

# ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

**М.А. Джавахян**

д.фарм.н., гл. науч. сотрудник, доцент,  
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва, Россия) E-mail: akorovamarina13@mail.ru

**О.К. Павельева**

студентка,  
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва, Россия)

В промышленности активно используются различные методы экстракции с применением этанола, эфиров, кислот и др. Их применение сопряжено с многоступенчатой утилизацией, необходимостью определения и удаления остатка растворителя из готового продукта в связи с их токсичностью. В настоящее время актуальным является поиск новых экстрагентов, отвечающих принципам «зеленой химии», таким как использование возобновляемых растительных ресурсов и альтернативных растворителей. Глубокие эвтектические растворители – Деер eutectic solvents (DES) представляют интерес для современной фармацевтической технологии в качестве альтернативы традиционным органическим экстрагентам. Они характеризуются образованием сильных водородных связей и из-за чрезвычайно низкого давления паров, широко используются в химии полимеров и синтетической органической химии. Перспективы использования DES обусловлены низкой токсичностью, биоразлагаемостью, возможностью селективного извлечения конкретного вещества и возобновления экстрагента. В многочисленных трудах зарубежных ученых описаны результаты изучения влияния DES на выход различных групп биологически активных веществ как из высушенных, так и из свежих растений. Процесс экстракции глубокими эвтектическими растворителями основан на замещении молекул растворителя, извлекаемыми биологически активными веществами с разрывом существующих водородных связей и образованием новых. Глубокие эвтектические растворители хорошо проявили себя и для экстракции групп соединений, и для селективного извлечения отдельных биологически активных молекул. При этом применение DES характеризуется сложностью выбора исходных субстанций, необходимостью подбора их соотношения, агрегационной нестабильностью некоторых систем. В обзоре представлены данные о технологии изготовления DES. Отмечены наиболее часто встречающиеся компоненты, температуры плавления готовых смесей и информация об их стабильности. Были проанализированы данные о токсичности полученных смесей и их возможной биологической активности, так как многие компоненты являются первичными метаболитами. Обобщены существующие данные о токсичности и экстракционной способности эвтектических растворителей за последние 20 лет.

**Ключевые слова:** глубокие эвтектические растворители, биологически активные вещества, экстракция.

**Для цитирования:** Джавахян М.А., Павельева О.К. Перспективные направления развития фармацевтической технологии в производстве экстракционных препаратов (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(6):11–19. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-02>

Одним из приоритетных направлений современной науки, в частности фармацевтической, является использование экологически безопасных технологий. Сведения о получении натуральных продуктов способом мацерации и алембической дистилляции встречаются в различных источниках с момента открытия огня и являются актуальными по настоящее время. В производственных процессах парфюмерной, косметической, фармацевтической, пищевой, биотопливной или тонкой химической промышленности используются различные методы экстракции с применением этанола, хлороформа, эфира, кислот, щелочей и других веществ, относящихся к классу токсичных соединений [1].

Все перечисленные растворы позволяют селективно извлекать биологически активные вещества (БАВ) в зависимости от физико-химических свойств БАВ. Однако применение растворов сопряжено с многоступенчатой утилизацией, удалением и определением остаточных растворителей в целевых продуктах (экстракты), выбросом в атмосферу и загрязнением окружающей среды.

В связи с этим сформулированы основные принципы экологически чистого производства натуральных продуктов, которые рассматриваются как направление для создания инновационной и зеленой маркировки, стандарта, а также как отражение инноваций не только в процессе, но и во

всех аспектах твердо-жидкостной экстракции [1]. К ним можно отнести инновационные подходы к использованию возобновляемых растительных ресурсов и альтернативных растворителей, к сокращению потребления энергии за счет ее восстановления, агро- и био- переработка отходов и др.

В рамках сформулированных принципов в настоящее время активно ведется поиск новых растворителей для замены традиционных органических. Внимание научного сообщества за последние два десятилетия обращено на ионные жидкости (IL), «зеленость» которых часто ставится под сомнение, в основном из-за их плохой биоразлагаемости, биосовместимости и устойчивости. Альтернативой IL являются глубокие эвтектические растворители (DES), представляющие собой новый класс растворителей, полученных путем смешивания твердых соединений, которые обязательно являются солями [2–4]. Это могут быть смеси таких веществ, как холина хлорид исахар. При их смешении получают эвтектические смеси с температурой плавления, которая ниже, чем у отдельных компонентов. Они характеризуются образованием сильных водородных связей и из-за чрезвычайно низкого давления паров широко ис-

пользуются в химии полимеров и синтетической органической химии [5, 6].

