



DOI: <https://doi.org/10.52714/dthu.14.02S.2025.1717>

ỨNG DỤNG THIẾT KẾ BOX-BEHNKEN TRONG TỔNG HỢP CHẤT MANG THUỐC - NANO SILICA

Nguyễn Thị Ngọc Trăm* và Nguyễn Thị Ngọc Huyền

Khoa Dược, Trường Y Dược, Trường Đại học Trà Vinh, Việt Nam

**Tác giả liên hệ, Email: tram06@tvu.edu.vn*

Lịch sử bài báo

Ngày nhận: 09/12/2025; Ngày nhận chỉnh sửa: 30/12/2025; Ngày duyệt đăng: 30/12/2025

Tóm tắt

Hiện nay, việc sử dụng các hạt nano làm “vật tải” để đưa thuốc đến đúng vị trí đã thu hút sự chú ý của các nhà khoa học. Đặc biệt, kích thước hạt là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến khả năng mang và phóng thích thuốc của các hạt nano. Trong nghiên cứu này, các hạt nano silica đã được tổng hợp bằng phương pháp Stober kết hợp sử dụng thiết kế thí nghiệm Box–Behnken designs. Kết quả hạt nano silica tạo thành có kích thước phù hợp với giá trị dự đoán, cho thấy độ tin cậy của mô hình được đề xuất. Nghiên cứu góp phần tạo nên vật liệu hứa hẹn là vật liệu tiềm năng cho các hệ dẫn truyền thuốc.

Từ khóa: *Box–Behnken designs, chất mang thuốc, nano silica, phương pháp đáp ứng bề mặt, SSN, vật liệu nano.*

Trích dẫn: Nguyễn, T. N. T., & Nguyễn, T. N. H. (2025). Ứng dụng thiết kế Box–Behnken trong tổng hợp chất mang thuốc - nano silica. *Tạp chí Khoa học Đại học Đồng Tháp*, 14(02S), 58-69. <https://doi.org/10.52714/dthu.14.02S.2025.1717>

Copyright © 2025 The author(s). This work is licensed under a CC BY-NC 4.0 License.

APPLICATION OF BOX–BEHNKEN DESIGNS IN THE SYNTHESIS OF DRUG CARRIERS - NANO SILICA

Nguyen Thi Ngoc Tram ^{*} and Nguyen Thi Ngoc Huyen

School of Pharmacy, College of Medicine and Pharmacy, Tra Vinh University, Vietnam

^{}Corresponding author, Email: tram06@tvu.edu.vn*

Article history

Received: 09/12/2025; Received in revised form: 30/12/2025; Accepted: 30/12/2025

Abstract

Nowadays, the use of nanoparticles as "carriers" to deliver drugs to the correct location has attracted the attention of scientists. In particular, particle size is a critical factor affecting nanoparticles' ability to carry and release drugs. In this study, silica nanoparticles were synthesized by the Stober method combined with Box–Behnken designs. The resulting silica nanoparticles have sizes consistent with the predicted values, demonstrating the reliability of the proposed model. The study contributes to the development of promising materials for drug delivery systems.

Keywords: *Box–Behnken designs, drug carrier, nano silica, nanomaterials, response surface methodology, SSN.*

