

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO



Escuela Superior de Apan

LICENCIATURA EN INGENIERÍA EN NANOTECNOLOGÍA

TESIS DE LICENCIATURA

“Síntesis y Caracterización de un Nanocompósito de SiO_2 -Quitano como portador de ácido gálico, con potencial aplicación para el control de *Alternaria alternata*”

Para obtener el título de
Licenciado en Ingeniería en Nanotecnología

P R E S E N T A

Fermín Ángel Vázquez Vega

No. de cuenta: 379677

Directores:

Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

M.C. José Domingo Trujillo Casarreal

Apan, Hgo., a 01 de Julio de 2026

MTRA. OJUKY DEL ROCIO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACION ESCOLAR
DE LA U.A.E.H.
P R E S E N T E

Por este conducto, le comunico que la Comisión Revisora asignada al trabajo de tesis del alumno de la Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología, Fermin Angel Vázquez Vega, con número de cuenta 379677, quien presenta el tema **"Síntesis y Caracterización de un Nanocompósito de SiO₂- Quitosano como portador de ácido gálico, con potencial aplicación para el control de *Alternaria alternata*"**, después de revisar la tesis y constituida como Jurado, ha autorizado la impresión de la tesis, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, se presentan las firmas de conformidad de los miembros de este jurado:

PRESIDENTE Dr. Pablo Antonio López Pérez

SECRETARIO Dr. Vicente Rodríguez González

PRIMER VOCAL Dr. Arturo Hernández Hernández

SEGUNDO VOCAL M.C. José Domingo Trujillo Casarreal

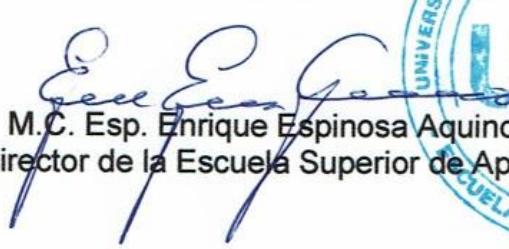
TERCER VOCAL Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

SUPLENTE I Dra. Gisela Adelina Rolón Cárdenas

SUPLENTE II Dr. Alberto Peón Navarrete

Sin otro particular, le reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
Apan, Hgo., a 01 de Julio de 2026


M.C. Esp. Enrique Espinosa Aquino
Director de la Escuela Superior de Apan



Agradecimientos

Mis más sinceras palabras de agradecimiento a todos mis profesores y personal administrativo de la Escuela Superior de Apan por todo el apoyo y los aprendizajes brindados a lo largo de toda mi formación académica.

Agradezco a la División de Materiales Avanzados del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica (IPICYT), por permitirme realizar mis prácticas profesionales en sus instalaciones. De igual forma quiero agradecer el apoyo técnico al personal del Laboratorio Nacional de Investigaciones en Nanociencias y Nanotecnología (LINAN) que ayudaron en la realización de esta tesis, a la M. en C. Beatriz Adriana Rivera Escoto, la M. en C. Ana Iris Peña Maldonado, el Dr. Héctor Gabriel Silva Pereyra. A los técnicos de la División de Biología Molecular, Mónica Jacinto Maldonado y Salvador Ambriz Granados, por permitir el uso de sus centrifugas.

Con todo mi respeto y admiración al Dr. Vicente Rodríguez González por darme la oportunidad de poder integrarme a su grupo de trabajo y por todas las facilidades brindadas para el desarrollo de esta investigación, así como a toda la familia de LANOCAT por haberme recibido con los brazos abiertos en su laboratorio.

A mis asesores, el Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera y el M.C. José Domingo Trujillo Casarreal, por su enseñanza y asesoría durante el desarrollo de este trabajo. Por atender mis dudas e inquietudes con paciencia y siempre ayudarme a buscar soluciones. Al igual que por motivarme e inspirarme a continuar creciendo profesionalmente.

Finalmente, a todos los amigos y colegas con los que compartí durante tanto tiempo este mismo proceso, en especial a aquellos que hicieron de esta una experiencia memorable.

Dedicatorias

Con todo mi amor y profundo agradecimiento quiero dedicar este trabajo a mis padres, por darme la oportunidad de hacer una carrera universitaria, por todo el apoyo durante este camino y por siempre creer en mí. Por todos los consejos, las palabras de aliento y el cariño que fueron la base para lograr este objetivo. Por enseñarme a siempre superar las adversidades y a siempre seguir adelante sin importar que.

Esto no es más que una pequeña muestra del gran respeto, amor y admiración que les tengo como padres y como personas. Con este trabajo culmina uno de los tantos capítulos en mi vida en los que siempre quiero que estén presentes.

Hoy y siempre, les dedico todos mis logros.

Índice de figuras

Figura 2.1 Comparativa de “tamaños” en la escala nanométrica.	5
Figura 2.2 Clasificación de los nanomateriales dependiendo de sus dimensiones espaciales.	5
Figura 2.3 Representación de la unidad tetraédrica SiO_4 en la red de SiO_2	6
Figura 2.4 Representación del arreglo atómico en el espacio del a) SiO_2 cristalino y b) SiO_2 amorfo.....	7
Figura 2.5 Clasificación de los materiales según el tamaño de sus poros.	8
Figura 2.6 Fórmula química del tetraetoxisilano.....	9
Figura 2.7 Clasificación de los polifenoles según su estructura química.....	13
Figura 2.8 Estructura química del ácido gálico.....	13
Figura 2.9 Estructura química de a) la quitina y b) el quitosano.	16
Figura 3.1 Esquema representativo de la metodología de las NMS.	20
Figura 3.2 Esquema representativo de la metodología de síntesis del NMS-QS. .	21
Figura 3.3 Esquema representativo de la metodología de carga de ácido gálico. .	24
Figura 3.4 Esquema representativo de la metodología de liberación in vitro.	25
Figura 3.5 Esquema representativo de los ensayos in vitro de la actividad antifúngica.	26
Figura 4.1 a) Difractograma de rayos X de las NMS sintetizadas, b) difractograma utilizado como referencia (Espinoza Silva, 2015).	27
Figura 4.2 a) Micrografía de SEM a 50,000 aumentos de las NMS sintetizadas, b) histograma del diámetro promedio de partícula de las NMS sintetizadas.	29
Figura 4.3 Espectro FTIR de las NMS sintetizadas.....	30
Figura 4.4 a) Isotherma de adsorción-desorción de las NMS sintetizadas, b) distribución del diámetro de poro promedio de las NMS sintetizadas.	32
Figura 4.5 Micrografía de SEM a 50,000x aumentos del NMS-QS sintetizado.	33
Figura 4.6 Espectro de EDS del NMS-QS sintetizado.....	34
Figura 4.7 Espectro de FTIR del NMS-QS sintetizado.	35
Figura 4.8 a) Isotherma de adsorción-desorción del NMS-QS sintetizado, b) distribución del diámetro de poro promedio del NMS-QS sintetizado.....	37
Figura 4.9 a) Espectro UV-Visible del ácido gálico en etanol, b) curva de calibración del ácido gálico.	38
Figura 4.10 Resultados de las eficiencias de carga obtenidas para las NMS con diferentes concentraciones de ácido gálico y valores de pH.....	40
Figura 4.11 Comparación de los espectros FTIR de las NMS antes y después de las pruebas de carga con ácido gálico.	41
Figura 4.12 Resultados de las eficiencias de carga obtenidas para el NMS-QS usando diferentes concentraciones de ácido gálico y diferentes valores de pH. .	43

Figura 4.13 Comparación de los espectros FTIR del NMS-QS antes y después de las pruebas de carga con ácido gálico.	44
Figura 4.14 Resultados de la liberación del ácido gálico desde las NMS a diferentes valores de pH.	46
Figura 4.15 Resultados de la liberación del ácido gálico desde el NMS-QS a diferentes valores de pH.	48
Figura 4.16 Fotografías de los tratamientos con a) 0 ppm, b) 500 ppm, c) 1000 ppm, d) 2000 ppm y e) 4000 ppm de ácido gálico.....	50
Figura 4.17 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm de NMS, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.	51
Figura 4.18 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm del NMS-QS, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.	53
Figura 4.19 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm de las NMS-AG, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.	55
Figura 4.20 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm del NMS-QS-AG, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.	57
Figura 4.21 Resultados de la inhibición en el crecimiento de <i>Alternaria alternata</i> de las nanoformulaciones probadas.	59

Índice de tablas

Tabla 2.1 Antecedentes de las NMS como sistemas de liberación de pesticidas.....	11
Tabla 2.2 Antecedentes de la actividad antifúngica del ácido gálico frente a hongos fitopatógenos.	15
Tabla 4.1 Resultados del análisis de fisisorción de N₂ de las NMS sintetizadas.	32
Tabla 4.2 Resultados del análisis de fisisorción de N₂ del NMS-QS sintetizado.	37
Tabla 4.3 Resumen del ajuste de cada modelo cinético aplicado a la liberación de ácido gálico a partir de las NMS sintetizadas.....	46
Tabla 4.4 Resumen del ajuste de cada modelo cinético aplicado a la liberación de ácido gálico a partir del NMS-QS sintetizado.	48

Índice de contenido

Agradecimientos	I
Dedicatorias	II
Resumen.....	VIII
Abstract	IX
Capítulo 1: Generalidades.....	1
1.1. Introducción	1
1.2. Justificación	2
1.3. Hipótesis.....	2
1.4. Objetivos.....	3
Capítulo 2: Marco teórico.....	4
2.1. Nanotecnología	4
2.1.1. Nanomateriales.....	4
2.2. Nanopartículas mesoporosas de SiO ₂	6
2.2.1. Dióxido de silicio, estructura y propiedades	6
2.2.2. Características de las nanopartículas mesoporosas de SiO ₂ . 7	
2.2.3. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO ₂ : Método de Stöber modificado	8
2.2.4. Antecedentes como sistemas de liberación de pesticidas	9
2.3. Ácido gálico.....	12
2.3.1. ¿Qué son los polifenoles?	12
2.3.2. Estructura y propiedades del ácido gálico	13
2.3.3. Antecedentes como agente antifúngico	13
2.4. Quitosano	15
2.4.1. Origen	15
2.4.2. Estructura y propiedades	16
2.4.3. Antecedentes de su uso en conjunto con nanopartículas mesoporosas de SiO ₂	17
Capítulo 3: Metodología de síntesis y caracterización	19
3.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO ₂	19
3.1.1. Materiales y reactivos.....	19

3.1.2.	Desarrollo experimental	19
3.2.	Síntesis del nanocompósito de SiO ₂ -quitosano	20
3.2.1.	Materiales y reactivos	20
3.2.2.	Desarrollo experimental	20
3.3.	Caracterización	21
3.3.1.	Difracción de rayos X	21
3.3.2.	Microscopía electrónica de barrido	22
3.3.3.	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier	22
3.3.4.	Fisisorción de N ₂	23
3.4.	Carga de ácido gálico	23
3.5.	Liberación <i>in vitro</i>	24
3.6.	Actividad antifúngica <i>in vitro</i>	25
Capítulo 4:	Resultados y discusión	27
4.1.	Nanopartículas mesoporosas de SiO ₂ sintetizadas	27
4.1.1.	Difracción de rayos X	27
4.1.2.	Microscopía electrónica de barrido	28
4.1.3.	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier	29
4.1.4.	Fisisorción de N ₂	30
4.2.	Nanocompósito de SiO ₂ -quitosano sintetizado	32
4.2.1.	Microscopía electrónica de barrido	32
4.2.2.	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier	34
4.2.3.	Fisisorción de N ₂	35
4.3.	Carga de ácido gálico	37
4.4.	Liberación <i>in vitro</i>	44
4.5.	Actividad antifúngica <i>in vitro</i>	48
Capítulo 5:	Conclusiones y perspectivas a futuro	60
Bibliografía		62

Resumen

La agricultura constituye una de las principales actividades económicas a nivel nacional e internacional. Sin embargo, su productividad se ve comprometida por la presencia de hongos fitopatógenos capaces de causar enfermedades en cultivos de importancia agrícola (Peng et al., 2021). El uso intensivo y continuo de fungicidas químicos ha provocado efectos adversos en el medio ambiente y favorecido la aparición de resistencia fúngica. En este contexto, la nanotecnología ofrece alternativas innovadoras para el desarrollo de formulaciones sostenibles y de menor impacto ambiental (Kutawa et al., 2021).

En este estudio se sintetizaron nanopartículas mesoporosas de SiO₂ (NMS) y un nanocompósito de NMS-quitosano (NMS-QS). Ambos materiales fueron caracterizados mediante microscopía electrónica de barrido, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier y fisisorción de N₂. Se evaluó y se comparó su capacidad de carga y liberación *in vitro*, utilizando el ácido gálico como compuesto antifúngico natural modelo. Asimismo, la actividad antifúngica *in vitro* de las nanoformulaciones a base de SiO₂, quitosano y ácido gálico se evaluó mediante el método del alimento envenenado.

Los resultados indican que la combinación de NMS con quitosano mejora la eficiencia de carga y favorece una liberación más controlada de ácido gálico. En este proyecto se evaluaron nanoformulaciones a base de SiO₂, quitosano y ácido gálico, las cuales mostraron actividad inhibidora frente a *Alternaria alternata*. Estos hallazgos sugieren que el nanocompósito de NMS-quitosano funciona adecuadamente como un sistema de transporte de ácido gálico y que las nanoformulaciones desarrolladas exhiben potencial para futuras evaluaciones contra hongos fitopatógenos.

Abstract

Agriculture is one of the primary economic activities both nationally and globally. However, its productivity is increasingly threatened by phytopathogenic fungi that can cause a wide range of crop diseases. (Peng et al., 2021). The intensive and continuous use of chemical fungicides has led to adverse environmental impacts and contributed to the emergence of fungicide-resistant strains. In this context, nanotechnology provides innovative alternatives for developing sustainable formulations with reduced environmental impact (Kutawa et al., 2021).

In this study, mesoporous silica nanoparticles (MSN) and an MSN-chitosan (MSN-QS) nanocomposite were synthesized. Both materials were characterized by using scanning electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy and N₂ physisorption analysis. Their loading capacity and *in vitro* release behavior were evaluated and compared, using gallic acid as a model natural antifungal compound. Furthermore, the *in vitro* antifungal activity of the SiO₂, chitosan and gallic acid-based nanoformulations was assessed using the poisoned food method.

The results indicate that combining MSN with chitosan enhances loading efficiency and promotes a more controlled release of gallic acid. In this project, the SiO₂, chitosan and gallic acid-based nanoformulations were evaluated, showing inhibitory effects against *Alternaria alternata*. These findings suggest that the MSN-chitosan nanocomposite works properly as a delivery system for gallic acid, and the developed nanoformulations exhibit promising potential for future evaluations against phytopathogenic fungi.

Capítulo 1: Generalidades

1.1. Introducción

La agricultura es una actividad fundamental a nivel mundial, ya que a partir de ella la población humana obtiene productos de primera necesidad como lo son frutas, verduras y otros cultivos. Durante el proceso productivo se generan pérdidas significativas debido a la aparición de plagas agrícolas. Estos organismos o agentes fitopatógenos pueden causar enfermedades en las plantas, tales como el marchitamiento, el tizón, los mohos, etc., afectando su calidad, rendimiento y valor comercial (Terán-Samaniego et al., 2025). Dentro de los distintos tipos de plagas, los hongos fitopatógenos representan una de las mayores amenazas para la salud de los cultivos, causando entre el 70 al 80% de las pérdidas (Atiq et al., 2020).

Para combatir los patógenos fúngicos se usan agroquímicos tradicionales como primera estrategia de control, específicamente los fungicidas, estos son compuestos químicos usados para inhibir su crecimiento (Zubrod et al., 2019). De acuerdo con datos del Centro de Estudios para el Desarrollo Rural Sustentable y la Soberanía Alimentaria (CEDRSSA), en las últimas dos décadas México aumentó su consumo de fungicidas y bactericidas en un 104%, y en el año 2018 el consumo total de plaguicidas fue de 53.1 mil de toneladas, donde el 54% correspondió a fungicidas y bactericidas, cifras que se estima que sigan en aumento para los próximos años (CEDRSSA, 2020). Aunque su eficacia ya está demostrada, su incorrecta manipulación y su uso excesivo generan impactos ambientales negativos como la contaminación de agua, suelo y aire, así como la alteración y pérdida de la biodiversidad al quedar residuos descontroladamente libres en el medio ambiente (S. Kumar et al., 2019). Por ello, la búsqueda de alternativas sostenibles, seguras y eficientes se ha convertido en un tema de gran interés para la ciencia y la industria agrícola.

La nanotecnología es un campo emergente y prometedor en la investigación interdisciplinaria, siendo aplicable en muchas áreas, incluyendo la agricultura (Gupta et al., 2023). La nanotecnología se perfila como una alternativa prometedora, ya que a través del uso de materiales nanoestructurados tiene potencial para desarrollar estrategias innovadoras en el control de las enfermedades de las plantas y mitigar el impacto ambiental. Dentro de los nanomateriales, las nanopartículas mesoporosas de SiO₂ han despertado gran interés debido a sus propiedades únicas, como su elevada área superficial específica y alto volumen de poro, así como también por su estabilidad química (Yousaf et al., 2023). Debido a estas cualidades, las nanopartículas mesoporosas de SiO₂ han demostrado ser un gran candidato para la carga y liberación de compuestos bioactivos naturales de interés, como es el caso del ácido gálico, el cual es un compuesto fenólico natural conocido por su actividad

antimicrobiana y antifúngica, pero que su uso se ve limitado por su baja tolerancia a condiciones externas y a su rápida degradación (Rahmawati et al., 2024). De igual forma, dentro de los materiales de origen natural más prometedores y estudiados se encuentra el quitosano, un polisacárido derivado de la quitina que destaca por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y baja toxicidad, el cual ha sido usado para mejorar la liberación controlada de otros sistemas (Jiang et al., 2014), al usarse en conjunto con nanopartículas mesoporosas de SiO₂ promete potenciar sus características y mejorar el proceso de liberación de compuestos activos.

En este trabajo se presenta el diseño de una nanoformulación híbrida de nanopartículas mesoporosas de SiO₂, quitosano y ácido gálico, como potencial alternativa contra hongos fitopatógenos. La finalidad es establecer las condiciones óptimas para su preparación, caracterizar sus propiedades fisicoquímicas y así comprender los factores que influyen en su eficacia funcional. Esta investigación busca sentar las bases para futuras evaluaciones en la inhibición del crecimiento de hongos fitopatógenos.

1.2. Justificación

Para la ciencia y la industria agrícola se ha vuelto una necesidad la búsqueda de alternativas eficaces, sostenibles y que reduzcan el impacto ambiental asociado al uso intensivo de fungicidas convencionales. Por ello, resulta fundamental explorar alternativas basadas en compuestos bioactivos de origen natural, como el ácido gálico cuyo potencial antifúngico ha sido documentado, sin embargo, su aplicación directa se ve limitada por factores como su baja estabilidad y rápida degradación, lo que vuelve necesario el diseño de sistemas de liberación controlada que optimicen su eficacia.

Con esta investigación se busca seguir sumando conocimiento en el estudio y aplicación de la nanotecnología en el área de las nanoformulaciones con actividad antifúngica, al sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad antifúngica de una nanoformulación basada en nanopartículas mesoporosas de SiO₂, quitosano y ácido gálico.

1.3. Hipótesis

Las nanopartículas mesoporosas de SiO₂ sintetizadas presentan capacidad para la carga y liberación de ácido gálico, dichas propiedades se ven mejoradas por la incorporación de quitosano en un nanocompósito. La nanoformulación a base de SiO₂ mesoporoso, quitosano y ácido gálico obtenida exhibe actividad antifúngica frente a *Alternaria alternata* sugiriendo su potencial aplicación en el control de este hongo.

1.4. Objetivos

Objetivo General: Desarrollar una nanoformulación a base de SiO₂ mesoporoso, quitosano y ácido gálico, para evaluar su efecto *in vitro* en el hongo *Alternaria alternata* mediante el método del alimento envenenado.

Objetivos Específicos:

- i. Sintetizar y caracterizar nanopartículas mesoporosas de SiO₂.
- ii. Sintetizar y caracterizar un nanocompósito a base de nanopartículas mesoporosas de SiO₂ y quitosano.
- iii. Evaluar la capacidad de carga y liberación de ácido gálico por las nanopartículas mesoporosas de SiO₂, al igual que del nanocompósito.
- iv. Evaluar la actividad antifúngica *in vitro* de las nanoformulaciones a base de nanopartículas mesoporosas de SiO₂, quitosano y ácido gálico, mediante el método del alimento envenenado.

Capítulo 2: Marco teórico

2.1. Nanotecnología

En 1959, Richard Feynman en su conferencia “Hay mucho espacio en el fondo” habló por primera vez sobre la idea de manipular la materia desde su estructura atómica, pero fue hasta 1974 que Norio Taniguchi popularizó el término “Nanotecnología” para referirse a la capacidad de mejorar los materiales a partir de la escala nanométrica (Bayda et al., 2020).

El sufijo “nano” es usado para referirse a la milmillonésima parte de algo, indicando un metro, un gramo o un segundo (Bayda et al., 2020). Para visualizarlo de una mejor manera, se podría imaginar que la relación que guarda en “tamaño” un nanómetro (nm) con un metro lineal, es similar a la que guarda un balón de fútbol con el planeta Tierra (Martín Gago et al., 2009). Por su parte, se define como tecnología al conjunto de teorías y técnicas que se usan para el aprovechamiento práctico del conocimiento científico (X. Li, 2003). Por lo tanto, la nanotecnología se puede definir como el diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas en la escala nanométrica ($1 \times 10^{-9} m$) (Martín Gago et al., 2009).

2.1.1. Nanomateriales

Un material es una sustancia con alguna propiedad útil, que es usado en alguna aplicación específica. Tradicionalmente son clasificados por sus propiedades físicas y químicas en metales, polímeros, cerámicos y semiconductores. Desde el punto de vista estructural, son clasificados también como cristalinos y amorfos (Callister & Rethwisch, 2018).

Un nanomaterial es aquel material en el cual sus componentes o estructuras están en la escala nanométrica, es decir, que por lo menos una de sus tres dimensiones espaciales se encuentra en el rango de 1-100 nm (Cao, 2004). Los nanomateriales pueden llegar a ser igual e incluso más “pequeños” que algunos virus, células y otros microorganismos (ver Figura 2.1). Dependiendo de sus propiedades, cada nanomaterial puede ser aplicable en un amplio rango de áreas, como la medicina, las energías renovables, el cuidado ambiental, la agricultura, entre otras (Baig et al., 2021). Esto hace de la nanotecnología una herramienta versátil para el desarrollo científico y tecnológico.

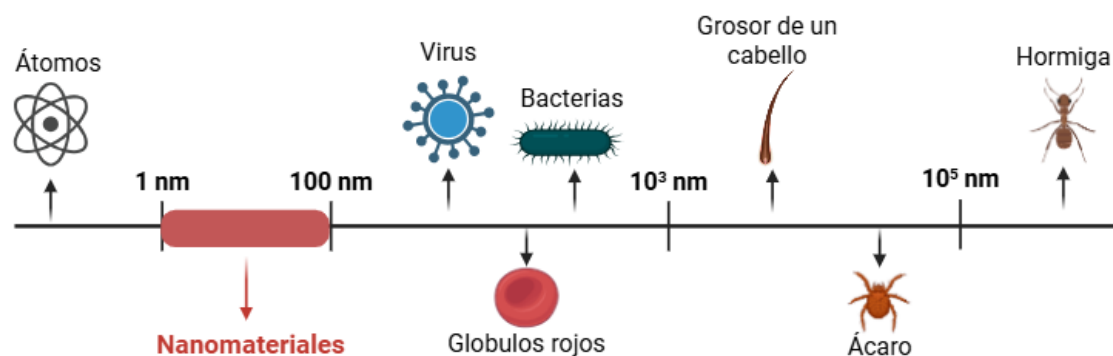


Figura 2.1 Comparativa de “tamaños” en la escala nanométrica.

2.1.1.1. Clasificación y características de los nanomateriales

Al existir una gran variedad de nanomateriales, resulta necesario clasificarlos para poder distinguir sus propiedades y características. Así como se observa en la Figura 2.2, dependiendo de su dimensionalidad, los nanomateriales son clasificados en:

- Nanomateriales 0D: no cuentan con ninguna dimensión por encima del rango nanométrico, es decir, que sus tres dimensiones espaciales son igual o menores a 100 nm. Dentro de esta clasificación podemos encontrar a las nanopartículas (Saleh, 2020).
- Nanomateriales 1D: estos cuentan con dos de sus tres dimensiones dentro de la escala nanométrica, por ejemplo: los nanotubos, las nanofibras o las nanovarillas (Saleh, 2020).
- Nanomateriales 2D: esta es la clasificación en la cual los materiales tienen solo una de sus tres dimensiones dentro de la escala nanométrica, por ejemplo: el grafeno y las películas delgadas (Saleh, 2020).

También existen los nanomateriales de tipo 3D, que, si bien no cumplen con el criterio original, ya que sus tres dimensiones sobrepasan los 100 nm, estos se encuentran estructurados por bloques o elementos del tipo 0D, 1D o 2D. En esta clasificación pueden encontrarse materiales nanoestructurados tridimensionales, como aerogeles, redes nanoporosas, ensambles de nanopartículas o nanocompósitos (Quiroga, 2019).

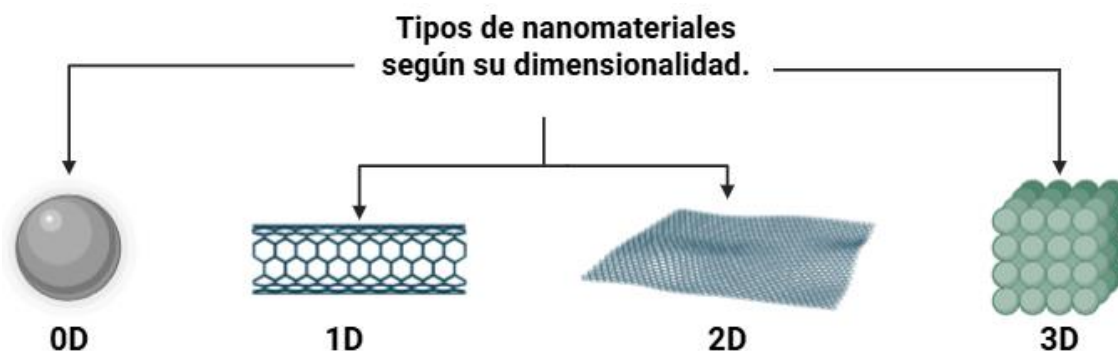


Figura 2.2 Clasificación de los nanomateriales dependiendo de sus dimensiones espaciales.

Cambiar de la escala macroscópica a la escala nanométrica conlleva a cambios también en las propiedades físicas y químicas de los materiales, como la relación que existe entre la superficie y el volumen (Cao, 2004). A medida que las dimensiones decrecen, la cantidad de átomos en la superficie aumenta considerablemente en comparación con los átomos en el interior, resultando en una mayor área superficial y una mayor energía superficial (Cao, 2004). Esta cualidad les confiere a los nanomateriales la capacidad de interactuar con mucha mayor facilidad con otros átomos, moléculas o materiales.

2.2. Nanopartículas mesoporosas de SiO_2

Desde su descubrimiento en los años 90, las nanopartículas mesoporosas de SiO_2 (NMS) se han ido convirtiendo poco a poco en un nanomaterial bastante popular con un amplio rango de aplicaciones en catálisis, como adsorbente o como sistema de liberación. En años recientes han mostrado gran potencial como herramienta para favorecer las propiedades de compuestos activos naturales (Ghosh, 2018).

2.2.1. Dióxido de silicio, estructura y propiedades

La sílice, o dióxido de silicio (SiO_2) es un componente natural abundante en rocas, suelos y arena. Este material cerámico se caracteriza por su alta rigidez y dureza, su gran resistencia a temperaturas elevadas, así como por su capacidad de actuar como aislante térmico y eléctrico (Callister & Rethwisch, 2018). Lo que hace llamativo su estudio para diversas aplicaciones tecnológicas.

Como puede observarse en la Figura 2.3, el SiO_2 consta de una red tridimensional en la que los átomos de oxígeno y silicio se encuentran unidos por enlaces covalentes. Los átomos de oxígeno de las esquinas de cada tetraedro se comparten con tetraedros adyacentes, lo que confiere estabilidad electrónica y neutralidad eléctrica al material. En este arreglo, la relación estequiométrica entre silicio y oxígeno es de 1:2, como lo indica su fórmula química (Callister & Rethwisch, 2018).

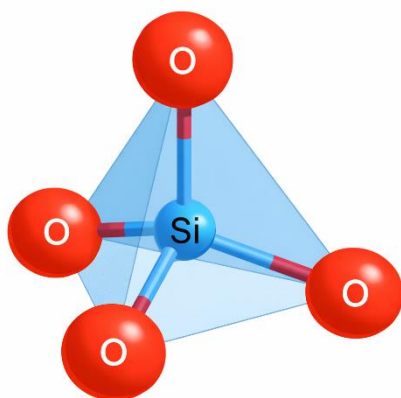


Figura 2.3 Representación de la unidad tetraédrica SiO_4 en la red de SiO_2 .