В случае образования DES первичными метаболитами, а именно аминокислотами, органическими кислотами, сахарами или производными холина, DES представляют собой природные глубокие эвтектические растворители DES, которые соответствуют принципам «зеленой химии».

Ц е л ь р а б о т ы – обобщение существующих данных о токсичности и экстракционной способности эвтектических растворителей за последние 20 лет.

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

При изготовлении DES используются различные виды натуральных субстанций, таких как органические кислоты, сахара, многоатомные спирты, амины и аминокислоты. Способы их получения просты, поскольку они включают только перемешивание при комнатной температуре или нагревание до 100 °С. Температура приготовления и температура плавления DES зависят от их состава. В табл. 1 приведены составы некоторых DES и их температуры плавления.

**Таблица 1. Состав и температура плавления ( $T_{пл}$ ) глубоких эвтектических растворителей**

Компонент 1	Компонент 2	Соотношение	$T_{пл}$ , °С
Бензойная кислота	Хлорид холина	1:1	153
Адипиновая кислота	Хлорид холина	2:1	122
Малоновая кислота	Хлорид холина	1:1	135
Глицерин	Хлорид холина	3:1	20
Сорбит	Хлорид холина	4:6	70
Тетраметил мочевины	Хлорид холина	2:1	-1
Винная кислота	Диметилмочевина	3:7	70
Лимонная кислота	Диметилмочевина	4:6	65
Сорбит	Диметилмочевина	4:6	77
Фруктоза	Мочевина	6:4	65
Сорбит	Имидазол	3:7	80
Манноза	Малоновая кислота	5:5	90

Изучая влияние температуры на получение DES, A.P. Abbott с коллегами пришли к заключению о том, что смеси мочевины или органических кислот с четвертичными аммониевыми солями могут становиться жидкими при нагревании до 80–100 °С [7].

Группа ученых расширила диапазон DES, включив смеси сахар–мочевина/диметилмочевина, полиспирт–диметилмочевина, органическая кислота–диметилмочевина, L-карнитин–мочевина, сахар–холина хлорид и сахар–малоновая кислота [8–10]. Эти DES могут также включать соли с хлорид-ионами такими, как CaCl<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>Cl и NaCl. Они имеют T<sub>пл</sub> в диапазоне 50–100 °С (примерно 70 °С), а некоторые стабильны при 95 °С в течение 4 ч без какого-либо явного разложения, что поддерживает их использование в качестве экстракционных растворителей. Эвтектические растворители могут также образовываться между глицерином и холинахлоридом в различных молярных соотношениях: 3:1 или 1:1/2:1 [11, 12].

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ (БИОДЕГРАДАЦИЯ И ТОКСИЧНОСТЬ)

Одним из основных преимуществ DES является возможность их образования природными первичными метаболитами, что предположительно снижает токсичность. В исследовании M. Наууан с коллегами представлены результаты изучения цитотоксичности и токсичности трех DES с использованием рассола креветок и двух штаммов бактерий, грамположительных и грамотрицательных [13, 14]. Авторами установлено, что токсичность зависит от состава, вязкости и концентрации DES. Кроме того, смесь двух компонентов в эвтектической композиции по сравнению с водными растворами сингулярных молекул, составляющих DES, обладает более сильным токсическим эффектом. Токсичность исследуемых DES при изучении активности на бактерии указывает на то, что эти вещества могут быть использованы в качестве антибактериальных агентов за счет разрушения клеточных стенок бактерий из-за наличия делокализованных зарядов в эвтектических растворителях. Исследование X.D. Ноу и его коллег дает более глубокое понимание токсичности и деградации ионных жидкостей с аминокислотами холиния [15]. Авторы представляют информацию о токсичности DES в отношении ацетилхолинэстеразы (AChE), необходимого фермента, присутствующего в нервной системе почти всех

высших организмов. Ингибирующий эффект исследованного DES был на один порядок ниже по сравнению с одной из ионных жидкостей (наиболее похожей с DES экстрагентом) на основе имидазолия [Bmim] [BF<sub>4</sub>]. Ингибирующий эффект находится в прямой зависимости от свойств аминокислоты, составляющей DES. Также авторы исследовали антимикробную и антибактериальную активность различных DES.

В работе A. Paiva изучена цитотоксичность 11 различных DES и двух ионных жидкостей при определении жизнеспособности клеток после контакта с растворами с концентрацией 25 мг/мл как DES, так и IL (табл. 2) [2].

