

CHANGE IN THE GRANULOMETRICAL COMPOSITION OF SUSPENSIONS OF MEDICINAL AND COSMETIC PRODUCTS DURING PROCESSING IN A BEAD MILL

K. Hrininh, M. Desyk

National University of Food Technologies

Key words:

*Granulometric
Particle
Grinding
Beads
Mill
Suspension*

Article history:

Received 03.07.2022
Received in revised form
19.07.2022
Accepted 13.08.2022

Corresponding author:

K. Hrininh
E-mail:
neackriss@gmail.com

ABSTRACT

The main task of the ultrafine grinding process is reducing the size of solid phase particles in microheterogeneous systems. However, in connection with the rapid development of the pharmaceutical, cosmetic, ceramic and other industries, this condition is not enough, it is also necessary to ensure a uniform distribution of particles by size within the required range.

It is studied the change in the particle size composition of medical and cosmetic suspensions during processing in a bead mill. Suspensions according to two recipes were ground on an experimental unit — a laboratory bead mill of periodic action. Suspensions based on castor refined oil Ph. Eur. and iron oxide pigment "Red 120" were chosen as model samples. The change in particle size composition and the degree of grinding were researched by light microscopy using a digital monocular camera.

A curve of the degree of grinding during grinding shows that the compositions of the suspensions within the studied range are actively grinded. The resulting particle size distribution diagrams illustrate the dynamics of the formation of a monodisperse system.

The curve of the degree of grinding and the size distribution diagrams demonstrates that suspensions with a higher content of the solid phase are crushed more intensively and have a more pronounced monodispersity. It can be concluded that for the production of medicinal and cosmetic products it is advisable to use formulations of suspensions which have a higher concentration of the solid phase in their composition.

The obtained results of studies on changes in the granulometric composition of suspensions allow monitoring and adjusting the necessary parameters of the ultrafine grinding process to achieve the required product quality.

ЗМІНА ГРАНУЛОМЕТРИЧНОГО СКЛАДУ СУСПЕНЗІЙ ЛІКАРСЬКИХ І КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПІД ЧАС ОБРОБЛЕННЯ У БІСЕРНОМУ МЛИНІ

К. Р. Грінінг, М. Г. Десик

Національний університет харчових технологій

Основним завданням процесу надтонкого подрібнення є зменшення розміру частинок твердої фази у мікрогетерогенних системах. Однак через бурхливий розвиток фармацевтичної, косметичної, керамічної та інших галузей промисловості цієї умови недостатньо, необхідно також забезпечувати рівномірний розподіл частинок за розмірами в межах потрібного діапазону.

Досліджено зміну гранулометричного складу суспензій лікарських і косметичних засобів під час оброблення у бісерному млині. Суспензії за двома рецептурами подрібнювали на експериментальному стенді — лабораторному бісерному млині періодичної дії. Як модельні тіла було обрано суспензії на основі рицинової олії рафінованої Ph. Eur. та пігменту залізоокисного «Червоний 120». Зміну гранулометричного складу та ступінь перетиру досліджували методом світлової мікроскопії з використанням цифрової монокулярної камери.

Побудовано криву ступеня перетиру під час подрібнення, яка свідчить, що композиції суспензій у межах досліджуваного діапазону активно подрібнюються. Отримані діаграми розподілу розмірів частинок ілюструють динаміку утворення монодисперсної системи.

Крива ступеня перетиру та діаграми розподілу розмірів демонструють, що суспензії з більшим вмістом твердої фази подрібнюються більш інтенсивно та мають більш виражену монодисперсність. Відповідно, для виробництва лікарських і косметичних засобів доцільно застосовувати рецептури суспензій, які мають більшу концентрацію твердої фази у своєму складі.

Отримані результати досліджень зміни гранулометричного складу суспензій дають змогу відслідковувати та коригувати необхідні параметри процесу надтонкого подрібнення для досягнення необхідної якості продукту.

