

ХІМІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

УДК 54-148+620.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2022.6/28>

Батюк Л.В.

Харківський національний медичний університет

Кізілова Н.М.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РОЗРОБКА, ПРИГОТУВАННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ МІКРО/НАНОСУСПЕНЗІЙ: ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЙ І ПЕРСПЕКТИВИ

В статті наведені результати систематичного огляду літератури з методів отримання, використання і контролю якості наносуспензій для потреб промисловості, медицини і повсякденного цивільного життя, а саме для багатоцільової обробки поверхонь, незамерзаючих фарб для стін підвищеної стійкості, самоочищуючих поверхонь, змащування поверхонь тертя, поглинання сонячної радіації, цільової доставки ліків до клітин і тканин, та багато ін. Наведені різні типи наночастинок і базових рідин для виготовлення наносуспензій, методів отримання наночастинок і методів стабілізації наносуспензій для запобігання злипанню і осіданню частинок, що визначається як старіння суспензій. Перелічені унікальні властивості наночастинок, які відрізняються від властивостей тих самих матеріалів в макрооб'єктах, а саме – високі адгезивність і механічна міцність, високі тепло- та електропровідність, а також механічні властивості, магнітні властивості наночастинок з немагнітних матеріалів. На основі аналізу літератури останніх десятиріч систематизовані дані про механізми втрати частинками наносуспензій їх унікальних фізико-хімічних властивостей за рахунок старіння суспензій. Проаналізовані механізми старіння: утворення агрегатів, їх седиментація і солідіфікація/кристалізація. Наведений огляд підходів до оновлення фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей нанорідин. В якості найбільш ефективних і дешевих можна вказати обробку суспензій електромагнітними полями ультразвукових діапазонів з частотами >20 кГц (ультразвукова гомогенізація) і хімічна обробка поверхонь. Обидві технології можуть використатися як для макросуспензій з діаметрами частинок >0.5 мм, так і для суспензій мікрочастинок і наночастинок.

Ключові слова: наночистинки, наносуспензії, агрегація, суспензійна нестабільність, поверхньо-активні речовини.

Постановка проблеми. Протягом останніх десятиріч набули значних успіхів різні галузі нанонаук, таких як механіка наноматеріалів, нанофлюїдика, нанотрибологія, а також значні успіхи були досягнуті в галузі нанотехнологій і нанобіотехнологій. Багато нових матеріалів і підходів вже використовуються в повсякденному житті, – це й поверхні, які самоочищуються (віконне скло, посуд, сантехніка та ін.); фарби тривалого життя зі стійкими кольорами; мікродвигуни і мікročіпи для їх керування та багато інших високотехнологічних мікроелектромеханічних систем [1, 2]. Важливою складовою новітніх технологій є нанорідини, тобто суспензії твердих наночастинок (НЧ) з розміром $d < 0.5$ мкм, які знаходяться в базовій рідині в нерозчиненому вигляді. Завдяки малому розміру НЧ знаходяться

в активному броунівському русі і не осідають в полі сили тяжіння, на відміну від більш крупних НЧ з діаметрами $0.5 \text{ мкм} < d < 1 \text{ мкм}$, які утворюють колоїдні системи. В якості рідин найчастіше використовуються вода, гліцерин, спирт, олії або інші рідкі середовища. Для кращого контакту поверхонь частинок з розчинником використовують поверхнево-активної речовини, а для запобігання злипанню (агрегації) частинок – їх поверхні обробляють відповідними стабілізуючими речовинами [1, 2].

Оскільки НЧ набагато менші довжини хвилі оптичного діапазону, вони непомітні для звичайних оптичних мікроскопів, а тільки для електронних і лазерних мікроскопів. Нанорідини на основі прозорих рідин і з малими концентраціями наночастинок можуть бути прозорими або мати

слабкий кольор. НЧ легко проходять через звичайні фільтри, так що їх відокремлення від базової рідини вимагає спеціальних методів нанофільтрації. Однією з найважливіших проблем є нестійкість наносуспензій, які з часом втрачають свої унікальні фізико-хімічні властивості. Для оновлення властивостей нанорідин потрібні спеціально розроблені фізико-механічні і хіміко-біологічні методи, які повинні використатися в комбінаціях для отримання синергійного ефекту.