Таблица 2. Состав экспериментальных образцов DES

№	Компонент 1	Компонент 2	Мольные соотношения
1	D(+) Глюкоза	L(+) винная кислота	1:1
2	Холина хлорид	L(+) винная кислота	2:1
3	Холина хлорид	Лимонная кислота	2:1
4	Лимонная кислота	D(+) Глюкоза	1:1
5	Холина хлорид	Сахароза	1:1
6	Холина хлорид	Ксилоза	2:1
7	Холина хлорид	Ксилоза	3:1
8	Холина хлорид	Сахароза	4:1
9	Холина хлорид	Лимонная кислота	1:1
10	Холина хлорид	Сахароза	1:1
11	Лимонная кислота	Сахароза	1:1

Различные растворы помещали в контакт с модельной клеточной линией фибробластоподобных клеток L929, высеянных на чашку для культуры ткани из полистирола в концентрации 1,5×10<sup>4</sup> клеток/мл, и тестировали после анализа MTS. Метод основан на биологическом восстановлении соединения тетразолия, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2H-тетразолия (MTS) – в нерастворимый в воде продукта коричневого формазана, который можно количественно определить с помощью УФ-спектроскопии. Результаты исследования цитотоксичности DES представлены на рис. 1.

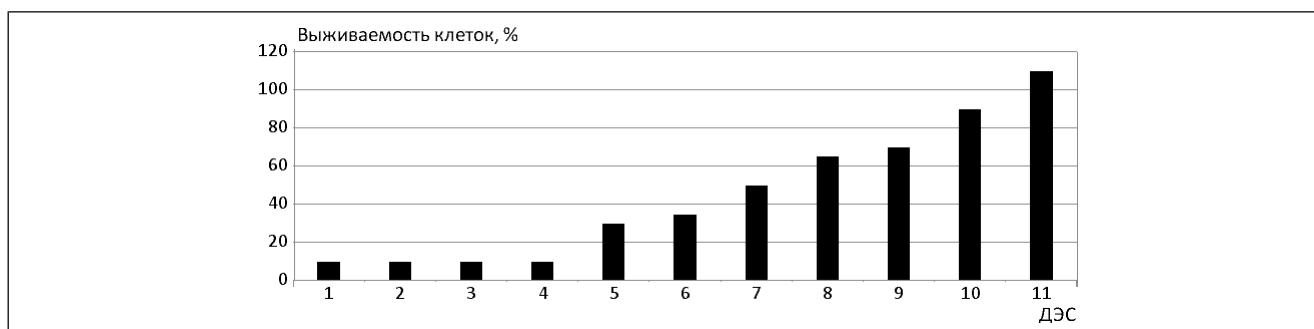


Рис. 1. Результаты исследования цитотоксичности DES

Результаты показывают, что присутствие винной кислоты оказывает негативное влияние на метаболическую активность клеток. Однако анализ полученных результатов не указывает на четкую тенденцию в отношении цитотоксического эффекта DES и их составляющих. В исследовании R.F.M. Frade в аналогичном тесте установлено, что растворители на основе холина не обладают цитотоксичностью, что в целом свидетельствует о безопасности исследуемых DES [16].

Данное обстоятельство исследовано X.D. Ноу с коллегами при изучении способности микроорганизмов разрушать DES в течении 21 дня. Большинство исследованных соединений (80%) претерпели биодegradацию, что объясняется главным образом присутствием катиона холина [15].

### ЭКСТРАКЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПОМОЩЬЮ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Эффективность экстракционного агента зависит от его растворяющих свойств. Процесс экстракции глубокими эвтектическими растворителями основан на замещении молекул растворителя извлекаемыми биологически активными веществами с разрывом существующих водородных связей и образованием новых, что было доказано методами ядерно-магнитного резонанса при изучении  $^1\text{H}$  ЯМР спектров различных глубоких эвтектических растворителей [17, 35]. Образование глубокого эвтектического растворителя основано на установлении водородных связей, или Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, между донором и акцептором водородных связей [36, 37].

При изучении влияния DES, таких как молочная кислота–глюкоза, глюкоза–холинхлорид и фруктоза–глюкоза–сахароза на выход БАВ из сафлоры красильной (*Carthamus tinctorius* L.) в ис-

следовании Y. Dai с коллегами установлено, что они обладают способностью извлекать фенольные соединения, что связано с взаимодействиями Н-связей, которые устанавливаются между фенольными соединениями и молекулами эвтектического растворителя [18].

