

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>



УДК 54.052

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Применение микрофлюидного аппаратного оснащения
в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина**

**Д.А. Ахмедова^{1,2,*}, Д.О. Шаталов¹, И.С. Иванов¹, А.В. Айдакова^{1,2}, А. Гербст³,
Л. Грайнер⁴, А.П. Каплун¹, А.С. Журбенко¹, С.А. Кедик¹**

¹МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119571 Россия

²Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

³Wingflow AG, Фрик АК 5070, Швейцария

⁴Манхеймский университет прикладных наук, Манхейм, 68163 Германия

* Автор для переписки, e-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com

Аннотация

Цели. Разработать методику микрофлюидного синтеза солей олигогексаметиленгуанидина в реакторе проточного типа и оценить ее эффективность по сравнению с синтезом в классическом емкостном реакторе, а также сравнить чистоту продуктов, полученных данными методами.

Методы. Синтез олигогексаметиленгуанидина дигидрокарбоната (ОГМГ-ДГК) проводили с применением микрофлюидного аппаратного оснащения и классическим методом в объеме. Подтверждение чистоты и структуры полученного продукта осуществляли с помощью ¹³C ЯМР спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. Спектр ¹³C ЯМР ОГМГ-ДГК при классическом синтезе в объеме демонстрирует, что продукт является неразветвленным и содержит дополнительно неидентифицируемые примеси в отличие от образца, полученного микрофлюидным способом. Анализ методом ВЭЖХ показал, что образец ОГМГ-ДГК, синтезированный с помощью микрофлюидной технологии, имеет в 1.5 раза более низкое содержание исходных мономеров.

Выводы. Синтез ОГМГ-ДГК в проточном реакторе имеет преимущество по сравнению с классическим способом синтеза в объеме, поскольку выдает продукт с более высокой степенью чистоты.

Ключевые слова: резистентность к противомикробным препаратам, олигогексаметиленгуанидин, гидрокарбонат, микрофлюидный синтез

Для цитирования: Ахмедова Д.А., Шаталов Д.О., Иванов И.С., Айдакова А.В., Гербст А., Грайнер Л., Каплун А.П., Журбенко А.С., Кедик С.А. Применение микрофлюидного аппаратного оснащения в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):307–317. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

RESEARCH ARTICLE

The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives

Diana A. Akhmedova^{1,2,@}, Denis O. Shatalov¹, Ivan S. Ivanov¹, Anna V. Aydakova^{1,2}, Alexander Herbst³, Lasse Greiner⁴, Alexander P. Kaplun¹, Anton S. Zhurbenko¹, Stanislav A. Kedik¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

³Wingflow AG, Frick AG, 5070 Switzerland

⁴Mannheim University of Applied Sciences, Mannheim, 68163 Germany

@Corresponding author, e-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com

Abstract

Objectives. To develop a method for the microfluidic synthesis of oligohexamethylene guanidine salts in a flow-type reactor and to evaluate its effectiveness in relation to the synthesis in a traditional capacitive reactor and compare the purities of products obtained by these methods.

Methods. The synthesis of oligohexamethylene guanidine bihydrocarbonate (OHMG-BHC) was done using microfluidic hardware and the classical approach in volume. The purity and structure of the resulting product were confirmed by ¹³C NMR spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results. The ¹³C NMR spectrum of OHMG-BHC in classical bulk synthesis demonstrates that the product is unbranched and contains additionally unidentifiable impurities, in contrast to the sample obtained by the microfluidic method. Furthermore, the HPLC analysis showed that the OHMG-BHC sample synthesized using microfluidic technology has a 1.5-fold lower content than the initial monomers.

Conclusions. The advantage of synthesizing OHMG-BHC in a flow-type reactor compared to the traditional method of synthesis in volume is demonstrated since a product with a higher degree of purity is obtained.

Keywords: antimicrobial resistance, oligohexamethylene guanidine, bihydrocarbonate, microfluidic synthesis

For citation: Akhmedova D.A., Shatalov D.O., Ivanov I.S., Aydakova A.V., Herbst A., Greiner L., Kaplun A.P., Zhurbenko A.S., Kedik S.A. The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):307–317 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, резистентность к противомикробным препаратам является глобальной угрозой для человечества¹. Появление в XX веке эффективных антибиотиков позволило совершить большой прорыв в противомикробной терапии, однако повсеместное использование антимикробных препаратов привело к появлению резистентной патогенной микрофлоры, что затрудняет лечение возникающих

инфекций и делает его все более сложным и дорогостоящим. Таким образом, важной задачей является поиск и синтез новых веществ, проявляющих антимикробную активность [1, 2]. В этом отношении перспективными являются соединения ряда алкилenguанидинов, в частности, олигогексаметиленгуанидин (ОГМГ), с широким спектром активности, низким классом токсичности и обладающие пролонгированным действием [3, 4]. Для данного класса соединений не выявлено бактериальной устойчивости, в связи с чем они могут быть рекомендованы к применению, например, в качестве активных фармацевтических субстанций в готовых лекарственных формах [5].

¹<https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance/en/> (дата обращения 04.04.2021) [Accessed April 04, 2021]

Одним из основных современных направлений в разработке противомикробных соединений является синтез аналогов и производных, замена функциональных групп или части молекулы уже исследованных препаратов, с выявлением той небольшой их части, которая удовлетворяет требованиям, предъявляемым по противомикробному действию и биологической безопасности [6]. Согласно этому подходу были синтезированы и исследованы такие производные олигоалкиленгуанидина, как гидрохлорид ОГМГ и гидросукцинат ОГМГ. Проведенные исследования доказали их эффективность при воздействии на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы по сравнению с хлоргексидином и мирамистином [5, 7]. Предполагается, что новые соединения класса ОГМГ также будут обладать высокой эффективностью в отношении широкого спектра патогенной микрофлоры. В связи с этим актуальной является задача по поиску способов получения новых производных ОГМГ, например, гидроцитрата, гидросульфосалицилата и гидросалицилата.