Ключові слова: *гранулометричний склад, частинка, подрібнення, бісер, млин, суспензія.*

Постановка проблеми. Розвиток фармацевтичної індустрії у напрямку розробки та впровадження найбільш ефективних і безпечних лікарських препаратів є пріоритетним напрямком для багатьох провідних країн світу і найвідоміших фармакологічних компаній (Доровський, 2014; Ivanov et al., 2021). Вимоги до якості фармацевтичної, косметичної, керамічної та інших галузей промисловості призвели до збільшення попиту на все більш і більш дрібні компоненти твердої фази засобу з жорсткішими характеристиками не тільки за середнім діаметром частинок, але й розкиданням розподілу частинок за розмірами (Varinot, Verthiaux, & Dodds, 1993).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Процес надтонкого подрібнен-

ня — складний і високоенергетичний процес, основним завданням якого є зменшення розміру частинок твердої фази у мікрогетерогенних системах, таких як суспензії, емульсії, порошки тощо, який потребує більш глибокого дослідження (Ogonowski, Wołosiewicz-Głab, Ogonowski, Foszcz, & Pawełczyk, 2018).

Varinot та ін. (Varinot, Berthiaux, & Dodds, 1993) проводили дослідження впливу робочих параметрів швидкості мішалки, концентрації твердих частинок, діаметра гранул на гранулометричний склад продукту, отриманого у вологому тонкодисперсному водному розчині.

Результати дослідження показали, що робочі параметри (швидкість мішалки, концентрація твердих частинок у суспензії, діаметр кульок) більшою мірою впливають на контроль середнього діаметра продукту, що отримується під час мокрого тонкого подрібнення в бісерному млині, але не дають змоги контролювати розподілення розміру продукту (Varinot, Berthiaux, & Dodds, 1993).

Flach та ін. (Flach et al., 2019) досліджували оптимізацію процесів мокрого подрібнення волокнистих рослинних матеріалів. Показано, як зменшується розмір частинок, тенденція до повторної агломерації (злипання) та стабільність суспензії визначає питому енергію, час перебування, температуру та наявність поверхнево-активних речовин під час процесу подрібнення. Було виявлено, що застосований процес мокрого подрібнення визначає стабільність частинок суспензій протягом подальшої переробки, роблячи процес подрібнення основною операцією блоку щодо продуктивності та рецептури харчових та інших продуктів, що містять мікронізовані частинки (Flach et al., 2019).

Jimbo та ін. (Jimbo et al., 1992) демонструють, що за будь-якого процесу подрібнення існує граничний розмір, нижче якого неможливо перейти. Під час сухого подрібнення ця межа оцінюється приблизно 1 мкм, тоді як під час мокрого подрібнення, зазвичай, вважається, що його можна знизити приблизно до 0,1 мкм. Нижче цього розміру необхідно вдаватися до хімічних або фізико-хімічних методів подрібнення твердих тіл (Ogonowski, Wołosiewicz-Głab, Ogonowski, Foszcz, & Pawełczyk, 2018).

Метод визначення розміру частинок за ISO 1524 не надає можливості отримати повний гранулометричний склад суспензії, адже цей метод заснований на вимірюванні ступеня перегіру — це показник, що характеризує розмір найбільших твердих частинок пігментованих лакофарбових матеріалів, диспергованих пігментів і наповнювачів за допомогою гріндометра.

У зв'язку з тим, що досліджений матеріал являє собою мікрогетерогенну систему (суспензію), дослідження проводили за допомогою світлової мікроскопії.

Немає чітко встановленої норми мінімального чи максимального розміру частинки твердої фази суспензії для фармацевтичних та/чи косметичних продуктів. У документі Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products та ISO 1524:2020 Paints, varnishes and printing inks — Determination of fineness of grind зазначено, що поверхня декоративної косметики має бути гладкою, однорідною, рівномірно забарвленою або незабарвленою, а покрив рівний та рівномірний, без крупинок. У свою чергу, the 8th Edition of the European Pharmacopoeia теж не зазначає норми розміру частинок фармацевтичних продуктів. У науковій літературі вказано, що суспензії, які складаються з твердих мікрочастинок лікарського засобу, можуть

значно покращити дію фармацевтичних препаратів *in vitro* та *in vivo*, включаючи підвищення насичення розчинності та швидкості розчинення, перорального всмоктування, покращення пероральної біодоступності нерозчинних у воді лікарських засобів тощо (Li et al., 2019; Pazesh, Grasjo, Berggren, & Alderborn, 2017; Skrotska, Kharchenko, Laziuka, Marynin, & Kharchuk, 2021; Avramia, & Amariei, 2022).