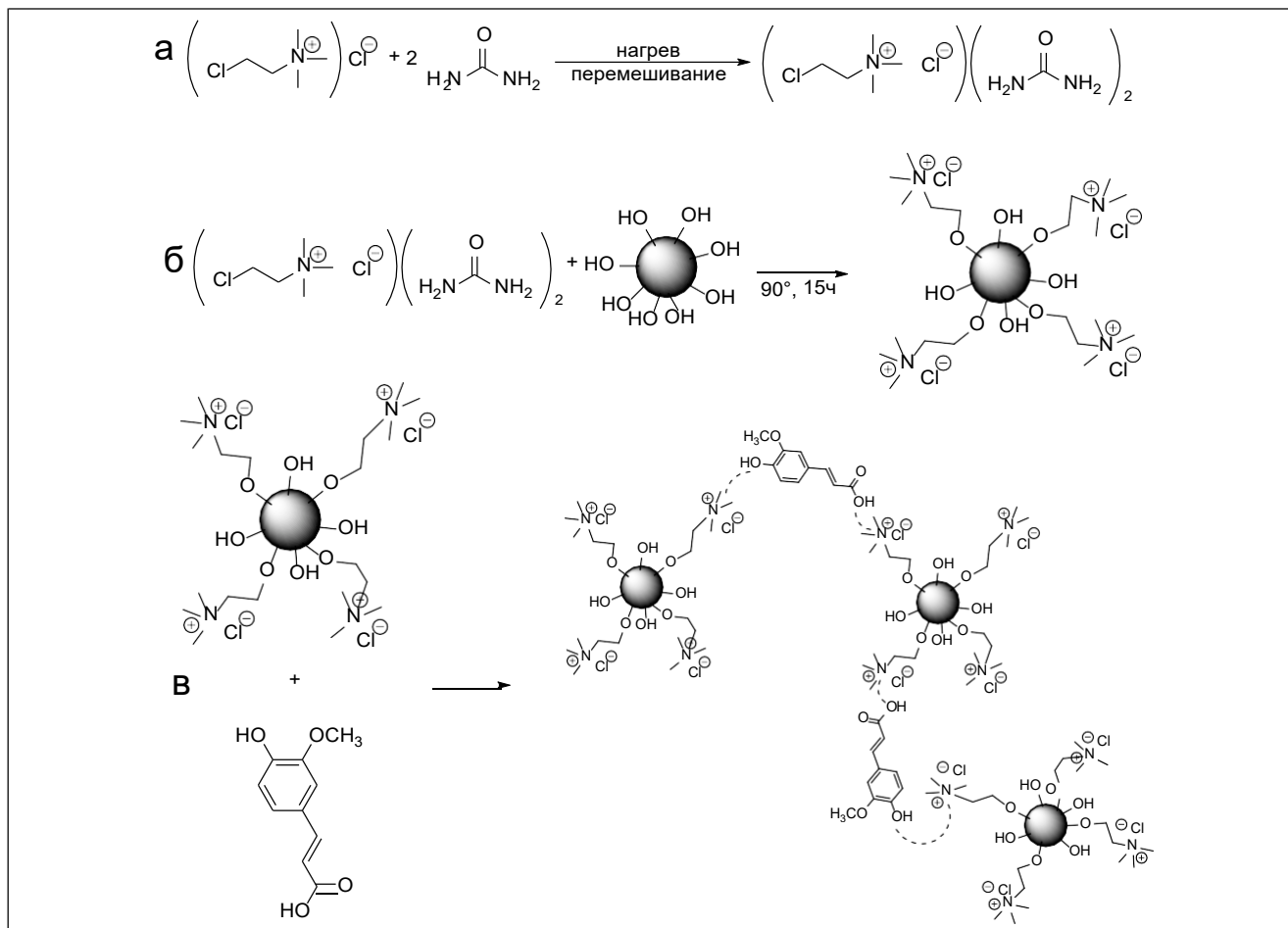
Кроме того, авторы сообщают о возможности увеличения выхода фенольных соединений при оптимизации физических свойств DES (вязкость, полярность и температура) [19]. Сравнительное изучение влияния DES с добавлением воды и без показало, что добавление воды позволяет снизить вязкость DES, а это, в свою очередь, обеспечивает высокую эффективность экстракции основных фенольных соединений (75–97%) из сафлоры красильной с использованием DES.

В своем исследовании W. Vi с коллегами оценивали глубокие эвтектические растворители на основе холина хлорида, малоновой кислоты и мочевины в разных соотношениях при экстракции и определении флавоноидов [20].

При сравнительном изучении влияния растворителей на выход мирецетина и аменофлавона установлено, что DES на основе холина хлорида/1,4-бутандиола в молярном соотношении 1:5 позволяет увеличить эффективность экстракции (0,031 и 0,518 мг/г<sup>-1</sup> мирецетина и аменофлавона).

В своей работе D. Wibowo и С.-К. Lee использовали эвтектическую смесь хлорида холина/мочевину, адсорбированные на хлопковом волокне для поглощения гиалуроновой кислоты [21]. Максимальное количество гиалуроновой кислоты, адсорбированной функционализированными хлопковыми волокнами, составляло 351 мг/г.

