

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA CHIMICA E DEI PROCESSI INDUSTRIALI

**Tesi di Laurea Magistrale in  
Ingegneria Chimica e dei Processi Industriali**

**ANALISI E VALUTAZIONI CALORIMETRICHE  
SU PROCESSI DI SINTESI PER LA PRODUZIONE  
DI PRINCIPI ATTIVI AD ATTIVITA' ANTIDEPRESSIVA**

*Relatore: Prof. Ing. Giuseppe Maschio*

*Correlatore: Dott. Mariano Stivanello (Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A.)*

*Laureando: FRANCESCO MASETTO*

ANNO ACCADEMICO 2013 – 2014



# Riassunto

Il progetto di questa tesi nasce dalla collaborazione tra il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova e la Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A., azienda situata a Padova che fa parte del Gruppo Lundbeck, leader internazionale in ambito farmaceutico con sede a Copenaghen.

La tesi si basa sulla valutazione calorimetrica di processi per la sintesi di principi attivi farmaceutici per cure antidepressive.

Lo studio è finalizzato all'analisi di sicurezza dei processi chimici. Sono stati studiati gli aspetti cinetici e termodinamici delle reazioni, verificando il rischio di fenomeni *runaway*, causati dalla perdita del controllo termico del reattore. Tali fenomeni possono provocare incidenti rilevanti per l'ambiente, ma anche per la salute dei lavoratori e degli abitanti delle zone limitrofe.

Nell'ambito di un sistema chimico, le situazioni di pericolo possono essere rappresentate da una reazione voluta che sfugge al controllo termico oppure dall'innescò di una decomposizione indesiderata. Entrambe le situazioni sono in qualche modo connesse alle caratteristiche intrinseche delle sostanze coinvolte, ovvero alla loro tendenza a reagire.

Le analisi calorimetriche consentono di affrontare questi studi in sicurezza, ottenendo dei validi risultati, grazie all'utilizzo di strumenti calorimetrici simili ai reattori industriali.



# Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 - Reazioni fuggitive nei processi industriali</b> .....	3
1.1 REAZIONI RUNAWAY .....	4
1.2 TEORIA DELL'ESPLOSIONE TERMICA .....	7
1.2.1 Teoria di Semenov; sistemi con temperatura uniforme .....	8
1.2.2 Teoria di Frank-Kamenetskii; sistemi con temperatura non uniforme .....	10
1.3 STATISTICHE SUGLI INCIDENTI PROVOCATI DA REAZIONI FUGGITIVE... ..	11
1.4 MISURE DI PROTEZIONE .....	13
1.4.1 Sistemi di venting .....	14
1.4.2 Sistemi di containment.....	16
1.4.3 Inibizione chimica.....	17
<b>CAPITOLO 2 - Aspetti riguardanti il rischio, i pericoli e la sicurezza</b> .....	19
2.1 PRINCIPI DI PROGETTAZIONE .....	19
2.2 IL RISCHIO IN CAMPO INDUSTRIALE .....	21
2.3 DEFINIZIONE DEL RISCHIO .....	22
2.4 DEFINIZIONE DEL RISCHIO RILEVANTE.....	23
2.5 GESTIONE DEI RISCHI.....	23
2.6 L'ANALISI DEL RISCHIO.....	25
2.6.1 Identificazione del rischio.....	26
2.6.2 Stima del rischio .....	26
2.6.3 Valutazione del rischio .....	26
2.7 SICUREZZA NELL'INDUSTRIA CHIMICA.....	27
2.7.1 Scenari runaway.....	28
2.7.2 Nuovi programmi di sicurezza.....	28
2.8 PERICOLOSITÀ INTRINSECA DELLE SOSTANZE.....	30
2.8.1 Infiammabilità.....	32
2.8.2 Esplosività.....	33

2.8.3 Gli esplosivi da polveri .....	33
2.8.4 Tossicità .....	34
2.8.5 Ecotossicità .....	35
<b>CAPITOLO 3 - Calorimetria di reazione per lo sviluppo dei processi chimici.....</b>	<b>37</b>
3.1 APPLICAZIONI GENERALI DELLA CALORIMETRIA .....	37
3.2 CENNI STORICI DELL'ANALISI CALORIMETRICA .....	38
3.3 DEFINIZIONE DEI PARAMETRI RILEVANTI IN ANALISI DEL RISCHIO .....	39
3.4 MODALITÀ OPERATIVE.....	41
3.4.1 Calorimetria isoterma .....	44
3.4.2 Calorimetria isoperibolica.....	44
3.4.3 Calorimetria adiabatica .....	44
3.4.4 Il fattore di inerzia termica $\Phi$ .....	45
3.5 CRITERI DI MISURA IN CALORIMETRIA .....	47
3.5.1 Flusso di calore .....	47
3.5.2 Bilancio di calore .....	47
3.5.3 Principio di Calvet .....	47
3.5.4 Principio della compensazione di calore .....	48
3.6 BILANCIO DI ENERGIA .....	48
<b>CAPITOLO 4 - Apparecchiature sperimentali .....</b>	<b>51</b>
4.1 CALORIMETRO A SCANSIONE DIFFERENZIALE (DSC).....	52
4.2 THERMAL SCREENING UNIT (TSU).....	56
4.3 CALORIMETRO DI REAZIONE RC1 .....	60
4.3.1 Bilancio di energia per RC1.....	65
4.3.2 Determinazione del coefficiente di scambio termico globale e del calore specifico .....	67
<b>CAPITOLO 5 - Antidepressivi triciclici.....</b>	<b>69</b>
5.1 LUNDBECK PHARMACEUTICALS ITALY S.P.A. (LUPI) .....	69
5.1.1. Breve storia dell'azienda .....	71
5.2 ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI .....	72
5.3 PROCESSO DI SINTESI DEI TRICICLICI .....	74
<b>CAPITOLO 6 - Parte sperimentale .....</b>	<b>79</b>

6.1 PREPARAZIONE DI DMPC FREE BASE (DMPC FB).....	79
6.1.1 Esperimento RC1 .....	80
6.1.2 Analisi DSC .....	81
6.2 SINTESI DELL'IMIPRAMINA .....	84
6.2.1 Esperimenti RC1.....	85
6.2.2 Analisi DSC .....	89
6.2.3 Analisi TSu .....	92
6.3 SEPARAZIONE DELL'IMIPRAMINA GREZZA.....	93
6.3.1 Esperimento RC1 .....	94
6.3.2 Analisi con DSC .....	96
6.4 PREPARAZIONE DELL'ETILCARBAMMATO.....	99
6.4.1 Esperimento RC1 .....	100
6.4.2 Analisi DSC .....	102
6.5 IDROLISI DELL'ETILCARBAMMATO.....	105
6.5.1 Esperimento RC1 .....	105
6.5.2 Analisi DSC .....	108
6.6 SALIFICAZIONE DELLA DESIPRAMINA.....	112
6.6.1 Esperimento RC1 .....	112
6.6.2 Analisi DSC .....	113
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>119</b>
<b>NOMENCLATURA.....</b>	<b>121</b>
<b>APPENDICE 1.....</b>	<b>123</b>
<b>APPENDICE 2.....</b>	<b>125</b>
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....</b>	<b>127</b>



# Introduzione

L'indagine storica insegna che una delle cause più ricorrenti, alla base di molti incidenti industriali relativi alla conduzione dei processi chimici, è la mancata o incompleta conoscenza dei fenomeni coinvolti nel corso delle reazioni e delle grandezze ad essi correlati. Ciò si collega all'importanza dell'analisi del rischio nell'industria di processo, che fornisce consapevolezza sui pericoli associati ad una reazione o ad un'operazione condotta in un processo chimico, con l'obiettivo di garantire la sicurezza dell'impianto.

Il tema centrale della tesi riguarda appunto la stabilità dei processi e la valutazione del rischio di fenomeni *runaway*.

Uno dei principali pericoli nell'industria chimica deriva dalla considerevole energia latente contenuta nelle sostanze e nei processi condotti che, in alcuni casi, può essere rilasciata in quantità e con velocità troppo elevate per essere assorbita dall'ambiente circostante. L'energia in gioco in una reazione chimica viene solitamente liberata come calore. Nell'ambito di un sistema chimico, le situazioni di pericolo possono essere rappresentate da una reazione voluta che sfugge al controllo termico oppure dall'innescarsi di una decomposizione indesiderata.

Nelle industrie farmaceutiche e di chimica fine vengono spesso condotte reazioni estremamente rapide ed altamente esotermiche che conducono alla formazione di sostanze più o meno termicamente stabili. Da reazioni di questo tipo vi è la possibilità che si innescino fenomeni fuggitivi con corrispondente perdita del controllo di temperatura del reattore, e da cui possono conseguire esplosioni termiche con effetti tragici.

Per evitare il rischio di tali incidenti è fondamentale eseguire studi calorimetrici accurati, riproducendo in laboratorio le reazioni e le operazioni di un processo e osservando quanto avviene all'interno del reattore. Da questi studi è possibile capire quali siano le fasi più critiche di un processo, quantificandone i pericoli e valutando le condizioni operative più idonee per gestire l'impianto in sicurezza.

La tesi è sviluppata sulla base di queste tematiche, con l'obiettivo di analizzare i processi di sintesi di principi attivi tricyclici della Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A.

Il primo capitolo introduce quindi la definizione di reazione fuggitiva spiegando i motivi e i modi con cui questa si verifica. Si descrivono le principali teorie che sono alla base del loro studio e i metodi maggiormente usati nell'industria come mitigazione delle situazioni di emergenza.

Nel secondo capitolo si spiega il ruolo dell'analisi del rischio in campo industriale e si forniscono le linee guida per gestire i rischi al fine di garantire la sicurezza negli impianti.

Il terzo capitolo contiene la trattazione dei principi della calorimetria di reazione e vengono commentate le varie modalità operative con cui si possono effettuare le analisi calorimetriche.

Nel quarto capitolo si passa a descrivere le apparecchiature utilizzate nello studio sperimentale, ovvero DSC, TSu e il calorimetro di reazione RC1. Vengono elencate le caratteristiche tecniche di ognuno di questi strumenti e spiegato il principio di funzionamento. Gli ultimi due capitoli sono dedicati alla parte sperimentale della tesi. Nella quinta sezione si fa una breve presentazione della Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A., elencando le capacità dei propri impianti. Vengono poi introdotti gli antidepressivi triciclici e si mostra il meccanismo di reazione che porta alla sintesi di essi. I processi posti a valutazione calorimetrica riguardano la sintesi dell'Imipramina e della Desipramina

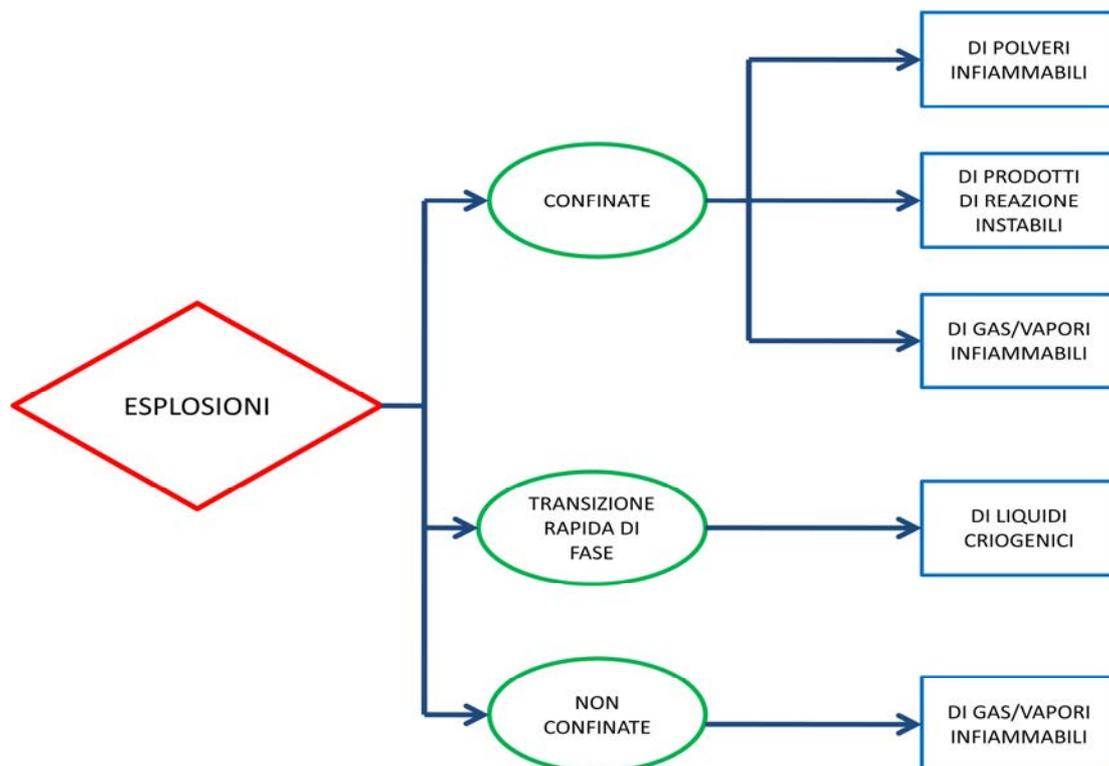
Infine nel sesto capitolo si riportano i risultati degli esperimenti svolti. Sono mostrati i dati e i grafici ottenuti col calorimetro di reazione RC1, utilizzato per riprodurre l'intero processo di sintesi dei due principi attivi. Questi risultati sono accompagnati dai grafici ottenuti con DSC o TSu, utili per testare la stabilità termica delle sostanze.

# Capitolo 1

## Reazioni fuggitive nei processi industriali

L'industria chimica, soprattutto quella della chimica fine e delle specialità, richiede sovente l'utilizzo di sostanze molto reattive o tossiche oltre che di liquidi, vapori, gas e polveri infiammabili. In tali lavorazioni, sono coinvolte anche operazioni come stoccaggio di materie prime, trasporto di sostanze, isolamento di prodotti, formulazioni varie, che possono esporre l'uomo e l'ambiente a rischi di incidenti particolarmente gravi. Solitamente tali incidenti derivano dal fatto che si sviluppa una grande quantità di energia in tempi molto brevi ed in spazi ristretti, in grado di generare un'onda di pressione che si propaga nello spazio circostante, ovvero provocando un'esplosione.

In Figura 1.1 sono mostrati i principali tipi di esplosioni accidentali che possono accadere nell'industria chimica.



**Figura1.1.** *Esplosioni accidentali nell'industria chimica.*

Nei processi industriali le operazioni, reazioni e processi vengono svolti in modo da evitare questi incidenti. In talune occasioni si sono però verificati incendi o esplosioni con conseguenze anche molto gravi. Il controllo delle operazioni e delle reazioni unitamente ad un'approfondita consapevolezza dei pericoli è quindi un aspetto essenziale della produzione chimica.

Per migliorare la sicurezza di un processo chimico è innanzitutto necessario individuare i pericoli potenziali in modo sistematico, stabilirne la probabilità di accadimento e valutare per ciascun evento incidentale le possibili conseguenze. Infine è di fondamentale importanza assicurare le opportune precauzioni per minimizzare il rischio di incidenti. Lo sviluppo e l'ottimizzazione di un processo devono necessariamente includere queste attività. Pertanto, sia i chimici dello sviluppo che gli ingegneri progettisti devono possedere un'appropriata esperienza e conoscenza dei problemi. Sono richiesti dati realistici e informazioni complete per valutare i pericoli rispetto alla probabilità dell'evento e all'entità delle conseguenze.

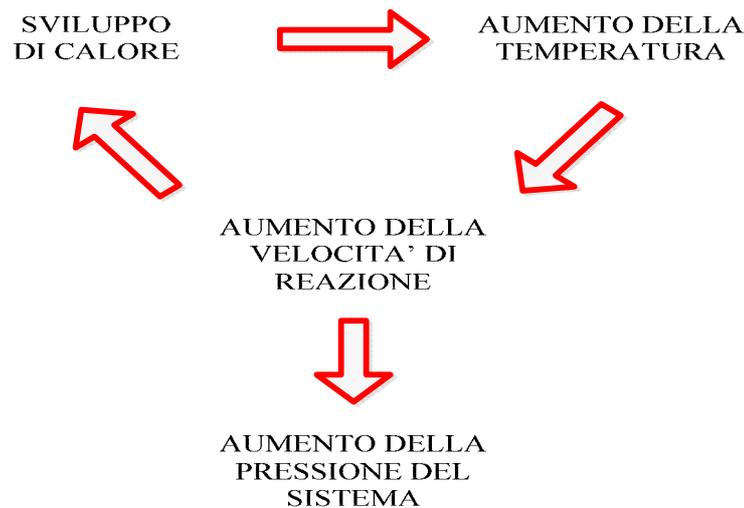
## 1.1 Reazioni runaway

Le reazioni fuggitive o *runaway*, sono la conseguenza della perdita di controllo della temperatura di un reattore. Questo fenomeno è anche definito come esplosione termica e comporta un innalzamento della velocità di reazione, nonché il possibile raggiungimento della temperatura di inizio di reazioni secondarie di decomposizione, che possono provocare un aumento di pressione violento e la formazione di sostanze altamente tossiche.

A differenza dalle combustioni esplosive in cui l'energia viene rilasciata con rapidità, nelle esplosioni termiche esiste un periodo di induzione dovuto al processo di autoriscaldamento, ma non per questo le reazioni fuggitive comportano minori problemi di sicurezza.

Questo tipo di reazioni sono dunque caratterizzate da un progressivo aumento della velocità di generazione del calore con conseguente aumento di temperatura e pressione. Se nel sistema si verifica che la velocità di smaltimento è minore alla velocità di liberazione del calore, allora la massa di reazione si surriscalda in modo indesiderato con una crescita della temperatura che diventa esponenziale nel tempo, e conseguente perdita di controllo della reazione. La correlazione tra la temperatura e la velocità di reazione fa sì che l'aumento dell'una comporti la crescita esponenziale dell'altra (secondo la Legge di Arrhenius), e dunque il calore accumulato nel tempo diventa sempre maggiore fino ad una possibile perdita di controllo della reazione stessa. L'aumento di pressione associato normalmente è da attribuirsi o alla tensione di vapore o alla formazione di sottoprodotti gassosi da reazioni di decomposizione, ovvero dalla loro quantità e dal  $\Delta H$  di decomposizione.

Il meccanismo con cui le reazioni *runaway* si sviluppano è schematizzato in Figura 1.2.



**Figura 1.2.** *Meccanismo delle reazioni runaway.*

Quando il sistema di refrigerazione non è in grado di asportare interamente il calore prodotto da una reazione esotermica, la temperatura del sistema aumenta. Poiché la velocità di reazione aumenta all'aumentare della temperatura si produce un meccanismo a spirale, come mostra la Figura 1.2. Inoltre, per effetto dell'aumento della temperatura si possono sviluppare vapori o prodotti gassosi con aumento della pressione nel sistema chiuso.

Una reazione esotermica può quindi divenire fuggitiva quando la velocità di produzione del calore supera la capacità di raffreddamento del sistema. Non sempre è la reazione voluta che di per sé costituisce il pericolo principale, ma piuttosto l'eventuale successiva decomposizione indesiderata del prodotto ottenuto, o di un intermedio, come rappresentato in Figura 1.3.

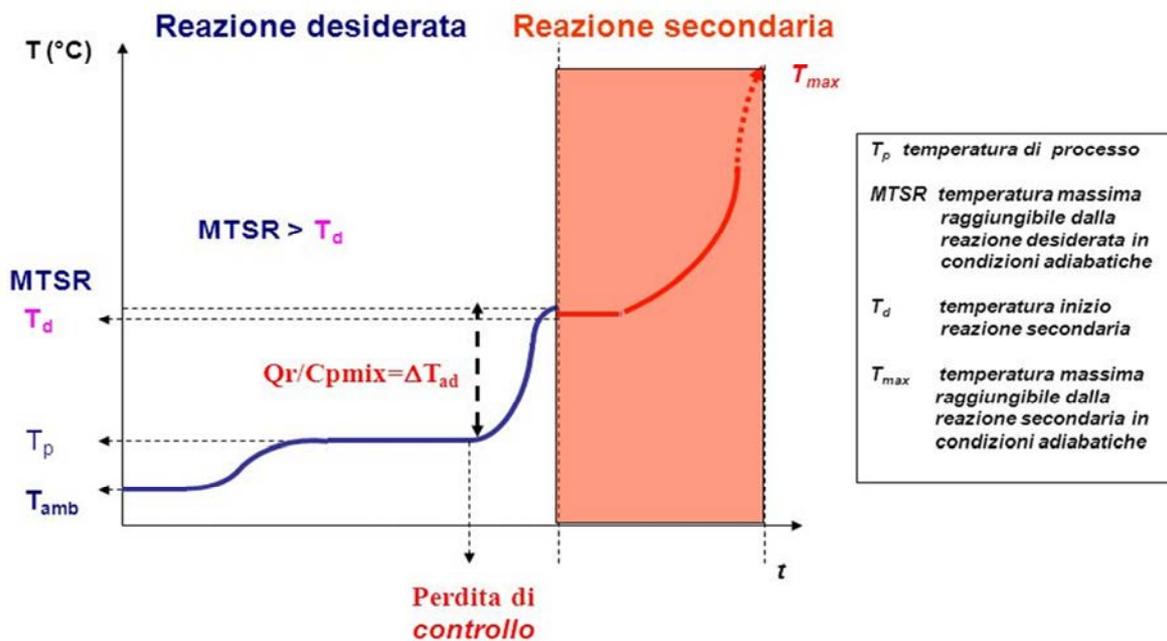


Figura 1.3. Scenario tipico di una reazione fuggitiva.

Le cause delle reazioni fuggitive possono essere molteplici. Quelle principali sono elencate in Figura 1.4. Tra le varie cause, quelle più comuni sono:

- una valutazione errata della cinetica;
- un'eccessiva velocità di alimentazione dei reagenti;
- un'agitazione inadeguata;
- errato dimensionamento del sistema di scambio termico;
- la presenza di impurezze che portano all'accumulo di sostanze estranee nel processo.

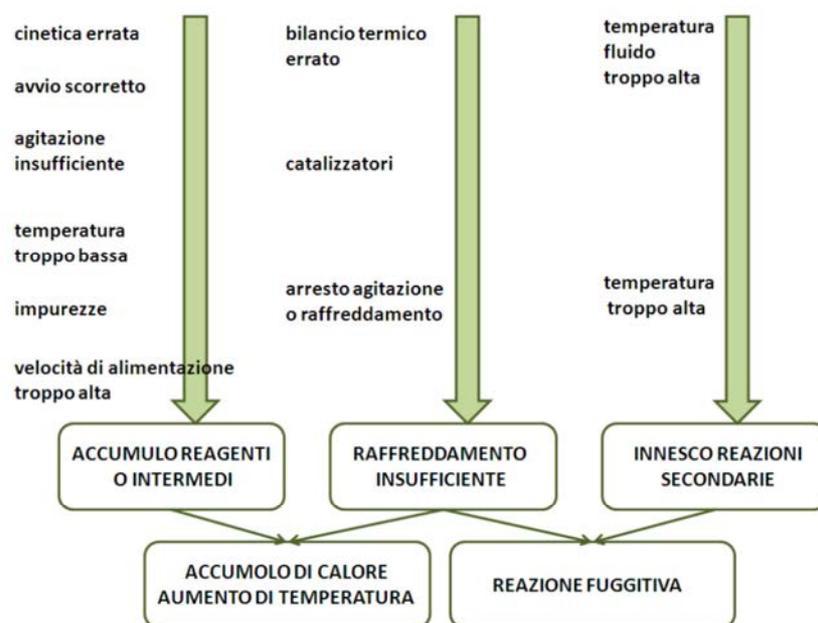


Figura 1.4. Principali cause di reazioni fuggitive.

Nel 2001 la U.S. Chemical Safety and Hazard Investigation Board ha redatto un rapporto su 127 incidenti accaduti negli Stati Uniti tra il 1980 e il 2001; ne è risultato che ben il 35% di questi è stato provocato da reazioni fuggitive. Per questo è di estrema importanza comprenderne le dinamiche per riuscire a prevenirle.

## 1.2 Teoria dell'esplosione termica

Come detto precedentemente, le reazioni fuggitive sono causate da un'incapacità del sistema nella rimozione del calore generato. Lo studio del bilancio energetico sul reattore è perciò di primario interesse per capire le dinamiche di generazione e smaltimento del calore.

La teoria dell'esplosione termica ha lo scopo di capire quali fattori possono essere causa di un'esplosione, se questa effettivamente si verificherà, predire la distribuzione della temperatura della massa reagente allo stato stazionario, determinare i profili di temperatura nel tempo in transitorio e determinare il corso degli eventi quando non è possibile lo stato stazionario.

I modelli matematici principali alla base della teoria dell'esplosione termica sono quelli di Semenov (1928) e Frank-Kamenetskii (1947). Il primo assume una distribuzione uniforme della temperatura nella massa reagente, ovvero un autoriscaldamento omogeneo, in cui la resistenza alla trasmissione del calore è solamente dovuta dalle pareti del sistema. Il secondo modello considera un autoriscaldamento non omogeneo, in cui la trasmissione del calore dipende dalla conducibilità. In Figura 1.5 è schematicamente mostrato l'andamento della temperatura secondo i due modelli.

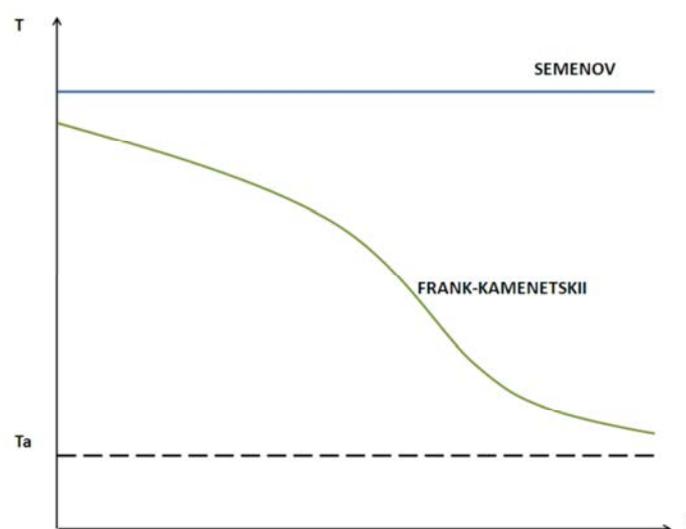


Figura 1.5. Profili di temperatura secondo i modelli di Semenov e Frank-Kamenetskii.

La teoria di Semenov si adatta bene ai sistemi gassosi o liquidi soggetti ad autoriscaldamento in regime fortemente turbolento, o anche solidi in piccole particelle sospesi in un fluido in regime turbolento, come accade in sezioni dei reattori con flusso a pistone o nei reattori agitati.

Il modello Frank-Kamenetskii si usa invece per descrivere sistemi in moto non turbolento, come ad esempio reagenti liquidi, gassosi, solidi e sospensioni di solidi in reattori non agitati soggetti ad autoriscaldamento.

Nel caso della teoria di Semenov, le equazioni di bilancio termico sono molto semplici e quindi facilmente risolvibili. Al contrario nella teoria di Frank-Kamenetskii diventano piuttosto complicate, dato che non fa uso di un'unica temperatura per la descrizione del nostro fenomeno, ma di profili di temperatura in dipendenza delle coordinate spaziali.

Nei prossimi paragrafi si vedranno brevemente le due teorie con le loro implicazioni.

### 1.2.1 Teoria di Semenov; sistemi con temperatura uniforme

Si consideri una reazione esotermica di ordine pseudo-zero in un reattore incamiciato.

La velocità di produzione del calore è funzione esponenziale della temperatura e vale:

$$\left(\frac{dQ}{dt}\right)_{prod} = V \cdot \Delta H_{reaz} \cdot r = V \cdot \Delta H_{reaz} \cdot A e^{-\frac{E_{ATT}}{RT}} \quad (1.1)$$

dove  $V$  è il volume reagente,  $\Delta H_{reaz}$  è il calore di reazione e  $r$  è la velocità di reazione espressa secondo l'equazione di Arrhenius, i cui termini sono il fattore pre-esponenziale  $A$ , l'energia di attivazione  $E_{ATT}$ , la temperatura  $T$  e la costante universale dei gas  $R$ .

La velocità di smaltimento del calore verso l'ambiente invece aumenta in modo lineare all'aumentare della temperatura e si esprime con la seguente equazione:

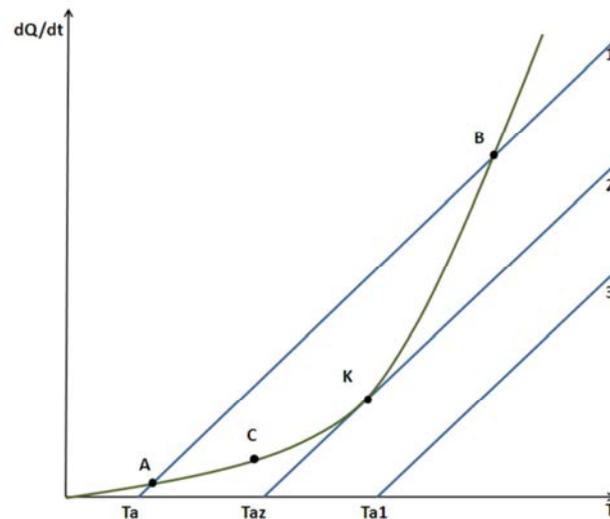
$$\left(\frac{dQ}{dt}\right)_{sm} = U \cdot S \cdot (T - T_A) \quad (1.2)$$

nella quale  $U$  è il coefficiente globale di scambio termico,  $S$  la superficie di scambio,  $T$  la temperatura della massa reagente e  $T_A$  quella del fluido refrigerante (o dell'ambiente esterno).

Il criterio che stabilisce il comportamento fuggitivo si ha quando:

$$\left(\frac{dQ}{dt}\right)_{prod} > \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{sm} \quad (1.3)$$

ovvero quando il calore generato è maggiore di quello che il sistema è in grado di rimuovere. In Figura 1.6 sono mostrati gli andamenti delle velocità di produzione e smaltimento del calore contro la temperatura  $T$ .

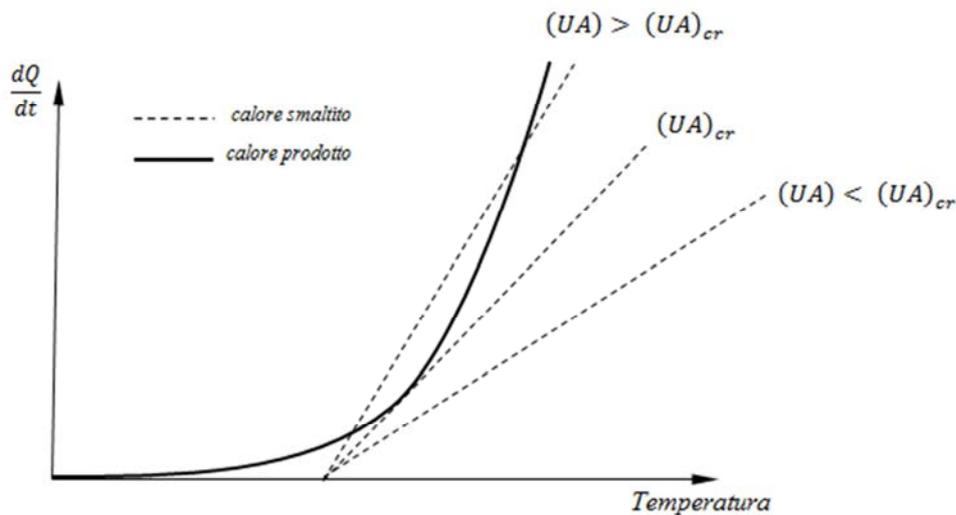


**Figura 1.6.** Profili di temperatura secondo il modello di Semenov: in verde è segnata la velocità di produzione del calore, in blu quella di smaltimento.

