

Nghiên cứu bào chế tiểu phân nano artemether với chất mang ethylcellulose

Nguyễn Thị Vinh, Nguyễn Ngọc Chiến*

Viện Công nghệ Dược phẩm Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

Artemether possesses various pharmacological properties including anticancer but poor solubility of artemether leads to poor bioavailability in the oral dosage forms. Nanoscale delivery carriers can increase the bioavailability of artemether. The objective of this study was to evaluate the influence of several factors of formulation and process parameters on physical characteristics of artemether - loaded ethylcellulose nanoparticles (ARTM-EC NPs) in order to optimize the formulation. ARTM-EC NPs were made by oil/water emulsion evaporation method. The formulated ARTM-EC NPs were near - spherical and approximately of 98 nm in diameter as determined by dynamic light scattering. In the environment of pH 5 and pH 7.4, the release of drug from ARTM-EC NPs was almost similar.

Keywords: Artemether, ethylcellulose, nanoparticles.

Đặt vấn đề

Artemether là dẫn chất methyl ether của dihydroartemisinin, bán tổng hợp từ artemisinin [1]. Hiện nay, ngoài tác dụng điều trị sốt rét, artemether đã được chứng minh có tác dụng chống ung thư mạnh, diệt sản hiệu quả [3, 5]. Artemether rất ít tan trong nước, sinh khả dụng thấp, do vậy, gây khó khăn trong việc bào chế các dạng thuốc [1]. Đã có nhiều nghiên cứu đưa ra các biện pháp làm giảm kích thước tiểu phân của artemether nhằm tăng độ tan, tăng sinh khả dụng của artemether như sử dụng hệ phân tán rắn, hệ tiểu phân nano, liposome [1, 2, 4]. Liposome và nano artemether không những cải thiện sinh khả dụng của dược chất mà còn tăng cường tác dụng của artemether trên khối u và giảm tác dụng không mong muốn của nó [2].

Ethyl cellulose (EC) là polyme có tính tương thích sinh học, độ tan không phụ thuộc vào pH, có khả năng kiểm soát giải phóng dược chất, phân hủy thành các sản phẩm không độc và dễ dàng được thải trừ nên rất thích hợp để thiết kế các dạng thuốc giải phóng kéo dài [6, 7]. Mục tiêu của nghiên cứu này là bào chế và đánh giá được một số tính chất lý hoá của tiểu phân nano artemether với chất mang EC.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Artemether (Sao Kim – Việt Nam), Ethocel Standard 7 Premium (EC) (Colorcon – Trung Quốc), Acrysol K140 (Ấn Độ), Tween 80 (Trung Quốc), Polyvinyl alcol (Singapore), Poloxamer 188 (Trung Quốc), natri lauryl sulfat (Singapore) và các hóa chất khác: Đạt tiêu chuẩn phân tích.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế tiểu phân nano ARTM-EC

Khuếch tán, nhũ hóa bốc hơi dung môi, cụ thể: Nhỏ từng giọt pha dầu (5 ml ethylacetat chứa artemether và EC) vào pha nước (dung dịch chất diện hoạt), tốc độ 2,0 ml/phút. Đồng nhất nhũ tương dầu/nước bằng máy siêu âm đầu dò (Sonics & Material, Hoa Kỳ) kết hợp khuấy từ, thời gian và công suất siêu âm thay đổi, nhiệt độ 0 - 5 °C; khuấy từ 5 - 6 giờ ở nhiệt độ phòng để loại dung môi.

Phương pháp đánh giá các đặc tính lý hóa của tiểu phân nano ARTM-EC

Kích thước tiểu phân trung bình (KTTP), chỉ số đa phân tán (PDI) và thế zeta (Z)

KTTP, PDI và Z được xác định trên thiết bị Zetasizer NanoZS90 (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Anh). Pha loãng hỗn dịch nano với một lượng nước cất thích hợp để tốc độ đếm tiểu phân (count rate) nằm trong khoảng 200 – 400 kcps. Điều kiện hệ số khúc xạ ánh sáng là 1,518, nhiệt độ đo là 25 °C, với độ nhớt của nước. Sử dụng cuvet nhựa (đối với KTTP và PDI) và cuvet nhựa có 2 lá điện cực

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Ngọc Chiến

Email: chiennn@hup.edu.vn

Ngày nhận: 24/6/2021

Ngày phản biện: 16/7/2021

Ngày duyệt bài: 25/10/2021

bằng đồng (đối với Z). Mỗi mẫu đo lặp lại 3 lần, lấy kết quả trung bình và tính SD.