Возможность адсорбции феруловой кислоты посредством ионного обмена описана в работе Tang В. с коллегами. В качестве экстрагента авторы использовали модифицированный хлорхолинхлорид/мочевину, диоксид кремния (рис. 2) [22].



**Рис. 2.** Процесс адсорбции субстанций DES: а – приготовление ClChCl–мочевины DES; б – синтез кремнезема на основе DES; в – ионообменный механизм между ClChCl–мочевинной–модифицированным кремнеземом и феруловой кислотой

Процесс адсорбции субстанций DES, представленный на рис. 2 демонстрирует возможность применения ДЭС для извлечения феруловой кислоты без примесей, привязав их к силикагелю со свободными гидроксидными группами.

*Herba Artemisiae Scopariae* – известное в традиционной медицине растение, принадлежащее к семейству Compositae и содержащее основные активные соединения – хлорогеновую и кофейную кислоты. Для их максимального извлечения в качестве экстрагента Н.Е. Park с коллегами использовали эвтектическую смесь тетраметиламмония хлорида с мочевиной в соотношении 1:4. Выход БАВ составил 9,35 мг/г хлорогеновой кислоты и 0,31 мг/г кофейной кислоты [23].

В исследовании Z. Xiong проведен скрининг 12 глубоких эвтектических растворителей, использовавшихся в ультразвуковой экстракции [25]. Они применялись для одновременной экстракции пяти биологически активных флавоноидов из

*Radix scutellariae*: скутелларина 1, байкалина 2, вогонозида 3, байкалейна 4 и вогонина 5. Наиболее эффективная экстракция достигнута при соотношении L-пролина–глицерина 1:4.

В работе X.-L. Qi предложены эвтектические растворители для экологически чистого и эффективного извлечения флавоноидов из *Equisetum palustre* L. с использованием кавитационной экстракции при отрицательном давлении в сочетании с обогащением макропористой смолой [26]. Оптимальные DES получены при следующих условиях: смесь холина хлорида с бетаина гидрохлоридом и этиленгликолем (1: 1: 2 моль), содержание воды – 20%, давление экстракции – 0,07 МПа, температура экстракции – 60 °С, растворитель до твердого вещества с соотношением 25:1 мл/г, время экстракции – 20 мин.

В работе В. Tang предложено экстрагирование терпеноидов из листьев *Chamae cyparissobtusata* методом микроэкстракции с использованием в качестве

экстрагента DES холина хлорида (ChCl) с этиленгликолем при различных соотношениях [26].

Чтобы оценить эффективность DES при извлечении алкалоидов, флавоноидов, сапонинов, антрахолинонов и антрахинонов из *Berberidis Radix*, *Epimedii Folium*, *Notoginseng Radix et Rhizoma*, *Rhei Rhizoma et Radix* и *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, в исследовании L. Duan рассмотрены 43 вида DES на основе холина хлорида, бетаина, пролина с различной полярностью, вязкостью, составом и растворяющей способностью [27]. Результаты показали, что большинство приготовленных DES оказались эффективными растворителями для экстракции алкалоидов.

Экстракционная способность протестированных DES значительно варьировалась в зависимости от типа донора водородной связи в DES. Эвтектические растворители на основе сахаров и спиртов показали относительно низкую экстракционную способность по сравнению с метанолом, извлекая примерно 75% алкалоидов, в то время как DES на основе амидов продемонстрировали схожие с MeOH выходы. Эффективность экстракции DES на основе карбоновой кислоты была значительно выше, чем у других DES и у метанола. Смеси пролина и хлорида холина с левоулиновой кислотой показали самую высокую экстрагирующую способность алкалоидов из природных источников.

Также установлено, что DES можно использовать для извлечения других полярных соединений из неполярных или слабополярных растворителей с помощью жидкофазной микроэкстракции [28].

В работе M. Wang для извлечения БАВ из *Salvia miltiorrhiza* Bunge использованы глубокие эвтектические растворители с применением шаровой мельницы. В оптимизированных условиях эксперимента авторам удалось извлечь криптотаншинон (0,176 мг/г), таншинон I (0,181 мг/г) и таншинон II A (0,421 мг/г) [29].

Детальное изучение возможности использования DES в качестве специально разработанных растворителей для эффективного извлечения полярных и неполярных биологически активных соединений из *Cacumen platycladi* представлено в работе B. Zhuang [30]. Целевые соединения извлекали из DES макропористой смолой LX-38 с выходом от 77,44 до 98,92%.

