

16 апреля 2012

Микрореакторы в нанотехнологии

Авторы:

Гербст Александр, д.х.н., Wingflow AG (Швейцария).

Шудегов Виктор Евграфович, заместитель председателя комитета ГД по образованию.

Яруллин Рафинат Саматович, генеральный директор «Татнефтехиминвест-Холдинг».

Наземцева Лариса, Wingflow LCC (Россия).

Нанотехнология и микрореакторы – параллели в развитии

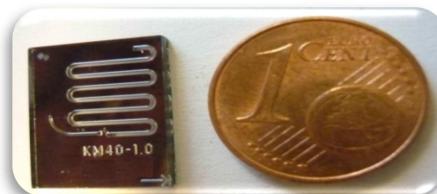
Впервые термин нанотехнология употребил Норио Танигути в 1974 году, который определил его как «технология производства, позволяющая достигать сверхвысокую точность и ультрамалые размеры порядка 1 нм» [1]. Под влиянием книги Эрика Дрекслера «Машины создания: грядёт эра нанотехнологии» [2], вышедшей в 1986 году, под нанотехнологией в дальнейшем стали понимать создание различных устройств из отдельных молекул. Пока «молекулярные машины» Эрика Дрекслера создавались с помощью формул и компьютерного моделирования, происходил неуклонный рост традиционных технологий, которые за счёт повышения точностных характеристик вступили в область нанотехнологии.

Одной из технологий, непосредственным образом связанной с развитием нанотехнологии, является технология непрерывных проточных реакторов, основанной на применении микрореакторов. Первые исследования, дающие детальное описание так называемых микроструктурированных реакторов, датируются 1986 годом [3], хотя теоретические выкладки учёных бывшей ГДР в то время не были реализованы практически. Но уже в 1989 году в Карлсруэ (Германия) были сконструированы и введены в эксплуатацию первые микрореакторы, подтвердившие огромный потенциал новой технологии [4].

В обоих случаях – нанотехнология и технология проточных реакторов – основополагающим является абсолютная миниатюризация материалов и аппаратов.

В современной науке и производстве нанотехнология представляет собой совокупность технологий и методик, позволяющих манипулировать отдельными атомами и молекулами с размерами 1 – 100 нанометров в одном измерении. В практическом аспекте нанотехнология – это технологии производства устройств и их компонентов, необходимых для создания, обработки и манипуляции наночастицами. Высокая сложность процессов изготовления и жёсткие требования, предъявляемые к качеству наноматериалов, требуют принципиально новых подходов к технологии их синтеза. Одно из основополагающих практических решений является применение технологии проточного синтеза в микрореакторах, позволяющих на высочайшем техническом уровне реализовать сложнейшие процессы получения наноматериалов [5].

Перечислить все области, в которых нанотехнология может существенно повлиять на технический прогресс, практически невозможно. Одним из самых приоритетных направлений современной науки является использование наночастиц для медицинских и фармацевтических целей, процесс изготовления которых наиболее эффективен с помощью микрореакторов, размеры которых сопоставимы с размерами компьютерных чипов.



Миниатюризация в сравнении: компьютерный (слева) и микрореакторный (справа) чипы

Основные преимущества микрореакторов

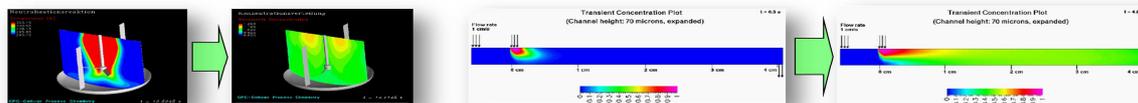
Развитие и применение микроструктурированных реакторов напрямую связано с развитием технологии непрерывных проточных реакций. Это новое направление в технологии химического и биологического синтеза уже сейчас называют технологией будущего. Проводя параллели с компьютерными технологиями, можно смело прогнозировать, что уже в самом ближайшем будущем картина в лабораториях – как химических, так и фармацевтических и биологических – изменится радикальным образом в сторону значительного улучшения продуктивности и эффективности процессов синтеза при существенной миниатюризации приборов и аппаратов [6].