El SiO_2 es química y térmicamente estable, puede encontrarse en formas cristalinas y amorfa; entre sus polimorfos cristalinos destacan el cuarzo, la cristobalita y la tridimita. Cuando los tetraedros de SiO_2 se organizan de manera ordenada, se genera una estructura cristalina. En contraste, en su estado amorfo, la disposición de los tetraedros es más irregular y desordenada (Figura 2.4), lo que modifica propiedades como densidad, orden local, reactividad superficial y comportamiento térmico (Callister & Rethwisch, 2018).

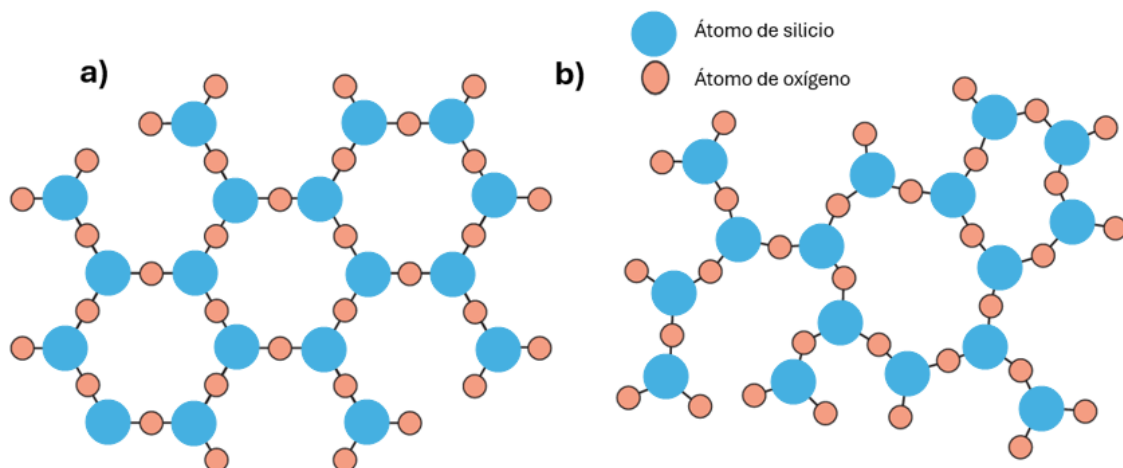


Figura 2.4 Representación del arreglo atómico en el espacio del a) SiO_2 cristalino y b) SiO_2 amorfo.

2.2.2. Características de las nanopartículas mesoporosas de SiO_2

En particular, las nanopartículas se clasifican como nanoestructuras 0D, ya que todas sus dimensiones físicas se encuentran por debajo de los 100 nm. A esta escala las partículas cuentan con una mayor cantidad de átomos en su superficie, lo que les confiere una mayor reactividad química y facilita su interacción superficial. Las nanopartículas de SiO_2 se caracterizan por la formación de grupos siloxano ($\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$) en su estructura química, al igual que la abundancia de silanoles ($\text{Si} - \text{OH}$) en su superficie, los cuales les confieren una carga superficial parcialmente negativa, lo que permite la inmovilización de compuestos cargados positivamente a través de interacciones electrostáticas (Morales et al., 2019). Estudios reportados indican que las nanopartículas de SiO_2 amorfo presentan baja toxicidad en ratones por vía oral, incluso a dosis altas (1959 mg/kg/día), lo que podría respaldar su manipulación y uso seguro en aplicaciones agrícolas, sin implicar un riesgo significativo para la salud o el medio ambiente (Williams et al., 2019).

De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés), los materiales se pueden clasificar según su porosidad en: microporosos, mesoporosos y macroporosos (ver Figura 2.5). En donde un material mesoporoso es aquel cuyos poros tienen diámetros de entre 2 y 50 nm (International Union of Pure and Applied Chemistry, 1985).



Figura 2.5 Clasificación de los materiales según el tamaño de sus poros.

Las nanopartículas mesoporosas de SiO_2 son partículas inorgánicas que manifiestan un alto volumen de poro y una mayor área superficial ($100\text{-}1000\text{ m}^2/\text{g}$) en comparación con su contraparte no porosa (Paul et al., 2022). Dichas características las vuelven sistemas ideales para la adsorción de compuestos dentro de sus poros (Seljak et al., 2020). Gracias a su gran capacidad de carga y liberación controlada de compuestos bioactivos, las nanopartículas mesoporosas de SiO_2 se han convertido en sistemas interesantes para su aplicación en la industria agrícola (Chen et al., 2020).

2.2.3. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO_2 : Método de Stöber modificado

Una de las estrategias para la obtención de materiales con mesoporosidad ordenada es mediante el uso de surfactantes como agentes directores de poro, los cuales son compuestos que poseen regiones hidrofílicas e hidrofóbicas que, en un medio acuoso, forman agregados organizados capaces de dirigir el crecimiento de material inorgánico alrededor de ellos (Moritz & Geszke-Moritz, 2015). Durante una reacción sol-gel, los precursores se condensan y forman una matriz sólida que, tras la eliminación del surfactante, conserva un sistema de canales o poros bien definidos (Qiao & Huo, 2017). Este principio es la base de distintas metodologías para la síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO_2 , siendo las más comunes las modificaciones al método de Stöber.

En 1968, Werner Stöber y sus colaboradores publicaron una nueva forma de sintetizar coloides de SiO_2 amorfo, con morfología controlable (Stober et al., 1968). El método se basa en un proceso sol-gel en el cual, a partir de un alcóxido de silicio, y a través de mecanismos de hidrólisis y condensación, se forman nanoestructuras esféricas de SiO_2 .

Entre los alcóxidos de silicio ($Si(OR)_4$), el más comúnmente usado como precursor en el método de Stöber es el tetraetoxisilano (TEOS), el cual tiene cuatro etilos (C_2H_5) como grupos R (ver Figura 2.6).

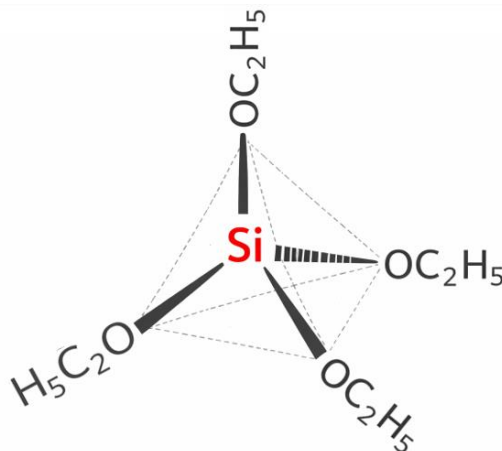
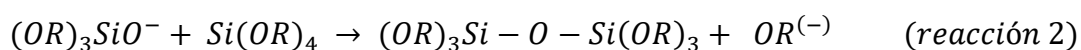


Figura 2.6 Fórmula química del tetraetoxisilano.

Durante su hidrólisis, los grupos alcoxi (OR) son remplazados por iones $OH^{(-)}$ provenientes de la base catalizadora usada, comúnmente hidróxido de amonio (NH_4OH), lo que conlleva a la formación de grupos silanoles ($Si - OH$). Proceso que se da sucesivamente para todos los grupos OR restantes, como lo indica la reacción 1.



En el mecanismo de condensación, los grupos silanoles formados se desprotonan y forman entre ellos enlaces siloxanos ($Si - O - Si$), como se describe en la reacción 2.



Durante el proceso, ambas reacciones de hidrólisis y condensación compiten entre ellas, por lo que el pH del medio juega un rol importante en el desarrollo de estas. En condiciones básicas los mecanismos de condensación suceden más rápido que los de hidrólisis, por lo que partículas sólidas de SiO_2 son finalmente formadas (Issa & Luyt, 2019).

2.2.4. Antecedentes como sistemas de liberación de pesticidas

Las nanopartículas mesoporosas de SiO_2 han tenido un amplio rango de aplicaciones en la agricultura y el medio ambiente. Han sido evaluadas como adsorbentes para remover contaminantes de medios acuosos, pero también han sido estudiadas como sistemas para mejorar el transporte y la liberación de pesticidas (Surya et al., 2025).

Las investigaciones se han centrado en el uso de este nanomaterial para mejorar y prolongar la liberación de diferentes tipos de pesticidas, tanto químicos como naturales. Por ejemplo, Cui et al. (2023) probaron las capacidades de carga y

liberación de diferentes tipos de NMS con diámetros de partícula, áreas superficiales y volúmenes de poro variables. Se mostró una capacidad máxima de carga del 44% para las NMS con diámetro de partícula promedio de 882 nm, área superficial de 1114 m²/g y volumen de poro de 0.8 cm³/g. Además, mostraron una liberación *in vitro* controlada del 80-97% durante 250 horas, en el estudio usaron Timol como ingrediente activo de origen natural. Recientemente C. Li et al. (2024) reportaron la liberación controlada del ingrediente activo natural P-cimeno usando NMS con un diámetro promedio de 150 nm, área superficial de 926 m²/g y volumen de poro de 1.7 cm³/g, las cuales mostraron un porcentaje de carga del ingrediente activo del 9% y una liberación *in vitro* gradual del 80% durante 288 horas. En otro estudio, Zhu et al. (2018) sintetizaron NMS con un diámetro promedio de 258 nm y área superficial de 1356 m²/g, en donde realizaron la carga del fungicida sintético Fenoxanil. Reportaron una eficiencia de carga del 15%, y las pruebas *in vitro* mostraron una liberación lenta y sostenida de aproximadamente el 60% después de 100 horas. Por su parte, Zhao et al. (2022) realizaron la síntesis de NMS con un diámetro promedio de 80-120 nm y área superficial de 770 m²/g. En su estudio reportaron una eficiencia de carga del 22% al usar el fungicida Tifluzamida, y una liberación gradual del 81% durante una prueba *in vitro* de 40 horas. De igual forma, Yu et al. (2022) realizaron un estudio en donde usaron NMS con diámetro promedio de 125 nm, área superficial de 1077 m²/g y volumen de poro de 0.6 cm³/g. Estas fueron cargadas con Imidacloprid, lo que resultó en una eficiencia de carga del 43% y una liberación prolongada de casi el 100% durante 75 horas.

Existen también estudios sobre las NMS y su carga con compuestos fenólicos naturales, por ejemplo, el ácido gálico. En una investigación, Petrisor et al. (2022) reportaron NMS con diámetros de entre 200-400 nm, área superficial de 1179 m²/g y volumen de poro de 0.7 cm³/g, las cuales tuvieron una eficiencia de carga aproximada del 37%. Como resultado de las pruebas *in vitro*, la liberación medida fue superior al 80% durante 6 horas. Aunque en otro estudio, Fahmy et al. (2022) sintetizaron NMS donde reportaron un diámetro promedio de 84 nm, las cuales mostraron una eficiencia de carga del 20% y una liberación rápida y continua de casi el 30% durante un estudio *in vitro* de 72 horas. En la Tabla 2.1 se encuentra la información resumida de los antecedentes más relevantes de las nanopartículas mesoporosas de SiO₂ como sistemas de carga y liberación de pesticidas.

De acuerdo con su capacidad de carga y sus ventajas de liberación prolongada, la implementación de NMS es una estrategia que promete disminuir las cantidades de pesticidas usadas comúnmente y reducir los efectos ambientales negativos tras su aplicación. Su capacidad para cargar y liberar ingredientes activos de origen natural, como aquellos con propiedades antibacterianas y antifúngicas, es la base para desarrollar nuevas formulaciones, más amigables

con el ambiente y útiles para combatir organismos fitopatógenos (Surya et al., 2025).

Tabla 2.1 Antecedentes de las NMS como sistemas de liberación de pesticidas.

Ingrediente activo (natural o químico).	Características de las NMS.			Eficiencia de carga %.	Porcentaje de liberación %.	Referencia.
	Diámetro (nm)	Área superficial (m²/g)	Volumen de poro (cm³/g)			
Timol (natural)	882	1114	0.8	44	80-97	(Cui et al., 2023)
P-cimeno (natural)	150	926	1.7	9	80	(Li et al., 2024)
Imidacloprid (químico)	125	1077	0.6	43	~100	(Yu et al., 2022)
Fenoxanil (químico)	258	1356	-	15	60	(Zhu et al., 2018)
Tifluzamida (químico)	80-120	770	-	22	81	(Zhao et al., 2022)
Ácido gálico (natural)	200-400	1179	0.7	37	>80	(Petrisor et al., 2022)

Ácido gálico (natural)	84	-	-	20	30	(Fahmy et al., 2022)
---------------------------	----	---	---	----	----	-------------------------

2.3. Ácido gálico

El ácido gálico (AG) es un ácido fenólico presente en diversas fuentes vegetales, como frutas, hojas, cortezas, semillas y algunas plantas medicinales. Tiene un alto potencial de aplicación, ya que exhibe una variedad de actividades biológicas, entre las que destacan su actividad antioxidante, antimicrobiana y antifúngica (Petrisor et al., 2022). Lo que hace a este compuesto una alternativa prometedora para evaluar sus efectos en el control de hongos fitopatógenos.

2.3.1. ¿Qué son los polifenoles?

Los polifenoles constituyen una familia amplia de metabolitos secundarios de origen vegetal caracterizados por la presencia de uno o más anillos aromáticos con grupos hidroxilo fenólicos. Son definidos como: “los metabolitos secundarios de las plantas derivados de rutas biosintéticas asociadas al shikimato y al fenilpropanoide, que presentan por lo menos un anillo fenólico y carecen de cualquier grupo funcional basado en nitrógeno en su expresión estructural más básica”, definición propuesta por Quideau et al. (2011).

La gran diversidad de los polifenoles puede ser clasificada en base a su fuente de origen, su distribución natural, su función biológica y su estructura química. De acuerdo con su estructura química (su clasificación más común), los polifenoles se dividen en flavonoides, estilbenos, lignanos, ácidos fenólicos y otros. Los ácidos fenólicos se pueden subdividir en dos grupos: los ácidos cinámicos y los ácidos benzoicos, estos últimos poseen siete átomos de carbono y son la clase de ácidos fenólicos más simples encontrados en la naturaleza, dentro de esta clasificación se encuentra el ácido gálico, como se representa en la Figura 2.7 (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas, por lo general, están involucradas en la defensa contra la radiación ultravioleta (UV) o la agresión de patógenos. Algunos estudios han demostrado que, además de actuar como mecanismos protectores frente a factores bióticos y abióticos, también forman parte de mecanismos que contribuyen al crecimiento y desarrollo normales de las plantas (Noel et al., 2005).

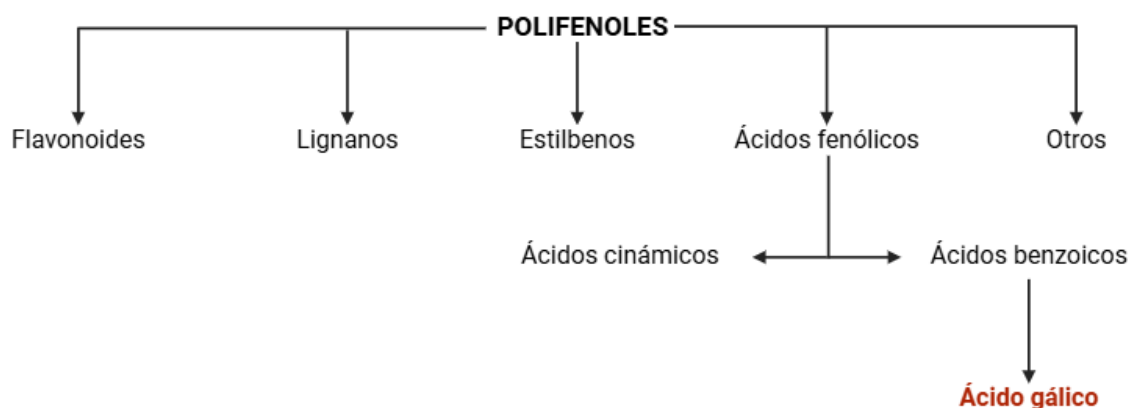


Figura 2.7 Clasificación de los polifenoles según su estructura química.

2.3.2. Estructura y propiedades del ácido gálico

También conocido como ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, es un compuesto comúnmente comercializado como un polvo blanco cristalino. Su composición química es $C_6H_2(OH)_3COOH$ y tiene una masa molar de 170.12 g/mol en su forma anhidra; si se emplea ácido gálico monohidratado, la masa molar debe ajustarse. La molécula de ácido gálico presenta los siguientes grupos funcionales: a su anillo de benceno están enlazados tres grupos hidroxilo (fenólicos) y un grupo de ácido carboxílico (ver Figura 2.8). Es soluble en alcoholes y presenta solubilidad limitada en agua, lo que puede condicionar su uso en formulaciones acuosas (Rahmawati et al., 2024), representando una desventaja para sus aplicaciones prácticas.

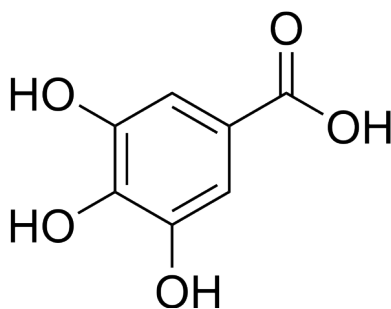


Figura 2.8 Estructura química del ácido gálico.

2.3.3. Antecedentes como agente antifúngico

El ácido gálico ha sido ampliamente estudiado por sus actividades biológicas, incluidas sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas (Carvalho et al., 2018). En cuanto a los mecanismos de acción de los ácidos fenólicos, y específicamente del ácido gálico, aún quedan muchas interrogantes. Se ha postulado que su efecto antifúngico está basado en la inhibición enzimática y la producción de estrés oxidativo, lo que provoca un ambiente desfavorable para el crecimiento y desarrollo de los hongos fitopatógenos (Montes-Belmont, 2009). Además, se ha demostrado que los compuestos fenólicos inhiben las enzimas

fúngicas reaccionando con los grupos sulfhidrilos de los aminoácidos (Cowan, 1999), y que, muchos hongos fitopatógenos secretan enzimas hidrolíticas, las cuales pueden ser inhibidas por los radicales libres de los fenoles que funcionan como inhibidores no específicos (Schlösser, 1980). También se ha postulado que el ácido gálico actúa sobre la polifenoloxidasas de algunos hongos fitopatógenos ocasionando la acumulación de productos de oxidación (Montes-Belmont, 2009). A pesar de que aún no se ha postulado un mecanismo de acción específico, la actividad antifúngica del ácido gálico está comprobada y su estudio continua siendo relevante.

Se han realizado diversos trabajos para estudiar los efectos del ácido gálico sobre bacterias y hongos, principalmente enfocados en el área de la medicina, pero también existen reportes de su actividad antifúngica contra hongos fitopatógenos (Dembńska et al., 2025). Como es el caso del reciente trabajo realizado por Zheng et al. (2024), en el que estudiaron la actividad antifúngica *in vitro* del ácido gálico contra *Fusarium graminearum*, un patógeno causante de enfermedades en el trigo. En su estudio reportaron que, a los tres días de haber iniciado la inoculación del hongo y a una concentración del ácido gálico a 80 ppm, la inhibición del crecimiento micelial era del 10%. Los resultados también mostraron que tiene un efecto sobre la germinación de esporas, reportando un valor de aproximadamente 68% de inhibición. Para este estudio se estimó que la concentración efectiva media (EC_{50}), es decir, la concentración requerida para producir el 50% del efecto máximo medido (en ensayos antifúngicos suele referirse a la concentración que inhibe en 50% el crecimiento micelial) era de $EC_{50}=10.62$ mg/mL.

En otro trabajo, El-Nagar et al. (2020) investigaron las propiedades antifúngicas *in vitro* contra *Alternaria solani*, causante de enfermedades en cultivos de tomate. Los resultados mostraron que, después de 7 días de inoculación y a una concentración de 100 ppm, el ácido gálico mostraba aproximadamente 82% de inhibición en el crecimiento micelial, respuesta que, según su estudio, es comparable a la producida por el antifúngico químico Difenconazol. La IC_{50} calculada fue de 48.81 ppm, es decir, la concentración necesaria para inhibir el crecimiento micelial en 50% bajo las condiciones del ensayo. De manera similar, Nguyen et al. (2013) estudiaron la actividad antifúngica del ácido gálico frente a *Fusarium solani*. Las pruebas *in vitro* se realizaron a diferentes concentraciones de ácido gálico: 100, 500 y 1000 ppm. Tres días después de la inoculación, los porcentajes de inhibición micelial reportados fueron del 33%, 75% y 81%, respectivamente. En la Tabla 2.2 se presenta la información resumida de los antecedentes más relevantes del ácido gálico como compuesto antifúngico.

La consistencia de estos resultados en distintos estudios evidencia que el ácido gálico posee un notable potencial como agente antifúngico, con efectos inhibidores frente a diversos hongos fitopatógenos aumentando nuestro interés

de explorar su incorporación en sistemas nanoestructurados y continuar evaluando su efecto sobre hongos fitopatógenos.

Tabla 2.2 Antecedentes de la actividad antifúngica del ácido gálico frente a hongos fitopatógenos.

Hongo fitopatógeno.	Prueba antifúngica.	Concentración de ácido gálico utilizada.	Resultado.	Referencia.
<i>Fusarium graminearum</i>	Inhibición del crecimiento micelial	80 ppm	10%	(Zheng et al., 2024)
	Inhibición de la germinación de esporas		68%	
<i>Alternaria solani</i>	Inhibición del crecimiento micelial	100 ppm	82%	(El-Nagar et al., 2020)
<i>Fusarium solani</i>	Inhibición del crecimiento micelial	100 ppm	33%	(Nguyen et al., 2013b)
		500 ppm	75%	
		1000 ppm	81%	

2.4. Quitosano

2.4.1. Origen

El descubrimiento del quitosano se hizo en 1859 por Charles Rouget, desde entonces ha generado gran interés sobre sus posibles aplicaciones en diversas áreas debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y propiedades antimicrobianas. El quitosano es un derivado de la quitina, la cual es un polisacárido naturalmente encontrado en los esqueletos de crustáceos y moluscos, en la cutícula de insectos y en las paredes celulares de diversos hongos. La quitina consta de una cadena lineal de unidades de N-acetil-D-glucosamina (β -(1-4)-2-acetamido-2-desoxi-d-glucopiranosas), en donde los grupos amino se encuentran mayoritariamente acetilados (Jiang et al., 2014). Por su parte, el quitosano existe como un copolímero de unidades N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina (β -(1-4)-2-amino-2-desoxi-d-glucopiranosas) distribuidas de forma aleatoria a través de la cadena biopolimérica (Elieh-Ali-Komi et al., 2016). El grado de desacetilación corresponde al porcentaje de unidades desacetiladas, es decir, unidades de D-glucosamina, respecto al total de unidades del polímero de quitosano (Jiang et al., 2014).

2.4.2. Estructura y propiedades

Como se presenta en la Figura 2.9, la estructura química del quitosano se basa en cadenas lineales de unidades de N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina unidas por enlaces glucosídicos $\beta - (1 \rightarrow 4)$, en donde las unidades desacetiladas presentan grupos amino ($-NH_2$), mientras que las acetiladas contienen grupos acetamido ($-C_2H_5NO$), y dos grupos hidroxilo ($-OH$), los cuales le confieren alta reactividad química (García, 2018). Cuenta con un $pK_a=6.3$, por lo tanto, presenta solubilidad en soluciones ácidas diluidas ($pH < 6$), la cual también aumenta a medida que el peso molecular disminuye. (Abourehab et al., 2022). En estas condiciones (ácidas) los grupos amino del quitosano se encuentran en su forma protonada ($-NH_3^+$), lo que le confiere una carga superficial positiva neta, mediante la cual se pueden favorecer las interacciones electrostáticas con moléculas o compuestos cargados negativamente (Wu et al., 2021a). Su naturaleza catiónica y sus abundantes grupos amino e hidroxilos funcionales hacen al quitosano un excelente candidato como biomaterial para transportar moléculas a través de medios físicos y químicos (Agnihotri et al., 2004).

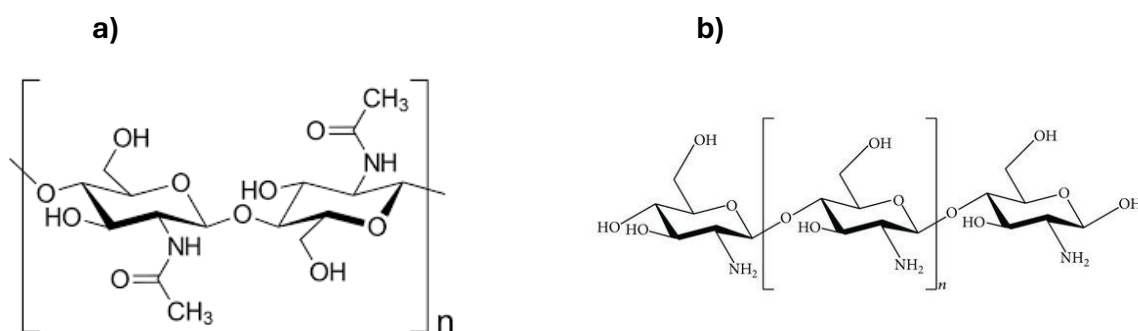


Figura 2.9 Estructura química de a) la quitina y b) el quitosano.

Una de las propiedades estructurales más importantes del quitosano que afectan sus propiedades es su peso molecular. El quitosano se puede clasificar como de bajo peso molecular (< 100 kDa), medio peso molecular ($100-1000$ kDa) y alto peso molecular (> 1000 kDa), esta característica depende del tamaño de sus cadenas poliméricas, e influye en su viscosidad, la cual tiende a aumentar con el peso molecular, aunque también depende de la concentración, pH, temperatura y medio de disolución (Aranaz et al., 2021).

El quitosano posee propiedades de gran interés, como su actividad antimicrobiana. Las interacciones electrostáticas entre los grupos funcionales del quitosano y los grupos carboxilos ($-COOH$) presentes en la superficie de diversas bacterias, alteran su permeabilidad celular e interfieren con sus procesos fisiológicos (Ardean et al., 2021). También se ha reportado que posee actividad antifúngica, donde destaca su capacidad de inhibición en el crecimiento micelial y la germinación de esporas de algunos hongos fitopatógenos (Poznanski et al., 2023). Una hipótesis de los mecanismos de acción del quitosano contra hongos

asume que los grupos amino interactúan con componentes extracelulares de la pared y la membrana celular de los hongos, mediante interacciones electrostáticas. Esto provoca formación de poros y la salida de contenido intracelular (Ca^+ , K^+ y proteínas) lo que ocasiona inestabilidad y muerte celular (García-Rincón et al., 2010; Niurka Hernández-Lauzardo et al., 2020; Palma-Guerrero et al., 2009).

El quitosano se caracteriza por ser un material biodegradable y biocompatible, la primera característica se refiere a la capacidad de un biomaterial de ser degradado por enzimas u otras reacciones biológicas, y no generar residuos secundarios tóxicos para el medio ambiente, en este caso el quitosano se descompone en sus unidades de D-glucosamina (Jiang et al., 2014). Para la segunda característica, se define como la capacidad de un biomaterial para interactuar adecuadamente con los organismos biológicos sin alterar su funcionalidad. El quitosano es un biomaterial que sirve como fuente de nutrientes de carbono, oxígeno, nitrógeno y fósforo disponibles para las plantas, por ser biocompatible, no tiene efectos tóxicos en el suelo ni en los cultivos (Nandini et al., 2025).

Estas propiedades en conjunto hacen del quitosano un material prometedor tanto para el desarrollo de nuevos sistemas antifúngicos, como para su uso en la mejora de los ya existentes.

2.4.3. Antecedentes de su uso en conjunto con nanopartículas mesoporosas de SiO_2

El quitosano se ha consolidado como uno de los biopolímeros más utilizados para modificar la superficie de diversos nanomateriales, entre ellos, las NMS. De acuerdo con sus propiedades, el quitosano ha demostrado ser una estrategia efectiva para potenciar la liberación controlada y prolongada de compuestos bioactivos, lo que ha impulsado numerosos estudios orientados a optimizar sus características y evaluar su desempeño en aplicaciones farmacéuticas, biomédicas y agrícolas.

Wu et al. (2021) desarrollaron NMS recubiertas con quitosano para evaluar su potencial como transportador de fármacos orales. Las nanopartículas recubiertas con quitosano mostraron una eficiencia de carga del 25%, estas mismas mostraron un patrón de liberación lento y controlado. Adicionalmente, reportaron que la adición del quitosano podría mejorar la estabilidad estructural de los fármacos, y en consecuencia su eficiencia de acción. En otro trabajo, Lv et al. (2016) desarrollaron un nanotransportador a base de NMS y quitosano para la liberación dirigida de un complejo de rutenio. El nanotransportador mostró una capacidad de carga del 26% y una liberación dependiente del pH del medio, exhibiendo mayores porcentajes de liberación en valores de pH más ácidos.