Dalla Figura 1.6 è possibile notare il verificarsi di tre differenti situazioni:

- **Caso 1:** La temperatura del fluido refrigerante è  $T_a$ . In queste condizioni esistono due punti di equilibrio in cui il calore sviluppato eguaglia quello rimosso (A, B), tuttavia solo uno dei due delinea una condizione sicura. Il punto B infatti non è stabile e minimi aumenti di temperatura comporterebbero l'innescò di una reazione fuggitiva. Al contrario il punto A risulta stabile in quanto un aumento della temperatura verrebbe bilanciato immediatamente dal maggior calore smaltito e viceversa una diminuzione verrebbe bilanciata dal maggior calore prodotto, riportando in ogni caso il sistema alla temperatura iniziale.
- **Caso 2:** La temperatura del fluido refrigerante è  $T_{az}$ . Queste condizioni rappresentano un esatto punto critico; il calore sviluppato eguaglia quello scambiato, tuttavia si tratta di un equilibrio instabile dato che un minimo aumento di temperatura della massa reagente comporta un aumento della produzione di calore secondo l'equazione (1.1), e perciò l'innescò di reazione fuggitiva che porta ad una condizione non più gestibile. La temperatura  $T_{az}$  è un dato molto importante in quanto rappresenta la più alta temperatura di raffreddamento impiegabile per non incorrere in una reazione fuggitiva.
- **Caso 3:** La temperatura del fluido refrigerante è  $T_{a1}$ ; in questo caso il calore sviluppato dalla reazione è sempre superiore a quello scambiato alla camicia, indipendentemente dalla temperatura del sistema reagente. Ciò significa che non si è in grado di controllare lo scambio termico della reazione. La temperatura continuerà ad aumentare e si innescherà una reazione fuggitiva.

Oltre alla temperatura del refrigerante è importante considerare anche il coefficiente globale di scambio termico, che permette di variare la pendenza della retta del calore smaltito, come si nota nella Figura 1.7. Le considerazioni sono le stesse del caso precedente.



**Figura 1.7.** Influenza del coefficiente globale di scambio termico sul bilancio di energia per un reattore perfettamente miscelato "batch".

Riassumendo, incrementare la temperatura del refrigerante significa traslare la retta della rimozione del calore verso destra, ed esiste una temperatura critica di alimentazione del refrigerante da non superare per evitare l'innescarsi di una reazione fuggitiva.

Diminuire il coefficiente di scambio termico ( $U \cdot A$ ) significa diminuire la pendenza della retta (a parità di temperatura del refrigerante). Un coefficiente di scambio troppo basso può portare al valore critico.

### 1.2.2 Teoria di Frank-Kamenetskii; sistemi con temperatura non uniforme

A differenza del modello di Semenov, in cui il profilo di temperatura all'interno del reattore è piatto (come in un liquido perfettamente agitato), nel modello di Frank-Kamenetskii si ipotizza una certa resistenza al trasporto di calore all'interno della massa reagente. Ciò implica che si crei un gradiente di temperatura, la quale sarà massima al centro del reattore e uguale a quella del fluido di raffreddamento a contatto con la superficie di scambio termico. La resistenza al trasporto di calore perciò si annulla in corrispondenza delle pareti del circuito di raffreddamento, che si trovano alla stessa temperatura dell'ambiente esterno, ed il profilo di temperatura assume una forma curva.

In base a tali ipotesi, il modello sembra più adatto per descrivere il trasporto di calore per conduzione termica all'interno di un solido o in un liquido molto viscoso, oppure per rappresentare la situazione più critica che può accadere all'interno di un reattore in caso di fermata dell'agitatore. Rispetto alla teoria di Semenov, inoltre, occorre considerare un parametro ulteriore, cioè le dimensioni del corpo (per esempio per un reattore batch di forma cilindrica il suo raggio) e il valore raggiunto dalla temperatura nel punto più lontano dalla superficie di scambio termico, cioè al centro del reattore.

Come si può quindi intendere, in questo caso la temperatura che permette di descrivere il sistema reagente non è più una soltanto, ma è funzione delle coordinate spaziali. Proprio per questo motivo definire i limiti di sicurezza diventa più complicato rispetto al modello precedente.

Sono però possibili delle approssimazioni se la geometria della massa reagente presenta qualche tipo di simmetria (lastra piana infinita, sfera, cilindro), considerando la distribuzione come dipendente da una sola coordinata spaziale.

L'approccio classico è basato sulla definizione del parametro di Frank-Kamenetskii:

$$\delta = \frac{r_{prodQ}(T_a)}{r_{smQ}(T_0 - T_a)} \quad (1.4)$$

definito come il rapporto tra la velocità di produzione del calore in un dato volume di reagente a temperatura  $T_a$  e la velocità di smaltimento del calore per una determinata differenza di temperatura, dove  $T_0$  è la temperatura del centro di massa e  $T_a$  quella ambiente.

Si avrà l'esplosione termica per ogni valore di  $\delta$  tale che:

$$\delta > \delta_{CR} \quad (1.5)$$

ossia ogni qualvolta venga superata la condizione critica ( $\delta_{CR}$ ).

Il parametro cambia in base alla forma, alle dimensioni e alle condizioni del contorno del materiale, e consente di estrapolare per una data sostanza la temperatura di decomposizione. In caso di distribuzione stazionaria della temperatura entro una massa reagente e assumendo una cinetica di pseudo ordine zero, l'equazione per la condizione critica diventa:

$$\ln\left(\frac{\delta_{CR} \cdot T_d^2}{r^2}\right) = \ln\left(\frac{-\Delta H_{reaz} \cdot \rho \cdot E_{ATT} \cdot A}{\beta \cdot R}\right) - \frac{E_{ATT}}{R \cdot T_d} \quad (1.6)$$

nella quale  $T_d$  è la temperatura di decomposizione,  $r$  il raggio,  $\rho$  la densità,  $\beta$  la conducibilità termica ed  $A$ ,  $E_{ATT}$ ,  $R$  i parametri dell'equazione di Arrhenius.

Riportando in un grafico il primo termine dell'equazione contro  $1/T_d$  per una certa sostanza esaminata in diversi recipienti si può estrapolare il valore di  $T_d$  per masse differenti di sostanza.

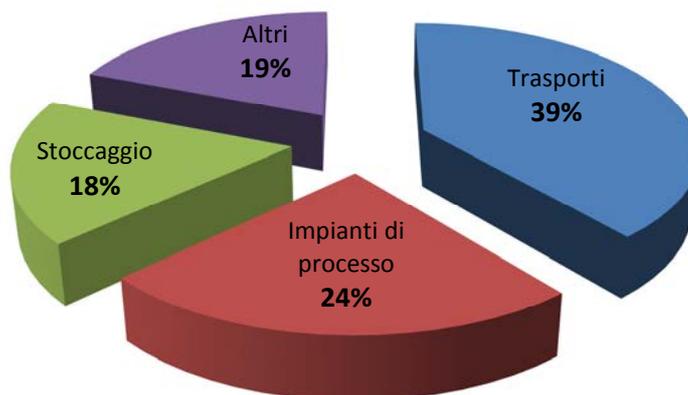
Sperimentalmente si considerano condizioni di sicurezza quelle in cui una reazione esotermica genera un aumento della temperatura della massa reagente di al più 10°C al di sopra di quello del fluido refrigerante.

### 1.3 Statistiche sugli incidenti provocati da reazioni fuggitive

Nel corso degli anni molti studiosi hanno analizzato numerosi incidenti causati da reazioni fuggitive al fine di comprenderli e prevenirli. Tali incidenti sono stati catalogati in base a

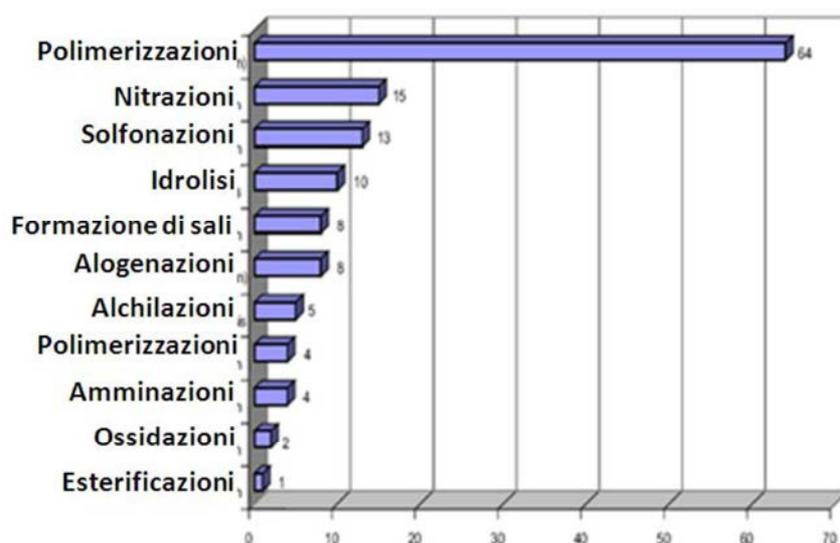
diversi metodi di classificazione a seconda della tipologia dei prodotti coinvolti, delle reazioni desiderate, di quelle secondarie e delle operazioni eseguite.

Vilchez, Sevilla, Montiel e Casal hanno studiato un totale di 5325 incidenti riguardanti le sostanze chimiche, tratti dalla banca dati MHIDAS, coprendo un arco temporale piuttosto ampio del secolo scorso fino a Luglio del 1992. I risultati in Figura 1.8 mostrano le percentuali di incidenti che coinvolgono i trasporti, gli impianti di processo e di stoccaggio.



**Figura 1.8.** Distribuzione degli incidenti inerenti alle sostanze chimiche in funzione del settore.

Per quanto riguarda gli incidenti causati da reazioni fuggitive in Figura 1.9 è riportata una classificazione effettuata da Nolan e Barton (1987). I risultati hanno evidenziato che su 134 incidenti accaduti in UK tra il 1962 e il 1987, il maggior numero sono imputabili a processi di polimerizzazioni, nitrazioni e solfonazioni.



**Figura 1.9.** Classificazione degli incidenti in base al tipo di reazione.

Come già accennato all'inizio di questo capitolo vi sono alcune particolari cause che portano all'innesco di una reazione fuggitiva. Più in particolare sempre Nolan e Bartor nella loro analisi hanno trovato queste cause con la loro rispettiva incidenza:

1. Il 22% degli incidenti sono stati provocati da un errato controllo della temperatura, ad esempio per un errato utilizzo o posizionamento della sonda, un guasto nel sistema di controllo della pressione di vapore o della temperatura.
2. Il 21% degli incidenti sono stati determinati dall'insufficiente conoscenza della chimica e termochimica del processo, inadeguata valutazione del calore di reazione, presenza di sottoprodotti instabili, autocatalisi non considerate, cambiamento di fase del prodotto.
3. Il 17% degli incidenti nascono da un errato caricamento dei reagenti nel reattore (solitamente un sovraccarico), da una velocità di alimentazione troppo veloce o troppo lenta, da una sequenza di aggiunta errata, da un'aggiunta di reagenti secondari estranei.
4. Il 15% degli incidenti si sono verificati in seguito a operazioni di manutenzione.
5. Il 10% degli incidenti sono connessi a problemi nel sistema di agitazione che in alcuni casi è risultato insufficiente, o guasto, o fermo per via della mancanza di corrente o per un errore dell'operatore.
6. L'8% degli incidenti sono attribuibili alla qualità dei reagenti utilizzati, ovvero alla presenza di impurezze e variazione nelle specifiche.
7. Il restante 7% è stato provocato da cause varie come l'inosservanza delle procedure operative o la deviazione dalle stesse.

Con ciò emerge che al fine di evitare condizioni che possono portare a un'esplosione termica è necessario avere una completa conoscenza della chimica e della termochimica della reazione desiderata e di possibili reazioni collaterali, oltre che delle caratteristiche sulla stabilità termica e sulle proprietà dei reagenti, degli intermedi e dei prodotti.

In conclusione si può affermare che oltre alle conseguenze dal punto di vista ambientale e della salute, bisogna anche considerare gli enormi effetti economici e di perdita di immagine che un incidente industriale provoca. Quindi la prevenzione degli incidenti deve essere l'obiettivo primario che un'industria si deve porre, apprendendo dagli errori passati e sfruttando al meglio le nuove tecnologie in campo della prevenzione e della mitigazione del rischio.

## 1.4 Misure di protezione

Le reazioni fuggitive sono sostanzialmente caratterizzate dalla tendenza all'autoriscaldamento, dunque il monitoraggio della temperatura in diversi punti all'interno del reattore serve a controllare l'insorgenza di gradienti anomali. Anche la misura di pressione è fondamentale in quanto la formazione di vapori e gas può portare al cedimento strutturale dell'apparecchiatura.

Essendo le cause scatenanti svariate, non è possibile ricorrere ad una procedura standard valida per ogni processo. Tuttavia è possibile fare delle considerazioni di carattere generale per focalizzare gli aspetti più importanti.

Per garantire elevati standard di sicurezza un primo approccio consiste nel condurre in maniera discontinua i processi industriali esotermici, in modo da isolare facilmente le diverse unità in caso di situazioni di pericolo.

Per ogni reattore esiste un intervallo di lavoro e un limite massimo per il rilascio del calore che dipendono dalle dimensioni, dai coefficienti di trasmissione del calore e dalle caratteristiche del fluido di raffreddamento.

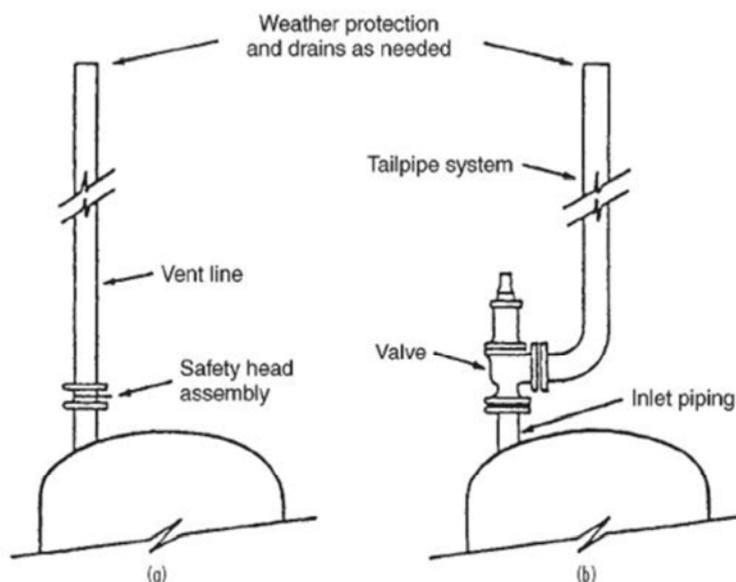
Un altro fattore di notevole importanza sono le proprietà fisiche della massa reagente. Se durante una reazione aumenta infatti la viscosità del sistema, o si formano dei depositi sulle pareti, la capacità di raffreddamento può essere notevolmente ridotta. In questo caso semplici precauzioni come l'analisi di campioni di reagenti può essere fondamentale per ridurre la possibilità di incidenti. Le misure di emergenza usate in caso di reazioni fuggitive sono principalmente il raffreddamento con ghiaccio, lo scarico del contenuto del reattore in un altro vessel riempito di fluidi freddi, l'introduzione di diluenti freddi che arrestano o rallentano la reazione, dischi di rottura, sistemi di venting ed utilizzo di inibitori e ritardanti chimici. Queste sono tutte misure aggiuntive ai sistemi di misura e controllo in quanto questi ultimi, da soli, non sempre risultano sufficienti a contenere un fenomeno fuggitivo.

Di seguito verranno brevemente illustrate le soluzioni per il venting, il containment e l'inibizione chimica.

#### ***1.4.1 Sistemi di venting***

Il venting è una misura di sicurezza che consiste nello sfiatare dal reattore il gas sviluppato dalla reazione attraverso condotti opportunamente dimensionati, in modo da proteggere gli impianti dalla sovrappressione. Questi gas vengono perciò scaricati in atmosfera o in vessel appositi per il loro contenimento o mandati a bruciare in torce.

La protezione dell'impianto è assicurata dunque dalla presenza di dischi di rottura, valvole di sicurezza, pannelli contenitivi ed altro. L'apertura di questi dispositivi deve essere tarata in modo tale da permettere lo sfiato del reattore prima di raggiungere pressioni pericolose per le strutture dell'impianto. In Figura 1.10 è mostrato un classico sistema di venting.



**Figura 1.10.** Tipici sistemi di venting con disco di rottura (a) o valvola di sicurezza (b).

Una sezione di venting correttamente dimensionata deve riuscire a contenere la pressione massima causata dall'esplosione termica. Risulta chiaro che i sistemi di venting devono essere perfettamente dimensionati per resistere alle sovrappressioni che si sviluppano in seguito al passaggio del gas.

Un sistema mal-dimensionato rischia di cedere e quindi di non poter assolvere alla sua funzione di protezione.

Inoltre è di fondamentale importanza capire se è possibile effettuare direttamente il rilascio della sostanza in atmosfera o meno, dato che molte sostanze potrebbero avere caratteristiche infiammabili, tossiche o corrosive, e quindi può essere necessario dover contenere queste correnti gassose.

Dal punto di vista ingegneristico non esistono delle procedure di dimensionamento affidabili; alcuni gruppi, come il DIERS (Design Institute for Emergency Relief) cercano di implementare e aggiornare delle metodologie per la progettazione di sistemi di emergenza in caso di reazioni runaway. Un'indagine ha messo in luce che la maggior parte degli incidenti dovuti a sovrappressioni sono causati proprio dall'inadeguato dimensionamento dei condotti di venting e da un'errata scelta del tipo di sistema, spesso pensato per un sistema monofasico. La commissione DIERS ha cercato di dare indicazioni precise sugli scarichi bifasici individuando diversi sistemi di trattamento come camini di sfiato, separatori di fase, vessel di raffreddamento, scrubbers, usati spesso in cascata per aumentarne l'efficienza.

I camini servono semplicemente a rilasciare la corrente in zone alte dell'atmosfera, in modo da disperdere l'emissione e non avere concentrazioni pericolose in prossimità del suolo. Ovviamente questo sistema può essere usato da solo nell'unico caso in cui la corrente non sia

tossica né infiammabile, altrimenti il camino diventa l'ultimo passaggio dopo una serie di trattamenti.

I separatori di fase sono generalmente basati sulla forza di gravità o su quella centrifuga.

Nel primo caso si parla di *flash*; la corrente bifasica entra in un serbatoio a pressione minore rispetto a quello della condotta, in cui le gocce di liquido precipitano e si accumulano nella parte inferiore, mentre la fase gassosa viene allontanata dalla parte superiore del serbatoio.

Alla seconda tipologia appartengono i cicloni, che sfruttano la forza centrifuga. Questi sono molto più efficienti e meno ingombranti anche se più costosi e adatti a trattare grandi portate ad alte velocità d'ingresso. Entrambi i metodi descritti sono adatti a separare gocce di liquido di grosse dimensioni.

Esistono anche vessel di raffreddamento che hanno sempre lo scopo di separare due fasi. In questi la corrente di venting viene dispersa in un fluido freddo che ha il compito di arrestare eventuali fenomeni fuggitivi. In uscita da questi vessel si avranno i soli vapori incondensabili, che andranno verso un camino o una torcia.

Possono essere utilizzati anche gli scrubber, i quali sono torri di lavaggio necessari nel trattamento di correnti gassose con dispersioni di liquido di piccole dimensioni o anche polveri e microinquinanti, non altrimenti separabili. In coda allo scrubber solitamente viene posto un bruciatore (torcia o inceneritore) per disintegrare termicamente anche le gocce più piccole o residui non trattiene prima. La funzione delle torce è quella di distruggere completamente le impurezze e sostanze pericolose.

#### 1.4.2 Sistemi di containment

Il contenimento è un sistema di mitigazione passivo, utilizzato unicamente per contenere gli aumenti di pressione usufruendo delle pareti del reattore stesso.

Tutto si basa dunque sulla progettazione del reattore; le pareti sono costruite in modo da poter operare nel range di pressione e temperatura massime sviluppabili dai reagenti.

E' quindi evidente che il design dei sistemi di containment richieda una profonda conoscenza della termodinamica del processo, dell'incremento di temperatura e pressione e della liberazione di gas dalla massa reagente.

Nella pratica il reattore viene dimensionato per sopportare una pressione tra le sette e le dieci volte maggiore di quella normale di esercizio.

Quando però l'aumento di pressione del sistema è tale da rendere tecnologicamente ed economicamente svantaggiosa la realizzazione di un reattore adatto (per via degli elevati spessori richiesti alle pareti), è possibile pensare di associare al containment un sistema di venting o di posizionare il reattore stesso all'interno di un bunker, o ancora di rinforzarne le pareti con involucri di acciaio o cemento.

Uno sviluppo molto interessante di questo sistema è rappresentato dal *total containment vessel* in cui la fase gassosa sviluppata in eccesso nel reattore viene scaricata in un grande contenitore chiuso ad esso collegato.

Va prestata particolare attenzione al dimensionamento di apparecchiature in serie, ove non basta solamente considerare la pressione massima che può svilupparsi all'interno del singolo reattore, in quanto le sezioni dell'intero sistema sono caratterizzate da un effetto sinergico. Il modo migliore per evitare il propagarsi di condizioni pericolose tra parti connesse dell'impianto, è quello di riuscire ad isolare adeguatamente le singole apparecchiature.

### 1.4.3 Inibizione chimica

L'utilizzo di inibitori per il controllo di situazioni fuggitive è ancora poco diffuso per via della complessità e della pericolosità in ambito sperimentale.

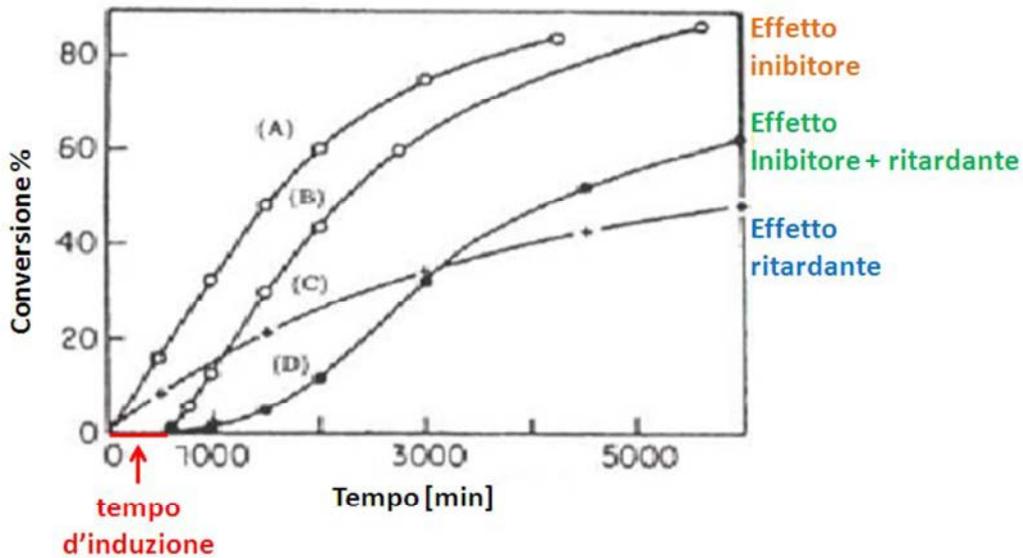
Il metodo dell'inibizione chimica consiste nell'iniezione, durante le primissime fasi di sviluppo del fenomeno runaway, di piccole quantità di una particolare sostanza all'interno del reattore. Tale sostanza può interferire con la reazione in due modi: come ritardante, abbassandone la velocità, o come inibitore, bloccandola completamente. Un sistema di inibizione viene utilizzato a seconda del meccanismo di reazione e si adatta teoricamente a tutti quei processi che, nelle fasi iniziali, coinvolgono radicali liberi.

Tuttavia, l'utilizzo di inibitori per il controllo di situazioni fuggitive è ancora poco diffuso in quanto vengono riscontrate notevoli difficoltà nella conduzione di prove sperimentali.

In questo tipo di tecnica è molto importante riuscire a mescolare velocemente e nel modo più omogeneo possibile reagente e sostanza inibitrice, in uno stadio ancora precoce della reazione fuggitiva; è evidente come a questo scopo l'agitazione sia il parametro chiave. Se inadeguata, in qualche punto la temperatura della massa reagente cresce in modo anomalo, provocando un aumento di pressione dove i reagenti non sono stati attaccati dall'inibitore. Un problema correlato è dunque il posizionamento dell'iniettore all'interno del reattore e soprattutto la scelta di un metodo affidabile ed efficace per la rivelazione precoce dell'inizio del fenomeno runaway.

A livello chimico interessa il meccanismo con cui la sostanza introdotta nel sistema reagente agisce su di esso. Gli inibitori sono sostanze che mostrano un'alta reattività nei confronti dei radicali, e si legano ad essi formando sostanze stabili che perciò bloccano il decorso della reazione. I prodotti rimangono inattivi fino a quando tutto l'inibitore non viene consumato. Tutto ciò porta al verificarsi di un tempo d'induzione che ritarda la conversione della reazione, e tale tempo sarà proporzionale alla quantità di inibitore introdotto.

Questo fenomeno è osservabile in Figura 1.11, nella quale vengono riportati dati sperimentali rilevati da studi di polimerizzazione.



**Figura 1.11.** Comportamento di ritardanti ed inibitori applicati ad un processo di polimerizzazione.

Nel grafico si mette in evidenza come l'aggiunta di inibitore alla miscela di reazione, non faccia variare il profilo della velocità di reazione (curva B), ma il suo unico effetto è quello di bloccare la reazione negli istanti iniziali portando alla comparsa di un tempo di induzione. Gli inibitori reagiscono infatti con i radicali primari interferendo con il proseguimento della reazione. L'andamento della conversione è del tutto identico a quello della curva senza inibitore (curva A).

L'azione invece dei ritardanti non comporta un tempo di induzione. I ritardanti sono sostanze meno reattive, che competono nelle reazioni con i radicali con il risultato di una maggior velocità di terminazione e una minore conversione nel tempo (curva C).

Spesso non è possibile distinguere nettamente tra sostanza inibente o ritardante, o comunque ci sono

sostanze che mostrano tendenza ai due effetti. La curva D è infatti la dimostrazione del comportamento intermedio tra i due effetti.

# Capitolo 2

## Aspetti riguardanti il rischio, i pericoli e la sicurezza

In ogni processo si libera o si consuma una finita quantità di energia e la calorimetria è la scienza che si occupa di tale fenomeno. Questa disciplina svolge un ruolo molto utile per lo studio delle reazioni chimiche e delle proprietà fisiche di qualsiasi composto, al fine di trarre informazioni per mantenere i processi industriali in condizioni di sicurezza.

Per definizione, la reazione chimica è intesa come la trasformazione di sostanze, i reagenti, in altri composti, i prodotti, attraverso la rottura e la formazione di legami chimici. La formazione o la trasformazione delle strutture molecolari determina nella generalità dei casi uno scambio di calore con l'ambiente esterno.

Tale processo, che in natura avviene spontaneamente, è largamente utilizzato nella pratica industriale per trasformare materie prime ampiamente disponibili in prodotti a maggior valore aggiunto d'interesse commerciale.

A differenza delle trasformazioni che avvengono spontaneamente nell'ambiente naturale, il processo industriale può essere indotto, allo scopo di ottenere le sostanze desiderate in maniera orientata, programmata e controllata.

La possibilità di governare tecnologicamente il processo è resa possibile per un verso dalla conoscenza approfondita dei fenomeni di trasformazione chimica che avvengono nel corso della reazione e per l'altro dall'insieme delle apparecchiature e dei sistemi impiantistici, in particolare il reattore chimico, nei quali l'attività industriale viene condotta.

### 2.1 Principi di progettazione

La progettazione di un processo chimico industriale ha inizio con la valutazione di due aspetti.

Dal punto di vista chimico, è fondamentale eseguire uno studio scrupoloso per la scelta del processo e sulla sua industrializzazione. Ciò si basa sui parametri che influenzano la conversione, la selettività, la cinetica della trasformazione e che rappresentano, pertanto,

l'elemento essenziale affinché l'attività possa essere ritenuta industrialmente fattibile e remunerativa.

Una volta stabilito di voler realizzare industrialmente un processo chimico, occorre passare ad affrontare il secondo degli aspetti sopra evidenziati, ossia la progettazione tecnica degli impianti, nella quale interviene con maggiore influenza l'aspetto termodinamico.

La fase progettuale rappresenta il delicato passaggio con il quale si devono garantire le condizioni ottimali per l'aspetto produttivo sia qualitativo sia economico e nel contempo realizzare le condizioni per una sicura gestione del processo.

A tal proposito, è chiaro che le problematiche legate alla sicurezza nella conduzione di processi, che avvengono con trasformazioni chimiche, sono direttamente correlate alle caratteristiche delle materie prime di partenza e dei prodotti previsti sia dal punto di vista delle rispettive proprietà chimiche, fisiche e termodinamiche sia sotto il profilo tossicologico. A loro volta, le caratteristiche delle sostanze reagenti e prodotte, ma anche di quelle che possono essere generate in caso di alterazione anomala dei parametri di processo o di quelle che non prendono direttamente parte alla reazione desiderata, influenzano in modo determinante il dimensionamento del reattore e dei sistemi di controllo e di sicurezza ad esso connessi.

Occorre tuttavia tenere presente che, sebbene la natura delle singole sostanze possa già di per sé offrire molti suggerimenti in ordine alla progettazione ed alla conduzione del processo, solo l'abbinamento delle caratteristiche del sistema costituito dall'insieme delle caratteristiche delle sostanze con quelle dell'impianto in cui viene esercitata l'attività industriale permette la rigorosa verifica della sussistenza dei presupposti e dei requisiti di sicurezza.

Per eseguire un'analisi sistematica e completa del rischio associato ad un processo chimico, analisi che è necessario effettuare in fase di progettazione e in ogni caso in occasione delle successive modifiche, è quindi utile scindere i parametri intrinseci di pericolosità della reazione dagli aspetti più strettamente impiantistici. Secondo tale presupposto, deve essere verificato preventivamente se un processo è intrinsecamente pericoloso e se un idoneo controllo e monitoraggio delle variabili di sistema, nonché l'adozione di opportuni dispositivi d'intervento in caso di emergenza, ne permettono comunque la conduzione con livelli di sicurezza accettabili.

Com'è facile intuire, pertanto, risulta importante stabilire la giusta relazione tra le caratteristiche intrinseche di pericolosità del processo e le apparecchiature in cui esso è condotto, a partire dal reattore con i relativi dispositivi di regolazione e controllo sino ai sistemi di sicurezza e di protezione, cercando di identificare la tipologia dei pericoli possibili e le condizioni che possono portare alla perdita di controllo del sistema reagente, in modo da poter adottare le conseguenti azioni preventive e protettive.

L'apparecchiatura principale di un processo chimico è costituita dal reattore: le sue caratteristiche costruttive, la sua dimensione, la sua forma, i materiali impiegati hanno infatti un'influenza diretta sull'andamento del processo e sulla sua sicurezza.

Sicuramente anche i sistemi ad esso connessi hanno una notevole rilevanza, ma in un corretto rapporto di priorità la sequenza nella progettazione di un processo inizia dal reattore e, in cascata, prosegue fino alla componentistica.

Fra le principali tipologie di reattore chimico risulta che la reattoristica discontinua sia la categoria caratterizzata da un maggiore rischio di divergenza. Il reattore discontinuo, che viene generalmente denominato reattore *batch*, è infatti caratterizzato dalla compresenza di tutta la massa reagente, e nel caso di reazioni esotermiche, questa condizione rappresenta la massima quantità di energia rilasciabile dal sistema. Come potremmo acquisire nei prossimi capitoli, questo richiamo è direttamente pertinente al lavoro svolto in tesi, in quanto i batch sono la tipologia di reattori prevalentemente usati nell'industria farmaceutica.

## 2.2 Il rischio in campo industriale

Tutte le attività umane potenzialmente espongono gli individui che vi partecipano al rischio di ricevere un danno dal verificarsi di un incidente di origine imprevedibile.

Nell'ambito dell'industria i pericoli sono tanto maggiori quanto più sono "pericolose" le sostanze che, direttamente o indirettamente, prendono parte ad un processo di lavorazione. Per questo motivo il settore industriale è una delle aree in cui si è maggiormente capito l'esigenza di gestire i problemi legati al "rischio".

Nei processi di lavorazione cui prende parte il personale umano, gli incidenti sono relativamente frequenti, ma nella maggior parte dei casi si risolvono con lievi danni subiti da pochi individui operanti all'interno di un determinato perimetro.

Fortunatamente sono molto più rari i casi in cui la portata dell'incidente è tale da coinvolgere in modo consistente un numero pesante di persone che si trovano anche al di fuori dello stabilimento in cui l'evento incidentale ha avuto origine.