Hiệu suất nano hóa và hàm lượng dược chất (DC) nano

Định lượng hàm lượng DC toàn phần: Hút chính xác 2 ml hỗn dịch nano bào chế được, cho vào bình định mức 20 ml, cho thêm methanol, siêu âm 15 phút cho hỗn dịch tan hết, bổ sung methanol đến vạch và lắc đều, thu được dung dịch toàn phần đồng nhất trong suốt. Hút 5 ml dịch trên cho vào bình định mức 10 ml, định mức bằng pha động vừa đủ. Lọc qua màng lọc 0,45 μm. Dịch lọc được đem đi định lượng bằng phương pháp **HPLC** với các điều kiện: Cột sắc kí: ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 250 mm,

5 μm); pha động: ACN và nước với tỷ lệ 62:38 (tt/tt); detector DAD, bước sóng 216 nm; tốc độ dòng: 1,5 ml/phút; thể tích tiêm mẫu: 50 μl; nhiệt độ ổn định cột: 30 °C. Sử dụng hệ thống **HPLC** Shimadzu (Nhật Bản).

Định lượng hàm lượng DC tự do: Hút chính xác 2 ml hỗn dịch nano, cho vào ống ly tâm có màng siêu lọc 10.000 Da, tiến hành ly tâm ở tốc độ 5.000 vòng/phút trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Lấy phần dịch lọc trong phía dưới màng siêu lọc và định lượng bằng phương pháp **HPLC** như trên. Hiệu suất nano hóa (EE) và hàm lượng dược chất nano (LC) được tính theo công thức sau:

$$EE (\%) = \frac{\text{Tổng lượng DC} - \text{DC tự do}}{\text{Tổng lượng DC}} \times 100 \%$$

$$LC (\%) = \frac{\text{Khối lượng DC nano trong tiểu phân}}{\text{Khối lượng tiểu phân}} \times 100 \%$$

Khả năng giải phóng in vitro

Hút chính xác 3 ml hỗn dịch nano, cho vào túi thẩm tích (14 kDa – Membrane Cel, Mỹ), kẹp chặt hai đầu, đặt túi vào ống ly tâm 50 ml chứa 40 ml dung dịch đệm phosphat pH 5 hoặc pH 7,4 có chứa 0,5% natri lauryl sulfat. Cho ống ly tâm vào thiết bị lắc điều nhiệt (KS125 Basic IKA Labortechnik, Anh), tốc độ lắc: 100 vòng/phút, nhiệt độ: 37 ± 0,5 °C. Sau từng thời điểm, hút chính xác 2 ml môi trường giải phóng và bổ sung chính xác 2 ml môi trường mới. Thay môi trường thử hòa tan sau mỗi 24 giờ. Xác định nồng độ DC trong các mẫu bằng phương pháp **HPLC** theo mô tả trên.

Đo phổ FT-IR

Đo phổ **FT-IR** của nguyên liệu các DC, EC 7, hỗn hợp vật lý (PM) (tỷ lệ artemether : EC = 1:3), nano ARTM-EC đã đông khô trên máy quang phổ hồng ngoại JASCO FT-IR 6700 (Nhật Bản) trong điều kiện độ ẩm dưới 60 %. Các mẫu được trộn với bột KBr tỷ lệ khối lượng khoảng 1:10 rồi ép thành viên. Quét phổ trong khoảng 4000 - 400 cm⁻¹, số lần quét là 16 lần, độ phân giải là 4 cm⁻¹. Hỗn dịch nano được đông khô sử dụng máy đông khô Christ Alpha 1-LD với các thông số sau: Tiền đông -70 °C trong 6 giờ; làm khô sơ cấp: Nâng nhiệt độ lên -15 °C, có hút chân không với tốc độ gia nhiệt 0,5 °C/ phút, giữ tại -15 °C trong 20 giờ; làm khô thứ cấp: Nâng nhiệt độ nhanh lên đến 30°C với tốc độ

gia nhiệt 0,25 °C/phút, giữ tại 30 °C trong vòng 8 giờ.

Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Mẫu đo: Artemether nguyên liệu, EC 7, hỗn hợp vật lý (tỷ lệ artemether : EC = 1:3), mẫu nano ARTM-EC đã được đông khô. Mẫu đo được đặt trong đĩa nhôm, nắp có đục 1 lỗ, khối lượng mẫu đo mỗi lần khoảng 3 – 6 mg. Các phân tích nhiệt được thực hiện với nhiệt độ trong khoảng 0 – 250 °C. Tốc độ gia nhiệt 10 °C /phút. Môi trường khí nitơ, lưu lượng khí 50 ml/ phút.

Đánh giá độ ổn định vật lý của hỗn dịch nano

Tiến hành xác định KTTT và PDI của các mẫu nano đựng trong ống nghiệm thủy tinh trong suốt, có đậy nắp kín trong 4 tuần ở điều kiện phòng thí nghiệm (25 – 35 °C) và nhiệt độ tủ lạnh (2 – 8 °C).

Kết quả nghiên cứu

Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của một số yếu tố công thức bào chế

Ảnh hưởng của tỷ lệ DC/polyme (kl/kl)

Tiến hành bào chế tiểu phân nano ARTM-EC, cố định các thành phần: Pha dầu (100 mg artemether, 5 ml ethylacetat), pha nước (50 ml dung dịch acrysol K140 1 %), thời gian siêu âm 7 phút, công suất siêu âm 97,5 W, thay đổi tỷ lệ polyme EC. Kết quả đặc tính vật lý của tiểu phân artemether được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả KTTP và PDI của các mẫu khảo sát tỉ lệ DC/polyme

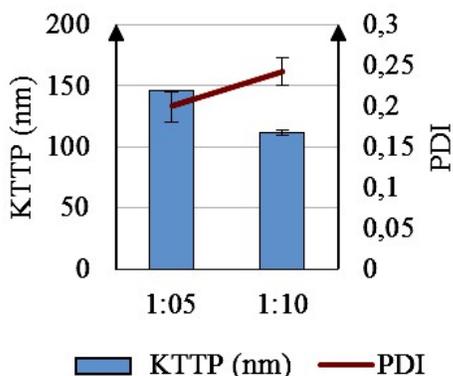
Công thức	Tỉ lệ DC/polyme	KTTP (nm)	PDI
CT1	1:1	Bị tụ lại	-
CT2	1:2	106,2 ± 2,4	0,288 ± 0,014
CT3	1:3	112,0 ± 2,1	0,242 ± 0,017
CT4	1:4	116,2 ± 0,7	0,261 ± 0,003
CT5	1:5	117,7 ± 1,6	0,260 ± 0,010

Bảng 1 cho thấy khi tăng tỉ lệ DC/polyme, KTTP và PDI của tiểu phân nano ARTM-EC thay đổi không nhiều. Tiểu phân nano trong CT1 bị tụ lại trong quá trình bào chế, tiểu phân nano trong CT2 bị tụ lại trong điều kiện bảo quản tủ lạnh sau 1 tuần. Các CT3, CT4, CT5 cho hỗn dịch ổn định 3 tuần trong điều kiện bảo quản tủ lạnh, KTTP và PDI tương đối gần nhau. Nhằm tối đa lượng DC trong tiểu phân nano, CT3 với tỉ lệ DC/polyme là 1:3 được lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo.

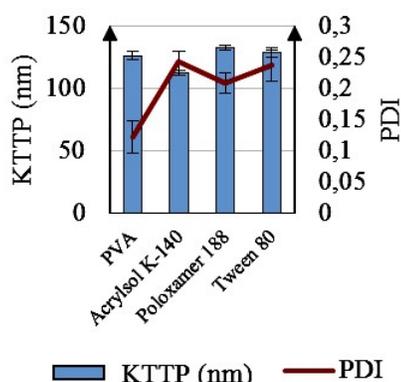
Ảnh hưởng của tỷ lệ pha dầu/pha nước

Tiến hành bào chế tiểu phân nano ARTM-EC theo công thức CT3, thay đổi tỉ lệ pha dầu/pha nước là 1:5, 1:10. Kết quả được trình bày ở hình 1.

Hình 1 cho thấy khi dùng tỉ lệ pha dầu/pha nước là 1:5 (CT6) thu được các tiểu phân có kích thước lớn hơn. Tăng tỉ lệ này lên 1:10 (CT3), KTTP thu được nhỏ hơn, đồng thời hệ ổn định trong 3 tuần ở điều kiện bảo quản tủ lạnh. Tỉ lệ pha dầu/pha nước là 1:10 được lựa chọn.



