

## **Solventes eutécticos profundos naturales: Aplicaciones en biotecnología y otros sectores industriales** **Natural deep eutectic solvents: Applications in biotechnology and other industrial sectors.**

Juan Pablo Carreón-Hidalgo, María de Lourdes Ruiz-Peralta, Edith Corona-Jiménez\*  
*Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, Facultad de Ingeniería Química,  
18 Sur y Avenida San Claudio, 72570 Puebla, México*

\*E-mail: edith.coronaji@correo.buap.mx

### **Resumen**

El uso de solventes orgánicos en la industria tiene un papel esencial, pero sus efectos perjudiciales para el ambiente y la salud han generado preocupación. Esto ha llevado a buscar alternativas sostenibles y ecológicas, como los solventes eutécticos profundos naturales (NADES, por sus siglas en inglés). Éstos se preparan al mezclar aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno, y destacan por su preparación simple y uso de metabolitos provenientes de plantas, animales y microorganismos. Actualmente, hay estudios teóricos que contribuyen al entendimiento de los NADES y se sabe que, gracias a su estructura supramolecular, éstos desempeñan funciones cruciales en sistemas biológicos y además pueden usarse como solventes sostenibles y amigables con el medio ambiente. Las aplicaciones de los NADES son amplias e incluyen extracción de compuestos funcionales, tecnología de alimentos, catálisis enzimática, síntesis de nanopartículas, biotecnología y biorremediación. A pesar de sus beneficios, los NADES enfrentan desafíos como una baja estabilidad térmica y electroquímica, así como la complejidad en su selección y formulación. El objetivo de este artículo de difusión es ofrecer un panorama general del estudio, aplicaciones y perspectivas del uso de NADES en sustitución de solventes orgánicos.

**Palabras Claves:** *Solventes eutécticos profundos naturales (NADES), solventes orgánicos, aplicaciones de los NADES, solventes amigables con el ambiente*

### **Abstract**

The use of organic solvents in industry plays an essential role, but their detrimental effects on the environment and health have raised concerns. This has led to the search for sustainable and environmentally friendly alternatives, such as natural deep eutectic solvents (NADES). These are prepared by mixing hydrogen bond acceptors and donors and stand out for their simple preparation and use of metabolites from plants, animals, and microorganisms. Currently, several theoretical studies contribute to the understanding of NADES and it is known that, thanks to their supramolecular structure, they play crucial roles in biological systems and can also be used as sustainable and environmentally friendly solvents. The applications of NADES are broad and include functional compound extraction, food technology, enzymatic catalysis, nanoparticle synthesis, biotechnology, and bioremediation. Despite their benefits, NADES face challenges such as low thermal and electrochemical stability, as well as complexity in their selection and formulation. This dissemination article aims to provide an overview of the study, applications, and perspectives of the use of NADES in the substitution of organic solvents.

**Key Words:** *Natural deep eutectic solvents (NADES), organic solvents, applications of NADES, environmentally friendly solvents*

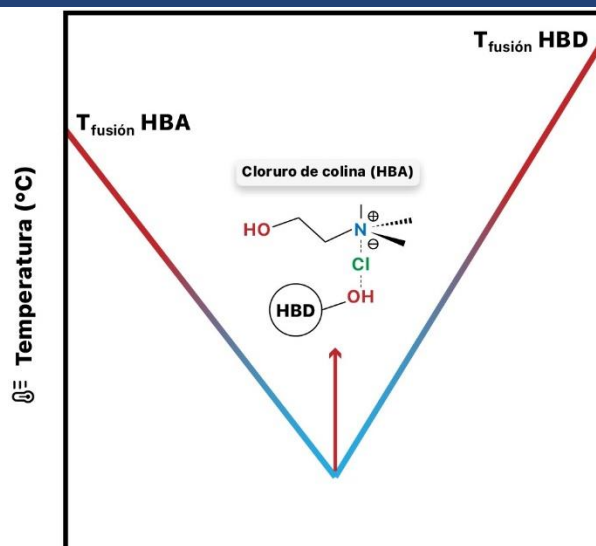
## Introducción

Una gran cantidad de industrias han dependido del uso intensivo de solventes por cientos de años. Entre estas industrias se encuentra la química, farmacéutica, petroquímica, de la construcción, de ingeniería de yacimientos, de alimentos y bebidas, de tintes, de adhesivos y afines. El uso de solventes por estos sectores representa entre el 80 y 90% de la masa total en proceso y también entre el 80 y 85% de los residuos que generan. La mayoría de estos solventes son compuestos orgánicos volátiles con un alto grado de toxicidad y volatilidad y cuyo uso genera contaminación ambiental y daños a la salud (Prabhune & Dey, 2023). Algunos de los solventes orgánicos más comunes son la acetona, el etanol, el metanol, el tetrahidrofurano (THF), el cloroformo, el hexano y el benceno (Cseri et al., 2018). La demanda de solventes orgánicos ha aumentado en los últimos años. Según un informe de *Fortune Business Insights* el mercado global de solventes experimentó una disminución en 2020 debido al impacto negativo de la pandemia de COVID-19, pero se espera que el mercado crezca durante el período 2021-2028 y alcance los 68 millones de dólares (Fortune Business Insights, 2021). La preocupación que genera el uso de solventes orgánicos debido a sus efectos adversos ha llevado a buscar alternativas sustentables que estén en concordancia con los 12 principios de la química verde. Estos principios incluyen economía atómica (los procesos deben incorporar todos los materiales utilizados en el producto final), síntesis química menos peligrosa, el diseño y uso de solventes y sustancias químicas más seguras, el análisis en tiempo real para prevenir la contaminación, utilización de materias primas renovables, entre otros. La comunidad científica está en una búsqueda continua para desarrollar y emplear solventes alternativos más ecológicos y sustentables que incluyen líquidos expandidos con gas, polímeros líquidos, fluidos supercríticos, líquidos derivados de biomasa, líquidos iónicos y solventes eutécticos profundos (DES, por sus siglas en inglés) (Anastas & Eghbali, 2010; Prabhune & Dey, 2023). Los DES se consideran un tipo mejorado de líquidos iónicos y aunque ambos tipos de