Eventi incidentali che danno luogo a fenomeni fisici in condizioni di arrecare danno ad un gran numero di persone dentro e fuori lo stabilimento sono definiti *incidenti rilevanti*, proprio perché rilevanti possono essere i danni che essi procurano.

La valutazione dei rischi di un processo industriale consiste in una procedura logica che comporta l'identificazione dei possibili eventi anomali, la stima delle probabilità che si verifichino e la valutazione della estensione e della gravità delle conseguenze dannose, tenendo conto delle misure preventive e mitigative adottate dal fabbricante.

L'insieme delle lavorazioni e delle trasformazioni che costituiscono i processi di produzione industriale interessano un gran numero di trasformazioni chimico-fisiche e di evoluzioni termodinamiche e possono dar luogo a diversi tipi di fenomenologie che, in modo diverso e

misure diverse, possono essere veicolo di offesa all'integrità fisica dell'uomo, come ad esempio nello studio condotto le esplosioni dovute a reazioni *runaway*.

### 2.3 Definizione del rischio

In generale, si definisce *rischio* il danno incerto a cui un dato soggetto si trova esposto a possibili eventi o concatenazione favorevoli degli stessi.

L'incertezza che si associa alla condizione di danno potenziale ha una duplice origine: da un lato eventi sfavorevoli e temuti si possono verificare con probabilità più o meno grande, ma mai nulla, dall'altro l'entità del danno può variare in relazione a circostanze esterne che, a causa della loro aleatorietà, non possono essere previste in modo certo ed univoco. Si può affermare che, da un punto di vista analitico, il rischio può essere definito, nello spazio degli attributi misurabili, come la combinazione dei danni o delle conseguenze negative e delle probabilità ad esse associate. La ricerca di una situazione con minor rischio (o con maggiore grado di sicurezza) significherà pertanto una situazione dell'entità delle conseguenze o della probabilità, oppure di entrambe.

La definizione quantitativa convenzionalmente adottata di rischio è:

$$R = f \cdot M \quad (2.1)$$

Dove  $f$  indica la *frequenza di accadimento* dell'evento incidentale e  $M$  denota la *magnitudo* dei suoi effetti, ovvero la consistenza delle sue conseguenze; la grandezza  $R$  che è quella che identifica il rischio prende il nome di *indice di rischio*.

Tale definizione tiene in egual conto sia le conseguenze provocate da un incidente sia la probabilità che tale incidente ha di verificarsi.

La quantificazione del rischio viene espressa con i classici parametri epidemiologici, e cioè con valutazioni statistiche di eventi non desiderati (morte, invalidità, danni di varia natura) in relazione alla popolazione effettivamente esposta al fattore di rischio considerato.

Per poter assegnare un valore all'indice di rischio correlato ad un determinato incidente occorre allora conoscere due parametri: la frequenza stimata e la magnitudo delle sue conseguenze in termini di vittime.

Per la valutazione delle frequenze incidentali esistono delle procedure basate su una dettagliata analisi della vita e delle condizioni operative della struttura che è "candidata" ad essere sede dell'incidente.

Per quanto concerne la magnitudo, invece, il discorso si complica a causa degli innumerevoli fattori che intervengono e pesano sulla individuazione di un danno di riferimento che sia accettabile per tutti.

Pertanto, una volta che in un processo vengono individuati quegli elementi che contengono una componente di pericolosità, se ne analizzano separatamente la probabilità e gravità delle

conseguenze insite nell'evento stesso. Il prodotto dei due fattori (probabilità e gravità) permetterà quindi di individuare il rischio in un determinato evento nell'ambito di un certo processo.

## 2.4 Definizione del rischio rilevante

Svariate sono le definizioni che si trovano in letteratura a proposito del rischio industriale. Certo è che non è possibile dare a questa entità una definizione precisa, non essendo essa riconducibile ad una grandezza misurabile in modo esatto. Tuttavia è possibile fornire una definizione operativa che ne permetta una stima ragionevole, e che sia soprattutto utile a quanti operano nel settore della sicurezza industriale e della prevenzione degli incidenti legati alle attività industriali.

Con la locuzione "rischio industriale" si intende perciò il rischio di incidenti rilevanti, ossia quelli che comportano l'emissione incontrollata di materia e energia all'esterno dei sistemi di contenimento, tali quindi da interessare persone o cose situate al di fuori dello stabilimento.

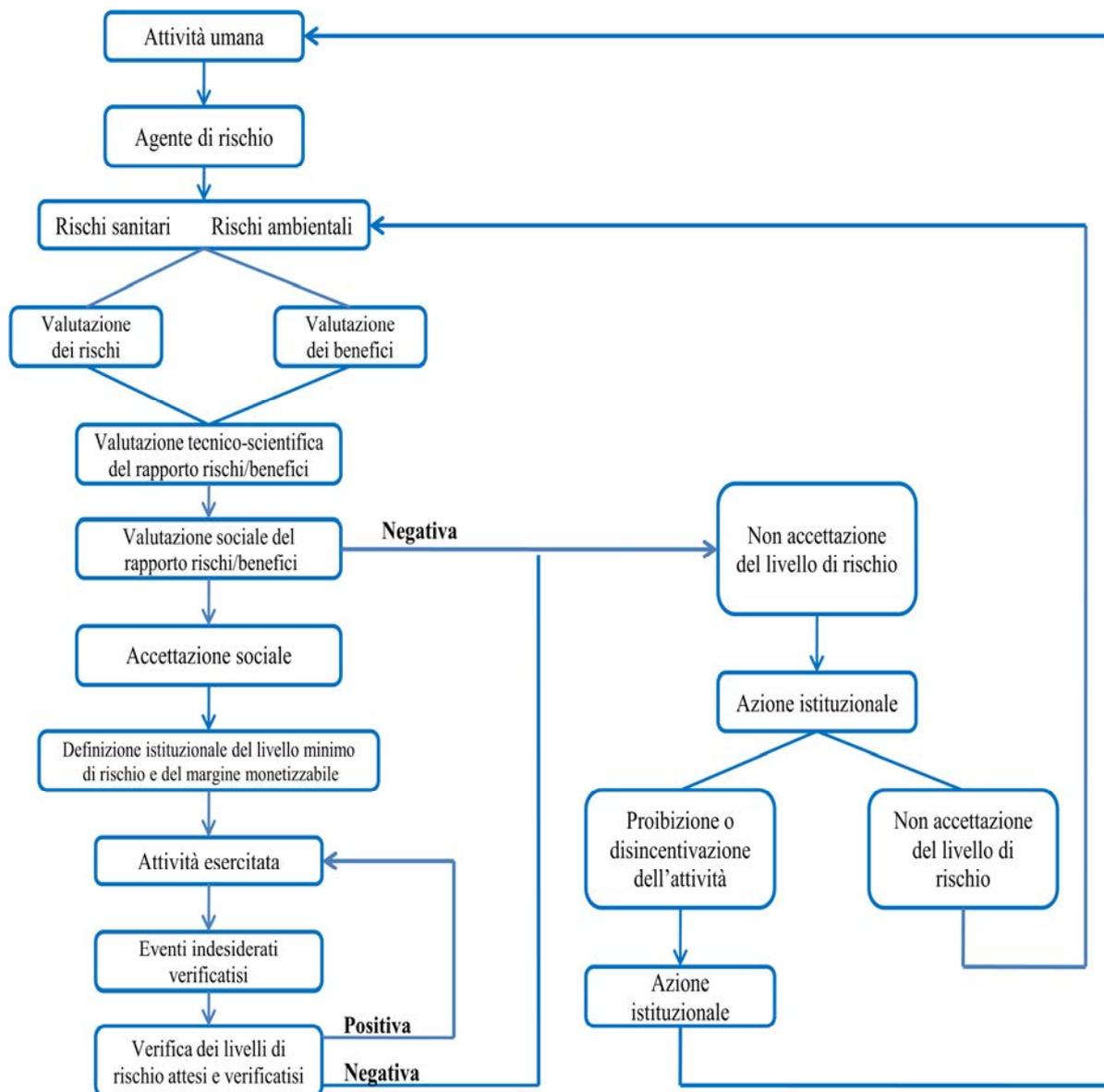
## 2.5 Gestione dei rischi

Tenendo ben presente le suddette difficoltà nella valutazione obiettiva dei rischi, dobbiamo ora accettare il principio che ogni nuova attività umana o ogni attività già esistente che si insedia in nuovi ambienti, oppure ogni nuovo prodotto industriale che si immette nell'ambiente, provoca in genere un aumento di rischio sanitario o ambientale che può tradursi in un incremento di eventi negativi (non desiderati) da un lato e di eventi positivi (benefici) dall'altro.

La razionale valutazione dell'accettazione di nuovi rischi dovrebbe essere fatta sulla base dell'*analisi costi/benefici*, ma in concreto tale analisi risulta particolarmente complessa da quantificare qualora si debbano monetizzare i benefici di tipo sociale, politico, estetico, culturale e generazionale. Tale valutazione, dunque, resta sostanzialmente legata alla percezione pubblica dei benefici.

Inoltre per essere rigorosamente valida, questa analisi comporta la piena e completa conoscenza di tutti i possibili effetti positivi e negativi, diretti o indiretti di un'attività o prodotto. E' chiaro quindi che tale conoscenza può essere sufficiente per attività o prodotti già in essere e in qualche modo dotati di una storia da poter analizzare, ma è senz'altro approssimativa e lacunosa per nuovi processi o nuovi prodotti.

L'accettazione di nuovi rischi e quindi la loro gestione si attua attraverso uno schema decisionale che implica una reale accettazione sociale del rischio e non una sua imposizione, come mostrato in Figura 2.1.



**Figura 2.1** Schema di gestione dei rischi.

La valutazione tecnico-scientifica del livello di rischio è solo una delle componenti necessarie per la definitiva valutazione sociale del rapporto costi-benefici, un tipo di valutazione fondata in larga parte su considerazioni sociali e politiche ed esprimibili come percezione pubblica dei rischi e dei benefici.

Se tale valutazione è positiva, si giunge all'accettazione sociale del livello di rischio e l'attività in questione o l'agente di rischio è accettato; viene poi formulata una definizione istituzionale del livello minimo di rischio, nonché dei margini di rischio monetizzabili con indennità e assicurazioni. Ovviamente è necessaria una continua verifica, sulla base degli eventi negativi successivamente verificatisi, che il livello di rischio atteso e verificato sia soddisfacente.

Quando, sia a priori che posteriori, la valutazione sociale del livello di rischio è negativa e quindi il livello di rischio non è accettato, le Istituzioni dello Stato sono nello stesso tempo giudice e conciliatore tra le parti interessate (ad esempio l'industria che propone un nuovo prodotto e gli utenti o i lavoratori della fabbrica). L'azione istituzionale può esprimersi a vari livelli, dal più rigido al più flessibile: può ad esempio proibire l'attività oppure richiedere di diminuire il livello di rischio adottando tecnologie più costose o maggiori precauzioni.

Oltre a tutto ciò è anche importante tenere conto dei benefici che una nuova attività può recare.

Ciò si traduce in pratica nella sola valutazione comparativa dei rischi, lasciando poi alla componente sociale la valutazione dei benefici in termini di "percezione pubblica del beneficio".

La valutazione quantitativa dei rischi costituisce l'aspetto più importante e dibattuto dello schema decisionale, in quanto non esistono metodi univoci di stima e di confronto, ma diversi approcci che partono da differenti punti di vista.

I criteri di definizione del margine di rischio accettabile per un progetto o una qualsiasi attività fino ad oggi utilizzata rispecchiano atteggiamenti di diverso rigore, apparentemente poco razionali.

Il tipo di rischio stesso, inoltre, delinea i diversi approcci in termine di maggiore o minore rigore in relazione alle priorità del rischio in questione in confronto ad altri. In particolare è importante sottolineare che il rischio diventa sempre più prioritario ed urgente di formazione quanto più è elevato il numero degli esposti, cioè quanto più aumenta il rischio di catastrofe.

## 2.6 L'analisi del rischio

Dopo aver dissertato sul concetto di rischio e sulle sue implicazioni nei confronti di gran parte delle attività umane, risulta naturale prendere in esame la metodologia dell'analisi del rischio. In ambito industriale, da tempo si usufruiscono delle procedure di analisi del rischio.

Nell'analisi del rischio, si possono individuare tre fasi fondamentali:

- *identificazione degli incidenti* che sono ipotizzabili in un dato contesto (strutturale, funzionale, ambientale, ecc.);
- *valutazione quantitativa dei fattori che determinano il rischio*:
  - 1) stima delle probabilità di accadimento dell'incidente;
  - 2) stima delle conseguenze associate all'ipotesi di incidente;
- *valutazione e controllo del rischio* inteso come processo di confronto con eventuali obiettivi di sicurezza al fine di stabilire l'accettabilità e le azioni che possono essere intraprese per intervenire sui fattori che determinano l'evento e cioè per diminuire le frequenze di accadimento dell'incidente e le conseguenze ad esso associate.

### 2.6.1 Identificazione del rischio

L'identificazione del rischio comporta principalmente l'accumulo di conoscenze, basate su studi mirati o su esperienze storiche, che possono fornire informazioni su un dato pericolo. L'acquisizione di queste conoscenze avviene sulla base delle informazioni raccolte sugli incidenti già avvenuti. Mediante opportune elaborazioni dei dati d'archivio è infatti possibile individuare i tratti ed i punti ad elevata incidentalità, e quindi collegare il sinistro alla sua causa. In ogni caso, comunque, la fase di identificazione del rischio può avvenire attraverso l'articolazione di un processo a cascata che consta di tre fasi:

- *monitoraggio* è un processo ricorrente di osservazioni che vengono sistematicamente registrate;
- *screening* è in processo di identificazione dei pericoli in base al quale si applica una procedura standardizzata, mirata a classificare prodotti, processi e fenomeni, rispetto al loro pericolo potenziale;
- *diagnosi* è la determinazione del pericolo in termini di conseguenze in rapporto ad una possibile causa.

### 2.6.2 Stima del rischio

La stima del rischio comprende l'analisi della probabilità dell'evento e della consistenza ad esso associate.

Si fa uso, in questo caso, di calcoli di tipo statistico, che, sulla base dei dati a disposizione e mediante l'adozione di modelli matematici, consentono di quantificare il rischio connesso ad un determinato evento.

E' possibile valutare la probabilità di un evento relativo ad un processo nuovo anche se non esistono "dati storici" a cui ricorrere. Tale valutazione può essere condotta adoperando metodi numerici più o meno complessi; fra questi ricordiamo la procedura dell'albero degli eventi, cioè un processo logico che consente di scomporre la probabilità dell'evento finale nella sommatoria di eventi concatenati a cui è possibile ascrivere determinate probabilità in base all'esperienza storica o alla possibilità di determinazione sperimentale.

### 2.6.3 Valutazione del rischio

La valutazione del rischio consiste nel valutare la misura del rischio in rapporto ad altri rischi e in relazione ai benefici associati al rischio; tali benefici, a loro volta, vengono valutati rispetto ai costi, attuali o ipotetici, associati a prevenzione e riduzione del rischio in esame.

Scopo dell'analisi è anche quello di identificare le condizioni che possono innescare l'evento incidente.

La verifica della sicurezza offre, quindi attraverso l'indagine, la possibilità di disporre di risultati qualitativi, ampliando così, l'area di accertamento nel campo specifico rispetto ai

semplici indici di frequenza e gravità dei sinistri, che forniscono soltanto un valore puramente quantitativo del fenomeno dell'incidentalità, senza approfondirne le cause.

## **2.7 Sicurezza nell'industria chimica**

Sebbene l'obiettivo principale di ogni industria chimica è sempre quello di rilasciare benefici a vantaggio dell'essere umano, in realtà gli aspetti riguardanti la sicurezza hanno incominciato ad essere presi in considerazione in modo rilevante solo negli ultimi tre decenni.

Gli incidenti riguardanti l'industria chimica si sono verificati in tutto il mondo. Nel 1984 la fuoriuscita di gas (isocianato di metile) nella città indiana di Bhopal è stata una terribile tragedia che ha causato 3787 morti direttamente correlati all'evento, ma il numero delle vittime sale a 15000 se si considerano i decessi avvenuti nei giorni successivi provocati per avvelenamento. Questo, come altri incidenti, ha portato le Istituzioni a riflettere dolorosamente e ad attuare radicali riforme nell'ambito della sicurezza.

In Europa, l'incidente di Seveso avvenuto nel 1976 ha spinto gli stati dell'Unione europea a dotarsi di una politica comune in materia di prevenzione dei grandi rischi industriali con lo scopo di prevenire e controllare il verificarsi di potenziali incidenti. La direttiva Seveso (il 24 luglio 2012 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea la nuova edizione della direttiva: "Seveso III") è stata applicata da tutti i stabilimenti dove sono presenti sostanze pericolose in quantità che eccedono i limiti della direttiva.

Per quanto riguarda la pianificazione territoriale, gli incidenti avvenuti ad Enschede (stabilimento di fuochi d'artificio, Paesi Bassi) e a Tolosa (deposito di nitrato ammonico dello stabilimento AZF, Francia) hanno evidenziato la necessità di rispettare distanze di sicurezza tra gli stabilimenti chimici e le aree residenziali.

Da allora, lo sviluppo dei processi e la valutazione dei rischi sono due attività più strettamente interconnesse. Per l'industria chimica, la valutazione del rischio si suddivide fondamentalmente in cinque step:

- 1) definizione dei potenziali pericoli;
- 2) quantificazione dei danni associati ai pericoli;
- 3) individuazione di misure di sicurezza e precauzioni adeguate per ridurre il rischio;
- 4) registrazione delle soluzioni;
- 5) revisione della valutazione svolta ed eventuali modifiche.

Tale procedura è essenziale che venga eseguita per la realizzazione di nuovi processi. Essa tuttavia è bene venga anche ripetuta durante il ciclo di vita di un impianto in modo da trarne ogni volta migliorie per mantenere l'esercizio in condizioni sempre più accorte nell'ambito della sicurezza.

### 2.7.1 Scenari runaway

La scarsa attenzione alla sicurezza di un processo aumenta di molto la probabilità che si verifichino reazioni fuggitive nei reattori industriali. A questo scopo sono stati sviluppati una serie di scenari relativi ai fenomeni runaway. L'obiettivo è quello di ottenere una stima che quantifichi le caratteristiche di questi potenziali fenomeni termici.

I quesiti principali sono:

- L'efficienza del sistema di raffreddamento permette di controllare la temperatura di processo?
- Qual è la temperatura che può essere raggiunta nel caso la reazione desiderata si evolve in una reazione runaway? (Assumendo che la reazione venga condotta in condizioni adiabatiche simulando il guasto del sistema di raffreddamento).
- Qual è la temperatura che può essere raggiunta nel caso il sistema reagente sviluppi reazioni di decomposizione causate da fenomeni runaway?
- Qual è lo scenario più critico che si può verificare nel caso di reazione runaway?
- Quanto veloce è il fenomeno runaway della reazione desiderata?
- Quanto veloce è il fenomeno runaway delle reazioni di decomposizione?

Per ricavare tutte queste informazioni la *calorimetria di reazione* è un importante strumento sviluppato dall'ingegneria chimica, che permette di condurre le reazioni in modo da simulare le specifiche condizioni di un determinato processo.

Con queste analisi si riescono a determinare il profilo di calore sviluppato da un processo nel tempo, risultando poi utile per estrapolare dati che permettono di risolvere i bilanci di energia e per fare considerazioni sull'operatività di un impianto.

### 2.7.2 Nuovi programmi di sicurezza

L'evoluzione in campo industriale e la maggiore sensibilità verso i pericoli che possono incontrarsi negli impianti chimici, ha portato dei notevoli miglioramenti per quanto riguarda la sicurezza e la prontezza di risposta in caso di emergenza. Dopo le gravi tragedie accadute nell'industria chimica, le grandi aziende e le compagnie internazionali hanno collaborato per creare nuovi programmi sulla sicurezza e sono state imposte normative più severe. Oltre a ciò, è stato sviluppato un nuovo progetto chiamato «Inherently Safer Design» (ISD), il quale fornisce linee guida per costruire gli impianti chimici riducendo i rischi di incidente attraverso l'uso di sistemi più sicuri.

Quattro contenuti caratterizzano il concetto ISD:

- *Minimizzare o intensificare* - usare piccole quantità di sostanze chimiche pericolose o aumentare l'efficienza della reazione;
- *Sostituire* - sostituire una sostanza chimica pericolosa con una più sicura;
- *Moderare* - cercare processi chimici alternativi meno pericolosi;

- *Semplificare* - la progettazione di un impianto deve essere eseguita cercando di facilitare la sua funzionalità ed eliminando le complessità non necessarie.

Per queste nozioni diventa fondamentale eseguire una valutazione dei possibili scenari delle reazioni runaway che si possono evolvere in un processo. Questa valutazione dei rischi è necessaria per poter arricchire il quadro di informazioni su cui basarsi per prendere le decisioni, ed inoltre ci permette di avere una più ampia conoscenza del processo, anche a scopo della riduzione dei costi.

Dalla definizione di rischio, specificata nell'equazione 2.1, quattro sono i livelli di rischio che si possono verificare da un processo caratterizzato da potenziali pericoli di runaway:

- *alta frequenza e alto magnitudo*; in questo caso la situazione è intollerabile e ci si potrebbe ritrovare in uno stato di violazione della Legge e delle normative aziendali;
- *alta frequenza e basso magnitudo*; la situazione può essere tollerabile anche se è necessario un costante monitoraggio dell'esercizio, implementando il controllo nei punti dell'impianto che possono risultare più critici;
- *bassa frequenza e alto magnitudo*; in questa condizione è importante che l'impianto sia costruito con efficienti misure di protezione in modo da avere una valida funzionalità nel caso si verificano violenti incidenti. Ovviamente a ciò conseguono robusti costi nella gestione del rischio;
- *bassa frequenza e basso magnitudo*; a tali condizioni l'impianto sta esercendo in condizioni di sicurezza, anche se è bene sottolineare che l'attenzione verso la sicurezza non va mai trascurata in nessun caso e un impianto industriale è sempre mantenuto monitorato nelle giuste misure.

Molti autori hanno pubblicato documenti relativi alla sicurezza dei processi chimici. Per quanto riguarda l'attuale ambito d'interesse, alcuni dei quali che possono essere citati sono Fierz (1983) che ha fornito il primo esempio dell'accostamento tra i dati ricavati da uno studio di calorimetria di reazione e gli aspetti riguardanti la sicurezza. Dopodiché Alos (1996) ha concentrato i suoi studi sulla sensibilità del criterio per predire i fenomeni runaway in reattori batch e semi-batch. Nomen (1998) ha svolto numerose indagini per determinare una relazione tra le misure calorimetriche e la valutazione dei rischi, Leggett (2001) nei suoi lavori andò a sottolineare che la comprensione della reattività delle sostanze chimiche utilizzate in un processo industriale è il primo passo importante per la riduzione dei rischi e mise in risalto come un'accurata analisi calorimetrica sia di fondamentale importanza nello studio dei rischi. Infine Rogeness e Stoessel (1997) hanno elaborato una recensione completa degli strumenti e delle metodologie adoperabili nella valutazione dei rischi causati da fenomeni termici runaway.

## 2.8 Pericolosità intrinseca delle sostanze

Uno dei principali pericoli nell'industria chimica deriva dalla considerevole energia latente nelle sostanze e nei processi condotti che, in talune circostanze, può essere rilasciata in quantità e con velocità troppo elevate per essere assorbita dall'ambiente circostante.

L'energia in gioco in una reazione chimica viene solitamente liberata come calore. Nell'ambito di un sistema chimico, le situazioni di pericolo possono essere rappresentate da una reazione voluta che sfugge al controllo termico (*runaway*) oppure dall'innesco di una decomposizione indesiderata. Entrambe le situazioni sono in qualche modo connesse alle caratteristiche intrinseche delle sostanze coinvolte, ovvero alla loro tendenza a reagire.

Per la realizzazione di una corretta metodologia di identificazione del pericolo chimico – derivante dall'insieme delle proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche e di instabilità/reattività dei composti chimici – è di fondamentale importanza raccogliere informazioni complete ed approfondite sulle caratteristiche delle sostanze coinvolte nel processo, siano esse reagenti, intermedi, prodotti o sottoprodotti. Non è inoltre di secondaria importanza valutare l'instabilità di una sostanza tal quale, per gli aspetti di sicurezza connessi allo stoccaggio e alla movimentazione.

In Tabella 2.1 sono raccolte le principali proprietà che caratterizzano una sostanza.

**Tabella 2.1.** *Elenco delle proprietà chimico-fisica di una sostanza.*

<b>Proprietà generali</b>	Formula bruta Struttura molecolare Temperatura di fusione Calore latente di fusione Temperatura di ebollizione Tensione di vapore Calore latente di vaporizzazione Densità Viscosità Solubilità Conducibilità termica Conducibilità elettrica Costante dielettrica
<b>Infiammabilità</b>	Punto di infiammabilità Temperatura di accensione o autoaccensione Limiti di infiammabilità Campo di infiammabilità Limiti di esplosività Minima energia di accensione
<b>Tossicità per l'uomo</b>	LC50 LD50 IDLH TLV (STEL, TWA, C) ERPG (1-2-3)
<b>Tossicità per l'ambiente (ecotossicità)</b>	Coefficiente di assorbimento sul suolo, $K_d$ Coefficiente di ripartizione sul carbonio organico, $K_{oc}$ Coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua, $K_{ow}$ Tempo di semivita nel suolo, $t_{50}$ Costante di Henry
<b>Stabilità-reattività</b>	Calore di formazione Calore di combustione Stabilità termica Calore di decomposizione Prodotti di decomposizione Sensibilità agli urti Tendenza a polimerizzare Incompatibilità Corrosività Reattività con l'acqua

Nei successivi paragrafi vengono presentate le principali caratteristiche di pericolo associate alle proprietà delle sostanze chimiche (infiammabilità, esplosività, tossicità ed ecotossicità) con particolare riferimento ai concetti di instabilità e reattività.

### 2.8.1 *Infiammabilità*

La conoscenza delle caratteristiche di infiammabilità di gas, vapori e polveri è di importanza fondamentale per la valutazione dei rischi connessi al pericolo di incendio e di esplosione.

Dal punto di vista dell'infiammabilità le sostanze sono caratterizzate da parametri chimici e fisici determinabili sperimentalmente. I principali sono:

- *temperatura di accensione o di autoaccensione*: è la minima temperatura alla quale la miscela combustibile-comburente inizia a bruciare spontaneamente in modo continuo senza ulteriore apporto di calore o di energia dall'esterno;
- *punto di infiammabilità*: è la minima temperatura alla quale i liquidi combustibili emettono vapori in quantità tali da raggiungere la concentrazione sufficiente per incendiarsi in caso di innesco;
- *limiti di infiammabilità (inferiore e superiore)*: sono rispettivamente la più bassa e la più alta concentrazione in volume di vapore infiammabile miscelato con aria al di sotto/sopra della quale non si ha accensione in presenza di innesco;
- *campo di infiammabilità*: è l'intervallo (individuato dal limite inferiore e dal limite superiore), espresso in percentuale di gas presente nell'atmosfera, entro il quale, in presenza di un innesco, il gas stesso si infiamma;
- *limiti di esplosività (inferiore e superiore)*: sono rispettivamente la più bassa e la più alta concentrazione in volume di vapore della miscela al di sotto/sopra della quale non si ha esplosione in presenza di innesco;
- *campo di esplosività*: è l'intervallo (individuato dal limite inferiore e dal limite superiore), espresso in percentuale di gas presente nell'atmosfera, entro il quale, in presenza di un innesco, il gas stesso esplose.

Il pericolo di infiammabilità deve essere tenuto in considerazione non solo in relazione ai reagenti e ai prodotti nelle normali condizioni operative di processo, ma anche rispetto ai possibili prodotti di decomposizione che, a seguito della perdita di controllo termico del sistema, potrebbero ad esempio

fuoriuscire dagli organi di sfogo di emergenza del reattore.

In queste situazioni, particolare attenzione deve essere posta all'individuazione delle misure di protezione più idonee, tenendo conto anche dei pericoli connessi al convogliamento ed al contenimento. Ad esempio, in caso di sfogo convogliato di vapori infiammabili, dovrà essere tenuto conto dei possibili scenari incidentali legati all'innesco delle sostanze scaricate e prevedere, per esempio, l'inertizzazione dell'apparecchiatura.

### 2.8.2 Esplosività

Le sostanze termodinamicamente instabili e caratterizzate da alto contenuto energetico possono trasformarsi in sostanze più stabili, ovvero a contenuto energetico inferiore, attraverso il fenomeno dell'esplosione.

L'esplosione non è altro che una trasformazione chimica o chimico-fisica che avviene in un tempo rapidissimo, accompagnata da sviluppo di energia e, in genere, di gas. Qualsiasi sistema che per somministrazione di piccolissime quantità di energia termica o meccanica è capace di trasformarsi chimicamente, in un tempo brevissimo, con sviluppo di energia, di gas e di vapori, costituisce un *sistema esplosivo*. Può essere omogeneo se costituito da una sola specie chimica o eterogeneo quando è composto da più sostanze chimiche.

A seconda della velocità e del sistema di propagazione del fenomeno esplosivo si distingue tra detonazione e deflagrazione. In ogni caso durante un'esplosione la velocità esplosiva corrisponde ad un tempo brevissimo, inferiore a quello necessario affinché il calore di reazione possa trasmettersi al mezzo circostante per conduttività e irraggiamento: esso quindi si accumula nei gas prodotti sotto forma di energia cinetica.

I principali effetti dannosi derivanti da un'esplosione sono proprio associati ai gas prodotti dalla reazione che, anche a causa delle altissime temperature raggiunte, tendono ad occupare volumi di gran lunga superiori a quelli corrispondenti alle sostanze di partenza. Quindi, se una certa quantità di sostanza esplosiva è racchiusa in un ambiente confinato (quale un reattore, una tubazione, un serbatoio), i gas provocano sulle pareti una pressione istantanea ed elevatissima che facilmente ne provocherà la rottura, superando la resistenza delle pareti. Se poi i gas prodotti dalla reazione esplosiva, soprattutto in condizioni di ossidazione parziale, presentano di per sé stessi caratteristiche di pericolosità (per esempio infiammabilità e/o tossicità) gli effetti dell'esplosione non sono limitati al solo fenomeno fisico (*onda di pressione* o *onda d'urto*) ma possono essere accompagnati da incendio e da rilasci tossici.

### 2.8.3 Gli esplosivi da polveri

Nonostante la tesi si focalizzi sugli aspetti di sicurezza che coinvolgono i processi chimici e, in particolare, i processi esotermici, si ritiene utile soffermarsi seppur brevemente sui problemi connessi alla presenza nel processo di polveri organiche ed al pericolo che si creino condizioni che possono portare alla loro esplosione. Tale questione, che attiene certamente più alla corretta gestione e manipolazione dei materiali che non alla natura e alla conduzione dei processi, ogni anno registra in tutto il mondo industriale un numero elevato di incidenti i cui effetti, a dire il vero, non determinano in genere gravi conseguenze all'esterno dello stabilimento, ma spesso provocano il ferimento o l'infortunio grave degli operatori d'impianto, oltre a danni impiantistici anche ingenti.

Si può avere un'esplosione da polvere quando un solido combustibile finemente suddiviso viene disperso in un'atmosfera contenente sufficiente ossigeno per sostenere la combustione

in presenza di una sorgente di innesco di appropriata energia. Pertanto, ogni materiale solido che può bruciare in aria può dar luogo ad una esplosione da polvere con una violenza e con una velocità di reazione che aumentano con il grado di suddivisione del materiale stesso. Se la combustione esplosiva avviene in un volume confinato si genera un aumento di pressione solitamente distruttivo.

Quando materiali solidi sotto forma di polveri vengono dispersi in aria o quando sono fatti scivolare per caduta in tramogge, tubi o durante il trasporto pneumatico, le singole particelle possono caricarsi elettrostaticamente cosicché le parti d'impianto che vengono in contatto con il materiale sono anch'esse cariche elettrostaticamente.

Le cariche elettrostatiche accumulate in una delle circostanze sopra citate possono costituire certamente una fonte di innesco; l'energia necessaria per l'accensione della nube che provoca la conseguente esplosione dipende dalla dimensione delle particelle, dalle caratteristiche intrinseche della sostanza e dalla eventuale compresenza di sostanze infiammabili.