Hình 1. Ảnh hưởng của tỷ lệ pha dầu/pha nước (tt/tt) đến đặc tính vật lý tiểu phân nano ARTM-EC



Hình 2. Ảnh hưởng của loại chất điện hoạt đến đặc tính vật lý tiểu phân nano ARTM-EC

Ảnh hưởng của loại chất điện hoạt

Tiến hành bào chế tiểu phân nano ARTM-EC theo công thức CT3, thay đổi các chất điện hoạt khác nhau acrysol-K140, tween 80, PVA, poloxamer 188. Kết quả được trình bày ở hình 2.

Hình 2 cho thấy khi sử dụng với acrysol-K140 thì KTTP thu được nhỏ nhất. Đồng thời, quan sát các mẫu để trong tủ lạnh cho thấy các CT sử dụng tween 80, PVA và poloxamer 188

có hiện tượng kết tụ và sa lắng, trong khi mẫu sử dụng acrysol K140 thì không thấy có hiện tượng này. Vì vậy, chất điện hoạt là acrysol K140 được lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo.

Ảnh hưởng của tỷ lệ chất điện hoạt

Tiến hành bào chế tiểu phân nano ARTM-EC theo công thức CT3, thay đổi nồng độ chất điện hoạt Acrysol-K140 là 0,5 %, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tỉ lệ chất diện hoạt đến đặc tính của tiểu phân nano ARTM-EC

Công thức	Tỉ lệ chất diện hoạt	KTTP (nm)	PDI
CT10	0,5 %	120,2 ± 1,6	0,223 ± 0,001
CT3	1 %	112,0 ± 2,1	0,242 ± 0,017
CT11	1,5 %	98,35 ± 2,27	0,249 ± 0,009
CT12	2 %	94,30 ± 0,85	0,297 ± 0,005
CT13	2,5 %	79,03 ± 0,19	0,291 ± 0,006

Bảng 2 cho thấy khi tăng tỉ lệ chất diện hoạt nhận thấy KTTP có xu hướng giảm đi, nhưng PDI lại có xu hướng tăng lên. Khi theo dõi độ ổn định của các mẫu trên trong điều kiện tủ lạnh trong 4 tuần, mẫu có nồng độ acrysol 1 % và 1,5 % ổn định hơn, các mẫu còn lại có hiện tượng kết tụ và sa lắng. Với nồng độ acrysol-K140 là 1,5 % (CT11), tiểu phân thu được có đặc tính tiểu phân tốt (KTTP là 98,35 ± 2,27 nm,

PDI là 0,249 ± 0,009), độ ổn định tốt nên chọn công thức CT11 cho các thí nghiệm tiếp theo.

Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của một số yếu tố quy trình

Tiến hành bào chế hệ tiểu phân nano ARTM-EC theo công thức CT11, thay đổi cường độ và thời gian siêu âm. Kết quả đặc tính vật lý của tiểu phân nano được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của cường độ và thời gian siêu âm tới đặc tính vật lý của tiểu phân nano ARTM-EC (n = 3, TB ± SD)

Mẫu	Cường độ siêu âm (W)	Thời gian siêu âm (phút)	KTTP (nm)	PDI
CT14	130	7	93,3 ± 0,4	0,297 ± 0,001
CT11	97,5	7	98,35 ± 2,27	0,249 ± 0,009
CT15	65	7	101,9 ± 0,2	0,255 ± 0,007
CT16	97,5	5	97,85 ± 2,35	0,264 ± 0,015
CT17	97,5	10	95,12 ± 1,32	0,264 ± 0,007

Bảng 3 cho thấy khi thay đổi cường độ siêu âm trong khoảng 65 đến 130 W không làm ảnh hưởng lớn tới KTTP của hệ (KTTP thay đổi từ 101,9 - 93,3 nm). Xu hướng tương tự quan sát được khi thay đổi thời gian siêu âm từ 5 đến 10 phút. Công thức CT11 sử dụng cường độ siêu âm 97,5W và thời gian siêu âm 7 phút có chỉ số PDI nhỏ nhất (0,249 ± 0,009) được lựa chọn để nghiên cứu tiếp.