En el área de la agricultura, también se ha evaluado la eficiencia de complejos de NMS y quitosano para el transporte de pesticidas. En un reciente estudio, Xu et al. (2023) desarrollaron un nanosistema de NMS con quitosano para transportar el fungicida tebuconazol. Los resultados mostraron una alta capacidad de carga (25%), y el quitosano mostró la capacidad de extender el tiempo de liberación, previniendo la liberación prematura del tebuconazol. Por su parte, Cao et al. (2016) sintetizaron NMS y les aplicaron un recubrimiento superficial de quitosano, sus resultados resaltaron que la adición de quitosano aumentaba considerablemente la eficiencia de carga (40%) en comparación con la propia de las NMS (26%), esto al usar piraclostrobina como fungicida modelo. Además, sus nanopartículas recubiertas mostraron una liberación rápida inicial, seguida de un comportamiento de liberación sostenida en el tiempo.

En conjunto, los estudios revisados coinciden en que el uso en conjunto de NMS con quitosano no solo incrementa la afinidad de la matriz por los compuestos activos, elevando así la eficiencia de carga, sino que también introduce una barrera polimérica que modula de manera efectiva la cinética de liberación. Los antecedentes expuestos respaldan sólidamente la pertinencia del presente trabajo, en el cual se propone aprovechar dichas propiedades del quitosano para mejorar las capacidades la carga y liberación de agentes antifúngicos mediante su uso en conjunto con nanopartículas mesoporosas de SiO₂.

Capítulo 3: Metodología de síntesis y caracterización

3.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO₂

Para la síntesis de las NMS se utilizó el método de Stöber modificado, tomando como referencia la metodología descrita por Espinoza Silva (2015).

3.1.1. Materiales y reactivos

Los reactivos usados fueron: tetraetoxisilano (*TEOS*), bromuro de cetiltrimetilamonio (*CTAB*); e hidróxido de amonio (*NH₄OH*) a una concentración de 28.0-30.0% p/p, de grado analítico obtenidos de Sigma-Aldrich, y agua destilada.

3.1.2. Desarrollo experimental

Inicialmente, se disolvieron 0.6414 g de *CTAB* en 400 mL de agua destilada para lograr una solución a una concentración de 4.4 mM, se mantuvo una hora en agitación magnética a temperatura ambiente hasta su completa disolución. Posteriormente, a la solución se añadieron 16 mL de *NH₄OH* y se mantuvo en agitación durante 5 minutos adicionales. A continuación, se subió la temperatura de la solución, al alcanzar los 70 °C se comenzó a agregar mediante goteo (a una velocidad de 1 gota/segundo) 17.14 mL del precursor de silicio (*TEOS*), cuando la solución alcanzó una temperatura de 90 °C se comenzó a cronometrar el tiempo de la reacción (3 horas), la solución se mantuvo en agitación magnética a 700 rpm. Una vez terminado el tiempo de la reacción, la solución coloidal obtenida se centrifugó a 12,000 rpm (22,095 x g) durante 15 minutos, seguida de tres lavados con una solución 1:1 de etanol y agua destilada, esto para recuperar la fase sólida sintetizada. El producto se secó en estufa a 90 °C durante 12 horas. Ya obtenido el sólido seco, se pulverizó con mortero y posteriormente, para eliminar restos de *CTAB* se sometió a un proceso de calcinación utilizando una mufla TE-M20AC a 500 °C durante 4 horas en atmósfera inerte, se utilizó una rampa de calentamiento de 2 °C/minuto. Constituyendo este el último paso y obteniendo así 3.5510 g de NMS, y obteniendo un rendimiento global de la síntesis del 77%. La metodología descrita se representa en la Figura 3.1.

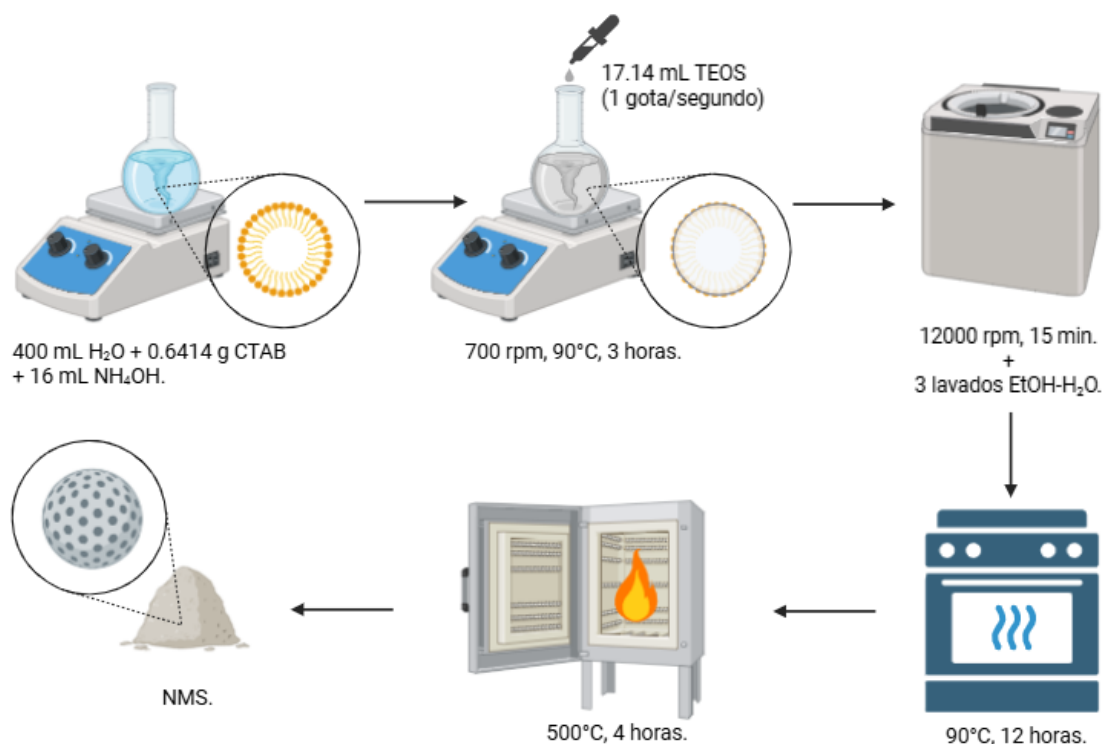


Figura 3.1 Esquema representativo de la metodología de las NMS.

3.2. Síntesis del nanocompósito de SiO₂-quitosano

La síntesis del nanocompósito (NMS-QS, donde QS corresponde a quitosano) se realizó siguiendo la metodología propuesta por O'Keefe et al. (2024), con algunas modificaciones.

3.2.1. Materiales y reactivos

Para la síntesis se usaron las NMS sintetizadas previamente, también se utilizó: quitosano de bajo peso molecular (50,000-190,000 Da; 20-300 cP: 75-85% desacetilado); trifosfato de sodio pentabásico (TPP) y ácido acético (CH₃CO₂H, 60.05 g/mol, pureza ≥99.7%), obtenidos de Sigma-Aldrich.

3.2.2. Desarrollo experimental

Inicialmente se disolvieron 100 mg de quitosano en 20 mL de una solución de ácido acético al 1% v/v. Una vez disuelto completamente, se obtuvo una solución de quitosano al 0.5% p/v, la cual se ajustó a pH 5 usando 20 gotas de una solución de NaOH 10 M. A continuación, se agregaron 400 mg de las NMS sintetizadas a la solución de quitosano, se llevó a sonicar durante 20 minutos para asegurar la correcta dispersión de las NMS. La solución se dejó en agitación magnética a 700 rpm, durante 24 horas y a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, mediante goteo se agregaron 10 mL de una solución de TPP (2.5 mg/mL), esto para lograr el entrecruzamiento polimérico, se mantuvo en agitación durante una hora más. Al terminar este tiempo, la solución final se centrifugó a 6800 rpm durante 20 minutos, con posteriores dos lavados con agua

destilada. El material obtenido se secó en estufa a 70 °C durante 24 horas y finalmente se pulverizó con mortero. La metodología descrita se representa en la Figura 3.2.

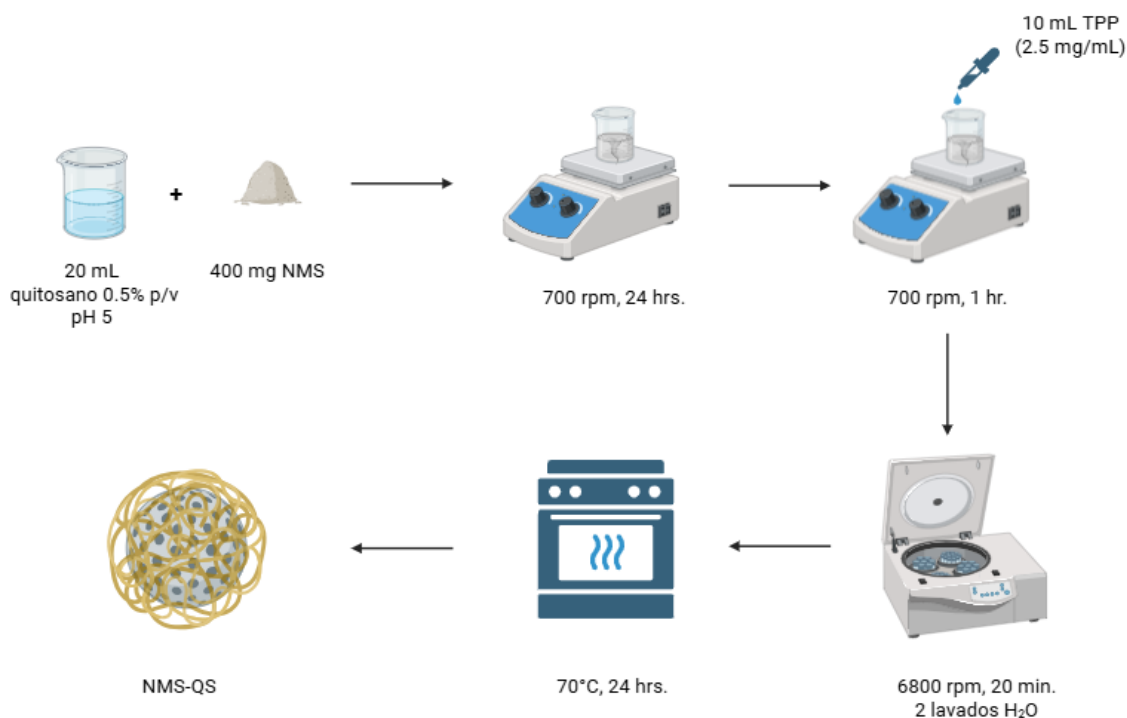


Figura 3.2 Esquema representativo de la metodología de síntesis del NMS-QS.

3.3. Caracterización

La caracterización en general son técnicas y procedimientos que permiten determinar las características y propiedades de un material, y a partir de esa información corroborar si el material sintetizado fue el esperado, si la ruta de síntesis fue la adecuada y si este material cuenta con las características viables para una aplicación en específico. Existen diferentes técnicas de caracterización que pueden ser aplicadas a los nanomateriales, a través de las cuales se pueden conocer sus propiedades químicas y físicas (Myhra & C. Riviere, 2013).

3.3.1. Difracción de rayos X

La difracción de rayos X (XRD por sus siglas en inglés) es una técnica usada para conocer las distancias atómicas interplanares y las estructuras cristalinas de los materiales (Kumar Sharma, 2018). Al hacer incidir un haz de rayos X sobre un material sólido, una parte de este haz es difractado en todas las direcciones por los electrones asociados a cada átomo o ion que se encuentre dentro de la trayectoria del haz. Con la Ley de Bragg ($n\lambda = 2d\sin\theta$) se relaciona la longitud de onda (λ) de rayos X y el espacio interatómico, con el ángulo del haz difractado. El 2θ es el ángulo de difracción, el cual es medido experimentalmente (Callister & Rethwisch, 2018).

Para conocer la estructura de las NMS sintetizadas se usó un difractómetro XRD Smartlab de la marca RIGAKU que emplea un tubo de Cu ($\lambda=0.154184$ nm), un detector de alta velocidad “D/teX Ultra” y un filtro para rayos CuK β . Ningún tratamiento especial se le dio a la muestra previa a su análisis. Se realizó la lectura en un intervalo de barrido de 10-90° en 2 θ , 40 kV y 44 mA, la velocidad del goniómetro fue de 0.1°/s.

3.3.2. Microscopía electrónica de barrido

La microscopía electrónica de barrido (SEM por sus siglas en inglés) es la técnica principal para la obtención de imágenes desde las dimensiones macroscópicas hasta las dimensiones nanométricas. Este tipo de microscopios tienen la capacidad de generar imágenes visuales detalladas con una alta calidad y resolución de hasta 1 nm, capacidad mucho mayor que la de un microscopio óptico (Kumar Sharma, 2018). Los electrones tienen una longitud de onda más corta que la de la luz visible, esto provoca que los efectos de difracción sucedan a dimensiones físicas mucho menores, por lo que, en los microscopios electrónicos se utilizan haces de electrones acelerados enfocados para analizar la superficie de una muestra mediante el barrido de un haz de electrones y escanear materiales a una escala muy pequeña. Como resultado se obtienen imágenes con mayores aumentos y mejor resolución (Kumar Sharma, 2018). A partir de esta técnica se pueden conocer propiedades importantes de los nanomateriales como su tamaño, forma, textura, topografía, composición elemental cuando se acopla a EDS y microestructura (Myhra & C. Riviere, 2013).

La determinación morfológica de las NMS sintetizadas y del NMS-QS sintetizado se realizó con el Microscopio Electrónico de Barrido Dual Beam (FIB/SEM) FEI-Helios Nanolab 600.

Una muestra pequeña de las NMS sintetizadas se dispersó en 1 mL de isopropanol, de aquí se tomó una muestra de 10 μ L la cual se colocó sobre un porta muestra metálico para su análisis. La misma preparación se le dio a una muestra pequeña del nanocompuesto.

3.3.3. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR por sus siglas en inglés) es una técnica usada para identificar la composición química a través de los grupos funcionales presentes en una muestra, la cual puede ser sólida o líquida. En este tipo de espectroscopía se hace incidir radiación infrarroja sobre una muestra, esta radiación es absorbida específicamente por cada enlace presente a una frecuencia vibracional natural y particular. Como resultado se obtiene un espectro comúnmente definido como transmitancia (%) contra número de onda (cm^{-1}), a partir del cual se pueden identificar los grupos funcionales presentes en la muestra (Kumar Sharma, 2018).

La técnica se realizó en un espectrómetro FT-IR Shimadzu con ATR, en un rango de 400-4000 cm^{-1} . Una pequeña cantidad de las NMS sintetizadas se colocó sobre el porta muestras del equipo, ningún tratamiento especial se le dio previo a su análisis, de la misma manera se analizó una muestra del NMS-QS.

3.3.4. Fisisorción de N_2

El área superficial de un material sólido es el área total que se encuentra en contacto con el medio externo y se expresa generalmente en m^2/g . Los materiales también pueden contener volúmenes vacíos internos, distribuidos dentro del material en forma de poros o cavidades; la fracción de volumen vacío del material se relaciona con su “porosidad”, el volumen total de poro suele expresarse en cm^3/g . Esta característica es importante para determinar las propiedades de los materiales, como su capacidad de adsorción. Las medidas del área superficial y la porosidad de un material se pueden conocer a partir de una isoterma de fisisorción (Myhra & C. Riviere, 2013).

En la técnica de fisisorción de N_2 , moléculas de nitrógeno diatómico son adsorbidas físicamente mediante fuerzas de Van der Waals sobre la superficie del material. Una cantidad controlada de gas es introducida a diferentes presiones y a baja temperatura, la cantidad de gas adsorbido es proporcional al área superficial total en el sólido (tomando en cuenta el área interna y externa). Como resultado, se obtiene una isoterma de adsorción y desorción a partir de la cual se pueden calcular, mediante métodos matemáticos, valores importantes de la porosidad del material, como el volumen total de poro y el diámetro promedio de poro (Thommes et al., 2015). El cálculo del área superficial total se realiza comúnmente mediante el método matemático de Brunauer-Emmett-Teller (BET).

Esta técnica se realizó en un equipo de fisisorción Quantachrome modelo NOVAe 3200, durante el análisis se utilizó nitrógeno a una temperatura de 77 K en un rango de P/P_0 de 0.005-0.095 con 40 puntos de adsorción y 39 puntos de desorción.

Se pesaron 30 mg de NMS y 30 mg del NMS-QS, antes del análisis, ambas muestras se desgasificaron durante 24 horas a 200°C y 90 °C respectivamente.

3.4. Carga de ácido gálico

Para evaluar la capacidad de carga de las NMS sintetizadas, se usó ácido gálico como compuesto antifúngico modelo. Las pruebas se realizaron mediante el método de inmersión siguiendo el procedimiento propuesto por Iraj et al. (2015). En donde, 20 mg de las NMS se agregaron a 2 mL de una solución de ácido gálico a una concentración conocida. La mezcla se llevó a sonicar durante 20 minutos y posteriormente se mantuvo en agitación magnética a 200 rpm durante 24 horas. Pasado ese tiempo la solución se centrifugó a 12,000 rpm por 15 minutos y el sobrenadante se analizó en un espectrofotómetro UV-Visible a una longitud de onda $\lambda=265 \text{ nm}$; se utilizó agua destilada como blanco y se utilizó un

factor de dilución dependiente de la concentración evaluada (1:200, 1:400 y 1:800). La metodología descrita se encuentra representada en la Figura 3.3.

La concentración del ingrediente activo en el sobrenadante se calculó a partir de una curva de calibración del ácido gálico. A partir de los datos obtenidos se estimó la eficiencia de carga usando la fórmula 1 (Khalbas et al., 2024).

$$\text{Eficiencia de carga (\%)} = \left(\frac{\text{Cantidad de ácido gálico cargado (mg)}}{\text{Cantidad inicial de ácido gálico (mg)}} \right) 100\% \quad (\text{fórmula 1})$$

Para optimizar las condiciones de carga, se evaluó la eficiencia de carga a diferentes pH (3, 4.5 y 6), y para cada pH se probaron diferentes concentraciones de ácido gálico (5, 10 y 20 mg/mL), cada prueba se realizó por triplicado.

Por otra parte, las nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con ácido gálico (NMS-AG, en donde AG corresponde a ácido gálico) se llevaron a secar a 40°C durante 12 horas.

Con la misma metodología y bajo las mismas condiciones, también se evaluó la capacidad de carga del NMS-QS, cargado con ácido gálico denotado como NMS-QS-AG.

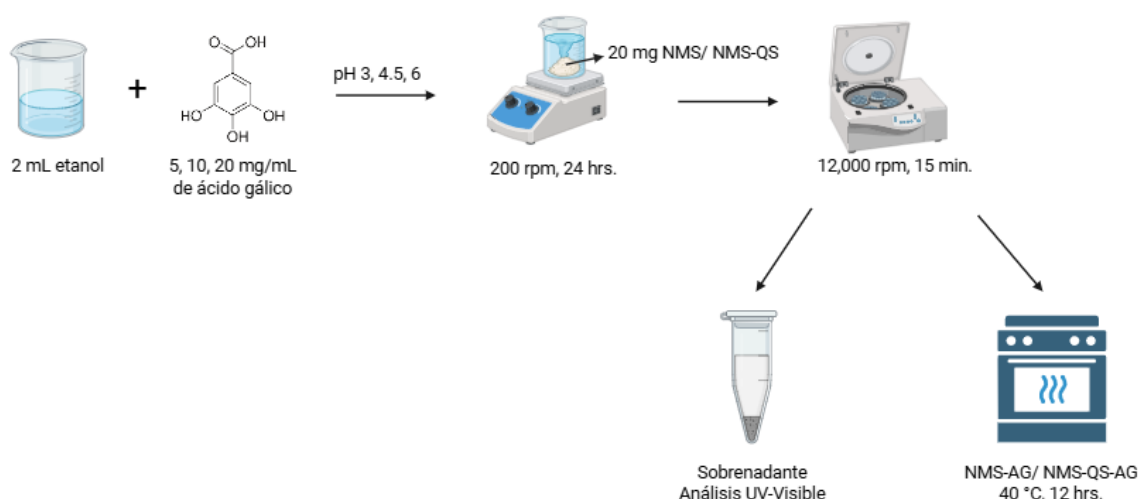


Figura 3.3 Esquema representativo de la metodología de carga de ácido gálico.

3.5. Liberación *in vitro*

La capacidad de liberación de las NMS se evaluó mediante el método de adición directa de acuerdo con el procedimiento propuesto por Cai et al. (2023). Se colocaron 10 mg de las NMS-AG en 15 mL de un medio de liberación y la mezcla se incubó en agitación orbital a 100 rpm y temperatura ambiente; se utilizó un agitador orbital digital Heathrow Scientific HS120460. A diferentes tiempos durante 24 horas se tomaron muestras (500 µL) del medio de liberación, y se reemplazó por un volumen igual de medio fresco. Las muestras se centrifugaron a 12,000 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se analizaron en un

espectrofotómetro UV-Visible. Todas las pruebas se realizaron por triplicado. La metodología descrita se encuentra representada en la Figura 3.4.

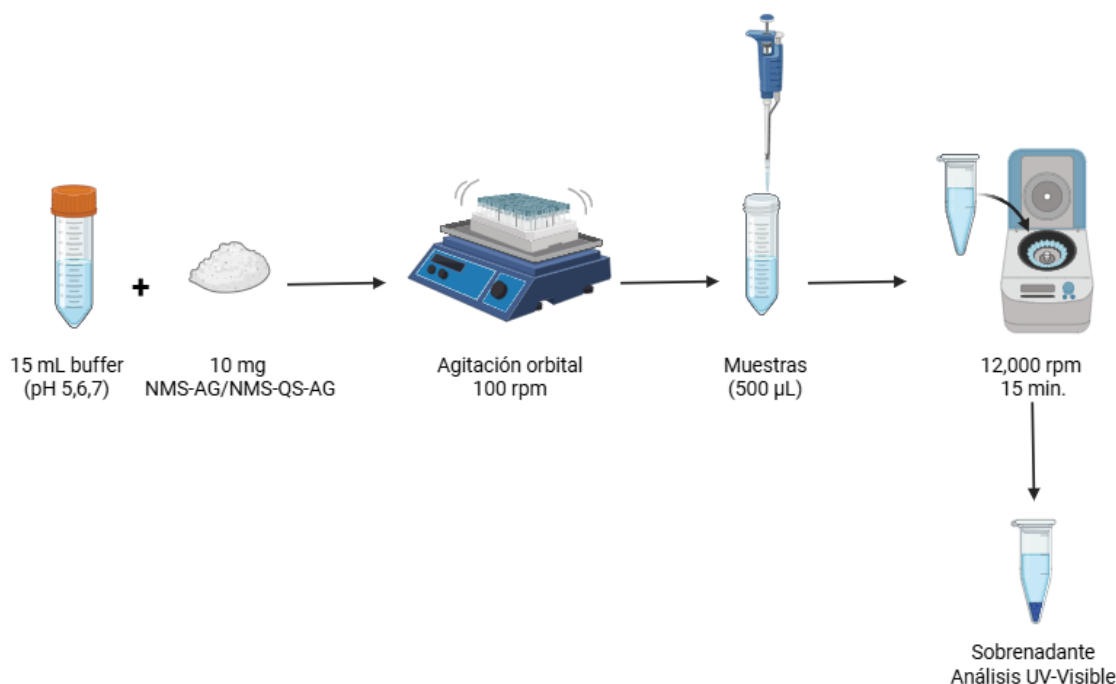


Figura 3.4 Esquema representativo de la metodología de liberación *in vitro*.

La concentración del ingrediente activo en el sobrenadante se calculó a partir de una curva de calibración del ácido gálico. A partir de esta información se estimó el porcentaje de liberación acumulativo de ácido gálico usando la fórmula 2 (Cui et al., 2023), donde, M_t es la masa de ácido gálico liberado en el tiempo t , y M_0 es la masa inicial de ácido gálico cargado.

$$\text{Porcentaje de liberación acumulativo (\%)} = \sum_{t=0}^t \frac{M_t}{M_0} * 100\% \quad (\text{fórmula 2})$$

Para optimizar las condiciones de liberación, se evaluó la capacidad de liberación a pH 3.5, 5 y 6.5. Se usaron buffers de citrato 50 mM como medios de liberación. Con esta misma metodología y bajo las mismas condiciones, también se evaluó la capacidad de liberación del nanocompósito cargado con ácido gálico (NMS-QS-AG).

3.6. Actividad antifúngica *in vitro*

Para los ensayos *in vitro* se usó el hongo fitopatógeno *Alternaria alternata*, el cual es uno de los principales causantes de enfermedades del tomate. Se usó el método del alimento envenenado siguiendo el procedimiento propuesto por El-Nagar et al. (2020). A partir de un cultivo del hongo se prepararon discos de micelios de 6 mm de diámetro, los cuales se colocaron en el centro de placas con agar papa dextrosa (APD) adicionada con diferentes concentraciones de NMS-AG, y en el centro de placas APD adicionada con diferentes

concentraciones de NMS-QS-AG (nanoformulaciones). Como controles se usaron placas de APD inoculadas con los discos de micelios sin la adición de las nanoformulaciones y placas inoculadas adicionadas con las NMS puras, así como también placas inoculadas con el NMS-QS puro. Las placas inoculadas se incubaron durante 7 días a 30°C. Durante la incubación, se midió diariamente el crecimiento micelial de los hongos en los distintos tratamientos. La metodología descrita se representa en la Figura 3.5.

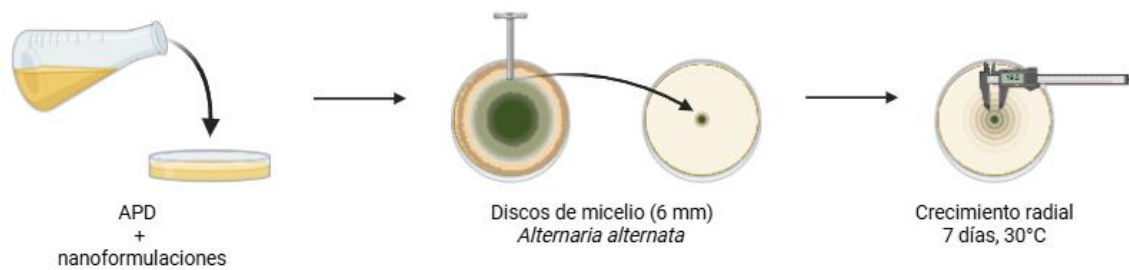


Figura 3.5 Esquema representativo de los ensayos in vitro de la actividad antifúngica.

Al final se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento micelial utilizando la fórmula 3 (El-Nagar et al., 2020).

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = \frac{C - T}{C} * 100\% \quad (\text{fórmula 3})$$

En donde, C es el crecimiento en el control y T es el crecimiento en el tratamiento.

Capítulo 4: Resultados y discusión

4.1. Nanopartículas mesoporosas de SiO₂ sintetizadas

En esta sección se presentan y se discuten los resultados de las caracterizaciones realizadas a las NMS sintetizadas.

4.1.1. Difracción de rayos X

La Figura 4.1a muestra el difractograma de rayos X obtenido a partir de las NMS sintetizadas. La ausencia de picos definidos y la presencia de una banda ancha alrededor de 22° son consistentes con una matriz de SiO₂ amorfa (H. Waddell & R. Evans, 2000). Espectros similares han sido obtenidos a partir de la síntesis de nanopartículas de SiO₂ mediante el método de Stöber, lo que sugiere que la estructura amorfa del material sintetizado en este trabajo concuerda con lo reportado (Figura 4.1b) (Espinoza Silva, 2015). Asimismo, en la literatura también se ha reportado que este tipo de espectros se debe a la presencia de estructuras mesoporosas ordenadas obtenidas de la síntesis a través del método de Stöber (Purnawira et al., 2019), esta característica se confirmará más adelante con el análisis de fisisorción de N₂. Al no observarse más picos en el difractograma, se confirma la pureza de las nanopartículas de SiO₂.