La granulometria della polvere incide sull'energia minima di ignizione, sui limiti di esplosività e sulla velocità di propagazione della fiamma; si tenga presente che anche quando si manipola un solido sottoforma granulare, in fiocchi, in cristalli, o in polvere grossolana, una quota parte di polvere fine (<5mm) è pur sempre presente e, quando un'esplosione è innescata, il processo coinvolge inevitabilmente la restante parte.

La presenza di altri vapori infiammabili (miscele ibride), inoltre, amplia il campo di esplosività sia della sola polvere sia del solo vapore e contemporaneamente riduce l'energia di ignizione, creando una situazione particolarmente insidiosa.

Il fenomeno dell'esplosione da polveri è del tutto simile al meccanismo dell'esplosione da vapori, consistendo a tutti gli effetti in una combustione estremamente rapida di materiale combustibile. E' quindi evidente come sia necessaria la dispersione in aria della polvere per permetterne o per causarne l'innesco, dal momento che ai fini della combustione deve essere presente ossigeno in quantità che può essere garantita solo con una grande superficie di contatto disponibile del solido.

Perciò quando si ha un processo in cui vi è coinvolto del materiale polverulento è importante eliminare tutte le possibili sorgenti di accensione come fiamme, scintille elettriche e l'accumulo di cariche elettrostatiche.

Un'ulteriore misura preventiva consiste nell'inertizzazione, vale a dire la sostituzione dell'ossigeno atmosferico con gas inerti, o nell'aggiunta alla polvere potenzialmente esplosiva di una polvere diluente inerte.

#### **2.8.4 Tossicità**

Esistono sostanze che hanno caratteristiche di pericolosità tali da arrecare danni all'uomo, agli organismi viventi ed in generale all'ambiente qualora ne vengano a contatto. Questa pericolosità, che è propria anche di alcuni agenti fisici, è nota come tossicità ed ecotossicità e

deve essere tenuta in considerazione nella valutazione del potenziale impatto sulla popolazione e nei confronti dell'ambiente derivante da una fuoriuscita accidentale di sostanza, miscela di reazione o eventuali prodotti di decomposizione sia dagli organi di sfiato del reattore (valvole, dischi di rottura) sia dal reattore medesimo a seguito di un suo cedimento conseguente alla perdita di controllo della reazione.

Quando una sostanza chimica è assorbita da un organismo, essa può essere soggetta a metabolizzazione, accumulo e eliminazione, senza necessariamente implicare effetti tossici.

I fattori che determinano la tossicità di una sostanza per un organismo sono tra l'altro legati alle sue caratteristiche strutturali ed alla dose assorbita, oltre che alla suscettibilità del singolo individuo a rispondere all'esposizione.

La stima della tossicità di una sostanza viene condotta attraverso l'analisi degli effetti, a vari livelli di esposizione, per mezzo di esperimenti su animali da laboratorio e, quando è possibile, attraverso indagini epidemiologiche capaci di valutare anche il contributo dovuto alla suscettibilità individuale della specie umana.

I pericoli di tossicità per l'uomo associati alla perdita di controllo di una reazione divergente sono tristemente noti; come citato prima basti ricordare le nubi tossiche fuoriuscite negli incidenti di Seveso e Bhopal.

A differenza delle situazioni incidentali che coinvolgono sostanze note (per esempio lo sversamento di una cisterna durante il trasporto), il rilascio tossico conseguente alla perdita di controllo di un reattore è di per sé stesso di estrema criticità per la natura potenzialmente sconosciuta dei contaminanti che compongono la nube. In queste circostanze diventa fondamentale avere valutato a priori la possibilità che si formino sostanze pericolose analizzando i casi di possibile deviazione del processo, e di conseguenza avere adottato la scelta delle misure di protezione che devono comunque privilegiare il contenimento e l'abbattimento degli sfiati.

### ***2.8.5 Ecotossicità***

Nel caso dell'ecotossicità l'organismo bersaglio è un qualsiasi organismo vivente vegetale o animale escluso l'uomo. Essa viene differenziata in base al mezzo in cui si disperde: si può distinguere infatti un'ecotossicità acquatica ed un'ecotossicità terrestre.

L'ecotossicità viene valutata non solo sulla base della concentrazione della sostanza, ma anche in relazione agli effetti biologici che essa provoca.

La mobilità dei composti chimici è così uno dei fattori più importanti nella previsione e valutazione del loro rischio, cioè dei possibili effetti negativi che possono esplicare nei confronti delle componenti ambientali. Per questo motivo, diventa fondamentale conoscere i possibili processi di trasporto cui sono sottoposti i composti chimici quando entrano nelle varie matrici ambientali.



# Capitolo 3

## Calorimetria di reazione per lo sviluppo dei processi chimici

Con il termine calorimetria si intende l'insieme delle tecniche di misurazione della quantità di calore ceduto o assorbito durante le reazioni chimiche, i passaggi di stato e altri processi chimici e fisici, ai fini di determinare i calori specifici, le capacità termiche, i calori latenti e le variazioni di entalpia relativi alle sostanze e ai processi in esame.

Le ricerche in campo calorimetrico ebbero inizio già alla fine del Diciottesimo secolo e successivamente vennero approfondite inducendo ad una miglioria nelle tecniche di analisi. E' stato però solo negli ultimi trent'anni che questi studi si sono fortemente sviluppati e sono nati diversi strumenti analitici fondati su metodi di misura del calore.

L'approccio calorimetrico nell'analisi del rischio industriale è uno studio indispensabile e serve a fornire dati per prevedere il comportamento del sistema in modo da studiare l'adeguatezza del processo scelto, evitare reazioni secondarie indesiderate o decomposizioni di sostanze pericolose, aiutare nella scelta tra metodi di prevenzione di reazioni fuggitive, progettare sistemi di sicurezza e svolgere altri calcoli di interesse ingegneristico.

### 3.1 Applicazioni generali della calorimetria

La calorimetria è una scienza che risulta potenzialmente utile per definire le proprietà chimico e fisiche di un processo, essendo che in ogni trasformazione viene liberata e consumata una precisa quantità di energia. Inoltre il calore sviluppato o sottratto da una reazione chimica è una grandezza dettagliatamente misurabile e riproducibile.

La calorimetria di reazione ha il vantaggio che la velocità con cui il calore viene rilasciato è direttamente proporzionale alla velocità di reazione. Questo permette di comprendere facilmente i parametri cinetici e termodinamici delle reazioni chimiche (calore di reazione, velocità di reazione e conversione).

Oltre a ciò la calorimetria non solo fornisce informazioni sullo sviluppo della reazione chimica, ma anche sui parametri reattoristici necessari per operare in condizioni di sicurezza e realizzare una progettazione adeguata ed efficiente del reattore.

Ricapitolando, i principali dati che si riescono ad estrapolare dall'analisi calorimetrica sono:

- cinetiche di reazione
- velocità della produzione del calore
- potenza refrigerante necessaria
- accumulo dei reagenti
- temperatura massima raggiungibile dalla reazione in condizioni adiabatiche
- coefficiente globale di scambio termico

Ad ogni modo è giusto precisare che gli studi calorimetrici non sono metodi selettivi. Infatti se nel sistema considerato avvengono reazioni in parallelo, allora in questa ipotesi è impossibile distinguerne i processi entalpici delle singole trasformazioni.

### **3.2 Cenni storici dell'analisi calorimetrica**

La calorimetria si è iniziata a studiare già da lungo tempo. Poco dopo l'introduzione del concetto di calore definito da Black (1760), Lavoisier e Laplace (1782) pubblicarono i primi esempi dell'uso della calorimetria..

La mancanza di una classificazione generica e standardizzata per le misure fatte con i primi strumenti, ha però reso la descrizione della storia della calorimetria un compito complicato. Concentrandosi tuttavia sui flussi di calore la questione diviene più semplice. Le radici di queste misurazioni si basano sull'analisi termica differenziale (DTA) e sono state sviluppate sistematicamente nel Diciannovesimo secolo da Tian e Calvet. Dal 1960 in poi, sulla base di questi prototipi, c'è stato un enorme passo avanti nella progettazione di strumenti calorimetrici, e le grandi aziende multinazionali si sono prodigate nella realizzazione di essi per portare avanti le ricerche negli studi della cinetica di reazioni industriali.

Per esempio, la Ciba (società svizzera produttrice di Specialty Chemicals) iniziò le ricerche in ambito calorimetrico nel 1965, studi che poi si intensificarono maggiormente nel 1969 in conseguenza ad un incidente avvenuto in un loro impianto dovuto ad un problema di runaway. In risultato a ciò si ebbe la realizzazione dello strumento Ciba-Geigy BSC, il quale fu reso poi commercialmente disponibile nel 1981.

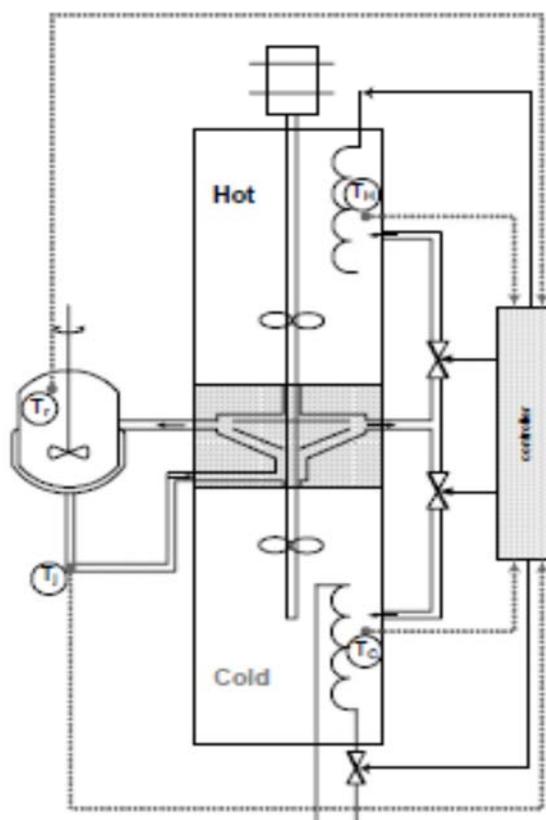


Figura 3.1. Schema rappresentativo del modello BSC.

In Figura 3.1 è rappresentato lo schema del modello BSC. Si può osservare che vi era un controller generale che registrava le temperature della miscela di reazione ( $T_r$ ), della camicia ( $T_j$ ), del fluido di riscaldamento ( $T_H$ ) e di raffreddamento ( $T_C$ ), e regolava il bilancio termico del sistema agendo sull'apertura delle valvole.

Più tardi la Mettler acquistò la licenza di tale calorimetro e lo migliorò in ciò che tutti meglio conoscono essere il famoso "RC1".

### 3.3 Definizione dei parametri rilevanti in analisi del rischio

I principali parametri chimico-fisici e termodinamici che caratterizzano una reazione dal punto di vista della pericolosità talvolta possono essere ricavati da dati di letteratura o da calcoli teorici, ma molto spesso, per una caratterizzazione più affidabile, si deve far ricorso a tecniche sperimentali. L'attenzione è soprattutto focalizzata sulle reazioni esotermiche poiché presentano una maggiore criticità dal punto di vista del controllo impiantistico. Ciò però non vuol dire che la conduzione di una reazione endotermica sia priva di pericoli, poiché in questo caso i prodotti di reazione hanno un contenuto energetico più elevato delle sostanze di partenza, che li rende termicamente instabili e più facilmente soggetti alla decomposizione esotermica.

In ogni analisi di processo ci sono principalmente quattro parametri che è necessario monitorare costantemente: temperatura, pressione, calore sviluppato e tempo.

La temperatura insieme al calore vengono considerati un'indicazione dell'entità del fenomeno fuggitivo, anche se è la pressione il parametro più importante e più pericoloso per gli impianti in caso di repentino aumento. In linea generale si può dire che al crescere di questi parametri cresce anche il rischio di incidente.

Per quanto riguarda la temperatura, i parametri fondamentali da dover conoscere per lo studio della pericolosità delle reazioni esotermiche sono:

- **Temperatura di processo ( $T$ ).**
- **Massima temperatura della reazione di sintesi ( $MTSR$ , *Maximum Temperature Synthesis Reaction*);** questo parametro indica la temperatura massima che si può raggiungere nel reattore in condizioni adiabatiche considerando la sola reazione di sintesi desiderata. In un processo batch può essere determinata attraverso analisi di calorimetria adiabatica o stimata attraverso la seguente equazione:

$$MTSR = T - \frac{\Delta H_R}{C_p} \quad (3.1)$$

dove  $\Delta H_R$  è il calore di reazione per unità di massa e  $C_p$  il calore specifico a pressione costante della miscela di reazione.

- **Aumento adiabatico di temperatura ( $\Delta T_{ad}$ );** si riferisce all'incremento massimo di temperatura, considerando tutte le reazioni che complessivamente si possono verificare nel sistema in condizioni adiabatiche.

I parametri che influenzano il  $\Delta T_{ad}$  e sui quali è possibile intervenire sono la massa totale del sistema (non solo quella dei reagenti) ed il suo calore specifico. Pertanto, un sistema reagente maggiormente diluito, o accompagnato da composti con elevato calore specifico, raggiunge valori di  $\Delta T_{ad}$  inferiori e quindi rappresenta un livello superiore di sicurezza del processo.

- **Temperatura di inizio esotermia ( $T_{onset}$ );** questa è la minima temperatura alla quale si osserva un fenomeno esotermico. Il valore di tale parametro dipende dalla sensibilità dello strumento di misura utilizzato: se alta,  $T_{onset}$  verrà rilevata prima e dunque risulterà minore.
- **Temperatura di decomposizione ( $T_d$ );** Una decomposizione esotermica è una trasformazione chimica, generalmente indesiderata, che avviene con sviluppo di calore e che coinvolge un solo composto. Queste reazioni avvengono generalmente secondo un meccanismo a stadi e la relativa cinetica risulta abbastanza complessa. Una stima del pericolo associato alla decomposizione è data dal valore dell'entalpia di formazione del composto, valore che in qualche modo rappresenta l'energia potenzialmente rilasciabile dalla sostanza. La valutazione della temperatura di inizio decomposizione ed il confronto con la massima temperatura raggiungibile nel sistema sono fondamentali per stabilire le

conseguenze della perdita di controllo del processo. Poiché i prodotti di decomposizione non sono sempre noti a priori, è difficile calcolare l'entalpia di decomposizione anche se sono noti i calori di formazione dei composti di partenza. La conoscenza dei prodotti di decomposizione è importante anche per valutare il loro grado di pericolosità dal punto di vista ambientale, tossicologico, e sull'aumento di pressione che essi possono provocare.

- **Temperatura di inizio autoaccelerazione termica** (*SADT, Self Accelerating Decomposition Temperature*); è la temperatura alla quale la velocità di generazione del calore diventa uguale alla capacità di dispersione del sistema. Dipende dalla costante di raffreddamento (cioè dalle dimensioni del sistema) e dai parametri termocinetici di reazione.
- **Massima velocità di autoriscaldamento**; massimo rateo di crescita della temperatura in condizioni adiabatiche.

I parametri appartenenti alla categoria calore e potenza sono:

- **Potenza rilasciata** ( $\dot{Q}_R$ ); calore rilasciato dal sistema in un certo periodo di tempo.
- **Massima potenza rilasciata** ( $\dot{Q}_{Rmax}$ ); è la quantità massima di calore rilasciato dal sistema in un certo periodo di tempo.
- **Calore sviluppato** ( $Q_R$ ); è la quantità totale di calore rilasciato dal sistema dall'inizio del processo studiato (sintesi o decomposizione) fino ad un certo tempo, ovvero è l'integrale del calore nel tempo. Per un processo a conversione totale ed unica reazione corrisponde al calore di reazione (o decomposizione) alle condizioni di processo.

Infine per la categoria tempo sono da ricordare:

- **Tempo per raggiungere la massima velocità** (*TMRad, Time to Maximum Rate*); indica il tempo necessario al raggiungimento della massima velocità di autoriscaldamento in condizioni adiabatiche. Dipende sia da reazioni secondarie che dalla decomposizione, nonché dalla temperatura iniziale.
- **Tempo d'induzione**; determina il tempo dopo il quale si sviluppa un fenomeno esotermico in condizioni isoterme. E' funzione della temperatura e della concentrazione.

### 3.4 Modalità operative

Sono diverse le modalità con le quali può essere effettuata un'analisi calorimetrica. Principale parametro di scelta è la temperatura alla quale si vuole che il campione venga analizzato.

Definire le modalità operative di un test calorimetrico significa selezionare gli adeguati profili di temperatura che si vogliono studiare, compatibilmente con lo strumento a disposizione e con i risultati che si vogliono ottenere.

Detto ciò, in calorimetria le principali impostazioni operative che si distinguono sono:

- **Condizioni isoterme**; è una delle modalità più utilizzate nell'analisi calorimetrica. Il campione viene sottoposto ad una temperatura costante nel tempo, selezionata

dall'operatore, e se ne monitora il comportamento. Ciò implica che le potenziali variazioni di temperatura sono compensate dal sufficiente scambio di calore tra sistema e ambiente. Questo tipo di test è soprattutto usato in calorimetria di reazione e i dati che si possono ricavare sono il calore rilasciato nel tempo, la sovrappressione sviluppata, l'accumulo di incondensabili sviluppati, il tempo d'induzione e la durata del picco di reazione. Inoltre analizzando poi la forma del picco è possibile trarre importanti informazioni sulla cinetica di reazione.

- *Condizioni adiabatiche*; lo strumento è progettato per impedire la dispersione di calore verso l'esterno dal campione e quindi lavorare in condizioni le più vicine possibili a quelle adiabatiche. Effettivamente le condizioni adiabatiche sono quelle che più si avvicinano a reazioni fuggitive in reattori con un guasto al sistema di raffreddamento. E' possibile, con queste analisi, valutare l'intero profilo di temperatura e pressione nel tempo andando ad individuare la temperatura adiabatica raggiungibile, la temperatura di *onset*, la MTSR e il TMR, dai quali parametri è poi possibile estrapolare informazioni sulla cinetica, ed è quindi di fondamentale importanza per studi di sicurezza.
- *Condizioni isoperiboliche*; in questa modalità si mantiene costante la temperatura dell'ambiente circostante il campione, come ad esempio la temperatura del fluido in camicia. I dati che ne derivano sono di difficile interpretazione, tuttavia però il calorimetro isoperibolico è di semplice realizzazione e relativamente poco costoso rispetto ai calorimetri di reazione isoterma. Inoltre questi test in molti casi servono per simulare il comportamento dei reattori industriali che lavorano seguendo questa impostazione.
- *Condizioni dinamiche*: il campione viene sottoposto ad un test in cui il profilo di temperatura viene fatta variare nel tempo, e tale traiettoria è programmata dall'operatore precedentemente all'analisi.
- *Rampa di temperatura*: in questo caso si sottopone il campione ad un riscaldamento che avviene con velocità costante. In questa modalità si ottengono dati quali il calore specifico a pressione costante, il calore rilasciato in funzione del tempo o della temperatura, la temperatura di inizio esotermia, la massima temperatura di reazione, la velocità di reazione in funzione della velocità di riscaldamento e il calore di reazione (o decomposizione). Inoltre anche con questo test è possibile misurare le variazioni di pressione e l'eventuale formazione di gas incondensabili.

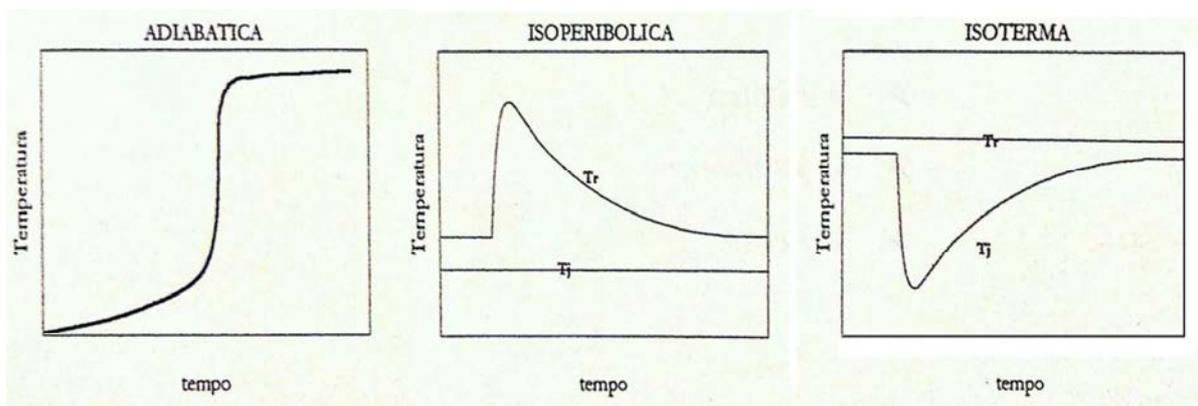
La rampa di temperatura è tendenzialmente utilizzata in prove preliminari per calcolare le cinetiche di reazione; ma poi è buona cosa implementare i risultati con test isoterma e adiabatici. In alcuni casi è utile avviare le analisi in modo combinato, ovvero iniziare le analisi impostando una determinata rampa di temperatura e poi una volta che si raggiunge la temperatura desiderata si fa proseguire la prova in modo isoterma.

Di seguito in Tabella 3.1 vengono descritti brevemente i vantaggi e gli svantaggi delle principali condizioni operative:

**Tabella 3.1.** Confronto tra calorimetri di reazione operanti in regime isoterma, isoperibolico ed adiabatico.

Tipo di calorimetro	Vantaggi	Svantaggi
<b>Isoterma</b>	<p>La velocità di reazione è proporzionale al flusso di calore.</p> <p>Simula bene il comportamento di reattori in scala pilota ed industriale.</p> <p>E' possibile determinare il coefficiente globale di scambio termico.</p>	<p>E' necessario un monitoraggio della temperatura molto preciso.</p> <p>Il coefficiente globale di scambio termico deve essere determinato attraverso una calibrazione.</p> <p>Apparecchiatura complessa.</p>
<b>Isoperibolico</b>	<p>Apparecchiatura molto semplice, formata da un termostato e da un termometro.</p>	<p>La temperatura influenza la cinetica di reazione, dunque anche in questo caso è necessario un modello matematico per determinare i parametri cinetici.</p>
<b>Adiabatico</b>	<p>Le variazioni di temperatura sono proporzionali alla conversione.</p> <p>Apparecchiatura teoricamente semplice.</p> <p>Monitoraggio veloce.</p> <p>Condizioni prossime a quelle fugitive.</p>	<p>La variazione di temperatura influenza la cinetica delle reazioni (insorgono reazioni secondarie). Si necessita perciò di modelli matematici precisi per non falsare i risultati.</p> <p>Rischio di reazioni molto esotermiche.</p> <p>Non applicabile a reazioni endotermiche.</p> <p>Non applicabile ai reattori industriali.</p>

Nella Figura 3.2 vengono invece mostrati i profili termici che si delineano nelle modalità calorimetriche citate in Tabella 3.1.



**Figura 3.2.** Profili di temperatura per le modalità: adiabatica, isoperibolica ed isoterma ( $T_r$  = temperatura reattore,  $T_j$  = temperatura camicia).

Nei prossimi paragrafi si riportano alcuni approfondimenti sui metodi calorimetrici sopra elencati.

### **3.4.1 Calorimetria isoterma**

I calorimetri isotermi sono i più usati in quanto i risultati che si ottengono sono direttamente applicabili ai reattori industriali; questi possono lavorare in modalità di bilancio di calore o flusso di calore.

I primi hanno un impiego limitato dal fatto che la risoluzione del bilancio di energia si fa imponendo costante il flusso di calore scambiato tra reattore e camicia: questo significa considerare costante il prodotto tra il coefficiente globale di scambio termico e la superficie di scambio, cosa non vero simile nelle condizioni industriali di processo.

Quelli a flusso di calore si basano invece sul controllo del flusso tra il reattore e il fluido circolante nella camicia, come avviene per il controllo termico nei reattori industriali soprattutto dove la viscosità della massa reagente varia molto durante il processo.

### **3.4.2 Calorimetria isoperibolica**

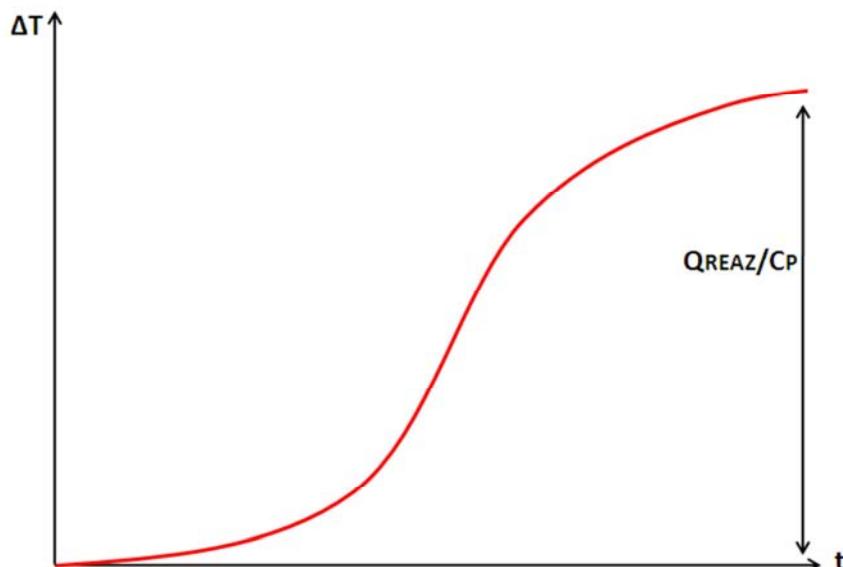
I calorimetri isoperibolici consentono di ottenere risultati molto simili a quelli dei calorimetri isotermi, senza necessitare di complessi sistemi di regolazione e monitoraggio della temperatura.

Il sistema di termostatazione viene mantenuto a temperatura costante, ma sono richiesti modelli matematici per eliminare l'effetto della stessa sui parametri cinetici.

### **3.4.3 Calorimetria adiabatica**

Questo ramo della calorimetria è fondamentale negli studi di sicurezza ed analisi del rischio, in quanto consente di simulare in laboratorio il comportamento di un processo in situazione runaway, quando cioè il calore sviluppato dalla reazione non riesce ad essere smaltito dal sistema di refrigerazione esterno. Il difetto principale di queste apparecchiature consiste, come per i calorimetri isoperibolici, nel dover applicare modelli matematici per valutare l'effetto della temperatura sui parametri cinetici e quindi sulla velocità di reazione. Il mancato controllo della temperatura comporta anche il rischio di innesco di reazioni secondarie ed il rischio di esplosioni.

I calorimetri adiabatici sono formati da vaso Dewar (ovvero isolato in modo da non scambiare calore con l'ambiente esterno), sede della reazione ed uno o più misuratori di temperatura (termocoppie). Tipicamente durante una reazione esotermica adiabatica, si riscontra un profilo sigmoidale di temperatura nel tempo come quello riportato in Figura 3.3. Dalla conoscenza dell'aumento finale di temperatura si può risalire al rapporto tra il calore di reazione e il calore specifico della massa reagente.



**Figura 3.3.** Tipico profilo di temperatura nel tempo di una reazione esotermica, all'interno di un calorimetro adiabatico.

Dai dati raccolti durante un test adiabatico si possono calcolare  $\Delta T_{ad}$ , il rateo di crescita della temperatura e della pressione, i picchi massimi di questi due parametri, la velocità di reazione globale e la resa di conversione. Il  $\Delta T_{ad}$  si calcola una volta noti il  $\Delta H_{reaz}$ , la quantità iniziale di reagente in moli  $n$ , il  $C_p$  e la massa di reazione  $m$ , attraverso la seguente equazione:

$$\Delta T_{ad} = \frac{n \cdot (-\Delta H_{reaz})}{m_{reaz} \cdot C_p} \quad (3.2)$$

Uno dei principali vantaggi di tali calorimetri è la capacità di rilevare la presenza di reazioni secondarie e di decomposizione che possono aggravare il rischio del processo studiato.

Da tenere in considerazione che nella realtà sarà impossibile ottenere un processo completamente adiabatico, parte del calore sviluppato dalla reazione verrà infatti assorbito dal portacampione causando un aumento di temperatura minore rispetto a quello ideale teorico, per questo motivo è necessario introdurre un coefficiente correttivo ( $\Phi$ ), il quale verrà meglio esplicitato nel prossimo paragrafo (§3.3.4).

#### 3.4.4 Il fattore di inerzia termica $\Phi$

Come già ribadito, uno dei dati più significativi che è importante conoscere per la sicurezza del processo è la massima temperatura raggiungibile dal sistema nella peggiore delle condizioni, vale a dire in condizioni adiabatiche, dove non si hanno scambi di calore con l'esterno e tutto il calore generato va a riscaldare la massa in reazione.

In realtà in un'apparecchiatura sperimentale come un calorimetro è piuttosto difficile riprodurre le condizioni adiabatiche. Le deviazioni rispetto alla condizione adiabatica ideale sono essenzialmente di due tipi: lo scambio di calore dalla cella portacampione verso le altre

parti della camera di prova in cui è contenuta e quello dello stesso campione verso la cella portacampione. Lo scambio tra cella e camera di prova cresce con l'aumentare della velocità di autoriscaldamento e dipende dalle caratteristiche costruttive intrinseche dello strumento di misura, che determinano la sensibilità dell'apparecchio in termini di capacità di rilevare l'inizio degli effetti esotermici e di accompagnarne fedelmente l'evoluzione.

Per tenere conto invece del calore generato dal campione e "perso" per riscaldare il contenitore, si definisce il *fattore di inerzia termica*  $\Phi$ , che dipende dal rapporto tra le capacità termiche della massa di campione e della cella portacampione impiegata, e che equivale al rapporto tra il  $\Delta T_{ad}$  teorico e quello sperimentale.

$$\Phi = 1 + \frac{\text{capacità termica del portacampione}}{\text{capacità termica del campione}} = \frac{\Delta T_{ad,teorico}}{\Delta T_{ad,sperimentale}} \quad (3.3)$$

In condizioni adiabatiche  $\Phi = 1$ , ma nel caso  $\Phi = 2$ , ad esempio, solo metà dell'energia liberata dalla reazione chimica ha aumentato la temperatura della miscela, l'altra metà invece è servita a riscaldare la cella portacampione.

Sostanzialmente, in scala ridotta la capacità termica della cella portacampione rappresenta una frazione molto meno trascurabile di quella complessiva rispetto alla situazione che si verifica in un reattore industriale dove, nel corso di una reazione runaway, le condizioni che si instaurano sono molto vicine all'adiabaticità ( $\Phi = 1,05$ ).

Dal punto di vista pratico, l'innalzamento di temperatura del campione ottenuto nelle condizioni sperimentali è quindi solo una quota di quello che si avrebbe nel reattore industriale.

Con un'apparecchiatura sperimentale con un fattore  $\Phi$  elevato non si può pertanto escludere di avere trascurato fenomeni (ad esempio eventuali reazioni secondarie del prodotto, oppure decomposizione termica del solvente) che potrebbero avvenire in un campo di temperatura che di fatto non può essere raggiunto in scala ridotta, ma non è escluso possano verificarsi su scala reale.

Per superare questi svantaggi, sono stati sviluppati apparecchi con  $\Phi$  molto basso, utilizzando un sistema di compensazione delle pressioni interna ed esterna alla cella di misura, realizzata con una parete metallica sottile.

Un elemento a favore dei calorimetri che hanno un  $\Phi$  elevato riguarda il calcolo dell'entalpia di reazione, che risente molto meno dell'inaccuratezza del calore specifico del campione (mentre invece può essere misurato o calcolato con precisione quello della cella portacampione al variare delle condizioni di temperatura, essendo solitamente metallica). Inoltre la stessa inerzia termica della cella portacampione ne rende più semplice e riproducibile il controllo dell'adiabaticità da parte del sistema di regolazione della temperatura che controlla il flusso di calore tra parete della cella e strumento di misura.

Il valore di  $\Phi$  a rigore non si mantiene costante nel corso di una prova, a causa della dipendenza delle capacità termiche dalla temperatura e dalla composizione, ovvero dal grado di conversione; generalmente il calore specifico della miscela è calcolato come una media aritmetica tra quello dei reagenti e quello dei prodotti. Variazioni ben più significative di  $\Phi$  si hanno naturalmente nelle prove condotte in semibatch, poiché la massa del campione aumenta progressivamente nel tempo.