solvente tienen propiedades físicas similares se les puede considerar como distintos tipos de sustancias debido a sus propiedades químicas diversas. Los DES han ganado mucha popularidad como solventes alternativos y sustentables, lo que se debe a que sus características físicas se pueden ajustar y a su baja toxicidad. El primer DES se formuló con cloruro de colina y urea, y actualmente es posible utilizar metabolitos secundarios obtenidos de fuentes vegetales y animales, tales como ácidos orgánicos, azúcares, polioles y aminoácidos. Cuando se formulan a partir de metabolitos provenientes de plantas y/o animales los DES se denominan solventes eutécticos profundos naturales (NADES, por sus siglas en inglés) (Dai et al., 2013; Koh et al., 2023). Actualmente, se ha probado la aplicación de NADES en la extracción de compuestos con valor agregado, en tecnología de alimentos, en síntesis de nanopartículas, en biotecnología y en biorremediación. El objetivo de este artículo de difusión es enfatizar dichas aplicaciones, así como ofrecer un panorama general de las características, ventajas y limitaciones de los NADES en comparación con el uso de solventes convencionales.

## Características de los DES y NADES

Los DES se pueden clasificar en cuatro grupos (tipo I, II, III y IV). Los DES de tipo I se componen de una sal de amonio cuaternario y un haluro metálico o sal de imidazolio. Los DES de tipo II se formulan con una sal de amonio cuaternario y un haluro metálico hidratado, así como cloruro de colina. Los de tipo III están formados por un donador de enlaces de hidrógeno (HBD, por sus siglas en inglés) y cloruro de colina que actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno (HBA, por sus siglas en inglés). Los de tipo IV se componen de un haluro metálico y urea (Koh et al., 2023). Los DES se caracterizan por tener un punto de fusión muy por debajo de los puntos de fusión de sus constituyentes en estado puro. En la Figura 1 se ilustra en específico el descenso en el punto de fusión de un DES de tipo III. Se puede observar que al mezclar el HBD y el HBA en una proporción molar específica el descenso en el punto de fusión es más pronunciado, lo que se define como punto eutéctico (Hansen et al., 2021).



**Figura 1.** Representación de un diagrama de fases para mezclas eutécticas. Se ilustran los enlaces de hidrógeno entre el HBD y el HBA (cloruro de colina, uno de los HBA más reportados en estudios de DES).

Los NADES son un nuevo tipo de DES que se componen de metabolitos encontrados en microorganismos, animales y/o vegetales. Se sabe que los NADES forman una tercera fase líquida en los organismos, además del agua y los lípidos, la cual funciona como medio de transporte, de reacciones de biosíntesis y de almacenamiento. Asimismo, los NADES juegan un papel importante en la resistencia a temperaturas extremas, así como en la germinación de semillas (Choi et al., 2011). Los NADES pueden utilizarse en sustitución de solventes orgánicos en diversos procesos químicos y tienen diversas ventajas: sus componentes son baratos, de fácil acceso, sostenibles y de nula toxicidad, son fáciles de producir, biocompatibles, amigables con el medio ambiente, extraordinarios agentes solubilizantes y sus propiedades (viscosidad y densidad, por ejemplo) pueden ajustarse para volverlos muy específicos dependiendo de la operación en la que serán utilizados. Para su producción sólo se requiere de mezclar los componentes en una relación molar específica y aplicar calor moderado (Jesus et al., 2023; Płotka-Wasyłka et al., 2020).

### **Selección y formulación de NADES**

Para la selección y/o diseño de los NADES se han propuesto varios enfoques como la aplicación de redes neuronales ("machine learning") y el modelo de cribado conductor para disolventes reales (COSMO-RS por sus siglas en inglés). En el caso de redes neuronales, éstas permiten ajustar modelos

predictivos de las propiedades del NADES en función de la temperatura y composición de este (Shahbaz et al., 2012). En contraste, COSMO-RS es una metodología de modelado a macro escala que no requiere de datos experimentales y hace posible obtener estimaciones de las propiedades de una mezcla líquida como solubilidad, coeficiente de partición y equilibrio líquido-líquido. Lo anterior hace a COSMO-RS una metodología adecuada para selecciones preliminares de NADES (Kovács et al., 2020). Actualmente, también se han probado otros enfoques computacionales que pueden requerir de datos experimentales y/o de diversos modelos teóricos (Chen et al., 2022).

Para la formulación de los NADES se necesita un HBD y un HBA. El cloruro de colina es el HBA más reportado en investigación, pero también pueden utilizarse otros compuestos como la betaína y sales de aminoácidos como prolina, glicina y alanina (Suthar et al., 2023). Como HBD se han reportado ácidos orgánicos como el ácido cítrico, el ácido malónico y el ácido málico, así como alcoholes y polioles como el glicerol, el sorbitol y el xilitol. Azúcares como la glucosa, la xilosa y la fructosa también se pueden utilizar como HBD en la formulación de este tipo de solventes, en cuyo caso suelen denominarse como NADES basados en azúcar (Koh et al., 2023).