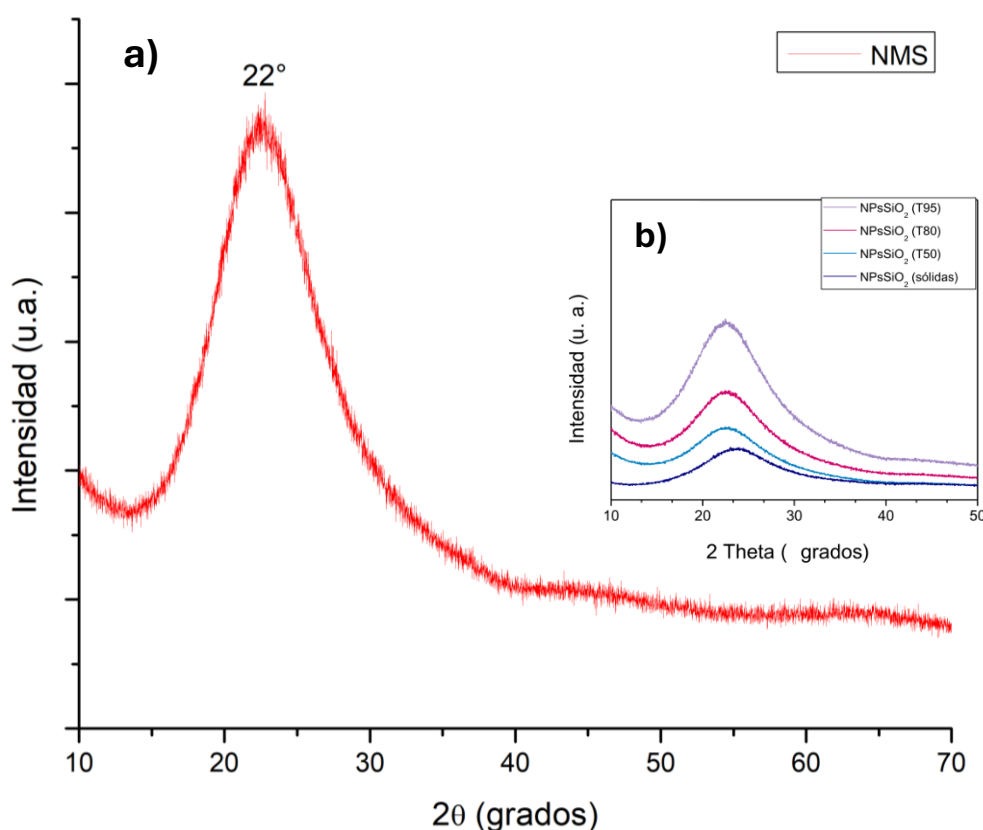
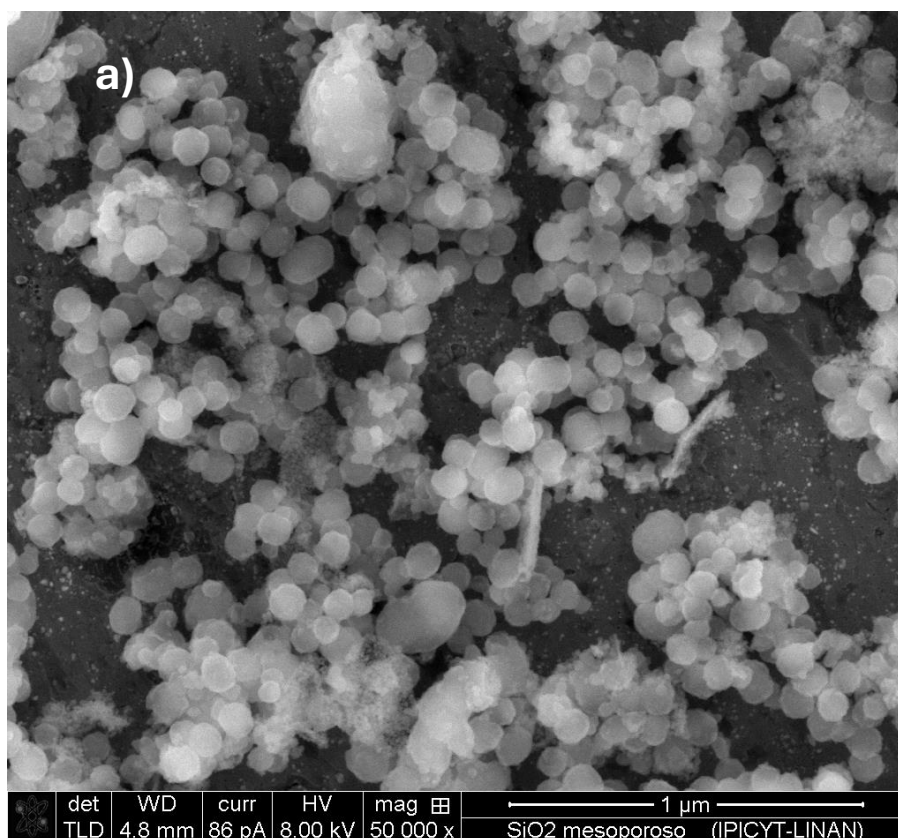


Figura 4.1 a) Difractograma de rayos X de las NMS sintetizadas, b) difractograma utilizado como referencia (Espinoza Silva, 2015).

4.1.2. Microscopía electrónica de barrido

Mediante la técnica SEM se identificaron las características morfológicas de las NMS sintetizadas. En la Figura 4.2a se muestra una micrografía a 50,000 aumentos obtenida por electrones secundarios, en donde se observan partículas con una morfología predominantemente esférica, las cuales se encuentran parcialmente aglomeradas entre sí, esto puede deberse a que las partículas en dimensiones nanométricas presentan una alta energía superficial, tendiendo a la aglomeración entre ellas para disminuir dicha energía (Guazhong Cao, 2004). Las partículas se observan con un bajo contraste, dado por una baja densidad electrónica del material, posiblemente atribuida a un bajo espesor en las partículas o un volumen parcialmente “vacío”, esta característica podría resultar de la presencia de una estructura porosa interna en las partículas, la cual se confirmará más adelante con los resultados de otras técnicas aplicadas.

Con ayuda del software ImageJ se tomaron los datos de 200 partículas de diferentes micrografías tomadas en diferentes zonas de la muestra, esto para estimar el diámetro promedio de las partículas, dando como resultado un diámetro promedio de partícula de 105 nm en un rango de entre 60 y 160 nm (Figura 4.2b).



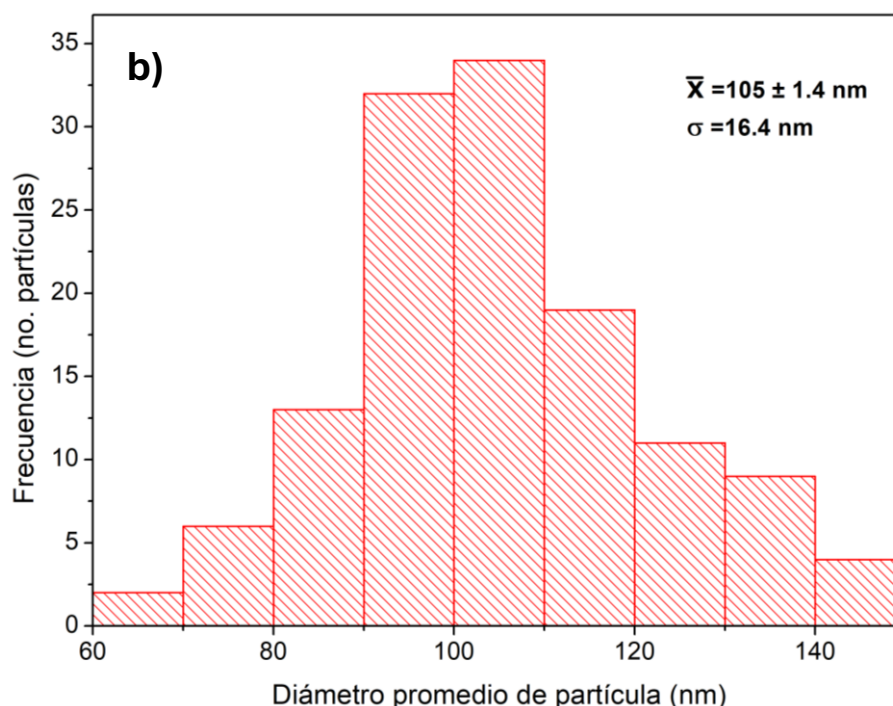


Figura 4.2 a) Micrografía de SEM a 50,000 aumentos de las NMS sintetizadas, b) histograma del diámetro promedio de partícula de las NMS sintetizadas.

4.1.3. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

En la Figura 4.3 se muestra el espectro de FTIR obtenido del análisis de las NMS sintetizadas, donde se observan bandas intensas en 445 cm^{-1} , 796 cm^{-1} y 1100 cm^{-1} , las cuales corresponden a las vibraciones de tensión, estiramiento simétrico y estiramiento asimétrico en los grupos siloxanos ($\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$), respectivamente, lo que confirma la correcta formación de una red estructural de SiO_2 (Mehmood et al., 2019). En la banda 956 cm^{-1} se encuentra una banda atribuida a las vibraciones del enlace del grupo silanol ($\text{Si} - \text{OH}$), los cuales se encuentran principalmente en la superficie de las nanopartículas y son a través de estos que se dan las principales interacciones superficiales (Espinoza Silva, 2015). De igual forma, se observa una banda entre los $3500\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a las vibraciones de estiramiento simétrico de los grupos hidroxilos ($\text{O} - \text{H}$) (Mehmood et al., 2019).

A través de la técnica FTIR se confirmó la eliminación de CTAB a través del proceso de calcinación de las nanopartículas de SiO_2 , lo cual es un paso crítico para asegurar la funcionalidad del material, indicando que la estructura mesoporosa de las nanopartículas se encuentra libre y disponible para la adsorción de moléculas (Das et al., 2014).

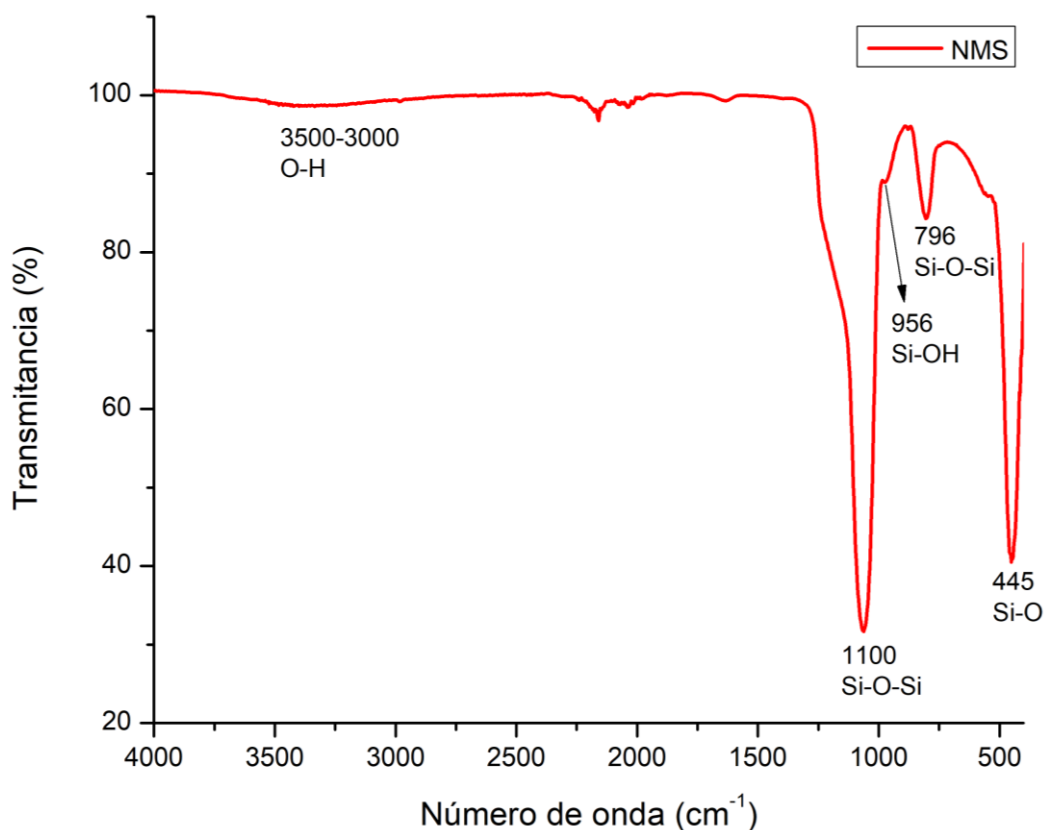


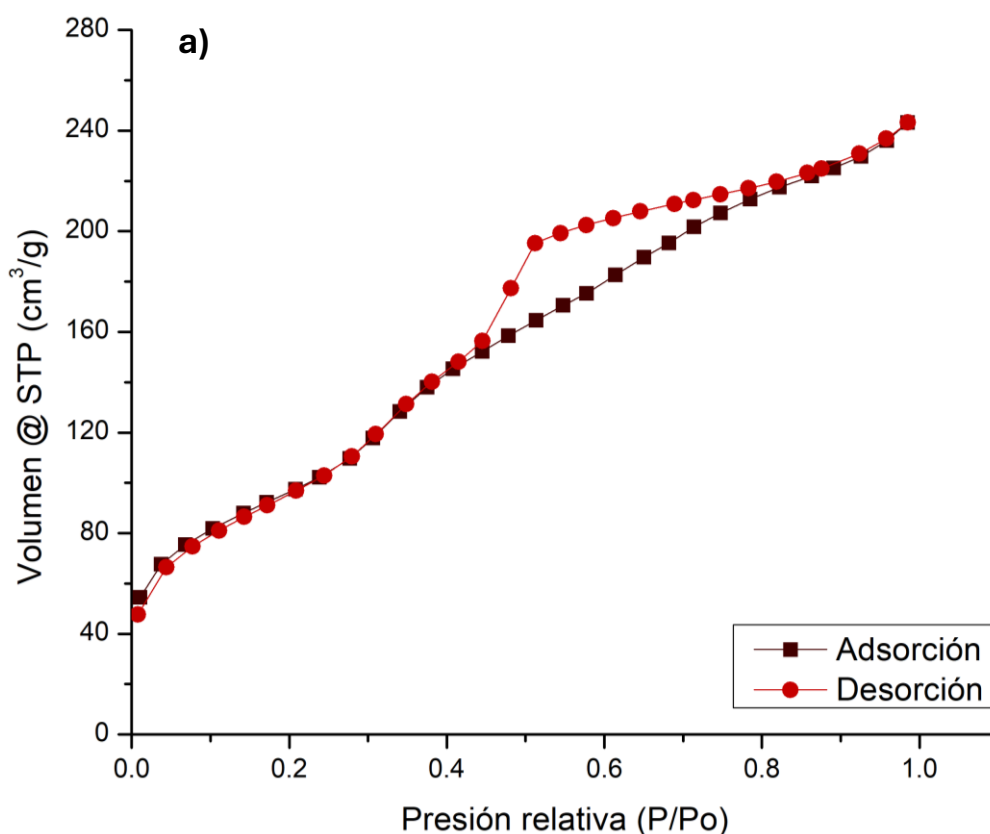
Figura 4.3 Espectro FTIR de las NMS sintetizadas.

4.1.4. Fisisorción de N₂

El área superficial y la porosidad de las NMS sintetizadas se determinaron mediante fisisorción de N₂, en la Figura 4.4a se muestra la isoterma de adsorción y desorción obtenida del análisis. Según la clasificación dada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC por sus siglas en inglés) existen seis diferentes tipos de isotermas de fisisorción, para la cual, la isoterma obtenida del análisis de las NMS corresponde a una isoterma del tipo IV(a), dada para materiales mesoporosos, es decir, materiales con poros de 2-50 nm (International Union of Pure and Applied Chemistry, 1985). Para este tipo de isoterma, la adsorción inicial se da mediante la formación de una monocapa y multicapas en las paredes de los poros, seguida por una condensación porosa. En el caso específico de isotermas tipo IV(a), la condensación capilar está acompañada por la formación de una histéresis, esto ocurre cuando el diámetro de poro excede un cierto diámetro crítico, el cual es dependiente del sistema de adsorción y de la temperatura (por ejemplo, para adsorción de nitrógeno en poros cilíndricos a 77°K, la histéresis ocurre para poros más anchos que ~4 nm) (Lowell et al., 2004). La histéresis observada en la isoterma corresponde a una histéresis de tipo H2, también de acuerdo con la clasificación dada por la IUPAC. Este tipo de histéresis está asociado con estructuras porosas complejas, la pronunciada rama de desorción puede atribuirse al bloqueo de poros en un rango estrecho de cuellos de poro y suele presentarse en algunos materiales mesoporosos ordenados (Thommes et al., 2015).

La isoterma obtenida es comparable con lo reportado en la literatura para la síntesis de NMS por esta misma metodología (Lozano López, 2020; Mares Barbosa, 2017). Esto comprueba la correcta formación de nanopartículas con una estructura mesoporosa ordenada.

Con ayuda del software NovaWin se realizó el análisis del área superficial BET de las NMS, obteniendo como resultado un área superficial específica de 353 m²/g. A su vez, con el modelo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) se calcularon los valores correspondientes al volumen de poro y al diámetro de poro promedio de las NMS, dando como resultados 0.3 cm³/g y 3.7 nm, respectivamente (Tabla 4.1), ambos datos calculados a P/Po ≈ 0.99. Estos valores son comparables a los reportados en la literatura, donde se obtienen áreas superficiales de 100-1000 m²/g y diámetros de poro promedio entre 2-5 nm (Yu et al., 2022). En la Figura 4.4b se presenta la distribución del diámetro de poro correspondiente a las NMS, en donde se corrobora una distribución uniforme.



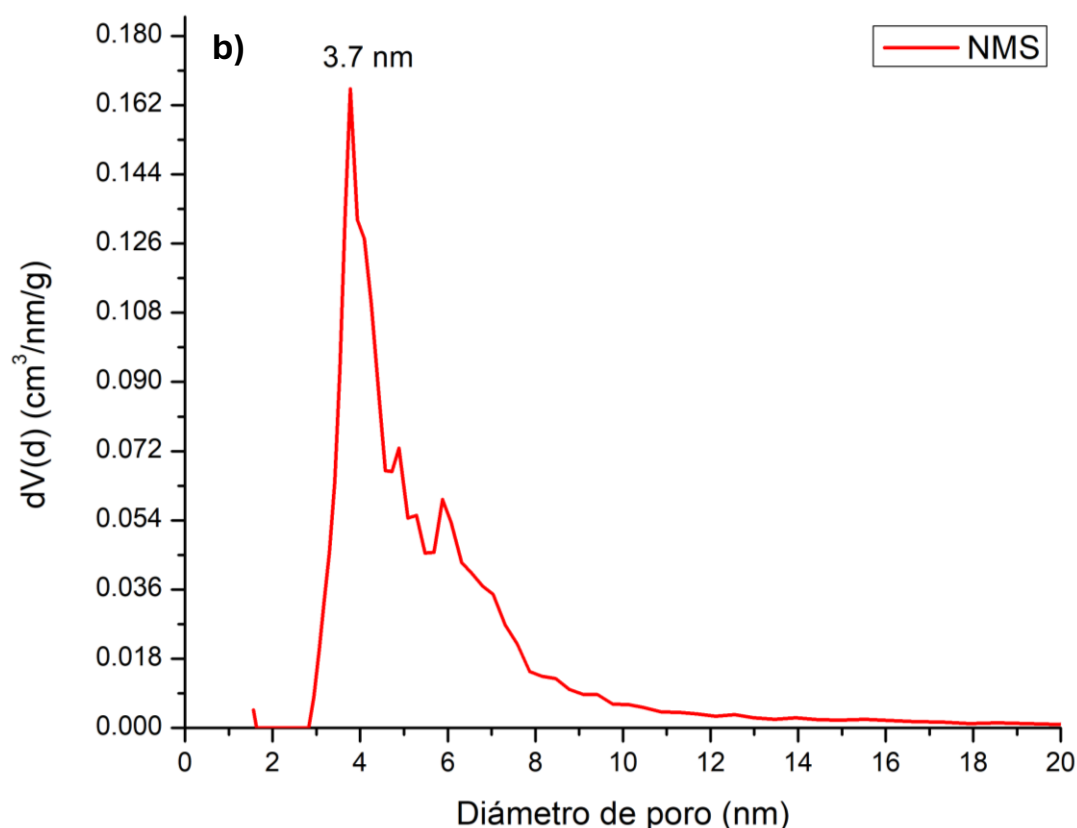


Figura 4.4 a) Isoterma de adsorción-desorción de las NMS sintetizadas, b) distribución del diámetro de poro promedio de las NMS sintetizadas.

Tabla 4.1 Resultados del análisis de fisisorción de N_2 de las NMS sintetizadas.

Parámetro	Resultado
Área superficial:	353 m ² /g
Diámetro de poro:	3.7 nm
Volumen de poro:	0.3 cm ³ /g

4.2. Nanocompósito de SiO₂-quitosano sintetizado

En esta sección se muestran y se discuten los resultados de las caracterizaciones aplicadas al NMS-QS sintetizado.

4.2.1. Microscopía electrónica de barrido

Mediante la técnica SEM se identificaron las características morfológicas del NMS-QS sintetizado. En la Figura 4.5 se muestra una micrografía SEM a 50,000 aumentos obtenida por electrones secundarios. En esta se observan las NMS parcialmente aglomeradas y sobre su superficie se distingue la formación de capas no tan densas que parecen recubrirlas de manera uniforme. La morfología que adopta el quitosano es dependiente del método de síntesis utilizado, de acuerdo con la literatura, el quitosano interactúa superficialmente a través de puentes de hidrógeno formados entre sus grupos amino y los grupos silanoles

superficiales de las NMS (Buchman et al., 2019), durante la síntesis el quitosano se encuentra disuelto en solución, esto le permite formar capas extendidas sobre la superficie de las nanopartículas, las cuales terminan embebidas dentro de una matriz formada por el biopolímero (Lozano López, 2020). Al ser visibles las NMS se sugiere que, las estructuras formadas de quitosano son parecidas a membranas delgadas y posiblemente porosas, las cuales son distinguibles y se señalan con color rojo en la imagen. Este tipo de estructuras han sido reportadas al seguir metodologías similares de síntesis mediante entrecruzamiento, las cuales son usadas como sistemas de filtración por sus características permeables (Pandis et al., 2014).

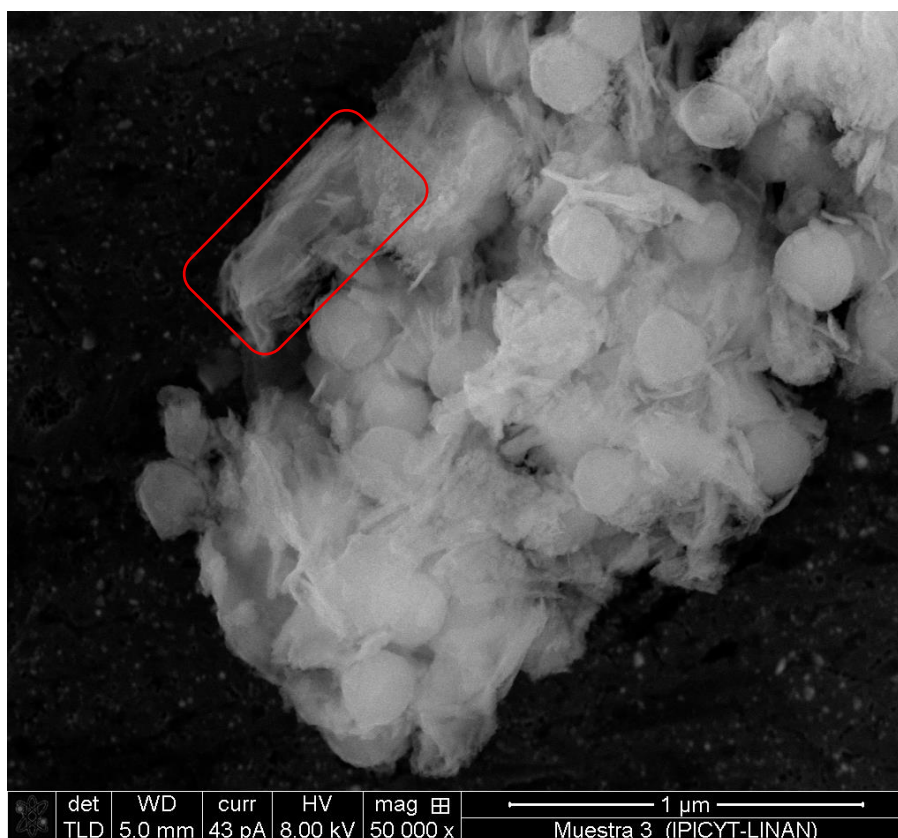


Figura 4.5 Micrografía de SEM a 50,000x aumentos del NMS-QS sintetizado.

A la muestra se le realizó adicionalmente un análisis por Espectroscopía de Energía Dispersiva (EDS por sus siglas en inglés). En la Figura 4.6 se muestra el espectro obtenido a través del cual se confirmó la presencia de tres elementos principales; silicio (Si) y oxígeno (O) atribuidos a las nanopartículas de sílice, y una señal de carbono (C), elemento propio de la composición química del quitosano. Las demás señales en el espectro no se indican ya que son aportadas por el porta muestras metálico sobre el cual se encontraba la muestra.

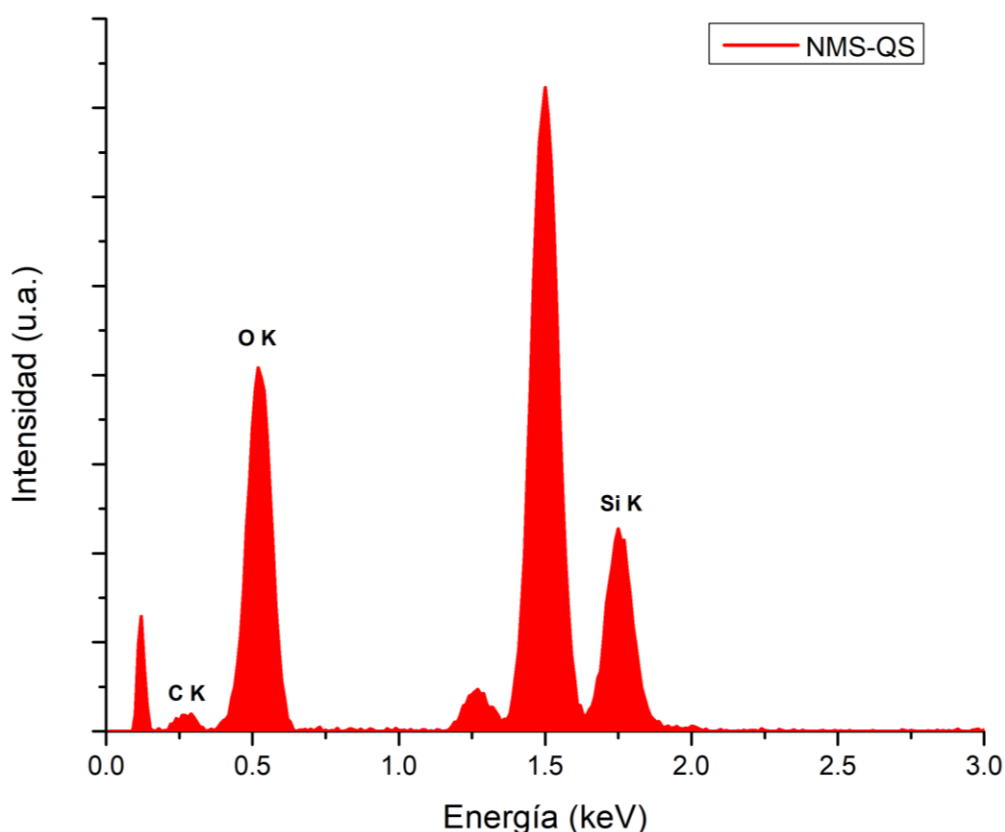


Figura 4.6 Espectro de EDS del NMS-QS sintetizado.

4.2.2. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

Mediante análisis por FTIR se identificaron los grupos funcionales presentes en la muestra del nanocompósito sintetizado, en la Figura 4.7 se muestra la comparación entre los espectros de las NMS, del quitosano puro usado para la síntesis, y del nanocompósito. En el espectro correspondiente al NMS-QS se observan las bandas características de las nanopartículas mesoporosas de sílice, así como la aparición de bandas nuevas aportadas por el quitosano. Se observa una ancha banda entre $3400\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de estiramiento de los enlaces $N-H$ y $O-H$, atribuidas a los grupos amino e hidroxilo, la aparición de esta banda es importante, ya que, es a través de estos grupos que se dan las principales interacciones superficiales (J. Liu et al., 2013), lo cual le confiere una mayor cantidad de sitios activos al nanocompósito, favoreciendo su capacidad de adsorción de moléculas. La señal presente en 1642 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento de los enlaces $C=O$, la cual está asociada a la presencia de grupos N-acetil residual en la composición química del quitosano. La banda que aparece en 1550 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del enlace $N-H$ de la amina primaria. La banda que aparece en 1375 cm^{-1} confirma la deformación simétrica del grupo CH_3 . La señal en 988 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento del enlace $C-O$. Por último, la señal en 896 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del enlace $C-H$. Todas estas señales son características de la estructura química

del quitosano (Queiroz et al., 2015), lo que confirma su presencia en el NMS-QS sintetizado.