Традиционно соли ОГМГ получают в реакторах емкостного типа путем поликонденсации исходных мономеров – гексаметилендиамина и гуанидина гидрокарбоната или гуанидина гидрохлорида. В зависимости от выбора солей гуанидина получают дигидрокарбонат ОГМГ (ОГМГ-ДГК) или гидрохлорид ОГМГ (ОГМГ-ГХ), которые в последующем

преобразуют в другие солевые формы ОГМГ (рис. 1). Однако традиционный метод синтеза в объеме обладает рядом недостатков, например, наличием турбулентного режима смешения и, как следствие, неравномерностью протекания процесса, что приводит к высокому содержанию остаточных мономеров и к анизотропии молекулярно-массовых характеристик получаемого продукта [8–10].

В настоящее время быстро развивающейся областью химического синтеза является микрофлюидика. Основное преимущество микрофлюидной технологии – высокая эффективность процесса за счет улучшенного массо- и теплообмена, обеспечивающихся ламинарным течением, а также возможность точного контроля параметров [11–16]. Ранее нами была отработана технология микрофлюидного синтеза ОГМГ-ГХ [17, 18], используемого в качестве полупродукта для получения других производных ОГМГ, синтез которого осуществляли по схеме 1 (рис. 1). Однако в качестве недостатка можно отметить, что в данной схеме для проведения дальнейшей реакции требуются дополнительные стадии: сначала получение основания ОГМГ и/или ОГМГ-ДГК, а затем его соответствующей соли (рис. 1, схема 1). В качестве альтернативы можно рассмотреть осуществление синтеза через полупродукт ОГМГ-ДГК (рис. 1, схема 2), в результате которого удастся сократить количество стадий, что в совокупности с использованием микрофлюидного аппаратного оснащения позволит получать продукт,

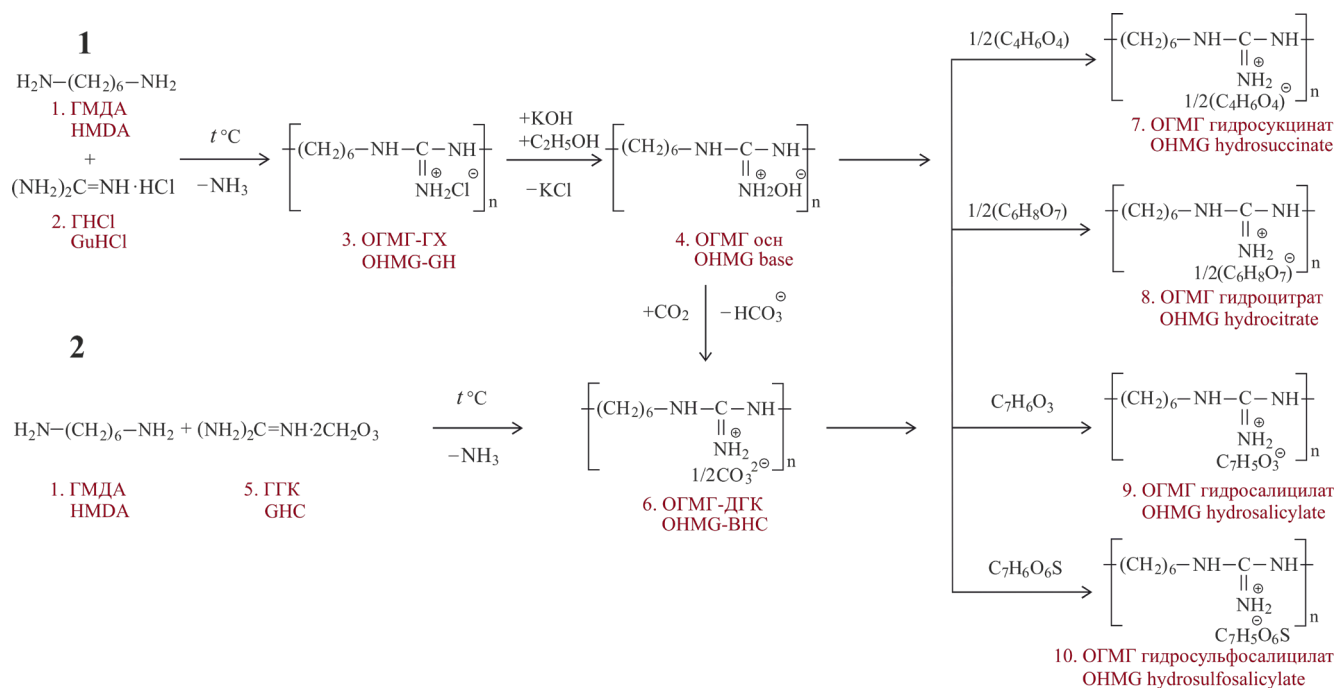


Рис. 1. Схема синтеза солей ОГМГ. ГМДА – гексаметилендиамин; ГНCl – гуанидин гидрохлорид; ОГМГ осн – основание олигогексаметиленгуанидина; ГГК – гуанидин гидрокарбонат.

Fig. 1. Scheme synthesis of OHMG salts. HMDA – hexamethylenediamine; GuHCl – guanidine hydrochloride; OHMG base – the base of oligohexamethylene guanidine; GHC – guanidine hydrocarbonate.