### **Estructura de los NADES**

Mediante resonancia magnética nuclear y metodologías computacionales puede

obtenerse evidencia teórica y experimental que confirma las interacciones intermoleculares en los NADES. Por ejemplo, en NADES formados por ácido láctico-glucosa, ácido cítrico-fructosa y ácido cítrico-glucosa se confirmaron interacciones entre ambas moléculas mediante puentes de hidrógeno, incluso al diluir con agua. En el caso de ácido láctico-glucosa, al añadir quercetina al medio se registraron interacciones lo suficientemente fuertes para alterar la supraestructura del NADES. Cabe resaltar que la quercetina es un compuesto fenólico con propiedades funcionales (Pisano et al., 2018). A los métodos mencionados anteriormente pueden sumarse mediciones de viscosidad, conductividad y polaridad, lo que permite caracterizar al NADES de interés de manera completa y a establecer posibles relaciones entre las variables medidas. En el caso de NADES formados con cloruro de colina y ácidos carboxílicos con distintas longitudes de cadena de carbono se reportó que al aumentar el tamaño de dicha cadena se aumentó la viscosidad y se redujeron la conductividad y la polaridad (Man Zhang et al., 2022).

La adición de agua puede tener un papel fundamental al formular NADES, ya sea que se agregue durante la preparación, en cuyo caso forma parte de la estructura supramolecular, o después de la preparación con el objetivo principal de reducir la viscosidad. Además de la viscosidad, la

adición de agua puede tener un efecto considerable en la conductividad, densidad, índice de refracción y estabilidad térmica, como lo reportado en un NADES formulado con ácido cítrico, fructosa y agua (Lorenzetti et al., 2022).

### Aplicaciones de los NADES

La preparación de NADES se considera un proceso simple y escalable, lo que haría posible utilizar estos solventes en el procesamiento a escala industrial para la recuperación de productos con valor agregado provenientes de diversas fuentes. Por ejemplo, los NADES pueden utilizarse para obtener biomasa agrícola, compuestos funcionales de bajo peso molecular y residuos lignocelulósicos, que posteriormente podrían ser utilizados para producir fibras dietéticas, productos comestibles, recubrimientos, biopolímeros, envases de alimentos, suplementos alimenticios y extractos funcionales (Suthar et al., 2023).

### Extracción de compuestos funcionales de vegetales

Los NADES pueden utilizarse como medio de extracción para la obtención de compuestos funcionales de bajo y alto peso molecular provenientes de distintas fuentes (Tabla 1). En particular, los NADES basados en azúcares han sido utilizados para la extracción de compuestos fenólicos, flavonoides, cafeína y vainillina (Koh et al., 2023).

**Tabla 1.** Extracción de compuestos de origen vegetal mediante la utilización de NADES como solventes (Koh et al., 2023; Ling & Hadinoto, 2022; Meenu et al., 2023; Socas-Rodríguez et al., 2021).

Compuesto de interés	Matrices	Tipo de extracción	Compuestos para la formulación de NADES
Antocianinas	Desechos de uva y otras bayas Distintas partes de flores Zanahorias púrpuras	Agitación EAU y EAM	Cloruro de colina, ácido cítrico, glucosa, maltosa, ácido oxálico y agua
Flavonoides, compuestos fenólicos, vainillina y cafeína	Hojas y tallos de distintas especies Granos de café Piel de uva	Agitación EAU y EAM	Cloruro de colina, betaína, glucosa, ácido málico, fructosa, prolina, urea y agua
Compuestos fenólicos, alcaloides, ácido rosmarínico, vitaminas y minerales	Hojas de <i>Ginkgo biloba</i> , romero y algunas especies de bayas	Agitación EAU y EAM	Cloruro de colina, ácido cítrico, prolina, glicerol, ácido láctico, ácido oxálico, ácido cítrico, glucosa y agua
Proteínas	Avena, soya, granos de desecho de la producción de cerveza y albúmina sérica bovina	Extracción sólido-líquido y extracción líquido-líquido	Cloruro de colina, glicerol, sal de carboxilato y urea
Polisacáridos	Frutos, caparazón de langosta y algas pardas	Extracción sólido líquido	Cloruro de colina, ácido cítrico, ácido malónico y glicerol
Carotenoides y otros lípidos	Calabaza, albaricoque y microalgas	EAM Extracción sólido-líquido	Cloruro de colina, ácido tartárico, timol, ácido oleico

EAU: Extracción asistida por ultrasonido; EAM: Extracción asistida por microondas.

## **Aplicaciones en alimentos**

Los estudios en alimentos que involucran la utilización de NADES se han enfocado principalmente en la obtención de compuestos funcionales de bajo y alto peso molecular, la cuantificación de metales pesados y toxinas, así como en la producción de recubrimientos para el envasado, para lo cual se aprovecha que los NADES pueden funcionar como plastificantes al solubilizar polisacáridos como el quitosano. En adición, los NADES también pueden ser utilizados como medio no acuoso para catálisis enzimática (Suthar et al., 2023). Si los NADES se formulan con compuestos con denominación GRAS (generalmente reconocido como seguro, por su traducción al español), los extractos obtenidos con la utilización de estos solventes tienen el potencial de ser aplicados directamente en alimentos, sin necesidad de etapas adicionales de purificación, y conferirles propiedades funcionales. Esto ya ha sido probado en la elaboración de bebidas fortificadas con extractos ricos en polifenoles obtenidos de granos de cocoa utilizando NADES como solventes (Panić et al., 2020). Este tipo de extractos “listos para usar” y ricos en polifenoles también pueden obtenerse a partir de otras fuentes vegetales como el bagazo de uva obtenido de la producción de vino y residuos de aceituna derivados de la producción de aceite (Panić et al., 2019).