Зважаючи на вищезазначене, розглянемо розподіл частинок в межах від 0 до 5 мкм як умовно максимально допустимий розмір частинки твердої фази у суспензії.

Мета дослідження: визначити зміни в гранулометричному складі суспензій лікарських і косметичних засобів під час оброблення в бісерному млині.

Матеріали і методи. Проведено експериментальні дослідження зміни гранулометричного складу суспензій лікарських і косметичних засобів під час оброблення у бісерному млині (Hrininh, Gubenia, & Chepelyuk, 2021). Подрібнення проводили на експериментальному бісерному млині періодичної дії (рис. 1), вимірювали витрати питомої та теплової енергії під час подрібнення та відбирали проби для дослідження гранулометричного складу суспензії.

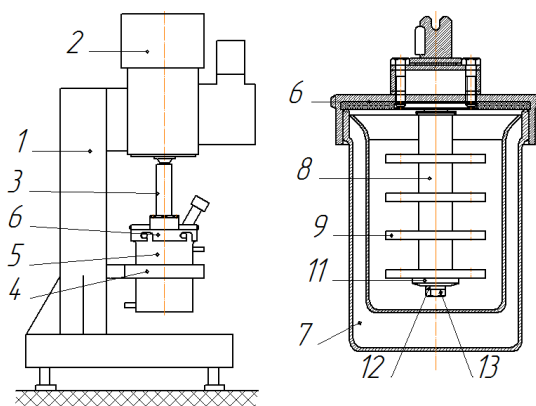


Рис. 1. Експериментальний стенд "Бісерний млин лабораторний" (Hrininh, Gubenia, & Chepelyuk, 2021): 1 — станина; 2 — асинхронний двигун; 3 — вал двигуна; 4 — хомут; 5 — робочий стакан; 6 — кришка; 7 — сорочка охолодження; 8 — вал; 9 — диски; 10 — шпонка; 11 — шайба; 12 — шайба Гровера; 13 — болт

Експериментальний стенд "Бісерний млин лабораторний" складається зі станини 1, асинхронного двигуна 2, валу двигуна 3, до якого під'єднується робочий стакан 5 з кришкою 6, закріплюється хомутом 4. Асинхронний двигун 2 потужністю 0,37 кВт працює під напругою 380 В, має ККД 71,2% та максимальну частоту обертів 1350 об/хв.

Робочий стакан 5 оснащений сорочкою охолодження 7, а також патрубками водопостачання та водовідведення, через які циркулює холодоносій (вода) від центрального водопостачання через трубки, що з'єднуються з патрубками хомутами (Hrininh, Gubenia, & Chepelyuk, 2021).

Кришка стакана 6 оснащена валом 8, на якому закріплені диски 9 за допомогою шпонкового з'єднання 10 (Hrininh, Gubenia, & Chepelyuk, 2021). Диски

мають 4 симетрично розташовані отвори. Закріплюється вся конструкція шайбою 11, шайбою Гровера 12 та болтом 13. Вал 8 з дисками 9 (робочий орган) кріпиться до кришки стакану через підшипниковий вузол та з'єднаний з валом двигуна 3 через шпонкове з'єднання (рис. 1). Кришка оснащена пробовідбірником із ситовим патроном, який загвинчується на різьбу. Робочі тіла — бісер зі скла із середнім діаметром 1,87 мм (Hrininh, Gubenia, & Cherelyuk, 2021).

Дослідження зміни гранулометричного складу проводилося за допомогою світлової мікроскопії.

Світловий мікроскоп монокулярний ULABXSP-128M обладнаний ахроматичною оптикою з чотирма окулярами (4X, 10X, 40X та 90X) і застосовується для наукових досліджень. Тубус монокулярний, довжиною 160 мм, здатний обертатися на 360°. Конденсор Аббе з ірисовою діафрагмою, закриття або відкриття якої здійснюється обертанням кільця, та числовою апертурою $N.A. = 1,25$, що відповідає числовій апертурі 100X об'єктиву. Предметний столик подвійний механічний площею 110×126 мм та площею переміщення зразка 60×32 мм. Апарат оснащений механізмами попереднього і точного фокусування з двосторонніми коаксіальними регуляторами. Мікроскоп оснащений галогенною лампою 6 В 20 Вт з регулюванням освітлення для підсвічування зразка.