обладающий лучшими критериями качества, чем его аналог, синтезируемый в объеме. Таким образом, целью исследования является сравнение эффективности методов получения соли ОГМГ и чистоты полученного продукта в зависимости от используемого подхода – синтеза классическим способом в емкостном реакторе или с применением микрофлюидики в реакторе проточного типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте были использованы следующие реактивы: гексаметилендиамин (ГМДА, *Acros Organics*, Бельгия); гуанидина гидрокарбонат (ГГК, *Sigma-Aldrich*, США). Для микрофлюидного синтеза использовали микрореакторный модуль Qmix Pro Ext компании *Wingflow AG* (Швейцария), состоящий из шприцевых насосов (neMESYS MPM, Швейцария) и капилляра с диаметром 1/8 дюйма (Qmix Q + HP flow, Швейцария) (рис. 2). Для выпаривания водной смеси использовали роторный испаритель (IKA RV 10, Германия).

ОГМГ-ДГК был получен двумя способами – с применением традиционного синтеза в объеме и в проточном реакторе.

Способ 1 – синтез в емкостном реакторе. В предварительно взвешенной трехгорлой колбе объемом 250 мл смешивали 1.55 г (1 моль) ГГК и 1.0 г (1 моль) ГМДА. Колбу с навесками исходных компонентов устанавливали на нагревательной плите, обеспечивая теплоизоляцию с помощью асбестовой ткани. Смешивание компонентов проводили с помощью верхнеприводного перемешивающего устройства с погруженной в колбу лопастной мешалкой. Синтез

начинали при одновременном перемешивании и нагреве содержимого колбы при 90 °С в течение 1 ч. После этого температуру расплава поднимали до 110 °С и проводили поликонденсацию в течение 4 ч. По окончании процесса сформированный полимер охлаждали до комнатной температуры и отбирали пробу для ЯМР анализа продукта и количественного содержания родственных примесей [8].

Способ 2 – микрофлюидный синтез в проточном реакторе. В предварительно взвешенном стакане смешивали 1.55 г (1 моль) ГГК, 1.0 г (1 моль) ГМДА и 11.5 г воды очищенной с помощью магнитной мешалки и эллиптического якоря при комнатной температуре до полного растворения веществ. Вода очищенная выступала в качестве растворителя, что позволило избежать ограничения пропускной способности капилляра и, как следствие, его забивки. Итоговая концентрация раствора составляла 8.7% и 13.0% в случае ГМДА и ГГК, соответственно. Полученную смесь с помощью шприцевого насоса непрерывно подавали в капилляр со скоростью около 0.01 мл/мин. Поликонденсацию проводили при 90 °С в течение 1 ч, после чего нагрев повышали до 110 °С и рабочую смесь выдерживали в течение 4 ч. Таким образом, соль ОГМГ образовывалась в потоке жидкости по мере ее перемещения по длине реактора при определенных значениях температуры и времени. По окончании синтеза рабочую смесь собирали в круглодонную колбу и переносили на стадию выпаривания с помощью роторного испарителя при температуре 97 °С. После стадии выпаривания от сформированного полимера отбирали пробу, которую впоследствии анализировали методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ¹³С ЯМР.

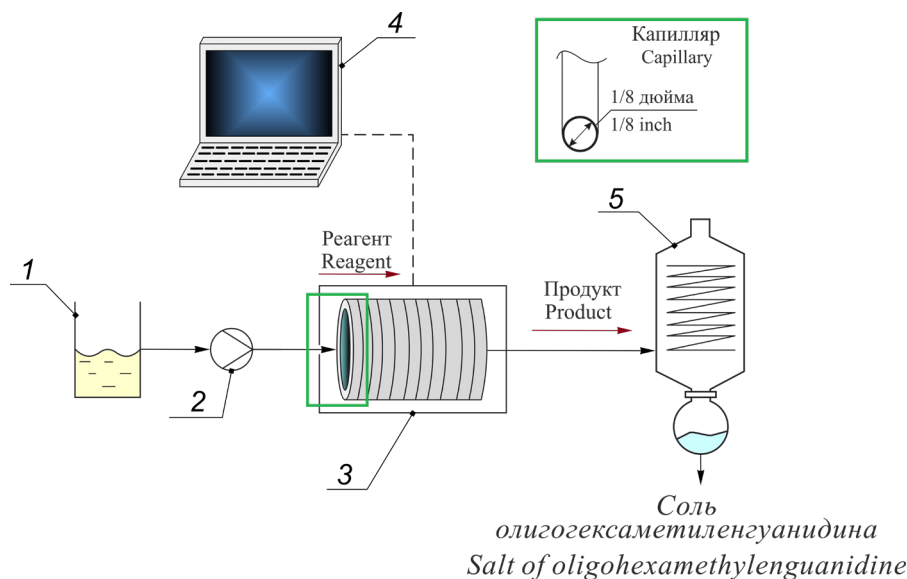


Рис. 2. Аппаратурная схема микрофлюидного синтеза: 1 – водный раствор ГГК и ГМДА; 2 – шприцевой насос; 3 – микрореактор; 4 – управляющая ЭВМ; 5 – роторный испаритель.

Fig. 2. Hardware diagram of microfluidic synthesis: 1 – an aqueous solution of GHC and HMDA; 2 – a syringe pump; 3 – a microreactor; 4 – a control computer; 5 – a rotary evaporator.

Спектры ^{13}C ЯМР образцов синтезированных соединений регистрировали с помощью ЯМР-спектрометра Bruker DPX (Bruker, Германия), в качестве растворителя использовали оксид дейтерия D_2O , резонансная частота составляла 75 МГц.

Количественное определение примесей в ОГМГ-ДГК проводили согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» на хроматографе Thermo Fisher Scientific (США). Контролируемый предел родственных примесей, а именно ГМДА и ГТК, был определен согласно работе И.С. Иванова² и составил 0.05 мас. %. Концентрацию ГМДА и ГТК определяли хроматографически методом внешних стандартов с УФ-детектированием при длинах волн 205 нм и 264 нм, соответственно³.

