

بهینه‌سازی ساخت نانو ذرات سیلیکای عامل شده به روش همزن مغناطیسی حرارتی و بررسی تأثیر پارامترهای مختلف با استفاده از طراحی فاکتوریال نامتعارف

ژاله ورشوساز^{۱*} ID، درسا گلستانه^۲ ID

گروه فارماسیوتکس، مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارورسانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ آ دانشجو، گروه فارماسیوتکس، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۱۳

چکیده:

زمینه و هدف: نانوذرات سیلیکا از سیستم‌های جدید دارورسانی زیست تخریب‌پذیرند که سرعت تخریب بیولوژیک آن‌ها در درون تن (*In vivo*) تحت تأثیر سایز و ساختار سطحی آن‌هاست و به همین دلیل برای کاربردهای بیومدیکال و تثبیت دارویی مناسب‌اند. در این مطالعه هدف بهینه‌سازی اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا، بررسی تأثیر پارامترهای مختلف و نهایتاً به دست آوردن معادلاتی برای تخمین اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای دلخواه در سنتز نانوذرات سیلیکای عامل شده می‌باشد.

روش بررسی: نانوذرات سیلیکای اصلاح‌شده با NH_2 ، از هیدرولیز هم‌زمان تترائیل ارتو سیلیکات و (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان در حضور آمونیوم هیدروکساید و اتانول به روش همزن مغناطیسی حرارتی سنتز و از نظر ویژگی‌های اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا بررسی شد. با استفاده از یک طراحی فاکتوریال نامتعارف (*Irregular Factorial Design*) اثر عوامل موثر بر آن‌ها تعیین گردید. از طیف بینی فرسرخ فوریه (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (*Transmission Electron Microscopy*) جهت تأیید سنتز نانوذرات استفاده شد.

یافته‌ها: میزان آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر سایز و پتانسیل زتای نانوذرات تأثیر معنی‌داری داشت ($P < 0.05$)؛ کاهش آمونیوم هیدروکساید و افزایش اتانول باعث کاهش اندازه ذره‌ای به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای شد. همچنین با افزایش آمونیوم هیدروکساید و کاهش اتانول قدر مطلق پتانسیل زتا به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: طراحی فاکتوریال نامتعارف روش مناسبی جهت بهینه‌سازی شرایط ساخت نانوذرات سیلیکای اصلاح‌شده می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سیلیکون دی اکساید، نانوذرات، سیستم‌های نوین دارورسانی.

مقدمه:

با توجه به اینکه نانوذرات سیلیکا از نظر بیولوژیک سازگار می‌باشند و ترکیبات نانو با افزایش چشمگیر نسبت سطح به حجم خود، سطح زیادتری را در اختیار دارو قرار می‌دهند. به این ترتیب، فعالیت دارو به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۱). این نانوذرات زیست تخریب‌پذیرند و سرعت تخریب بیولوژیک آن‌ها

استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل دارویی یکی از سیستم‌های جدید دارورسانی می‌باشد. گزارشانی مبنی بر استفاده از سیلیکا به‌عنوان حامل و کنترل‌کننده آزادسازی دارو از سال ۱۹۸۳ وجود دارد (۱). سنتز نانوذرات سیلیکا با اندازه ذره‌ای ۲۰۰۰-۵۰ نانومتر ابتدا توسط Stober گزارش شده است (۲).

*نویسنده مسئول: اصفهان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- گروه فارماسیوتکس- مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارورسانی-

تلفن: ۰۹۱۳۳۱۸۹۱۳۷، E-mail: varshosaz@pharm.mui.ac.ir

حرارتی، بهینه‌سازی ساخت با مناسب‌ترین اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا به‌منظور حمل داروها می‌باشد. هدف از اصلاح سطح نانوذرات به‌وسیله (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان (به‌عنوان گروه عاملی متصل به نانوذرات سیلیکا) جایگزین کردن OH سطح نانوذرات با NH_2 می‌باشد تا برای تثبیت به سطح داروهای مختلف از جمله پروتئین‌ها و همچنین گروه‌های عاملی متفاوت داروها از جمله آلدئید و استر مناسب باشد. نانوذرات با اندازه ذره‌ای کمتر از ۱۰ نانومتر توسط کلیه و با اندازه ذره‌ای بزرگ‌تر از ۲۰۰ نانومتر توسط سیستم فاگوسیتیه کننده دفع می‌شوند (۹)؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر به دست آوردن نانو ذراتی با سایز بهینه کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر و با پتانسیل زتای بیشتر از ۲۵+ میلی ولت یا کمتر از ۲۵- میلی ولت می باشد تا نانو ذراتی با حداکثر پایداری حاصل شود (۱۰). همچنین از سایر اهداف این کار این بود که با به دست آوردن معادلاتی برای تخمین اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای دلخواه در سنتز نانوذرات سیلیکای اصلاح سطح شده به کنترل شرایط برای ساخت نانوذرات کمک شود. جنبه نوآوری این کار در این است که برای اولین بار با استفاده از نرم‌افزار آماری Design Expert و با طراحی فاکتوریال نامتعارف (Irregular Factorial Design) بهینه‌سازی شرایط ساخت نانوذرات سیلیکای اصلاح سطح شده انجام گردیده است.

روش بررسی:

در این مطالعه آزمایشگاهی تأثیر پارامترهای مختلف، محاسبه معادله خط و بهینه‌سازی ساخت نانوذرات سیلیکا به کمک (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان به‌عنوان گروه عاملی متصل به نانوذرات سیلیکا به روش همزن مغناطیسی حرارتی مورد بررسی قرار گرفت. مواد و دستگاه‌های مورد استفاده شامل: محلول تترا اتیل ارتو سیلیکات (شرکت Sigma-aldrich آمریکا)، محلول (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان (شرکت Sigma-aldrich آمریکا)، محلول اتانول ۹۶ درجه (شرکت

در درون تن (*In vivo*) تحت تأثیر سایز و ساختار سطحی آن‌هاست و به همین دلیل برای کاربردهای بیومدیکال مناسب‌اند (۳،۴). پس از تزریق وریدی ذرات هر اندازه‌ای که داشته باشند عمدتاً در کبد و طحال و به میزان کم در ریه، قلب و کلیه توزیع می‌شوند. ذرات ریزتر زمان بیشتری در خون می‌مانند ولی با افزایش اندازه ذره‌ای دفع کلیوی افزایش می‌یابد که نشان از تخریب درون تن (*In vivo*) و دفع محصولات تخریب می‌باشد (۴). از جنبه سم‌شناسی این نانوذرات به‌عنوان افزودنی در داروها و غذا بکار می‌روند و عوارض آن‌ها قابل اغماض است؛ اما اگر آلودگی باکتریایی پیدا کنند اندوتوکسین باکتریایی می‌تواند به افزایش استرس‌های اکسیداتیو و آغاز سمیت سلولی کمک کند (۵). مطالعه Barkalina و همکاران نیز حاکی از عدم اثر سوء این نانوذرات بر سیستم تولیدمثل شامل پارامترهای زنده ماندن، تحرک، حالت آکروزومال و اندکس فرگمنته شدن DNA در اسپرم می‌باشند (۶). از لحاظ آثار ایجاد همولیز در گلبول‌های قرمز، ماست سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال انسانی نیز سمیتی نشان نداده‌اند (۷). این نانوذرات تاکنون به‌عنوان حامل دارویی، حامل پروتئینی، حامل درمان‌های فتودینامیک، حامل ژن درمانی و عکس‌برداری و تشخیص مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱). همچنین آن‌ها برای تصویربرداری مولکولی هدفمند بکار رفته‌اند (۸). استفاده از نانوذرات سیلیکا به‌عنوان حامل دارویی می‌تواند دارو را از تجزیه شدن در شرایط فیزیولوژیک محافظت کند و نیمه عمر دارو را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش دهد. مولکول‌های دارویی کوچک عمدتاً از طریق انکپسوله کردن و یا کوئژوگاسیون به نانوذرات سیلیکا ملحق می‌شوند (۱).