Основные области применения проточных микроструктурированных реакторов

Основополагающее отличие микроструктурированных (капиллярных) реакторов от стандартных объёмных заключается в *ламинарности движения потоков* флюидов (жидкости и газы). Ламинарность определяется безразмерной величиной – числом Рейнольдса, прямо пропорциональной диаметру капилляра, скорости потока и плотности жидкости и обратно пропорциональной вязкости. Опытные данные показывают, что при работе с флюидами со стандартными значениями плотности и вязкости возможно использование капилляров с диаметром до 4 мм, не превышая при этом критическое число Рейнольдса в 2300.

Исходя из этого, использование капилляров предопределяет практически идеальное смешение реагентов, обусловленное диффузией.

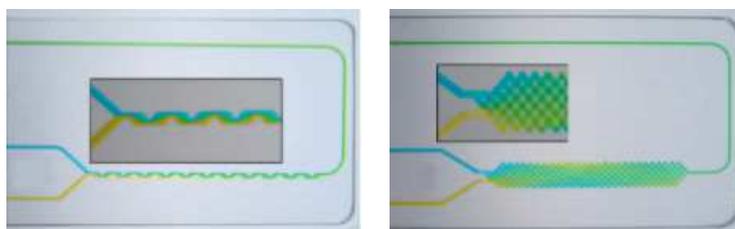


Сравнение смешения в объёмном реакторе (слева) и в микрореакторе (справа).

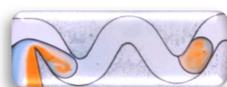
Источник – СРС.

В отличие от турбулентного смешения реагентов в объёмном режиме, смешение в ламинарном потоке почти полностью исключает образование градиентов концентраций и температуры в объёме и времени. *Идеальное диффузионное смешение* предопределяет высокую избирательность и чистоту реакции, и, как следствие, значительное снижение образования побочных и промежуточных продуктов. В некоторых случаях применяются микросмесители со специальными структурами, гарантирующие при смешении даже гетерогенных фаз идеальный результат [7].

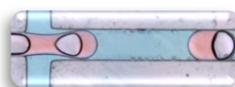
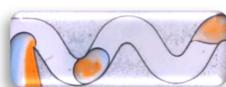
16 апреля 2012



Примеры микросмесителей для трудносмешивающихся компонент



Микросмеситель для смешивания трёх компонентов



Микросмеситель для смешивания гетерогенных систем
(газ-жидкость, жидкость-жидкость)

Наиболее важным параметром, влияющим на кинетику и качественные характеристики продуктов реакции, является температура. Теоретическая температура реакции в объёме далеко не всегда соответствует реальной. Отклонение от оптимальной температуры влечёт за собой неконтролируемое изменение скорости реакции, негативно влияя на селективность химических процессов. *Точный контроль температуры*, и как следствие теплообмена, является центральным фактором соблюдения оптимальных параметров процесса.

Именно эффективный контроль теплообменных процессов определяют микроразмеры капиллярных реакторов. Соотношение площади контакта к объёму реакционной смеси микрореакторов во много раз превышает площадь контакта в объёмных реакторах. Удельная поверхность микроструктурных реакторов исчисляется значениями от 10 000 до 50 000 м²/м³, в то время как традиционных реакторов достигает максимум 100 м²/м³ [8].

Скорость теплообмена прямо пропорциональна площади поверхности, определяя ключевую роль на несколько порядков *более высокой площади контакта* микроструктурных реакторов. Отвод теплоты реакций, особенно быстропротекающих или сильно экзотермических, является самой серьёзной проблемой при масштабировании процессов. Так как коэффициент теплообмена обратно пропорционален диаметру канала, в микроструктурных реакторах достигаются значения до 10 Вт/м²·К, которые намного выше традиционных теплообменников. Максимально *эффективный теплообмен* позволяет производить мгновенное нагревание и охлаждение реакционных смесей, поддерживая изотермические условия реакции во всех точках системы.

Известно, что давление – физическая величина, равная силе, действующей на единицу площади поверхности перпендикулярно этой поверхности. В случае цилиндрических сосудов максимально допустимое давление обратно пропорционально диаметру капилляра. Таким образом, микроразмеры капилляров обуславливают возможность использования таких реакторов и для работы под *высоким давлением*. Несмотря на реализуемые давления от 400 бар и выше проведение таких реакций в микрореакторах гораздо более безопасно, чем в стандартных объёмных реакторах. Практика применения проточных непрерывных реакторов ведущими европейскими химическими и фармацевтическими компаниями показывает, что *отпадает необходимость сертификации* капиллярных реакторов как сосудов, работающих под давлением.