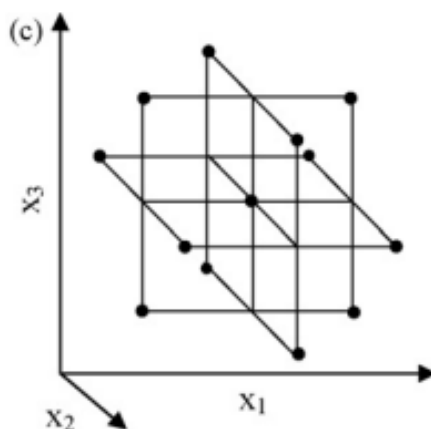
1. Giới thiệu

Phương pháp đáp ứng bề mặt (Response Surface Methodology - RSM) được phát triển từ những năm 50 của thế kỷ trước bởi Box và cộng sự (Bruns & cs., 2006; Gilmour, 2006). Bằng cách sử dụng phương pháp RSM, các kết quả dự đoán có thể phục vụ tốt cho các thí nghiệm, giảm số thí nghiệm cần thực hiện, tiết kiệm chi phí. RSM bao gồm một nhóm các kỹ thuật toán học và thống kê dựa trên sự phù hợp của các mô hình thực nghiệm với dữ liệu thử nghiệm thu được liên quan đến thiết kế thử nghiệm. Theo hướng mục tiêu này, các hàm đa thức bậc hai hay bậc nhất được sử dụng để mô tả hệ nghiên cứu đó và khảo sát các điều kiện thực nghiệm để tìm ra được sự tối ưu. Một số giai đoạn trong việc áp dụng RSM như một kỹ thuật tối ưu hóa như sau (Bezerra & cs., 2008):

- Lựa chọn các biến độc lập ảnh hưởng lớn đến hệ thống thông qua các nghiên cứu sàng lọc và phân định vùng thực nghiệm, theo mục tiêu nghiên cứu và kinh nghiệm của nhà nghiên cứu.
- Lựa chọn thiết kế thí nghiệm và thực hiện các thí nghiệm theo ma trận các biến.
- Xử lý thống kê toán học của dữ liệu thí nghiệm thu được thông qua sự phù hợp của hàm đa thức.
- Đánh giá tính tương thích của mô hình.
- Xác minh sự cần thiết và khả năng thực hiện một sự dịch chuyển đến khu vực tối ưu.
- Tiến hành thí nghiệm dựa trên kết quả tối ưu của từng biến.

Thiết kế thí nghiệm Box–Behnken designs (BBD) như sau: Box và Behnken đã đề xuất cách chọn điểm từ cách sắp xếp giai thừa ba cấp, cho phép ước tính hiệu quả các hệ số bậc nhất và bậc hai của mô hình toán học. Theo cách này, các thiết kế này hiệu quả và kinh tế hơn các thiết kế 3^k tương ứng của chúng, chủ yếu cho một số lượng lớn các biến (Bezerra & cs., 2008). Trong thiết kế BBD, các điểm thử nghiệm nằm trên một đường thẳng tương đương từ điểm trung tâm (Hình 1). Đặc điểm chính của nó là:

- Yêu cầu số thí nghiệm theo $N = 2k(k - 1) + cp$, trong đó k là số lượng các yếu tố và (cp) là số lượng điểm trung tâm.
- Tất cả các cấp độ yếu tố chỉ được điều chỉnh ở ba cấp độ $(-1, 0, +1)$ với các khoảng cách đều nhau giữa các cấp độ này.



Hình 1. Thiết kế phức hợp trung tâm BBD cho quá trình tối ưu ba yếu tố (Bezerra & cs., 2008)

Trong những năm gần đây, nhiều công trình nghiên cứu trong và ngoài nước đã hướng đến việc áp dụng polyme và nanopolymer như những chất mang sinh học quan trọng. Các

vật liệu này được khai thác để vận chuyển nhiều loại phân tử có hoạt tính sinh học như gen, DNA, RNA, peptid, protein, enzyme... và được quan tâm nhiều trong lĩnh vực truyền tải thuốc điều trị bệnh. Việc sử dụng các hạt có kích thước nano trong phân phối thuốc được đánh giá là có ưu thế vượt bậc so với vật liệu khối. Không chỉ đóng vai trò vận chuyển và kiểm soát quá trình phóng thích thuốc, hệ dẫn truyền nano còn giúp giảm độc tính, hạn chế tác dụng phụ và có khả năng “thông minh” khi hướng thuốc tập trung đến đúng tế bào bệnh lý, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị (Nguyen-Thi & cs., 2019).