با توجه به کار بردهای وسیع نانوذرات سیلیکا در حیطه پزشکی، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر پارامترهای مختلف تترا اتیل ارتو سیلیکات، آمونیوم هیدروکساید، (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، اتانول و زمان به هم زدن بر اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای اصلاح‌شده به روش همزن مغناطیسی

برای طراحی آزمایش از روش طراحی فاکتوریال نامتعارف (Irregular Factorial Design) استفاده شد. ابتدا متغیرهای مورد مطالعه مشخص شد که شامل مقادیر تترا اتیل ارتو سیلیکات، اتانول، آمونیوم هیدروکساید، (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و زمان به هم خوردن ثانویه بود. در مرحله بعد سطوح هر متغیر تعیین شد. در این مطالعه ۵ متغیر، هر یک در ۲ سطح مورد بررسی قرار گرفت. سپس فرمولاسیون‌های مورد نیاز جهت انجام آزمایش توسط نرم‌افزار Design Expert طراحی شد. با استفاده از متغیرها و سطوح مورد مطالعه و نرم‌افزار، فرمولاسیون پیشنهاد گردید که عیناً تهیه گردید. جهت تعیین اندازه ذره‌ای، توزیع اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا از دستگاه نانو زتا سایزر مالورن استفاده شد. برای اندازه‌گیری سایز و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکا، پس از سونیکت کردن، ۱ میلی‌لیتر از آن را به نسبت ۱ به ۱۰ با آب مقطر رقیق کرده و درون دستگاه مالورن قرار داده شد. دستگاه به ذرات اشعه لیزر می‌تاباند و بر اساس شدت پراکنش نور ساطع شده از ذرات، سایز ذرات و پتانسیل زتا را اندازه‌گیری می‌کند. در اثر پراش این اشعه هزار تا میلیون‌ها ذره می‌توانند در ۰/۲۵ ثانیه اندازه‌گیری شوند. بیک خروجی دستگاه توزیع اندازه ذره‌ای و درصد حجمی ذرات و پتانسیل زتا را نشان می‌دهد. نهایتاً فرمولاسیون بهینه بدون داشتن (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و بدون تأثیر حرارت نیز مورد بررسی قرار گرفت تا با توجه به پتانسیل زتا از جایگزینی OH با NH_2 اطمینان حاصل شود. به‌منظور اطمینان پیدا کردن از تشکیل نانوذرات از طیف اسپکتروسکوپی فروسرخ فوریه و میکروسکوپ الکترونی عبوری استفاده شد. در این مطالعه تأثیر پارامترهای مختلف ساخت بر اندازه ذره‌ای نانوذرات و پتانسیل زتای آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و معادله خط‌های مربوطه رسم شد.

به‌منظور بررسی طیف اسپکتروسکوپی فروسرخ فوریه نانوذرات سیلیکا، ۱ میلی‌گرم از نمونه لیوفیلیزه بهینه با ۱۰-۸ میلی‌گرم KBr (این ماده جذب ندارد) به‌طور کامل مخلوط و تحت پرس قرا گرفتند. طیف

نصر ایران)، محلول آمونیوم هیدروکساید (شرکت Merck آلمان)، غشا دیالیز (شرکت Sigma-aldrich آمریکا)، فریزر- درایر (مدل Christ آلمان)، حمام سونیکیت (مدل HWASHIN کره)، نانوزتاسایزر (مدل Malvern Nanosizer ZEN 3600 انگلیس)، همزن مغناطیسی (مدل IKA آلمان)، سمپلر مغناطیسی (مدل Socorex سوئیس)، دستگاه اسپکتروسکوپی فرا سرخ Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) (Jasco, FTIR model 6100 ژاپن) و فریزر ۲۰- درجه (مدل پارس ایران) مورد استفاده قرار گرفتند.

در این مطالعه نانوذرات سیلیکای اصلاح‌شده با NH_2 از هیدرولیز هم‌زمان تترا اتیل ارتو سیلیکات و (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان در حضور آمونیوم هیدروکساید و اتانول به کمک همزن مغناطیسی حرارتی و روش طراحی فاکتوریال نامتعارف (Irregular Factorial Design) سنتز شد. ۳- آمینو پروپیل، تری اتوکسی سیلان یک آمینو سیلان است که اغلب در فرایند سیلانیزیشن مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ابتدا ۲۵۰ میکرولیتر تترا اتیل ارتو سیلیکات به ۲/۵ میلی‌لیتر اتانول اضافه شده و ۱ ساعت به هم زده شد بعد ۲۵۰ میکرولیتر آمونیوم هیدروکساید (محلول ۰/۲۵٪ آمونیاک در آب) و ۱ میکرولیتر (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان اضافه شده و ۲ ساعت به هم زده شد سپس محلول با آب مقطر دیونیزه رقیق شد و در مقابل آب مقطر ۲۴ ساعت با کیسه دیالیز ۱۲۰۰۰ دالتون دیالیز شد تا مواد واکنش نداده خارج شوند. نمونه حاصل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد و خلا ۰/۰۰۲ میلی‌بار به مدت ۴۸ ساعت توسط دستگاه فریزر درایر لیوفیلیزه شد و در مراحل بعدی برای بررسی اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا مورد بررسی قرار گرفت.

از زمان اضافه کردن (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان باید حرارتی حدود ۷۰-۸۰ درجه سانتی‌گراد داده شود چون برای اتصال NH_2 روی سطح سیلیکا و جایگزین شدن OH با NH_2 به حرارت نیاز می‌باشد (۱۱).

آمده از روش آماری آنالیز واریانس با استفاده از نرم‌افزار Design Expert (Version 7.1, USA) استفاده شد.

یافته‌ها:

نتایج اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای مربوط به فرمولاسیون‌های مختلف نانو ذرات سیلیکا در جدول شماره ۱ آورده شده است. نتایج ذکر شده در این جدول حاصل میانگین سه بار تکرار هر آزمایش می‌باشد.