Учитывая высокие температуры и давления, капиллярные системы являются идеальными реакторами для проведения реакций в сверхкритических условиях.

Все вышеперечисленные факторы – площадь контакта, теплообмен, температура, давление – определяют кинетику реакций. Преимущества микроструктурных реакторов приводят к значительному *сокращению времени реакций*, в конечном итоге определяя более *высокую производительность* непрерывных проточных реакторов по сравнению с традиционными объёмными.

Один из решающих аспектов современной химии является *безопасность* проведения реакций и процессов. Нетрудно посчитать, что при равном количестве исходных веществ и конечного продукта и при одинаковой производительности, объём реакционной смеси в прерывистом (*batch*) реакторе на несколько порядков выше, чем в непрерывном (*flow*) реакторе [9].

Минимальное количество реакционной смеси в реакторе сводит к минимуму взрывоопасность термически самых сложных реакций. Взрыв или разгерметизация систем непрерывных реакторов при проведении экспериментов с взрывоопасными или токсичными веществами, приводит лишь к незначительным техническим проблемам или минимальной утечке химикатов, несравнимыми с масштабами взрывов или утечек в стандартных объёмных аппаратах.

В последние годы всё более особое значение придаётся *экологической составляющей* химических процессов и технологий. Проточные непрерывные реакторы всё чаще называют глобальным решением экологических проблем (*green chemistry*), в первую очередь связанных с химическими производствами [10]. Помимо безопасности процессов серьёзную роль играет значительное уменьшение количества реагентов, как в процессе лабораторного изучения реакций, так и при масштабировании и в самом производстве. Более точное ведение реакций в непрерывном проточном модуле минимизирует количество побочных продуктов.

Одним из ключевых преимуществ технологии непрерывных проточных реакторов является *точность масштабирования (scale up)*. Геометрия капиллярных реакторов, а в результате и эффективность теплообмена, при переводе процессов из лабораторного в пилотный и производственный масштаб не изменяется. Лишь диаметр капилляров может незначительно увеличиться, оставаясь при этом в пределах ламинарности потока. Наряду с масштабированием эффективным способом увеличения производительности в непрерывном модуле является так называемое размножение (*numbering up*) непрерывных реакторных систем. В таком случае серия непрерывных реакторов включается параллельно, за счёт чего отпадает необходимость пилотной ступени масштабирования.

Скорость и точность изменения параметров реакций (температура, давление, скорости потоков, соотношение реагентов, применение катализаторов и т.д.) делает микрореакторные системы идеальным инструментом для эффективного и быстрого *оптимизирования* реакций. Полная автоматизация таких систем, сопряжённая с использованием интегрированных аналитических приборов в режиме реального времени (*online analytic*), позволяет получать полноценную информацию по оптимальным параметрам даже сложных многоступенчатых реакций за считанные часы [11].

Инновационные методы получения наноматериалов в проточных микрореакторах

Миниатюризация проточных реакторов является решающим преимуществом в синтезе наноразмерных частиц. Вследствие эффективного теплообмена и оптимального смешения осуществляется полный контроль параметров реакции. Таким образом открываются новые горизонты как в фундаментальных исследованиях получения наноматериалов, так и в их массовом производстве.

По мере развития технологии проточных реакторов был разработан целый ряд инновационных методов получения наноматериалов, нашедших своё практическое применение [12]. Одним из важнейшим прикладным направлением является синтез и функционализация наночастиц для медицинских и фармацевтических целей.

По некоторым оценкам, до 95 % вновь созданных лекарственных препаратов демонстрируют серьёзные недостатки фармакокинетических параметров или обладают выраженными побочными эффектами. Эффективность лекарственных препаратов возрастает пропорционально концентрации их в очаге поражения, однако повышение дозы лимитируется токсическим влиянием на организм в целом. Как указывают исследователи, из 100000 молекул вещества только одна достигает цели. Кроме того, в качестве транспортных агентов для

активных веществ как правило используются растворители, вызывающие целый ряд побочных явлений.