Nhiều nghiên cứu về các hệ dẫn truyền thuốc kích thước nano trong điều trị ung thư được thực hiện, nano silica được xem là một trong những chất mang thuốc được quan tâm nhiều nhất. Vật liệu nano silica thường tồn tại ở dạng bột rắn, mịn, với nhiều tính chất độc đáo như dễ chức hoá bề mặt, tính tương hợp sinh học cao,... nên có khả năng hấp thụ hiệu quả các nguyên tử hoặc phân tử khác, rất thích hợp để ứng dụng làm hệ chất mang thuốc (Singh & cs., 2019). Năm 1968, Stöber và cộng sự đã giới thiệu phương pháp tổng hợp hạt nano silica hình cầu, trong đó sử dụng alkyl silicate, alcohol, nước và ammonia làm các chất phản ứng, kết quả tạo thành các hạt nano silica vô định hình, được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực y sinh (Stöber & cs., 1968). Bên cạnh hình thái của hạt nano silica ứng dụng mang thuốc, kích thước hạt cũng đóng vai trò quan trọng, then chốt, ảnh hưởng trực tiếp đến đặc tính và hiệu quả ứng dụng của nano silica (Nguyen & cs., 2019; Rao & cs., 2005).

Để kiểm soát kích thước hạt, nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của các thông số phản ứng trong quá trình tổng hợp hạt nano silica đã được công bố (Bogush & cs., 1988; Rahman & cs., 2007). Các hạt nano silica với kích thước từ 20 - 200 nm được dùng như hệ dẫn truyền thuốc trong cả *in vitro*, *in vivo* và kích thước hạt nhỏ thì hiệu quả của hệ dẫn truyền thuốc tốt hơn (Cho & cs., 2008; Colilla & cs., 2013; Kumari & cs., 2016; Tang & cs., 2012). Tuy nhiên, các hạt nano có kích thước nhỏ hơn 100 nm thường có cấu trúc mao quản sắp xếp kém (Lu & cs., 2009). Hầu hết các hạt nano dẫn truyền thuốc được FDA cho phép nghiên cứu lâm sàng hoặc tiền lâm sàng có kích thước trên 100 nm (Tang & cs., 2012). Do đó, với mục tiêu tạo ra hệ chất mang ứng dụng trong dẫn truyền thuốc, nghiên cứu tập trung tổng hợp hạt nano silica với kích thước xác định vào khoảng 130 nm bằng phương pháp Stober sử dụng thiết kế thí nghiệm Box–Behnken designs.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Các hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu đều là các hóa chất dùng trong phân tích với độ tinh khiết cao bao gồm: Tetraethyl orthosilicate (TEOS) của Sigma, Ethanol (Sharlau), NH_3 25% (Merck), nước deion.

2.2. Phương pháp xác định tính chất đặc trưng của vật liệu

Kích thước hạt và sự phân bố kích thước hạt, thế zeta được đánh giá thông qua phương pháp tán xạ ánh sáng động học bằng thiết bị đo kích thước hạt Horiba Nano SZ100 tại Trung tâm phân tích Sinh - Hóa - Lý tại Viện Công nghệ Tiên tiến Thành phố Hồ Chí Minh.

2.3. Tổng hợp hạt nano silica bằng phương pháp Stober sử dụng thiết kế thí nghiệm phức hợp trung tâm Box–Behnken designs

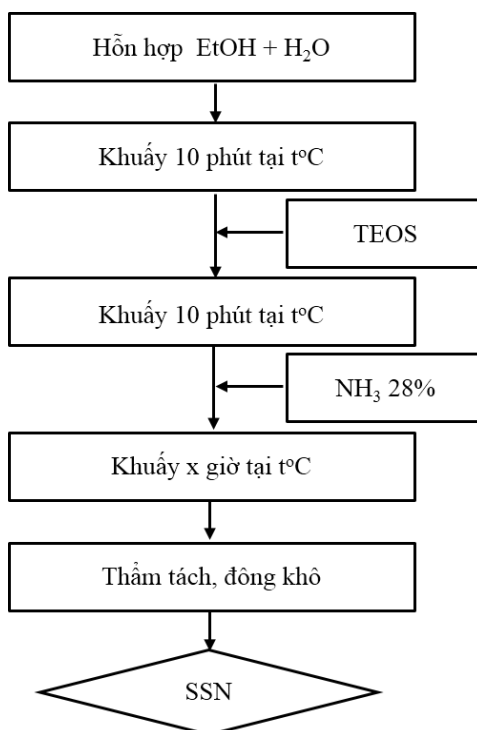
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu

Quá trình tổng hợp thực hiện theo phương pháp Stober (Stöber & cs., 1968) với các bước thực hiện trong các nghiên cứu của nhóm đã công bố (Tram & Huyen, 2024). Để tổng hợp được nano có kích thước mong muốn sử dụng thiết kế thí nghiệm Box–Behnken designs

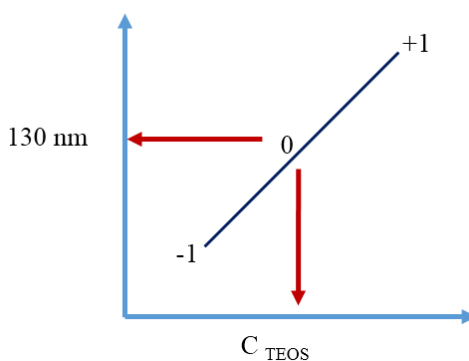
hay còn gọi là mô hình BBD (Bezerra & cs., 2008). Theo mô hình này, từ kết quả khảo sát đơn yếu tố sẽ thực hiện chọn lọc các yếu tố chính sẽ ảnh hưởng đến kích thước hạt, cố định các yếu tố ít ảnh hưởng và khó kiểm soát. Như vậy, bốn yếu tố chính cần được khảo sát: thể tích dung dịch TEOS, NH_3 , EtOH và nhiệt độ phản ứng. Tiến hành thiết kế BBD, các điểm thử nghiệm nằm trên một đường thẳng tương đương từ điểm trung tâm (0), cấp độ -1 , 0 , $+1$ sử dụng phần mềm Minitab 16.

2.3.2. Phương pháp thực nghiệm

Tổng hợp hạt nano silica theo phương pháp Stober với các bước thực hiện trong các nghiên cứu của nhóm đã công bố thể hiện qua Hình 2.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp hạt nano silica rắn



Hình 3. Sơ đồ minh họa thiết kế thí nghiệm phức hợp trung tâm BBD

Hạt nano silica rắn SSN mong muốn có kích thước vào khoảng 130 nm. Dựa vào biểu đồ tương quan giữa kích thước hạt và các thông số khảo sát, dễ dàng tìm thấy được thể tích (hay nhiệt độ) của từng thông số tương ứng với kích thước hạt cần đạt được (biên trung tâm) và hai tiệm cận, thể hiện qua Hình 3 và Bảng 1.

Bảng 1. Các thông số phản ứng được khảo sát

STT	Thông số	Kí hiệu	Biến số		
			-1	0	+1
1	Thể tích TEOS (ml)	X1	1	3	5
2	Thể tích NH ₃ (ml)	X2	0,6	1,2	1,8
3	Thể tích EtOH (ml)	X3	10	30	50
4	Nhiệt độ (°C)	X4	30	50	70

Bằng cách sử dụng phần mềm Minitab 16, bảng số liệu các thông số thí nghiệm được thể hiện trong Bảng 2. Tiến hành tổng hợp các hạt nano silica rắn SSN với 25 thí nghiệm khác nhau tương tự như quy trình tổng hợp theo Hình 3. Kết quả kích thước hạt của 25 mẫu sẽ được xử lý thông qua phần mềm Minitab 16 để đánh giá mô hình được đề xuất, mô hình được coi là có ý nghĩa thống kê khi độ tin cậy $P \geq 95\%$ và hệ số tương quan $R^2 \geq 0,9$.

Để kiểm tra độ chính xác và độ tin cậy của mô hình thu được, một thử nghiệm xác nhận đã được thực hiện trong điều kiện chọn lọc bằng cách tổng hợp hạt SSN theo điều kiện đã chọn. Sau đó so sánh kết quả kích thước hạt này với giá trị dự đoán (kích thước hạt mong muốn vào khoảng 130 nm), nếu sai số $\leq 5\%$ thì mô hình được đề xuất đáng tin cậy. Hạt SSN được thẩm tách bằng màng cellulose 12-14 KDa trong nước cất, thời gian là 4 ngày (thay nước 4 lần/ngày), sau đó đông khô thu được mẫu. Hạt SSN được đánh giá kích thước hạt để so sánh với giá trị dự đoán.