Наряду с оптимизацией способов выделения БАВ из *Salvia miltiorrhiza* Bunge исследователем M. Wang проведена оценка метода механохимиче-

ской экстракции (МСЕ) алкалоидов, флавоноидов и катехинов из шалфея краснокорневищного, в результате которой разработана рациональная технология, позволяющая провести экстрагирование БАВ в течение 20 с посредством DES [32]. В глубоких эвтектических растворителях в качестве акцептора водородной связи был выбран холина хлорид, а в качестве доноров – ацетамин, молочная и яблочная кислоты, мочевины. Сочетание DES-МСЕ показало себя как эффективный и экологичный способ экстракции различных видов БАВ.

В работе J. Nadia представлен подход к полигодиальной экстракции с использованием DES на примере древнего аборигенного растения, известного как «горопито» (*Pseudowintercolorata*), произрастающего в Новой Зеландии, основным компонентом которого является полигодиал [32]. В исследовании установлено, что DES на основе 1-додеканола и полиэтиленгликоля по экстрагирующей способности сопоставимы с этанолом. Кроме того, была показана превосходная способность защищать полигодиал от разрушения, а также возможность повторного использования растворителя для экстракции полигодиала.

По мнению B.J. Ozturk с соавторами, DES, состоящие из глицерина (Gly) и холина хлорида (ChCl) в разных соотношениях, оцениваются как устойчивые растворители для выделения цитрусовых эфирных масел с использованием модельных смесей и цитрусовых неочищенных апельсиновых эфирных масел (COEO), в основном состоящих из терпенов и терпеноидов. Процесс экстракции жидкость–жидкость для определения содержания эфирного масла с использованием DES проводили при 298,15 К и 101,3 кПа, а эффективность растворителя оценивали по экспериментальным коэффициентам распределения растворенного вещества и значениям селективности, рассчитанным с помощью модели COSMO-RS [33].

Сведения об использовании альтернативных экстрагентов для извлечения флоротанинов из бурых водорослей *Fucus vesiculosus* L. и *Ascophyllum nodosum* (L.) LeJolis представлены отечественными учеными А.Н. Шиковым, Е.Д. Облучинской и др. По результатам исследований, авторами установлены оптимальные условия экстрагирования: метод мацерации в течение 120 мин при температуре 50 °С, соотношение сырье:экстрагент 1:5. Максимальное извлечение флоротанинов (60–72%) достигнуто с использованием 50–70%-ных водных растворов, природные глубокие эвтектические

растворители (ПГЭР) на основе холина хлорида с добавлением молочной или яблочной кислоты, а также яблочной кислоты и бетаина [34].

Процесс получения извлечений DES проходит классические технологические стадии: нагревание, перемешивание, фильтрование, упаривание и другие, при этом используются методы дробной ремацерации, ультразвуковой экстракции, кавитационной экстракции, микроэкстракции и др.

В настоящее время создают условия для их внедрения в практическую фармацию, химию, и др. Для этого создаются совместные центры, объединяющие, ученых, химиков и технологов.

В Ноттингемском университете впервые в мире начали читать курс лекций по «зеленой химии», основным направлением которого является комплексный подход к химико-технологическим процессам от исходного объекта до получения конечного биоразлагаемого, возможно, возобновляемого продукта, обеспечивающего безопасность для человека и окружающей среды.

В качестве недостатков глубоких эвтектических растворителей необходимо отметить сложность в выборе исходных субстанций и их соотношений для экстракции БАВ, также образование многочисленных вариаций полученных экстрагентов и агрегационную нестабильность некоторых систем.

Многочисленные публикации по результатам экспериментальных исследований демонстрируют потенциальные возможности DES в качестве перспективных «зеленых растворителей» и альтернативы традиционным экстрагентам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных трудах отечественных и зарубежных ученых представлены результаты изучения влияния DES различных составов и соотношений на эффективность экстракции биологически активных веществ из растений, содержащих биоактивные соединения. Необходимо отметить, что экстракция может проводиться как из высушенного, так и свежего лекарственного растительного сырья, что является предпочтительным при необходимости сохранения термолабильных соединений. Кроме того, экстракция из свежего сырья исключает процесс сушки, что ведет к снижению время- энерго- и трудозатрат.