Действие существующих препаратов для химиотерапии основывается на замедлении и блокировании роста или разрушении раковых клеток. В связи с этим, актуальную задачу представляет разработка методов направленной доставки лекарственных препаратов к поврежденным тканям. Способы направленной доставки лекарств обеспечивают достижение действующей концентрации препарата в поврежденной ткани без выраженного системного эффекта. Нанотехнологии способствуют решению этой задачи, что, в свою очередь, позволяет снизить дозировки препаратов, увеличить их терапевтический эффект и повысить безопасность их применения, расширить показания. При этом используется одно из фундаментальных свойств наночастиц – вследствие ничтожно малых размеров их способность проникать внутрь клеток и обеспечивать высокую концентрацию действующего вещества в патологических очагах [13].

Одним из альтернативных путей в современной медицине является разработка препаратов на основе наночастиц полимеров. Модифицированные активным веществом нанополимеры выступают в роли транспортного агента. Активная доставка лекарственных препаратов в поврежденные ткани предполагает маркирование поверхности наночастиц антителами или иными распознающими элементами, которые обеспечивают высокоизбирательное связывание наночастиц с антигенами, экспрессирующимися на поверхности поврежденных клеток.

Применение этой технологии позволяет на порядки снизить дозу вводимого лекарства, что уменьшит негативные побочные эффекты, которые порой бывают очень серьезными, например, при лечении онкологических заболеваний. Также присутствует возможность управлять высвобождением лекарства из контейнера. Так, при использовании в качестве контейнеров наночастиц с металлическим ядром и полимерной оболочкой, в которой содержатся лекарственные соединения, можно вызвать их высвобождение с помощью нагревания переменным магнитным полем или лазерным лучом.

Одной из целевых областей применения точечной доставки является онкология [14]. Возможно, именно нанотехнологии станут панацеей от этого страшного заболевания. Главной идеей является сокращение числа раковых клеток с помощью точечной доставки активных веществ, повреждающих или уничтожающих больные клетки, при этом не повреждая здоровые, что обычно происходит при современных методах лечения рака.

Существует два типа нанополимеров, применяемых для описанных целей:

1. химически стабильные полимеры, не разлагающиеся в организме (полиэтиленгликоль, полистирол).
2. биоразлагаемые полимеры (полилактид).

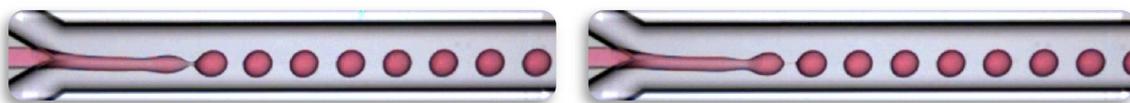
Одним из предпочтительных полимерных материалов первого типа по ряду причин считается полистирол, выделяющийся абсолютной биологической инертностью и химической стабильностью. Данный полимер имеет ярко выраженную гидрофобность, что упрощает модификацию поверхности гидрофобными маркерами или активными веществами. При необходимости, с помощью ковалентной или адсорбционной функционализации поверхности, можно придать полистиролу гидрофильность.

К наиболее распространённым представителям биоразлагаемых нанополимеров относится полилактид, мономером которого является молочная кислота.

Наночастицы как полистирола, так и полилактида, изготавливаются в настоящее время с помощью микроэмульсионного процесса. Микроэмульсионный синтез нанополимеров является сложным и многоступенчатым, лишь в ограниченной степени давая возможность контролировать гомогенность размера частиц и образование ряда побочных продуктов. Такой синтез полимерных наночастиц включают гомогенизацию под высоким давлением, эмульсификацию под воздействием ультразвука с последующим выпариванием растворителя, микро-эмульсификацию, высаливание и высокоскоростное размешивание.

16 апреля 2012

Микрореакторы, как идеальные реакторы, дают уникальную возможность проведения даже самых сложных реакций полимеризации. В настоящее время уже разработано и освоено получение и дальнейшая обработка наночастиц ряда полимеров на микрореакторных установках Wingflow. Преимущество нанополимеров, изготовленных на микрореакторах, заключается в первую очередь в более гомогенном распределении частиц по размерам. За счёт строгого и полного контроля параметров реакции полимеризации в микрореакторе (давление, температура, стехиометрия, время реакции и скорость потоков) удаётся получать абсолютно гомогенное распределение частиц по размерам, при котором коэффициент гомогенности $[2 * d_{50} / (d_{90} - d_{10})]$ достигает значения, близкого к идеальному. С помощью изменения скорости потоков с высокой точностью варьируются размеры полимерных наночастиц.