Постановка завдання. Метою роботи є детальний огляд існуючих типів, методів виготовлення і використання наносуспензій, а також методів підвищення їх стабільності під час руху по трубках і каналах мікроелектромеханічних пристроїв. Базуючись на подібних базах даних властивостей і відомостей, можна запропонувати найбільш ефективні методи відновлення фізико-хімічних властивостей наносуспензій на тривалий час.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Протягом останнього десятиріччя нанотехнології увійшли в повсякденне життя, у тому числі різні типи нанорідин. В якості НЧ використовуються метали (золота Au, срібла Ag, платіни Pt), оксиди Fe_2O_3 , TiO_2 (рис. 2а), Al_2O_3 (рис. 1б), Si_2O_3 та інші солі металів, нанопалички (рис. 1в) і нанокристали (рис. 1г), нанотрубки (рис. 1д) і графен (рис. 1е), нановолокнини (рис. 1є) і нанострічки, фулерени (рис. 1ж) і кубіти, дендримери (рис. 1з) і гекселіти. За останні кілька десятирічь досягнуто значних успіхів у технологіях приготування наносуспензій. Подрібнення, гомогенізація під високим тиском, наноосадження, ударний струмінь,

електророзпилення, рідинні та надкритичні флюїдні процеси – це технології, які нині доступні або активно розробляються для приготування наносуспензій [1, 2].

В НЧ більше 50% атомів або молекул знаходяться на поверхні, і тому саме поверхневі фізико-хімічні ефекти в них домінують над об'ємними ефектами. Саме тому НЧ мають унікальні фізичні і хімічні властивості, яких не мають макроскопічні зразки тих самих матеріалів. Наприклад, золото не має магнітних властивостей, але Au НЧ мають магнітні моменти і можуть обертатися в зовнішньому змінному магнітному полі, що використовується в медицині для лікування пухлин за допомогою безпечних магнітних полів (МП) замість шкідливих для клітин електромагнітних полів радіочастотних діапазонів [3, 4]. Суспензії магнітних частинок FeO і Fe_2O_3 використовуються в медицині для скерованого транспорту ліків до клітин і тканин (наприклад, до пухлин) завдяки зовнішньому постійному МП [4]. Вуглецеві нанотрубки мають унікальну механічну міцність, а також високу теплопровідність. Наносуспензії вуглецевих трубок використовуються для підвищення ефективності охолодження мікродвигунів і комп'ютерних чіпів, для чого в звичайних рідкий охолоджувач (воду) додають невелику кількість НЧ [1, 2]. Наносуспензії також використовують як рідкі лубриканти (мастила) для двигунів або будь-яких поверхні, які знаходяться в контакті.

Наносуспензії мають велике значення в медицині для доставки таких препаратів, які мало розчинні у воді (розчинність <5 мг/л), але у вигляді

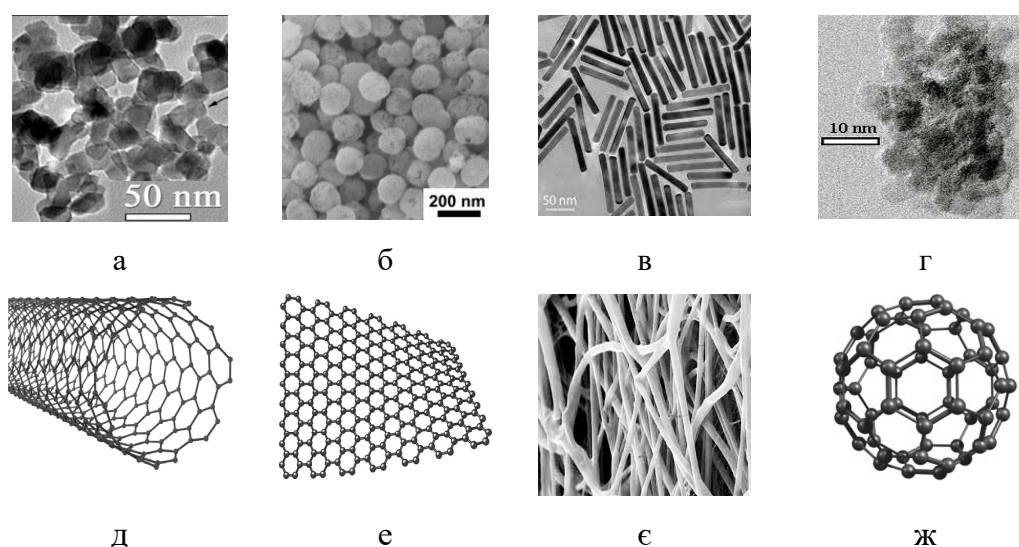


Рис. 1. Різні типи НЧ для наносуспензій: а – TiO_2 ; б – Al_2O_3 ; в – нанопалички; г – нанокристали; д – нанотрубки; е – графен; є – нановолокнини; ж – фулерен; з – дендример