IR این نمونه از 400 تا 4000 cm^{-1} مورد بررسی قرار گرفت و برای تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری، سوسپانسونی از نانو ذرات در آب مقطر دیونیزه تهیه گردید. سپس سوسپانسیون تهیه شده تحت اولتراسونیکاسیون قرار گرفت تا پراکنش یکنواختی از آن تهیه شود؛ نهایتاً نمونه فیکس شده و تصویری از آن توسط میکروسکوپ تهیه گردید. جهت مطالعه آماری نتایج به دست آمده و بررسی وجود تأثیر معنی‌دار هر یک از فاکتورهای مورد مطالعه بر پاسخ‌های به دست

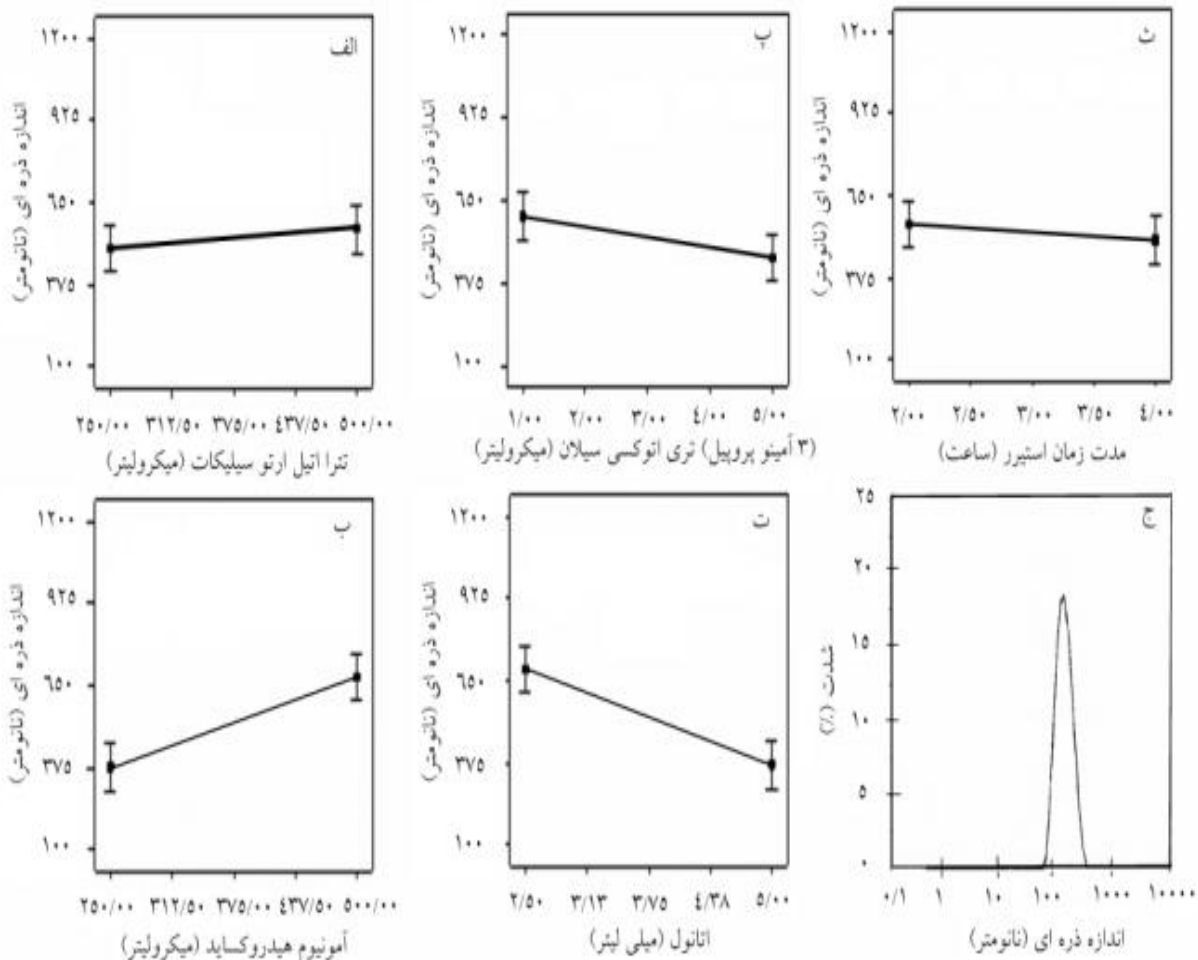
جدول شماره ۱: میانگین نتایج اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای نانو ذرات سیلیکای اصلاح شده به کمک (۳- آمینو

پروپیل) تری اتوکسی سیلان

شماره فرمول	ترا اتیل ارتو سیلیکات (میکرو لیتر)	اتانول (میلی لیتر)	(۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان (میکرو لیتر)	آمونیم هیدروکساید (میکرو لیتر)	زمان استیرر (ساعت)	اندازه ذره‌ای \pm انحراف معیار (نانومتر)	پتانسیل زتا \pm انحراف معیار (میلی ولت)
۱	۵۰۰	۲/۵	۱	۵۰۰	۲	۹۵۷/۸±۶۱/۴	-۶۲±۲
۲	۵۰۰	۵	۱	۵۰۰	۲	۶۶۲/۰±۳۲/۰	-۶۵±۲
۳	۲۵۰	۲/۵	۵	۵۰۰	۴	۵۱۱/۰±۲۳/۶	-۶۵±۲
۴	۲۵۰	۵	۱	۵۰۰	۴	۳۶۲/۶±۱۵۰/۰	-۵۳±۱
۵	۲۵۰	۵	۱	۲۵۰	۴	۲۴۸/۱±۵/۶	-۵۰±۰
۶	۲۵۰	۲/۵	۱	۵۰۰	۲	۹۰۱/۰±۶۰/۶	-۶۵±۱
۷	۲۵۰	۲/۵	۵	۵۰۰	۲	۶۵۸/۰±۶۰/۰	-۶۰±۱
۸	۲۵۰	۲/۵	۵	۲۵۰	۲	۷۴۸/۲±۱۵۲/۶	-۶۰±۲
۹	۵۰۰	۲/۵	۵	۲۵۰	۲	۲۶۷/۱±۷۶/۰	-۴۵±۲
۱۰	۲۵۰	۲/۵	۱	۲۵۰	۲	۸۷۳/۵±۵۴/۵	-۵۰±۱
۱۱	۵۰۰	۵	۵	۲۵۰	۴	۲۲۲/۸±۶/۳	-۴۳±۱
۱۲	۵۰۰	۵	۵	۵۰۰	۲	۷۰۱/۸±۴۵/۶	-۷۰±۱
۱۳	۲۵۰	۵	۵	۵۰۰	۲	۳۰۸/۳±۹۰/۱	-۴۸±۳
۱۴	۵۰۰	۵	۱	۲۵۰	۲	۲۷۰/۰±۹/۸	-۴۵±۲
۱۵	۵۰۰	۲/۵	۱	۵۰۰	۴	۱۱۹۷/۱±۱۶۸/۴	-۵۸±۲
۱۶	۵۰۰	۵	۱	۵۰۰	۴	۶۶۸/۹±۳۶/۱	-۶۲±۲
۱۷	۲۵۰	۵	۵	۲۵۰	۴	۲۹۶/۰±۸/۵	-۵۵±۰
۱۸	۵۰۰	۲/۵	۵	۵۰۰	۴	۸۴۵/۰±۵۳/۰	-۶۲±۳
۱۹	۲۵۰	۵	۱	۲۵۰	۲	۱۵۳/۲±۵/۴	-۴۰±۱
۲۰	۵۰۰	۲/۵	۵	۲۵۰	۴	۴۳۴/۹±۱۶/۲	-۶۰±۱
۲۱	۵۰۰	۲/۵	۱	۲۵۰	۴	۶۳۳/۶±۱۲/۲	-۵۸±۱
۲۲	۲۵۰	۲/۵	۱	۲۵۰	۴	۵۱۱/۵±۲۱/۳	-۶۰±۰
۲۳	۵۰۰	۵	۵	۲۵۰	۲	۱۴۸/۸±۴/۵	-۳۰±۱
۲۴	۲۵۰	۵	۵	۵۰۰	۴	۳۵۶/۰±۱۴/۵	-۶۰±۲

اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا در محدوده نتایج به دست آمده انجام داد و فرمولاسیون با ۴۹۸/۷۶ میکرولیتر تترا اتیل ارتو سیلیکات، ۲۵۰ میکرولیتر آمونیوم هیدروکساید، ۴/۸۷ میکرولیتر (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، ۵ میلی‌لیتر اتانول و زمان به هم خوردن ثانویه ۳/۹۲ ساعت را به‌عنوان نمونه بهینه تعیین نمود؛ نرم‌افزار سایز این فرمولاسیون را ۱۵۸/۴۳۳ نانومتر و پتانسیل زتای آن را ۴۳/۵۵- میلی ولت پیش‌بینی کرد. در عمل سایز این فرمولاسیون 154.3 ± 4.1 نانومتر با ایندکس پلی دیسپرسیته 0.093 و پتانسیل زتای آن 1 ± 46.8 - میلی ولت به دست آمد (نمودار شماره ۱ و ۲).

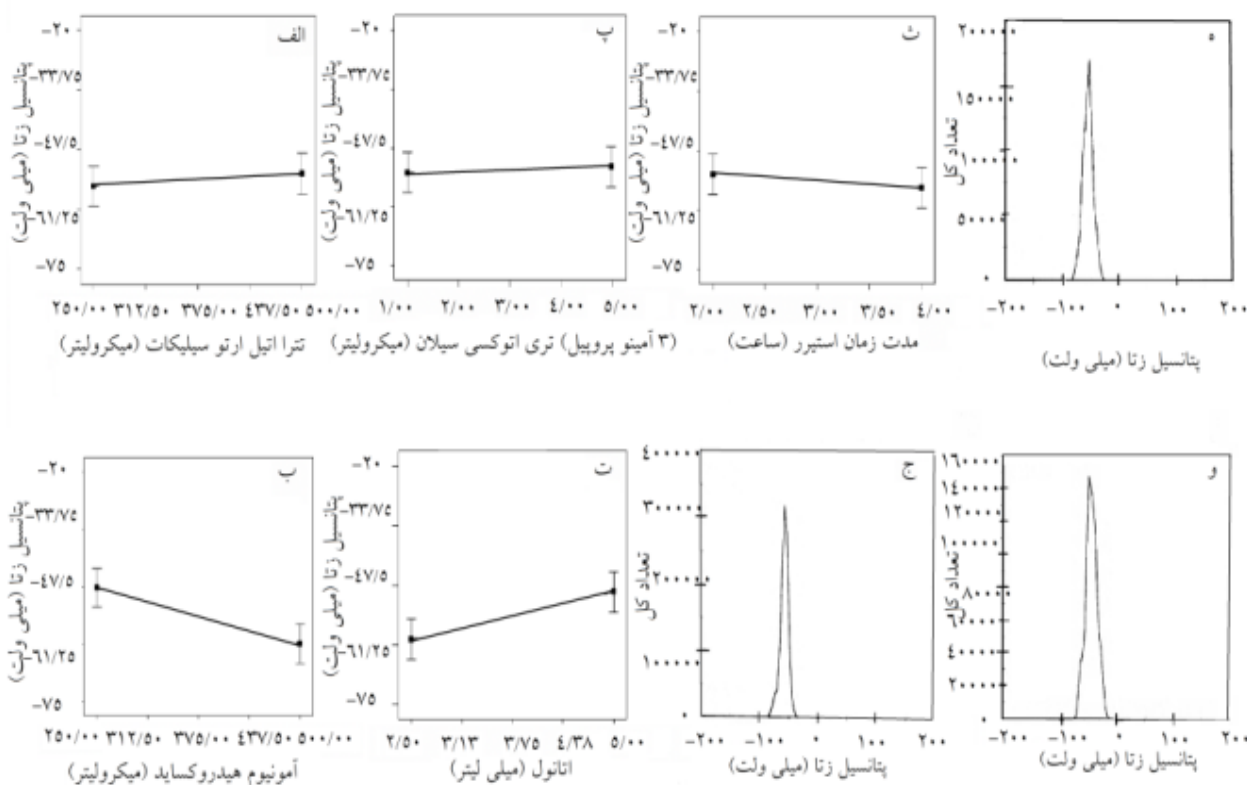
در میان فرمولاسیون‌های تهیه شده، فرمولاسیون ۲۳ با اندازه ذره‌ای 148.8 ± 4.5 نانومتر و فرمولاسیون ۱۵ با اندازه ذره‌ای $119.7 \pm 16.8/4$ نانومتر به ترتیب کمترین و بیشترین مقادیر را در میان اندازه ذره‌ای به خود اختصاص دادند. در میان فرمولاسیون‌های تهیه شده، فرمولاسیون ۱۲ با پتانسیل زتای 1 ± 70 - میلی ولت و فرمولاسیون ۲۳ با پتانسیل زتای 1 ± 30 - میلی ولت به ترتیب بیشترین و کمترین مقادیر قدر مطلق پتانسیل زتا را به خود اختصاص دادند (جدول شماره ۱). نتایج حاصل میانگین سه بار تکرار هر آزمایش می‌باشد. نرم‌افزار Design Expert بهینه‌سازی را بر اساس کمترین



نمودار شماره ۱: اثر الف) تترا اتیل ارتو سیلیکات، ب) آمونیوم هیدروکساید، پ) (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، ت) اتانول، ث) زمان استیرر ثانویه بر اندازه ذره‌ای نانوذرات سیلیکای تهیه شده (ج) اندازه ذره‌ای فرمولاسیون بهینه

و افزایش اتانول اندازه ذره‌ای به‌طور فراوانی کاهش یافت ولی پارامترهای دیگر با آنکه روی سایز تأثیر داشت ولی تأثیر معنی‌داری نداشت؛ کاهش ترا اتیل ارتو سیلیکات و افزایش زمان و افزایش (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان باعث کاهش جزئی اندازه ذره‌ای شد.