Процесс изготовления нанополимеров в микрореакторе на примере полистирола.

Диаметр капилляра микрореактора 1 мкм

Гомогенность частиц имеет ключевое значение для равномерности процесса диффузии нанопрепарата в организме, предопределяя степень эффективности его применения и снижая до минимума побочные реакции.

Идеальное смешение в микрореакторе предопределяет неоспоримые преимущества технологии проточного синтеза для целей функционализации поверхности нанополимерных носителей активным веществом. Модификация как правило проводится в два этапа. На первом на поверхность полимерных наночастиц ковалентно или адсорбционно наносится связывающий агент, как правило тензид. На втором этапе на тензид цепляется уже непосредственно действующее вещество.

Ограничивающим фактором данного синтеза в batch-реакторах является, к примеру, сложность осуществления требуемой стереонаправленности тензидов, затрудняющей конечную функционализацию.

Наряду с нанополимерными материалами всё более важную роль играют наночастицы металлов и оксидов. Существует целый ряд разработок по применению такого рода наночастиц (Au, Ag, Cu, Zn, Fe₂O₃, TiO₂ и др.), в том числе в современной медицине и фармацевтике [15]. Перспективным медицинским инструментом становятся наночастицы оксида железа, с помощью которых станет возможным одновременное отображение опухоли и лечение благодаря магнитным свойствам и токсичному эффекту на раковые клетки мозга.

Так, в качестве альтернативы традиционным контрастным агентам, рассматривается применение суперпарамагнитных наночастиц оксида железа для магнитно-резонансной томографии. Наночастицы оксида железа хорошо обнаруживаются даже при их очень низкой концентрации. Имеются данные о визуализации отдельных клеток, содержащих эти наночастицы, и даже индивидуальных наночастиц. Поэтому данный тип наночастиц в последнее время активно используется для мечения отдельных клеток и прослеживания путей их миграции *in vivo* [16].

Для направленной доставки парамагнитных наночастиц к искомым клеткам в организме используются различные антитела (пептиды или протеины). Есть исследования, подтверждающие использование трипептида АРГ-ГЛИ-АСП в качестве селектора, доставляющего парамагнитные наночастицы к клеткам раковых опухолей.

Суперпарамагнитные наночастицы могут использоваться для термической абляции опухолей. При помощи селекторов (моноклональные антитела, фолиевая кислота), присоединенными к поверхности суперпарамагнитных наночастиц, достигается их направленная доставка в опухолевую ткань и обеспечивается избирательное накопление наночастиц в опухоли.

16 апреля 2012

Нагревание наночастиц в данном случае достигается облучением импульсным магнитным полем, вызывая разрушение клеток опухоли без повреждения соседних клеток.

Ключевым в изготовлении модифицированных наночастиц металлов и оксидов является конъюгация их поверхности требуемым селектором.

Специалисты Wingflow AG разработали и опробовали автоматизированную систему проточных реакторов для модификации суперпарамагнитных наночастиц оксида железа размером от 50 до 100 нм. Система, состоящая из 10 параллельно действующих реакторов, позволяет гибко использовать любой тип модификаторов.