Условия для хроматографического определения ГМДА: колонка Luna C18(2) 5 мкм, 150 × 4.6 мм; подвижная фаза А: вода для хроматографии; подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 1 мл/мин;

температура: 25 °С; объем вводимой пробы: 20.0 мкл; время анализа: 30 мин; градиентный профиль: 0–3 мин. 0% В, 4–15 мин. 90% В, 16–30 мин. 0% В.

Условия для хроматографического определения ГТК: колонка Luna C18(2) 5 мкм, 250 × 4.6 мм; подвижная фаза А: вода для хроматографии; подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 1 мл/мин; температура: 30 °С; объем петли – 100 мкл; градиентный профиль: 0–1 мин. 40% В, 10–16 мин. 90% В, 17–20 мин. 40% В.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подлинность синтезированных соединений была подтверждена путем сравнения сигналов в типичном ^{13}C ЯМР спектре ОГМГ-ДГК, приведенном в вышеупомянутой работе И.С. Иванова (рис. 3), с сигналами в спектрах полученных образцов (рис. 4 и 5). Анализ спектров ^{13}C ЯМР (табл. 1) показал, что в случае образца, полученного классическим способом в объеме,

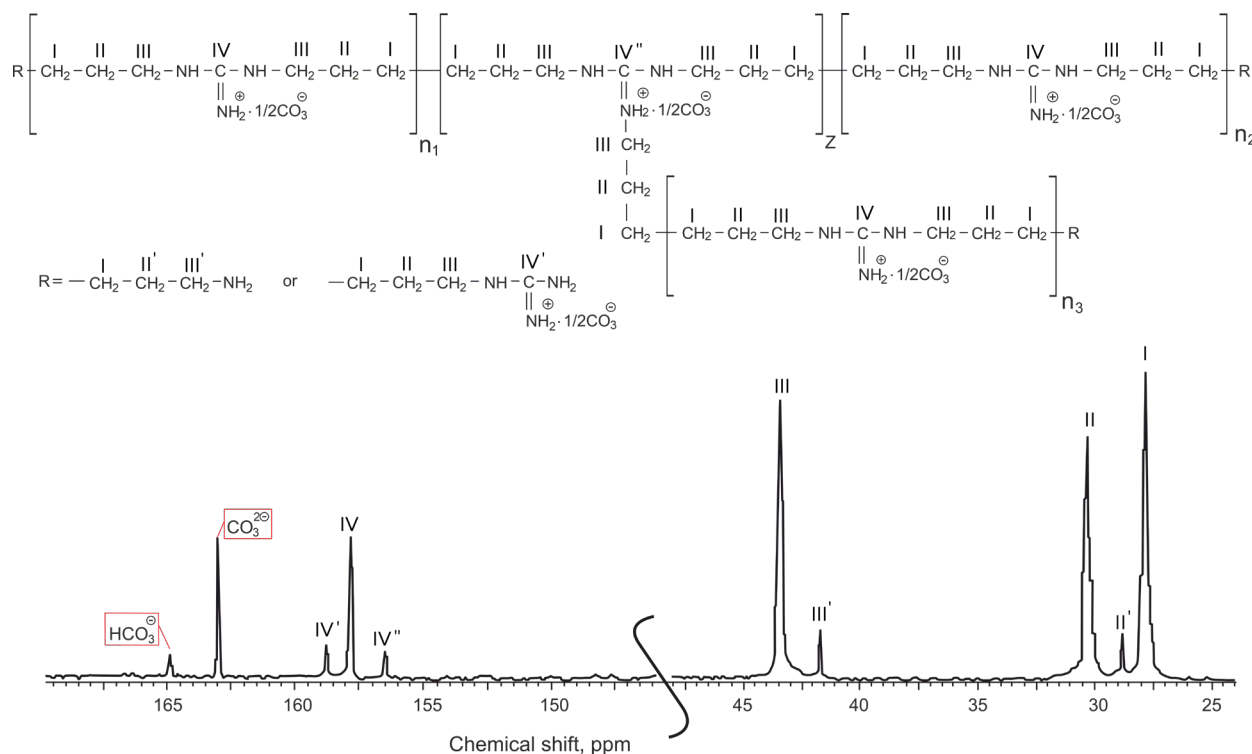


Рис. 3. Типичный спектр ^{13}C ЯМР ОГМГ-ДГК (сигналы в спектре обозначены в соответствии с нумерацией атомов в структурной формуле соединения, представленной на рисунке).

Fig. 3. Typical OHMG-BHC ^{13}C NMR spectrum (the signals in the spectrum are indicated according to the numbering of the atoms in the structural formula of the compound shown in the figure).

² Иванов И.С. Микрофлюидный синтез субстанции гидросукцината олигогексаметиленгуанидина и создание офтальмологического препарата на ее основе: дисс. канд. фарм. наук. Москва: ФГБОУ ВО «РТУ МИРЭА»; 2021. 118 с. С. 38–40. [Ivanov I.S. Microfluidic synthesis of the substance oligohexamethylene guanidine hydrosuccinate and the creation of an ophthalmic drug based on it. Cand. Thesis (Pharm.). Moscow: RTU MIREA; 2021. 118 p., 38–40.]

³ Шаталов Д.О. Разработка и стандартизация методов контроля качества разветвленного олигогексаметиленгуанидин гидрохлорида: дисс. канд. фарм. наук. Самара: Сам. гос. мед. ун-т; 2015. 137 с. С. 67–70. [Shatalov D.O. Development and standardization of quality control methods for branched oligohexamethylene guanidine hydrochloride. Cand. Thesis (Pharm.). Samara: Sam. gos. med. un-t; 2015. 137 p., 67–70.]

