



Doctoral Thesis

Stimuli-Responsive Liquid Crystals for Controlled Drug Diffusion and Biosensor Applications

Author(s):

Vallooran, Jijo

Publication Date:

2014

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010206567> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 21767

**STIMULI-RESPONSIVE LIQUID CRYSTALS FOR CONTROLLED
DRUG DIFFUSION AND BIOSENSOR APPLICATIONS**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

JJO VALLOORAN

MSc in Chemistry, M.G. University, Kottayam

Master in Polymer Technology, Cochin University of Science and Technology

Born on 30.05.1983

Citizen of India

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Raffaele Mezzenga
Prof. Dr. Peter Johann Walde

2014

ABSTRACT (ENGLISH)

At their most fundamental level, many of the important constituents in living organisms are macromolecules with structures and behaviors that respond according to the conditions dictated by their surrounding environment. Similar stimuli-responsive behavior can be imparted to lipid-based lyotropic liquid crystal (LLC). This in turn allows these systems to serve in applications such as drug release and biosensors: this is the main aim of this work.

The first part of this thesis demonstrates the dual magnetic and light responsive nature of hybrid mesophases constituted by Fe_3O_4 magnetic nanoparticles dispersed in lipid-based LLC. When subjected to an external moderate magnetic field of 1.1 T, above the order-disorder transition of the mesophase (i.e. in the isotropic state), the nanoparticles aggregate and orient along the magnetic field direction; upon cooling the system through the disorder-order transition, the nanoparticles aggregate into strings of beads, which then drive the orientation of the mesophase via heterogeneous nucleation. The system is also shown to respond to the exposure of visible light, with order-disorder transitions of the mesophase triggered by Fe_3O_4 -induced photothermal effect. Both the orientational order and the photothermal effect of the hybrid mesophase can be tuned by the nanoparticle concentration, offering a general route for controlled assembly of complex fluids with combined magnetic and light responsiveness.

This unique system is used to design stimuli-responsive anisotropic physical properties, which are exemplified by the anisotropic diffusion of drugs within a columnar inverted hexagonal mesophase embedded with magnetic nanoparticles. When the hexagonal domains align with their columnar axis along the flow direction, the water nanochannels favor drug diffusion, and the diffusion coefficient parallel to the field direction is found to be up to 10-fold that measured perpendicularly. In contrast, drug diffusion of the unaligned reverse hexagonal phase, which

consists of random distributed domains, shows values in between the parallel and transversal diffusion.

In the final part of the thesis, we discuss the development of an innovative material based on enzyme-responsive LLC, which is designed to serve in biosensor applications. To this end a hydrophilic enzyme, Horseradish peroxidase (HRP), was incorporated within bicontinuous cubic phases and the peroxidase enzymatic reaction was monitored based solely on the development of birefringence as optical signal in the liquid crystal cubic phase. This ‘switch-on’ birefringence response was exploited for real-time monitoring of enzymatic reactions; furthermore by using bi-enzymatic cascade reactions, biosensor for glucose and cholesterol were successfully developed. Starting from rational material design and by combining the unique properties of lipid based cubic phase, a new simple type of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) termed - birefringent ELISA- was developed for the naked eye detection of a model food pathogen *Escherichia Coli (E.coli)* in less than an hour. Importantly, the detection remained feasible with the use of a simple, handmade and portable device. This new technique is general and can be readily adaptable to rapid and facile detection of any kind of pathological microorganisms, which could find application in diagnostic industry.

The thesis is concluded reviewing the main new findings on the stimuli-responsive lipid-based LLC with an outlook on their potential towards innovative materials for biomedical applications.

RIASSUNTO (ITALIANO)

Molti fra i principali costituenti degli organismi viventi sono macromolecole con struttura e comportamento in grado di reagire alle condizioni dell'ambiente circostante. Tale "comportamento intelligente" può essere indotto anche nei materiali, per esempio in cristalli liquidi liotropici (LLC). Con questa idea in mente, l'obiettivo principale di questo lavoro è di ottenere "materiali intelligenti" utili per applicazioni come: rilascio di farmaci e biosensori.

