



Doctoral Thesis

## Phospholipid-based lyotropic liquid crystalline delivery systems

**Author(s):**

Adrianssens, Isabelle

**Publication Date:**

2014

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010358055> →

**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. 22320

***PHOSPHOLIPID-BASED LYOTROPIC LIQUID CRYSTALLINE  
DELIVERY SYSTEMS***

A thesis submitted to obtain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

***ISABELLE THERESE LISETTE ADRIANSSENS***

*Dipl. Ing. & Advanced Master in Science and Technology,  
ESPCI ParisTech &  
Master de Sciences et Technologies, Mention Chimie,  
Université Paris IV*

born on 18.12.1986

Citizen of France

accepted on the recommendation of

*Prof. Dr. Raffaele Mezzenga  
Dr. Laurent Sagalowicz*

2014

# Abstract

Lyotropic liquid crystalline (LLC) delivery systems are submicrometer dispersions of nonlamellar mesophases in excess water. Their inner structure consists of self-assembled lipid surfactants. For food applications, natural phospholipids represent promising alternatives to the commonly used monoglycerides, which are increasingly perceived as undesirable by consumers. The aim of this PhD project was to transpose the nonlamellar phase behavior, dispersion methods and controlled-release functionalities of classical monoglycerides into phosphatidylcholine (PC)-based systems. To achieve this objective, it was necessary to overcome the tendency of PC to self-assemble in lamellar phases in water. A variety of PC/water/oil ternary systems was investigated to understand the underpinning mechanisms leading to the formation of nonlamellar phases in terms of interface bending properties of the PC-covered oil-water interface. Defined PC/water/oil systems were found to form a not-yet-reported reverse micellar cubic phase of  $Fm\bar{3}m$  symmetry. PC wormlike micelles were additionally studied by diffusing wave spectroscopy (DWS) to gain new insights on the bending properties of the PC interface. The release behavior of various molecular loads from complete sets of structures was characterized in order to rationalize the structural control of the release rate by the mesophase structure. Two innovative dispersion pathways were developed to produce PC-based LLC delivery systems with a reduced energy input by triggering off controlled phase transitions in dispersions: from the lamellar phase by added oil transfer and from the reverse micellar fluid phase by oil removal (evaporation).

# Résumé

Les systèmes d'encapsulation à base de cristaux liquides lyotropes sont des dispersions submicrométriques de mesophases non-lamellaires en excès d'eau. Leur structure interne est formée par l'autoassemblage de tensioactifs lipidiques. En vue d'applications alimentaires, les phospholipides naturels représentent de prometteuses alternatives aux monoglycérides couramment utilisés, qui sont perçus de plus en plus négativement par les consommateurs. Le but de ce travail de doctorat était de transposer le comportement non-lamellaire, les méthodes de dispersions et les fonctionnalités de relargage contrôlé des monoglycérides dans des systèmes à base de phosphatidylcholine (PC). Pour ce faire, il a fallu contrecarrer la tendance de la PC à former des phases lamellaires en présence d'eau. Divers systèmes ternaires PC/eau/huile ont été étudiés pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la formation des phases non-lamellaires en termes de propriétés de courbure de l'interface eau-huile recouverte par la PC. Il a été démontré que certains systèmes PC/eau/huile forment une phase cubique micellaire inverse de symétrie  $Fm\bar{3}m$  qui n'avait jusqu'alors pas été rapportée. Les micelles inverses vermiciformes formées par la PC furent également étudiées par *diffusing wave spectroscopy* (DWS) et dévoilèrent de nouveaux aspects des propriétés de courbure de l'interface. Le relargage de différentes charges moléculaires à partir d'ensembles complets de structures a été mesuré pour rationaliser le contrôle structurel du relargage. Deux méthodes de dispersion innovantes ont été développées pour produire des systèmes d'encapsulation à base de PC à moindre apport d'énergie en provoquant des transitions de phases en dispersion : d'une part à partir de la phase lamellaire par addition et transfert d'huile, d'autre part à partir de la phase micellaire inverse fluide en retirant l'huile par évaporation.

# Zusammenfassung

Lyotrope flüssigkristalline Verkapselungssysteme sind kolloidale Dispersionen nichtlamellarer Mesophasen in überschüssigem Wasser. Ihre innere Struktur geht aus der Selbstassemblierung von amphiphilen Lipiden hervor. Für Lebensmittel sind die natürliche Phospholipide eine vielversprechende Alternative zu den weitverbreiteten Monoglyceriden, die von Konsumenten zunehmend als unerwünscht wahrgenommen werden. Das Ziel dieser Doktorarbeit war, das nichtlamellare Phasenverhalten, die Dispersionsmethoden und kontrollierten Freisetzungseigenschaften von gängigen Monoglyceriden in Phosphatidylcholin (PC)-basierte Systeme zu übertragen. Hierfür war erforderlich, die Tendenz von PC zur Bildung lamellarer Phasen in Wasser, zu überwinden. Verschiedene PC/Öl/Wasser ternäre Systeme wurden untersucht, um die zugrundeliegenden Mechanismen der Bildung nichtlamellarer Phasen in Bezug auf die Krümmung der mit PC bedeckten Öl-Wasser Grenzfläche zu verstehen. Gewisse PC/Öl/Wasser Systeme zeigten eine bislang unbekannte inverse mizellare kubische Phase mit der  $Fm\bar{3}m$  Raumgruppe. PC wurmartige Mizellen wurden zudem mit Mikrorheologie (Diffusing Wave Spectroscopy) studiert, um neue Erkenntnisse über die Krümmungseigenschaften der PC Grenzfläche zu gewinnen. Die Freisetzung verschiedener bioaktiver Moleküle aus einer Vielfalt an Mesostrukturen wurde umfassend charakterisiert, so dass die Freisetzungsraten direkt durch die Struktur der Mesophase kontrolliert werden kann. Für die Herstellung von Dispersionen aus PC-basierten lyotropen flüssigkristallinen Verkapselungen mit reduziertem Energieaufwand, wurden zwei innovative Dispersionsmethoden entwickelt. Die Phasenübergänge wurden dabei in der dispersen Phase kontrolliert ausgelöst, einerseits durch das Einmischen von zusätzlichem Öl zur lamellaren Phase, andererseits mit der Verdunstung flüchtiger Öle von der flüssigen invers mizellaren Phase.