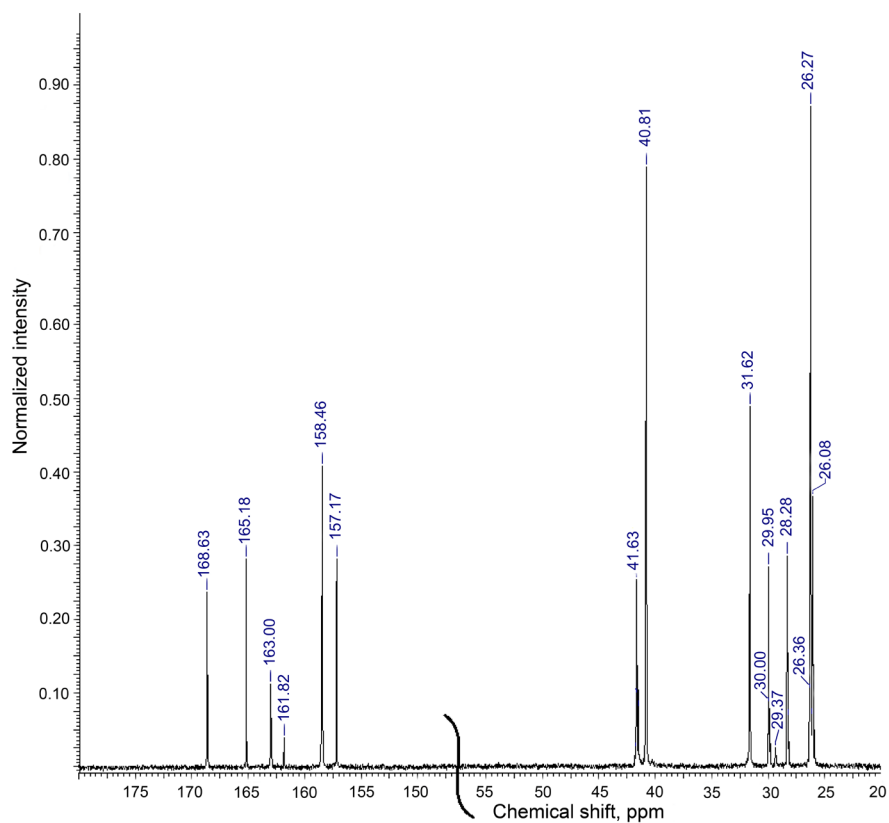


Рис. 4. ^{13}C ЯМР спектр ОГМГ-ДГК, полученного в объеме.

Fig. 4. ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC obtained in volume.

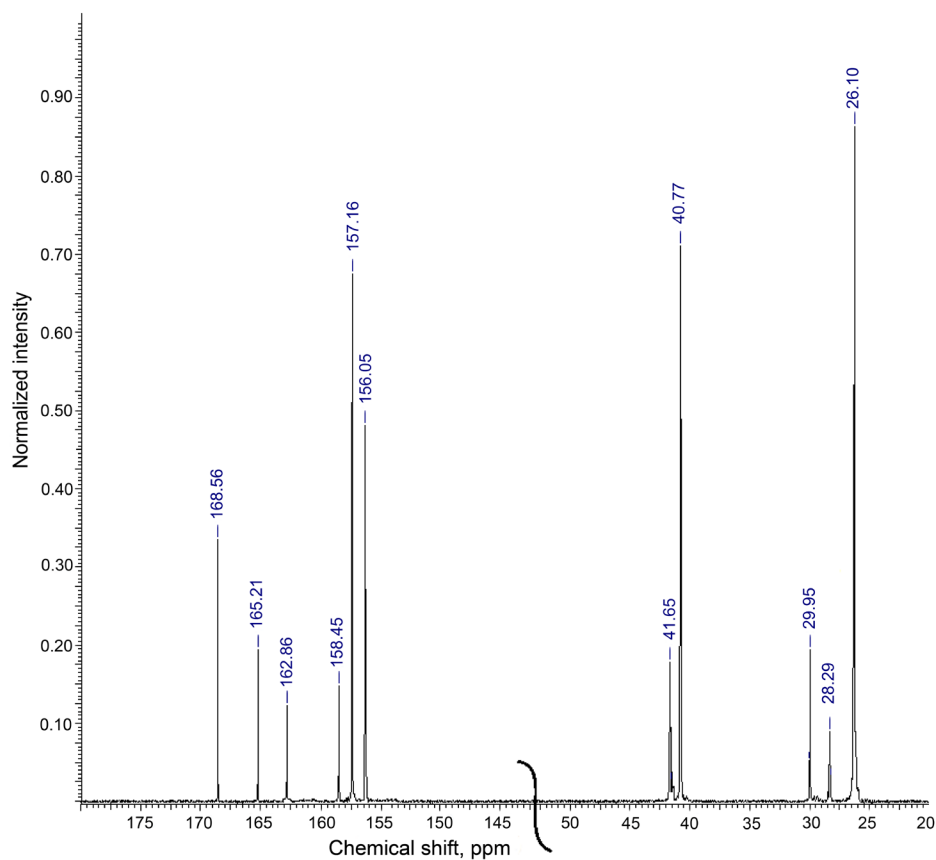


Рис. 5. ^{13}C ЯМР спектр ОГМГ-ДГК, полученного микрофлюидным синтезом.

Fig. 5. ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC obtained by microfluidic synthesis.

Таблица 1. Положение сигналов в спектре ^{13}C ЯМР образцов ОГМГ-ДГК
Table 1. Position of signals in the ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC samples

Обозначение Designation	Химический сдвиг, м.д. Chemical shift, ppm		
	Типичный спектр Typical spectrum	Объемный синтез Volume synthesis	Микрофлюидный синтез Microfluidic synthesis
I	26.0	26.27	26.10
II'	28.5	28.28	28.29
II	30.0	29.95	29.95
III'	40.0	40.81	40.77
III	41.5	41.63	41.65
IV''	156.0	—	156.05
IV	157.5	157.17	157.16
IV'	158.0	158.46	158.45
CO_3^{2-}	163.0	163.00	162.86
HCO_3	165.0	165.18	165.21
Сигналы примесей Impurity signals	—	168.63/161.82 31.82/30.00/29.37/26.36/26.08	168.56

отсутствует сигнал при 156 м.д., характеризующий разветвленную структуру ОГМГ-ДГК, кроме того, в спектре присутствуют сигналы от неидентифицируемых примесей. Однако применение микрофлюидной технологии позволяет достичь разветвления олигомерной цепи ОГМГ-ДГК, что способствует повышению антимикробной активности [19].