У мікроскоп замість штатного окуляра була встановлена цифрова окулярна камера Mikr Okular Full HD, яка дає змогу виводити зображення на монітор персонального комп'ютера, фотографувати та знімати відеоролики. Камера має максимальну роздільну здатність 1920×1080 (Full HD), вбудований УФ/ІЧ-фільтр, світлосильний CMOS-сенсор, який дає змогу знімати з роздільною здатністю Full HD.

Аналіз отриманих фото досліджуваних зразків відбувався за допомогою програмного забезпечення ImageJ (Rueden et al., 2017).

ImageJ — програма, що вільно розповсюджується, призначена для аналізу та обробки зображень (Rueden et al., 2017). Вона написана мовою Java та створена командою розробників із National Institutes of Health. Поширюється без ліцензійних обмежень як суспільне надбання.

Для проведення дослідження зміни гранулометричного складу як модельні тіла було обрано суспензії на основі рицинової олії рафінованої Ph. Eur. від виробника Gustav Heess (сертифікат якості від 11.12.2020) та пігменту залізоокисного «Червоний 120» від виробника РЕАТЕКС (сертифікат якості від 2021 р.). Використання рицинової олії як компонента модельного тіла обумовлено тим, що вона входить у склад багатьох кремів, мазей і багатьох косметичних продуктів декоративного та доглядового призначення як складова речовина. Пігмент залізоокисний «Червоний 120» був обраний як замітник наповнювачів м'яких лікарських засобів, таких як тальк, діоксид титану та інших порошкоподібних матеріалів. За рахунок низької собівартості, високої покривної здатності, термостійкості, широкого спектра використання та кольорометричного ефекту цей продукт оптимально підходить для дослідницьких цілей.

Для кожної композиції необхідно робити окремі зразки. Підготовка проб суспензій відбувалася за такими рецептурами:

- композиція 1 : 60% рицинової олії та 40% пігменту залізоокисного «Червоний 120»;

- композиція 2: 80% рицинової олії та 20% пігменту залізоокисного «Червоний 120».

Після взяття необхідної кількості досліджуваного матеріалу кожні 5 хв запускали лабораторний стенд далі. Після закінчення часу проведення дослідження (45 хв) отримані проби суспензії піддавалися аналізу.

Підрахунок частинок твердої фази суспензії проводять на всій поверхні мазка, пересуваючи предметне скло меандрами. Кожне поле зору фотографується за допомогою окулярної камери з розширенням 1920×1080 (Full HD). Рахують усі частинки, що підряд зустрічаються в полі зору.

Отримані фотографії піддавали контрастному забарвленню. Отримували площу кожної частинки, обводючи її краї (програма рахує площу та показує довжину кола частинки). Далі розраховували діаметр кожної частинки.

Приймалося, що кожна частинка має округлу форму. Тоді:

$$d = 2\sqrt{S/\pi}, \quad (1)$$

де d — діаметр частинки твердої фази суспензії, мкм; S — площа частинки твердої фази суспензії, мкм².

Отримані результати розподіляють в окремі класи з урахуванням величини частинок твердої фази суспензії та зображують діаграму розподілу частинок суспензії за розмірами (Jankovic, 2003).

Результати і обговорення. Отримані дані дають змогу побудувати криві ступеня перетиру (рис. 2). На початку процесу подрібнення тверда фаза суспензії містить у собі широкий діапазон розмірів частинок і скупчення агломератів, де найбільший діаметр дорівнює 120,63 мкм в композиції 1 та 125,94 мкм в композиції 2. Найбільш інтенсивне подрібнення відбувається в перші 4 хв процесу. Найбільший діаметр частинки після 45 хв подрібнення становить 7,42 мкм у композиції 1.