Al estar formulados con compuestos de origen vegetal y aprovechando sus propiedades, los NADES se han probado recientemente como agentes anticongelantes en pechugas de pollo, lo que contribuye a ampliar las posibles aplicaciones de estos solventes en el sector alimentario (Tian et al., 2022).

## **Síntesis de nanopartículas inorgánicas**

Los NADES pueden ser utilizados como medio de reacción para la síntesis de nanopartículas inorgánicas sin necesidad de aumentar la presión y temperatura durante la reacción. Además, pueden actuar como reactantes y hacen posible controlar el tamaño y estructura de la nanopartícula, permitiendo obtener productos con altos grados de pureza. Al poder formularse con distintos componentes, los NADES ofrecen un amplio rango de valores de pH, de viscosidad, de densidad, de índice de refracción, de potencial redox y de tensión superficial, lo que en suma permite optimizar el proceso para obtener

nanopartículas con formas y tamaños bien definidos a partir de oro, plata, cobre, níquel y platino, así como nanopartículas de óxidos metálicos (zinc, manganeso, cobalto, magnesio, entre otros) y nanopartículas de distintas sales. Para la formulación de los NADES, en este tipo de estudios se han utilizado principalmente cloruro de colina como HBA y urea, ácidos orgánicos, glicerol y etilenglicol como HBD (Długosz, 2023).

Cabe resaltar que las nanopartículas inorgánicas tienen varias aplicaciones industriales, tanto ya establecidas como potenciales, tales como aditivos químicamente inertes para la elaboración de pigmentos y cerámica, partículas químicamente activas (catalizadores, biomateriales y agentes antimicrobianos), componentes para la fabricación de celdas solares y filtros para la protección contra la radiación ultravioleta (Stark et al., 2015). Además, tienen aplicaciones clínicas como portadoras de fármacos, agentes de contraste para diagnósticos por imagen y tratamientos contra distintos tipos de cáncer (mama y cerebro, principalmente) (Aghebati-Maleki et al., 2020).

## **Aplicaciones en biotecnología**

La biotecnología es un campo de investigación donde se utilizan sistemas biológicos y organismos vivos para desarrollar nuevos productos. Dentro de este campo los NADES se han utilizado principalmente como medios para solubilizar compuestos activos de naturaleza hidrofóbica, particularmente en aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, recientemente se ha reportado la aplicación de estos solventes como crioprotectores en distintas líneas celulares y como estabilizadores de proteínas, enzimas y ADN. Cuando los NADES se utilizan como crioprotectores, éstos evitan la formación de cristales de agua y por tanto contribuyen a mantener la integridad de las membranas celulares a temperaturas por debajo del punto de congelación del agua. En cuanto a la estabilización de proteínas y ADN, se ha sugerido que los NADES son capaces de reemplazar moléculas de agua alrededor de las macromoléculas, lo que contribuye a disminuir reacciones de degradación química, como la hidrólisis, y física, agregación por altas temperaturas (Jesus et al., 2023).

Cabe resaltar que los NADES también han sido utilizados como medio para llevar a cabo reacciones enzimáticas, para la extracción de compuestos con actividad fisiológica provenientes de distintas matrices, para el pretratamiento de biomasa lignocelulósica y como plastificadores para la obtención de bioplásticos a partir de polisacáridos como el almidón, la celulosa, el quitosano y la pectina, así como de proteínas como la queratina, el colágeno, la elastina, entre otras (Morozova et al., 2023).

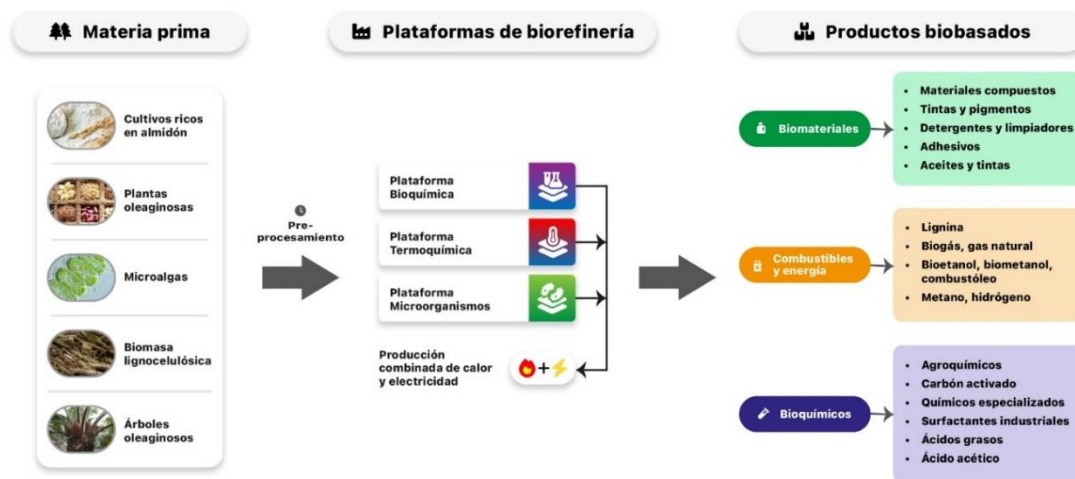
Como medio para llevar a cabo reacciones enzimáticas, los NADES pueden utilizarse en reacciones tipo redox, de hidrólisis, de esterificación y de transesterificación, tanto con enzimas aisladas como con células completas. Esto puede ofrecer mayores rendimientos y menores tiempos de reacción, dependiendo de las propiedades y porcentaje del NADES, en comparación con las mismas reacciones enzimáticas llevadas a cabo en agua y soluciones amortiguadoras (Arnodo et al., 2023).