Анализ методом ВЭЖХ образцов ОГМГ гидрокарбоната, полученного двумя способами, показал, что в продукте присутствуют исходные мономеры ГГК

(рис. 6) и ГМДА (рис. 7) с временами удерживания 14.38 мин и 4.07 мин, соответственно. Результаты анализа свидетельствуют (табл. 2) о том, что ОГМГ-ДГК, полученный с помощью микрофлюидной технологии, имеет примерно в 1.5 раза более низкое содержание исходных мономеров – ГМДА и ГГК, что свидетельствует о более полном протекании реакции и расходовании реагентов. Тем не менее, результаты показывают необходимость проведения дальнейшей очистки продукта вне зависимости от выбора метода синтеза.

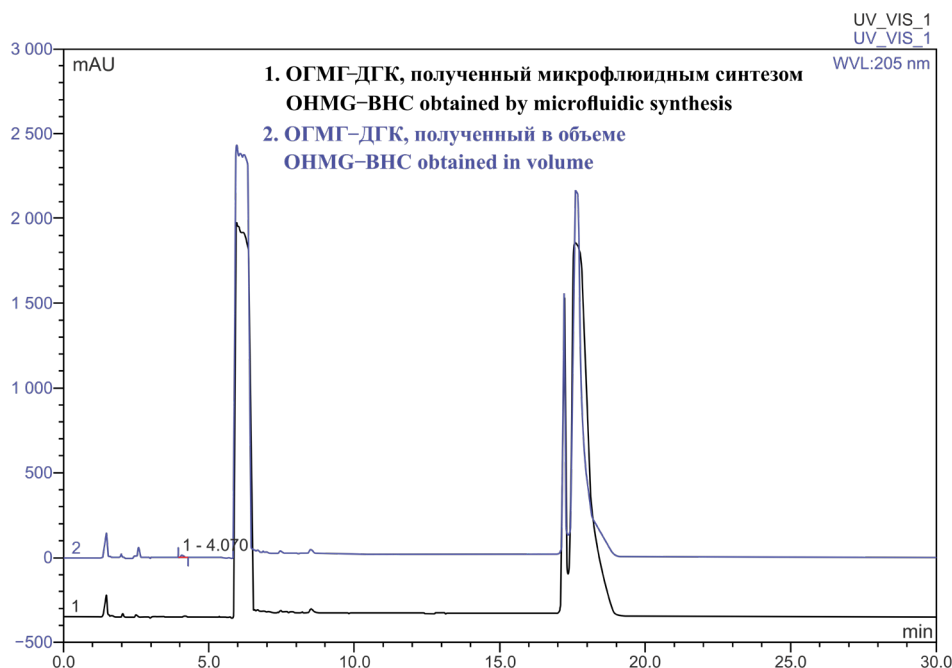


Рис. 6. Хроматограммы определения количественного содержания ГГК в образцах ОГМГ-ДГК, полученного двумя способами.

Fig. 6. Two methods obtained chromatograms for determining the quantitative content of GC in OHMG-BHC samples.

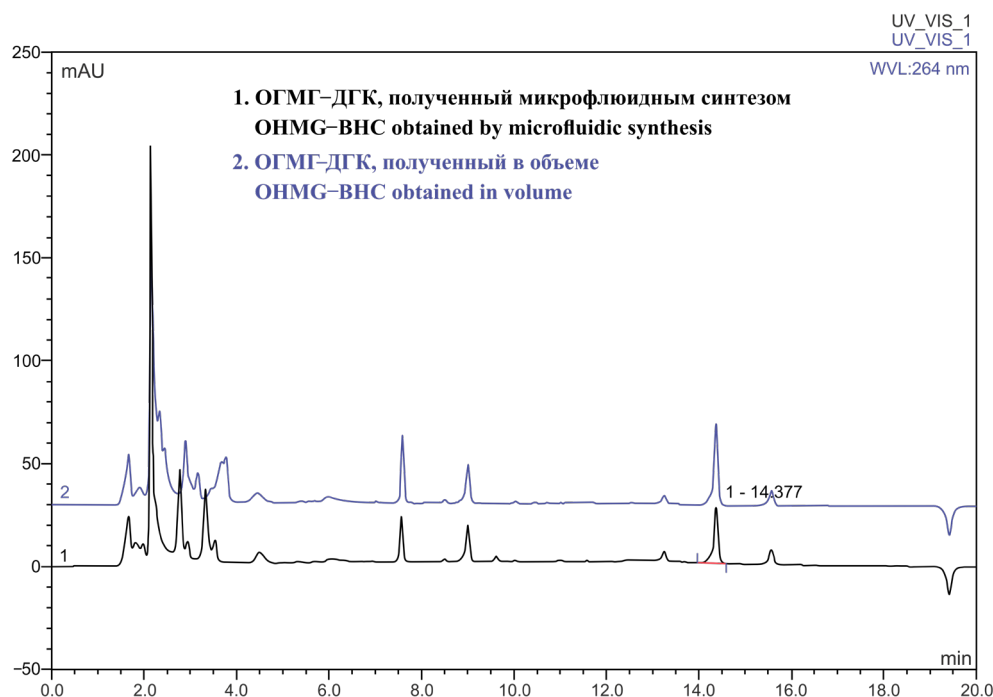


Рис. 7. Хроматограммы определения количественного содержания ГМДА в образцах ОГМГ-ДГК, полученного двумя способами.