наносуспензії такі ліки мають значно покращені біофармацевтичні властивості, такі як розчинність і абсорбція тканинами [5]. На сьогодні більше половини всіх нових ліків, що надходять до тестування, показують слабку розчинність у воді, що призводить до їх неоптимальних фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей. Виготовлення гідрофобних ліків у вигляді наносуспензій дозволяє значно поліпшити їх лікувальний вплив [6]. Розробка активних фармацевтичних інгредієнтів у вигляді наносуспензій стала популярною у фармацевтичній промисловості [5].

Однією з найбільших проблем є нестабільність суспензій, а саме схильність їх частинок зближатися, утворювати фізичні або/та хімічні контакти, що є початковою стадією зародкутворення та подальшого зростання розміру агрегатів частинок. Ці процеси властиві і для стабілізованих суспензій мікрочастинок, наприклад, магнітних частинок FeO і Fe₂O₃, чиї магнітні властивості потрібні для керованого транспорту до організму [4]. У випадку НЧ ці процеси стають ще більш активними завдяки величезній сумарній площині поверхні частинок та важливості поверхневих ефектів. Зрозуміло, що суспензії агрегатів НЧ вже не мають такої великої площини активної поверхні. Крім того, вони важчі за НЧ і швидко осідають на дно судини або апарату. В'язкість суспензії агрегатів в базовій рідині стає вищою за в'язкість суспензії НЧ, що потребує додаткових витрат енергії на її транспортування. Тому процеси агрегатоутворення в суспензіях мікро/наночастинок називають старінням суспензій (ripening за визначенням німецького фізико-хіміка В.Ф. Оствальда) [7]. Старіння за Оствальдом – це процес конденсації перенасиченої фази речовини, який спостерігається в рідинних золях або твердих колоїдних розчинах на останніх часах розвитку, коли етап нуклеації вже закінчений, а зростання великих зерен нової фази (наприклад, агрегатів НЧ або нанокрапель із пара) відбувається за рахунок більш дрібних. Таким чином, вивчення головних механізмів і методів запобігання процесам старіння суспензій є вкрай важливим для подальшого успішного розвитку нанотехнологій на основі наносуспензій.

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз літератури показав, що серед механізмів старіння суспензій найбільш значущими є:

1) *Механічна нестабільність суспензій* за рахунок відсутності сил, які повертають частинки суспензій до попереднього стану у випадку їх зближення. Під час оствальдського старіння

більші частинки ростуть за рахунок повторного розчинення дрібніших, оскільки нанокристали меншого розміру більш розчинні, ніж великі [8]. Для зменшення агрегації та старіння розроблені суспензії мають бути погано розчинними, щоб забезпечити обмежені зміни концентрації частинок наносуспензії. Крім того, розмір частинок приготовлених наносуспензій повинен бути відносно однорідним, щоб уникнути великих відмінностей у розчинності кристалів різного розміру. Для отримання стійкої наносуспензії необхідне використання належного хімічного стабілізатора. Найчастіше використовують стеричні та іонні стабілізатори. Ризик утворення агрегатів НЧ є високим як під час виготовлення НЧ або гомогенізації під високим тиском, а також під час зберігання суспензії без її викоистання. Вибір відповідних стабілізаторів і їх концентрацій є критичним для отримання стабільної суспензії. Амфіфільні полімери можуть бути адсорбовані на поверхнях НЧ. Молекули адсорбованого ланцюга на поверхні знаходяться в безперервному тепловому русі, що призводить до динамічно шорсткої поверхні та запобігає коалесценції через ентропійні сили відштовхування. Крім того, гідроксипропілметилцелюлоза має синергічний вплив на інгібування агрегації [19]. Суспензійні агенти можуть збільшити в'язкість наносуспензій і тим самим зменшити швидкість осідання агрегатів. Крім того, використання суспензії може також уможливити формування стереоспецифічної блокади між частинками наносуспензії, запобігаючи контакту частинок.