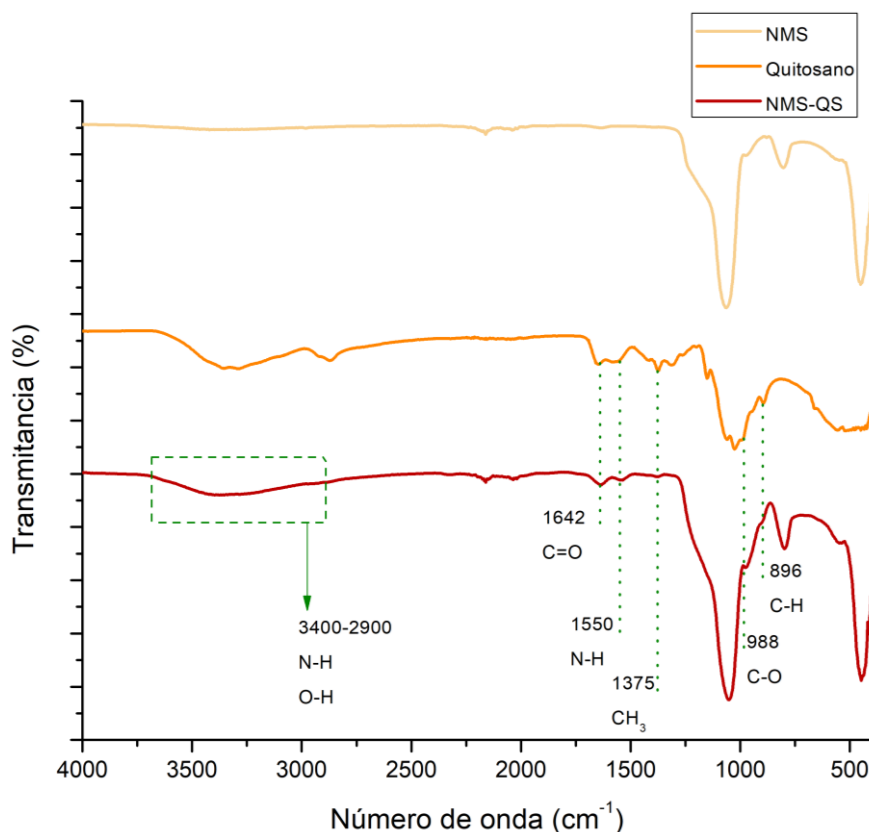
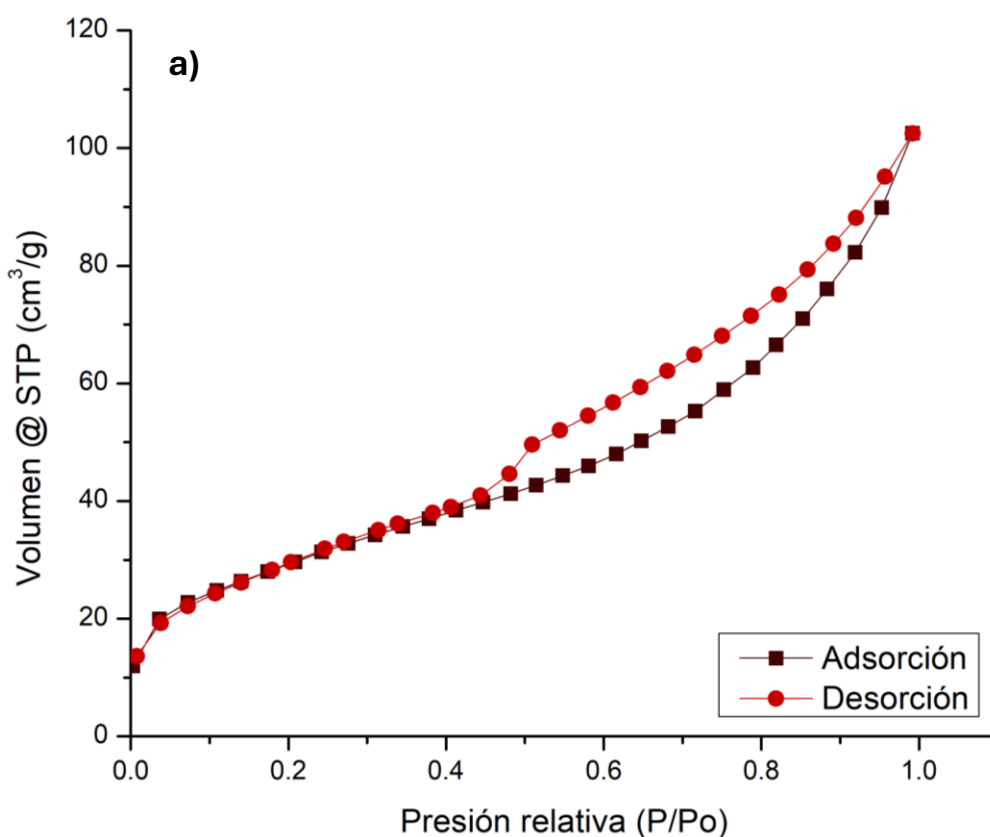


Figura 4.7 Espectro de FTIR del NMS-QS sintetizado.

4.2.3. Fisisorción de N₂

El área superficial y la porosidad del NMS-QS sintetizado se analizaron mediante fisisorción de N₂, en la Figura 4.8a se muestra la isoterma de adsorción y desorción obtenida del análisis. De acuerdo con la clasificación dada por la IUPAC, la obtenida corresponde a una isoterma del tipo IV(a) dada para materiales mesoporosos (tamaño de poros que van de 2-50 nm), la cual es similar a la mostrada previamente para las NMS. Después de la adición superficial de quitosano a las NMS, la capacidad de adsorción de nitrógeno disminuyó, posiblemente debido a la presencia de las capas exteriores de quitosano. Adicionalmente, se conservó la presencia de histéresis en la isoterma, lo que confirma que la estructura mesoporosa se mantuvo en el nanocompósito, conservando su funcionalidad de adsorción mediante el atrapamiento en poros. Dicha histéresis es del tipo H3 según la clasificación de la IUPAC. Este tipo de fenómeno presenta dos características distintivas: (1) la rama de adsorción se asemeja a una isoterma del tipo II; (2) el límite inferior de la rama de desorción se ubica normalmente en P/P_0 inducida por la cavitación. Este tipo de histéresis suele presentarse si la red porosa está formada en parte también por macroporos que no se llenan completamente por la condensación porosa (Thommes et al., 2015).

Con ayuda del software NovaWin se realizó el análisis del área superficial BET del NMS-QS, obteniendo como resultado un área superficial específica de 107 m²/g. A su vez, con el modelo de DFT y usando la rama de adsorción se calcularon los valores correspondientes al volumen de poro y al diámetro de poro promedio del nanocompósito, dando como resultados 0.1 cm³/g y 3.1 nm, respectivamente (Tabla 4.2). En la Figura 4.8b se presenta la distribución del diámetro de poro correspondiente al NMS-QS, en donde se observa una distribución de poro más amplia en comparación con la mostrada anteriormente para las NMS. Esto probablemente debido a que, durante la síntesis las cadenas poliméricas del quitosano pueden unir varias partículas o regiones y formar agregados con una microestructura diferente, formando cavidades o poros más anchos, generando así heterogeneidad en la porosidad total del NMS-QS, lo cual puede observarse en la distribución bimodal del diámetro de poro.



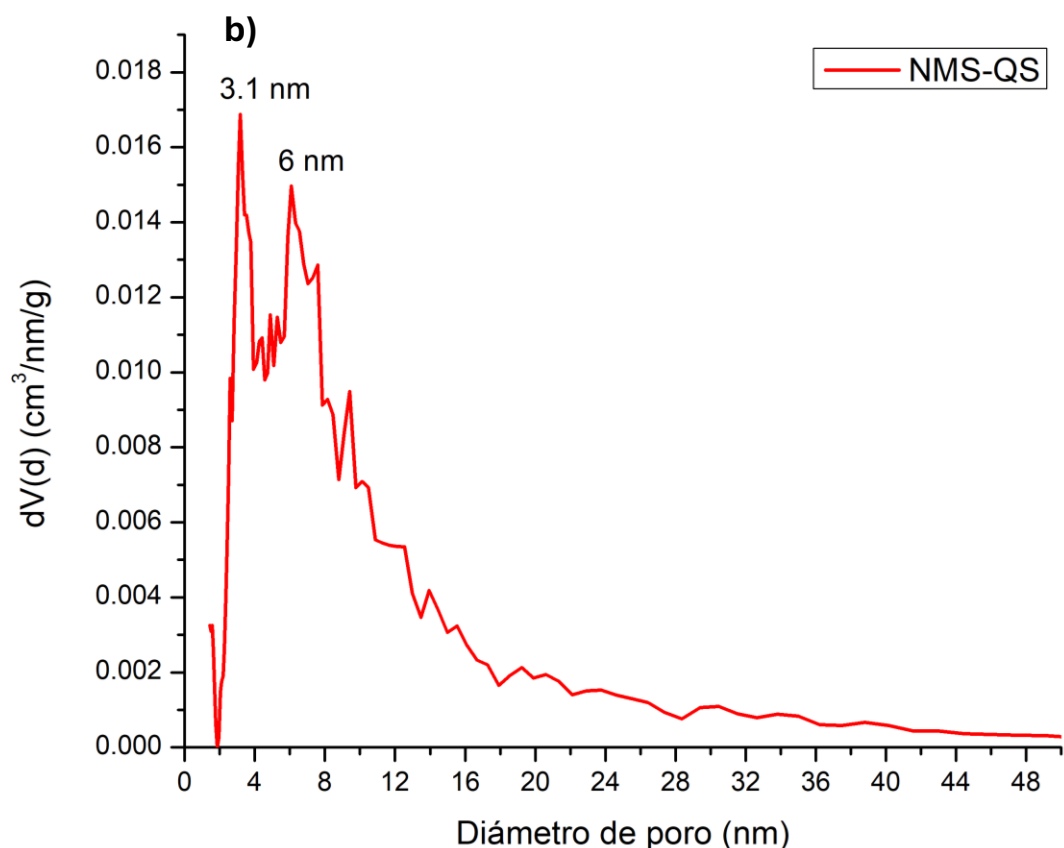


Figura 4.8 a) Isoterma de adsorción-desorción del NMS-QS sintetizado, b) distribución del diámetro de poro promedio del NMS-QS sintetizado.

Tabla 4.2 Resultados del análisis de fisisorción de N_2 del NMS-QS sintetizado.

Parámetro	Resultado
Área superficial:	107 m ² /g
Diámetro de poro:	3.1 nm
Volumen de poro:	0.1 cm ³ /g

4.3. Carga de ácido gálico

Previo a las pruebas de carga, se construyó una curva de calibración para determinar las concentraciones desconocidas de ácido gálico, este en presencia de etanol tiene un máximo de absorbancia a 265 nm (Figura 4.9a). A esa longitud de onda se midieron las absorbancias de soluciones de ácido gálico a concentraciones de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 partes por millón (ppm). Con esos datos se construyó la curva de calibración, obteniendo un coeficiente de correlación de $R^2 = 0.9989$. La ecuación de la recta obtenida se utilizó para determinar las concentraciones desconocidas de ácido gálico (Figura 4.9b).

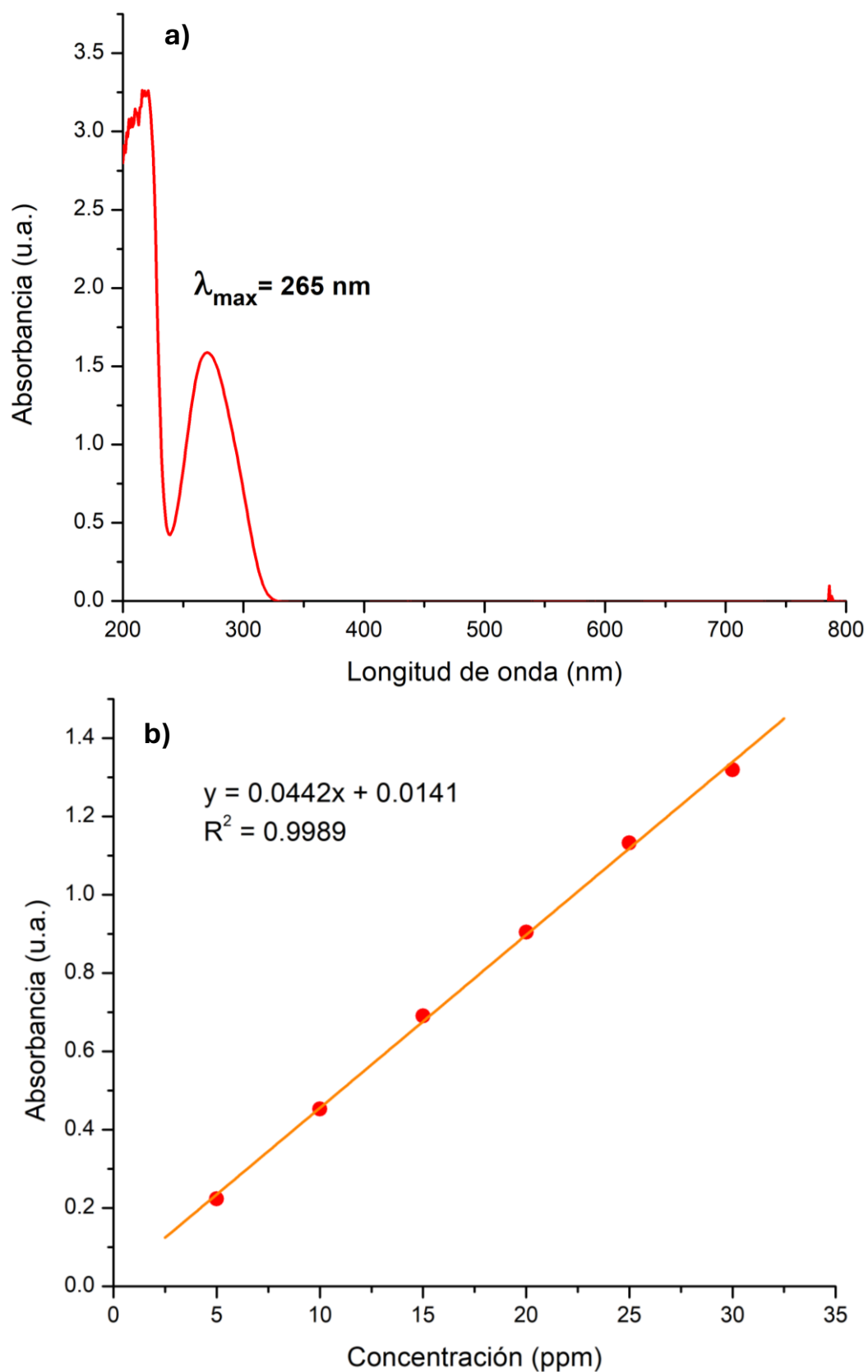


Figura 4.9 a) Espectro UV-Visible del ácido gálico en etanol, b) curva de calibración del ácido gálico.

Mediante espectrofotometría UV-Visible se analizaron los sobrenadantes de cada muestra para cuantificar el ácido gálico al inicio y al término de las pruebas

de carga, y así estimar la cantidad de ácido gálico cargado por las NMS. Con este dato se calculó la eficiencia de carga de las NMS mediante la ecuación 1, anteriormente descrita.

En la Figura 4.10 se presentan los resultados de las pruebas de carga de las NMS. Como se puede observar, la eficiencia de carga dependió de la concentración de la solución de ácido gálico, con incrementos considerables en la eficiencia de carga entre las soluciones a 5 mg/mL y las que se registraron a 20 mg/mL. Este comportamiento se observó en todos los pH evaluados.

La metodología empleada permite que el ácido gálico se cargue en las NMS mediante varios mecanismos como: la adsorción, las interacciones electroestáticas, los enlaces de puentes de hidrógeno y el atrapamiento en los poros (Y. Liu et al., 2020). Durante el proceso de carga, las moléculas de ácido gálico se desplazan hacia el interior de los poros de las NMS impulsadas principalmente por el gradiente de concentración entre la solución externa y el volumen de los poros (Seljak et al., 2020). A medida que estas moléculas ingresan, comienzan a interactuar adicionalmente con las superficies externa e interna de las NMS, lo que favorece su adsorción mediante puentes de hidrógeno formados con los grupos silanoles, así como por interacciones electrostáticas (Rashidi et al., 2014). Esto ocurre de forma continua: algunas moléculas se fijan temporalmente o permanentemente hasta que se alcanza un equilibrio dinámico. En este punto, la capacidad de carga se estabiliza porque la superficie disponible se ha saturado o porque ya no existe un gradiente de concentración suficiente para impulsar más moléculas hacia el interior (Khalbas et al., 2024). Por lo tanto, al incrementar la concentración de la solución, resulta más fácil saturar los poros y la superficie de las NMS, lo que incrementa la eficiencia de carga final. Este comportamiento es similar al reportado por Iraj et al. (2015) quienes también reportaron que la eficiencia de carga obtenida era proporcional a la concentración en la que se encontraba la solución del ingrediente activo.

Algunos autores reportan que al usar NMS como vehículos de transporte de moléculas activas, las condiciones de pH del medio de carga pueden ser una variable importante que afecta la eficiencia de carga (Lestari et al., 2021). En el presente estudio se evaluó la eficiencia de carga de las NMS sintetizadas al ajustar las soluciones de ácido gálico a valores de pH de 3, 4.5 y 6. No se evaluaron valores más altos ya que bajo condiciones más básicas ($\text{pH} \geq 7$) el ácido gálico pierde estabilidad química (Friedman & Jürgens, 2000), lo cual no es óptimo para los fines de este estudio.

De igual forma, como se observa en la Figura 4.10, las eficiencias de carga difieren ligeramente para cada pH evaluado. Las mayores eficiencias de carga se alcanzaron a pH 3, aunque no fueron muy diferentes de las obtenidas a pH 4.5. Sin embargo, las menores eficiencias de carga se obtuvieron con el pH menos ácido (pH 6) evaluado. Aunque las diferencias en las eficiencias de carga

no fueron tan significativas, existen algunas razones por las que esto puede suceder: el ácido gálico cuenta con un $pK_a \sim 4.4$ dado por el grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) presente en su estructura química, por lo que en condiciones acuosas con $\text{pH} > 4.4$ se encuentra mayormente en su forma desprotonada ($-\text{COO}^-$), confiriéndole una carga parcial más negativa a la molécula (Ertan et al., 2024), lo que podría desfavorecer la adsorción debido a la aparición de repulsiones electrostáticas con la superficie de las NMS, esto de acuerdo a trabajos anteriores en donde este mismo material presentaba carga superficial negativa medida a través de potencial Z (Espinoza Silva, 2015).

Para las condiciones experimentales evaluadas, se concluyó que la mayor eficiencia de carga de las NMS se alcanza cuando la solución de ácido gálico está más saturada (20 mg/mL) y cuando esta misma solución no se encuentra en condiciones de $\text{pH} > 4.5$. Para las caracterizaciones y pruebas de liberación posteriores se utilizó la muestra con la mayor eficiencia de carga alcanzada (12.9%).

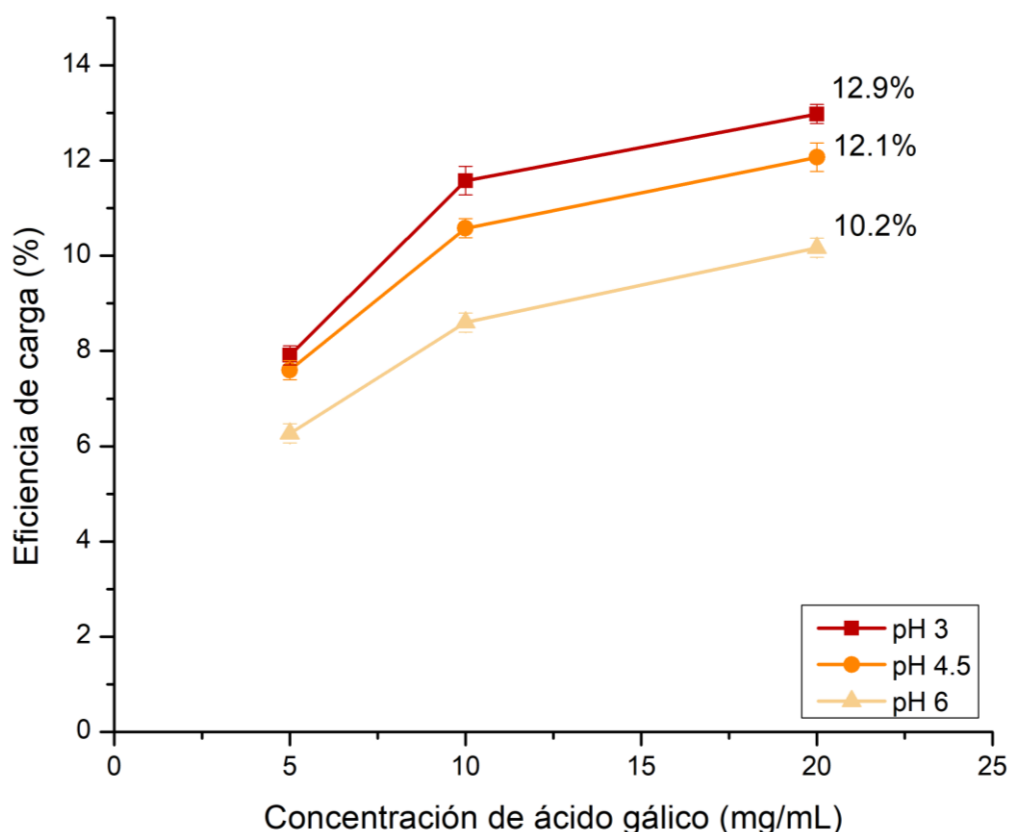


Figura 4.10 Resultados de las eficiencias de carga obtenidas para las NMS con diferentes concentraciones de ácido gálico y valores de pH.

Una muestra de las NMS-AG se caracterizó mediante FTIR para complementar los resultados obtenidos por espectrofotometría UV-Visible. En la Figura 4.11 se muestra el espectro FTIR obtenido del análisis de las NMS-AG y se compara con el de las NMS antes de la carga. El nuevo espectro de las NMS-AG muestra las señales correspondientes a las nanopartículas mesoporosas de sílice, así como nuevas señales atribuibles a la presencia de ácido gálico en la muestra. Las

bandas en 3494 y 3275 cm^{-1} son correspondientes a las vibraciones de estiramiento de los grupos hidroxilo ($-OH$) de los grupos fenólicos del ácido gálico. Las señales en 1605 cm^{-1} y 1430 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de estiramiento típicas de los enlaces $C-C$ del anillo aromático de la molécula. La señal en 1320 cm^{-1} puede atribuirse a la vibración de estiramiento de los enlaces $C-O$ (Yilmazer Keskin et al., 2024). Las señales en 1660 , 870 y 730 cm^{-1} corresponden a los enlaces presentes en el anillo de benceno como lo son $C=C$, $C-C$ y $C-H$ respectivamente. Todas estas señales son propias de la estructura química del ácido gálico, lo que confirma su presencia en la muestra analizada.

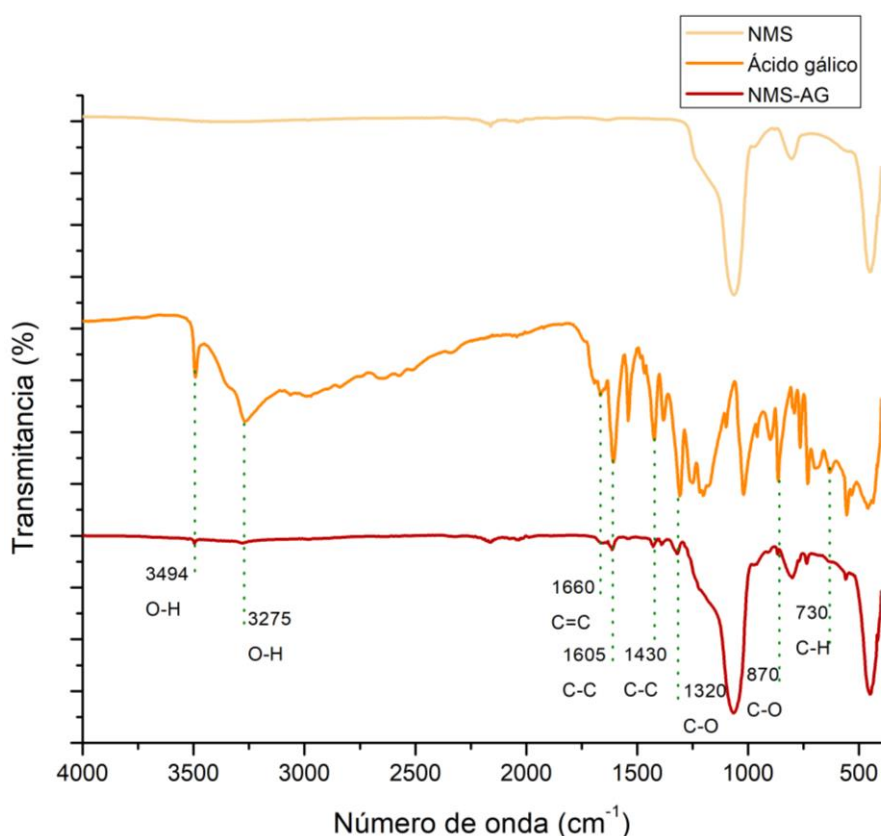


Figura 4.11 Comparación de los espectros FTIR de las NMS antes y después de las pruebas de carga con ácido gálico.

Siguiendo la misma metodología y bajo las mismas condiciones, se evaluó la capacidad de carga del nanocompósito sintetizado para compararla con la de las NMS.

Mediante espectrofotometría UV-Visible se analizaron los sobrenadantes de cada muestra para diferenciar la cantidad de ácido gálico al inicio y al término de las pruebas de carga, y así estimar la cantidad de ácido gálico cargado por el NMS-QS. Con este dato se calculó nuevamente la eficiencia de carga usando la ecuación 1.

En la Figura 4.12 se presentan los resultados de las pruebas de carga del NMS-QS. Como se puede observar, la eficiencia de carga se incrementó a medida que

la concentración del ácido gálico en la solución era mayor, lo mismo que se observó en los resultados de las NMS. En todos los casos, las eficiencias de carga mostradas por el NMS-QS fueron mayores que las mostradas por las NMS en la Figura 4.10. Dicho incremento en la eficiencia de carga total puede deberse a que, en el nanocompósito, la presencia superficial de la matriz de quitosano genera nuevos sitios de interacción, principalmente a través de sus grupos amino ($-NH_2$) (Khainskaya et al., 2025). Además, la mayor amplitud en la distribución de poros del nanocompósito (3-10 nm, frente a 3-6 nm de las NMS) podría facilitar el ingreso y confinamiento de una mayor cantidad de moléculas de ácido gálico, lo que contribuiría a una carga más eficiente.

De igual manera, en la Figura 4.12 se observa una ligera diferencia entre las eficiencias de carga para los distintos pH evaluados, con los mayores valores mostrados a pH 6, seguidos de pH 4.5 y los menores en pH 3. Los grupos aminos del quitosano se encuentran en su forma protonada ($-NH_3^+$) en soluciones con $pH < 6$ (Wu et al., 2021b), lo que podría favorecer atracciones electrostáticas con el ácido gálico parcialmente desprotonado (en $pH > 4.4$), eso podría explicar por qué la mayor eficiencia de carga del nanocompósito (18.7%) fue lograda cuando se evaluó la carga en pH 6. Por otro lado, cuando la solución se encontraba a pH 3, el ácido gálico predominaba en su forma neutra, esto podría atenuar la atracción electrostática, así como la eficiencia difusiva, lo que podría disminuir ligeramente la eficiencia de carga total.

En general, la adición del quitosano en el nanocompósito mostró tener un efecto positivo al favorecer una mayor eficiencia de carga del ácido gálico en comparación con las NMS por sí solas. Lo que concuerda con un estudio realizado por J. Liu et al. (2013b) en donde se describe la buena afinidad que existe entre el quitosano y el ácido gálico. De igual forma, para las pruebas posteriores se utilizó la muestra con la mayor eficiencia de carga.

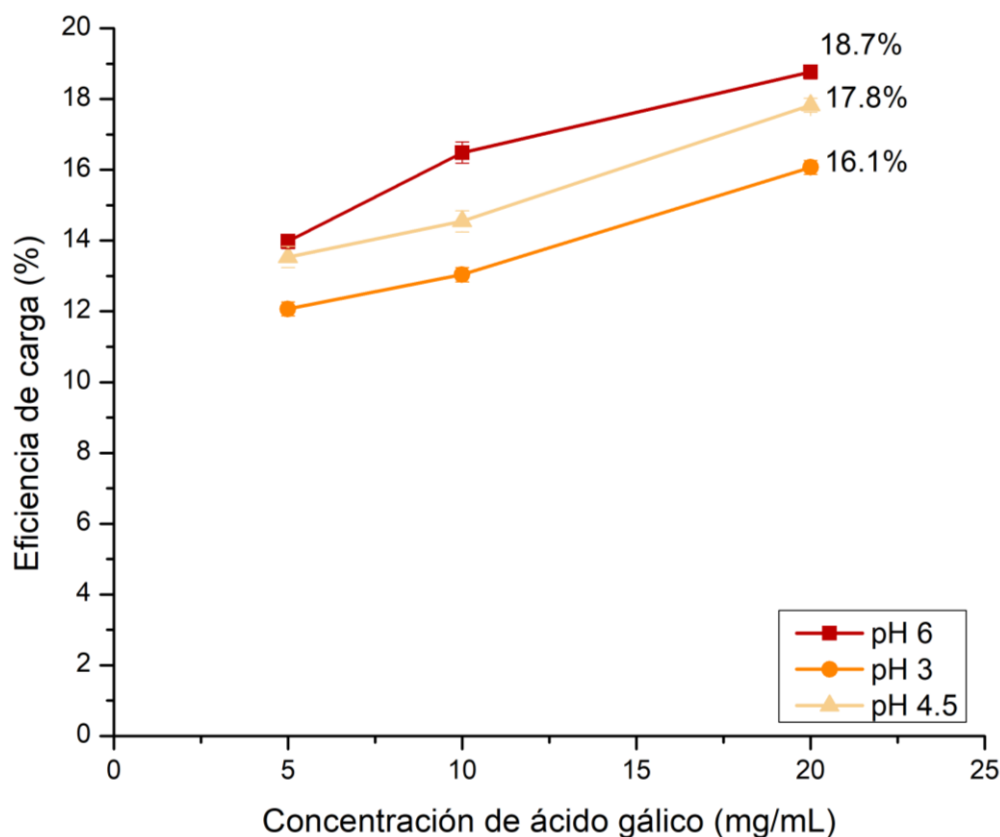


Figura 4.12 Resultados de las eficiencias de carga obtenidas para el NMS-QS usando diferentes concentraciones de ácido gálico y diferentes valores de pH.