Nella prima parte della tesi si dimostra la capacità di un materiale ibrido, composto da nano-particelle magnetiche di ossido di ferro (Fe_3O_4) disperse in cristalli liquidi liotropici, di rispondere a entrambi gli stimoli: campo magnetico e luce. Quando il materiale è soggetto alla presenza di un campo magnetico di 1.1 T, sopra la transizione ordine-disordine (stato isotropico), le nano-particelle aggregano e si orientano lungo la direzione del campo magnetico; non appena il sistema viene raffreddato e avviene il passaggio dalla fase disordinata a quella ordinata, gli aggregati assumono un profilo allungato lungo la direzione del campo, governando in tal modo l'orientamento della mesofase tramite nucleazione eterogenea. Il sistema mostra inoltre la capacità di rispondere a segnali luminosi quando esposto a luce visibile, sfruttando la transizione ordine-disordine causata dall'effetto fototermico indotto dalla presenza di nano-particelle di ossido di ferro (Fe_3O_4). Entrambi gli effetti, fototermico e di allineamento, indotti sulla mesofase, possono essere regolati cambiando la concentrazione di nano-particelle, offrendo in tal modo un metodo generale per controllare l'assemblaggio di fluidi complessi attraverso l'utilizzo di proprietà sia ottiche che magnetiche.

Questo "sistema intelligente" è utilizzato per controllare proprietà fisiche anisotrope e l'effetto è illustrato tramite prove di diffusione anisotropa di molecole idrofile attraverso una mesofase esagonale inversa contenenti nano-particelle magnetiche. Quando i cilindri dei domini della fase

esagonale si allineano assialmente lungo la direzione del flusso, l'allineamento dei nano-canali d'acqua favorisce la diffusione, con il risultato che il coefficiente di diffusione parallelo è 10 volte superiore rispetto a quello misurato perpendicolarmente alla direzione del campo magnetico. Di contro, il coefficiente di diffusione attraverso la mesofase non allineata, che consiste in domini esagonali distribuiti in modo disordinato, possiede un valore compreso fra i due (parallelo e perpendicolare).

Nell'ultima parte della tesi, è presentato lo sviluppo di un materiale innovativo composto da LLC capaci di rispondere a reazioni enzimatiche, che possono essere quindi utilizzati per la realizzazione di biosensori. A questo proposito, è stato incorporato all'interno di una mesofase cubica bicontinua un enzima idrofilo, (HRP) perossidasi, e la reazione enzimatica monitorata esclusivamente grazie al segnale ottico dovuto alla comparsa di birifrangenza nella fase cubica bicontinua. Questa "accensione" dovuta alla birifrangenza è stata utilizzata per monitorare in tempo reale reazioni enzimatiche; inoltre sono stati realizzati biosensori per glucosio e colesterolo utilizzando reazioni bi-enzimatiche a cascata. Partendo da una progettazione rigorosa del materiale e combinando le proprietà singolari proprie dalla fase cubica dei cristalli liquidi liotropici, abbiamo realizzato un semplice metodo innovativo d'analisi immunologica (ELISA) chiamato -ELISA birifrangente- e rilevato a occhio nudo un batterio *Escherichia Coli (E.coli)* in meno di un'ora. Per di più, il rilevamento è stato ottenibile tramite l'utilizzo di un semplice strumento portatile fatto a mano. Questa nuova tecnica universale può essere adattata facilmente per rapidi rilevamenti su ogni tipo di microorganismo patogeno con la possibilità di un'applicazione a livello industriale.

Il lavoro di tesi termina con l'esame delle maggiori scoperte scientifiche riguardanti cristalli liquidi liotropici (LLC) lipidici intelligenti dal punto di vista del loro potenziale utilizzo nello sviluppo di materiali innovativi per applicazione nell'ambito biomedico.