

M2 : PHARMACOTECHNIE ET BIOPHARMACIE

Informations indispensables

Laboratoire d'accueil : Institut de Physique de Rennes, UMR6251

Adresse complète du lieu du stage : Laboratoire Commun ArchiPex, UMR6251, Université Rennes 1, Campus de Beaulieu, 263 Av. du Général Leclerc, 350042 Rennes Cedex.

Nom de la personne responsable : Franck Artzner

Adresse e-mail : franck.artzner@univ-rennes.fr

Titre du Sujet : Organisation multi-dynamique et multi-échelle de l'eau et l'éthanol. Impacts sur la solubilisation en pharmacie et en cosmétique

Les mélanges de solvants sont couramment utilisés dans l'industrie. Le plus commun est l'eau/éthanol, que l'on retrouve dans des préparations pharmaceutiques et largement en parfumerie. Malgré plusieurs milliers d'articles scientifiques qui le considère comme étant un mélange homogène, les données physiques [Franks Quaterly review 1966] prédisent qu'ils devraient ne pas se mélanger, comme le font l'huile et l'eau. Il y a eu plusieurs tentatives de résoudre ce paradoxe [Dixit, Nature, 2002] en invoquant par exemples des hétérogénéités locales de la taille de quelques molécules.

Dans ce contexte présentant des implications académiques et industrielles, nous appliquons des méthodes physiques robustes et en mettant un soin très particulier à analyser les data avec des modèles ne supposant pas l'homogénéité, le tout en explorant des échelles de tailles et de temps jusqu'ici négligées. Nos résultats préliminaires permettent de proposer une structure et une dynamique avec des tailles caractéristiques mille fois supérieures à la taille d'une molécule.

La clef moléculaire de ce système est que l'éthanol et l'eau ne sont pas solubles. En effet, nous soupçonnons que, lors de leur contact, ils forment une série de complexes très stables générant une interface qui sépare les deux milieux. La grande stabilité de ces complexes favorise l'augmentation de la surface et génère une interface très complexe et très souple. Cette interface étant le siège de l'équilibre chimique dynamique entre l'eau et l'éthanol, elle est en réarrangement permanent. On peut l'observer par RMN en gradient de champ (au Laboratoire) et par diffusion de la lumière (Académie des Sciences de Prague). La ségrégation est observable par diffusion des rayons X au laboratoire et sur les synchrotrons (SOLEIL et ESRF en France, NSLS II aux USA).

L'objectif du stage, en collaboration avec LVMH Orléans, sera d'explorer la localisation et la dynamique de molécules modèles dans ce labyrinthe en perpétuel réarrangement. Nous focaliserons notre attention sur les colorants, les arômes, et des molécules pharmaceutiques comme le Lanréotide. Une partie du travail sera en lien avec Pr Ghoufi (Université de Créteil) pour interpréter le travail expérimental par dynamique moléculaire.