Una muestra del NMS-QS cargado con ácido gálico se llevó a caracterizar mediante FTIR para complementar los resultados obtenidos de los análisis por espectrofotometría UV-Visible.

En la Figura 4.13 se muestra el espectro FTIR obtenido del análisis del NMS-QS-AG y su comparación con el NMS-QS previo a la carga. El espectro obtenido muestra los picos correspondientes al NMS-QS y nuevos picos aportados por la presencia de ácido gálico en la muestra, en este estudio las mismas señales fueron encontradas como se describieron en la Figura 4.11. Las bandas en 3494 y 3275 cm^{-1} son señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento de los grupos hidroxilos ($-OH$) en los grupos fenoles del ácido gálico. Las señales en 1605 cm^{-1} y 1430 cm^{-1} pertenecen a las vibraciones de estiramiento típicas de los enlaces $C - C$ en el anillo aromático de la molécula. La señal en 1320 cm^{-1} puede ser atribuida a la vibración de estiramiento de los enlaces $C - O$ (Yilmazer Keskin et al., 2024). Las señales en 1660 , 870 y 730 cm^{-1} corresponden a los enlaces presentes en el anillo de benceno como lo son $C = C$, $C - O$ y $C - H$ respectivamente (Hu et al., 2013). Todas estas señales son propias de la estructura química del ácido gálico, lo que confirma su presencia en la muestra analizada.

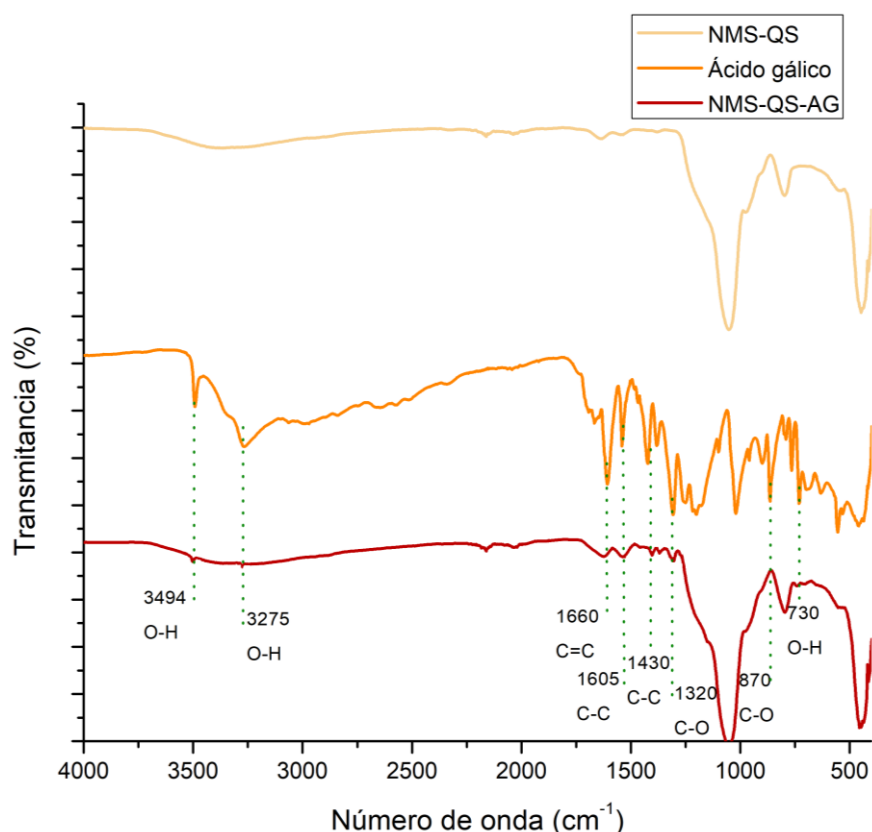


Figura 4.13 Comparación de los espectros FTIR del NMS-QS antes y después de las pruebas de carga con ácido gálico.

4.4. Liberación *in vitro*

En las pruebas de liberación *in vitro* de ácido gálico a partir de las NMS, el porcentaje de liberación acumulada se monitoreó durante 24 horas, tomando muestras a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas. Los resultados están presentados en la Figura 4.14, en donde se representa el tiempo contra el porcentaje de liberación acumulativo del ácido gálico. Se encontró que la cantidad de ácido gálico liberado era dependiente del pH del medio de liberación. Se puede observar que aproximadamente el 83% y 85% del ácido gálico cargado se liberó después de las 24 horas en los medios a pH 5 y 6.5, respectivamente. El mayor porcentaje de liberación del ácido gálico se dio en el medio que se encontraba a pH 3.5, alcanzando aproximadamente un 96% de liberación en el mismo tiempo, este mayor porcentaje de liberación puede deberse a una disminución en la fuerza de adsorción ocasionada por la afinidad del ácido gálico a solubilizarse en medios ácidos, lo cual es coherente con lo reportado en otros estudios, en donde el ácido gálico tiende a liberarse de una forma más pronunciada en medios más ácidos (Hu et al., 2013).

En los tres medios analizados se observó una liberación casi total en la primera hora, seguida de una liberación más lenta y continua. Este perfil de liberación es característico de NMS, donde el compuesto cargado está en su mayor parte

adsorbido mediante fuerzas débiles, lo que provoca una desorción rápida al entrar en contacto con el medio de liberación (Petrisor et al., 2022).

La evaluación cinética se realizó mediante cinco modelos matemáticos empleados en sistemas de liberación controlada: orden cero, primer orden, Korsmeyer-Peppas, Higuchi y Hixson-Crowell, que permiten identificar el mecanismo de liberación predominante. En general, los valores de R^2 obtenidos para cada condición evidencian que los modelos de Korsmeyer-Peppas y Higuchi describen adecuadamente el proceso, aunque el ajuste relativo varía según el pH del medio, lo que refleja ligeras variaciones en el mecanismo de liberación bajo las diferentes condiciones.

En pH 3.5, Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.9876$) y Higuchi ($R^2=0.8997$) fueron los modelos que mostraron el mejor ajuste, sugiriendo la predominancia de mecanismos difusivos en la liberación del ácido gálico (Mircioiu et al., 2019). El valor del exponente n obtenido para el modelo de Korsmeyer-Peppas ($n=0.0159$) es menor al umbral típico para mecanismos de difusión fickiana ($n<0.45$, dado para sistemas cilíndricos y esféricos), lo que podría indicar que la liberación ocurre de manera muy rápida (Mircioiu et al., 2019), posiblemente asociada a una baja afinidad del ácido gálico con la superficie interna de las NMS o a una predominante distribución del compuesto en regiones externas de los poros. Las condiciones ácidas podrían desestabilizar los enlaces superficiales entre el ácido gálico y las NMS, favoreciendo una difusión más rápida.

De modo similar, en pH 5, los modelos de Korsmeyer-Peppas y Higuchi también presentaron los mejores ajustes ($R^2=0.9832$ y 0.9826 , respectivamente). Esto sugiere que, el sistema conserva un comportamiento cinético difusivo, incluso en condiciones menos ácidas. Finalmente, cuando la liberación se evaluó en las condiciones más básicas (pH 6.5), los modelos que mejor se ajustaron fueron el modelo de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.9012$), seguido por el de Higuchi ($R^2=0.8748$). Comportamiento similar a lo mencionado previamente, sugiriendo que los mecanismos de difusión predominan en todas las condiciones de pH evaluadas, aunque de forma menos eficiente en pH 6.5, debido posiblemente a la menor solubilidad que mantiene el ácido gálico en estas condiciones. Los resultados analizados se encuentran resumidos en la Tabla 4.3.

En conjunto, los resultados muestran que, en todas las condiciones evaluadas, la difusión es el mecanismo de liberación principal, y que, el pH modula la eficiencia y velocidad del proceso. Un ambiente más ácido favorece a una mayor

liberación acumulada, mientras que los medios con pH más alto muestran una liberación más lenta, aunque de igual forma sostenida a lo largo del tiempo.

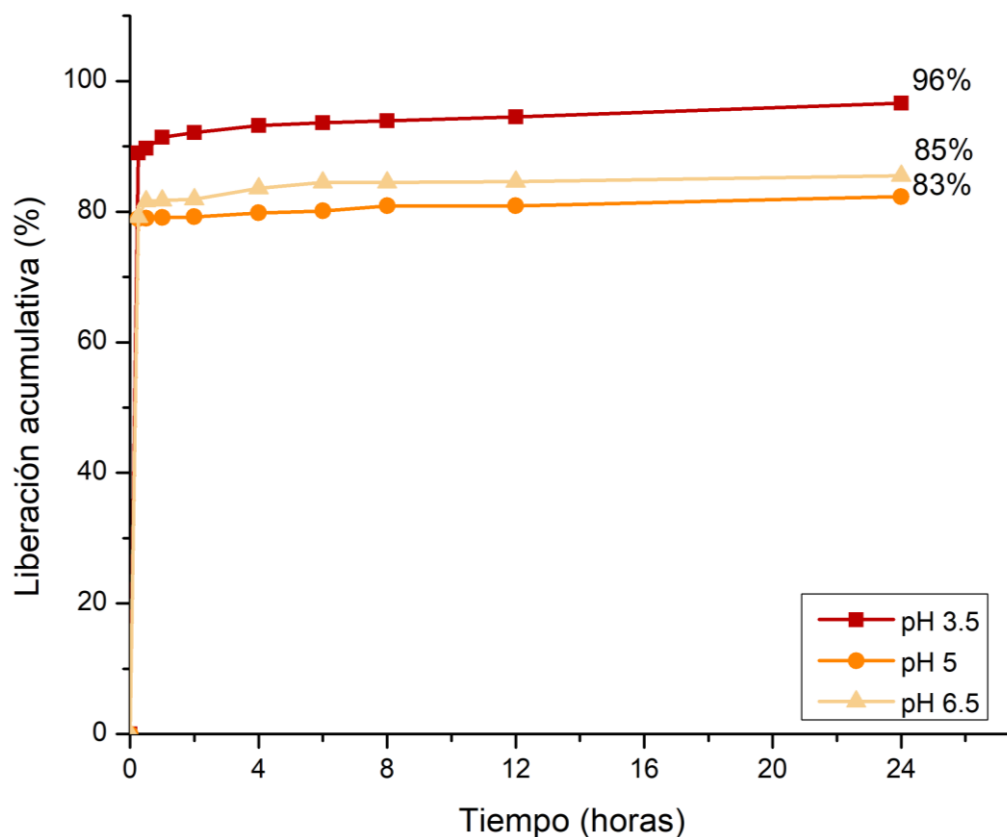


Figura 4.14 Resultados de la liberación del ácido gálico desde las NMS a diferentes valores de pH.

Tabla 4.3 Resumen del ajuste de cada modelo cinético aplicado a la liberación de ácido gálico a partir de las NMS sintetizadas.

Medio	R ² orden cero	R ² primer orden	R ² Korsmeyer- Peppas	R ² Higuchi	R ² Hixson- Crowell
Buffer citratos (pH 3.5)	0.7551	0.7488	0.9876 n=0.0159	0.8997	0.7551
Buffer citratos (pH 5)	0.798	0.7267	0.9832 n=0.062	0.9826	0.6826
Buffer citratos (pH 6.5)	0.8152	0.807	0.9012 n=0.0174	0.8748	0.8152

Por otra parte, en las pruebas de liberación realizadas al NMS-QS, el porcentaje de liberación del ácido gálico fue monitoreado de igual forma durante 24 horas, tomando muestras a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas. Los resultados están representados en la

Figura 4.15, en donde se pueden observar porcentajes de liberación menores en comparación con los mostrados de las NMS anteriormente en la Figura 4.14, por lo que se puede inferir que la matriz de quitosano actúa como una barrera polimérica que dificulta la desorción del ácido gálico hacia el medio de liberación, logrando así una salida más controlada. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Xu et al. (2023), en donde también se encontró que la adición superficial de quitosano a NMS contribuye a una liberación más retardada debido a que el quitosano genera una barrera adicional que reduce la velocidad y extensión de la liberación.

En las pruebas realizadas se encontró que el perfil de la liberación era el mismo para todos los pH evaluados, y que el mayor porcentaje de liberación (76%) se dio en el medio con el pH más bajo (pH 3.5), esto puede deberse a una disminución en las fuerzas de interacción en estas condiciones, sumado a que el quitosano en medios ácidos tiende a romper sus cadenas poliméricas, permitiendo una mayor liberación del ácido gálico atrapado en la estructura porosa (Lv et al., 2016).

Los datos experimentales obtenidos se ajustaron a los mismos modelos cinéticos aplicados previamente a las NMS puras: orden cero, primer orden, Korsmeyer-Peppas, Higuchi y Hixson-Crowell. En las condiciones más ácidas (pH 3.5), se mostraron los mejores ajustes en los modelos de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.8546$) y Higuchi ($R^2=0.8121$). Ambos valores son menores en comparación con los obtenidos para las NMS, sugiriendo que, la presencia del quitosano introduce mayor complejidad en el mecanismo de liberación, lo que lo vuelve menos linealmente difusivo. El valor de $n=0.0258$ en el modelo de Korsmeyer-Peppas indica una liberación fickiana, pero con un coeficiente mayor que en las NMS, lo cual podría reflejar un reacomodo de la matriz de quitosano bajo condiciones ácidas que favorece cierta permeabilidad (Cao et al., 2016).

En pH 5, el ajuste más alto fue nuevamente Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.9138$), acompañado de un R^2 moderado para Higuchi ($R^2=0.7749$). El valor de $n=0.0237$ en el modelo de Korsmeyer-Peppas confirma la naturaleza difusiva del proceso. De manera similar, en pH 6.5 se conserva esta tendencia, donde los datos se ajustan de mejor forma a los modelos de Korsmeyer-Peppas ($R^2=0.8767$) seguido de Higuchi ($R^2=0.7714$), por lo que se puede inferir que, los mecanismos difusivos se conservan para todas las condiciones. Los resultados resumidos se encuentran en la Tabla 4.4.

La reducción generalizada de los R^2 en todos los modelos respecto a las NMS evidencia que el recubrimiento con quitosano podría hacer que la liberación sea más compleja. Aunque, está claro que los mecanismos difusivos permanecen y predominan cuando se usa el NMS-QS como sistema de liberación, bajo las condiciones *in vitro* evaluadas.

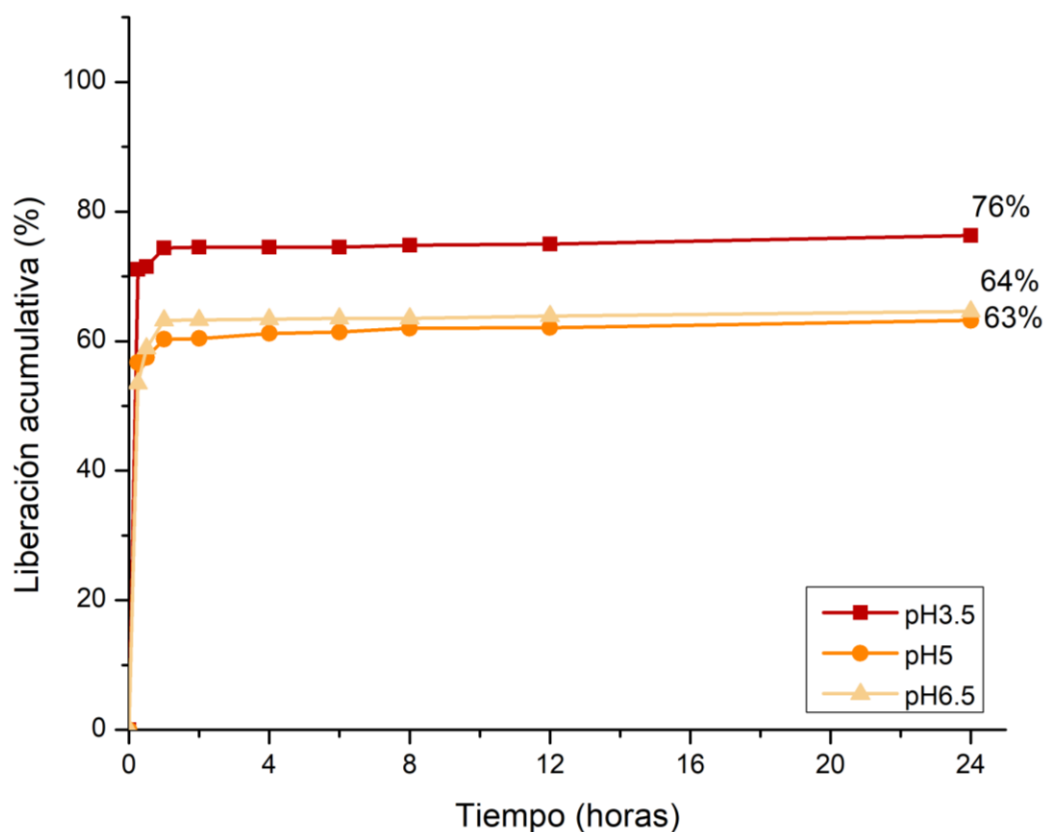


Figura 4.15 Resultados de la liberación del ácido gálico desde el NMS-QS a diferentes valores de pH.

Tabla 4.4 Resumen del ajuste de cada modelo cinético aplicado a la liberación de ácido gálico a partir del NMS-QS sintetizado.

Medio	R ² orden cero	R ² primer orden	R ² Korsmeyer- Peppas	R ² Higuchi	R ² Hixson- Crowell
Buffer citratos (pH 3.5)	0.7325	0.7324	0.8546 n=0.0258	0.8121	0.7325
Buffer citratos (pH 5)	0.7053	0.6037	0.9138 n=0.0237	0.7749	0.6131
Buffer citratos (pH 6.5)	0.6489	0.6383	0.8767 n=0.0826	0.7714	0.6489

4.5. Actividad antifúngica *in vitro*

Inicialmente se evaluó la actividad antifúngica del ácido gálico para encontrar las concentraciones a las cuales mostraba un efecto en la inhibición del crecimiento micelial de *Alternaria alternata*. Para estas pruebas se evaluaron concentraciones del ácido gálico a 500, 1000, 2000 y 4000 ppm. En la Figura 4.16 se muestran las fotografías de los cultivos tras los 7 días de incubación bajo los diferentes tratamientos. Los resultados mostraron un efecto inhibitor dependiente de la concentración, en donde se obtuvieron porcentajes de

inhibición del 17, 24, 29 y 57%, respectivamente. Este comportamiento sugiere que el ácido gálico ejerce una acción antifúngica coherente con lo reportado para otros compuestos fenólicos que interfieren en procesos clave del metabolismo fúngico, como la integridad de la membrana plasmática, la generación de especies reactivas de oxígeno y la desestabilización de proteínas estructurales. (Dembińska et al., 2025). No obstante, incluso en la concentración más alta evaluada (4000 ppm), la inhibición no alcanzó la supresión total del crecimiento, lo cual indica que, aunque el ácido gálico presenta actividad antifúngica observable, no resulta completamente letal para la cepa de *Alternaria alternata* bajo las condiciones experimentales probadas. Esto coincide con estudios previos donde los ácidos fenólicos muestran efectos fungistáticos más que fungicidas, requiriendo concentraciones relativamente elevadas para lograr inhibiciones marcadas, como lo reportado por Sobhy et al. (2023), en donde un extracto metanólico de *Cinnamomum camphora* que contenía ácido gálico mostró un 60% de inhibición en el crecimiento micelial de *Alternaria alternata*.

Adicionalmente, un hallazgo relevante fue la aparición de una pigmentación oscura alrededor del crecimiento micelial en la concentración más alta probada (4000 ppm). Este fenómeno puede resultar de diversas causas relacionadas con la interacción del ácido gálico con *Alternaria alternata*: por ejemplo, debido a la oxidación del ácido gálico a quinonas, las cuales suelen presentar tonalidades marrón-oscuro debido a procesos de polimerización (A. Kumar et al., 2023), dicha oxidación puede ser catalizada por enzimas fúngicas como lacasas o peroxidasas, comúnmente expresadas por géneros como *Alternaria sp.* Aunque, la causa de las tonalidades oscuras también podría ser una respuesta fisiológica del hongo, ya que algunas especies producen melaninas o compuestos pigmentados como mecanismos de defensa frente a estrés oxidativo o exposición a sustancias tóxicas (Rodrigues, 2019). En este caso, la presencia del ácido gálico, que puede generar estrés redox, podría estimular de forma importante la síntesis de estos pigmentos. La aparición de dicha pigmentación sugiere que el ácido gálico podría inducir una respuesta metabólica en *Alternaria alternata*.

La ausencia de estudios de actividad enzimática en este trabajo se justifica a partir del objetivo central de la investigación, el diseño experimental fue orientado a obtener evidencia directa del potencial antifúngico del ácido gálico sobre *Alternaria alternata*, mediante la medición del crecimiento micelial. Si bien los estudios enzimáticos aportan información valiosa sobre los mecanismos de acción a nivel molecular, su inclusión implicaría un alcance más amplio que excede los objetivos planteados en esta etapa de la investigación, pero que, en etapas posteriores, podrían considerarse pertinentes para profundizar en la actividad antifúngica del ácido gálico.

En conjunto, y basándose en las observaciones *in vitro*, se puede proponer que el ácido gálico tiene acción fungistática y es capaz de inhibir el crecimiento

micelial de *Alternaria alternata* de manera dosis-dependiente. Se sugiere que, el ácido gálico, puede generar reacciones oxidativas que producen quinonas tóxicas, las cuales hacen que el medio sea desfavorable para el desarrollo de *Alternaria alternata*.

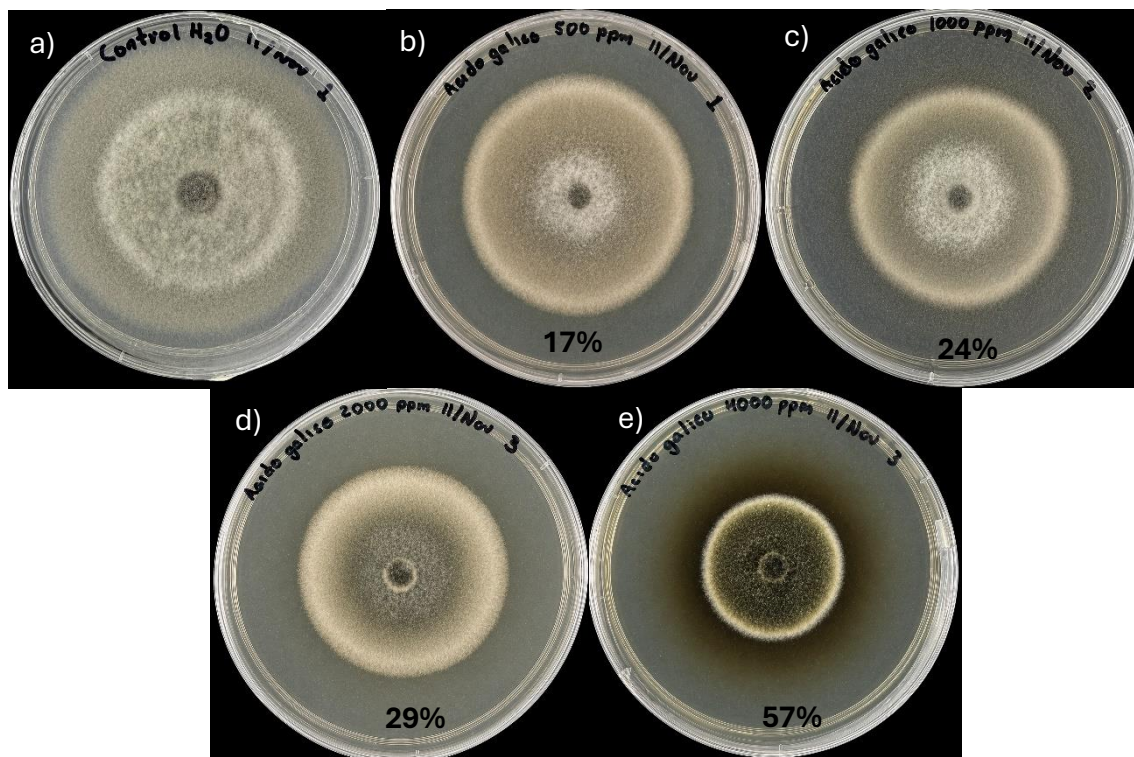


Figura 4.16 Fotografías de los tratamientos con a) 0 ppm, b) 500 ppm, c) 1000 ppm, d) 2000 ppm y e) 4000 ppm de ácido gálico.

Antes de evaluar la actividad antifúngica de las nanoformulaciones desarrolladas, como controles iniciales se evaluó la actividad antifúngica de las NMS y del NMS-QS sin estar cargados con ácido gálico, esto para saber si intrínsecamente tenían algún efecto contra el hongo *Alternaria alternata*. Ambos materiales se probaron en concentraciones de 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm.

En la Figura 4.17a se muestran los cultivos tras los 7 días de incubación bajo los diferentes tratamientos con NMS. La evaluación antifúngica de las NMS mostró que las concentraciones probadas no generan inhibición detectable en el crecimiento micelial. Como puede observarse en la Figura 4.17b, en todos los tratamientos, el hongo presentó un desarrollo comparable en crecimiento con el control durante los 7 días, lo que indica que las NMS sintetizadas carecen de actividad antifúngica directa contra *Alternaria alternata*. Este resultado es coherente con lo reportado en la literatura, donde las NMS generalmente se consideran materiales biológicamente inertes, sin efectos tóxicos marcados sobre microorganismos, y por lo que podrían no mostrar efecto significativo en la inhibición de hongos fitopatógenos (Manzano & Vallet-Regí, 2025). Su biocompatibilidad, sumado a su baja reactividad química hacen que las NMS

sean ampliamente usadas como plataformas de entrega y no como agentes antimicrobianos y/o antifúngicos por sí solas.

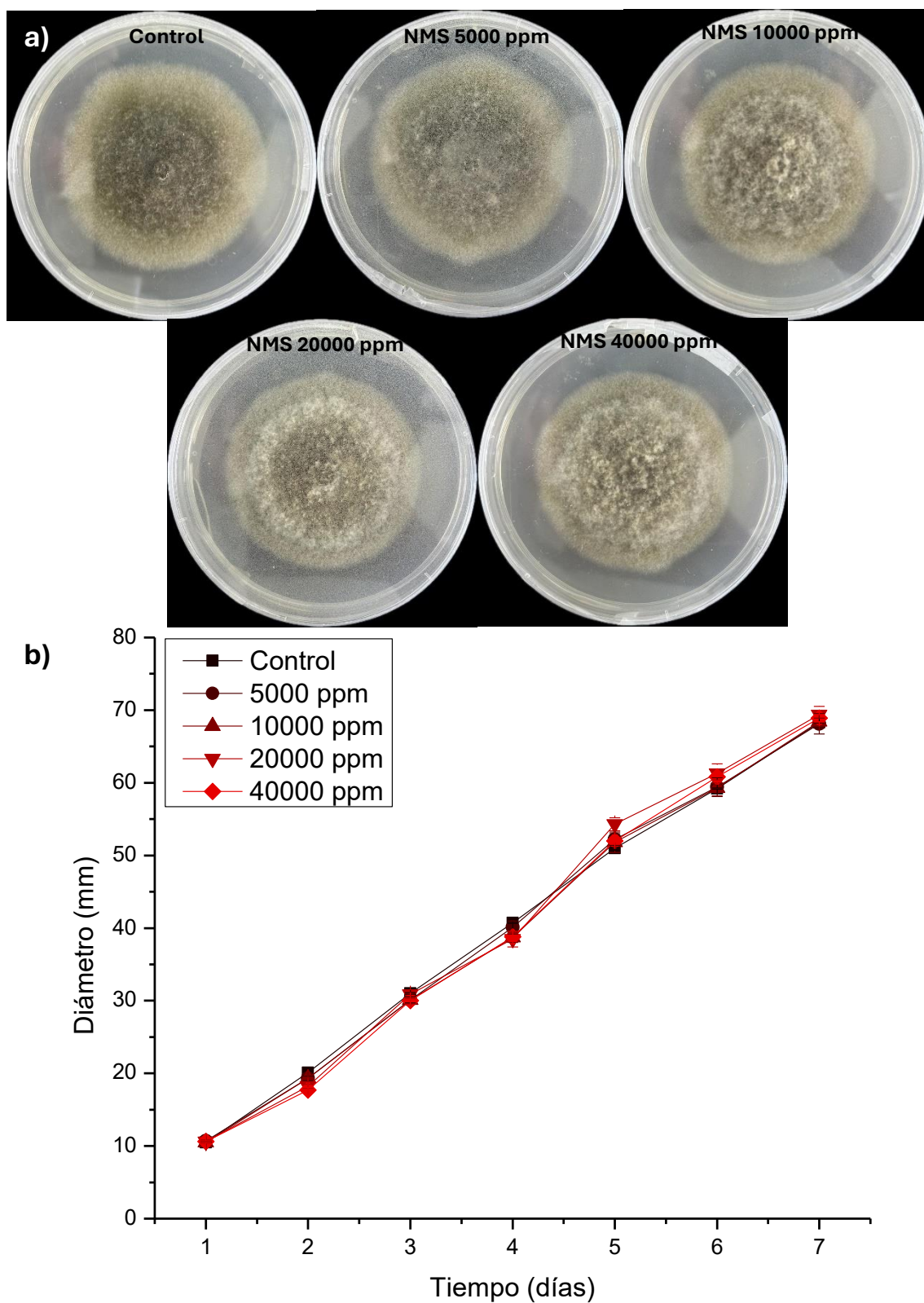


Figura 4.17 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm de NMS, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.