Bảng Error! No text of specified style in document.. Giá trị thực nghiệm bởi phần mềm Minitab 16

STT	V TEOS (ml)	V NH ₃ (ml)	V EtOH (ml)	Nhiệt độ (°C)
1	5	1,2	30	30
2	3	1,8	30	30
3	3	1,2	50	30
4	1	1,2	50	50
5	3	0,6	30	70
6	3	1,8	10	50
7	5	1,2	10	50
8	3	0,6	30	30
9	1	1,2	10	50
10	3	0,6	10	50
11	1	1,8	30	50
12	5	0,6	30	50
13	5	1,2	50	50

STT	V TEOS (ml)	V NH ₃ (ml)	V EtOH (ml)	Nhiệt độ (°C)
14	3	1,2	50	70
15	5	1,2	30	70
16	3	1,2	10	30
17	3	1,2	10	70
18	3	1,8	50	50
19	3	0,6	50	50
20	3	1,2	30	50
21	5	1,8	30	50
22	1	1,2	30	30
23	1	1,2	30	70
24	3	1,8	30	70
25	1	0,6	30	50

3. Kết quả và thảo luận

Dựa vào kết quả của Bảng 3 nhận thấy yếu tố đáp ứng kích thước hạt phụ thuộc chặt chẽ vào các biến số độc lập (nồng độ TEOS, NH₃, EtOH và nhiệt độ). Kích thước hạt lớn nhất là 250,8 nm và kích thước hạt nhỏ nhất là 43,5 nm.

Bảng Error! No text of specified style in document.. Giá trị kết quả thực nghiệm và dự đoán bởi Minitab 16

STT	V _{TEOS} (ml)	V _{NH₃} (ml)	V _{EtOH} (ml)	Nhiệt độ (°C)	Kích thước dự đoán (nm)	Kích thước thực nghiệm (nm)
1	5	1,2	30	30	253,6135	250,83
2	3	1,8	30	30	231,9468	241,00
3	3	1,2	50	30	166,0427	159,77
4	1	1,2	50	50	50,0464	59,10
5	3	0,6	30	70	25,70153	*
6	3	1,8	10	50	104,5917	104,73
7	5	1,2	10	50	103,8501	*
8	3	0,6	30	30	146,5376	166,77
9	1	1,2	10	50	114,8275	130,50
10	3	0,6	10	50	76,01796	74,97
11	1	1,8	30	50	112,2645	10763
12	5	0,6	30	50	119,769	118,13
13	5	1,2	50	50	205,1202	198,50
14	3	1,2	50	70	83,43824	91,93
15	5	1,2	30	70	93,28543	95,97

STT	V _{TEOS} (ml)	V _{NH₃} (ml)	V _{EtOH} (ml)	Nhiệt độ (°C)	Kích thước dự đoán (nm)	Kích thước thực nghiệm (nm)
16	3	1,2	10	30	206,8953	192,13
17	3	1,2	10	70	6,096676	*
18	3	1,8	50	50	158,8062	157,07
19	3	0,6	50	50	58,29248	55,37
20	3	1,2	30	50	150,3308	150,33
21	5	1,8	30	50	194,7477	203,10
22	1	1,2	30	30	162,9388	157,47
23	1	1,2	30	70	39,8638	*
24	3	1,8	30	70	69,37979	58,20
25	1	0,6	30	50	58,15579	43,53

*: kích thước hạt chưa được phân tích.