2) *Седиментація частинок* є екстремальним проявом нестабільності наносуспензії [10]. Коли сила тяжіння агрегату НЧ перевищує силу Архімеда, осадження неминуче і цей процес є незворотнім. Таким чином, передбачення та запобігання седиментації є важливими складовими вироблення наносуспензії. Специфічний тип седиментації – флокуляція, – є порушенням рівноваги наносуспензії, яка є результатом сил притягання між НЧ. Флокуляція наносуспензій може відбуватися шляхом утворення полімерних містків, нейтралізації електричного заряду у розчині, утворення поверхневого комплексу полімер–частинка, або за допомогою комбінації цих механізмів [11]. Залежно від природи полімеру та характеру його взаємодії з поверхнею НЧ можливі два основні механізми флокуляції: (1) мостикові утворення в результаті адсорбції макромолекули на поверхні нанокристалів і (2) нейтралізація поверхневого заряду НЧ [12]. У дуже розведених системах фло-

куляція генерує флокули зі фрактальною структурою, яку можна змоделювати за допомогою чисельного моделювання або виміряти за допомогою статичного одноразового розсіювання світла. Для більш концентрованих суспензій з об'ємною часткою частинок від 0,1 до 50% або більше флокули ростуть, що призводить до утворення гелеподібної структури наносуспензії.

Флокуляція також може бути використана як проміжна стадія для приготування змочуваних нанокристалічних порошків зі швидким розчиненням [13]. Результати експериментальних досліджень продемонстрували, що флокуляція з подальшим фільтруванням і сушінням є ефективним і високо-відтворюваним процесом для швидкого відновлення нанокристалів лікарських засобів для отримання змочуваних порошків з високим вмістом лікарських речовин і швидким розчиненням [14].

3) **Процеси солідифікації/кристалізації.** Такі процеси затвердіння, як сублімаційне сушіння та сушіння розпиленням, є поширеним підходом для подальшого покращення фізичної та хімічної стабільності наносуспензій [41]. Однак під час процесу затвердіння для утворення аморфних некристалічних форм потрібна мінімальна енергія [42]. Іншими словами, утворення аморфної форми вимагає набагато менше енергії, ніж утворення кристала. Загалом, присутність нерозчинних речовин у повністю або частково аморфному стані в нанокристалах теоретично є ідеальним методом для подальшого покращення швидкості розчинення [4]. Однак молекули нанокристалів в аморфному стані термодинамічно нестабільні відносно кристалічного стану. Отже, хоча аморфна форма готової наносуспензії є більш розчинною та має вищу швидкість розчинення, ніж кристалічний стан, аморфні тверді речовини є термодинамічно нестабільними та мають тенденцію перетворюватися на кристали з подальшим зростанням. На сьогодні необхідні методи контролю за процесами солідифікації. Тому якщо навіть вироблена нанорідина тимчасово стабільна, існує ризик кристалічної трансформації НЧ під час зберігання або використання наносуспензії.

4) **Хімічна стабільність** також є важливою складовою для наносуспензій. Як правило, наносуспензії готують у дисперсійному середовищі води або суміші води, хоча в деяких процесах використовуються і неводні середовища [54]. Таким чином, хімічні реакції, такі як гідроліз і окислення, є серйозними проблемами при розробці складу наносуспензій і обмежують їх хімічну стабільність [55]. Однак наносуспензії

також представляють собою потенційний підхід для покращення хімічної стабільності, наприклад, хімічно лабільних лікарських речовин, оскільки кінцевий твердий і концентрований стан виробленої речовини може захистити лікарський засіб від окислення, фотолізу, гідролізу та інших впливів.