Para el pretratamiento de biomasa lignocelulósica, los NADES se utilizan como medio de extracción para la separación de lignina y celulosa. La celulosa separada se somete posteriormente a hidrólisis enzimática para producir mono y oligosacáridos, mientras

que la lignina se caracteriza por su gran pureza y bajo peso molecular, lo que facilita su uso como materia prima para la obtención de productos de valor agregado tales como bioplásticos (Morozova et al., 2023).

### Producción de biocombustibles

La biomasa lignocelulósica proveniente de desechos o de distintas fuentes vegetales es una materia prima con un gran potencial para producción de biocombustibles como el biodiesel y el gas natural. Los NADES pueden tener un papel importante en las distintas etapas de la producción de estos biocombustibles al utilizarse como solventes, cosolventes o medios de reacción enzimática. El uso de NADES también se ha reportado en el preprocesamiento de biomasa para obtener celulosa y lignina. Posteriormente, productos como la celulosa son sometidos a procesos de hidrólisis enzimática y fermentación para producir bio-butanol, bioetanol y/o biogás (Figura 2). En adición, la utilización de NADES para el preprocesamiento de biomasa puede reducir la producción de metabolitos secundarios no deseados durante la fermentación, así como reducir el consumo de energía en comparación con métodos convencionales de preprocesamiento (Amesho et al., 2023).



**Figura 2.** Esquema general de una biorrefinería. Los NADES pueden utilizarse en el procesamiento de la materia prima y posteriormente en cada una de las plataformas de biorrefinería (modificado de Gavrilescu, 2005).

En cuanto a la producción de biodiesel a partir de aceites o lípidos de origen vegetal o de microalgas, los NADES pueden utilizarse como catalizadores en reacciones transesterificación y posteriormente como

solventes para la purificación y separación de impurezas (Najaf-Abadi et al., 2022). Resulta importante considerar las limitaciones o desventajas de la aplicación de NADES para el preprocesamiento de biomasa. En particular

su baja estabilidad térmica y electroquímica, así como su alta higroscopicidad. Lo anterior es relevante ya que el preprocesamiento requiere mantener temperaturas de entre 60 y 130 °C por tiempos prolongados y la higroscopicidad de los NADES puede tener un impacto negativo sobre sus propiedades. Estas limitaciones pueden evitarse con el diseño y formulación de NADES para tareas específicas. Por ejemplo, actualmente se ha probado el uso de DES y NADES hidrofóbicos, con lo que se supera el problema de higroscopicidad (Amesho et al., 2023).

### **Tratamiento de suelos y biorremediación**

La remediación de suelos se lleva a cabo mediante distintos métodos, principalmente procesos físicos, químicos, la combinación de ambos y por biorremediación. Entre los métodos químicos, el de lavado de suelos es el más implementado debido a su alta eficiencia y tiempos reducidos de proceso. Los agentes de lavado de suelo actúan como disolventes de metales pesados y posteriormente reaccionan con los mismos para formar compuestos insolubles en agua, lo que facilita su precipitación y separación. Los agentes de lavado comunes son soluciones acuosas de ácidos, bases, sales inorgánicas, quelantes y surfactantes. Los NADES pueden sustituir a estos agentes, en especial los NADES formulados con ácidos orgánicos que actúan como quelantes y facilitan la remoción de metales pesados como el plomo. Lo anterior permite obtener hasta un 99% de remoción al establecer las condiciones óptimas del proceso. Cabe resaltar que este tipo de estudios son escasos, lo que representa un área de oportunidad para estudios futuros que utilicen NADES como agentes de lavado (Lai et al., 2023).

Otro aspecto poco o nada explorado es el de la biorremediación en combinación con NADES. La biorremediación involucra el uso de microorganismos (bacterias, hongos y algas) y sus procesos metabólicos para reducir o remover los contaminantes de áreas afectadas (Ojha et al., 2023). Como se mencionó en secciones anteriores, los NADES pueden servir como medios de reacción de enzimas aisladas y células completas, lo que puede aumentar los rendimientos de reacción y reducir la generación de metabolitos secundarios

indeseables. Esto podría aprovecharse para mejorar los procesos de biorremediación, representando otra área de oportunidad para más estudios.

### **NADES hidrofóbicos**

La mayoría de los DES y NADES reportados en distintos estudios son miscibles en medios acuosos, así como en solventes orgánicos hidrofílicos, por tanto, sus aplicaciones se limitan a muestras acuosas o hidrofílicas. Sin embargo, desde 2015 se ha reportado el uso de DES hidrofóbicos en tecnologías de detección para seguridad alimentaria y protección del medio ambiente, en procesos de separación y extracción, en biocatálisis y aprovechamiento energético, en la modificación de materiales y en la industria farmacéutica. Los DES hidrofóbicos más reportados se formulan principalmente con ácidos grasos de cadena larga (ácidos caprílico, cáprico y láurico) como HBA y mentol o sales de amonio como HBD (Cao & Su, 2021). En particular los DES hidrofóbicos preparados a partir de mentol y ácidos grasos se podrían considerar como NADES hidrofóbicos.

De forma complementaria, los NADES hidrofóbicos pueden utilizarse junto a NADES hidrofílicos para asegurar la extracción completa de compuestos funcionales, como recientemente se publicó en la extracción en cáscaras de naranja. En este estudio se utilizaron NADES a base de ácido láctico:glucosa (hidrofílico) y ácido láurico:ácido octanoico (hidrofóbico) para extraer compuestos fenólicos y carotenoides de la cáscara (Viñas-Ospino et al., 2023).