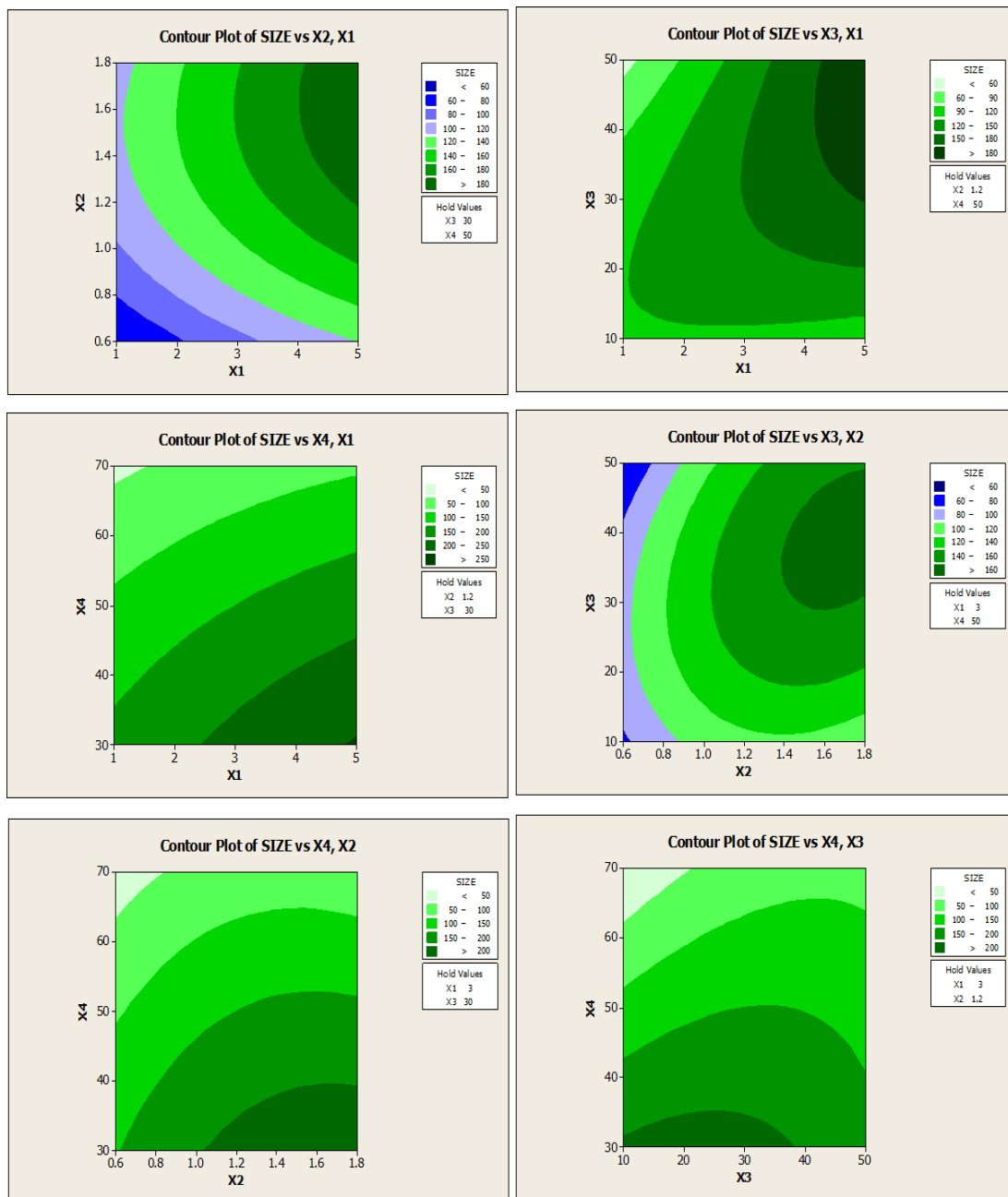
Phân tích ANOVA cho thấy mô hình đề xuất có ý nghĩa thống kê ở mức tin cậy 95%. Đặc biệt, hệ số tương quan $R^2=0,9775$ cho thấy rằng một tỉ lệ đáng kể 97,75% của tổng biến thể có thể được giải thích bằng mô hình thực nghiệm.

Bảng 4. Phân tích ANOVA cho các mô hình hồi quy

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P	
Regression	14	73057,2	73057,2	5218,4	18,61	0,001	$R^2=0,9775$
Linear	4	61687,3	31169,5	7792,4	27,79	0,001	
X1	1	13564,5	10183,7	10183,7	36,31	0,001	
X2	1	7097,8	9805,5	9805,5	34,97	0,001	
X3	1	714,4	620,7	620,7	2,21	0,187	
X4	1	40310,5	24095,2	24095,2	85,92	0	
Square	4	3773,2	3324	831	2,96	0,114	
X1 ²	1	916,3	65,2	65,2	0,23	0,647	
X2 ²	1	2274,6	1510,6	1510,6	5,39	0,059	
X3 ²	1	381,3	1768,7	1768,7	6,31	0,046	
X4 ²	1	201	128,1	128,1	0,46	0,524	
Interaction	6	7596,7	7596,7	1266,1	4,51	0,045	
X1*X2	1	108,9	108,9	108,9	0,39	0,556	
X1*X3	1	3406,9	4121,7	412,7	14,7	0,009	
X1*X4	1	341,9	191,5	191,5	0,68	0,44	
X2*X3	1	1293,8	1293,8	1293,8	4,61	0,075	
X2*X4	1	550,7	238,7	238,7	0,85	0,392	