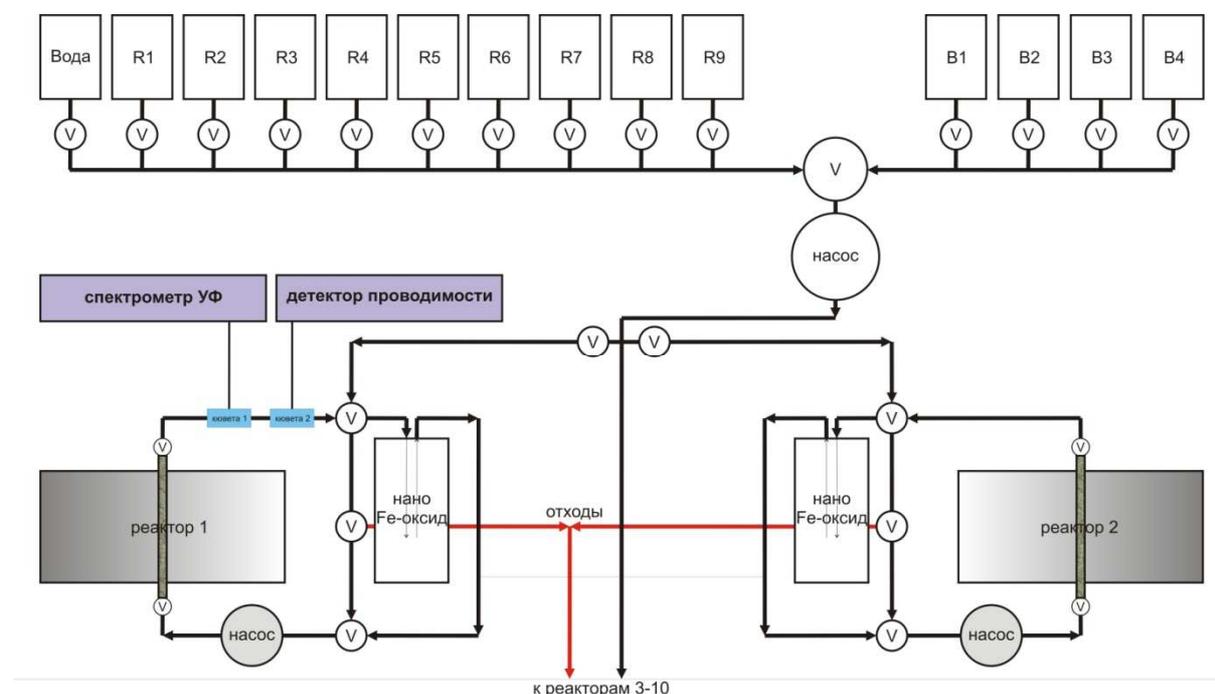


Схема системы параллельных магнитных реакторов для конъюгации суперпарамагнитных наночастиц оксида железа в проточном режиме

Принцип действия системы основан на магнитном реакторе [17], фиксирующем суперпарамагнитные наночастицы. Реакция конъюгации поверхности наночастиц оксида железа проводится в проточном режиме и прерывается по достижению необходимой поверхностной концентрации антител. Контроль концентрации осуществляется в режиме реального времени с помощью снятия УФ-спектров и определения проводимости.

Автоматизированная система Qmix

Практическим решением целого ряда методов синтеза наночастиц является полностью автоматизированная компактная система непрерывных проточных реакторов Qmix. Модульный принцип придаёт системе высокую степень универсальности, позволяя индивидуально конструировать установку в соответствии с поставленной задачей. Высокотехнологичные модули Qmix, включая интегрированные аналитические приборы, разработаны и адаптированы для проведения реакций в непрерывном проточном режиме. На сегодняшний день существует следующий выбор модулей и их модификаций:

- Модуль блок питания *Qmix Base* или *neMESYS Base*.
- Насосные модули *neMESYS* для генерирования непрерывных потоков. Диапазон действия насосов от 60 нл/мин до 100 мл/мин.

16 апреля 2012

- Реакторный модуль *Qmix Q+*, включая микросмеситель и микрореактор (или капиллярный реактор). Рабочий диапазон: давление до 200 бар, температура от 25 до 250 °С.
- Реакторный модуль *Qmix Q-* на элементах Пельтье, включая двухзонный микрореактор (микросмеситель и змеевик в одном). Рабочий диапазон: давление до 200 бар, температура от -30 до 100 °С. Предусмотрена функция дополнительного креостатного охлаждения, с помощью которой реализуются температуры до -80 °С.
- Модуль контроля обратного давления системы *Qmix p* для двух потоков.
- Модуль регулировки обратного давления системы *Qmix p*.
- Модуль *Qmix λ*, включающий в себя высокоточный спектрофотометр, работающий в режиме реального времени с настройкой длины волны во время эксперимента. Модификации спектрофотометров:
 - ✓ UV/VIS от 200 до 850 нм.
 - ✓ UV/VIS от 350 до 800 нм.
 - ✓ NIR от 650 до 1100 нм.
- Модуль позиционирования *rotAXYS*, модификации:
 - ✓ Для автоматического отбора исходных реактивов.
 - ✓ Для автоматического сбора конечных проб.
- Вентильный модуль *Qmix V*, позволяющий проводить одновременно серию реакций с помощью переключения каналов, модификации:
 - ✓ Рабочее давление до 7 бар.
 - ✓ Рабочее давление до 400 бар.
- Модуль автоматизации *Qmix I/O*, дающий возможность интегрировать любые лабораторные приборы, имеющие цифровой или аналоговый интерфейс.