Обращаясь к сформулированным принципам экологически чистого производства и опираясь на результаты исследований зарубежных и отечест-

венных ученых в области использования альтернативных экстрагентов, следует отметить несомненные преимущества DES – безопасность и биоразлагаемость, что в целом определяет современный вектор исследований в области разработки активных субстанций для различных отраслей: фармацевтической, косметической, пищевой.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. *Chemat F., Vian M.A., Cravotto G.* Green extraction of natural products: concept and principles. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012; 13(7): 8615–8627.
2. *Paiva A. et al.* Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2014; 2(5): 1063–1071.
3. *Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S.* Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*, 2014; 114(21): 11060–11082.
4. *Abbott A.P. et al.* Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 2004; 126(29): 9142–9147.
5. *Dai Y. et al.* Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Natural Products Research: Mixtures of Solids as Extraction Solvents. *Journal of Natural Products*, 2013; 76(11):2162–2173.
6. *Tang B., Zhang H., Row K.H.* Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples. *Journal of Separation Science*, 2015; 38(6): 1053–1064.
7. *Abbott A.P. et al.* Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications*, 2003; 1: 70–71.
8. *Imperato G. et al.* Low-melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for Diels–Alder reactions. *Chemical Communications*, 2005; 9: 1170–1172.
9. *Ilgen F., König B.* Organic reactions in low melting mixtures based on carbohydrates and L-carnitine – a comparison. *Green Chemistry*, 2009; 11(6): 848–854.
10. *Ilgen F. et al.* Conversion of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural in highly concentrated low melting mixtures. *Green Chemistry*, 2009; 11(12): 1948–1954.
11. *Jhong H.-R. et al.* A novel deep eutectic solvent-based ionic liquid used as electrolyte for dye-sensitized solar cells. *Electrochemistry Communications – ELECTROCHEM COMMUN*, 2009;11: 209–211.
12. *Abbott A.P. et al.* Extraction of glycerol from biodiesel into a eutectic based ionic liquid. *Green Chemistry*, 2007; 9(8): 868–872.
13. *Hayyan M. et al.* Assessment of cytotoxicity and toxicity for phosphonium-based deep eutectic solvents. *Chemosphere*, 2013; 93(2): 455–459.
14. *Hayyan M. et al.* Are deep eutectic solvents benign or toxic? *Chemosphere*, 2013; 90(7): 2193–2195.
15. *Hou X.D. et al.* Evaluation of toxicity and biodegradability of cholinium amino acids ionic liquids. *PLoS One*, 2013; 8(3): e59145.
16. *Frade R.F.M. et al.* Toxicological evaluation of magnetic ionic liquids in human cell lines. *Chemosphere*, 2013;92(1): 100–105.

17. Zhang Q. et al. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews*, 2012; 41(21): 7108–7146.
18. Dai Y. et al. Natural Deep Eutectic Solvents as a New Extraction Media for Phenolic Metabolites in *Carthamus tinctorius* L. *Analytical Chemistry*, 2013; 85(13): 6272–6278.
19. Dai Y. et al. Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chemistry*, 2015; 187: 14–19.
20. Bi W., Tian M., Row K.H. Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. *Journal of chromatography. A*. 2013; 1285: 22–30.
21. Wibowo D., Lee C.-K. Nonleaching antimicrobial cotton fibers for hyaluronic acid adsorption. *Biochemical Engineering Journal*. 2010; 53(1): 44–51.
22. Tang B., Park H.E., Row K.H. Preparation of chlorocholine chloride/urea deep eutectic solvent-modified silica and an examination of the ion exchange properties of modified silica as a Lewis adduct. *Anal Bioanal Chem*. 2014; 406(17): 4309–4313.
23. Park H.E., Tang B., Row K.H. Application of Deep Eutectic Solvents as Additives in Ultrasonic Extraction of Two Phenolic Acids from *Herba Artemisiae Scopariae*. *Analytical Letters*. 2014; 47(9): 1476–1484.
24. Xiong Z. et al. Ultrasound-assisted deep eutectic solvent as green and efficient media for the extraction of flavonoids from *Radix scutellariae*. *New Journal of Chemistry*. 2019; 43(2): 644–650.
25. Qi X.-L. et al. Green and efficient extraction of bioactive flavonoids from *Equisetum palustre* L. by deep eutectic solvents-based negative pressure cavitation method combined with macroporous resin enrichment. *Industrial Crops and Products*. 2015; 70: 142–148.
26. Tang B. et al. Deep Eutectic Solvent-Based HS-SME Coupled with GC for the Analysis of Bioactive Terpenoids in *Chamaecyparis obtusa* Leaves. *Chromatographia*. 2013; 4: 373–377.
27. Duan L. et al. Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2016; 4(4): 2405–2411.
28. Gu T. et al. Deep eutectic solvents as novel extraction media for phenolic compounds from model oil. *Chemical Communications*. 2014; 50(79): 11749–11752.
29. Wang M. et al. Fast environment-friendly ball mill-assisted deep eutectic solvent-based extraction of natural products. *Journal of Chromatography A*. 2016; 1443:262–266.
30. Zhuang B. et al. Deep eutectic solvents as green media for extraction of flavonoid glycosides and aglycones from *Platycladi Cacumen*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017; 134:214–219.
31. Wang M. et al. Ecofriendly Mechanochemical Extraction of Bioactive Compounds from Plants with Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2017; 5(7): 6297–6303.
32. Nadia J. et al. Approach for Polygodial Extraction from *Pseudowintera colorata* (Horopito) Leaves Using Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018; 6(1): 862–871.
33. Ozturk B., Esteban J., Gonzalez-Miquel M. Deterpenation of Citrus Essential Oils Using Glycerol-Based Deep Eutectic Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2018; 63(7): 2384–2393.
34. Obluchinskaya E.D., Daurtseva A.V.; Pozharitskaya O.N.; Flisyuk E.V.; Shikov A.N. Natural deep eutectic solvents as alternatives for extracting phlorotannins from brown algae. *Pharm. Chem. J*. 2019; 53: 243–247. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11094-019-01987-0>].
35. Zhao, B.-Y.; Xu, P.; Yang, F.-X.; Wu, H.; Zong, M.-H.; Lou, W.-Y. Biocompatible deep eutectic solvents based on choline chloride: characterization and application to the extraction of rutin from *Sophora japonica*. *ACS Sustain. Chem. Eng*. 2015; 3: 2746–2755. [<http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.5b00619>].
36. Tang W., Li G., Chen B., Zhu T., Row K.H. Evaluating ternary deep eutectic solvents as novel media for extraction of flavonoids from *Ginkgo biloba*. *Sep. Sci. Technol*. 2016; 52:91–99. [<http://dx.doi.org/10.1080/01496395.2016.1247864>].