De igual modo, también se ha reportado el escalamiento de un proceso híbrido de extracción-destilación utilizando un NADES hidrofóbico compuesto por mentol (HBA) y ácido palmítico (HBD). Lo anterior se utilizó para la extracción de alcoholes (etanol, 1-propanol y 1-butanol) de una fase acuosa (Verma & Banerjee, 2019). Este tipo de estudios es importante ya que contribuyen a fomentar las posibles aplicaciones industriales de los NADES.

### **Limitaciones y perspectivas de la aplicación de NADES**

La mayor parte de las publicaciones relacionadas con la investigación y aplicación de NADES hacen hincapié en las numerosas

ventajas y bondades de este tipo de solventes. Sin embargo, al aplicar una nueva tecnología derivada de la investigación científica es importante tomar en cuenta sus posibles limitaciones y/o desventajas. Más que ir en detrimento, lo anterior contribuirá a mejorar y ampliar el conocimiento y sus posibles aplicaciones.

Como se mencionó en secciones anteriores, una de las desventajas de los NADES es su baja estabilidad térmica y electroquímica, así como su alta higroscopicidad. Lo anterior puede limitar sus aplicaciones sobre todo en el procesamiento de biomasa para la producción de biocombustibles, ya que en este proceso suelen requerirse temperaturas de entre 60 – 130 °C por tiempos prolongados. Para afrontar esta limitación se puede aprovechar el hecho de que las propiedades de los NADES pueden modificarse al variar el tipo y proporción de sus componentes.

También sería relevante incluir estudios de estabilidad térmica de estos solventes bajo distintas temperaturas, lo que ha sido abordado escasamente (Chen et al., 2018).

Otro aspecto que puede considerarse como una desventaja de los NADES es precisamente el hecho de que sus propiedades son “personalizables”. Esto se debe al inmenso número de combinaciones posibles de HBA y HBD, lo que hace difícil y tardado determinar las mezclas óptimas para una aplicación dada si se sigue un enfoque de ensayo y error. Lo anterior limita las supuestas propiedades ajustables de los NADES y su aplicación práctica (Hansen et al., 2021).

Como se mencionó anteriormente, para superar esta limitación existen enfoques computacionales como el *machine learning* y el COSMO-RS, que pueden ayudar en el diseño y selección racional de componentes para la elaboración de NADES (Kovács et al., 2020).

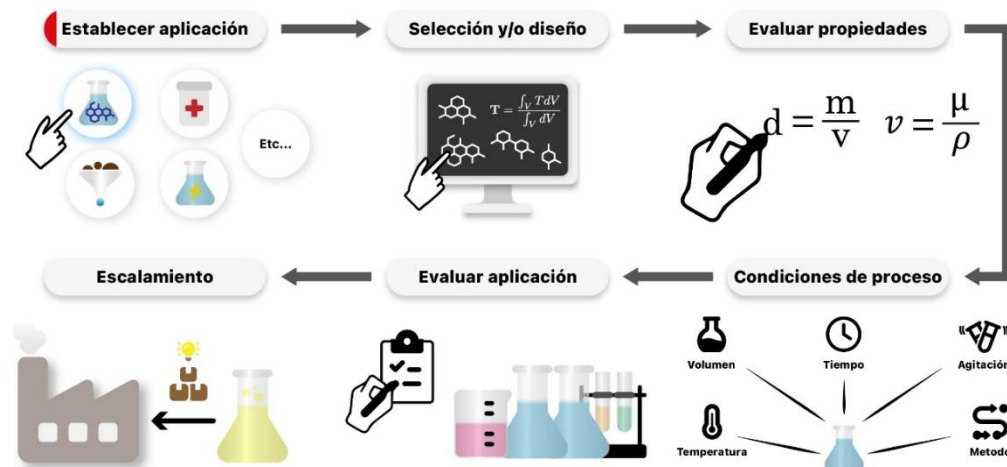
A lo expuesto anteriormente también se suma la escasez de estudios que contribuyan al entendimiento teórico y ofrezcan evidencia experimental acerca de los mecanismos microscópicos que rigen las relaciones estructura-propiedades de los NADES, así como del equilibrio termodinámico entre fases durante procesos de extracción. Más estudios que aborden lo anterior contribuirán a reducir los tiempos de diseño y selección, y posibilitarán el modelado general de ingeniería química, lo que a su vez permitirá la aplicación a gran escala de este tipo de solventes (Castillo-Santos et al., 2016; Hansen et al., 2021).

Finalmente, el papel de los NADES como solventes no tóxicos y biodegradables es resaltado en muchos estudios y revisiones debido a que se formulan con compuestos biodegradables provenientes de plantas, microorganismos y animales. No obstante, actualmente hay una falta de estudios toxicológicos y ambientales que confirmen dicha premisa. Hay varios puntos a resaltar: 1) el efecto sinérgico entre los componentes utilizados para la formulación de estos solventes los haría menos amigables con el ambiente de lo que se pensaba inicialmente; 2) debido a su elevada viscosidad, algunos tipos de ensayos para determinar la toxicidad/biodegradabilidad no son aplicables para la evaluación de NADES; 3) se necesitan más estudios de toxicidad/biodegradabilidad que utilicen una amplia gama de tipos de microorganismos y/o líneas celulares para cada tipo de NADES evaluado. Al abordar los puntos señalados se podría afirmar que un NADES en particular no es tóxico o es amigable con el ambiente (Martínez et al., 2022).