Đánh giá một số tính chất của tiểu phân nano ARTM-EC CT11

Đánh giá hiệu suất nano hóa (EE) và hàm lượng dược chất nano (LC) của công thức tốt nhất cho thấy, tiểu phân nano thu được có EE và LC cao (96,73 ± 0,29 % và 25,06 ± 0,44 %, tương ứng).

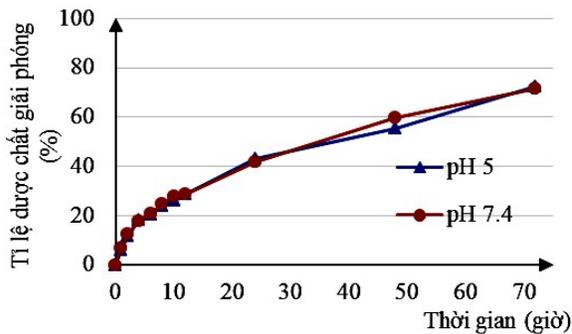
Kết quả đánh giá độ ổn định vật lý, khả năng giải phóng DC, phổ hồng ngoại, SEM và DSC được trình bày ở các bảng và hình dưới đây.

Bảng 4. Độ ổn định vật lý của mẫu nano ARTM-EC CT11 trong các điều kiện bảo quản (n = 3, TB ± SD)

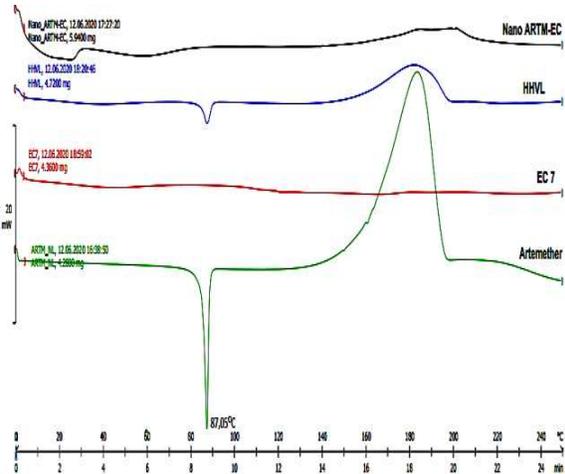
Điều kiện	Tủ lạnh (2 – 8 °C)		Nhiệt độ phòng thí nghiệm (25 – 35 °C)	
	KTTP (nm)	PDI	KTTP (nm)	PDI
Ban đầu	98,35 ± 2,265	0,249 ± 0,009	98,35 ± 2,265	0,249 ± 0,009
Sau 1 tuần	107,5 ± 0,289	0,243 ± 0,010	100,1 ± 0,677	0,274 ± 0,109
Sau 2 tuần	99,98 ± 2,756	0,249 ± 0,005	98,24 ± 2,469	0,251 ± 0,004
Sau 3 tuần	99,69 ± 1,428	0,254 ± 0,015	105,8 ± 2,333	0,262 ± 0,003
Sau 4 tuần	103,2 ± 2,954	0,254 ± 0,006	104,0 ± 3,394	0,280 ± 0,018

Bảng 4 cho thấy cho thấy KTTP và PDI của tiểu phân nano ARTM-EC thay đổi không có

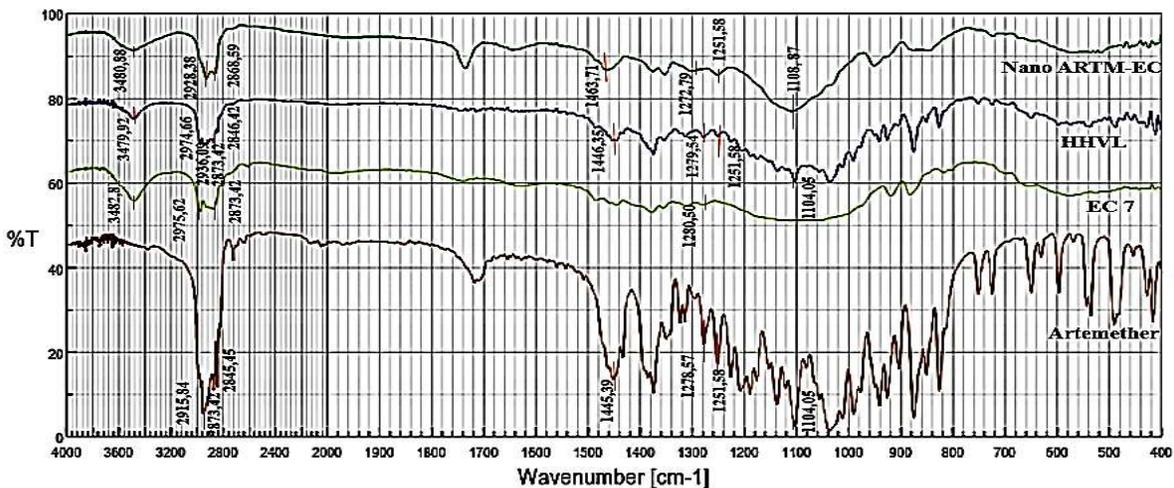
ý nghĩa, chứng tỏ mẫu nano tương đối ổn định trong các điều kiện bảo quản.