X3*X4	1	1894,5	1894,5	1894,5	6,76	0,041
Residual Error	6	1682,6	1682,6	280,4		

Sơ đồ đường viền của mô hình bậc hai được hiển thị trong Hình 4. Những biểu đồ này minh họa tác động của hai biến số trong phạm vi -1 đến +1 và một biến số ở cấp trung tâm (0), các ô đường viền hiển thị rõ ràng các vùng tối ưu. Do đó, có thể khẳng định rằng các mô hình đề xuất có thể được sử dụng để tìm ra các điều kiện cho kích thước hạt mong muốn.

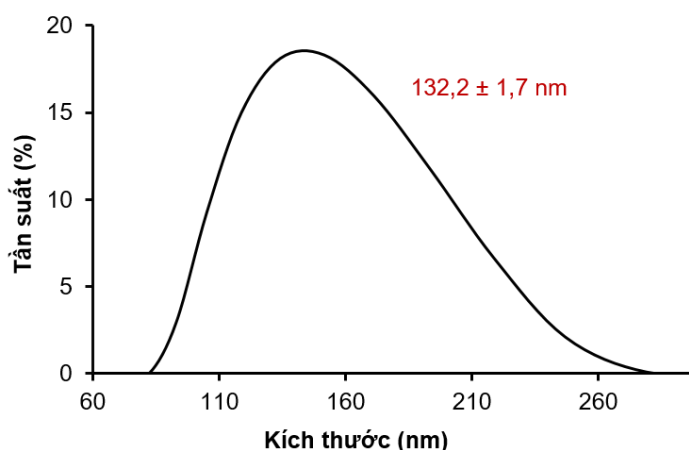


Hình 4. Biểu đồ đáp ứng bề mặt (X1: C_{TEOS}, X2: C_{NH3}, X3: C_{EIOH}, X4: Nhiệt độ)

Bằng cách áp dụng RSM, kích thước hạt mong muốn khoảng 130 nm được thiết lập theo các điều kiện được tóm tắt trong Bảng 5. Để kiểm tra độ chính xác và độ tin cậy của mô hình thu được, một thử nghiệm xác nhận đã được thực hiện trong điều kiện tối ưu. Kết quả hạt nano silica SSN thu được có kích thước $132,2 \pm 1,7$ nm, theo phương pháp tán xạ ánh sáng động học (Hình 5). Như vậy, kết quả phù hợp tốt với giá trị dự đoán cho thấy độ tin cậy của mô hình được đề xuất.

Bảng 5. Bảng kết quả kích thước hạt sử dụng điều kiện xác định bằng Minitab 16

Điều kiện	Đơn yếu tố				Giá trị		% Khác nhau
	V _{TEOS} ml	V _{NH₃} ml	V _{EIOH} ml	Nhiệt độ °C	Thực nghiệm	Dự đoán	
Y (kích thước)	5	1,8	10	45	$132,2 \pm 1,7$	130	1,7



Hình 5. Biểu đồ phân bố kích thước hạt nano silica rắn được tính toán từ dữ liệu DLS

4. Kết luận

Bằng cách áp dụng phương pháp đáp ứng bề mặt RSM – mô hình BBD, kích thước hạt khoảng 130 nm được thiết lập tại các điều kiện cụ thể bao gồm thể tích TEOS, NH₃, ethanol và nhiệt độ. Một thử nghiệm xác nhận đã được thực hiện trong điều kiện tối ưu để kiểm tra độ chính xác và độ tin cậy của mô hình thu được. Kết quả hạt nano silica SSN thu được có kích thước $132,2 \pm 1,7$ nm. Kết quả cho thấy độ tin cậy của mô hình được đề xuất. Hiện nay, lĩnh vực nghiên cứu nano silica được ghi nhận qua nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới, với rất nhiều ứng dụng tiềm tàng trong các lĩnh vực: y sinh, môi trường,... cho thấy nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano silica với kích thước xác định là bước cơ bản, từ đó là bước đầu cho việc phát triển các hướng nghiên cứu sâu hơn.