تأثیر هر یک از پارامترهای مورد مطالعه را بر اندازه ذره‌ای نانوذرات سیلیکای تهیه شده با برنامه Design Expert و همچنین اندازه ذره‌ای فرمولاسیون بهینه با دستگاه نانو زتا سایزر مالورن نشان می‌دهد. میزان آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر اندازه ذره‌ای نانوذرات تأثیر معنی‌داری داشت و با کاهش آمونیوم هیدروکساید



نمودار شماره ۲: اثر الف) ترا اتیل ارتو سیلیکات، ب) آمونیوم هیدروکساید، پ) (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی

سیلان، ت) اتانول (ت) زمان استیرر ثانویه بر پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای تهیه شده، ج) پتانسیل زتای نانوذرات بهینه بدون حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، ه) پتانسیل زتای نانوذرات بهینه با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و بدون حرارت، و) پتانسیل زتای نانوذرات بهینه با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و حرارت

با دستگاه نانو زتا سایزر مالورن نشان می‌دهد. میزان آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر پتانسیل زتای نانوذرات تأثیر معنی‌داری داشت و با کاهش آمونیوم هیدروکساید

تأثیر هر یک از پارامترهای مورد مطالعه را بر پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای تهیه شده با برنامه Design Expert و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای بهینه

تری اتوکسی سیلان و بدون حرارت: $1 \pm 54/8$ - میلی ولت، با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و با حرارت: $1 \pm 46/8$ - میلی ولت به دست آمد.

مدل پیشنهادی توسط نرم افزار Design Expert جهت بیان تأثیر متغیرهای مختلف ساخت بر اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا مدل خطی است که طبق این مدل معادله نهایی برای پیش‌بینی اندازه ذره‌ای عبارت است از (معادله خط شماره ۱):

$$\text{(معادله خط شماره ۱)} \quad (E_1 \times 27/6) - (D_1 \times 160) - (C_1 \times 68/39) - (B_1 \times 150/41) + (A_1 \times 32/6) + 526/54 = \text{اندازه ذره ای (نانومتر)}$$

و مدل پیشنهادی تأثیر متغیرهای مختلف ساخت بر پتانسیل زتا عبارت است از (معادله خط شماره ۲):

$$\text{(معادله خط شماره ۲)} \quad (E_1 \times 1/58) - (D_1 \times 5/5) + (C_1 \times 1/33) - (B_1 \times 6/75) + (A_1 \times 1/42) - 57/05 = \text{پتانسیل زتا (میلی ولت)}$$

سیلیکات، آمونیوم هیدروکساید، (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، اتانول و زمان به هم خوردن ثانویه بر پتانسیل زتا: $0/5335$ ، $0/0073$ ، $0/5576$ ، $0/0240$ و $0/4871$ به دست آمد که گویای تأثیر معنی‌دار مقادیر آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکا بود.

نمودار شماره ۱ تأثیر هر یک از پارامترهای مورد مطالعه را بر اندازه ذره‌ای نانوذرات سیلیکای تهیه شده با برنامه Design Expert و همچنین اندازه ذره‌ای فرمولاسیون بهینه را با دستگاه نانو زتاسایزر مالورن نشان می‌دهد. نمودار شماره ۲ تأثیر هر یک از پارامترهای مورد مطالعه را بر پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای تهیه شده با برنامه Design Expert و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای بهینه با دستگاه نانو زتا سایزر مالورن نشان می‌دهد. برای بررسی تأثیر حرارت و (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان بر روی پتانسیل زتا و اطمینان از جایگزینی OH با NH_2 روی سطح نانوذرات سیلیکا، پتانسیل زتای فرمولاسیون بهینه بدون حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و حرارت نیز تعیین گردید.

و افزایش اتانول قدر مطلق پتانسیل زتا به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت ولی پارامترهای دیگر با آنکه روی پتانسیل زتا تأثیر داشت ولی تأثیر معنی‌داری نداشت؛ افزایش ترا اتیل ارتو سیلیکات و کاهش زمان و افزایش (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان باعث کاهش جزئی قدر مطلق پتانسیل زتا شد. پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای بهینه بدون حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان: $1 \pm 58/3$ - میلی ولت، با حضور (۳- آمینو پروپیل)

که در این معادلات: A_1 = مقدار ترا اتیل ارتو سیلیکات، B_1 = مقدار آمونیوم هیدروکساید، C_1 = مقدار (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، D_1 = مقدار اتانول، E_1 = زمان به هم خوردن ثانویه است و بر اساس کد تعریف می‌شود. به این ترتیب که بیشترین مقدار هر متغیر با کد ۱ و کمترین مقدار آن با کد ۱- تعریف می‌شود.

میزان آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکا تأثیر معنی‌داری داشت ($P > 0/05$)؛ ولی پارامترهای دیگر با آنکه روی این دو پاسخ تأثیر داشت ولی این تأثیر معنی‌دار نبود ($P > 0/05$) (نمودار شماره ۱ و ۲). با توجه به بررسی آماری آنالیز واریانس مقدار P برای تأثیر (با برنامه Design Expert) به ترتیب ترا اتیل ارتو سیلیکات، آمونیوم هیدروکساید، (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، اتانول و زمان به هم خوردن ثانویه بر اندازه ذره‌ای: $0/3949$ ، $0/0008$ ، $0/0841$ ، $0/0005$ و $0/4701$ به دست آمد که بیانگر تأثیر معنی‌دار مقادیر آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر اندازه ذره‌ای نانوذرات سیلیکا بود.

همچنین بررسی آماری آنالیز واریانس مقدار P برای تأثیر با برنامه Design Expert به ترتیب ترا اتیل ارتو

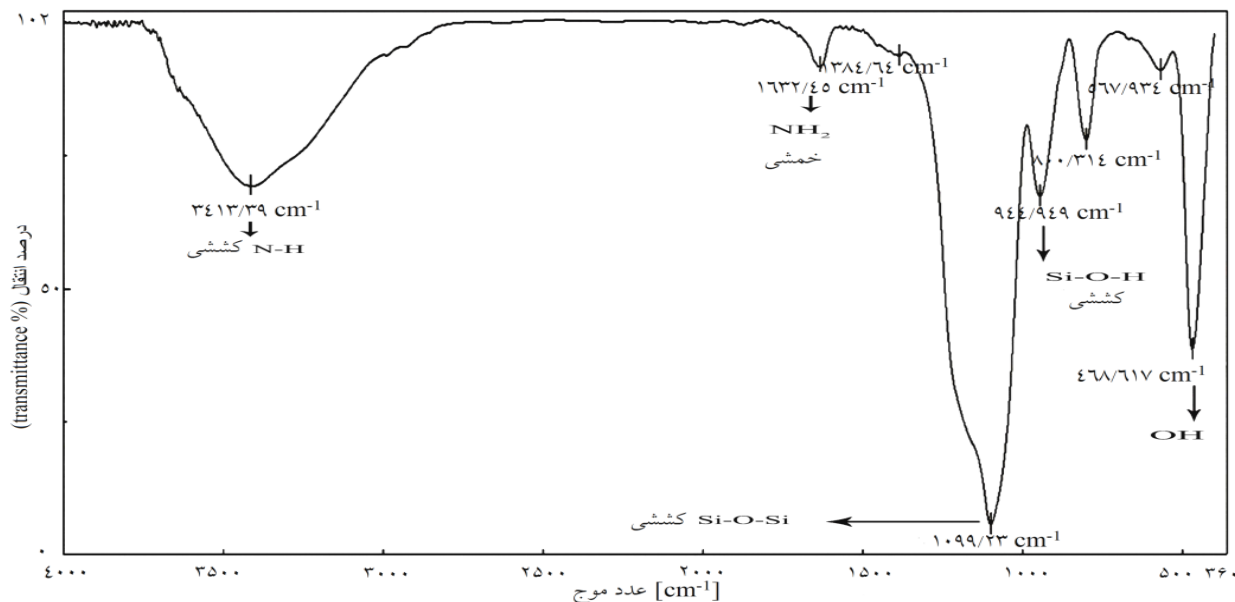
مربوط به باند NH_2 خمشی آزاد، $1099/23 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند Si-O-Si کششی، $944/949 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند Si-O-H کششی، $67/617 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به پیوند هیدروژنی سیلانول می‌باشد.