Майбутні перспективи. Таким чином, стабільність наносуспензій є дуже важливим і критичним аспектом збереження їх унікальних фізико-хімічних властивостей. Незважаючи на те, що технології виготовлення і зберігання наносуспензій активно вивчалася в останні роки, їх застосування, наприклад, у медицині і фармацевтиці було обмеженим, насамперед через проблеми стабільності. Багато факторів, які впливають на стабільність наносуспензії, ще належить визначити. Наносуспензії та мікросуспензії (суспензії мікроскопічних частинок з розмірами меншими 0,5 мм) мають певну схожість. Таким чином, було б корисно застосувати знання про підвищення стабільності мікросуспензій, наприклад, суспензій біологічних клітин, для покращення стабільності наносуспензій, наприклад, зменшити різницю в щільності частинок і рідини та збільшити в'язкість. Встановлення рекомендацій щодо використання стабілізаторів теж важливе для подальшого розвитку технології наносуспензій. Результуюча фізична стабільність наносуспензій також важлива, оскільки необоротна агрегація погіршить потенційні переваги наносуспензій, такі як підвищена швидкість розчинення та розчинність при насиченні. Тому стабілізатори відіграють вирішальну роль у формуванні, стабільності та загальних характеристиках наносуспензій. Існує два підходи до розробки стабілізаторів. По-перше, це визначити більше правил використання доступних на даний момент стабілізаторів. Попередні дослідження наносуспензійних стабілізаторів були розрізненими і систематично не вивчали їх характеристики. Другий підхід полягає в розробці більш придатних і адаптованих нових стабілізаторів, таких як біосумісні полімери амінокислот, для приготування наносуспензій. Більшість релевантних досліджень наносуспензій зосереджено насамперед на ефективності методів приготування, швидкості розчинення, фармакокінетиці та фармакодинаміці. Таким чином, вплив фізико-хімічних і акустико-механічних підходів до підвищення стабільності наносуспензій має бути детальніше вивчений за допомогою експериментів і, можливо, використанні штучного інтелекту за умовою накопичення достатньої бази даних для його навчання.

Висновки. Таким чином, незважаючи на значні успіхи сучасних нанотехнологій у виготовленні, стабілізації і використанні наносуспензій в техніці, виробництві, повсякденному цивільному житті і медицині, наносуспензії під час зберігання і використання демонструють процеси старіння. В результаті нанорідини втрачають свої унікальні механічні, термічні електричні, магнітні, оптичні та інші фізико-хімічні властивості. Головними механізмами цих процесів є термодинамічна нестабільність колоїд-

них систем, внаслідок якої наночастинки агрегують, осідають і утворюють порівняно великі тверді утворення (солідіфікація) у вигляді кристалів. Важливою є також хімічна взаємодія попередньо стабілізованих частинок. Для запобігання цим процесам краще використовувати не один, а кілька методів, які демонструють синергію: хімічну обробку стабілізаторами, механічний вплив (вібрації), акустична обробка (електромагнітне випромінювання в діапазоні ультразвукових частот) та інші.

Список літератури:

1. Das S.K., Choi S.U., Yu W., Pradeep T. *Nanofluids: Science and Technology*. Wiley. 2007. 416 p.
2. *Hybrid Nanofluids. Preparation, Characterization and Applications*. Ed. by Z. Said. Elsevier. 2022. doi:10.1016/C2020-0-02159-6
3. Kizilova N. Multidisciplinary Approaches in Cancer Diagnosis and Treatment: Towards Patient-Specific Predictive Oncology. *Acta Scientific Cancer Biology*. 2019. Vol. 3. P. 1–2.
4. Kizilova N. *Electromagnetic Properties of Blood and Its Interaction with Electromagnetic Fields*. In: *Advances in Medicine and Biology*. Vol. 137. Ed. by L.V. Berhardt. NOVA Sci. Publ. 2019. pp. 1–74.
5. Wang Y., Zheng Y., Zhang L., Wang Q., Zhang D. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *Journal of Control Release*. 2013. Vol. 172. pp.1126–1141. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.08.006
6. Rabinow B.E. Nanosuspensions in drug delivery. *Nature Review of Drug Discovery*. 2014. Vol. 3. pp. 785–796. <https://doi.org/10.1038/nrd1494>
7. Ostwald W. Über die vermeintliche Isomerie des roten und gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung fester Körper. *Z. Phys. Chem.* 1900. Vol. 34. P.495. <https://doi.org/10.1515/zpch-1900-3431>
8. Ghosh I., Bose S., Vippagunta R., Harmon F. Nanosuspension for improving the bioavailability of a poorly soluble drug and screening of stabilizing agents to inhibit crystal growth. *International Journal of Pharmacy*. 2011. Vol. 409. pp. 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.051>
9. Ghosh I., Schenck D., Bose S., Ruegger C. Optimization of formulation and process parameters for the production of nanosuspension by wet media milling technique: effect of vitamin E TPGS and nanocrystal particle size on oral absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 47. pp. 718–728. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.08.011>
10. Gao Y.A., Qian S.A., Zhang J.J. Physicochemical and pharmacokinetic characterization of a spray-dried cefpodoxime proxetil nanosuspension. *Chemical Pharmacia Bulletin*. 2010. Vol. 58. pp. 912–917. DOI: 10.1248/cpb.58.912
11. Nasser M.S., Twaiq F.A., Onaizi S.A. Effect of polyelectrolytes on the degree of flocculation of paper-making suspensions. *Separation and Purification Technology*. 2013. Vol. 103. pp. 43–52. DOI: 10.1016/j.seppur.2012.10.024
12. Barany S., Szepesszentgyorgyi A. Flocculation of cellular suspensions by polyelectrolytes. *Advances in Colloid Interface Sciences*. 2004. Vol. 111. pp. 117–129. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2004.07.003>
13. Van Eerdenbrugh B., Stuyven B., Froyen L., Van Humbeeck J., Martens J.A., Augustijns P., Van den Mooter G. Downscaling drug nanosuspension production: processing aspects and physicochemical characterization. *AAPS PharmSciTech*. 2010. Vol. 10. pp. 44–53. DOI: 10.1208/s12249-008-9170-5
14. Verma S., Kumar S., Gokhale R., Burgess D.J. Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011. Vol. 406. pp. 145–152. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.027
15. Singare D.S., Marella S., Gowthamrajan K., Kulkarni G.T., Vooturi R., Rao P.S. Optimization of formulation and process variable of nanosuspension: an industrial perspective. *International Journal of Pharmacology*. 2010. Vol. 402. pp. 213–220. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.09.041
16. Van Eerdenbrugh B., Froyen L., Van Humbeeck J., Martens J.A., Augustijns P., Van Den Mooter G. Alternative matrix formers for nanosuspension solidification: dissolution performance and X-ray microanalysis as an evaluation tool for powder dispersion. *European Journal of Pharmacology Sciences*. 2008. Vol. 35. pp. 344–353. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.08.003
17. Kayaert P., Van den Mooter G. Is the amorphous fraction of a dried nanosuspension caused by milling or by drying? A case study with naproxen and cinnarizine. *European Journal of Pharmacology and Biopharmacology*. 2012. Vol. 81. pp. 650–656. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.04.020