Hình 3. Đồ thị giải phóng DC từ tiểu phân nano ARTM-EC theo thời gian ở 2 môi trường pH 5,0 và pH 7,4



Hình 4. Phổ DSC của các mẫu artemether nguyên liệu, EC 7, hỗn hợp vật lý, nano ARTM-EC CT11 đã đông khô



Hình 5. Phổ hồng ngoại của mẫu artemether nguyên liệu, EC7, hỗn hợp vật lý, mẫu nano ARTM-EC CT11 đã đông khô

Hình 3 thể hiện quá trình giải phóng DC từ tiểu phân nano ARTM-EC ở hai môi trường pH 5 và pH 7,4 gần tương tự nhau. Sau 48 giờ, ở pH 5 là $55,43 \pm 0,20$ %, ở pH 7,4 là $59,71 \pm 5,56$ %. Sau 72 giờ, ở pH 5 là $72,62 \pm 0,07$ %, ở pH 7,4 là $71,44 \pm 2,66$ %.

Giản đồ nhiệt vi sai (hình 4) của artemether nguyên liệu có một pic thu nhiệt mạnh tại $87,05$ °C tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của artemether. Điều này chứng tỏ artemether nguyên liệu tồn tại ở dạng tinh thể. Pic nóng chảy này vẫn xuất hiện ở trong giản đồ nhiệt

của hỗn hợp vật lý (artemether và EC tỉ lệ 1:3) nhưng không xuất hiện trên giản đồ nhiệt của mẫu nano ARTM-EC, kết quả này gợi ý rằng có sự chuyển dạng của artemether từ kết tinh sang vô định hình hoặc phân tán phân tử.

Từ phổ đặc trưng của artemether và EC 7 (hình 5), ta thấy hỗn hợp vật lý vẫn giữ được các đỉnh đặc trưng của artemether (tại các số sóng $2936,09$, $2873,42$ cm^{-1} , $2846,42$ cm^{-1} , $1446,35$ cm^{-1} , $1279,54$ cm^{-1} , $1251,58$ cm^{-1} , $1104,05$ cm^{-1} , $1036,55$ cm^{-1}), của EC ($3479,92$ cm^{-1} , $2974,66$ cm^{-1} , $2873,42$ cm^{-1} ,

1446,35 cm^{-1}). Mẫu nano ARTM-EC cũng vẫn giữ được các đỉnh đặc trưng của artemether, sai khác không nhiều (tại số sóng 2928,38 cm^{-1} , 2888,84 cm^{-1} , 2868,59 cm^{-1} , 1463,71 cm^{-1} , 1272,79 cm^{-1} , 1108,87 cm^{-1}), của EC (tại các số sóng 3480,88 cm^{-1} , 1272,79 cm^{-1}), điều này chứng tỏ sự có mặt của artemether trong mẫu nano ARTM-EC, đồng thời không có sự tương tác giữa artemether và EC.