به منظور مطالعه مورفولوژیک نانوذرات سیلیکا از تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری استفاده شد (تصویر شماره ۲). این شکل بیانگر این است که نانوذرات به شکل کروی با سطح صاف می‌باشند؛ با توجه به شکل اندازه ذره‌ای تقریباً ۱۱۰ نانومتر می‌باشد. در صورتی که اندازه ذره‌ای توسط دستگاه نانو زتا سایزر مالورن $154 \pm 4/1$ نانومتر به دست آمد که این تفاوت اندازه ذره‌ای به این علت است که در دستگاه نانو زتا سایزر مالورن ذرات در آب پراکنده شده بود؛ در صورتی که در میکروسکوپ الکترونی عبوری نمونه‌ها فیکس و سپس خشک شده است.

پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکا بدون حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان: $58/3 \pm 1$ میلی ولت، با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و بدون حرارت: $54/8 \pm 1$ میلی ولت و با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و با حرارت: $46/8 \pm 1$ میلی ولت به دست آمد (نمودار شماره ۲).

به عبارت دیگر چون (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان دارای گروه NH_2 می‌باشد جایگزینی OH با NH_2 به صورت مثبت تر شدن پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکا خود را نشان می‌دهد؛ همچنین حرارت باعث بهبود فرایند جایگزینی OH با NH_2 می‌شود.

جهت مطالعه وقوع جایگزینی OH با NH_2 از تست اسپکتروسکوپی فروسرخ فوریه استفاده شد که نتایج آن در تصویر شماره ۱ دیده می‌شود. پیک‌های اصلی نانوذرات سیلیکا با توجه به تصویر شماره ۱ شامل: $3413/39 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند NH کششی آمین نوع اول، $1632/45 \text{ cm}^{-1}$



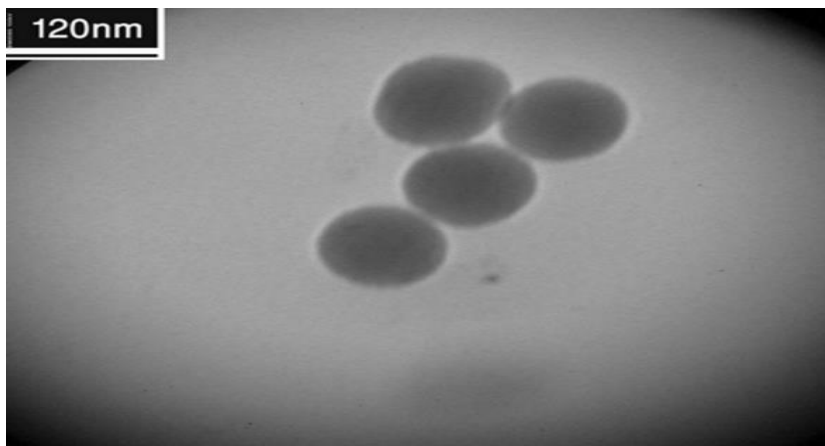
تصویر شماره ۱: طیف اسپکتروفتومتری فروسرخ فوریه نانوذرات سیلیکای اصلاح شده با NH_2

۵ میلی‌لیتر اتانول و زمان به هم خوردن ثانویه ۳/۹۲ ساعت. پیک‌های اصلی نانوذرات سیلیکا با توجه به شکل شامل: $3413/39 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند NH کششی آمین نوع اول، $1632/45 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به

تهیه شده با استفاده از فرمولاسیون حاوی ۴۹۸/۷۶ میکرولیتر تترا اتیل ارتو سیلیکات، ۲۵۰ میکرولیتر آمونیوم هیدروکساید، ۴/۸۷ میکرولیتر (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان،

باند NH_2 خمشی آزاد، $1099/23 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند کششی، $468/617 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به پیوند هیدروژنی سیلانول می‌باشد.

باند Si-O-Si کششی، $944/949 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به باند



تصویر شماره ۲: تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) نانوذرات سیلیکای اصلاح شده با NH_2

پروتئینی، حامل درمان‌های فتودینامیک، حامل ژن درمانی و عکس‌برداری و تشخیص مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱). استفاده از نانوذرات سیلیکا به‌عنوان حامل دارویی می‌تواند دارو را از تجزیه شدن در شرایط فیزیولوژیک محافظت کند و نیمه عمر دارو را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش دهد. با توجه به کار برده‌ای وسیع نانوذرات سیلیکا در حیطه پزشکی هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر پارامترهای مختلف ساخت این نانوذرات یعنی تترا اتیل ارتو سیلیکات، آمونیوم هیدروکساید، (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، اتانول، زمان به هم خوردن ثانویه بر اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای نانوذرات سیلیکای اصلاح شده به روش همزن مغناطیسی حرارتی، بهینه‌سازی ساخت آن‌ها جهت حصول مناسب‌ترین اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا به‌منظور استفاده به‌عنوان حامل دارویی و نهایتاً به دست آوردن مدل‌های ریاضی مناسب برای سهولت سنتز نانوذرات سیلیکا با اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای دلخواه می‌باشد. هدف از اصلاح سطح نانوذرات به‌وسیله (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان جایگزین کردن OH سطح نانوذرات با NH_2 می‌باشد تا برای تثبیت به سطح داروهای مختلف از جمله پروتئین‌ها مناسب باشد. در مطالعات گذشته، مدل‌های ریاضی برای سنتز

تهیه شده با استفاده از فرمولاسیون حاوی $498/76$ میکرولیتر تترا اتیل ارتو سیلیکات، 250 میکرولیتر آمونیوم هیدروکساید، $4/87$ میکرولیتر (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، 5 میلی‌لیتر اتانول و زمان به هم خوردن ثانویه $3/92$ ساعت. این شکل بیانگر این است که نانوذرات به شکل کروی با سطح صاف می‌باشند؛ با توجه به شکل اندازه ذره‌ای تقریباً 110 نانومتر می‌باشد. در صورتی که اندازه ذره‌ای توسط دستگاه نانو زتا سایزر مالورن $154 \pm 4/1$ نانومتر به دست آمد که این تفاوت اندازه ذره‌ای به این علت است که در دستگاه نانو زتا سایزر مالورن ذرات در آب پراکنده شده بود. در صورتی که در میکروسکوپ الکترونی عبوری نمونه‌ها فیکس و سپس خشک شده است.