Модуль блок питания *neMESYS*



Насосный модуль *neMESYS*



Реакторный модуль *Qmix Q+*



Модуль спектрофотометр *Qmix λ*



Модуль контроля давления *Qmix p*



Реакторный модуль *Qmix Q-*



Модуль автоматизации *Qmix I/O*



Модуль позиционирования *rotAXYS*



Вентильный модуль *Qmix V*

Реакторы выполняются из следующих материалов (как микрореакторы-чипы, так и капиллярные реакторы):

- Спец. сталь.
- Боросиликатное стекло.
- Латунь.
- Никель-молибденовый сплав Хастеллой (Hastelloy) с особо высокой химической инертностью.
- Керамика.
- Полимеры (ПЭЭК, ПТФЭ, тефлон, ПП).

Для проведения реакций, требующих катализ, применяются реакторы, на внутренние стенки которых наносится слой того или иного катализатора. Род катализатора и толщина наносимого слоя варьируются в зависимости от процесса, а также материала и структуры микрореактора и капилляра.

Все модули работают от общего блока питания и соединяются между собой в любом составе и любой последовательности. В зависимости от поставленной задачи возможно исполнение и интеграция целого ряда других функциональных системных блок-модулей (модуль капиллярного электрофореза, жидкостной или газовой хроматограф и т.д.). Установка работает в полном автоматическом режиме, управляется собственным программным обеспечением.

Qmix работает в двух автономных режимах:

1. В режиме отдельных реакций с целью изучения заданного процесса. Позволяет в кратчайшие сроки обрабатывать серию экспериментов для получения полных данных для оптимизирования параметров реакции:
 - ✓ Температура.
 - ✓ Давление.
 - ✓ Время реакции.
 - ✓ Оптимальная скорость потоков исходных веществ.
 - ✓ Оптимальное соотношение исходных веществ.
 - ✓ Концентрация исходных веществ.
 - ✓ Влияние катализаторов (посредством нанесения катализаторов на внутренние стенки микрочипов и капилляров).
2. В режиме получения конечного продукта в лабораторном масштабе. Система может работать в непрерывном режиме круглосуточно без контроля или наблюдения обслуживающим персоналом вследствие автоматической регулировки параметров процесса. Безопасность работы гарантирует функция автоматического отключения в случае выхода критических параметров за установленные пользователем рамки (давление, температура).

Для реализации высокого давления прокачки используются шприцы из специальной стали, работающие под давлением до 200 бар. Альтернативно, для работы как при высоком давлении, так и при повышенных требованиях к химической инертности, реализуемы шприцы из никель-молибденового сплава *Хастеллой*.

Заключение

За последние годы накоплен огромный научно-исследовательский и практический опыт применения микроструктурированных проточных реакторов в нанотехнологии. По оценкам экспертов в области синтеза, до 70 % всех химических реакций и процессов предпочтительнее проводить в проточном режиме в микрореакторах. Несмотря на относительно небольшой период активного приложения технологии непрерывного проточного синтеза, накопился уже достаточно солидный объем экспериментальных данных получения всевозможных наноразмерных и наноструктурных материалов [18].

Помимо разработок по исполнению и дизайну микрореакторов и систем проточных реакторов для синтеза и функционализации поверхности наночастиц, центральное значение уделено точности дозировки. В основном в связи с качественным скачком техники дозирования, развитие технологии непрерывных реакций в последние 3-4 года окончательно получило мощный импульс, в результате которого микроструктурированные проточные реакторы стали широко применяться в химических и фармацевтических компаниях Западной Европы и США как в лабораторном, так и в производственном масштабе.