### 3.5 Criteri di misura in calorimetria

In calorimetria vi sono differenti criteri di misura per esprimere gli studi conseguiti. Questi dipendono ovviamente dal tipo di apparecchiatura utilizzata per le analisi, e in alcuni casi possono essere combinati tra loro in modo da superare le eventuali limitazioni dei singoli metodi.

#### 3.5.1 Flusso di calore

La potenza sviluppata dal campione viene quantificata grazie alla seguente equazione:

$$\dot{Q} = U \cdot S \cdot \Delta T \quad (3.4)$$

dove  $\Delta T$  è la variabile misurata dallo strumento, mentre il prodotto del coefficiente globale di scambio termico e della superficie di scambio si ottiene attraverso un'opportuna calibrazione, effettuata in genere ad inizio ed al termine della prova.

#### 3.5.2 Bilancio di calore

Questo criterio è quello maggiormente usato in calorimetria di reazione. Qui la potenza sviluppata viene calcolata attraverso il bilancio di energia sulla camicia del reattore:

$$\dot{Q} = \dot{m}_j \cdot C_{p,j} \cdot (T_{j,IN} - T_{j,OUT}) \quad (3.5)$$

Vengono misurate le temperature in ingresso ed uscita dalla camicia ed il flusso massivo di fluido ausiliario. Serve comunque fare una calibrazione per determinare il prodotto ( $\dot{m}_j \cdot C_{p,j}$ ) e le perdite di calore della camicia. Lo strumento è alquanto complesso e spesso il suo utilizzo è limitato dalla precisione delle misure di flusso e temperatura.

#### 3.5.3 Principio di Calvet

Questo metodo è tipico della microcalorimetria, ma viene spesso utilizzato anche in calorimetria di reazione. Calorimetri che seguono tale principio sono anche detti microcalorimetri a flusso di calore. Gli strumenti di questo tipo sono i più sensibili, anche se utilizzabili in un range di temperatura e rateo di riscaldamento più ristretto. Il portacampione è circondato da una seconda parete, e tramite termocoppie viene misurata la differenza di temperatura tra lato interno e lato esterno. La potenza generata si calcola attraverso il bilancio

di energia fatto sulla seconda parete della quale si conoscono geometria, spessore e conducibilità termica.

La calibrazione per questa tipologia di calorimetri si realizza mediante effetto Joule. Viene inviato un impulso di corrente elettrica, di intensità e durata nota, attraverso una resistenza con lo sviluppo di una quantità nota di calore, la quale è misurata e valutata dallo strumento

### 3.5.4 Principio della compensazione di calore

La compensazione di calore è la base del funzionamento di molti microcalorimetri ma anche dei calorimetri di reazione. Tale metodo termico si basa nel misurare la differenza tra i flussi termici della sostanza in esame e di un riferimento, entrambi sottoposti ad un programma controllato di temperatura.

Nel dettaglio il principio di funzionamento consiste sulla richiesta di uguaglianza tra le temperature del riferimento e del campione. Ogni qual volta viene rilevata una differenza tra queste temperature, ciò fornisce un segnale di correzione per le potenze delle unità di riscaldamento incaricate di realizzare la coincidenza tra le temperature. La differenza tra le energie fornite dai riscaldatori è quindi misurata e registrata come funzione lineare del tempo e della temperatura.

Inoltre, un circuito di controllo della temperatura media confronta il valor medio fra le temperature rivelate sul campione e sul riferimento con quella selezionata dal programmatore di temperatura. Il valore della differenza fornisce un segnale di correzione alle unità di riscaldamento necessario per mantenere il profilo di temperatura desiderato.

## 3.6 Bilancio di energia

I calorimetri di reazione sono dei veri e propri reattori agitati ed incamiciati, geometricamente simili ai reattori di scala industriale. A tale proposito i bilanci di energia tra calorimetri di reazione e reattori agitati sono analoghi.

L'equazione che rappresenta il bilancio globale di energia per un sistema agitato è la seguente:

$$\dot{Q}_{acc} = \dot{Q}_{reaz} + \dot{Q}_{sc} + \dot{Q}_{loss} + \dot{P}_{stirr} + \dot{Q}_C \quad (3.6)$$

Il termine di sinistra dell'equazione rappresenta la variazione di calore nel tempo, ovvero l'accumulo di calore nel sistema:

$$\dot{Q}_{acc} = m_{reaz} \cdot C_{p,reaz} \cdot \frac{dT_r}{dt} \quad (3.7)$$

in cui  $(m_{reaz} \cdot C_{p,reaz})$  è la capacità termica del sistema reattivo e  $T_r$  la temperatura all'interno del reattore.

Passando all'equazione di destra, il primo termine  $\dot{Q}_{reaz}$  indica il flusso di calore sviluppato dalla reazione:

$$\dot{Q}_{reaz} = r \cdot V \cdot (-\Delta H_{reaz}) \quad (3.8)$$

dove  $r$  è la velocità di reazione,  $V$  il volume della massa reagente e  $\Delta H_{reaz}$  è il calore di reazione.

Proseguendo si ha  $\dot{Q}_{sc}$  che è il flusso di calore scambiato tra il reattore e la camicia termoregolatrice e vale:

$$\dot{Q}_{sc} = U \cdot S \cdot (T_j - T_r) = \dot{m}_j \cdot C_{p,j} \cdot (T_{j,IN} - T_{j,OUT}) \quad (3.9)$$

Si può notare che  $\dot{Q}_{sc}$  è determinabile dal prodotto tra il coefficiente globale di scambio termico ( $U$ ), la superficie di scambio ( $S$ ), e la differenza di temperatura tra reattore e camicia ( $T_j - T_r$ ). Ma è anche pari alla potenza termica acquistata o persa dal fluido di servizio espressa dal prodotto tra la portata del fluido di servizio ( $\dot{m}_j$ ), il suo calore specifico ( $C_{p,j}$ ) e la differenza di temperatura fra entrata e uscita ( $T_{j,IN} - T_{j,OUT}$ ).

Il terzo termine  $\dot{Q}_{loss}$  indica il calore disperso all'ambiente:

$$\dot{Q}_{loss} = U_{ext} \cdot S_{ext} \cdot (T_{amb} - T_j) \quad (3.10)$$

dato dal prodotto tra il coefficiente globale di scambio termico ( $U_{ext}$ ) e la parete esterna della camicia ( $S_{ext}$ ), con la differenza di temperatura tra camicia ed ambiente esterno ( $T_{amb} - T_j$ ).

Dopodiché si trova  $\dot{P}_{stirr}$  che è la potenza sviluppata dall'agitazione, calcolata come:

$$\dot{P}_{stirr} = 2 \cdot \pi \cdot M_d \cdot N \quad (3.11)$$

nella quale  $M_d$  è il momento torcente dell'agitatore ed  $N$  la velocità dell'agitazione. Infine  $\dot{Q}_C$  è il flusso di calore di compensazione.

A seconda del criterio di misura utilizzato (illustrati al §3.5) certi termini dell'equazione (3.6) possono essere semplificati o trascurati.



# Capitolo 4

## Apparecchiature sperimentali

L'indagine sperimentale è doverosa per una completa caratterizzazione del processo sotto il profilo della sicurezza e del controllo, consentendo di tenere conto delle reali specie chimiche presenti in sistemi reagenti complessi, delle reali condizioni operative che si determinano nelle diverse tipologie di reattori industriali, e delle reali capacità dei sistemi impiantistici di reagire alle variazioni dei parametri di processo.

Il procedimento ottimale di studio, pertanto, prende avvio da un'introduzione teorica al problema, che può fornire indicazioni di massima, comunque utili per un'individuazione preliminare della potenziale pericolosità degli elementi ed aspetti più critici. Una volta identificate le potenziali criticità del processo e l'eventuale incertezza su dati importanti per la conduzione in sicurezza dell'impianto industriale, si prosegue con l'approccio sperimentale mirato, in modo da indagare e chiarire gli aspetti che necessitano approfondimenti ottimizzando la scelta dell'apparecchiatura e della tecnica più idonea e di conseguenza i tempi e le risorse necessari per l'analisi.

L'approccio sperimentale non è però un compito semplice. Non esiste una singola prova che definisce da sola il pericolo di fenomeni *runaway*. Una reazione pericolosa può avere diverse origini e può iniziare in diverse modi.

Ogni metodo di prova determina solo la sensibilità di una sostanza o miscela di reazione a un particolare impulso di energia nelle condizioni imposte durante la prova. Una singola analisi calorimetrica non può essere assoluta o conclusiva nel trarre delle risposte. I risultati non possono essere considerati isolatamente ma la pericolosità deve essere valutata in base ad una serie di prove in differenti condizioni.

Come già ricordato, lo studio di una reazione potenzialmente divergente necessita di informazioni molteplici, quali:

- il calore sviluppato nel corso della reazione desiderata;
- il calore specifico della massa di reazione;
- l'aumento adiabatico di temperatura;
- i dati sulla cinetica della reazione desiderata;
- la sensibilità del sistema alle variazioni dei parametri di processo;

- l'intervallo di temperatura all'interno del quale si può innescare un'eventuale reazione indesiderata ed il suo calore di reazione;
- la velocità di aumento della temperatura in funzione della temperatura iniziale e del tempo;
- la velocità di crescita della pressione.

Non tutti i sistemi di analisi sperimentale permettono di ricavare queste informazioni né di ottenerle con lo stesso grado di precisione. La scelta dello strumento dipenderà quindi dal livello di approfondimento dell'indagine che si vuole effettuare.

Nei successivi paragrafi sono descritte le apparecchiature calorimetriche utilizzate per lo svolgimento della tesi. Per le motivazioni appena citate, nell'analisi termica della sintesi del principio attivo sono state adottate strumentazioni diverse, in modo da applicare in ogni test lo strumento più idoneo alla fase del processo.

#### **4.1 Calorimetro a scansione differenziale (DSC)**

Per la valutazione della stabilità termica è una prassi comune iniziare le analisi su piccola scala, in quanto il materiale disponibile nelle prime fasi di sviluppo del processo è limitato, ma soprattutto perché è meno probabile che un qualsiasi evento termico inaspettato crei danni significativi.

La DSC (*Differential Scanning Calorimeter*) è un metodo termico nel quale viene misurata, in funzione della temperatura del campione, la differenza tra i flussi termici nella sostanza in esame ed in un riferimento, intanto che entrambi sono sottoposti ad un programma controllato di temperatura.

Questo strumento appartiene alla categoria dei microcalorimetri, con cui si intendono le apparecchiature con volume di reazione inferiore ad 1 millilitro.

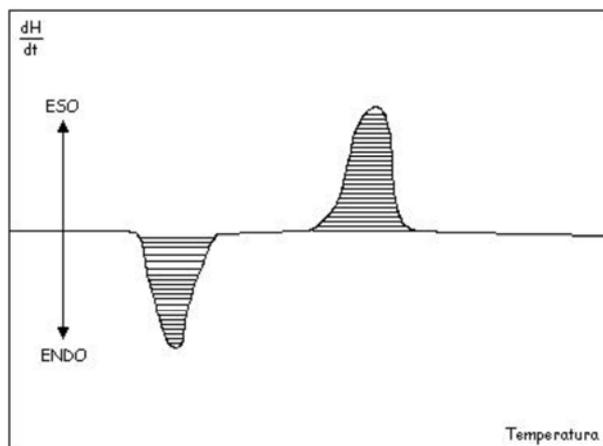
Il principio di funzionamento della DSC consiste nel confrontare il campione in esame con un campione inerte di riferimento ed entrambi sottoporli ad un riscaldamento progressivo mantenendo le temperature identiche tra i due campioni.

In corrispondenza di una trasformazione o reazione chimica, viene fornita al campione una quantità misurata di energia, e viene registrata la potenza che è necessario fornire oppure sottrarre al campione per annullare la differenza di temperatura con il riferimento.

In altre parole, ogni trasformazione eso o endotermica del campione provoca uno squilibrio del sistema, che viene immediatamente corretto per ristabilire l'eguaglianza di temperatura. L'energia elettrica necessaria per ristabilire l'equilibrio rappresenta la misura diretta dell'energia termica sviluppata o assorbita nella trasformazione. Lo strumento registra la velocità con cui il calore viene assorbito o ceduto dal campione ( $dH/dt$ ) durante la transizione in funzione della temperatura o del tempo. Si ottiene in tal modo un diagramma caratteristico che individua gli eventi termici in relazione alla temperatura e l'entità dei medesimi. Gli esiti di queste prove sono molto utili per acquisire informazioni sulle transizioni di fase di un

composto, ma anche per studiare la stabilità di una sostanza riscontrando se si verificano reazioni di decomposizione.

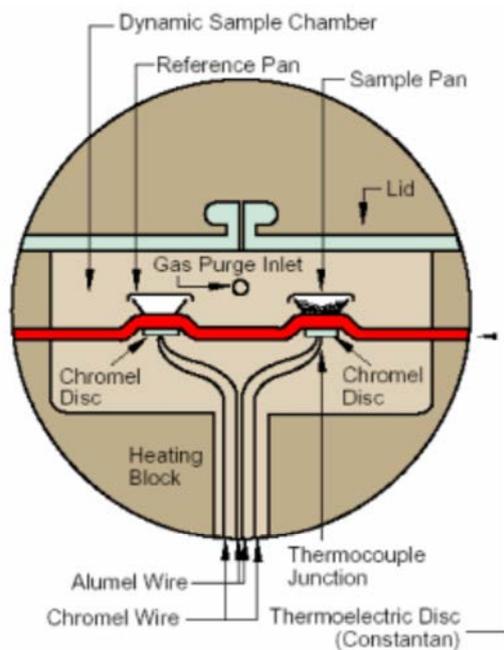
Un esempio di una tipica curva DSC è di seguito riportata in Figura 4.1.



**Figura 4.1.** Esempio di una curva DSC.

Il tracciato ottenuto nel corso di una prova registra l'andamento della produzione di calore in funzione della temperatura, e dalla stima dell'area di un eventuale picco si ha un'indicazione quantitativa del calore coinvolto nella trasformazione. Anche la pendenza del tracciato è importante per definire la pericolosità della reazione; a parità di area del picco globale, una salita repentina della curva è indice di pericolosità maggiore e può essere provocato da un forte incremento della costante cinetica di reazione o da un alto valore dell'entalpia di reazione.

Osservando il funzionamento dello strumento più dettagliatamente, si ha che il calore fluisce nel campione e nel riferimento attraverso una piattaforma termoelettrica. La differenza tra i flussi di calore del campione e del riferimento viene misurata dalle termocoppie poste sotto i campioni. Il flusso di calore differenziale è direttamente proporzionale alla differenza tra i segnali in uscita dalle termocoppie. In Figura 4.2 è riportato lo schema di funzionamento.



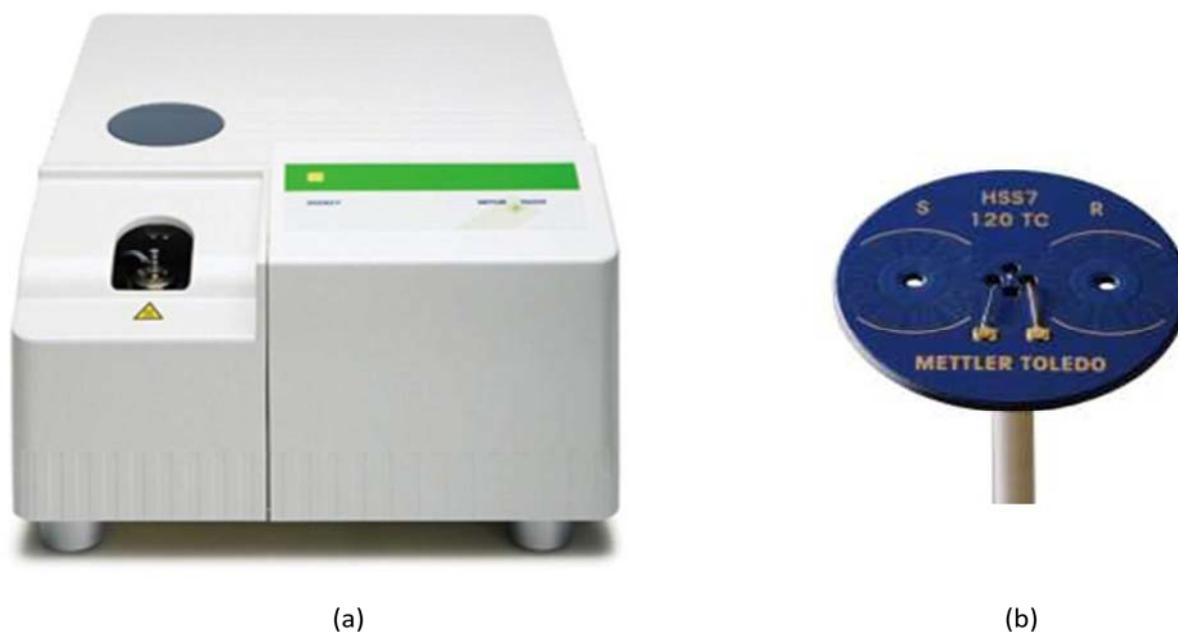
**Figura 4.2.** Schema di funzionamento DSC.

Un test con DSC richiede una quantità limitata di campione (pochi mg) e brevi tempi di analisi. Lavorare con pochi milligrammi di sostanza è un grande vantaggio soprattutto per un esame preliminare nel caso di sostanze sconosciute che possono decomporsi o esplodere violentemente. Per questo motivo vengono utilizzate soprattutto per lo screening iniziale sui reagenti di partenza, sugli intermedi isolati, sui residui di evaporazione, sui residui di distillazione, sui prodotti, sulle acque madri, ecc.

Le prove possono essere eseguita in atmosfera ossidante (aria) o inerte (azoto) con qualche complicazione operativa per l'eliminazione dell'aria statica. Le prove in aria statica sono utili per valutare la reattività del campione nei confronti dell'aria, verificando se vi è origine di reazioni secondarie dovute all'ossidazione.

Altro fattore che non può essere trascurato è il materiale che costituisce i crogioli portacampioni. I crogioli standard sono in alluminio, ma questi anche se chiusi con il proprio coperchietto e sigillati, non possono resistere all'aumento di pressione, dovuto allo sviluppo di prodotti gassosi durante le reazioni di decomposizione, per cui la rottura del portacampione durante la prova renderebbe molto difficile la valutazione quantitativa del dato. Per risolvere questo problema sono stati sviluppati diversi portacampioni ad alta pressione. Diverse case costruttrici hanno perfino proposto crogiuoli resistenti fino a 100 bar. Bisogna porre particolare attenzione nella scelta del materiale dei crogioli non solo per motivi di pressione, ma anche perché alcuni materiali potrebbero reagire con il reagente contenuto portando a risultati errati.

Per lo svolgimento di questa tesi, gli studi sulla stabilità termica delle miscele di reazione monitorate tramite DSC, sono stati eseguiti utilizzando lo strumento “Mettler Toledo 822e”, il quale è mostrato in Figura 4.3.



**Figura 4.3.** In figura (a) è visibile la foto dello strumento DSC “Mettler Toledo 822e”, mentre in figura (b) è mostrata la foto della piastra termoelettrica su cui poggiano il campione in esame ed il riferimento.

I vari campioni analizzati sono stati inseriti in crogioli rivestiti d’oro (Swiss SA M20) chiusi in aria statica, visibili nella foto di Figura 4.4.



**Figura 4.4.** Crogioli in acciaio rivestiti d’oro, resistenti ad alte pressioni.

In ogni test con DSC si è esplorato un intervallo di temperatura compreso tra i 30 e 400°C, con un gradiente lineare di riscaldamento di 5°C al minuto.

Prima di effettuare le analisi la procedura corretta richiede la calibrazione dello strumento, la quale è stata adempiuta basandosi sul punto di fusione dell’Indio come temperatura di riferimento.

## 4.2 Thermal Screening Unit (TSu)

Lo strumento TSu (*Thermal Screening Unit*) è stato ideato per effettuare prevalentemente prove di stabilità termica di sostanze liquide o solide con campioni di massa significativa.

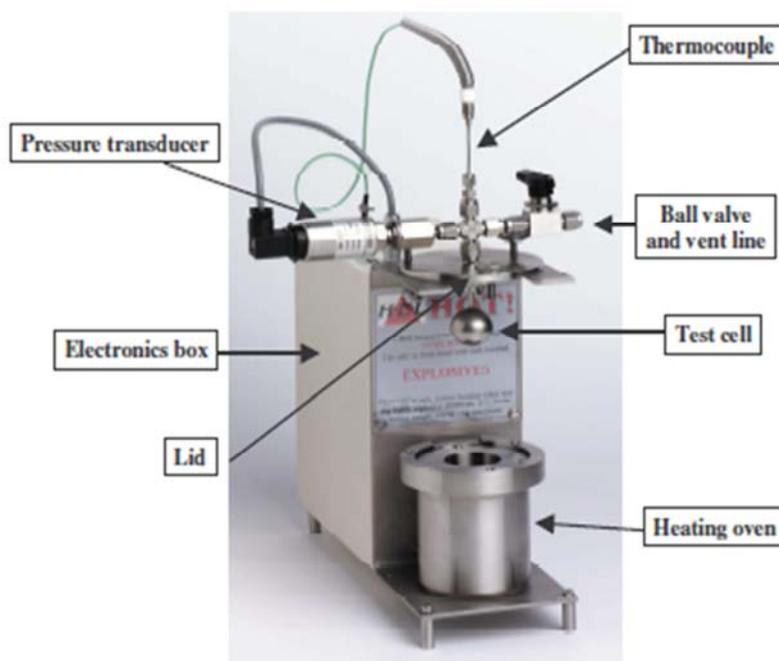
Questo apparecchio è fabbricato dall'azienda HEL (*Hazard Evaluation Laboratory*), e dal punto di vista tecnico-economico risulta essere uno strumento con caratteristiche costruttive e prestazionali molto valide se comparate ai costi, al fine di acquisire dati utili per la sicurezza sui reattori chimici.

Lo strumento consente di effettuare test di valutazione dei rischi associati a reazioni chimiche, registrando contemporaneamente la temperatura e la pressione all'interno del campione.

Dall'esame dei tracciati forniti dallo strumento possono essere valutati i valori dei picchi di temperatura e pressione, e l'intervallo di tempo fra l'inizio dell'esotermia ed il raggiungimento della massima velocità di incremento di temperatura.

Il TSu si configura in sostanza come un sistema alternativo rispetto agli strumenti classici per lo screening del rischio termico operanti con le tecniche di calorimetria differenziale a scansione (DSC), fornendo anche informazioni sulla pressione del sistema.

E' visibile una foto dello strumento in Figura 4.5 sottostante.



**Figura 4.5.** Foto dello strumento TSu.

Tale strumento rientra nella categoria dei minicalorimetri, ossia quelli con volume minore di 0,1 litri (nell'ordine dei ml), i quali sono validi per condurre esperimenti con lo scopo di determinare dati cinetici e termodinamici di reazione, nonché studiare la stabilità delle sostanze chimiche. I vantaggi sono la precisione e la rapidità delle analisi, la comodità di maneggiare piccoli quantitativi di sostanze e dunque il costo contenuto delle prove. D'altro

canto le reazioni avvengono però in condizioni molto diverse da quelle realmente riscontrabili in un reattore, rendendo infattibile la valutazione degli effetti dovuti allo scambio termico ed irrealizzabile l'agitazione di masse consistenti. A tali propositi è ragionevole che questo genere di apparecchiature siano considerate strumenti di *screening*, adatti nelle fasi preliminari dello studio di processi.

L'unità è costituita da un recipiente cilindrico cavo in acciaio inossidabile, le cui pareti sono riscaldate da una resistenza elettrica e da un coperchio di notevole spessore, fissato tramite tre viti a galletto.

Alla parte superiore del coperchio è collegato un giunto a croce che permette il passaggio della termocoppia per la misura della temperatura nel campione. Ai due bracci orizzontali della croce sono connessi da un lato il trasduttore di pressione e dall'altro lato un rubinetto per lo sfiato dei gas a cui si può collegare un sistema di abbattimento, oppure ad esempio azoto per verificare la tenuta delle connessioni prima di iniziare il test, o anche può essere utile per fluxare la cella portacampione.

Le celle portacampione hanno forma sferica e vengono avvitate ad una connessione filettata posta sul lato inferiore del coperchio, infilando la termocoppia in modo che la sua estremità risulti immersa nel campione. Dopo averla collocata all'interno del fornello cilindrico di metallo, si avvita il coperchio e si inizia il test, operando dal computer di controllo ed impostando i parametri desiderati.

La cella portacampione viene fissata al coperchio tramite giunti Swagelok, solitamente impiegato nel campo dei gas: i dadi filettati sono concepiti in modo da deformare contro il tubo passante una sferula conica, che si adatta alla superficie di contatto ed alla svasatura ricavata nel giunto a croce, assicurando così la tenuta della pressione.



Figura 4.6. Schema di funzionamento dei giunti Swagelok..

Il coperchio è progettato in modo che il contenuto della cella sia in contatto con la termocoppia, il trasduttore di pressione e la valvola di sfiato. La cella così fissata viene poi

introdotta nel forno, che si chiude grazie alle tre viti a galletto, lasciando lo spazio tra l'interno del forno e la cella sferica non in pressione.

La cella con il campione vanno pesati prima e dopo la prova per constatare eventuali perdite. Esistono diversi tipi di celle, tutte sferiche dal volume di circa 8 millilitri, che possono avere il collo da 1/4'' o da 1/8'', in modo da consentire l'introduzione di sostanze sia liquide che solide. Lo strumento è quindi dotato di due diversi coperchi in funzione della grandezza dei colli.

Le celle portacampione sono disponibili in diversi materiali, come acciaio, hastelloy o vetro, in modo da poter scegliere l'opzione più adatta in base alle esigenze sperimentali e ai campi di pressione in cui si prevede di lavorare.



**Figura 4.7.** Celle portacampione in vetro e in acciaio, con attacchi da 1/4" e 1/8".

Il sistema sottoposto a test è chiuso, per cui durante la prova il campione non è soggetto a fenomeni di variazione della massa totale. Ciò è importante quando si eseguono analisi su campioni di sostanze molto reattive a composizione variabile diluiti in solvente. Se quest'ultimo iniziasse ad evaporare prima di innescare la decomposizione, in un sistema aperto, il campione si concentrerebbe e il risultato dell'analisi a rigore non sarebbe più riconducibile alla composizione iniziale.

Lo strumento si interfaccia all'utente tramite un PC. L'impostazione dei parametri ed il controllo del forno avvengono grazie ad un software (WinISO) che permette di scegliere le condizioni operative e consente di seguire tutti i parametri del processo durante il test, nonché visualizzare i profili di temperatura, pressione, derivata della temperatura del campione nel tempo e la potenza termica fornita. Il TSu è progettato per poter lavorare fino ad una temperatura di 500°C ed una pressione di 250 bar.

Le modalità operative standard gestite dal software di controllo sono molteplici e permettono di studiare aspetti tra loro complementari. I programmi di temperatura che vengono utilizzati

con maggiore frequenza, per via della loro utilità nel poter ricavare informazioni sulla stabilità termica di una sostanza, sono tre e vengono spiegati qui di seguito.

La modalità *isoterma* serve a valutare il comportamento di una sostanza che è portata ad un livello termico predefinito e che vi permane per un tempo stabilito, ovvero ad evidenziare dopo quanto tempo, essendo la sostanza rimasta ad una certa temperatura, insorgono i primi segni di instabilità. I risultati delle analisi forniscono indicazioni utili sulle condizioni ambientali che devono essere rispettate per lo stoccaggio di sostanze chimiche che possono essere soggette a processi di deterioramento.

La modalità *rampa di temperatura* ha invece l'obiettivo di evidenziare a quale temperatura iniziano a manifestarsi effetti esotermici, quantificandone l'entità. In questo caso, le pareti del forno sono riscaldate dalla resistenza elettrica con una velocità costante e impostata all'inizio della prova. Il calore è trasmesso alla parete della cella portacampione, e di conseguenza al campione stesso, attraverso l'intercapedine di aria all'interno del forno.

La velocità di riscaldamento è un parametro importante. Infatti, se vengono impostati valori troppo elevati (ad esempio 10 °C/min o più), la sensibilità dello strumento diminuisce notevolmente e i fenomeni esotermici vengono rilevati con un certo ritardo; questo potrebbe impedire una corretta progettazione dei sistemi di sicurezza durante l'analisi dei rischi. Viceversa, scegliendo valori molto bassi (ad esempio 0.5 °C/min), la durata della prova potrebbe allungarsi eccessivamente. A riguardo, bisogna sempre considerare le caratteristiche tecniche dello strumento e quindi la capacità delle resistenze elettriche del forno di fornire aliquote di calore molto piccole oppure troppo consistenti.

La terza impostazione molto valida nelle analisi con TSu è la combinazione della modalità *isoterma* con la *rampa di temperatura*. Questa permette di studiare l'effetto di "invecchiamento termico", mantenendo ad esempio il campione per un tempo stabilito ad un certo livello termico e in seguito si procede con il riscaldamento attraverso l'applicazione di una rampa di temperatura, oppure viceversa (in questo caso si parla della modalità *rampa di temperatura più isoterma*) si riscalda con una certa velocità e poi si mantiene alla temperatura di interesse. Conducendo più di una prova ad isoterme diverse, è possibile studiare la relazione tra livello termico e tempo di invecchiamento e sostanzialmente valutare in quale misura la temperatura di onset, vale a dire l'innesco di fenomeni degradativi, sia influenzata da temperature di stoccaggio diverse o da cicli di riscaldamento/raffreddamento che è possibile condurre nel processo su scala industriale.

Per i test in TSu le temperature di onset si rivelano calcolando dalla serie di dati ottenuti la derivata prima e la derivata seconda della temperatura del campione rispetto al tempo, e individuando quando queste superano il rateo di riscaldamento impostato per il forno.

Per il calcolo delle derivate si utilizza il software fornito da HEL (iQ), il quale procede filtrando i dati rilevati durante il processo. Questa applicazione ha inoltre la funzionalità di convertire i risultati di una prova elaborati da WinISO, e presentarli in formato di grafici.

### 4.3 Calorimetro di reazione RC1

I calorimetri di reazione sono strumenti che consentono di ottenere dati in condizioni che ben simulano quelle reali di processo, essendo a tutti gli effetti reattori di piccola taglia dotati di camicia esterna e sistema di agitazione (volume di reazione compreso tra 0.3 e 10 litri), e permettono quindi lo sviluppo, lo scale-up e l'ottimizzazione di studi sulla sicurezza.

Nella gamma dei calorimetri di reazione, il "Mettler Toledo RC1e" è diventato lo strumento più popolare per determinare le condizioni alle quali un processo dovrebbe essere mantenuto, per garantire che, nel caso di rottura incidentale del sistema di raffreddamento, il livello di rischio rimanga entro una soglia accettabile. L'RC1 è anche una delle più appropriate tecniche per analisi con obiettivi termodinamici e cinetici, spesso in combinazione a compiti per il dimensionamento di apparecchiature.

Inoltre il Mettler Toledo RC1e è uno strumento molto versatile. E' dotato di un sistema di raffreddamento molto efficiente, e che può essere attivato in modo istantaneo, per cui è possibile studiare le reazioni anche in condizioni runaway, portando il sistema reagente ad alte temperature.

L'RC1 è perciò molto utile per studiare le reazioni che avvengono in un processo su scala di laboratorio, simulandone lo svolgimento dall'inizio alla fine, con lo scopo di individuarne le fasi e le procedure più delicate dal punto di vista della sicurezza. Proprio a tali fini di questa apparecchiatura ci si è serviti per lo studio del processo di sintesi dei principi attivi.

In figura 4.8 è mostrata una foto del calorimetro di reazione RC1.



**Figura 4.8.** Calorimetro di reazione Mettler Toledo RC1e.

Riassumendo in modo ordinato, il calorimetro RC1 permette, durante la simulazione di un processo, di ottenere le tutte informazioni elencate in Tabella 4.1.