Bàn luận

Trong quá trình bào chế tiểu phân nano bằng phương pháp khuếch tán - nhũ hóa dung môi, khi phối hợp pha dầu vào pha nước, một phần pha dầu khuếch tán sang pha nước đến khi pha nước bão hòa pha dầu. Tiếp đến là quá trình bay hơi dung môi. Do vậy, tương tự như quá trình nhũ hóa bốc hơi dung môi, các yếu tố công thức và quy trình bào chế ảnh hưởng khác nhau đến các đặc tính hoá lý của tiểu phân nano ARTM-EC. Khi tăng polyme, DC bao gói tốt hơn, KTTTP và PDI giảm. Khi không đủ polyme (CT1, CT2) tiểu phân nano không bao gói DC tốt nên DC bị kết tinh lại. Tuy nhiên khi sử dụng tỉ lệ cao polyme làm tăng độ nhớt của giọt pha dầu, khó khăn trong quá trình bào chế. Khi tăng tỷ lệ pha dầu/pha nước từ 1:5 đến 1:10, làm giảm và chạm tiểu phân nano, giảm khả năng kết tụ của các tiểu phân. Về ảnh hưởng của chất diện hoạt cũng tương tự như các nghiên cứu bào chế tiểu phân nano bằng phương pháp nhũ hóa bốc hơi dung môi. Khi nồng độ chất diện hoạt tăng, giúp giảm sức căng bề mặt, quá trình nhũ hóa diễn ra thuận lợi hơn và nhũ tương thu được có kích thước giọt dầu/nước nhỏ hơn, KTTTP nhỏ hơn. Tuy nhiên, khi nồng độ chất diện hoạt tăng quá thì PDI tăng do tăng độ nhớt hệ.

Các thông số kỹ thuật (cường độ siêu âm từ 65 đến 130 W, thời gian siêu âm từ 5 đến 10 phút) ít ảnh hưởng đến KTTTP của hệ.

Thử nghiệm giải phóng dược chất *in vitro* ở môi trường pH 5 và pH 7,4 cho thấy tiểu phân nano ARTM-EC có khả năng giải phóng kéo dài và không phụ thuộc vào pH, khoảng 70 % được chất trong hệ được giải phóng sau 72 giờ. Điều này được giải thích do artemether và EC đều có độ tan không phụ thuộc vào pH. Phổ **FT-IR** của bột đông khô tiểu phân nano ARTM-EC đã khẳng định sự có mặt của artemether và EC trong hệ, đồng thời, không phát hiện thấy tương tác hóa học giữa chúng.

Kết luận

Tiểu phân nano artemether với chất mang EC đã được bào chế bằng phương pháp khuếch tán, nhũ hoá bốc hơi dung môi với các thông số: Công suất siêu âm 97,5 W; thời gian siêu âm 7 phút. Công thức tối ưu gồm: Pha dầu (5 ml ethylacetat chứa 100 mg artemether và 300 mg ethylcellulose), pha nước (50 ml nước chứa 1,5 % acrysol-K140). Tiểu phân nano thu được có dạng gần cầu, kích thước nhỏ (KTTTP = $98,35 \pm 2,27$ nm), đồng đều (PDI = $0,249 \pm 0,009$) và ổn định (Z = $-31,70 \pm 1,85$ mV), hiệu suất nano hóa và hàm lượng dược chất nano trong hệ cao (EE = $96,73 \pm 0,29$ %); LC = $25,06 \pm 0,44$ %) và có khả năng giải phóng kéo dài ở hai môi trường pH 5 và pH 7,4.

Tài liệu tham khảo

1. Ansari M. T., Hussain A. et al. (2015), "Preparation and characterization of solid dispersions of artemether by freeze - dried method", *Biomed Research International*, 2015, pp. 1-11.
2. Chen H. J., Huang X. R., et al. (2015), "Potential sonodynamic anticancer activities of artemether and liposome - encapsulated artemether", *Chem. Commun. (Camb.)*, 51 (22), pp. 4681-4684.
3. Keiser J., Morson G. (2008). "Fasciola hepatica: Tegumental alterations in adult flukes following in vitro and in vivo administration of artesunate and artemether", *Experimental Parasitology*, 118 (2), pp. 228-237.
4. Laxmi M., Bhardwaj A., et al. (2015), "Development and characterization of nanoemulsion as carrier for the enhancement of bioavailability of artemether", *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 43 (5), pp. 334-344.
5. Li X. Y., Zhao Y., et al. (2014), "Multifunctional liposomes loaded with paclitaxel and artemether for treatment of invasive brain glioma", *Biomaterials*, 35 (21), pp. 5591-5604.
6. Sun B., Zhang M., et al. (2019), "Applications of cellulose - based materials in sustained drug delivery systems", *Current Medicinal Chemistry*, 26 (14), pp. 2485-2501.
7. Wasilewska Katarzyna, Winnicka Katarzyna (2019), "Ethylcellulose - a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development", *Materials*, 12 (20), pp. 3386-3407.