Поступила 1 апреля 2021 г.

## MODERN TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY IN THE PRODUCTION OF EXTRACTION DRUGS (REVIEW)

© M.A. Dzhavakhyan, O.K. Pavelieva, 2021

**M.A. Dzhavakhyan**

Dr.Sc. (Pharm.), All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

E-mail: akopovamarina13@mail.ru

**O.K. Pavelieva**

Student, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

Various extraction methods with the use of ethanol, ethers and acids are extensively employing in industry. Their use is associated with multi-stage utilization, the need to detect and remove the residual toxic solvents from the target product. Currently, the search for new extractants that meet the principles of "green chemistry", such as the use of renewable plant resources and alternative solvents, is relevant. Deep eutectic solvents (DES) are of interest for modern pharmaceutical technology as an alternative to traditional organic extractants. They are characterized by the formation of strong hydrogen bonds and, due to their extremely low



vapor pressure, are widely used in polymer chemistry and synthetic organic chemistry. The prospects for their use are due to their low toxicity, biodegradability, the possibility of selective extraction of a specific substance and renewal of the extractant. In numerous works of foreign scientists, the results of studying the effect of DES on the yield of various groups of biologically active substances (BAS) from both dried and fresh plants are described. The extraction processes with deep eutectic solvents are based on the replacement of solvent molecules with biologically active substances with the cleavage of old hydrogen bonds and the formation of new ones. DES performed well both for the extraction of groups of compounds and for the selective extraction of individual biologically active molecules. At the same time, the use of DES is characterized by the complexity of the choice of the initial substances, the need to select their ratio, and the aggregation instability of some systems.

This review presents data on the DES fabrication technology. The most common components, melting points of ready-made mixtures and information on their stability are noted. We analyzed the data on the toxicity of the resulting mixtures and their possible biological activity, since many components are primary metabolites. This review summarizes the existing data on the toxicity and extraction capacity of eutectic solvents over the past 20 years.

**Key words:** *deep eutectic solvent, bioactive compound, extraction.*

---

**For citation:** Dzhavakhyan M.A., Pavelieva O.K. Modern trends in the development of pharmaceutical technology in the production of extraction drugs (review). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(6):11–19. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-02>

---

**Ч и т а й т е в с л е д у ю щ и х н о м е р а х**

***А.В. Воейкова, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов,  
А.С. Пушкин, У.Р. Сагинбаев, О.Г. Орлова***

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ВАРИАЦИИ  
УРОВНЯ ФЕРРИТИНА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

***Н.А. Засыпкина, А.В. Айдакова, А.В. Чумак, Д.О. Шаталов,  
Н.А. Михайлова, А.И. Громакова, А.П. Каплун, В.Н. Давыдова***

**НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА  
СИНБИОТИЧЕСКОГО ТИПА**

***И.А. Гнеушева, И.Ю. Солохина***

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГОМОПРОБИОТИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ  
ЛАКТОБАКТЕРИЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОДУЦЕНТОВ  
ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**