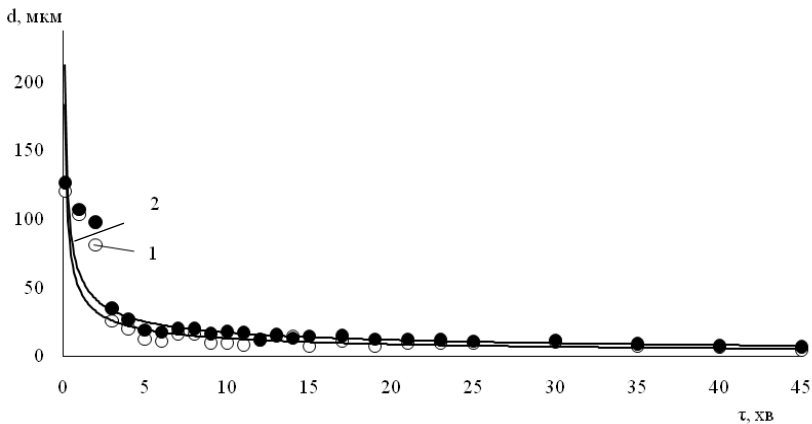


Рис. 2. Ступінь перетиру (розмір найбільшої частинки суспензії) композиції 1 (60/40%) (1) та композиції 2 (80/20%) (2)

У результаті математичного опрацювання експериментальних даних отримано рівняння залежності ступеня перетиру композиції 1 (d_1) та композиції 2 (d_2) від тривалості подрібнення (τ) в лабораторному бісерному млині:

$$d_1 = 48,872\tau^{-0,574}; \quad (2)$$

$$d_2 = 60,577\tau^{-0,545}, \quad (3)$$

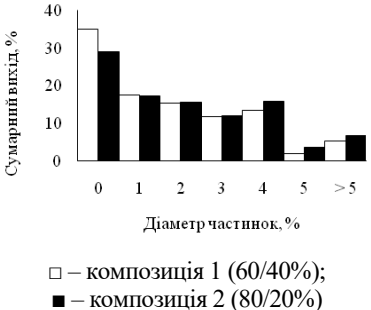
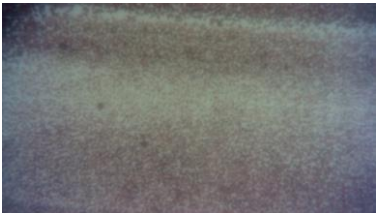
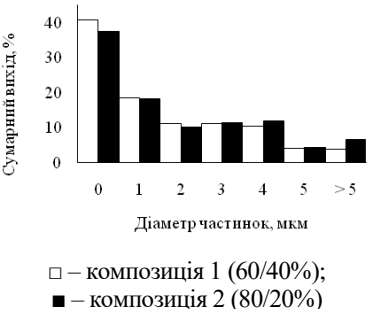
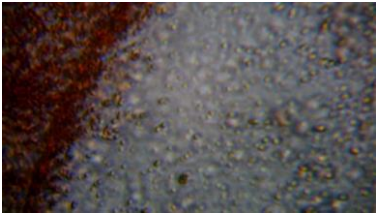
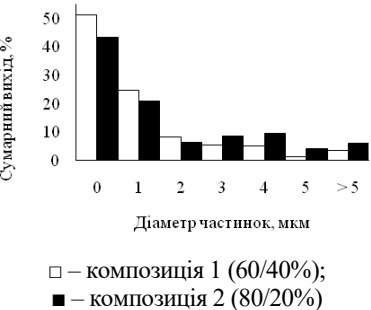
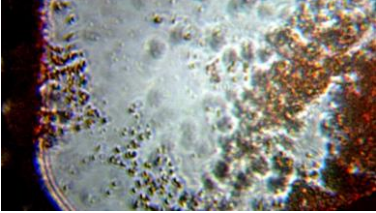
де τ – тривалість процесу подрібнення, хв.

Протягом процесу подрібнення відбувається інтенсивне зменшення розмірів частинок твердої фази суспензій і, відповідно, їхній перерозподіл за класами розмірів. Отримані експериментальні дані дають змогу побудувати серію діаграм розподілу частинок суспензії за класами розмірів у межах досліджуваного часового діапазону для обох композицій (див. табл.).