بحث:

استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل دارویی یکی از سیستم‌های جدید دارورسانی می‌باشد. نانوذرات سیلیکا از نظر بیولوژیک سازگار می‌باشند و ترکیبات نانو با افزایش چشمگیر نسبت سطح به حجم خود، سطح زیادتری را در اختیار دارو قرار می‌دهند. به این ترتیب، فعالیت دارو به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱). این نانوذرات تاکنون به‌عنوان حامل دارویی، حامل

به حرارت نیاز می‌باشد (۱۱). در مطالعه Chang و Tang نیز در مجاورت (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان از حرارت استفاده نشده است و در نتیجه برای انجام واکنش به مدت زمان بیشتر و همچنین مقدار بیشتری (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان برای واکنش نیاز می‌باشد (۱۴). در مطالعه Digigow و همکاران پتانسیل زتای نانو ذرات مغناطیسی هیبرید شده با سیلیکا بین ۲۰- تا ۵۰- میلی ولت گزارش شده و در حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان که به علت حضور گروه NH_3^+ می‌باشد، افزایش پتانسیل زتا مشاهده شد (۱۵). در این مطالعه نشان داده شده که در غلظت‌های زیاد (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان افزایش پتانسیل زتا چشمگیر نمی‌باشد که علت آن اشباع سطح نانو ذرات با NH_3^+ می‌باشد. در این مطالعه همچنین ذکر شده است که افزایش نسبت (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان بر ترا اتیل ارتو سیلیکات باعث کاهش اندازه ذره‌ای، کاهش ذرات ناهمگون و به دست آوردن ذراتی صاف‌تر می‌شود. Rao و همکاران سنتز نانو ذرات سیلیکا به کمک سونیکه کردن را گزارش نمودند (۱۶). در این مطالعه نانو ذراتی با اندازه ذره‌ای ۲۰ تا ۴۶۰ نانومتر سنتز شد. در مطالعه Ibrahim و همکاران نانو ذرات سیلیکا با اندازه ذره‌ای ۵۰ تا ۶۵ نانومتر به روش Stober سنتز شد و این مطالعه نشان داد که افزایش آمونیوم هیدروکساید و افزایش ترا اتیل ارتو سیلیکات باعث افزایش اندازه ذره‌ای می‌شود (۱۷).

میزان آمونیوم هیدروکساید و اتانول بر سایز و پتانسیل زتای نانو ذرات تأثیر معنی‌داری داشت و با کاهش آمونیوم هیدروکساید و افزایش اتانول اندازه ذره‌ای و قدر مطلق پتانسیل زتا به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت ولی پارامترهای دیگر با آنکه روی سایز و پتانسیل زتا تأثیر داشت ولی تأثیر معنی‌داری نداشت؛ کاهش ترا اتیل ارتو سیلیکات و افزایش زمان و افزایش (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان باعث کاهش جزئی اندازه ذره‌ای و افزایش ترا اتیل ارتو سیلیکات و

نانو ذرات به روش همزن مغناطیسی حرارتی گزارش نشده است و در نتیجه در این مطالعه به دست آوردن این مدل‌ها کمک می‌کند تا نانو ذرات سیلیکا با اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای دلخواه به راحتی سنتز شده و در حیطه پزشکی استفاده شود. نانو ذرات با اندازه ذره‌ای کمتر از ۱۰ نانومتر توسط کلیه و با اندازه ذره‌ای بزرگ‌تر از ۲۰۰ نانومتر توسط سیستم فاگوسیت دفع می‌شود (۹). نتایج مطالعه حاضر بیانگر این است که سایز بهینه نانو ذرات حاصل کمتر از ۲۰۰ نانومتر و پتانسیل زتای آن‌ها کمتر از ۲۵- میلی ولت می‌باشد. در این محدوده نانو ذرات کاملاً پایدار می‌باشند (۱۰).

قدر مطلق پتانسیل زتای نانو ذرات سیلیکا با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان کاهش یافت که به علت مثبت بودن گروه عاملی NH_2 می‌باشد همچنین قدر مطلق پتانسیل زتای نانو ذرات با حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان و با حرارت کاهش یافت که نشان‌دهنده جایگزینی بیشتر OH سطح نانو ذرات با NH_2 می‌باشد (نمودار شماره ۲). پایین بودن ایندکس پلی دیسپرسیته (PDI) این ذرات که ۰/۰۹۳ بود به معنی یکنواختی خوب در توزیع اندازه‌ی آن‌هاست. ذرات شارژدار با قدر مطلق پتانسیل زتای بالاتر، با دفع الکتریکی ذرات باعث کاهش تجمع ذرات و بنابراین پایداری بیشتر دیسپرسیون می‌شوند (۱۲).

در مطالعه انجام شده توسط Kardys و همکاران سایز نانو ذرات سیلیکا بین ۳۵ تا ۵۰۰ نانومتر و پتانسیل زتای آن در عدم حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان ۴۵- میلی ولت و در حضور (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان ۳۱- میلی ولت گزارش شد (۱۳). در مطالعه Kardys و همکاران برای سنتز نانو ذرات سیلیکا در مجاورت (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان از حرارت استفاده نشده است. در مطالعه Khatiri و همکاران از زمان اضافه کردن (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان حرارتی حدود ۷۰-۸۰ درجه سانتی‌گراد داده شد چون برای اتصال NH_2 روی سطح سیلیکا و جایگزین شدن OH با NH_2

اتانول باعث کاهش اندازه ذره‌ای به‌طور قابل ملاحظه‌ای شد. همچنین با افزایش آمونیوم هیدروکساید و کاهش اتانول قدر مطلق پتانسیل زتا به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت ولی پارامترهای دیگر تأثیر معنی‌داری نداشت. مدل‌های ریاضی مناسب به‌منظور سهولت در ستر نانوذرات بر اساس اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای دلخواه تعیین گردید. با استفاده از روش بهینه‌سازی پیشنهاد شده با متد طراحی فاکتوریال نامتعارف می‌توان نانو ذراتی پایدار با اندازه ذره‌ای مناسب جهت استفاده در سیستم‌های حامل دارویی به دست آورد.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در انجام این طرح پژوهشی قدردانی می‌شود. این مقاله از پایان نامه به شماره طرح تحقیقاتی ۳۹۳۶۵۳ استخراج شده است.