**Tabella 4.1.** Informazioni ottenibili da una prova con RC1.

<b>Proprietà fisiche</b>	Calore specifico Tensione di vapore Calore di miscelazione Calore di soluzione
<b>Dati termici</b>	Temperatura di reazione Calore di reazione Diagrammi di temperatura nel tempo Diagrammi di flusso termico nel tempo Comportamento adiabatico
<b>Dati cinetici</b>	Velocità di reazione Costanti cinetiche Energia di attivazione
<b>Dati di scambio termico</b>	Trasferimento di calore (coefficiente specifico e totale) Capacità di raffreddamento necessaria

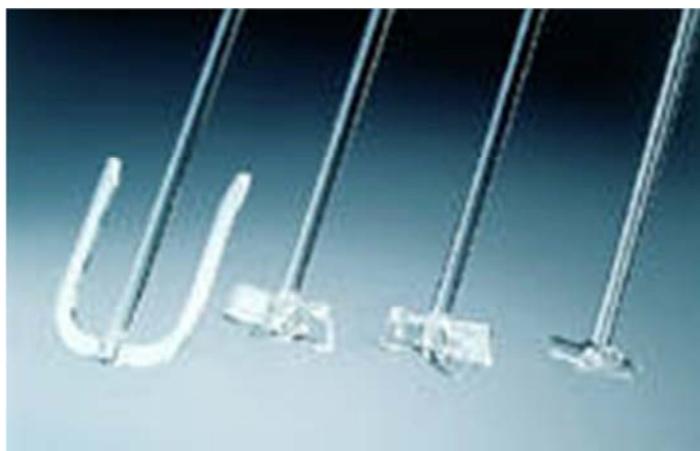
Entrando nelle specifiche tecniche, di seguito sono elencate le parti e le caratteristiche principali che costituiscono lo strumento:

- Il reattore standard è in vetro del volume di 2 litri. E' un reattore a doppio mantello, dotato appunto di una camicia esterna in cui scorre olio silconico che funge da fluido di servizio. Esistono anche altri reattori di volumi diversi che è possibile applicare all'RC1, in modo da poter scegliere la scala più adatta per i requisiti del processo che si deve simulare.



**Figura 4.9.** *Reattore in vetro per RC1 incamiciato esternamente, volume 2 litri.*

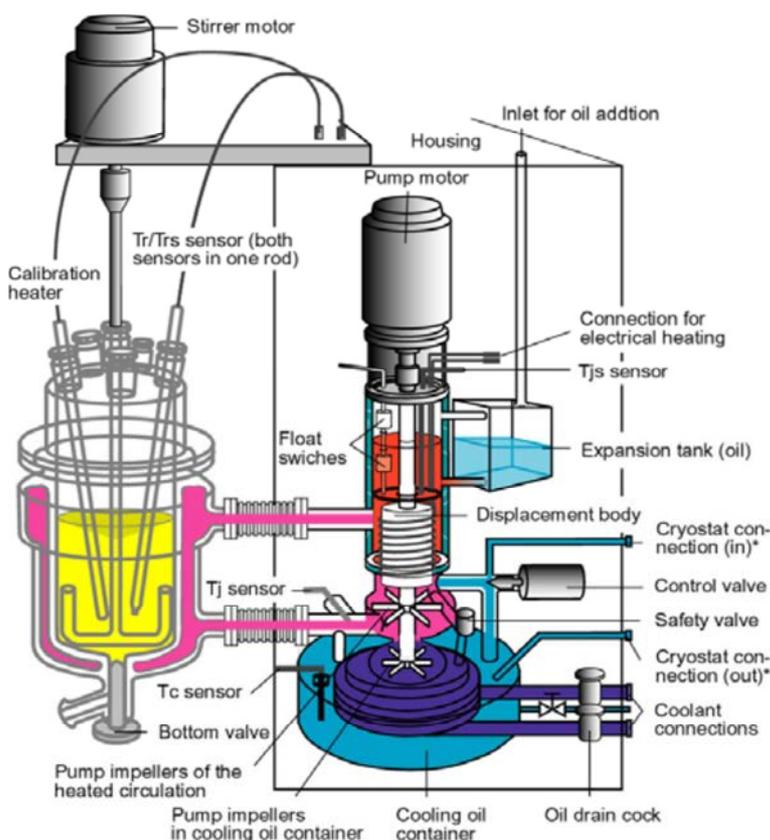
- Sonda di calibrazione da 5 o da 25 W.
- Sensore di temperatura Pt 100.
- Per mantenere omogeneo il sistema reagente è possibile installare ancore ed eliche in acciaio, hastelloy o vetro, selezionando l'agitatore più idoneo al tipo di reazione.



**Figura 4.10.** *Esempi di agitatori per reattore RC1.*

- Pompa ProMinent per aggiungere i reagenti liquidi all'interno del reattore, dosandoli con velocità costante in un determinato intervallo di tempo.
- Bilancia Mettler Toledo DeltaRange PG 5002-S, con precisione 0,01 grammi.
- Criostato Huber, il quale permette di lavorare in un range di temperatura tra i -20 e i +200°C.
- L'RC1 si interfaccia all'utente tramite un PC. L'impostazione dei parametri ed il controllo delle operazioni avvengono grazie ad un software (WinRC) che permette di scegliere le condizioni operative e consente di seguire tutti i parametri del processo durante il test, nonché visualizzare i profili di temperatura del reattore e della camicia nel tempo, e il calore sviluppato o assorbito dalla reazione.

Come è stato elencato sopra, lo strumento è un reattore di vetro incamiciato, con un sistema di trasferimento di calore molto rapido. Il sistema è completamente computerizzato ed è dotato di un sistema di controllo in cascata, che aggiusta la temperatura per assicurare condizioni rigorosamente isoterme. Il principio di funzionamento dell'RC1 è schematizzato in Figura 4.11.



**Figura 4.11.** Schema di funzionamento del calorimetro di reazione RC1.

La temperatura nel reattore viene mantenuta al valore desiderato dall'operatore per mezzo di olio silconico, il quale viene pompato in camicia in un sistema a circuito chiuso. Il termostato dell'RC1 controlla la temperatura dell'olio silconico ( $T_j$ ).

Il sistema di circolazione dell'olio consiste essenzialmente di due parti: un sistema di circolazione riscaldato elettricamente (parte rossa in Figura 4.11) e un sistema di circolazione raffreddato da un criostato esterno (parte blu in Figura 4.11).

I due sistemi sono separati l'uno dall'altro e una valvola di controllo regola rapidamente la temperatura in camicia cambiando i flussi nei due sistemi di circolazione.

Osservando più in dettaglio la questione, per garantire di lavorare in perfette condizioni isoterme durante la simulazione di un processo, il controllo di temperatura è realizzato grazie a due regolatori PI in cascata. Questi monitorano la temperatura all'interno del reattore ( $T_r$ ), ed ogni qualvolta si rilevano delle deviazioni dal valore di *set point*, la variazione viene compensata attraverso un'azione correttiva eseguita da un algoritmo che modifica la temperatura in camicia ( $T_j$ ). In Figura 4.12 è mostrato il loop di controllo della temperatura utilizzato dall'RC1.

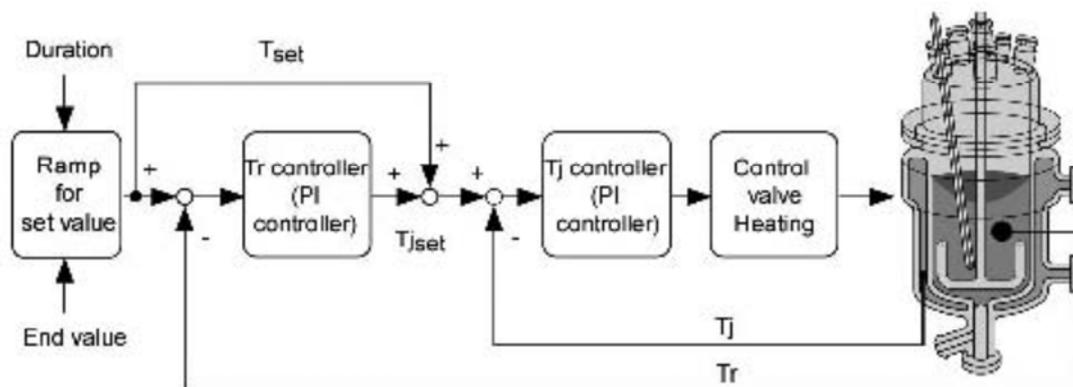


Figura 4.12. Loop di controllo dell'RC1.

Come si può osservare dallo schema, il primo loop di controllo serve per definire il valore di *set point* della temperatura che deve essere mantenuta in camicia ( $T_{j,set}$ ), il quale è in funzione della temperatura del reattore di *set point* e quella che viene effettivamente rilevata.

Il  $T_{j,set}$  è calcolato con la seguente espressione:

$$T_{j,set} = T_{r,set} + K_C \cdot \left[ (T_{r,set} - T_r) + \frac{1}{\tau_I} \cdot \int_0^t (T_{r,set} - T_r) \cdot dt \right] \quad (4.1)$$

Dove  $K_C$  e  $\tau_I$  sono i parametri di sintonizzazione del regolatore PI. Questi due parametri devono essere impostati accuratamente in campo per sintonizzare in modo efficiente il regolatore, in modo da consentire un rapido adeguamento della temperatura della miscela di reazione, evitando oscillazioni consecutive dovute ad un controller troppo aggressivo.

Il  $T_{j,set}$  ricavato viene poi fornito al secondo loop, in cui un altro regolatore PI confronta questo dato con la temperatura effettivamente rilevata in camicia ( $T_j$ ), e agisce di conseguenza sulla valvola che regola la portata del fluido di servizio all'unità di termostatazione.

Ovviamente se si sta simulando un processo dominato da una reazione esotermica, la temperatura interna del reattore ( $T_r$ ) inizierà ad aumentare e il sistema di controllo raffredderà la camicia il più rapidamente possibile per ripristinare le condizioni isoterme. Viceversa se si è in presenza di una reazione endotermica, questa assorbirà calore abbassando la temperatura  $T_r$ . In questo caso il sistema di controllo agirà riscaldando la camicia per ristabilire la temperatura desiderata.

Per concludere, importantissimo è anche la scelta di un impeller idoneo per la reazione che si deve simulare, soprattutto nel caso di reazioni controllate dal trasferimento di materia, da cui possono nascere pericoli a causa della miscelazione insufficiente. Può verificarsi un accumulo dei reagenti se si varia il tipo di agitatore, oppure la portata di liberazione del calore può risultare troppo alta per essere smaltita. I calorimetri di reazione allora utilizzano agitatori di tipo diverso (ad ancora, a pale, a turbina, ecc.) e diverse velocità; si ottengono così tipi di flusso sia assiale, sia radiale. Con questa versatilità è possibile valutare un largo intervallo di condizioni di processo e registrare la loro influenza sulla cinetica di reazione.

#### 4.3.1 Bilancio di energia per RC1

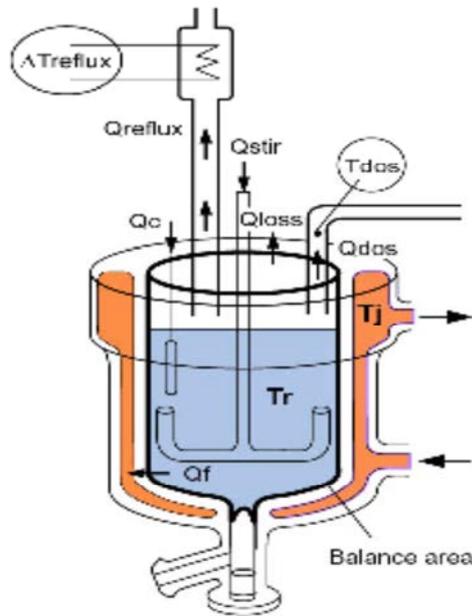
Per la determinazione del calore sviluppato o assorbito da una reazione, lo strumento RC1 si costruisce un bilancio termico, ed è in grado di tenere conto di una serie di contributi necessari per un corretto calcolo del calore di reazione.

Come in ogni bilancio termico, il calore entrante nel sistema sarà pari alla somma tra calore accumulato e calore uscente, per cui considerando le caratteristiche progettuali dell'RC1, il bilancio di energia per tale modello è rappresentato dall'equazione (4.2):

$$\dot{Q}_r + \dot{Q}_c + \dot{Q}_{stir} = \dot{Q}_{acc} + \dot{Q}_f + \dot{Q}_{dos} + \dot{Q}_{loss} \quad (4.2)$$

dove  $\dot{Q}_r$  è la velocità di liberazione del calore dovuto alla reazione chimica,  $\dot{Q}_c$  la potenza di calibrazione,  $\dot{Q}_{stir}$  il flusso di calore dovuto alla dissipazione del lavoro dell'agitatore,  $\dot{Q}_{acc}$  il flusso di calore accumulato dalla massa di reazione e dagli inserti (termocoppie, agitatore, frangiflutti, ecc.) per via della loro capacità termica,  $\dot{Q}_f$  il flusso di calore scambiato attraverso le pareti del reattore,  $\dot{Q}_{dos}$  il flusso di calore perso legato al dosaggio dei reattivi, e  $\dot{Q}_{loss}$  il flusso di calore disperso attraverso il coperchio del reattore.

I vari contributi del bilancio di energia sono mostrati in Figura 4.13.



**Figura 4.13.** Schema del reattore RC1, in cui sono evidenziati i vari contributi del bilancio di energia.

E' da precisare che l'equazione (4.2) rappresenta il bilancio totale di energia quando la reazione è condotta al di sotto del punto di ebollizione della massa reagente, infatti in questo modello non viene tenuto conto dell'energia di evaporazione. Si noti che normalmente le perdite di calore per evaporazione del mezzo di reazione sono in dipendenza della sua tensione di vapore, e di conseguenza della temperatura a cui si opera. Questo quindi diventa un contributo importante nel caso si lavori ad alte temperature, per esempio vicino il punto di ebollizione, o effettuando reazioni a riflusso. Tuttavia gli esperimenti sono sempre stati effettuati a temperature relativamente lontane dal punto di ebollizione e quindi mai sotto riflusso, per cui in ogni reazione simulata le perdite di calore erano principalmente provocate dalla differenza di temperatura tra il mezzo di reazione e l'ambiente circostante il reattore.

Ad ogni modo, una volta compiuta la simulazione della reazione, si può andare ad integrare la curva del flusso di calore che viene elaborata dal software in funzione del tempo, andando a quantificare l'entalpia di reazione:

$$\Delta H_{reaz} = \int \dot{Q}_r dt \quad (4.3)$$

da cui poi è possibile ricavare il  $\Delta T$  adiabatico:

$$\Delta T_{ad} = \frac{\Delta H_{reaz}}{m_{reaz} \cdot C_{p,reaz}} \quad (4.4)$$

dove ovviamente  $m_{reaz}$  è la massa totale di reazione e  $C_{p,reaz}$  il calore specifico della miscela di reazione.

### 4.3.2 Determinazione del coefficiente di scambio termico globale e del calore specifico

Lo strumento RC1 permette di eseguire un'azione denominata "calibrazione" la quale consente di calcolare il valore del coefficiente di scambio termico globale ( $U$ ) e del calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reak}$ ) relativi alla miscela caricata all'interno del reattore.

Questa operazione è realizzata per mezzo della sonda di calibrazione, la quale è inserita all'interno del reattore, in modo che il sensore sia immerso nella miscela reagente.

In condizioni operative normali, la determinazione del coefficiente di scambio termico globale avviene mediante l'erogazione di una potenza costante e precisa da parte della sonda di calibrazione, in un intervallo di tempo definito (circa 10 minuti), mentre la temperatura in camicia è regolata dal controller per mantenere le condizioni isoterme.

Con questa procedura si è al corrente della potenza termica esatta che viene fornita al sistema ( $\dot{Q}_c$ ) e della differenza di temperatura tra la miscela di reazione e il fluido in camicia ( $T_r - T_j$ ), la quale viene rilevata da dei sensori di temperatura. Di conseguenza dal rapporto di queste due variabili integrate per il tempo di durata della calibrazione ( $t_c$ ) è possibile calcolare il prodotto tra il coefficiente di scambio termico globale e la superficie di scambio effettiva ( $U \cdot S$ ):

$$U \cdot S = \frac{\int_{t_0}^{t_c} \dot{Q}_c \cdot dt}{\int_{t_0}^{t_c} (T_r - T_j) \cdot dt} \quad (4.5)$$

Per risalire poi al singolo valore di  $U$  il passo è semplice. Il valore della superficie effettiva di scambio tra miscela di reazione e fluido in camicia ( $S$ ) viene calcolata basandosi sull'area "bagnata" dalla massa di reazione. Osservando l'indicatore di livello nel reattore, è possibile leggere in modo diretto il *virtual volume*, il cui valore è influenzato dalla velocità di agitazione. Ad ogni modo, una volta che è stato individuato questo dato è poi molto semplice stimare  $A$  in base alle dimensioni e la geometria del reattore.

Cosa importante da aggiungere è che in una simulazione con RC1 l'operazione di calibrazione viene sempre eseguita quando la reazione non ha luogo, e pertanto viene eseguita due volte; ovvero prima che una reazione inizi e a fine reazione. Naturalmente la calibrazione compiuta nello stadio che anticipa l'innesco della reazione verrà eseguita su un solo reagente, eventualmente su una soluzione del reagente più solvente inerte.

Eseguite le due calibrazioni, il software calcola un coefficiente di scambio termico globale medio per la reazione in esame, ricavato appunto dalla media dei due dati, i quali comunque non discostano mai di molto, specialmente se la reazione è condotta in soluzione e mantiene una fase omogenea.

Banale è poi precisare che il prodotto  $U \cdot S$  elaborato dal software permetterà di misurare il flusso di calore scambiato attraverso le pareti del reattore durante la reazione:

$$\dot{Q}_f = U \cdot S \cdot (T_r - T_j) \quad (4.6)$$

Per quanto riguarda il calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reak}$ ), questo viene determinato con la stessa procedura, basandosi sempre sulla media di due valori prima e dopo la reazione. Durante la calibrazione, oltre all'azione per il calcolo del coefficiente di scambio termico globale, viene eseguito anche un piccolo riscaldamento che fa variare di 3°C la temperatura della miscela di reazione, e permette al software di computarne il calore specifico attraverso un bilancio di energia:

$$\dot{m}_j \cdot C_{p,j} \cdot (T_{j,IN} - T_{j,OUT}) = m_{reak} \cdot C_{p,reak} \cdot \frac{dT_r}{dt} + C_{inserts} \cdot \frac{dT_r}{dt} \quad (4.7)$$

dove  $\dot{m}_j$  è la portata del fluido in camicia,  $C_{p,j}$  il calore specifico del fluido in camicia,  $T_{j,IN}$  la temperatura in entrata in camicia,  $T_{j,OUT}$  la temperatura in uscita dalla camicia,  $m_{reak}$  la massa che è stata caricata nel reattore,  $C_{p,reak}$  il calore specifico della massa di reazione nonché in questo caso la nostra incognita,  $T_r$  la temperatura all'interno del reattore,  $C_{inserts}$  la capacità termica degli inserti.

# Capitolo 5

## Antidepressivi triciclici

Questo lavoro di tesi è incentrato sullo studio calorimetrico del processo di sintesi di due principi attivi: Imipramina e Desipramina, entrambi farmaci antidepressivi triciclici.

Le analisi calorimetriche sono state eseguite con lo scopo di valutare ogni fase del processo di sintesi in modo da poter rilevare potenziali pericoli dovuti a fenomeni *runaway* o comunque per verificare il manifestarsi di eventi fortemente esotermici, durante il dosaggio di reagenti, che potrebbero essere difficilmente gestibili in impianto se il sistema di raffreddamento e i dispositivi di sicurezza non fossero adeguatamente dimensionati, portando nei casi più estremi a conseguenze disastrose.

Per esercire un impianto in sicurezza è molto importante conoscere la stabilità termica del processo, così da poter valutare i pericoli che possono derivare dalla conduzione di questo in un reattore industriale. In presenza di una reazione esotermica è necessario essere in grado di stabilire sia la massima quantità di calore che può essere sviluppata, sia la massima velocità di generazione del calore che è strettamente legata alla velocità di reazione.

I test calorimetrici eseguiti con DSC e RC1 sono stati condotti nei laboratori di ricerca dell'azienda farmaceutica Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A. (LUPI), mentre le prove con TSu sono state compiute nel Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova.

### 5.1 Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A. (LUPI)

LUPI è un'azienda chimico-farmaceutica, situata a Padova, che fa parte del Gruppo Lundbeck, leader internazionale in ambito farmaceutico con sede principale a Valby (Copenaghen, Danimarca). Lundbeck è una multinazionale presente in ben 57 Paesi ed è una realtà che conta oltre 5.900 dipendenti.

L'attività di Lundbeck è dedicata allo sviluppo e alla produzione di farmaci per migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da patologie del sistema nervoso centrale quali:

- Disturbi dell'umore (depressione, disturbo bipolare)
- Disturbi d'ansia
- Malattia di Alzheimer
- Malattia di Parkinson

- Malattia di Huntington
- Epilessia
- Ictus
- Dipendenza da alcol
- Sindrome di Lennox-Gastaut

L'impegno nella ricerca e nello sviluppo farmacologico per il trattamento dei disturbi psichiatrici e neurologici è un pilastro fondamentale per Lundbeck, con l'obiettivo di raggiungere un miglioramento continuo nel proprio settore. Nella sede principale di Valby e negli Stati Uniti (New Jersey) si trovano i centri di ricerca principali; ogni anno circa il 20% dei ricavi del Gruppo viene investito nelle attività di ricerca e sviluppo di molecole innovative. La produzione farmaceutica si concentra in Danimarca, Francia e Italia. In Italia l'unico sito produttivo è appunto lo stabilimento di Padova (LUPI).

La Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A. è collocata nella Zona Industriale di Padova, dove occupa una superficie che si estende per 30.000 m<sup>2</sup>. La LUPI opera come un'unità di business indipendente rispetto alla Casa Madre; è una società che possiede ben 25 brevetti propri e il suo Dipartimento R&D (Research and Development) sviluppa mediamente 35 nuovi step di sintesi all'anno.

La produzione su larga scala dello stabilimento dispone di 38 reattori (con una capacità totale pari a 135 m<sup>3</sup>) di diverse tipologie: acciaio inossidabile, hastelloy e smaltati. Ciò permette di potersi avvalere della soluzione più appropriata in funzione della reazione che si deve effettuare.

Questo sito produttivo, inoltre, possiede un impianto pilota (capacità produttiva nell'ordine della decina di chilogrammi) e un impianto kilolab (capacità produttiva nell'ordine del chilogrammo) impiegati sia per le produzioni GMP su piccola scala, sia per testare i processi in fase sperimentale prima di passare alla produzione su larga scala.



**Figura 5.1.** *Impianto kilolab.*

### 5.1.1. Breve storia dell'azienda

Il 14 agosto 1915 il danese Hans Lundbeck fondò a Copenaghen una società che operava in ambito commerciale, il cui volume di affari si basava su una varietà di merci tra cui la vendita di macchinari, biscotti, dolciumi, dolcificanti, attrezzature cinematografiche, macchine fotografiche, carta fotografica e fogli di alluminio, fino al noleggio di aspirapolveri.

Lundbeck entrò nel mercato farmaceutico nel 1924 con l'importazione di medicinali generici e cosmetici da imprese con sede in altri paesi europei e americani, allargando così il suo portafoglio prodotti.

Nel 1930 Lundbeck cominciò in Danimarca la produzione e il confezionamento di prodotti farmaceutici. Al fine di garantire la capacità produttiva, nel 1939, la società decise di trasferirsi nel quartiere di Valby, alle porte di Copenaghen, dov'è tutt'oggi situata la sede della Casa Madre.

Hans Lundbeck morì nel 1943 e la società decise di affidare l'implementazione della ricerca farmaceutica a Poul Viggo Petersen; grazie ai suoi sforzi l'azienda fu in grado di crearsi una nicchia nel mercato dei farmaci per le patologie del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Negli anni successivi alla Seconda Guerra Mondiale la Lundbeck intensificò i suoi progetti di ricerca, gettando le basi per quei farmaci che hanno reso famosa la società nel mondo. Nel 1954, Grete Lundbeck, vedova del fondatore, diede vita alla Fondazione Lundbeck, con l'intento di espandere e consolidare le attività di business dell'azienda, nonché di fornire supporto economico agli obiettivi di ricerca e di lotta alle patologie del SNC.

Nel 1961 la Lundbeck ebbe talmente successo col Truxal<sup>®</sup>, un farmaco per il trattamento della schizofrenia, che ebbe la necessità di aumentare la sua capacità produttiva. Per questo la società acquistò un ex caseificio a Lumsås, in Danimarca, potenziando la produzione di principi attivi. Tra il 1960 e il 1970, il numero dei dipendenti raddoppiò fino ad arrivare a 680, di cui approssimativamente 100 all'estero. Furono questi gli anni in cui la Lundbeck incominciò ad affermarsi come società internazionale.

Dopo 60 anni di crescita e sviluppo basati su un'ampia gamma di prodotti, alla fine degli anni '70 il direttivo prese la decisione di ridurre gradualmente le rappresentanze commerciali e la divisione cosmetica, concentrando le attività della società solo sullo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci.

Alla fine del 1980, l'SNC diventò l'ambito strategico della società, stabilendo che in futuro tutti i suoi sforzi sarebbero stati dedicati allo sviluppo, produzione e commercializzazione di farmaci per il trattamento delle patologie psichiatriche e neurologiche.

Lundbeck si è espansa rapidamente negli anni novanta e duemila grazie al successo del Citalopram, farmaco per il trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia. Questo antidepressivo è stato reso disponibile in circa 100 paesi nel mondo ed è cresciuto negli anni fino a diventare il prodotto che ha maggiormente contribuito al fatturato nelle affiliate commerciali dell'azienda.

Per assicurare il suo continuo successo, Lundbeck ha intensificato i suoi progetti di ricerca e ha acquisito altre molecole *in-licensing* da altre aziende farmaceutiche. Tutto questo ha permesso all'azienda di lanciare nuovi farmaci e di sostituire negli anni le molecole che hanno perso il brevetto.

Nel 2003, Lundbeck ha acquisito Synaptic, azienda di ricerca americana, aprendo la via alle proprie attività di ricerca negli Stati Uniti.

Nel 2009 si è spinta la presenza globale dell'azienda con l'acquisizione di Ovation Pharmaceuticals, stabilendo così la propria presenza commerciale negli Stati Uniti, il più importante mercato farmaceutico nel mondo. Lundbeck ha acquisito negli stessi anni Elaiapharm in Francia, incrementando in tal modo la capacità produttiva dell'azienda.

Inoltre ha ampliato la gamma di principi attivi prodotti, lanciando negli Stati Uniti un farmaco per il trattamento dell'epilessia, e poi nel 2011 un prodotto per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare. E' stata anche sviluppata una nuova opportunità terapeutica per i pazienti che sono affetti dalla sindrome di Lennox-Gastaut.

Successivamente l'azienda ha fondato un nuovo centro di ricerca in Cina e ha siglato un accordo storico con Otsuka Pharmaceutical, con l'obiettivo di sviluppare e immettere sul mercato farmaci innovativi per il trattamento di patologie psichiatriche.

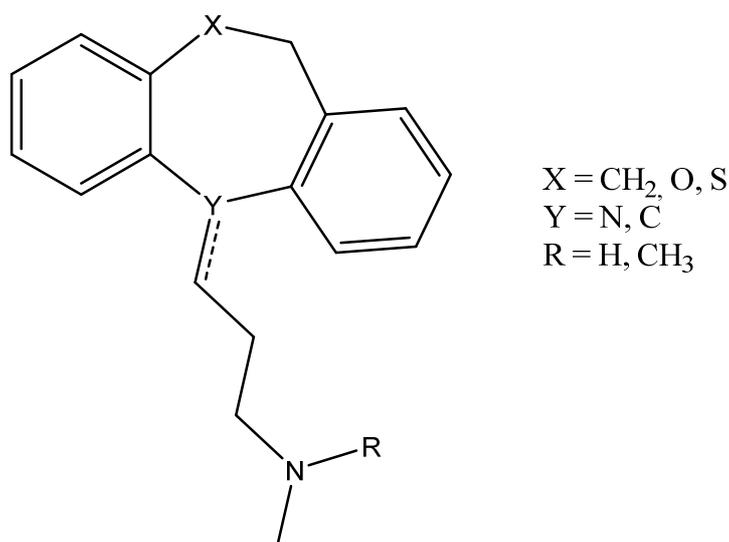
Nel 2013, Lundbeck ha fatto i suoi primi passi in un'altra area terapeutica, immettendo nei mercati europei un medicinale per il trattamento dell'alcol dipendenza.

Nuovi prodotti sono stati immessi anche quest'anno in commercio, mantenendo la società un leader nel proprio settore e continuando a investire perché il suo mercato sia comunque sempre in evoluzione.

## 5.2 Antidepressivi triciclici

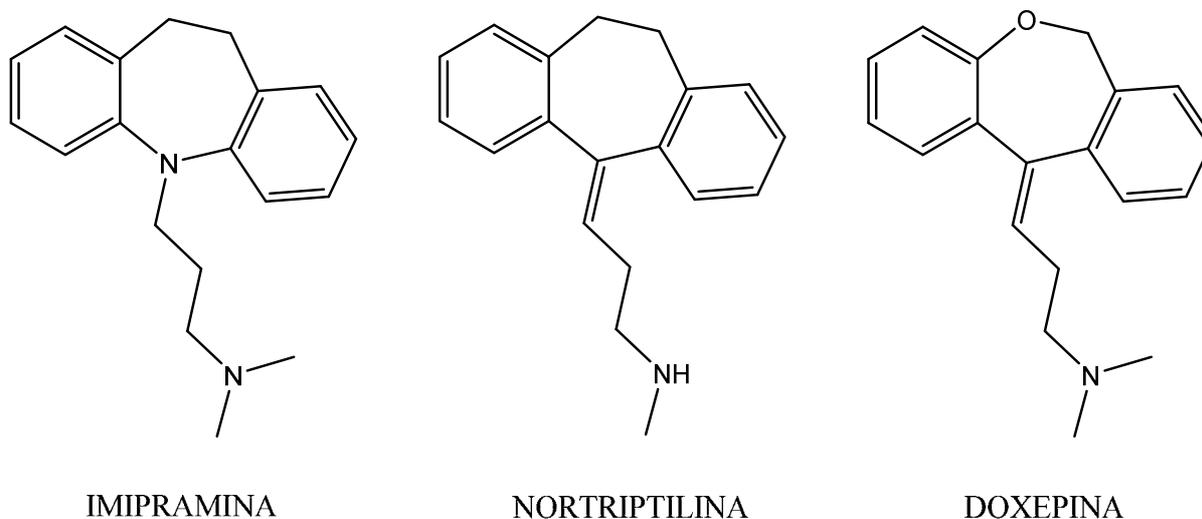
Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono una classe di farmaci indicati nel trattamento di una vasta gamma di condizioni psichiche: depressione maggiore, disturbi dell'umore, stati d'ansia, sindromi maniacali ossessivo-compulsive, attacchi di panico, anoressia e bulimia.

Sono così chiamati per la loro struttura chimica organica contenente tre anelli. Una struttura generica è riportata in Figura 5.2.



**Figura 5.2.** Struttura generale di un antidepressivo triciclico.

A titolo di esempio sono di seguito riportate le formule di struttura di tre TCA, rappresentativi delle tre principali classi in cui si suddividono:



**Figura 5.3.** Esempi di TCA: Imipramina, una dibenzoazepina; Nortriptilina, un dibenzoeptatriene; Doxepina, una dibenzoossepin.

Il meccanismo d'azione dei TCA consiste principalmente nell'inibizione del riassorbimento, a livello sinaptico, della noradrenalina e della serotonina, due neurotrasmettitori ad azione eccitatoria sul SNC. Negli stati depressivi questo riassorbimento potrebbe essere troppo veloce e portare a un ridotto stato eccitatorio, con conseguente alterazione dell'umore, ansia e irritabilità.

Questi farmaci sono molto efficaci, ma possono indurre degli effetti collaterali marcati, in quanto i neurotrasmettitori coinvolti non solo regolano gli stati emotivi, ma esplicano la loro attività anche al di fuori del SNC, influenzando, ad esempio, la salivazione, la vasodilatazione e la frequenza del battito cardiaco. Di conseguenza il loro utilizzo può portare al manifestarsi di effetti secondari come tachicardia, ipertensione, secchezza delle fauci, alterazioni visive, ritenzione idrica e disfunzioni sessuali, che possono tuttavia essere ridotti se il trattamento è iniziato con basse dosi, gradualmente aumentate fino a raggiungere le concentrazioni terapeutiche, sebbene ciò possa ritardare la comparsa degli effetti benefici.