Como puede observarse en la Figura 4.18a, la evaluación de la actividad antifúngica del NMS-QS mostró de igual forma una nula inhibición en el crecimiento micelial en las mismas concentraciones de 5000, 10000 y 20000 ppm, mientras que la concentración más alta (40000 ppm) produjo únicamente un 6% de inhibición, un efecto poco significativo. Asimismo, como puede observarse en la Figura 4.18b, el hongo presentó un desarrollo comparable en crecimiento con el control durante los 7 días. Estos resultados indican que el NMS-QS sintetizado por sí solo presenta una actividad antifúngica muy limitada y claramente insuficiente para generar un impacto relevante sobre el crecimiento de *Alternaria alternata*. El quitosano, en su forma libre y en condiciones óptimas, es conocido por poseer actividad antimicrobiana y antifúngica. Sin embargo, en el NMS-QS evaluado, esta actividad se ve notablemente reducida, existen varias razones que explican este comportamiento: la cantidad de quitosano disponible en la superficie del nanomaterial es baja, ya que en gran parte se encuentra adsorbido o entrecruzado con TPP y con las NMS, limitando la interacción con la pared celular del hongo. Adicionalmente, la morfología del quitosano en el NMS-QS puede impedir un contacto directamente dañino en las células fúngicas, reduciendo la posibilidad de inducir estrés celular o alterar la permeabilidad de la membrana, efectos típicos del quitosano en su forma libre o nanoparticulada, como se encuentra reportado en la literatura (Poznanski et al., 2023; Divya et al., 2018).

La ausencia de actividad antifúngica en ambos nanomateriales es un aspecto relevante para su aplicación como nanotransportadores, ya que permite atribuir de forma inequívoca los efectos antifúngicos observados posteriormente a la molécula cargada (en este caso, el ácido gálico) y no al material portador. Además, la ausencia de efectos tóxicos apoya su uso potencial en contextos agrícolas, donde la seguridad ambiental es fundamental.

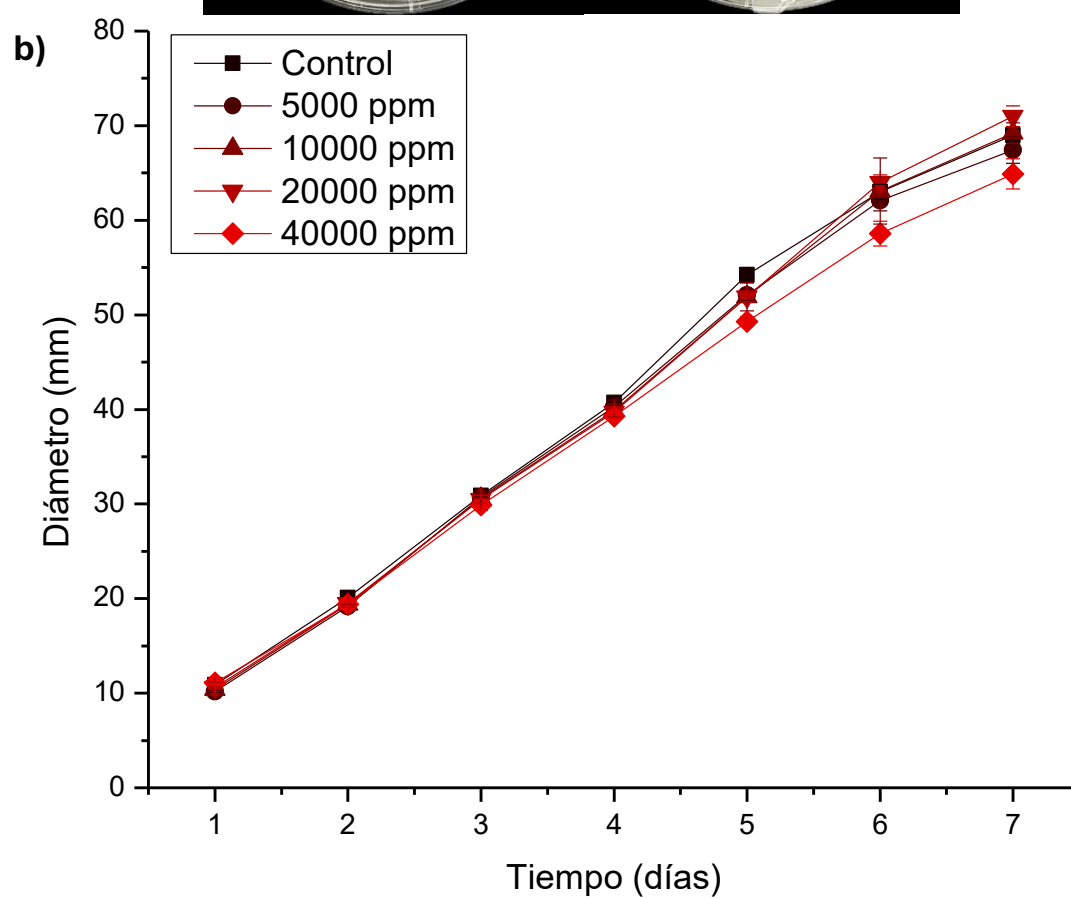
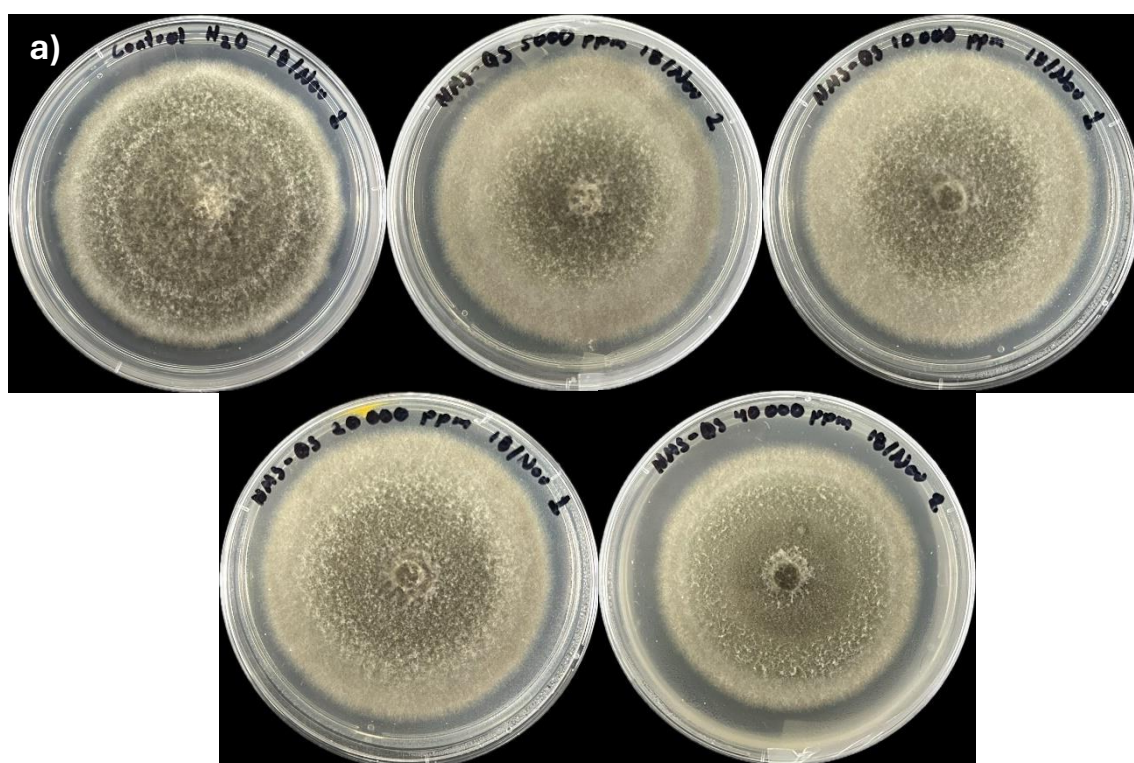
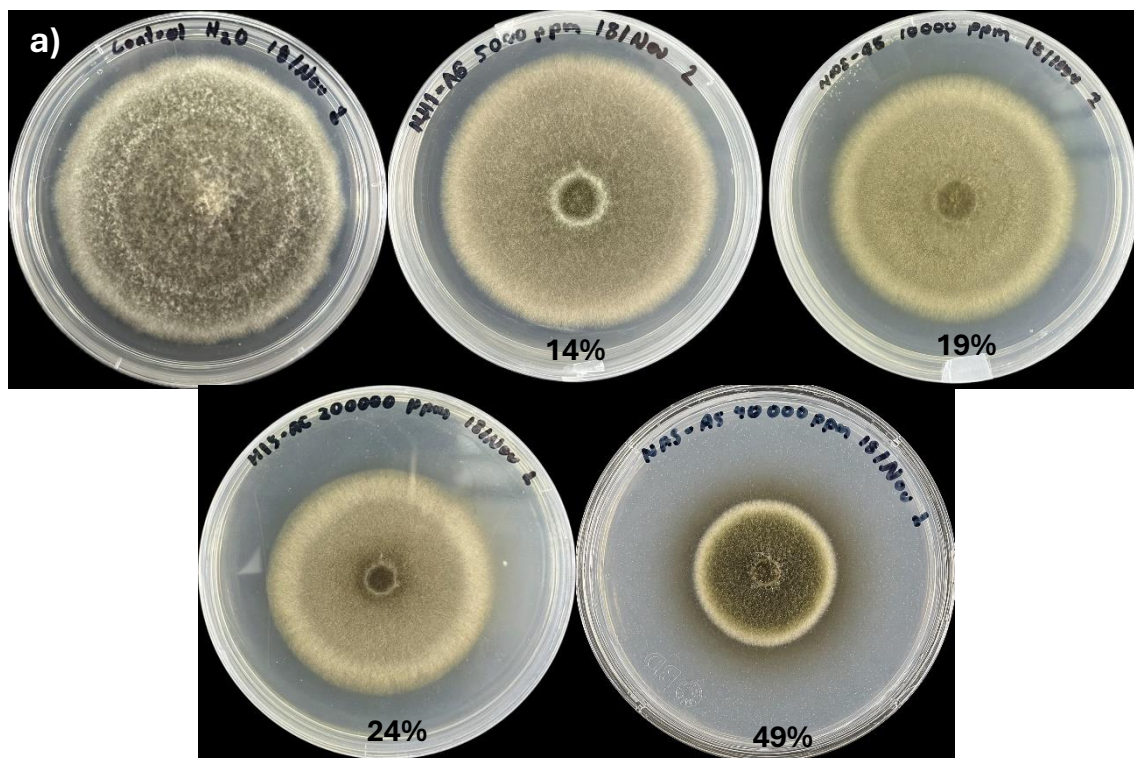


Figura 4.18 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm del NMS-QS, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.

Finalmente, se evaluó la actividad antifúngica de las nanoformulaciones desarrolladas (NMS cargadas con ácido gálico y el NMS-QS cargado con ácido gálico). En ambos casos se probaron concentraciones de 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm.

Para el caso de las NMS cargadas con ácido gálico (NMS-AG), se observó un incremento progresivo en el porcentaje de inhibición en función de la concentración del sistema nanoformulado, indicando una clara relación dosis-respuesta. Como se muestra en la Figura 4.19a, a bajas concentraciones (5000 y 10000 ppm), las inhibiciones fueron moderadas (14 y 19%), lo que sugiere que en este rango inicial la cantidad de compuesto fenólico liberado es suficiente para generar un efecto inhibidor, pero aun limitado debido a la baja disponibilidad de este. Conforme aumenta la concentración a 20000 ppm, el porcentaje de inhibición se eleva a 24%, evidenciando que una mayor carga de ácido gálico permite una liberación más eficiente y una interacción más prolongada con la superficie micelial del hongo. El incremento más notable ocurre a 40000 ppm, con un 49% de inhibición, demostrando que a concentraciones elevadas el NMS-AG alcanza un umbral de efectividad significativamente mayor. Esto puede atribuirse a la mayor cantidad de ácido gálico disponible para su liberación desde las NMS, lo que incrementa la susceptibilidad antifúngica. Asimismo, como puede observarse en la Figura 4.19b, los hongos bajo los tratamientos presentaron un desarrollo diferente en crecimiento en comparación con el control durante los 7 días.



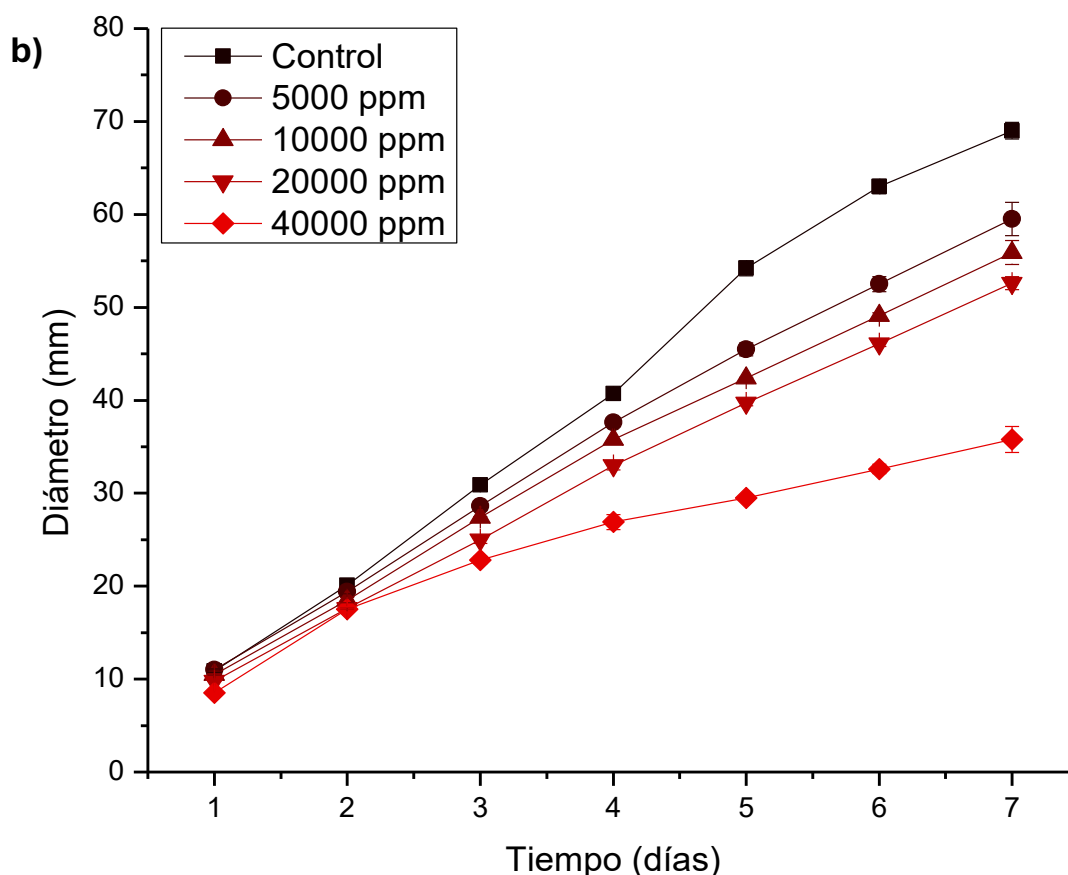
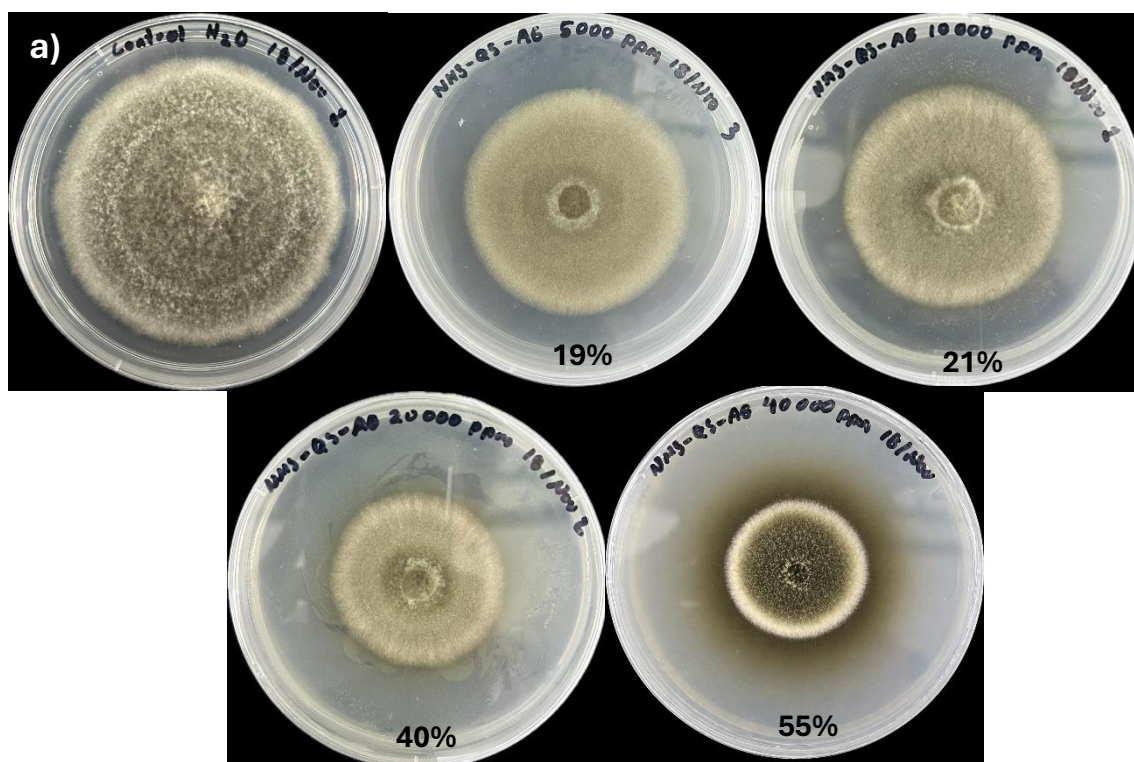


Figura 4.19 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm de las NMS-AG, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.

Por otra parte, como se muestra en la Figura 4.20a la actividad antifúngica del NMS-QS-AG mostró una tendencia dosis-respuesta similar a la observada para las NMS cargadas, aunque con porcentajes de inhibición consistentemente superiores en todas las concentraciones evaluadas. A 5000 ppm, el NMS-QS-AG alcanzó una inhibición del 19%, superando el 14% registrado por las NMS-AG. Al aumentar la concentración a 10000 ppm, la inhibición fue del 21%, nuevamente ligeramente mayor que el 19% observado con las NMS-AG. Aunque la diferencia en este punto es modesta, confirma una tendencia constante de mayor efectividad del nanocompósito cargado. A 20000 ppm, la inhibición se incrementó significativamente a 40%, un valor notablemente superior al 24% obtenido para las NMS-AG. Este aumento más pronunciado indica que, a concentraciones cada vez mayores, el NMS-QS expone una mayor cantidad de ácido gálico de manera más eficiente que las NMS puras, lo que favorece una interacción más intensa con el hongo. Finalmente, a la concentración más alta (40000 ppm), el NMS-QS-AG alcanzó 55% de inhibición, superando el 49% registrado para las NMS-AG. Aunque la diferencia es menor que la observada a 20000 ppm, refuerza la tendencia general a una mayor eficiencia. Asimismo, como puede observarse en la figura 4.20b, los hongos bajo los tratamientos presentaron un desarrollo diferente en crecimiento en comparación con el control durante los 7 días, posiblemente debido a que el NMS-QS permite una liberación

gradual del ácido gálico, lo que favorece un efecto sostenido a lo largo del tiempo.

En conjunto, los resultados demuestran que el NMS-QS-AG ofrece un rendimiento antifúngico superior al de las NMS-AG. Las ventajas de emplear el nanocompósito radican en su mayor retención y liberación del compuesto activo (ácido gálico), lo que implica una mayor eficiencia de inhibición en todas las concentraciones evaluadas. Esta mejora puede estar relacionada con el incremento de la capacidad de carga y su capacidad de liberación más lenta y sostenida en el tiempo, lo que resulta en una mayor cantidad de ácido gálico disponible para actuar contra *Alternaria alternata*.



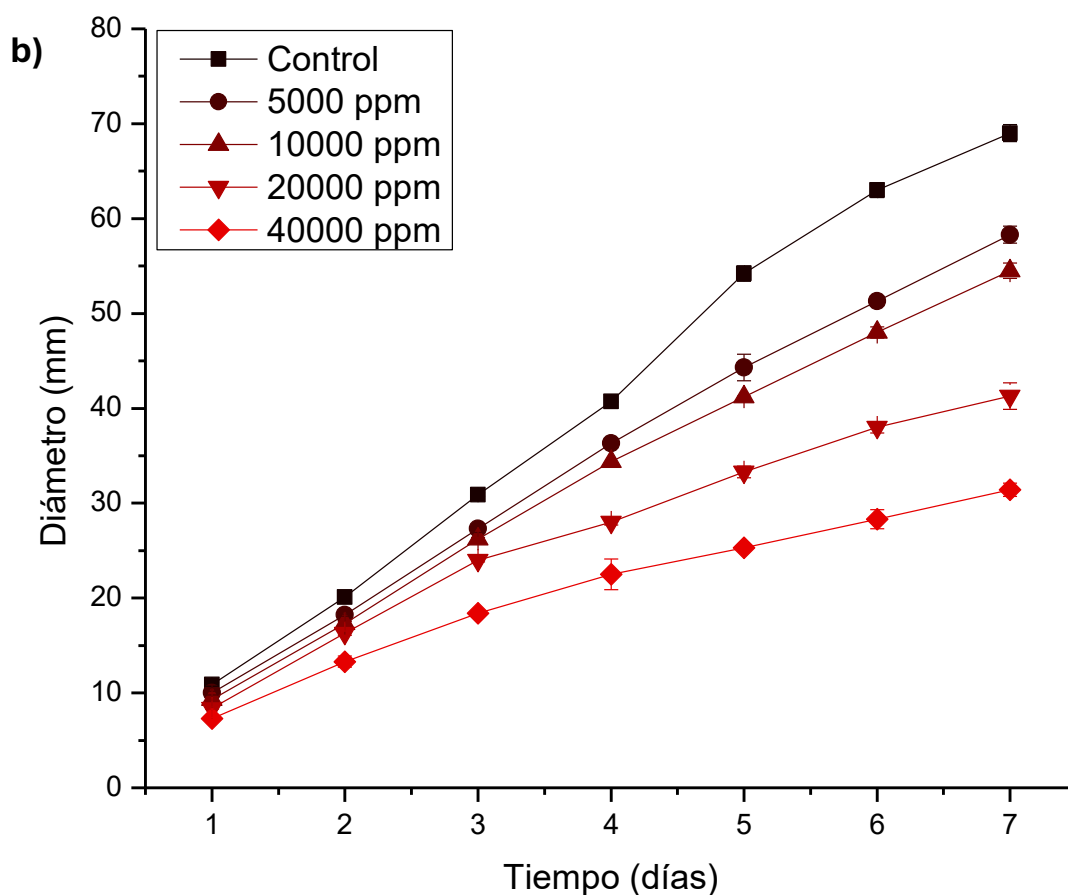


Figura 4.20 a) Fotografías de los tratamientos con 0, 5000, 10000, 20000 y 40000 ppm del NMS-QS-AG, b) esquema representativo del crecimiento de los hongos bajo cada tratamiento a lo largo de 7 días.

Para reforzar los resultados obtenidos, se realizó un análisis estadístico de todos los datos recolectados durante las diferentes pruebas antifúngicas. En la Figura 4.21 se resumen y se representan los porcentajes de inhibición de los diferentes tratamientos evaluados (NMS, NMS-QS, NMS-AG y NMS-QS-AG). En análisis estadístico mostró que los datos cumplían con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, lo cual se confirmó mediante la prueba de Brown-Forsythe ($F(7,16)=0.5325$, $p=0.7976$). Esto indica que las desviaciones estándar entre los distintos tratamientos no difirieron significativamente, lo que permite realizar comparaciones validas mediante pruebas paramétricas (Lyman Ott & Longnecker, 2016). La ausencia de heterocedasticidad refuerza la fiabilidad de las conclusiones derivadas de los análisis comparativos entre tratamientos.

Como era de esperarse, los tratamientos con NMS y con NMS-QS no mostraron diferencias significativas respecto al control negativo (inóculo sin tratamiento). Esto confirma nuevamente que, en ausencia del compuesto activo (ácido gálico), no presentan actividad inhibidora intrínseca sobre el crecimiento micelial de *Alternaria alternata* en las condiciones evaluadas.

En contraste, al cargar las NMS con ácido gálico se observaron diferencias significativas progresivas para cada concentración evaluada: 5000 ppm (*,

p<0.05), 10000 ppm (**, p<0.01), 20000 ppm (***, p<0.001) y 40000 ppm (****, p<0.0001), este patrón sugiere que incluso en la concentración más baja se genera inhibición detectable (>95% de confianza), y las concentraciones siguientes producen efectos más altos. La progresión hacia niveles de significancia más estrictos indica que, a medida que aumenta la concentración del tratamiento, la probabilidad de que la inhibición se deba al azar disminuye drásticamente. De manera similar, para el nanocompósito cargado el patrón de significancia fue: 5000 ppm (**, p<0.01), 10000 ppm (***, p<0.001), 20000 ppm (***, p<0.001) y 40000 ppm (****, p<0.0001).

Un aspecto clave es que, a 5000 ppm, el NMS-QS-AG muestra un nivel de significancia superior al observado para las NMS-AG, lo que implica que el sistema con quitosano proporciona un efecto inhibitor más consistente y potente. En las concentraciones medias (10000 y 20000 ppm), ambos materiales cargados mostraron inhibiciones altamente significativas, lo que indica que, a partir de cierto umbral de disponibilidad de ácido gálico, el efecto antifúngico está dominado por el compuesto activo más que por el sistema portador. A la concentración más alta (40000 ppm) ambos tratamientos alcanzan el máximo nivel de significancia (****, p<0.0001), confirmando nuevamente que la presencia del agente activo a altas concentraciones desplaza cualquier diferencia derivada de la naturaleza de ambos sistemas portadores.

En conjunto, los resultados muestran que, estadísticamente, ambos materiales cargados son efectivos, pero el NMS-QS ofrece ventajas claras en términos de potencia a bajas concentraciones, lo que podría hacerlo más atractivo para aplicaciones en las que se busque reducir el uso del compuesto activo antifúngico sin comprometer su eficacia.

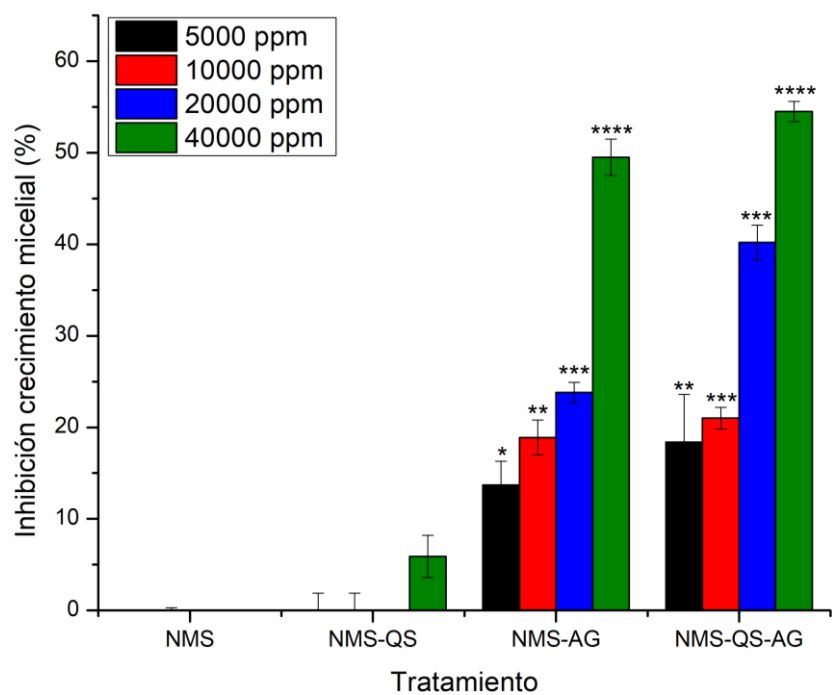


Figura 4.21 Resultados de la inhibición en el crecimiento de *Alternaria alternata* de las nanoformulaciones probadas.