Компания Wingflow AG, совместно с ОАО «Татнефтехиминвест-холдинг», реализует комплексное решение по внедрению технологии непрерывных проточных реакторов от лабораторного до производственного масштаба:

WINGFLOW

16 апреля 2012

- Разработка и производство систем непрерывных проточных реакторов для фармацевтического, органического и неорганического синтеза в масштабе от 4 нл/мин до 500 мл/мин, включая полностью или частично автоматизированные лабораторные установки и их компоненты.
- Производство пилотных и производственных установок и их компонент с различным уровнем автоматизации производительностью от 0,5 до 1000 л/час и выше.
- Разработка методики проточного синтеза для химических процессов в лабораторных условиях, перевод в пилотный и производственный масштаб до 1000 л/час и выше.
- Организация обучения технологии работы на непрерывных реакторах в высших и средне-специальных учебных заведениях.

Весомый вклад в дальнейшее развитие технологии непрерывных проточных реакторов вносит тесное сотрудничество с группой учёных под руководством д.х.н. Лассе Грайнера, представляющего научно-производственный центр DECHEMA (Франкфурт, Германия).

Литература:

- [1] N. Taniguchi "On the Basic Concept of Nano-Technology", Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo. Part II, Japan Society of Precision Engineering, Japan 1974.
- [2] K. Eric Drexler "Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology", Anchor Books, New York, USA 1986.
- [3] W. Löhder, L. Bergann (Akademie der Wissenschaften der DDR), Patent DD 246257, DDR 1986.
- [4] K. Schubert, W. Bier, G. Linder, D. Seidel Chem. Ing. Tech., 61, 172, BRD 1989.
- [5] „Mikroreaktoren im Wandel der Zeit“, Publikationsreihe Zeitschrift „inno“, Germany, 2009.
- [6] S. Koersten „Entwicklung von mikroreaktionstechnischen Modulen für die Anwendung im chemischen Labor“, Dissertation, Germany, 2009.
- [7] L. Greiner et al "Bridging the gap: A nested-pipe reactor for slow reactions in continuous flow chemical synthesis", Chemical Engineering Journal, DECHEMA, Germany, 2011.
- [8] J. Zimmermann „Entwicklung, Implementierung und Evaluation von mikroreaktionstechnischen Experimenten“, Dissertation, Germany, 2011.
- [9] L. Greiner, A. Pashkova "Towards Small-Scale Continuous Chemical Production: Technology Gaps and Challenges", Chemie Ingenieur Technik, DECHEMA, Germany, 2011.
- [10] L. Rumi „Beitrag zur „Grünen Chemie“ Anwendung der Mikroreaktor-Technologie und neuartiger heterogener Palladium(0)-Katalysatoren auf Graphitoxid-Basis“, Dissertation, Germany, 2009.
- [11] P. Яруллин, А. Гербст, „Непрерывные проточные реакторы“, The Chemical Journal, январь – февраль 2012, Россия 2012.
- [12] D. Day, Min Gu "A microfluidic microreactor for the synthesis of gold nanorods", Nanotechnology 20, USA, 2009.
- [13] A. Grobe et al „Nanomedizin – Chancen und Risiken“, Bio- und Gentechnologie, Friedrich-Ebert-Stiftung, Germany, 2008.
- [14] Hergt, R., Dutz, S., Müller, R., and Zeisberger, M. "Magnetic Particle Hyperthermia: Nanoparticle Magnetism and Materials Development for Cancer Therapy", J. Phys.: Condens. Matter 18, S2919-S2934, Germany, 2006.
- [15] Jurgons, R., Seliger, D., Hilpert, A., Trahms, L., Odenbach, S., and Alexiou, C. "Drug Loaded Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy", J. Phys.: Condens. Matter 18, S2893-S2902, Germany, 2006.
- [16] J. Salaklang et al „Superparamagnetic Nanoparticles as a Powerful Systems Biology Characterization Tool in the Physiological Context“, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 7857 –7860, Germany/Switzerland, 2008.
- [17] B. Steitz et al "Fixed Bed Reactor for Solid-Phase Surface Derivatization of Superparamagnetic Nanoparticles", Bioconjugate Chem. 2007, 18, 1684-1690, Switzerland, 2007.
- [18] M. Köhler "Mikroreaktionstechnik als Instrumentarium für Nanotechnologie“, Lifis Online, ISSN 1864-6972, Germany, 2010.