I primi TCA furono scoperti nel periodo di grande sviluppo della psicofarmacologia intorno ai primi anni cinquanta. La loro storia comincia con la sintesi della Clorpromazina (una fenotiazina ad azione neurolettica) nel dicembre del 1950 da parte del chimico Paul Charpentier, nell'ambito di studi su antistaminici. Gli effetti psicotropi di questo farmaco, sviluppato ed inizialmente impiegato come antistaminico, furono notati per la prima volta in un ospedale di Parigi nel 1952. La Clorpromazina divenne così il primo farmaco psichiatrico di largo uso e le case farmaceutiche incominciarono ad indirizzare le proprie ricerche verso possibili derivati della Clorpromazina.

Il primo TCA ad essere impiegato come antidepressivo fu l'Imipramina, un analogo dibenzoazepinico della Clorpromazina. Inizialmente utilizzato anch'esso per altre finalità, ovvero come sedativo, si osservò che in realtà induceva sui malati effetti maniacali, tanto che si decise di testarlo su pazienti depressi.

Il primo trial clinico sull'Imipramina fu realizzato nel 1955, mentre il primo rapporto che ne cita gli effetti antidepressivi fu pubblicato dallo psichiatra svizzero Ronald Kuhn nel 1957, commercializzandola in seguito col nome di Trofanil.

In seguito alla scoperta dell'Imipramina, le ricerche riguardanti i triciclici si consolidarono e molte altre molecole, derivate da essa, vennero sintetizzate in laboratorio. Tra quelle diventate farmaco le più note sono: Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Trimipramina, Desipramina, Nortriptilina.

Oggi giorno l'uso degli antidepressivi triciclici è progressivamente calato, a favore dei più recenti inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, i quali provocano minori effetti collaterali. Comunque i TCA vengono tuttora prescritti nei casi più particolari, in quanto rimangono la classe più efficace nel trattamento della depressione per pazienti ospedalizzati e nella depressione maniacale.

### **5.3 Processo di sintesi dei triciclici**

La preparazione di Imipramina e Desipramina segue una via comune, essendo la prima un intermedio di sintesi della seconda. Il processo consiste nell'alchilazione dell'imminodibenzile (IDB), un'ammina triciclica secondaria, con

dimetilamminopropilcloruro (DMPC). La reazione passa attraverso la formazione dell'intermedio N-acetilico per reazione dell'IDB con anidride acetica. L'Imipramina viene poi fatta reagire con etil-cloroformiato per dare l'intermedio carbammico che, in seguito ad idrolisi, converte nel prodotto N-demetilato, ovvero la Desipramina. Lo schema di sintesi è riportato in Fig. 5.4.

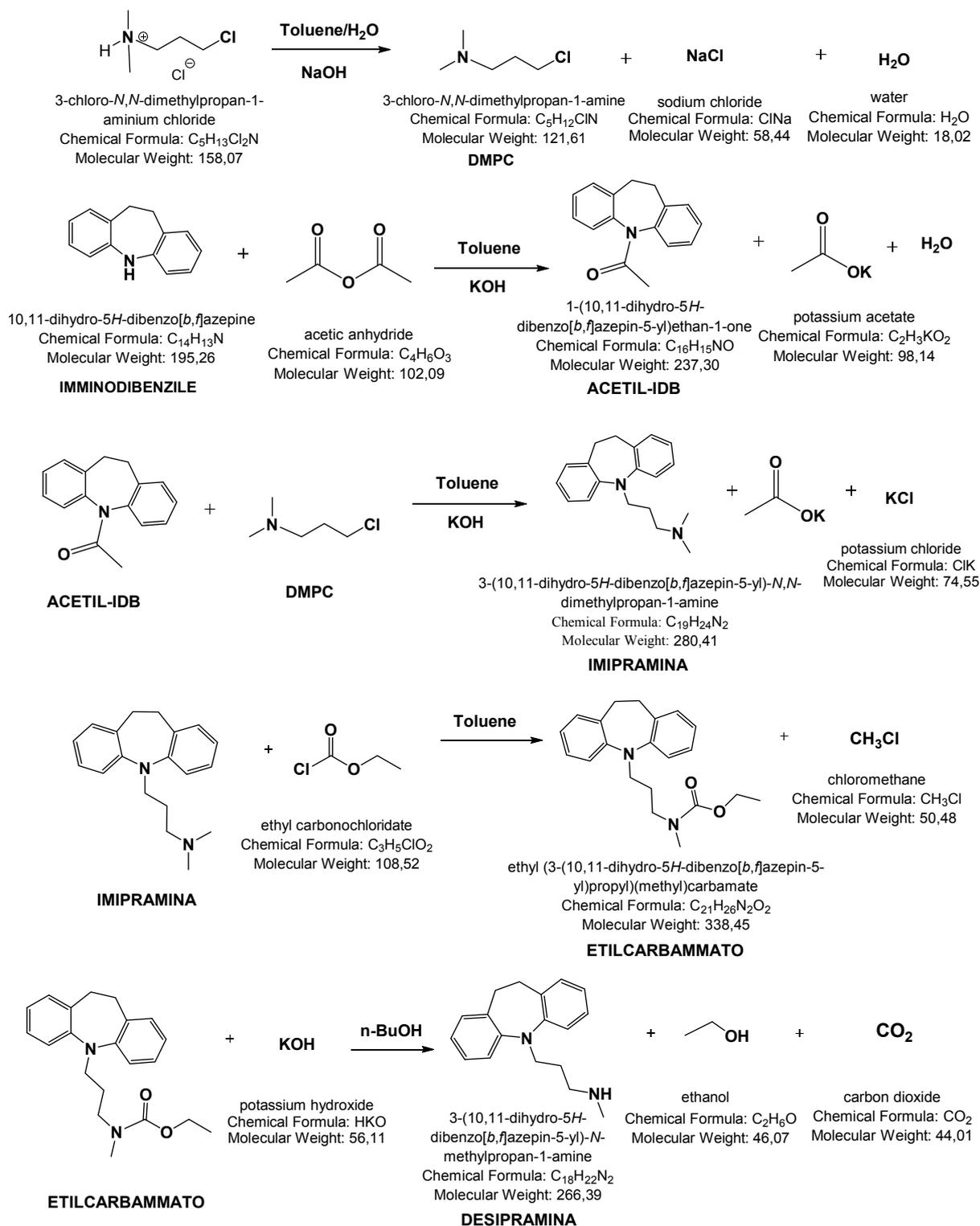


Figura 5.4. Schema di sintesi di Imipramina e Desipramina.

Le valutazioni calorimetriche consistono nella quantificazione di eventi termici derivanti dal processo sintetico di Figura 5.4 e nello studio della stabilità termica di reagenti, prodotti, intermedi e miscele di reazione.



# Capitolo 6

## Parte sperimentale

In questo capitolo viene presentata l'analisi calorimetrica svolta sul processo di sintesi dell'Imipramina e della Desipramina, descrivendo gli esperimenti eseguiti con DSC, RC1 e TSu e valutando i risultati ottenuti.

L'integrazione di diverse tecniche calorimetriche è una valida metodologia per approfondire le conoscenze termocinetiche di un processo. Lo studio è finalizzato all'analisi di sicurezza per prevenire il rischio di reazioni *runaway*.

Sono state studiate solamente le fasi del processo significative da un punto di vista calorimetrico, ovvero le aggiunte di reattivi a miscele di reazione, la loro stabilità termica e quella di materie prime, intermedi e prodotti.

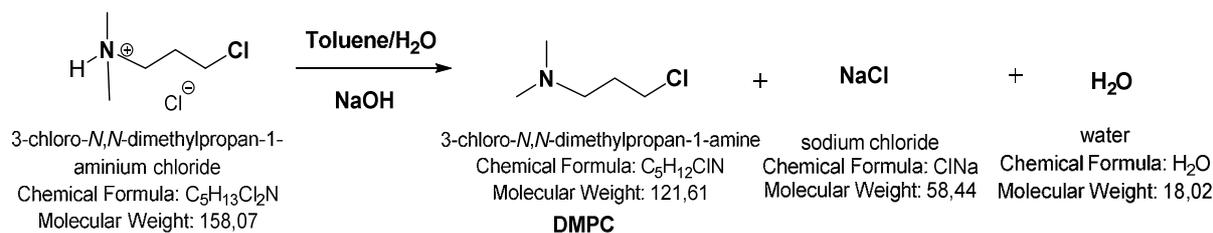
Dagli esperimenti compiuti con il calorimetro di reazione RC1 è stato possibile calcolare lo sviluppo di calore relativo alla reazione chimica in oggetto e la massima temperatura raggiungibile nel sistema in condizioni adiabatiche. Mentre le analisi con DSC e TSu sono state utilizzate per valutare le stabilità termiche ed individuare le temperature di decomposizione delle miscele di reazione.

I risultati raccolti con le diverse tecniche calorimetriche sono stati confrontati tra loro, per identificare le fasi del processo caratterizzate da rischi *runaway*, nell'eventualità si verificasse un'inefficienza del sistema di raffreddamento del reattore.

Per praticità, i risultati vengono presentati suddivisi in più paragrafi relativi ai vari step di sintesi costituenti il processo rappresentato in Figura 5.4.

### 6.1 Preparazione di DMPC free base (DMPC FB)

Come già accennato nel Capitolo 5, la formazione di Imipramina avviene attraverso l'alchilazione, con DMPC, dell'Imminodibenzile. DMPC si trova in commercio come sale cloridrato in soluzione acquosa al 65%. Il primo step del processo consiste quindi nella preparazione della base libera (FB) mediante trattamento di tale soluzione con NaOH acquoso al 30%, in presenza di toluene. In seguito alla reazione acido-base DMPC FB diffonde nelle fase organica che viene poi isolata.



**Figura 6.1.** Reazione acido-base per sintesi DMPC FB.

### 6.1.1 Esperimento RC1

Per studiare in laboratorio questa fase del processo, viene adoperato il calorimetro di reazione RC1. Nel reattore AP01 (2 L) dello strumento, sono stati caricati il toluene e la soluzione acquosa di DMPC. Il sistema è stato mantenuto in battente di azoto per tutta la durata dell'esperimento.

Dopo una prima calibrazione è stata aggiunta la soluzione di NaOH per mezzo di una pompa siringa, con una velocità di dosaggio pari a 2 mL/min. La reazione è stata condotta in condizioni isoterme alla temperatura di 25 °C.

**Tabella 6.1.** Reagenti e quantità utilizzate.

Toluene	260 g
DMPC cloridrato in soluzione acquosa al 65% (w/w)	308 g
NaOH in soluzione acquosa al 30% (w/w)	236 g

Di seguito è riportato il grafico elaborato con il software dell'RC1 (WinRC), che mostra il flusso di calore sviluppato dalla reazione durante l'aggiunta di NaOH.

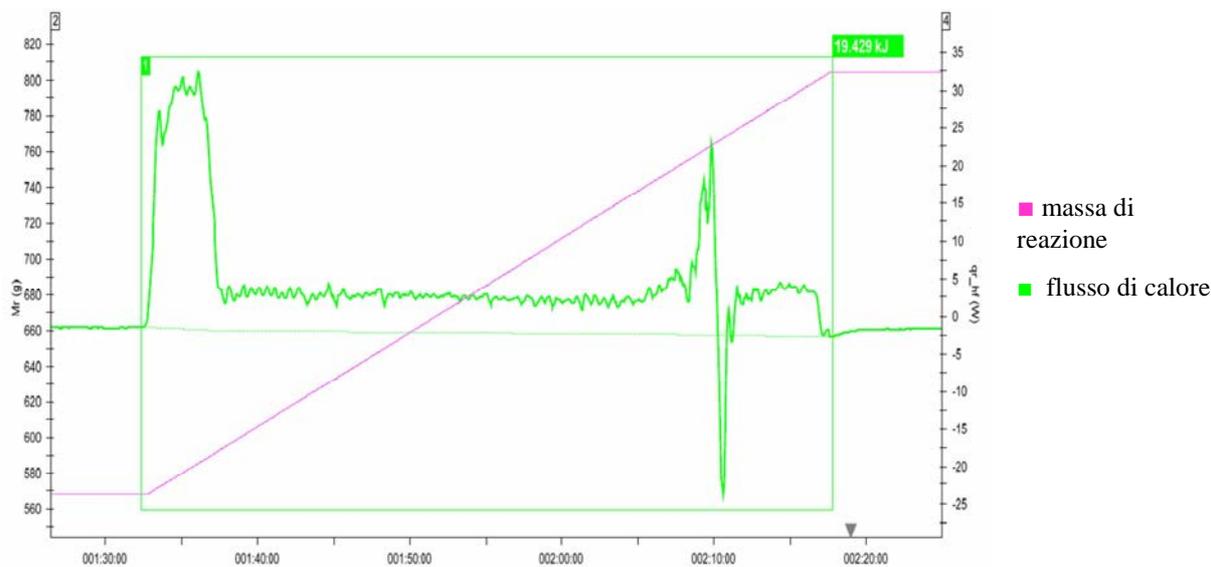


Figura 6.2. Tracciato RCI relativo all'aggiunta di NaOH in soluzione acquosa.

Tabella 6.2. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	25 °C
Integrale entalpico	-19.478 kJ
$\Delta T$ adiabatico	9.5 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	34.5 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	156.96 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p, reaz}$ )	2.543 J/(K·g)

Dai risultati riportati in Tabella 6.2 si evince che la reazione è esotermica, caratterizzata da un  $\Delta T_{ad}$  di 9.5 °C. Nel caso di un malfunzionamento del sistema di raffreddamento, essendo la temperatura di processo pari a 25 °C, la massima temperatura raggiungibile nel reattore è di circa 35 °C (MTSR). Questa temperatura è al di sotto del punto di ebollizione dei componenti della miscela di reazione e del loro azeotropo (Toluene/Acqua 79.8/20.2 w/w, p.e. 85 °C). In queste condizioni operative si può escludere il rischio di sovrappressioni dovute alla formazione di vapori.

### 6.1.2 Analisi DSC

Di seguito sono riportati i risultati ottenuti dalle prove DSC effettuate su DMPC cloridrato e su DMPC in soluzione toluenica. L'analisi di DMPC FB è stata effettuata due volte, a distanza di 72 ore (*hold point*), per verificarne la stabilità termica nel tempo. Questo permette di valutare la possibilità di un eventuale stoccaggio.

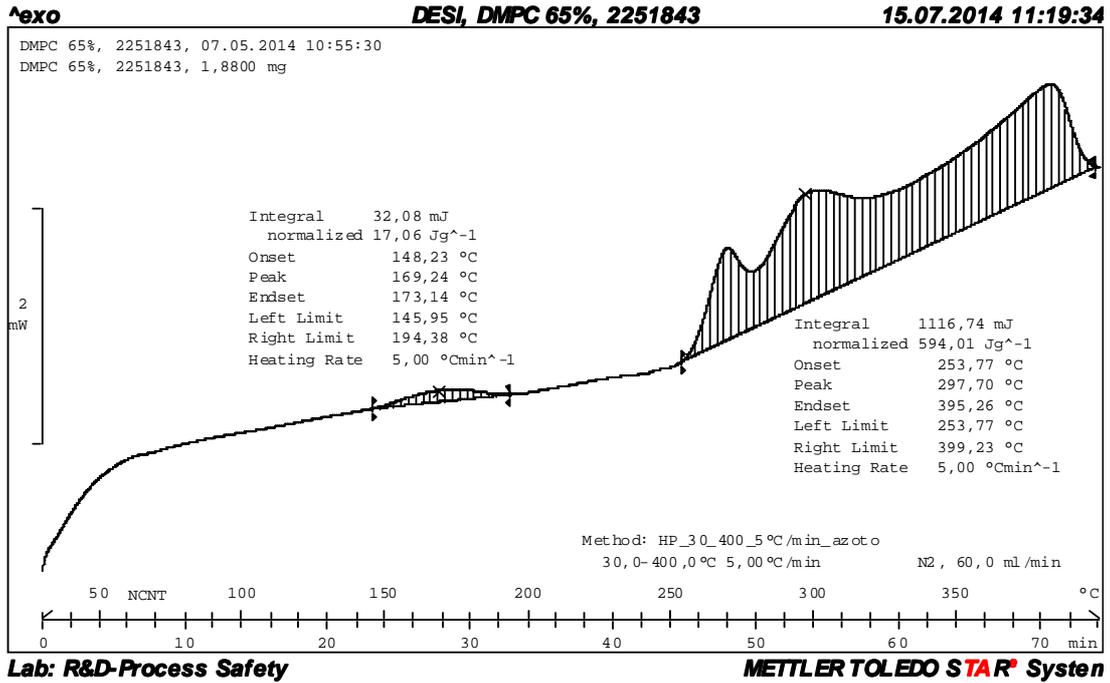


Figura 6.3. DSC del DMPC cloridrato in soluzione acquosa.

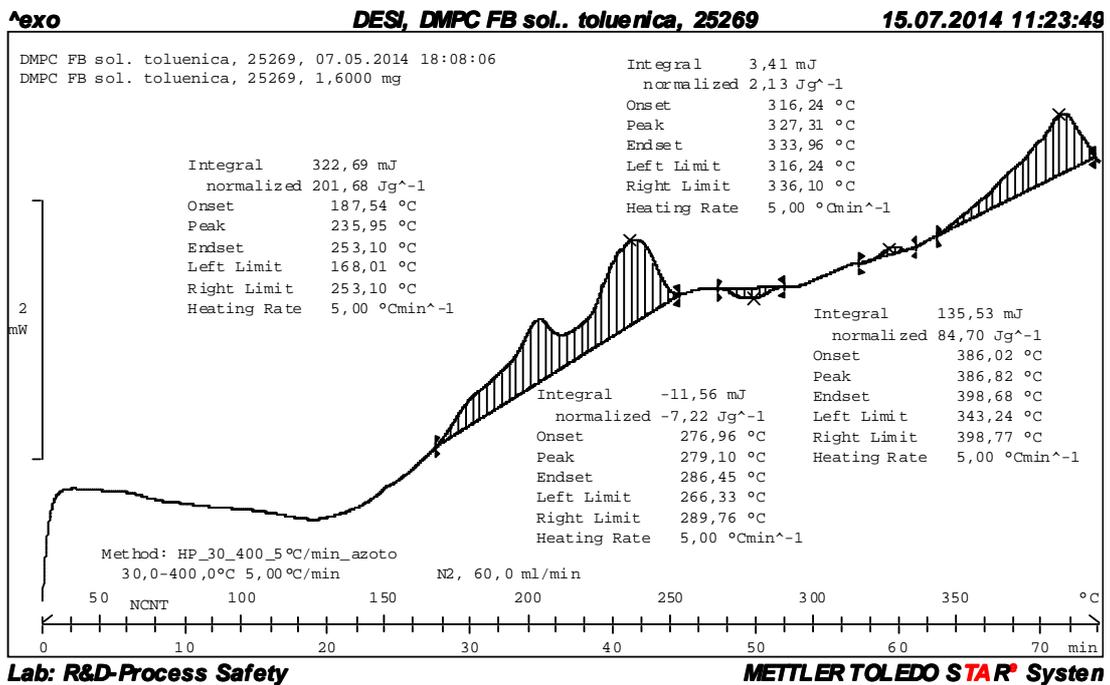


Figura 6.4. DSC del DMPC FB.

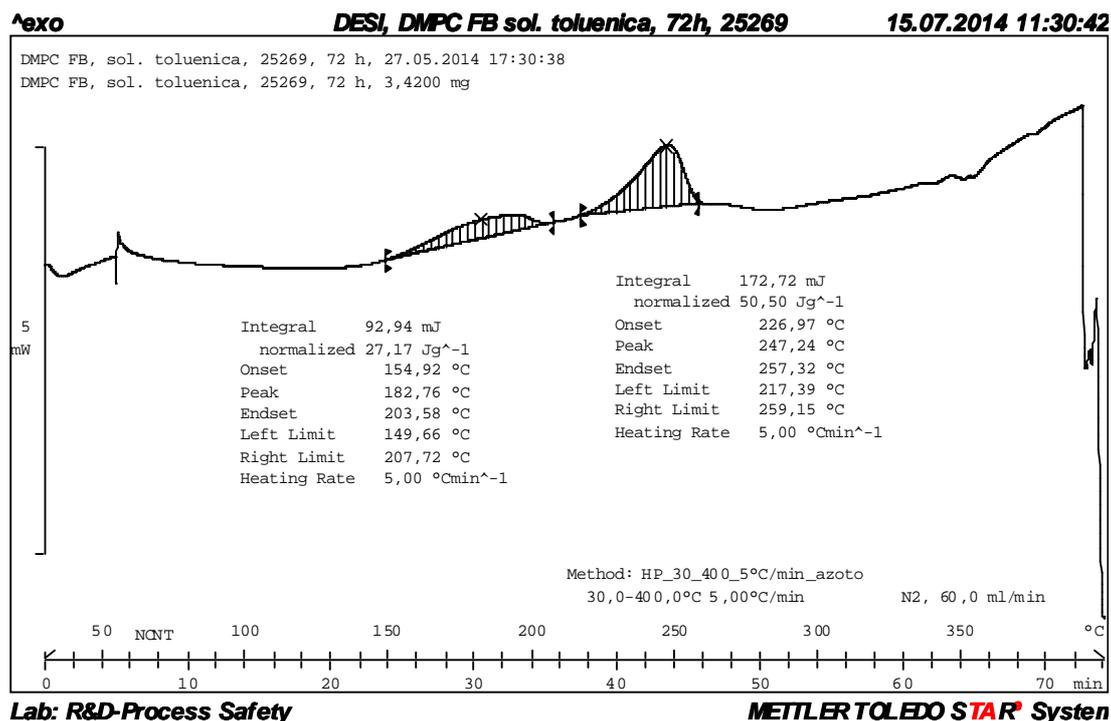


Figura 6.5. DSC del DMPC FB (holdpoint).

Tabella 6.3. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	ΔH [J/g]
DMPC in sol. acquosa al 65%	(146-194)	-20
	(254-399)	-683
DMPC free base	(168-253)	-232
	(266-290)	+8
	(316-336)	-2
	(343-399)	-97
DMPC free base (holdpoint)	(150-208)	-31
	(217-259)	-58

I valori delle entalpie riportati in tabella seguono la convenzione internazionale relativa ad eventi termici che prevede il segno negativo per esotermie e positivo per endotermie. Tali valori sono ottenuti moltiplicando per un fattore 1.15 i dati sperimentali; questa correzione si è resa necessaria perché non sono stati utilizzati i crogioli ufficiali della Mettler Toledo ma crogioli con diversa inerzia termica. I limiti sinistro e destro dell'intervallo d'integrazione

sono attribuiti in corrispondenza di variazioni di pendenza della curva registrata, anche se di piccola entità.

Dalle analisi DSC si può riscontrare che nel complesso le due sostanze esaminate sono termicamente stabili fino ad una temperatura prossima ai 150 °C.

Per il campione di DMPC cloridrato in soluzione acquosa si riscontra uno sviluppo di calore consistente che si innesca ad una temperatura 254 °C. DMPC FB invece mostra un primo evento esotermico a circa 170 °C. Nelle condizioni operative si può ritenere il processo sicuro. L'eventuale stoccaggio (per un weekend) di DMPC in soluzione toluenica si è dimostrato sicuro vista la congruenza dei tracciati DSC a tempo zero e dopo 72 ore.

## 6.2 Sintesi dell'Imipramina

Il secondo step del processo consiste nella reazione di alchilazione dell'Imminodibenzile con DMPC FB, precedentemente isolato in soluzione toluenica. La reazione prevede una prima acetilazione, con anidride acetica, dell'azoto amminico, seguita poi dall'alchilazione con DMPC. Questo passaggio si rende necessario per evitare la dialchilazione dell'azoto, con formazione di sali quaternari di ammonio. In seguito all'aggiunta di acqua, vista la presenza di KOH, avviene l'idrolisi basica dell'acetil-derivato (intermedio non schematizzato) con formazione di Imipramina e acetato di potassio.

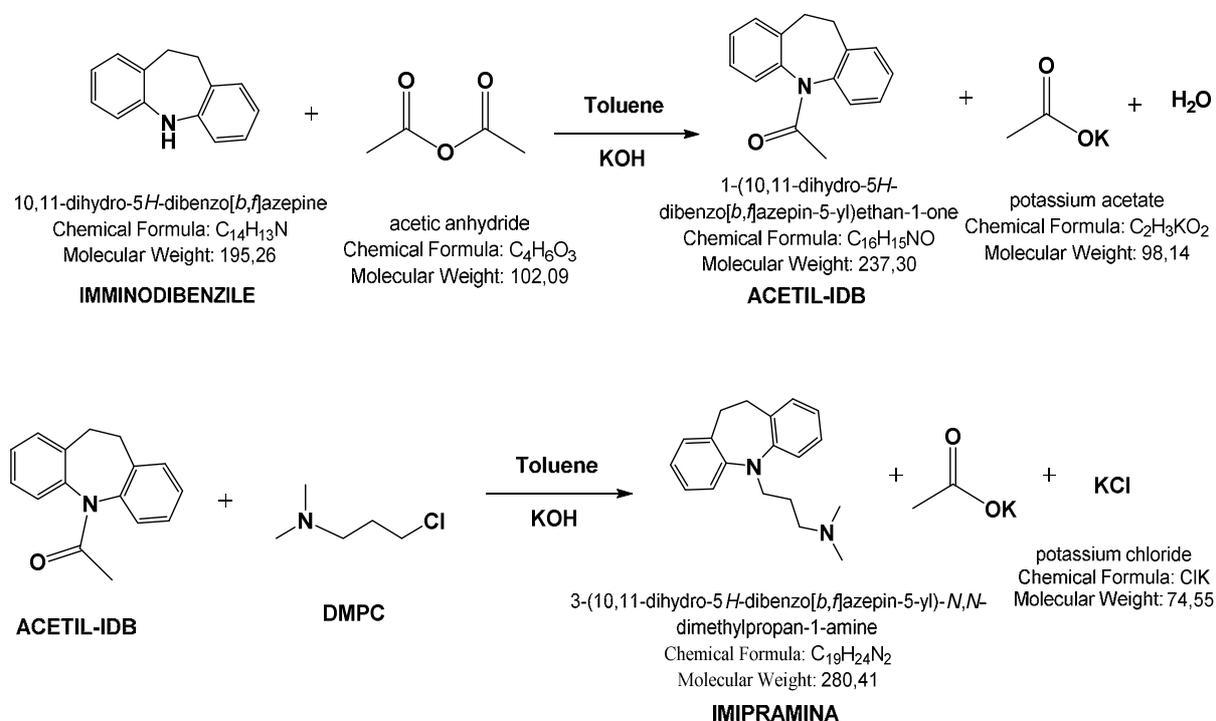


Figura 6.6. Schema di sintesi Imipramina.

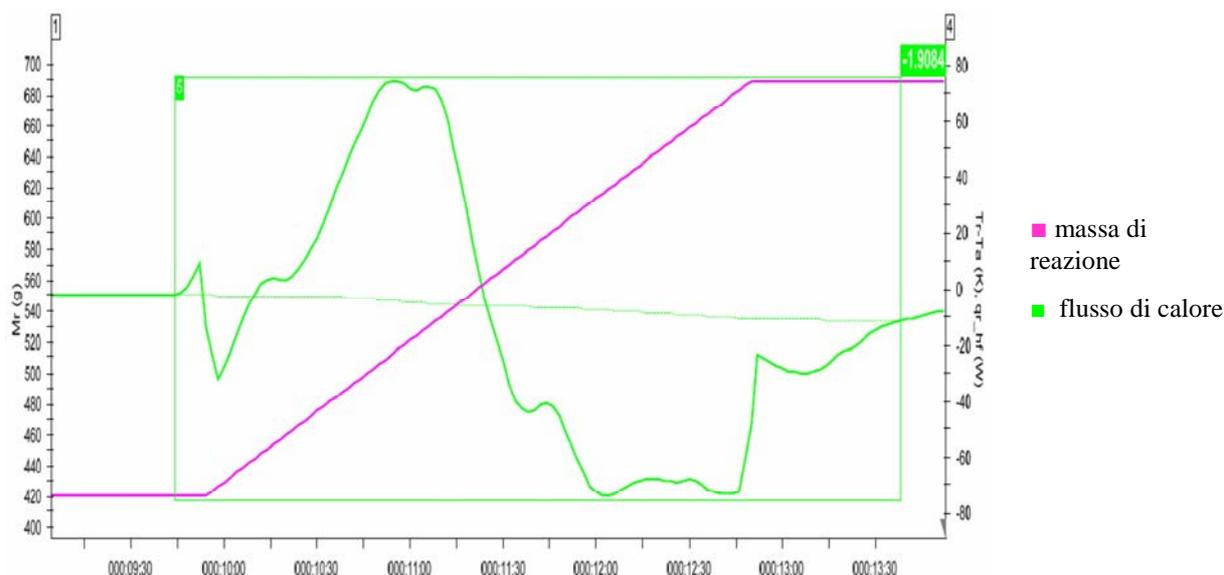
### 6.2.1 Esperimenti RC1

Ad una soluzione di Imminodibenzile in toluene, è stata aggiunta KOH in scaglie, con il reattore impostato ad una temperatura di 2 °C. La miscela di reazione è stata mantenuta sotto vigorosa agitazione e in battente di azoto per tutta la durata dell'esperimento. Portata poi la miscela di reazione a  $T_r = 45$  °C è stata aggiunta con pompa siringa l'anidride acetica. Dopo un'ora il sistema è stato portato a  $T_r = 100$  °C e a temperatura stabilizzata è stata effettuata l'aggiunta della soluzione toluenica di DMPC. La miscela di reazione è stata mantenuta nelle medesime condizioni per circa 15 ore. Dopo raffreddamento e lavaggio con acqua, la fase organica, contenente il prodotto, viene isolata.

**Tabella 6.4.** Reagenti e quantità utilizzate.

Imminodibenzile	100 g
Toluene	320 g
Potassio idrato	269 g
Anidride acetica	45 g
DMPC free base	180 g

Di seguito sono riportati i tracciati calorimetrici relativi alle operazioni effettuate.