18. Wu L.B., Zhang J., Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011. Vol. 63. pp. 456–469. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.001>
19. Dodiya S.S., Chavhan S.S., Sawant K.K., Korde A.G. Solid lipid nanoparticles and nanosuspension formulation of saquinavir: preparation, characterization, pharmacokinetics and biodistribution studies. *Journal of Microencapsulation*. 2011. Vol. 28. pp. 515–527. DOI: 10.3109/02652048.2011.590612

Batyuk L.V., Kizilova N.M. DEVELOPMENT, PREPARATION AND QUALITY CONTROL OF MICRO/NANOSUSPENSIONS: TECHNOLOGY OVERVIEW AND PERSPECTIVES

The results of a systematic review of the literature on methods of obtaining, using, and quality control of nanosuspensions for the needs of industry, medicine, and everyday civilian life, namely for multi-purpose surface treatment, non-freezing paints for walls of increased resistance, self-cleaning surfaces, lubrication of friction surfaces, absorption of solar radiation, targeted delivery of drugs to cells and tissues, and many others are presented. The types of nanoparticles and basic liquids for the production of nanosuspensions, methods of obtaining nanoparticles and methods of stabilization of nanosuspensions to prevent sticking and sedimentation of particles, which is defined as aging of suspensions are given. The unique properties of nanoparticles, which differ from the properties of the same materials in the bulk material, are reviewed, namely, high adhesiveness and mechanical strength, high thermal and electrical conductivity, as well as magnetic properties of nanoparticles of non-magnetic materials. Based on the analysis of the literature of the last decades, data on the mechanisms of the loss of unique physicochemical properties of the nanoparticles in nanosuspensions due to the ripening/aging are systematized. The following mechanisms of aging are analyzed: the formation of aggregates, their sedimentation and solidification/crystallization. An overview of approaches to updating the physico-chemical and medical-biological properties of nanofluids is given. Treatment of suspensions with electromagnetic fields of ultrasonic ranges with frequencies >20 kHz (ultrasonic homogenization) and chemical treatment of surfaces can be indicated as the most effective and cheap. Both technologies can be used for macrosuspensions with particle diameters >0.5 mm, and for suspensions of microparticles and nanoparticles.

Key words: nanoparticles, nanosuspensions, aggregation, suspension instability, surfactants.