Таблиця. Розподіл розмірів частинок протягом часу подрібнення у лабораторному бісерному млині

Час, хв	Діаграма розподілу розмірів	Фото
1	2	3
0	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 100 разів</p>
5	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 100 разів</p>
10	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 100 разів</p>

1	2	3
15	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 100 разів</p>
20	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 100 разів</p>
25	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 400 разів</p>
30	<p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	<p>Збільшення у 400 разів</p>

1	2	3
35	 <p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	 <p>Збільшення у 400 разів</p>
40	 <p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	 <p>Збільшення у 900 разів</p>
45	 <p>Сумарний вихід, %</p> <p>Діаметр частинок, мкм</p> <p>□ – композиція 1 (60/40%); ■ – композиція 2 (80/20%)</p>	 <p>Збільшення у 900 разів</p>

Серія діаграм демонструє активний перерозподіл частинок твердої фази обох композицій у досліджуваному діапазоні розмірів та ілюструє динаміку утворення монодисперсної системи з розмірами частинок менше 1 мкм. Це пояснюється тим, що маленькі первинні частинки твердої фази спочатку знаходяться у вигляді агломератів або агрегатів, а в процесі подрібнення відбувалася ініційована руйнація для зменшення їх розміру (Mende, & Rapp, 2014).

Композиція 1, яка має більший вміст твердих часточок (40% пігменту залізоокисного «Червоний 120»), подрібнюється більш інтенсивно. Відповідно, що для виробництва лікарських і косметичних засобів доцільно застосовувати рецептури суспензій, які мають більшу концентрацію твердої фази в своєму складі.

Так, перед початком подрібнення (0 хв) присутні яскраво виражені агломерати та скупчення частинок твердої фази суспензії, які займають більше 40% від загального вмісту частинок в суспензії в обох композиціях. На практиці використання таких суспензій у виробництві косметичних чи лікарських засобів є недоречним, адже великі частинки пошкодять шкіру або слизові оболонки, а фармакологічний ефект буде мінімальним (Li et al., 2019).

Схожі дослідження проводили Jankovic (Jankovic, 2003), Pazesh (Pazesh, Grasjo, Berggren, & Alderborn, 2017) та інші, але використовували інші модельні тіла, як рідку фазу використовували воду (Pazesh, Grasjo, Berggren, & Alderborn, 2017; Jankovic, 2003), суміш води з поверхнево-активними речовинами або стабілізаторами (Li et al., 2019) та інші розчинники, а тверда фаза — моногідрат α -лактози (Pazesh, Grasjo, Berggren, & Alderborn, 2017), пробукол (Li et al., 2019), мінерали (Jankovic, 2003) тощо.

Jankovic (Jankovic, 2003) вивчав використання різних типів бісерних млинів. Змінні, що аналізувалися: швидкість мішалки, тип і розмір робочих тіл, вміст твердих частинок суспензії, а також розмір порції подачі продукту. Було виявлено, що характеристики робочих тіл (розмір, щільність, форма), швидкість млина та властивості суспензії (розмір завантаження та продукту, щільність і твердість суспензії) суттєво впливають на процес подрібнення.

Pazesh (Pazesh, Grasjo, Berggren, & Alderborn, 2017) досліджував взаємозв'язок між подрібненням і аморфізацією частинок моногідрату α -лактози під час подрібнення за різних умов, включаючи співвідношення маси кульки до порошку, час подрібнення та діаметр кульки. Результати показали, що збільшене співвідношення маси кульки до порошку під час помелу збільшило як швидкість подрібнення, так і швидкість аморфізації. Через задане співвідношення маси кульки до порошку діаметр кульки впливав на ступінь видимого аморфного вмісту частинок, тоді як діаметр частинок залишався незмінним.

Отримані результати досліджень розподілу частинок суспензії за класами розмірів дає змогу відслідковувати та коригувати необхідні параметри процесу надтонкого подрібнення для досягнення необхідної якості продукту.

Висновки

Експериментальні дослідження зміни гранулометричного складу суспензій та аналіз отриманих результатів свідчить, що композиції суспензій у межах досліджуваного діапазону активно подрібнюються та перерозподіляються протягом усього часового проміжку вимірювань.

Отримана крива ступеня перетиру під час подрібнення демонструє активне зменшення розміру частинок в перші 4 хв процесу. Крива ступеня перетиру та діаграми розподілу розмірів демонструють, що суспензії з більшим вмістом твердої фази подрібнюються більш інтенсивно, ніж суспензії з меншим вмістом твердої фази.