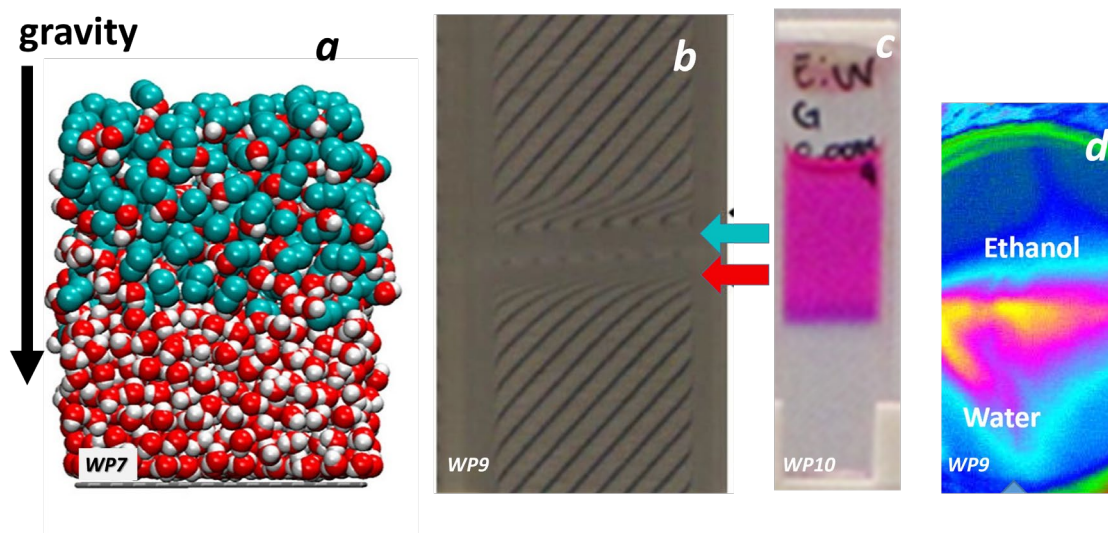


Figure 1 : a) Simulation moléculaire d'un mélange binaire éthanol-eau (bleu) sous champ de gravité stabilisant une démixtion locale [M3]. Les couleurs rouge, blanche et grise représentent respectivement les atomes d'hydrogène, d'oxygène et de carbone. b) Mesure de l'indice de réfraction d'un contact montrant deux interfaces lisses séparées de 3 mm. c) Éthanol avec un colorant en contact avec de l'eau après 6 heures, et changeant de couleur avec la polarité du solvant. d) Image en caméra thermique 1 seconde après le contact de l'eau et de l'éthanol, l'élévation de température est de 2°C.

References (with [www links](#))

State of art references:

- SA1] Franks et al, *The structural properties of alcohol–water mixtures*, [Q. Rev. Chem. Soc.](#), 1966, 20, 1-44.
 SA2] AK Soper, *Molecular segregation observed in a concentrated alcohol-water solution*, [Nature](#) 2002, 416(6883), 829-832.
 SA3] A. Wakisaka, K. Matsuura, *Microheterogeneity of ethanol-water binary mixtures observed at the cluster level*, [J. Mol. Liq.](#) 2006, 129, 25-32.
 SA4] T. A. Dolenko et al, *Raman Spectroscopy of Water–Ethanol Solutions: The Estimation of Hydrogen Bonding Energy and the Appearance of Clathrate-like Structures in Solutions*, [J. Phys. Chem. A](#), 2015, 119, 10806–10815
 SA5] C.D. Zeinalipour-Yazdi, E.Z. Loizidou, *An experimental FTIR-ATR and computational study of H-bonding in ethanol/water mixtures*, [CHEMICAL PHYSICS](#), 2021, 550, 111295.

Our references on manufacturing Interfaces (IPR):

- I1] P. Panizza, *Controlled production of emulsions and particles by milli- and microfluidic techniques*, [Curr Opin Colloid Interface Sci](#), 2008, 13, 206–216
 I2] P. Panizza, F. Artzner*, *Order-Disorder Structural Transitions in Mazes Built by Evaporating Drops*, [Phys. Rev. Lett.](#), 2018, 121(20), 078002.

Our references on Structural characterization (IPR):

- S1] F. Artzner*, *Biomimetic organization : octapeptide self assembly into nanotubes of viral capsid like dimension*, [Proc. Natl. Acad. Sci. USA](#), 2003, 100(18), 10258-10262; F. Artzner*, *Hierarchical architectures by synergy between dynamical template self-assembly and biomineralization*, [Nature Materials](#), 2007, 6, 434-439; P. Legrand, T. Bizien, F. Artzner*, *Atomic view of the Histidine environment stabilizing higher pH conformations of pH-dependent proteins*, [Nature Communications](#), 2015, 6(7771), 1–8. F. Artzner, N. Nassif*, *Origin of transparency in scattering biomimetic collagen materials*, [Proc. Natl. Acad. Sci. USA](#), 2020, 117(22), 11947-11953.

Our references on Modelling (IPR, ICMPE):

- M1] A. Ghoufi*, F. Artzner, P. Malfreyt, *Physical Properties and Hydrogen-Bonding Network of Water–Ethanol Mixtures from Molecular Dynamics Simulations*, [J. Phys. Chem. B](#), 2016, 120(4), 793-802.
 M2] A. Ghoufi, P. Malfreyt, *Computer modelling of the surface tension of the gas–liquid and liquid–liquid interface*, [Chem. Soc. Rev.](#), 2016, 45(5), 1387-1409.
 M3] I. Essafri, F. Artzner, A. Ghoufi, *Nanoscale Surface Tension, Adsorption Isotherms and Separation of Water–Ethanol Mixtures Confined between Graphene-Based Slit Pores*, [J. Phys. Chem. C](#), 2024, 128, 16208-16219.