Fig. 7. Two methods obtained chromatograms for determining the quantitative content of HMDA in OHMG-BHC samples.

Таблица 2. Содержание примесей в ОГМГ-ДГК
Table 2. The content of impurities in OHMG-BHC

Синтез Synthesis	ГТК, мас. % GHC, wt %	ГМДА, мас. % HMDA, wt %
Объемный Voluminous	1.372	0.628
Микрофлюидный Microfluidic	0.821	0.451

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные этапы исследования показали преимущество использования микрофлюидного аппаратного оснащения при синтезе ОГМГ-ДГК по сравнению с классическим методом в объеме. В результате применения микрофлюидной технологии получается продукт более высокой степени чистоты, который может использоваться в качестве полупродукта для получения других солей ОГМГ, что позволит расширить линейку биологически активных соединений с противомикробной активностью и область их применения.

Вклад авторов

Д.А. Ахмедова – подготовка оригинального проекта, проведение экспериментальных исследований, администрирование проекта;

Д.О. Шаталов – создание концепции исследования, реализация аналитического этапа при осуществлении экспериментальных исследований;

И.С. Иванов – разработка методологии, подготовка оригинального проекта, проведение экспериментальных исследований;

А.В. Айдакова – проведение экспериментальных исследований;

А. Гербст – разработка технологической базы для проведения исследования, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи;

Л. Грайнер – разработка технологической базы для проведения исследования, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи;

А.П. Каплун – обработка экспериментальных данных, корректировка проведения экспериментальных исследований;

А.С. Журбенко – проведение экспериментальных исследований;

С.А. Кедик – создание концепции исследования, разработка технологической базы для проведения исследования.

Authors' contributions

D.A. Akhmedova – preparing the original project, conducting experiments, managing the project;

D.O. Shatalov – creating a research concept, implementation of the analytical stage in experimental studies;

I.S. Ivanov – methodology development, preparing the original project, conducting experiments;

A.V. Aydakova – conducting experiments;

A. Herbst – development of a technological base for conducting research; analysis of literary sources, writing and editing the text of the article;

L. Greiner – development of a technological base for conducting research; analysis of literary sources, writing and editing the text of the article;

A.P. Kaplun – processing experimental data, adjustment of experimental studies;

A.S. Zhurbenko – conducting experiments;

S.A. Kedik – creating a research concept, development of a technological base for conducting research.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wanted: a reward for antibiotic development. *Nat. Biotechnol.* 2018;36(7):555. <https://doi.org/10.1038/nbt.4193>
2. Gil-Gil T., Laborda P., Sanz-García F., Hernando-Amado S., Blanco P., Martínez J.L. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen.* 2019;8(11):e945. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
3. Асямова А.В., Герунов В.И. Производные гуанидина в медицине и сельском хозяйстве. *Вестник Омского ГАУ.* 2017;4(29):130–135.
4. Pasero C., D'Agostino I., De Luca F., Zamperini C., Deodato D., Truglio G.I., Sannio F., Del Prete R., Ferraro T., Visaggio D., Mancini A., Guglielmi M.B., Visca P., Docquier J.-D., Botta M. Alkylguanidine Compounds as Potent Broad-Spectrum Antibacterial Agents: Chemical Library Extension and Biological Characterization. *J. Med. Chem.* 2018;61(20):9162–9176. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00619>
5. Beliaikov S.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Aydakova A.V., Zasyapkina N.A. Preliminary *in vitro* and *in vivo* evaluation of specific activity of branched oligohexamethyleneguanidine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020;46(9):1517–1523. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810267>
6. Hua D., Hongtao Yu. New Antibiotics: Where Are They? *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.* 2018;10(1):7629–7631. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.10.001909>
7. Коваленко А.В., Шаталов Д.О., Кедик С.А., Громакова А.И., Каплун А.П., Иванов И.С., Стерин И.В. Направление развития медикаментозной терапии инфекционных конъюнктивитов (обзор литературы). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2019;22(12):5–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-01>
8. Воинцева, И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки. М.: ЛКМ-пресс; 2009. 304 с. ISBN 978-5-9901286-2-0
9. Weia D., Maa Q., Guana Y., Hua F., Zhenga A., Zhangb X., Tengb Z., Jiangb H. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Materials Science and Engineering.* 2009;29(6):1776–1780
10. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825
11. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B.* 1990;2(4):244–248.

REFERENCES

1. Wanted: a reward for antibiotic development. *Nat. Biotechnol.* 2018;36(7):555. <https://doi.org/10.1038/nbt.4193>
2. Gil-Gil T., Laborda P., Sanz-García F., Hernando-Amado S., Blanco P., Martínez J.L. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen.* 2019;8(11):e945. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
3. Asyamova A.V., Gerunov V.I. Guanidine derivatives in medicine and agriculture. *Vestnik of Omsk SAU.* 2017;4(29):130–135 (in Russ.).
4. Pasero C., D'Agostino I., De Luca F., Zamperini C., Deodato D., Truglio G.I., Sannio F., Del Prete R., Ferraro T., Visaggio D., Mancini A., Guglielmi M.B., Visca P., Docquier J.-D., Botta M. Alkylguanidine Compounds as Potent Broad-Spectrum Antibacterial Agents: Chemical Library Extension and Biological Characterization. *J. Med. Chem.* 2018;61(20):9162–9176. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00619>
5. Beliaikov S.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Aydakova A.V., Zasyapkina N.A. Preliminary *in vitro* and *in vivo* evaluation of specific activity of branched oligohexamethyleneguanidine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020;46(9):1517–1523. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810267>
6. Hua D., Hongtao Yu. New Antibiotics: Where Are They? *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.* 2018;10(1):7629–7631. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.10.001909>
7. Kovalenko A.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Gromakova A.I., Kaplun A.P., Ivanov I.S., Sterin I.V. The direction of development of drug therapy for infectious conjunctivitis (literature review). *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2019;22(12):5–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-01>
8. Vointseva, I.I., Gembitskiĭ P.A. *Poliguanidiny – dezinfektsionnye sredstva i polifunktsional'nye dobavki (Polyguanidines are disinfectants and multifunctional additives)*. Moscow: LKM-press; 2009. 304 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9901286-2-0
9. Weia D., Maa Q., Guana Y., Hua F., Zhenga A., Zhangb X., Tengb Z., Jiangb H. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Materials Science and Engineering.* 2009;29(6):1776–1780.
10. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.
11. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B.* 1990;2(4):244–248.