Tài liệu tham khảo

Bezerra, M. A., Santelli, R. E., Oliveira, E. P., Villar, L. S., & Escaleira, L. A. (2008). Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*, 76(5), 965-977. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.05.019>.

- Bogush, G., Tracy, M., & Zukoski Iv, C. (1988). Preparation of monodisperse silica particles: control of size and mass fraction. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 104(1), 95-106. [https://doi.org/10.1016/0022-3093\(88\)90187-1](https://doi.org/10.1016/0022-3093(88)90187-1).
- Bruns, R. E., Scarminio, I. S., & de Barros Neto, B. (2006). *Statistical design-chemometrics* (Vol. 25). Elsevier.
- Cho, K., Wang, X., Nie, S., & Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 14(5), 1310-1316. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/14/5/1310.full.pdf>
- Colilla, M., González, B., & Vallet-Regí, M. (2013). Mesoporous silica nanoparticles for the design of smart delivery nanodevices. *Biomaterials Science*, 1(2), 114-134. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/BM/C2BM00085G>
- Gilmour, S. G. (2006). Response surface designs for experiments in bioprocessing. *Biometrics*, 62(2), 323-331. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2005.00444.x>
- Kumari, P., Ghosh, B., & Biswas, S. (2016). Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *Journal of drug targeting*, 24(3), 179-191. <https://doi.org/10.3109/1061186x.2015.1051049>.
- Lu, F., Wu, S. H., Hung, Y., & Mou, C. Y. (2009). Size effect on cell uptake in well-suspended, uniform mesoporous silica nanoparticles. *Small*, 5(12), 1408-1413. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sml.200900005>
- Nguyen-Thi, N.-T., Pham Tran, L. P., Le, N. T. T., Cao, M.-T., Tran, T.-N., Nguyen, N. T., Nguyen, C. H., Nguyen, D.-H., Than, V. T., & Le, Q. T. (2019). The engineering of porous silica and hollow silica nanoparticles to enhance drug-loading capacity. *Processes*, 7(11), 805. <https://doi.org/10.3390/pr7110805>
- Nguyen, T. N. T., Nguyen-Tran, D.-H., Bach, L. G., Du Truong, T. H., Le, N. T. T., & Nguyen, D. H. (2019). Surface PEGylation of hollow mesoporous silica nanoparticles via aminated intermediate. *Progress in Natural Science: Materials International*, 29(6), 612-616. <https://doi.org/10.3390/pr7110805>.
- Rahman, I., Vejayakumaran, P., Sipaut, C., Ismail, J., Bakar, M. A., Adnan, R., & Chee, C. (2007). An optimized sol-gel synthesis of stable primary equivalent silica particles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 294(1-3), 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.08.001>.
- Rao, K. S., El-Hami, K., Kodaki, T., Matsushige, K., & Makino, K. (2005). A novel method for synthesis of silica nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 289(1), 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2005.02.019>.
- Singh, P., Srivastava, S., & Singh, S. K. (2019). Nanosilica: Recent progress in synthesis, functionalization, biocompatibility, and biomedical applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 5(10), 4882-4898. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00464>.
- Stöber, W., Fink, A., & Bohn, E. (1968). Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science*, 26(1), 62-69. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(68\)90272-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90272-5).
- Tang, L., Fan, T. M., Borst, L. B., & Cheng, J. (2012). Synthesis and biological response of size-specific, monodisperse drug-silica nanoconjugates. *ACS nano*, 6(5), 3954-3966. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555148/pdf/nihms372943.pdf>

Tram, N. T. N., & Huyen, N. T. N. (2024). Factors affecting the morphology and size of silica nanoparticles as drug delivery for cancer treatment. *Dong Thap University Journal of Science*, 14(5), 88-97. <https://doi.org/10.52714/dthu.14.5.2025.1530>.