Capítulo 5: Conclusiones y perspectivas a futuro

Conclusiones generales

La síntesis de nanopartículas mesoporosas de SiO₂ (NMS) mediante el método de Stöber permitió obtener partículas con morfología predominantemente esférica, distribución de tamaño relativamente homogénea y características mesoporosas. Las propiedades obtenidas sugieren que la metodología de síntesis empleada fue adecuada para obtener un material con potencial como sistema de carga y liberación de ácido gálico. Asimismo, los resultados de caracterización son consistentes con la formación de un nanocompósito SiO₂-quitosano (NMS-QS), posiblemente asociado con interacciones superficiales entre la sílice y el biopolímero, formando un material híbrido en el que las NMS parecen asociarse con una fase polimérica de quitosano, con propiedades fisicoquímicas diferenciales respecto a las nanopartículas puras.

En términos funcionales, el NMS-QS mostró ventajas frente a la carga de ácido gálico, atribuibles principalmente a la naturaleza polimérica del quitosano, que confiere una mayor afinidad de interacción con el ácido gálico. Además de que la eficiencia de carga fue optimizada a través de una mayor concentración de la solución del compuesto activo, sin mostrar grandes diferencias al encontrarse esta misma a diferentes valores de pH. En conjunto, los resultados demostraron que las NMS permiten una liberación rápida de mayor magnitud, con un perfil de liberación inicial rápida seguido de una etapa de menor velocidad. Los ajustes cinéticos sugieren que el proceso podría estar influido por mecanismos difusivos y modulada por el pH del medio de liberación; sin embargo, los valores obtenidos requieren una interpretación cautelosa. Mientras que el NMS-QS proporciona una liberación más lenta y controlada, debido al papel regulador de la matriz de quitosano. Este comportamiento es coherente con el objetivo de diseñar sistemas de liberación más sostenidos y estables. Por lo tanto, la integración de quitosano representa una estrategia efectiva para obtener perfiles de liberación más prolongados y controlados, lo cual resulta de interés para aplicaciones antifúngicas agrícolas donde se busca mantener niveles activos del compuesto durante más tiempo y reducir la frecuencia de aplicación.

El ácido gálico inhibió el crecimiento micelial de *Alternaria alternata*, sugiriendo un efecto fungistático *in vitro* de forma dosis-dependiente. A pesar de la probada actividad antifúngica del ácido gálico, su aplicación como agente libre es limitada debido a su baja estabilidad oxidativa y rápida degradación. Al ser portado en un sistema como el NMS-QS sintetizado, no solo se preserva la integridad de la sustancia activa, sino que optimiza su biodisponibilidad mediante una liberación sostenida, permitiendo el control de *Alternaria alternata* y reduciendo el impacto ambiental.

Las NMS y el NMS-QS sintetizados presentaron nula actividad antifúngica directa bajo las condiciones evaluadas, lo que permite atribuir principalmente el efecto inhibitor al ácido gálico. Por lo que constituyen soportes adecuados para el desarrollo de nanoformulaciones antifúngicas basadas en la liberación controlada de compuestos bioactivos. La arquitectura híbrida del NMS-QS representa una estrategia más robusta y eficiente para potenciar la actividad antifúngica y optimizar la entrega de compuestos fenólicos activos, como el ácido gálico.

Ambas nanoformulaciones, NMS-AG y NMS-QS-AG, presentaron efectos antifúngicos *in vitro* frente a *Alternaria alternata*, esto causado por el ácido gálico como agente inhibitor del crecimiento. Dicha cualidad fue superior cuando el ácido gálico era portado por el NMS-QS, lo cual fue resultado de una mayor cantidad de ácido gálico liberado. Lo anterior posiciona a las nanoformulaciones SiO₂-quitosano-ácido gálico como una alternativa prometedora para el control de hongos fitopatógenos, lo que las convierte en sistemas interesantes para continuar con su estudio.

Perspectivas a futuro

1. Optimización de la síntesis de NMS: Futuras investigaciones pueden explorar variaciones en las condiciones de la metodología empleada, con el fin de modular con mayor precisión las características que permitan aumentar la capacidad de carga.
2. Mejoras en la matriz polimérica de quitosano: Profundizar en la caracterización del grosor, la uniformidad y la porosidad de la matriz de quitosano permitirá optimizar la interacción entre la sílice y el polímero. Modificaciones químicas podrían potenciar aún más su capacidad de retención y liberación controlada.
3. Aplicaciones ampliadas del NMS-QS: Dado su buen desempeño como portador de ácido gálico, este sistema puede evaluarse con otros compuestos bioactivos. Al igual en futuras investigaciones, se pueden estudiar sus efectos contra diferentes hongos fitopatógenos y mediante diferentes metodologías, con el fin de continuar explorando su potencial para aplicaciones agrícolas.

Bibliografía

- Abourehab, M. A. S., Pramanik, S., Abdelgawad, M. A., Abualsoud, B. M., Kadi, A., Ansari, M. J., & Deepak, A. (2022). Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Number 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms231810975>
- Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., & Aminabhavi, T. M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 100, Number 1, pp. 5–28). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010>
- Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Caballero, A. H., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An overview of its properties and applications. In *Polymers* (Vol. 13, Number 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym13193256>
- Ardean, C., Davidescu, C. M., Nemeş, N. S., Negrea, A., Ciopec, M., Duteanu, N., Negrea, P., Duda-seiman, D., & Musta, V. (2021). Factors influencing the antibacterial activity of chitosan and chitosan modified by functionalization. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Number 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22147449>
- Atiq, M., Naeem, I., Sahi, S. T., Rajput, N. A., Haider, E., Usman, M., Shahbaz, H., Fatima, K., Arif, E., & Qayyum, A. (2020). Nanoparticles: a safe way towards fungal diseases. In *Archives of Phytopathology and Plant Protection* (pp. 781–792). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/03235408.2020.1792599>
- Baig, N., Kammakam, I., Falath, W., & Kammakam, I. (2021). Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. In *Materials Advances* (Vol. 2, Number 6, pp. 1821–1871). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d0ma00807a>
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2020). The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. In *Molecules* (Vol. 25, Number 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>
- Belščak-Cvitanović, A., Durgo, K., Huđek, A., Bačun-Družina, V., & Komes, D. (2018). Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications* (pp. 3–44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813572-3.00001-4>
- Buchman, J. T., Elmer, W. H., Ma, C., Landy, K. M., White, J. C., & Haynes, C. L. (2019). Chitosan-Coated Mesoporous Silica Nanoparticle Treatment of *Citrullus lanatus*

- (Watermelon): Enhanced Fungal Disease Suppression and Modulated Expression of Stress-Related Genes. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b04800>
- Cai, J., Yang, D., & Wang, Q. (2023). Preparation and characterization of chitosan nanoparticles loaded with *Athyrium sinense* essential oil with antibacterial properties against *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum*. *Industrial Crops and Products*. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116382>
- Callister, W. & Rethwisch, D. (2018). *Materials Science and Engineering An Introduction* (10th ed.). Wiley.
- Cao, L., Zhang, H., Cao, C., Zhang, J., Li, F., & Huang, Q. (2016). Quaternized chitosan-capped mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers for controlled pesticide release. *Nanomaterials*. <https://doi.org/10.3390/nano6070126>
- Carvalho, R. S., Carollo, C. A., de Magalhães, J. C., Palumbo, J. M. C., Boaretto, A. G., Nunes e Sá, I. C., Ferraz, A. C., Lima, W. G., de Siqueira, J. M., & Ferreira, J. M. S. (2018). Antibacterial and antifungal activities of phenolic compound-enriched ethyl acetate fraction from *Cochlospermum regium* (mart. Et. Schr.) Pilger roots: Mechanisms of action and synergism with tannin and gallic acid. *South African Journal of Botany*. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.11.010>
- Centro de Estudios para el Desarrollo Rural Sustentable y la Soberanía Alimentaria. (2020). *IMPACTO DEL USO DE PLAGUICIDAS EN EL SECTOR AGROPECUARIO*. <https://portalhcd.diputados.gob.mx/PortalWeb/Micrositios/7c089a76-3b74-4b26-9b31-1a6b7304a9b4.pdf>
- Chen, X., Li, X., Rajiv, P., Rehaman, S., Vanathi, P., Li, H., & Abd-Elsalam, K. A. (2020). Silica-based nanosystems: Their role in sustainable agriculture. In *Multifunctional Hybrid Nanomaterials for Sustainable Agri-food and Ecosystems* (pp. 437–459). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821354-4.00018-2>
- Cowan, M. M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. In *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* (Vol. 12, Number 4).
- Cui, Y., Wang, X., Cheng, M., Guo, Y., & Zhang, R. (2023). Controlled release mechanism of thymol loaded into mesoporous silica nanoparticles for active packaging films. *Food Bioscience*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.103229>
- Das, D., Yang, Y., O'Brien, J. S., Breznan, D., Nimesh, S., Bernatchez, S., Hill, M., Sayari, A., Vincent, R., & Kumarathasan, P. (2014). Synthesis and physicochemical characterization of mesoporous SiO₂ nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*. <https://doi.org/10.1155/2014/176015>

- Dembińska, K., Shinde, A. H., Pejchalová, M., Richert, A., & Swiontek Brzezinska, M. (2025). The Application of Natural Phenolic Substances as Antimicrobial Agents in Agriculture and Food Industry. In *Foods* (Vol. 14, Number 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/foods14111893>
- Divya, K., Smitha, V., & Jisha, M. S. (2018). Antifungal, antioxidant and cytotoxic activities of chitosan nanoparticles and its use as an edible coating on vegetables. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.130>
- Elieh-Ali-Komi, D., Hamblin, M. R., & Daniel, E.-A.-K. (2016). Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials HHS Public Access. In *Int J Adv Res (Indore)* (Vol. 4, Number 3).
- El-Nagar, A., Elzaawely, A. A., Taha, N. A., & Nehela, Y. (2020). The antifungal activity of gallic acid and its derivatives against alternaria solani, the causal agent of tomato early blight. *Agronomy*. <https://doi.org/10.3390/agronomy10091402>
- Ertan, K., Sahin, S., & Sumnu, G. (2024). Effects of alkaline pH and gallic acid enrichment on the physicochemical properties of sesame protein and common vetch starch-based composite films. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128743>
- Espinoza Silva, C. V. (2015). *Síntesis de nanopartículas de SiO₂ como potenciales vehículos para administración de fármacos*. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.
- Fahmy, H. M., Mohamed, E. R., Hussein, A. A., Khadrawy, Y. A., & Ahmed, N. A. (2022). Evaluation of the therapeutic effect of mesoporous silica nanoparticles loaded with Gallic acid on reserpine-induced depression in Wistar rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00579-1>
- Friedman, M., & Jürgens, H. S. (2000). Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf990489j>
- García, M. C. (2018). Drug delivery systems based on nonimmunogenic biopolymers. In *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems: Beyond Polyethylene Glycol* (pp. 317–344). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00012-X>
- García-Rincón, J., Vega-Pérez, J., Guerra-Sánchez, M. G., Hernández-Lauzardo, A. N., Peña-Díaz, A., & Velázquez-Del Valle, M. G. (2010). Effect of chitosan on growth and plasma membrane properties of *Rhizopus stolonifer*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.03.008>

- Ghosh, S. (2018). Mesoporous Silica-Based Nano Drug-Delivery System Synthesis, Characterization, and Applications. In *Nanocarriers for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery* (pp. 285–317). Elsevier Science Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814033-8.00009-6>
- Guazhong Cao. (2004). *Nanostructures and nanomaterials. Synthesis, properties and applications*. <http://hhud.tvu.edu.vn>
- Gupta, A., Rayeen, F., Mishra, R., Tripathi, M., & Pathak, N. (2023). Nanotechnology applications in sustainable agriculture: An emerging eco-friendly approach. In *Plant Nano Biology* (Vol. 4). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.plana.2023.100033>
- H. Waddell, W., & R. Evans, L. (2000). *Silica, Amorphous Silica*.
- Hu, H., Nie, L., Feng, S., & Suo, J. (2013). Preparation, characterization and in vitro release study of gallic acid loaded silica nanoparticles for controlled release. *Pharmazie*. <https://doi.org/10.1691/ph.2013.2205>
- International Union of Pure and Applied Chemistry. (1985). *REPORTING PHYSISORPTION DATA FOR GAS/SOLID SYSTEMS with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity*.
- Iraji, S., Rashidi, L., & Ganji, F. (2015). Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles as a Novel Antioxidant Delivery System. In *IChE Iranian Journal of Chemical Engineering* (Vol. 12, Number 4).
- Issa, A. A., & Luyt, A. S. (2019). Kinetics of alkoxysilanes and organoalkoxysilanes polymerization: A review. In *Polymers* (Vol. 11, Number 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/polym11030537>
- Jiang, T., James, R., Kumbar, S. G., & Laurencin, C. T. (2014). Chitosan as a Biomaterial: Structure, Properties, and Applications in Tissue Engineering and Drug Delivery. In *Natural and Synthetic Biomedical Polymers* (pp. 91–113). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396983-5.00005-3>
- Khainskaya, K., Hileuskaya, K., Nikalaichuk, V., Ladutska, A., Akhmedov, O., Abrekova, N., You, L., Shao, P., & Odonchimeg, M. (2025). Chitosan-gallic acid conjugate with enhanced functional properties and synergistic wound healing effect. *Carbohydrate Research*. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109496>
- Khalbas, A. H., Albayati, T. M., Ali, N. S., & Salih, I. K. (2024). Drug loading methods and kinetic release models using of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery system: A review. In *South African Journal of Chemical Engineering* (Vol. 50, pp. 261–280). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2024.08.013>

- Kumar, A., Alami-Mejjati, N., Bouvet, M., & Meunier-Prest, R. (2023). Electrochemical oxidation of gallic acid: A reexamination of the reaction mechanism in aqueous medium. *Electrochimica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2023.142622>
- Kumar, S., Nehra, M., Dilbaghi, N., Marrazza, G., Hassan, A. A., & Kim, K. H. (2019). Nano-based smart pesticide formulations: Emerging opportunities for agriculture. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 294, pp. 131–153). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.012>
- Kumar Sharma, S. (2018). *Handbook of Materials Characterization*.
- Kutawa, A. B., Ahmad, K., Ali, A., Hussein, M. Z., Wahab, M. A. A., Adamu, A., Ismaila, A. A., Gunasena, M. T., Rahman, M. Z., & Hossain, M. I. (2021). Trends in nanotechnology and its potentialities to control plant pathogenic fungi: A review. In *Biology* (Vol. 10, Number 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology10090881>
- Lestari, W. A., Wibowo, F. R., Wahyuningsih, S., Saputra, O. A., Lestari, W. W., Gomez-Ruiz, S., Mukti, R. R., & Martien, R. (2021). Loading Optimization of Mesoporous Silica Nanoparticle as Drug Delivery Agent. *Journal of Physics: Conference Series*. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1912/1/012045>
- Li, C., Mo, Y., Jiao, L., Liu, Y., & Li, X. (2024). Synthesis and Characterization of Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with P-Cymene against Rice Bacterial Blight. *Nanomaterials*. <https://doi.org/10.3390/nano14030250>
- Li, X. (2003). Science and technology is not simply equal to sci-tech. In *Genomics, proteomics & bioinformatics / Beijing Genomics Institute* (Vol. 1, Number 2, pp. 87–89). [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(03\)01012-X](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(03)01012-X)
- Liu, J., Lu, J. feng, Kan, J., & Jin, C. hai. (2013a,b). Synthesis of chitosan-gallic acid conjugate: Structure characterization and in vitro anti-diabetic potential. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.09.032>
- Liu, Y., Yang, G., Jin, S., Xu, L., & Zhao, C. X. (2020). Development of High-Drug-Loading Nanoparticles. In *ChemPlusChem* (Vol. 85, Number 9, pp. 2143–2157). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000496>
- Lowell, S., Shields, J. E., & Thommes, M. (2004). *Characterization of Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density*.
- Lozano López, J. A. (2020). “Compósito de SiO₂ /Quitosano” prospecto para uso como excipiente avanzado para la administración de fármacos por vía oral. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.
- Lv, G., Qiu, L., Liu, G., Wang, W., Li, K., Zhao, X., & Lin, J. (2016). pH sensitive chitosan-mesoporous silica nanoparticles for targeted delivery of a ruthenium complex with

enhanced anticancer effects. *Dalton Transactions*.
<https://doi.org/10.1039/c6dt03783f>

Lyman Ott, R., & Longnecker, M. (2016). *An Introduction to Statistical Methods & Data Analysis*.

Manzano, M., & Vallet-Regí, M. (2025). Mesoporous Silica Nanoparticles in Biomedicine: Advances and Prospects. In *Advanced Materials*. John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1002/adma.202512433>

Mares Barbosa, S. (2017). *Síntesis de materiales mesoporosos de SiO₂ y sus aplicaciones en síntesis de azoxibenceno e inactivación de Tetraselmis suecica*.

Martín Gago, J. Á., Briones Llorente, C., Casero Junquera, E., & Serena Domingo, P. A. (2009). *NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGÍA Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro*. www.fecyt.es

Mehmood, Y., Shahzad, Y., & Haroon Khalid, S. (2019). Facile synthesis of mesoporous silica nanoparticles using modified sol-gel method: Optimization and in vitro cytotoxicity studies. In *Article in Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 60). <https://www.researchgate.net/publication/334225965>

Mircioiu, C., Voicu, V., Anuta, V., Tudose, A., Celia, C., Paolino, D., Fresta, M., Sandulovici, R., & Mircioiu, I. (2019). Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems. In *Pharmaceutics* (Vol. 11, Number 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030140>

Montes-Belmont, R. (2009). *Diversidad de compuestos químicos producidos por las plantas contra hongos fitopatógenos Autor para correspondencia: Roberto Montes-Belmont rbelmont@ipn.mx REVISIÓN* (Vol. 29).

Morales, M. E., Castán, H., Ortega, E., & Ruiz, M. A. (2019). Silica Nanoparticles: Preparation, Characterization and Applications in Biomedicine. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02001-3>

Moritz, M., & Geszke-Moritz, M. (2015). Mesoporous materials as multifunctional tools in biosciences: Principles and applications. In *Materials Science and Engineering C* (Vol. 49, pp. 114–151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.079>

Myhra, S., & C. Riviere, J. (2013). *Characterization of Nanostructures*.

Nandini, T., Sudhalakshmi, C., Sivakumar, K., Parameswari, E., & Thangamani, C. (2025). A review-chitosan nanoparticles towards enhancing nutrient use efficiency in crops. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 306). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.141433>

- Nguyen, D. M. C., Seo, D. J., Lee, H. B., Kim, I. S., Kim, K. Y., Park, R. D., & Jung, W. J. (2013a,b). Antifungal activity of gallic acid purified from *Terminalia nigrovenulosa* bark against *Fusarium solani*. *Microbial Pathogenesis*. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2013.01.001>
- Niurka Hernández-Lauzardo, A., Gerardo Velázquez-Del Valle, M., & Guerra-Sánchez, M. G. (2020). Current status of action mode and effect of chitosan against phytopathogens fungi. In *Advanced Journal of Microbiology Research* (Vol. 14, Number 4). www.internationalscholarsjournals.org
- Noel, J. P., Austin, M. B., & Bomati, E. K. (2005). Structure-function relationships in plant phenylpropanoid biosynthesis. In *Current Opinion in Plant Biology* (Vol. 8, Number 3 SPEC. ISS., pp. 249–253). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2005.03.013>
- O’Keefe, T. L., Deng, C., Wang, Y., Mohamud, S., Torres-Gómez, A., Tuga, B., Huang, C. H., Alvarez Reyes, W. R., White, J. C., & Haynes, C. L. (2024). Chitosan-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles for Suppression of *Fusarium virguliforme* in Soybeans (*Glycine max*). *ACS Agricultural Science and Technology*. <https://doi.org/10.1021/acsagscitech.4c00025>
- Palma-Guerrero, J., Huang, I. C., Jansson, H. B., Salinas, J., Lopez-Llorca, L. V., & Read, N. D. (2009). Chitosan permeabilizes the plasma membrane and kills cells of *Neurospora crassa* in an energy dependent manner. *Fungal Genetics and Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2009.02.010>
- Pandis, C., Madeira, S., Matos, J., Kyritsis, A., Mano, J. F., & Ribelles, J. L. G. (2014). Chitosan-silica hybrid porous membranes. *Materials Science and Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.05.073>
- Paul, S., Hmar, E. B. L., Pathak, H., & Sharma, H. K. (2022). An overview on nanocarriers. In *Nanocarriers for Drug-Targeting Brain Tumors* (pp. 145–204). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90773-6.00004-X>
- Peng, Y., Li, S. J., Yan, J., Tang, Y., Cheng, J. P., Gao, A. J., Yao, X., Ruan, J. J., & Xu, B. L. (2021). Research Progress on Phytopathogenic Fungi and Their Role as Biocontrol Agents. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.670135>
- Petrisor, G., Fica, D., Motelica, L., Trusca, R. D., Bîrcă, A. C., Vasile, B. S., Voicu, G., Oprea, O. C., Semenescu, A., Fica, A., Popitiu, M. I., Fierascu, I., Fierascu, R. C., Radu, E. L., Matei, L., Dragu, L. D., Pitica, I. M., Economescu, M., & Bleotu, C. (2022). Mesoporous Silica Materials Loaded with Gallic Acid with Antimicrobial Potential. *Nanomaterials*. <https://doi.org/10.3390/nano12101648>

- Poznanski, P., Hameed, A., & Orczyk, W. (2023). Chitosan and Chitosan Nanoparticles: Parameters Enhancing Antifungal Activity. In *Molecules* (Vol. 28, Number 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28072996>
- Purnawira, B., Purwaningsih, H., Ervianto, Y., Pratiwi, V. M., Susanti, D., Rochiem, R., & Purniawan, A. (2019). Synthesis and characterization of mesoporous silica nanoparticles (MSNp) MCM 41 from natural waste rice husk. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/541/1/012018>
- Qiao, Z. A., & Huo, Q. S. (2017). Synthetic Chemistry of the Inorganic Ordered Porous Materials. In *Modern Inorganic Synthetic Chemistry: Second Edition* (pp. 389–428). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63591-4.00015-X>
- Queiroz, M. F., Melo, K. R. T., Sabry, D. A., Sassaki, G. L., & Rocha, H. A. O. (2015). Does the use of chitosan contribute to oxalate kidney stone formation? *Marine Drugs*. <https://doi.org/10.3390/md13010141>
- Quiroga, W. (2019). *Nanomateriales: una clasificación desde sus dimensiones*. <https://www.researchgate.net/publication/334746985>
- Rahmawati, I., Pratama, A. W., Pratama, S. A., Khozin, M. N., Firmanda, A., Irawan, F. H., Asranudin, Ansori, A. N. M., & Sucipto, T. H. (2024). Gallic acid: A promising bioactive agent for food preservation and sustainable packaging development. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2024.100776>
- Rashidi, L., Vasheghani-Farahani, E., Soleimani, M., Atashi, A., Rostami, K., Gangi, F., Fallahpour, M., & Tahouri, M. T. (2014). A cellular uptake and cytotoxicity properties study of gallic acid-loaded mesoporous silica nanoparticles on Caco-2 cells. *Journal of Nanoparticle Research*. <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2285-6>
- Rodrigues, M. L. (2019). Fungal Physiology and Immunopathogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*.
- Saleh, T. A. (2020). Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. In *Environmental Technology and Innovation* (Vol. 20). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101067>
- Schlösser, F.W., (1980). Preformed internal chemical defenses. In: Horsfall, J. G. and G. Cowling. Plant Disease. Vol V. Academic Press. N.Y. (pp. 161-177).
- Seljak, K. B., Kocbek, P., & Gašperlin, M. (2020). Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: An overview of drug loading techniques. In *Journal of Drug*

- Delivery Science and Technology* (Vol. 59). Editions de Sante. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101906>
- Sobhy, S., Al-Askar, A. A., Bakhiet, E. K., Elsharkawy, M. M., Arishi, A. A., Behiry, S. I., & Abdelkhalek, A. (2023). Phytochemical Characterization and Antifungal Efficacy of Camphor (*Cinnamomum camphora* L.) Extract against Phytopathogenic Fungi. *Separations*. <https://doi.org/10.3390/separations10030189>
- Stober, W., Fink, A., & Ernst Bohn, D. (1968). Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range 1. In *JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE* (Vol. 26).
- Surya, K., Sornam, G., Asritha, M., Paul, R. A. I., Easwaran, C., Sri, B. K., Sathasivam, B., Saitheja, V., Narayanan, J., Ramalingam, S. P., Parameswari, E., Ponnusamy, J., & Ramanujam, K. (2025). Unraveling approaches of silica nanoparticles for next-generation in agricultural sustainability. In *Frontiers in Sustainable Food Systems* (Vol. 9). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2025.1677788>
- Terán-Samaniego, K., Robles-Parra, J. M., Vargas-Arispuro, I., Martínez-Téllez, M. Á., Garza-Lagler, M. C., Félix-Gurrolola, D., Maycotte-de la Peña, M. L., Tafolla-Arellano, J. C., García-Figueroa, J. A., & Espinoza-López, P. C. (2025). Agroecology and Sustainable Agriculture: Conceptual Challenges and Opportunities—A Systematic Literature Review. In *Sustainability (Switzerland)* (Vol. 17, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/su17051805>
- Thommes, M., Kaneko, K., Neimark, A. V., Olivier, J. P., Rodriguez-Reinoso, F., Rouquerol, J., & Sing, K. S. W. (2015). Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>
- Williams, M., Roney, N., Farron, O., & Jones, D. (2019). *Toxicological Profile for Silica*.
- Wu, X., Farooq, M. A., Li, T., Geng, T., Kutoka, P. T., & Wang, B. (2021a,b). Cationic chitosan-modified silica nanoparticles for oral delivery of protein vaccine. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37198>
- Xu, P., Dai, W., Shi, W., Xing, G., Wang, Z., Wang, S., Li, Q., You, C., & Hao, D. (2023). Tebuconazole-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Encapsulated with Chitosan and Their Application in Wheat Growth. *ACS Agricultural Science and Technology*. <https://doi.org/10.1021/acsagscitech.3c00104>
- Yilmazer Keskin, S., Avci, A., & Fajriana Febda Kurnia, H. (2024). Analyses of phytochemical compounds in the flowers and leaves of *Spiraea japonica* var. *fortunei* using UV-VIS, FTIR, and LC-MS techniques. *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25496>

- Yousaf, S., Sidrah, A., Asrar, R., Kiran, S., & Abd-Elsalam, K. A. (2023). Nanostructured silica for enhanced fungicidal activity in agriculture. In *Nanofungicides: Novel Applications in Plant Disease Control* (pp. 349–373). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95305-4.00017-0>
- Yu, S., Xu, W., Xiao, W., Li, S., & Zou, A. (2022). Imidacloprid-loaded mesoporous silica nanoparticles simultaneously coated with myristyl alcohol and polydopamine for NIR-triggered delivery on *Aphis craccivora* Koch. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112882>
- Zhao, P., Wang, C., Zhang, S., Zheng, L., Li, F., Cao, C., Cao, L., & Huang, Q. (2022). Fungicide-loaded mesoporous silica nanoparticles promote rice seedling growth by regulating amino acid metabolic pathways. *Journal of Hazardous Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127892>
- Zheng, Y., Geng, Y., Hou, W., Li, Z., Cheng, C., Wang, X., & Yang, Y. (2024). Study on the Antifungal Activity of Gallic Acid and Its Azole Derivatives against *Fusarium graminearum*. *Molecules* (Basel, Switzerland). <https://doi.org/10.3390/molecules29091996>
- Zhu, F., Liu, X., Cao, L., Cao, C., Li, F., Chen, C., Xu, C., Huang, Q., & Du, F. (2018). Uptake and distribution of fenoxanil-loaded mesoporous silica nanoparticles in rice plants. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms19102854>
- Zubrod, J. P., Bundschuh, M., Arts, G., Brühl, C. A., Imfeld, G., Knäbel, A., Payraudeau, S., Rasmussen, J. J., Rohr, J., Scharmüller, A., Smalling, K., Stehle, S., Schulz, R., & Schäfer, R. B. (2019). Fungicides: An Overlooked Pesticide Class? *Environmental Science and Technology*. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b04392>