Отримані результати досліджень розподілу частинок суспензії за класами розмірів дають змогу відслідковувати та коригувати необхідні параметри процесу надтонкого подрібнення для досягнення необхідної якості продукту, а також використовувати для імітаційного моделювання процесу в бісерних млинах.

Відповідно, для виробництва лікарських і косметичних засобів доцільно за-

стосовувати рецептури суспензій, які мають більшу концентрацію твердої фази у своєму складі.

Література

Доровський, О. В. (2014). Світовий фармацевтичний ринок: структура, тенденції розвитку, точки зростання. *Науковий вісник Херсонського державного університету*, 9—1(3), 34—38.

Avramia, I., Amariei, S. (2022). A Simple and Efficient Mechanical Cell Disruption Method Using Glass Beads to Extract β -Glucans from Spent Brewer's Yeast. *Applied Sciences*, 12(2), 648. <https://doi.org/10.3390/app12020648>.

Flach, F., Fries, L., Kammerhofer, J., Hasselbach, J., Finke, B., Schilde, C., Palzer, S., Heinrich, S., Kwade, A. (2019). Optimization of aqueous microgrinding processes for fibrous plant materials. *Advanced Powder Technology*, 30 (11), 2823—2831. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.08.029>.

Hrininh, K., Gubenia, O., Chepelyuk, O. (2021). Energy parameters of the process of ultrafine grinding of medical and cosmetic components in the bead mill. *Proceedings of University of Ruse*, 60 (10.2), 14—19.

Ivanov, V., Shevchenko, O., Marynin, A., Stabnikov, V., Gubenia, O., Stabnikova, O., Shevchenko, A., Gavva, O. & Saliuk, A. (2021). Trends and expected benefits of the breaking edge food technologies in 2021—2030. *Ukrainian Food Journal*, 10(1), 7—36. <https://doi.org/10.24263/2304-974X-2021-10-1-3>.

Jankovic, A. (2003). Variables affecting the fine grinding of minerals using stirred mills. *Minerals Engineering*, 16 (4), 337—345. [https://doi.org/10.1016/S0892-6875\(03\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S0892-6875(03)00007-4).

Jimbo, G. (1992). Chemical Engineering Analysis of Fine Grinding Phenomenon and Process. *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 25 (2), 117—127. <https://doi.org/10.1252/jcej.25.117>.

Li, F., Wang, L., Yang, Y., Li, J., Liu, D., Zhang, S., Wang, W., Xu, H. (2019). Improved dissolution and oral absorption by co-grinding active drug probucol and ternary stabilizers mixtures with planetary beads-milling method. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, 14(6). 649—657. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.12.001>.

Mende, S., Rappl, M. (2014). Mill performance matched to the task. Throughput enhanced by optimising cooling and disc configuration. *European Coatings Journal*, 12, 88—91.

Ogonowski, S., Wołosiewicz-Głab, M., Ogonowski, Z., Foszcz, D., Pawełczyk, M. (2018). Comparison of Wet and Dry Grinding in Electromagnetic Mill. *Minerals*, 8, 138. <https://doi.org/10.3390/min8040138>.

Pazesh, S., Grasjo, J., Berggren, J., Alderborn, G. (2017). Comminution-amorphisation relationships during ball milling of lactose at different milling conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, 528, 215—227. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.043>.

Rueden, C. T., Schindelin, J., Hiner, M. C., De Zonia, B. E., Walter, A. E., Arena, E. T., & Eliceiri, K. W. (2017). ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data. *BMC Bioinformatics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1934-z>.

Skrotska, O., Kharchenko, Y., Laziuka, Y., Marynin, A., Kharchuk, M. (2021). Biosynthesis and characteristics of silver nanoparticles obtained using *Saccharomyces cerevisiae* M437. *Ukrainian Food Journal*, 10(3), 615—631. <https://doi.org/10.24263/2304-974X-2021-10-3-14>.

Varinot, C., Berthiaux, H., Dodds, J. (1993). Prediction of the product size distribution in associations of stirred bead mills. *Powder Technology*, 105(1—3), 228—236. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(99\)00142-4](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(99)00142-4).