En la figura 3 se resumen de manera visual los puntos relevantes en el estudio y aplicación de los NADES.



# Artículos



**Figura 3.** Etapas para la evaluación y aplicación de NADES. Dependiendo de los objetivos de la investigación las etapas o pasos a seguir pueden variar, intercambiarse o eliminarse.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la beca de posdoctorado otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) al Dr. Juan Pablo Carreón-Hidalgo (CVU 689991) y el apoyo de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Lo anterior hizo posible la realización de este artículo de divulgación.

## Referencias

Aghebati-Maleki, A., Dolati, S., Ahmadi, M., Baghbanzhadeh, A., Asadi, M., Fotouhi, A., Yousefi, M., & Aghebati-Maleki, L. (2020). Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers. *Journal of Cellular Physiology*, 235(3), 1962-1972. <https://doi.org/10.1002/jcp.29126>

Amesho, K. T. T., Lin, Y.-C., Mohan, S. V., Halder, S., Ponnusamy, V. K., & Jhang, S.-R. (2023). Deep eutectic solvents in the transformation of biomass into biofuels and fine chemicals: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 21(1), 183-230. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01521-x>

Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: Principles and practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39(1), 301-312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>

Arnodo, D., Maffei, E., Marra, F., Nejrotti, S., & Prandi, C. (2023). Combination of enzymes and deep eutectic solvents as powerful toolbox

for organic synthesis. *Molecules*, 28(2), 516. <https://doi.org/10.3390/molecules28020516>

Cao, J., & Su, E. (2021). Hydrophobic deep eutectic solvents: The new generation of green solvents for diversified and colorful applications in green chemistry. *Journal of Cleaner Production*, 314, 127965. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.127965>

Castillo-Santos, K., Aguirre-Alonso, R. O., Rodríguez-Jimenes, G. C., Robles-Olvera, V. J., Salgado-Cervantes, M. A., & García-Alvarado, M. A. (2016). An optimization based algorithm for solving design problems of counter-current multistage batch solid-liquid extractors for complex systems: Application to vanilla extract. *Computers & Chemical Engineering*, 89, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2016.03.004>

Chen, J., Zhu, F., Qin, H., Song, Z., Qi, Z., & Sundmacher, K. (2022). Rational eutectic solvent design by linking regular solution theory with QSAR modelling. *Chemical Engineering Science*, 262, 118042. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2022.118042>

Chen, W., Xue, Z., Wang, J., Jiang, J., Zhao, X., & Mu, T. (2018). Investigation on the thermal stability of deep eutectic solvents. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 34(8), 904-911. <https://doi.org/10.3866/PKU.WHXB20171228>

1

- Choi, Y. H., Van Spronsen, J., Dai, Y., Verberne, M., Hollmann, F., Arends, I. W. C. E., Witkamp, G.-J., & Verpoorte, R. (2011). Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? *Plant Physiology*, 156(4), 1701-1705. <https://doi.org/10.1104/pp.111.178426>
- Cseri, L., Razali, M., Pogany, P., & Szekely, G. (2018). Organic solvents in sustainable synthesis and engineering. *En Green Chemistry* (pp. 513-553). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00020-0>
- Dai, Y., Van Spronsen, J., Witkamp, G.-J., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2013). Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta*, 766, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.019>
- Długosz, O. (2023). Natural deep eutectic solvents in the synthesis of inorganic nanoparticles. *Materials*, 16(2), 627. <https://doi.org/10.3390/ma16020627>
- Fortune Business Insights. (2021). Solvents Market Size, Share & COVID-19 Impact Analysis, By Product Type (Alcohols, Ketones, Esters, and Others), Application (Paints & Coatings, Printing Inks, Industrial Cleaning, Adhesives, and Others), and Regional Forecast, 2021-2028. Fortune Business Insights. <https://www.fortunebusinessinsights.com/industrial-solvents-market-102135>
- Gavrilescu, M. (2005). Biorefinery systems – An overview. *En Biorefineries-Industrial Processes and Products* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 1-40). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9783527619849.ch1>
- Hansen, B. B., Spittle, S., Chen, B., Poe, D., Zhang, Y., Klein, J. M., Horton, A., Adhikari, L., Zelovich, T., Doherty, B. W., Gurkan, B., Maginn, E. J., Ragauskas, A., Dadmun, M., Zawodzinski, T. A., Baker, G. A., Tuckerman, M. E., Savinell, R. F., & Sangoro, J. R. (2021). Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications. *Chemical Reviews*, 121(3), 1232-1285. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385>
- Jesus, A. R., Paiva, A., & Duarte, A. R. C. (2023). Current developments and future perspectives on biotechnology applications of natural deep eutectic systems. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 39, 100731. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2022.100731>
- Koh, Q. Q., Kua, Y. L., Gan, S., Tan, K. W., Lee, T. Z. E., Cheng, W. K., & Lau, H. L. N. (2023). Sugar-based natural deep eutectic solvent (NADES): Physicochemical properties, antimicrobial activity, toxicity, biodegradability and potential use as green extraction media for phytonutrients. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 35, 101218. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101218>
- Kovács, A., Neyts, E. C., Cornet, I., Wijnants, M., & Billen, P. (2020). Modeling the physicochemical properties of natural deep eutectic solvents. *ChemSusChem*, 13(15), 3789-3804. <https://doi.org/10.1002/cssc.202000286>
- Lai, Z. Y., Yiin, C. L., Lock, S. S. M., Chin, B. L. F., Zauzi, N. S. A., & Sar-ee, S. (2023). A review on natural based deep eutectic solvents (NADESs): Fundamentals and potential applications in removing heavy metals from soil. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26288-8>
- Ling, J. K. U., & Hadinoto, K. (2022). Deep eutectic solvent as green solvent in extraction of biological macromolecules: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3381. <https://doi.org/10.3390/ijms23063381>
- Lorenzetti, A. S., Lo Fiego, M. J. L., Silva, M. F., Domini, C., & Gomez, F. J. V. (2022). Water behavior study for tailoring fructose-citric acid based natural deep eutectic solvent properties towards antibiotics solubilization. *Journal of Molecular Liquids*, 363, 119917-119917. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119917>
- Man Zhang, Man Zhang, Xiaomeng Zhao, Xiaoyan Zhao, Siyang Tang, Siyang Tang, Kejing Wu, Kejing Wu, Binshen Wang, Binshen Wang, Yingying Liu, Yingying Liu, Yingming Zhu, Yingming Zhu, Lu, H., Houfang Lu, Bin Liang, & Bin Liang. (2022). Structure–

