2008044443 A1 21-02-2008
			US 2008050324 A1 28-02-2008
			US 2008105272 A1 08-05-2008
			US 2008124288 A1 29-05-2008
			US 2008127990 A1 05-06-2008
			US 2009130037 A1 21-05-2009
			WO 2006037900 A1 13-04-2006
			WO 2006037902 A1 13-04-2006
			WO 2006037903 A1 13-04-2006
WO 2006037904 A1 13-04-2006			
WO 2006037905 A1 13-04-2006			
WO 2006037906 A1 13-04-2006			
WO 2006037907 A1 13-04-2006			
WO 2006054002 A1 26-05-2006			

WO 2006037901	A1	13-04-2006	AT 442064 T 15-09-2009
			EP 1796505 A1 20-06-2007
			ES 2333241 T3 18-02-2010
			US 2006088483 A1 27-04-2006
			WO 2006037901 A1 13-04-2006