کاهش زمان و افزایش (۳- آمینو پروپیل) تترا اتوکسی سیلان باعث کاهش جزئی قدر مطلق پتانسیل زتا شد (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

در مطالعات دیگر بر روی نانوذرات سیلیکای اصلاح شده نیز پیک‌های مربوط به اسپکتروسکوپی فرسرخ فوریه همانند مطالعه حاضر گزارش شده است (۱۹، ۱۸، ۱۴، ۱۳).

نتیجه‌گیری:

در این مطالعه فرمولاسیون با ۴۹۸/۷۶ میکرولیتر تترا اتیل ارتو سیلیکات، ۲۵۰ میکرولیتر آمونیوم هیدروکساید، ۴/۸۷ میکرولیتر (۳- آمینو پروپیل) تری اتوکسی سیلان، ۵ میلی‌لیتر اتانول و زمان به هم زدن ثانویه ۳/۹۲ ساعت به‌عنوان نمونه اپتیمم با اندازه ذره‌ای $154/3 \pm 4/1$ نانومتر و پتانسیل زتای $1 \pm 46/8$ میلی‌ولت تعیین گردید. کاهش آمونیوم هیدروکساید و افزایش

منابع:

1. Tang L, Cheng J. Nonporous silica nanoparticles for nanomedicine application. *Nano Today*. 2013; 8(3): 290-312.
2. Nafisi S, Schafer-Korting M, Maibach HI. Perspectives on percutaneous penetration: Silica nanoparticles. *Nanotoxicology*. 2015; 9(5): 643-57.
3. He Q, Zhang Z, Gao F, Li Y, Shi J. In vivo biodistribution and urinary excretion of mesoporous silica nanoparticles: effect of particle size and PEGylation. *Small*. 2011; 7(2): 271-80.
4. Lu J, Liang M, Li Z, Zink JJ, Tamanoi F. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. *Small*. 2010; 6(16): 1794-805.
5. Shi Y, Yadav S, Wang F, Wang H. Endotoxin promotes adverse effects of amorphous silica nanoparticles on lung epithelial cells *in vitro*. *J Toxicol Environ Health A*. 2010; 73(11): 748-56.
6. Barkalina N, Jones C, Kashir J, Coote S, Huang X, Morrison R, et al. Effects of mesoporous silica nanoparticles upon the function of mammalian sperm *in vitro*. *Nanomed Nanotech Biol Med*. 2014; 10(4): 859-70.
7. Lin Y-S. Critical considerations in development of mesoporous silica nanoparticles for biological applications. USA: University of Minnesota; 2012.
8. Bradbury MS, Phillips E, Montero PH, Cheal SM, Stambuk H, Durack JC, et al. Clinically-translated silica nanoparticles as dual-modality cancer-targeted probes for image-guided surgery and interventions. *Integr Biol*. 2013; 5(1): 74-86.
9. Rodzinski A, Guduru R, Liang P, Hadjikhani A, Stewart T, Stimphil E, et al. Targeted and controlled anticancer drug delivery and release with magnetoelectric nanoparticles. *Sci Rep*. 2016; 6: 20867.

10. Ronson K. Zeta potential analysis of nanoparticles. *Nano Composix*. 2012; 1(1): 1-6.
11. Khatiri R, Revhani A, Mortazavi S, Hossainipour M, editors. Preparation and characterization of Fe₃O₄/SiO₂/APTES core-shell nanoparticles. *Proceedings of the 4th International Conference on Nanostructures (ICNS4)*; 2012.
12. Bocca C, Caputo O, Cavelli R, Gabriel L, Miglietha A, Gasco MR. Phagocytic uptake of fluorescent stealth and non-stealth solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*. 1998; 175(2): 185-93.
13. Kardys AY, Bharali DJ, Mousa SA. Amino-functionalized silica nanoparticles: *In vitro* evaluation for targeted delivery and therapy of pancreatic cancer. *J Nanotechnol*. 2013; 76(87): 24-9.
14. Chang Q, Tang H. Immobilization of horseradish peroxidase on NH₂-modified magnetic Fe₃O₄/SiO₂ particles and its application in removal of 2,4-dichlorophenol. *Molecules*. 2014; 19(10): 15768-82.
15. Digigow RG, Dechezelles JF, Dietsch H, Geissbühler I, Vanhecke D, Geers C, et al. Preparation and characterization of functional silica hybrid magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater*. 2014; 362: 72-9.
16. Rao KS, El-Hami K, Kodaki T, Matsushige K, Makino K. A novel method for synthesis of silica nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*. 2005; 289(1): 125-31.
17. Ibrahim IAM, Zikry AAF, Sharaf MA. Preparation of spherical silica nanoparticles: Stober silica. *J Am Sci*. 2010; 6(11): 985-9.
18. Majoul N, Aouida S, Bessais B. Progress of porous silicon APTES-functionalization by FTIR investigations. *Appl Surf Sci*. 2015; 331: 388-91.
19. Beganskiene A, Sirutkaitis V, Kurtinaitiene M, Juskenas R, Kareiva A. FTIR, TEM and NMR investigations of stober nanoparticles. *J Mater Sci*. 2004; 10(4): 287-90.

Optimization the synthesis of functionalized silica nanoparticles by temperature magnetic stirring method and study the effect of various parameters by an irregular factorial design

Varshosaz J^{1*}, Golestaneh D²

¹Pharmaceutics Dept., Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran; ²Student, Pharmaceutics Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received:4/Jul/2017

Accepted: 4/Sep/2017

Background and aims: Silica nanoparticles are biodegradable novel drug delivery systems and their biodegradation in vivo is affected by their particle size and their surface properties and for this reasons they are suitable for drug conjugation and biomedical applications. The aim of the present study were optimization of the particle size and zeta potential, investigation of the effect of various parameters and finally obtain equations for the estimation of the particle size and zeta potential in synthesis of functionalized silica nanoparticles.

Methods: The NH₂ functionalized silica nanoparticles were synthesized by simultaneous hydrolysis of tetraethyl orthosilicate and (3- aminopropyl) triethoxysilan in the presence of ammonium hydroxide and ethanol by temperature magnetic stirring method and the properties of particle size and zeta potential were studied. The effective parameters were determined by an irregular factorial design. The synthesis of the nanoparticles was confirmed by Fourier transform infrared spectroscopy and transmission electron microscopy.

Results: The amount of ammonium hydroxide and ethanol had a significant effect on the size and zeta potential of nanoparticles ($P<0.05$). Reduction of ammonium hydroxide and ethanol increase decreases significantly the particle size. Also, by increasing ammonium hydroxide and decreasing ethanol, the absolute magnitude of zeta potential increased significantly.

Conclusion: Irregular factorial design is a suitable method for optimization of synthesis of modified silica nanoparticles.

Keywords: Silicon dioxide, Nanoparticles, Drug delivery systems.

Cite this article as: Varshosaz J, Golestaneh D. Optimization the synthesis of functionalized silica nanoparticles by temperature magnetic stirring method and study the effect of various parameters by an irregular factorial design. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2018; 20(3): 108-120.

***Corresponding author:**

Pharmaceutics Dept., Novel Drug Delivery Systems Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00989133189137, E-mail: varshosaz@pharm.mui.ac.ir