properties relationships of deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Experimental and computational study. *Journal of Molecular Structure*, 134283-134283. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134283>

Martínez, G. M., Townley, G. G., & Martínez-Espinosa, R. M. (2022). Controversy on the toxic nature of deep eutectic solvents and their potential contribution to environmental pollution. *Heliyon*, 8(12), e12567. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12567>

Meenu, M., Bansal, V., Rana, S., Sharma, N., Kumar, V., Arora, V., & Garg, M. (2023). Deep eutectic solvents (DESs) and natural deep eutectic solvents (NADESs): Designer solvents for green extraction of anthocyanin. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 34, 101168. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101168>

Morozova, O. V., Vasil'eva, I. S., Shumakovich, G. P., Zaitseva, E. A., & Yaropolov, A. I. (2023). Deep eutectic solvents for biotechnology applications. *Biochemistry (Moscow)*, 88(S1), S150-S175. <https://doi.org/10.1134/S0006297923140092>

Najaf-Abadi, M. K., Ghobadian, B., & Dehghani-Soufi, M. (2022). A review on application of deep eutectic solvents as green catalysts and co-solvents in biodiesel production and purification processes. *Biomass Conversion and Biorefinery*. <https://doi.org/10.1007/s13399-022-02644-5>

Ojha, A., Jaiswal, S., Thakur, P., & Mishra, S. K. (2023). Bioremediation techniques for heavy metal and metalloids removal from polluted lands: A review. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 20(9), 10591-10612. <https://doi.org/10.1007/s13762-022-04502-3>

Panić, M., Radić Stojković, M., Kraljić, K., Škevin, D., Radojčić Redovniković, I., Gaurina Srček, V., & Radošević, K. (2019). Ready-to-use green polyphenolic extracts from food by-products. *Food Chemistry*, 283, 628-636. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.061>

Panić, M., Saša, D., Giancarlo, C., Verpoorte, R., Hruškar, M., Radojčić Redovniković, I., &

Radošević, K. (2020). Biological activity and sensory evaluation of cocoa by-products NADES extracts used in food fortification. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 66, 102514. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102514>

Pisano, P. L., Espino, M., Fernández, M. D. L. Á., Silva, M. F., & Olivieri, A. C. (2018). Structural analysis of natural deep eutectic solvents. Theoretical and experimental study. *Microchemical Journal*, 143, 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.08.016>

Plotka-Wasyłka, J., De La Guardia, M., Andruch, V., & Vilková, M. (2020). Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences. *Microchemical Journal*, 159, 105539. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105539>

Prabhune, A., & Dey, R. (2023). Green and sustainable solvents of the future: Deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 379, 121676. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121676>

Shahbaz, K., Baroutian, S., Mjalli, F. S., Hashim, M. A., & AlNashef, I. M. (2012). Densities of ammonium and phosphonium based deep eutectic solvents: Prediction using artificial intelligence and group contribution techniques. *Thermochimica Acta*, 527, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2011.10.010>

Socas-Rodríguez, B., Torres-Cornejo, M. V., Álvarez-Rivera, G., & Mendiola, J. A. (2021). Deep eutectic solvents for the extraction of bioactive compounds from natural sources and agricultural by-products. *Applied Sciences*, 11(11), 4897. <https://doi.org/10.3390/app11114897>

Stark, W. J., Stoessel, P. R., Wohlleben, W., & Hafner, A. (2015). Industrial applications of nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 44(16), 5793-5805. <https://doi.org/10.1039/C4CS00362D>

Suthar, P., Kaushal, M., Vaidya, D., Thakur, M., Chauhan, P., Angmo, D., Kashyap, S., & Negi, N. (2023). Deep eutectic solvents (DES): An update on the applications in food sectors. *Journal of Agriculture and Food Research*, 14, 100678. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100678>

Tian, Y., Sun, D.-W., & Zhu, Z. (2022). Development of natural deep eutectic solvents (NADESs) as anti-freezing agents for the frozen food industry: Water-tailoring effects, anti-freezing mechanisms and applications. *Food Chemistry*, 371, 131150. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131150>

Verma, R., & Banerjee, T. (2019). Palmitic-acid-based hydrophobic deep eutectic solvents for the extraction of lower alcohols from aqueous media: Liquid–liquid equilibria measurements, validation and process economics. *Global Challenges*, 3(11), 1900024. <https://doi.org/10.1002/gch2.201900024>

Viñas-Ospino, A., Panić, M., Bagović, M., Radošević, K., Esteve, M. J., & Radojčić Redovniković, I. (2023). Green approach to extract bioactive compounds from orange peel employing hydrophilic and hydrophobic deep eutectic solvents. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 31, 100942. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100942>