12. Srinivasan R., Firebaugh S.L., Hsing I.-M., Ryley J., Harold M.P., Jensen K.F., Schmidt M.A. Chemical performance and high temperature characterization of micromachined chemical reactors. In: *Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers 1997)*. 1997;1:163–166. <https://doi.org/10.1109/SENSOR.1997.613608>

13. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. *Chimia*. 2002;56(11):636–646.

14. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;66:251–264.

15. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. *Chem. Eur. J.* 2008;14:7470–7477. <https://doi.org/10.1002/chem.200800707>

16. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.

17. Иванов И.С., Кедик С.А., Шаталов Д.О., Легонькова О.А., Айдакова А.В., Норин А.М., Харьковская М.Д. Перспективы применения микрофлюидики для синтеза соединений алкиленгуанидинового ряда. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2020;12:30–37. <https://doi.org/10.31044/1994-6260-2020-0-12-30-37>

18. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В., Седишев И.П. Способ получения солей разветвленного олигогексаметиленгуанидина, имеющих степень чистоты, достаточную для их применения в качестве фармацевтической субстанции: пат. 2729421 РФ. Заявка № 2019122256; заявл. 15.07.2019; опубл. 06.08.2020. Бюл. № 22.

19. Кедик С.А., Седишев И.П., Панов А.В., Жаворонков Е.С., Ха А.К. Разветвленные олигомеры на основе производного гуанидина и содержащее их дезинфицирующее средство: пат. 2443684 РФ. Заявка № 2010150831/04; заявл. 13.12.2010; опубл. 27.02.2012. Бюл. № 6.

12. Srinivasan R., Firebaugh S.L., Hsing I.-M., Ryley J., Harold M.P., Jensen K.F., Schmidt M.A. Chemical performance and high temperature characterization of micromachined chemical reactors. In: *Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers 1997)*. 1997;1:163–166. <https://doi.org/10.1109/SENSOR.1997.613608>

13. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. *Chimia*. 2002;56(11):636–646.

14. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;66:251–264.

15. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. *Chem. Eur. J.* 2008;14:7470–7477. <https://doi.org/10.1002/chem.200800707>

16. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.

17. Ivanov I.S., Kedik S.A., Shatalov D.O., Legon'kova O.A., Aydakova A. V., Norin A.M., Khar'kovskaya M.D. Prospects for use of microfluidics for synthesis of alkylen guanidinetype compounds. *Polymer Science. Series D*. 2020;12:30–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1995421221020088>

18. Shatalov D.O., Kedik S.A., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aydakova A.V., Sedishev I.P. Method of producing branched oligohexamethylene guanidine salts having degree of purity sufficient for use thereof as pharmaceutical substance: RU Pat. 2729421. Publ. 06.08.2020. (in Russ.).

19. Kedik S.A., Sedishev I.P., Panov A.V., Zhavoronok E.S., Ha A.C. Branched oligomers based on a guanidine derivative and a disinfectant containing them: RU Pat. 2443684. Publ. 27.02.2012. (in Russ.).

Об авторах:

Ахмедова Диана Александровна, студентка кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); исследователь, Институт фармацевтических технологий (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Шаталов Денис Олегович, к.фарм.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shat-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Иванов Иван Сергеевич, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Айдакова Анна Викторовна, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); исследователь, Институт фармацевтических технологий (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Герbst Александр, д.т.н., генеральный директор «Wingflow AG» (5070, Швейцария, Frick AG, Günsacker 5). E-mail: herbst@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0003-2706-6360>

Грайнер Лассе, д.т.н., профессор, декан факультета биотехнологии «Мангеймский университет прикладных наук» (68163, Германия, Мангейм, ул. Пауля-Виттсака, 10). E-mail: greiner@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0002-5427-0378>

Каплун Александр Петрович, д.х.н., профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com, Scopus Author ID 7006433250, <https://orcid.org/0000-0002-5600-8648>

Журбенко Антон Станиславович, студент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: Zhurbenko_anton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5572-0695>

Кедик Станислав Анатольевич, д.т.н., профессор, зав. кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); генеральный директор АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

About the authors:

Diana A. Akhmedova, Master Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Researcher, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Denis O. Shatalov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shat-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Ivan S. Ivanov, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Anna V. Aydakova, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Researcher, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Alexander Herbst, Dr. Sci. (Eng.), General Director, Wingflow AG (Gänsacker 5, Frico AG, 5070, Switzerland). E-mail: herbst@wingflow.ch. <https://orcid.org/0000-0003-2706-6360>

Lasse Greiner, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Faculty of Biotechnology, Mannheim University of Applied Sciences (10, Paul-Wittsack Street, Mannheim, 68163, Germany). E-mail: greiner@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0002-5427-0378>

Alexander P. Kaplun, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com. Scopus Author ID 7006433250, <https://orcid.org/0000-0002-5600-8648>

Anton S. Zhurbenko, Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: Zhurbenko_anton@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5572-0695>

Stanislav A. Kedik, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

*Поступила: 24.04.2021; получена после доработки: 11.05.2021; принята к опубликованию: 02.08.2021.
The article was submitted: April 24, 2021; approved after reviewing: May 11, 2021; accepted for publication: August 02, 2021.*