**Figura 6.7.** Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di KOH in scaglie.

Tabella 6.5. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	2 °C
Integrale entalpico	+1.908 kJ
$\Delta T$ adiabatico	-1.1 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	0.9 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	137.74 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reatz}$ )	2.462 J/(K·g)

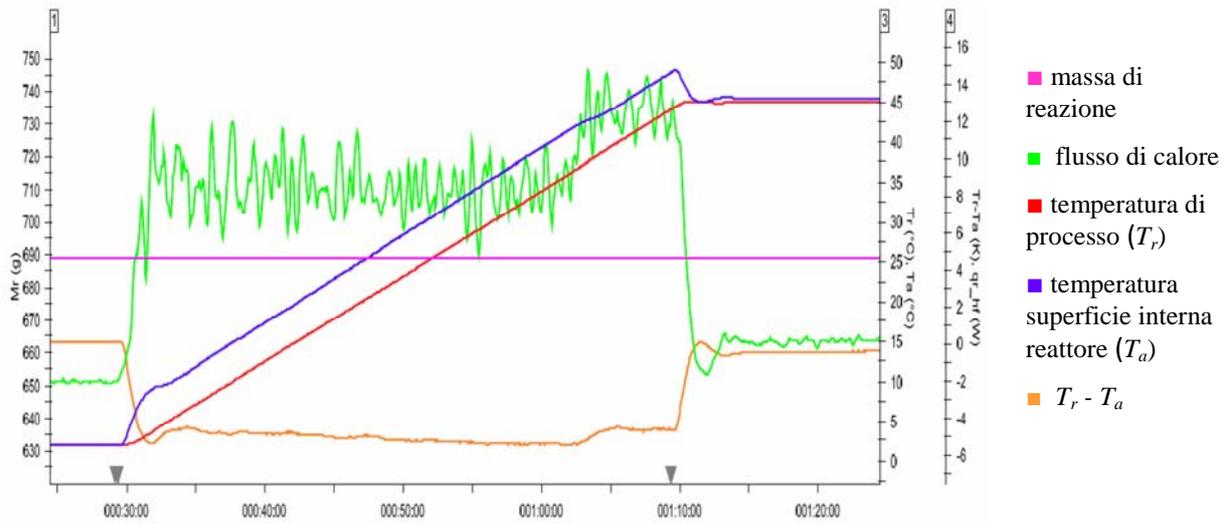
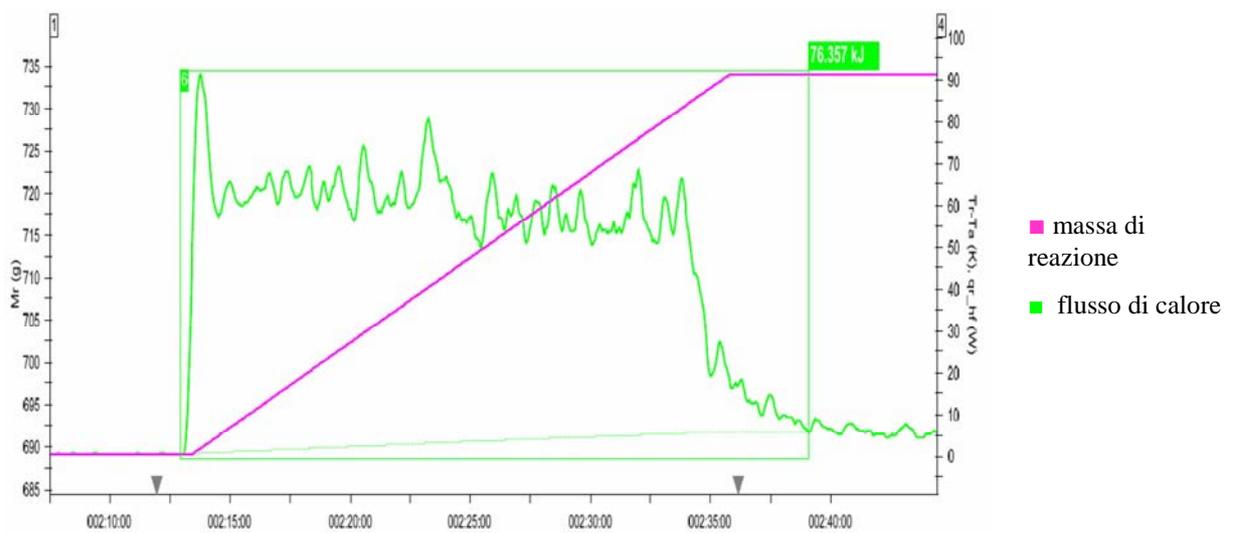
Figura 6.8. Tracciato RC1 relativo alla fase di riscaldamento da  $T_r=2^\circ\text{C}$  a  $T_r=45^\circ\text{C}$ .

Figura 6.9. Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di anidride acetica.

Tabella 6.6. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	45 °C
Integrale entalpico	-76.357 kJ
$\Delta T$ adiabatico	42.3 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	87.3 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	137.74 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reatz}$ )	2.462 J/(K·g)

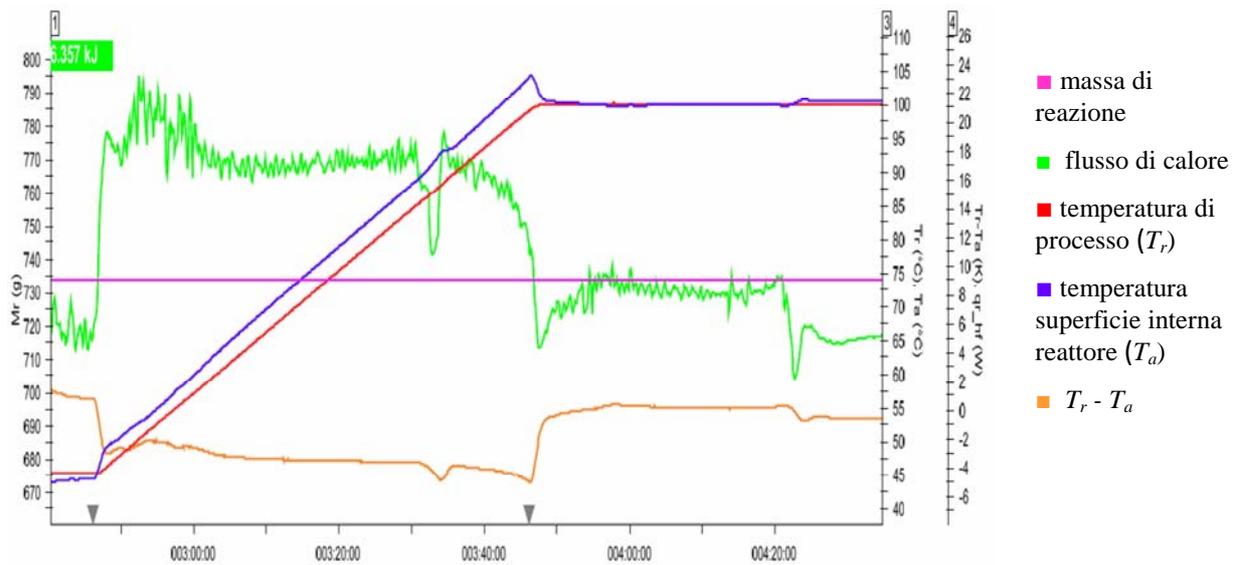


Figura 6.10. Tracciato RC1 relativo alla fase di riscaldamento da  $T_r=45^\circ\text{C}$  a  $T_r=100^\circ\text{C}$ .

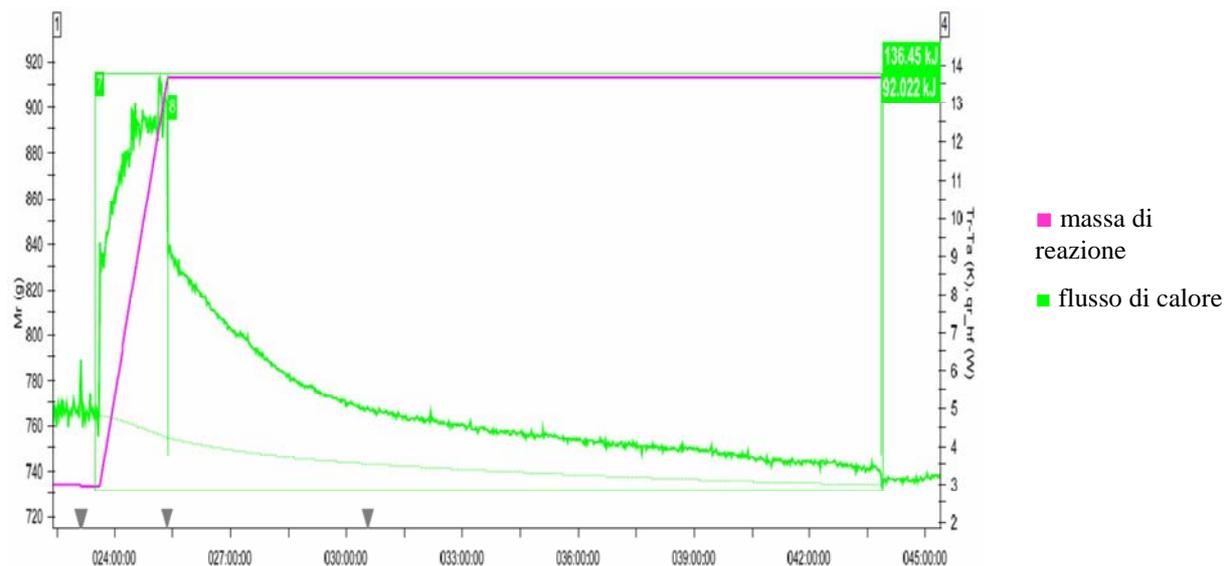


Figura 6.11. Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di DMPC in soluzione toluenica.

Tabella 6.7. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	100 °C
Integrale entalpico	-136.45 kJ
$\Delta T$ adiabatico	97.1 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	197.1 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	129.11 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reatz}$ )	1.544 J/(K·g)

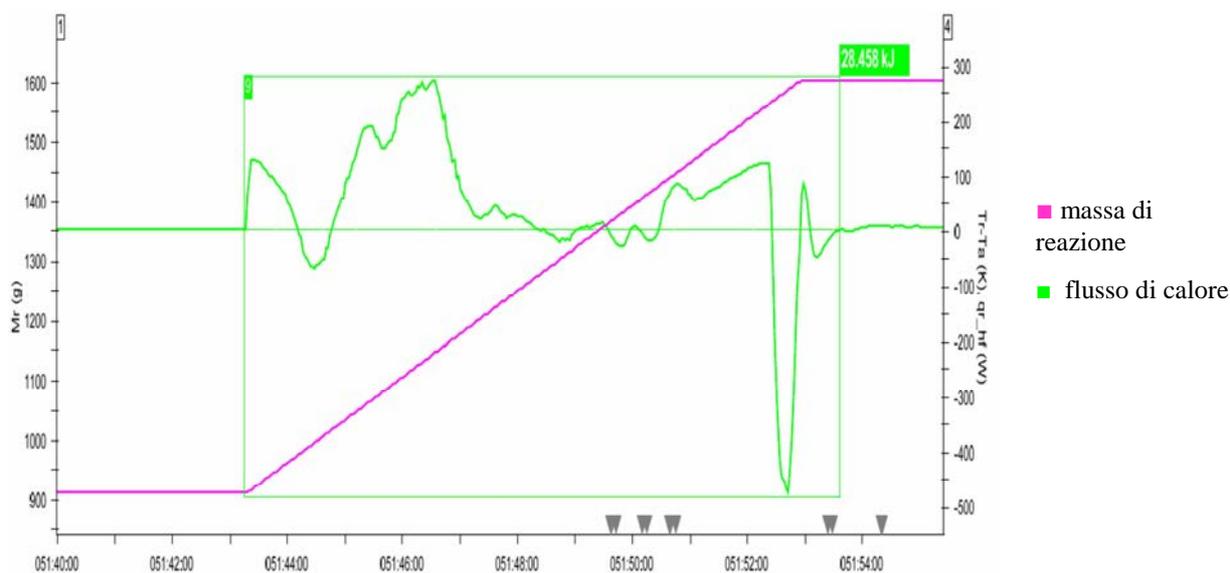


Figura 6.12. Tracciato RCI relativo al lavaggio con acqua.

Tabella 6.8. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	75 °C
Integrale entalpico	-28.458 kJ
$\Delta T$ adiabatico	7.1 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	82.1 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	120.48 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p,reatz}$ )	2.500 J/(K·g)

Alla luce di questi risultati, si può constatare che l'operazione di addizione di potassio idrato alla soluzione toluenica di Imminodibenzile non presenta rischi dal punto di vista calorimetrico. Il  $\Delta T$  adiabatico risultante dall'operazione è praticamente nullo ( $\Delta T_{ad} = -1.1^\circ\text{C}$ ).

Lo stesso si può dire dell'operazione finale riguardante il lavaggio con acqua. Dalle Figure 6.8 e 6.10 si nota che anche le fasi di riscaldamento non manifestano eventi esotermici rilevanti. I profili di temperatura della miscela di reazione e della camicia mantengono un andamento lineare, con la camicia che riscalda sempre la miscela.

Le aggiunte dell'anidride acetica e del DMPC in soluzione toluenica richiedono invece maggiore attenzione. Le reazioni di acetilazione e di alchilazione sono entrambe esotermiche, con lo sviluppo di quantità di calore significative durante il dosaggio dei reagenti, come si può notare rispettivamente dalle Figure 6.9 e 6.11.

### 6.2.2 Analisi DSC

Di seguito sono riportati i tracciati ottenuti dalle prove con DSC effettuate sull'Imminodibenzile puro e in soluzione toluenica, sulla miscela di reazione dopo acetilazione, e sulla soluzione di Imipramina separata.

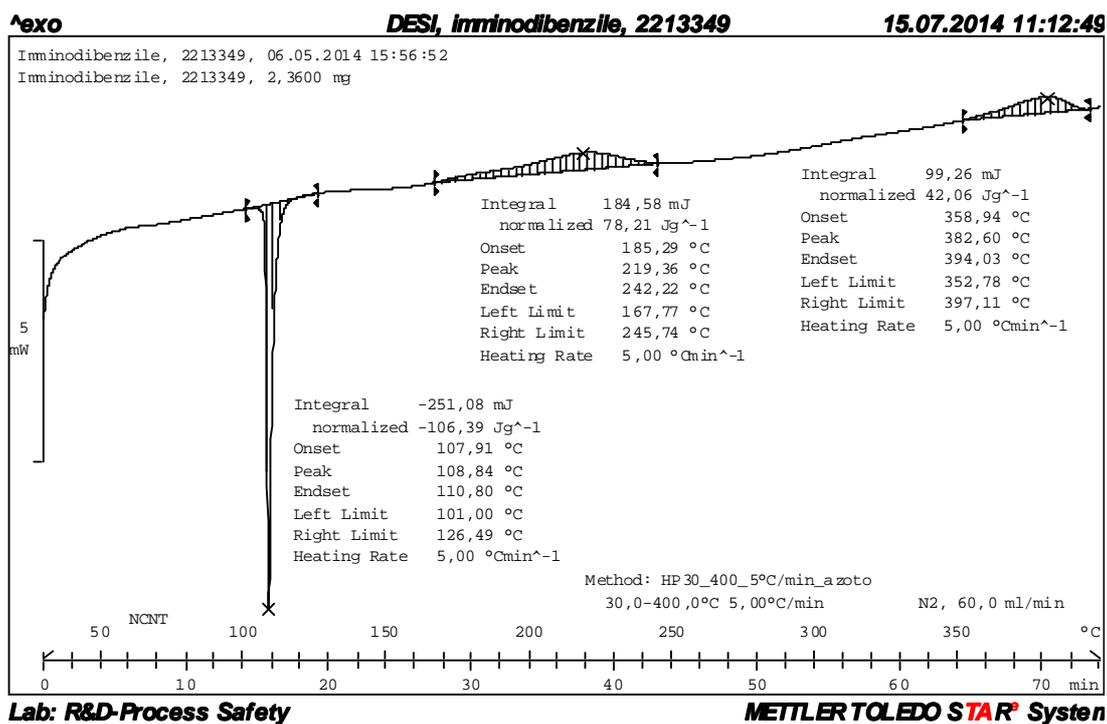


Figura 6.13. DSC dell'Imminodibenzile.

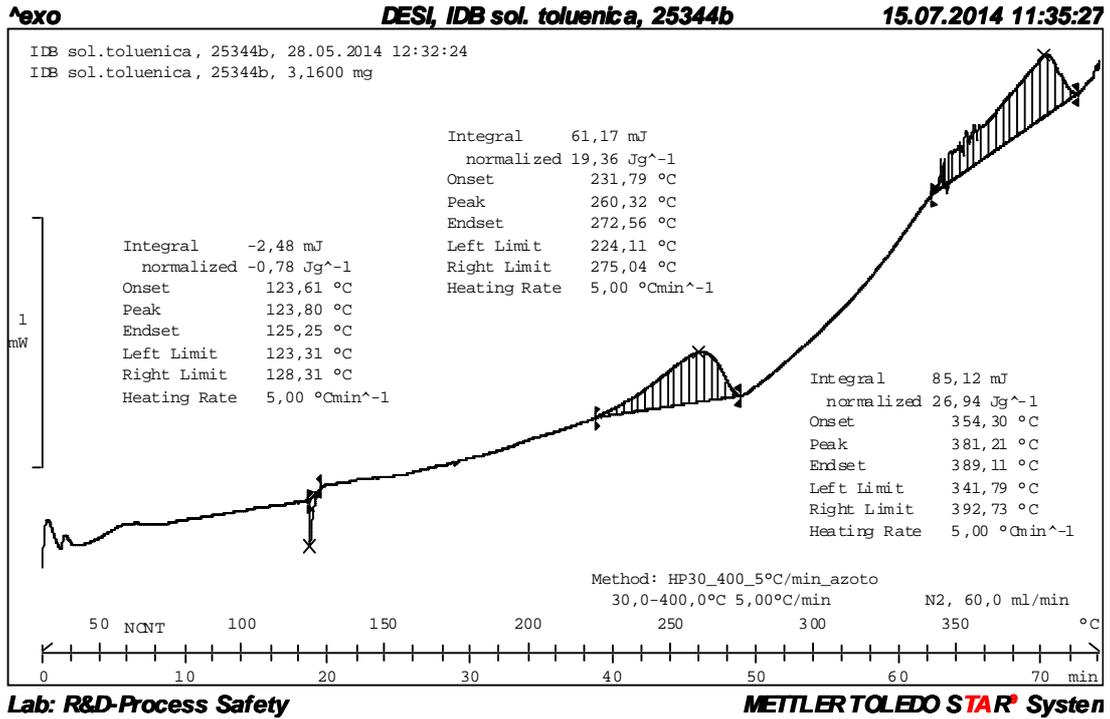


Figura 6.14. DSC dell'Imminodibenzile in soluzione toluenica.

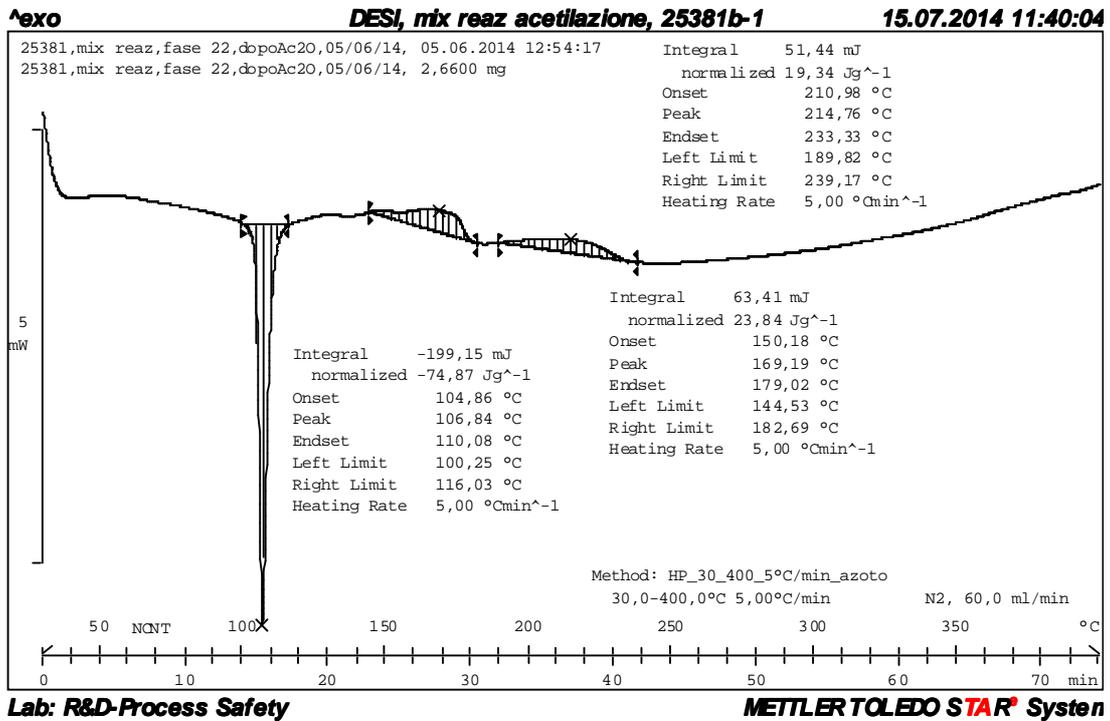


Figura 6.15. DSC della miscela di reazione dopo acetilazione.

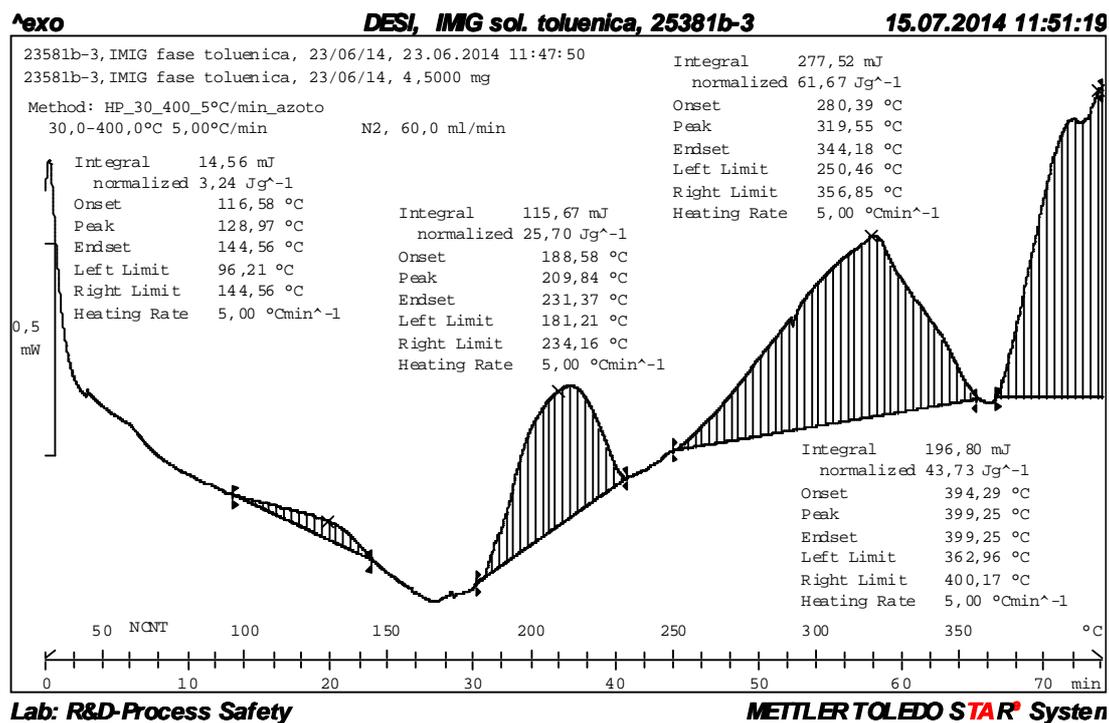


Figura 6.16. DSC dell'Imipramina in soluzione toluenica.

Tabella 6.9. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	ΔH [J/g]
Imminodibenzile	(101-126)	+122
	(168-246)	-90
	(353-397)	-48
Imminodibenzile in sol. toluenica	(123-128)	+1
	(224-275)	-22
	(342-392)	-31
Mix reazione dopo acetilazione	(100-116)	+86
	(145-183)	-27
	(190-239)	-22
Imipramina in sol. toluenica	(96-145)	-4
	(181-234)	-30
	(250-357)	-71
	(363-400)	-50

In Tabella 6.9 sono elencati gli eventi termici individuati nei vari test eseguiti con DSC. Per quanto riguarda il rischio connesso a decomposizione termica, la reazione di acetilazione è da considerare sicura. Dall'analisi calorimetrica è stato determinato un  $\Delta T_{ad}$  corrispondente a 42°C, con una temperatura massima raggiungibile nel reattore pari a 87°C. Dalla Figura 6.15 si riscontra che la miscela di reazione è termicamente stabile fino a una temperatura di 145 °C, per cui si può ritenere l'operazione sicura. Inoltre la reazione è condotta in toluene (p.e. 110.6 °C) eliminando anche i rischi dovuti alla formazione di vapori.

Per la reazione di alchilazione è stato invece calcolato un  $\Delta T_{ad}$  di 97 °C, con una temperatura massima raggiungibile nel reattore che si avvicina ai 200 °C.

Dal Figura 6.16 si riscontra che l'Imipramina in soluzione toluenica va incontro a decomposizione termica a 181 °C.

Sulla base di questi risultati, nel caso si verificasse un'inefficienza del sistema di raffreddamento del reattore, la sicurezza dell'impianto sarebbe a rischio. In realtà la reazione è da considerare meno pericolosa di quanto riscontrato, visto che durante l'autoriscaldamento interverrebbe l'evaporazione del solvente che, fungendo da volano termico, limiterebbe la MTSR al suo punto di ebollizione.

Una valida soluzione per garantire la sicurezza del processo è controllare la reazione frazionando l'aggiunta di DMPC FB. Pertanto anche se accidentalmente venisse a mancare il controllo termico del reattore, è essenziale suddividere il quantitativo totale di reagente in porzioni tali da produrre un calore che mantenga il sistema in sicurezza.

### 6.2.3 Analisi TSu

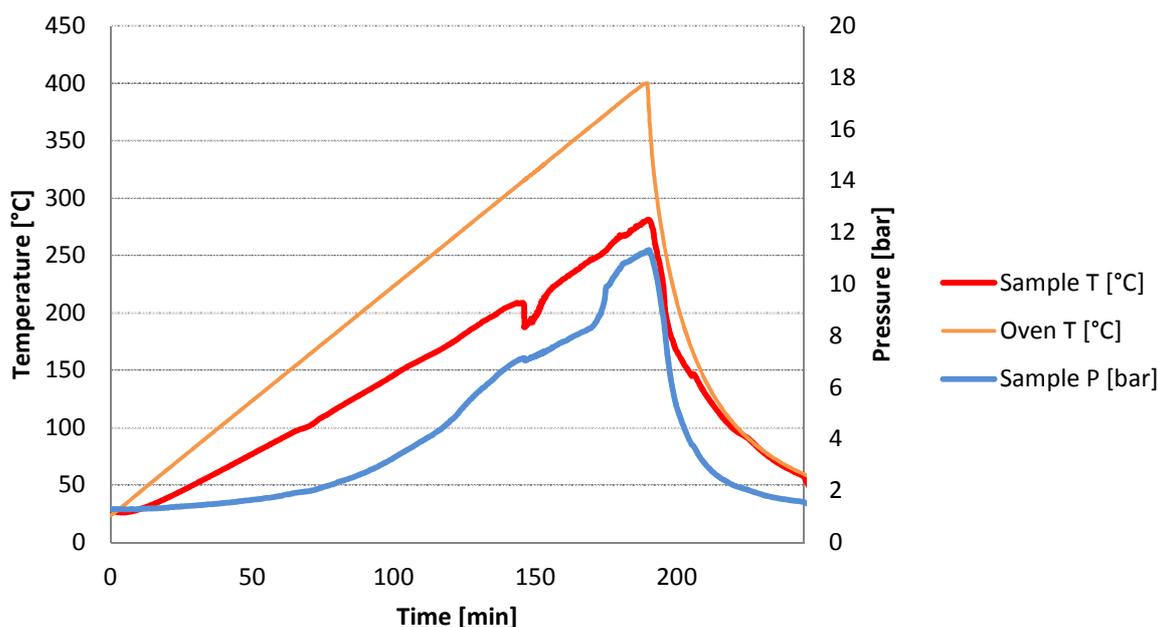
In questo caso, per avere un quadro più completo sulla sicurezza del processo, si è voluto testare anche la stabilità termica della miscela iniziale solido-liquida, formata dalla soluzione toluenica di Imminodibenzile e KOH in scaglie.

Questa analisi non è stata effettuata servendosi della DSC, data la consistenza del campione formato da scaglie di KOH con dimensioni maggiori del crogiolo portacampione.

Si è deciso perciò di esaminare il campione in TSu, programmando un riscaldamento a rampa.

**Tabella 6.10.** *Dati test TSu.*

<b>Velocità rampa riscaldamento</b>	2 °C/min
<b>Pesata campione iniziale</b>	2.0105 g
<b>Pesata campione finale</b>	1.8394 g



**Figura 6.17.** Risultati sperimentali dell'analisi in TSu.

Sulla base dei risultati ottenuti la miscela risulta stabile. Il profilo di temperatura del campione mantiene un andamento costante durante il riscaldamento non presentando aumenti repentini di temperatura.

L'unica anomalia è un'improvvisa diminuzione della temperatura dopo poco aver superato i 200°C. Fenomeno comunque della breve durata e piccola intensità ( $\Delta T = 21$  °C). Dopo tale fenomeno il riscaldamento del campione si ristabilizza velocemente. Questa anomalia è correlata ad un errore sperimentale dovuto ad uno sfiato durante l'esperimento, accertato dalla differenza tra la pesata iniziale e finale.

La stabilità termica della miscela solido-liquida è comunque dimostrata fino ad una temperatura di 200°C, non presentando alcuna reazione di decomposizione esotermica che possa compromettere la sicurezza del processo.

### 6.3 Separazione dell'Imipramina grezza

Questo è l'ultimo stadio del processo per quanto riguarda la sintesi dell'Imipramina, che consiste nell'isolare il principio attivo dalla miscela toluenica ricavata nello step precedente.

La separazione prevede una reazione di salificazione portando l'Imipramina in fase acquosa. A questo segue una reazione di neutralizzazione, con il principio attivo che si riconverte ad ammina e si isola come olio.

Per finire la fase oleosa di Imipramina è raffinata per distillazione.

### 6.3.1 Esperimento RC1

Alla fase organica ottenuta dallo step precedente è stata aggiunta una soluzione di HCl, con il reattore stabilizzato ad una temperatura di 65 °C. Il sistema è mantenuto in agitazione e in battente di azoto.

L'emulsione ottenuta è stata poi lasciata decantare. La fase acquosa che si separa nella parte inferiore del reattore, contenente l'Imipramina cloridrato, è stata recuperata.

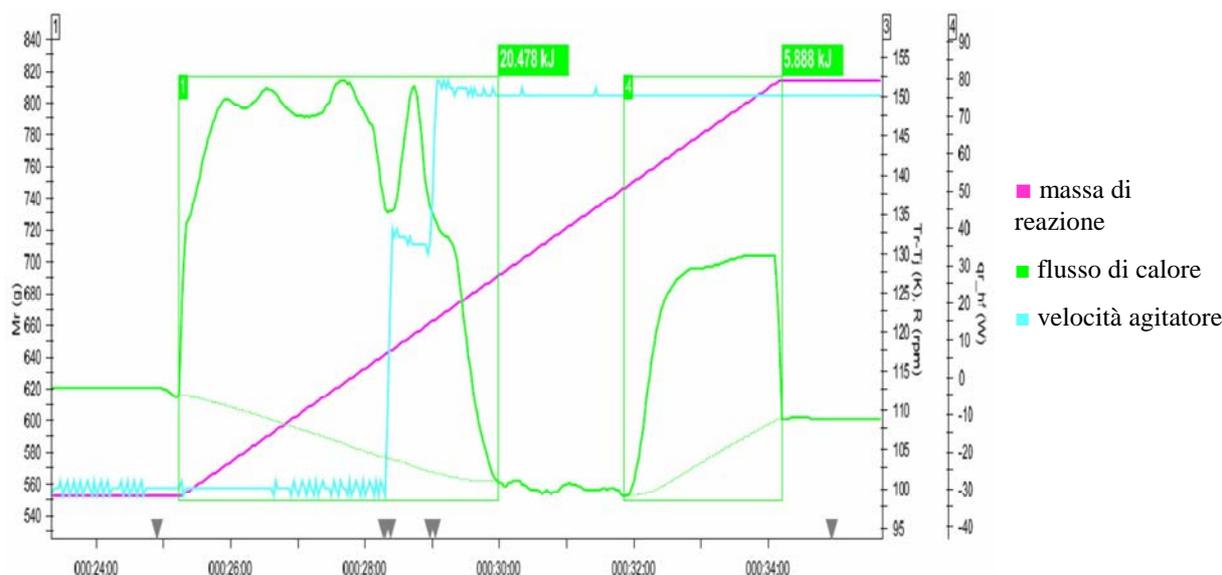
Mantenendo sempre le stesse condizioni di temperatura si è passati alla neutralizzazione della fase acquosa acida. A questa è stata aggiunta NaOH acquoso al 30 %, portando la miscela a pH basico. Ciò determina la separazione dell'Imipramina, la quale si isola come olio, stratificando sopra la fase acquosa.

L'Imipramina grezza così ottenuta viene poi purificata mediante distillazione, operazione che non è stata riprodotta in RC1 perché difficilmente riproducibile e soggetta ad un errore sperimentale pari a circa il 30%.

**Tabella 6.11.** Reagenti e quantità utilizzate.

Imipramina in soluzione toluenica post-reazione	552 g
HCl in soluzione acquosa al 10 % (w/w)	262 g
NaOH in soluzione acquosa al 30 % (w/w)	103 g

Di seguito sono riportati i tracciati calorimetrici relativi alle operazioni effettuate.



**Figura 6.18.** Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di HCl in soluzione acquosa.

Tabella 6.12. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	65 °C
Integrale entalpico	-26.366 kJ
$\Delta T$ adiabatico	15.4 K
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	80.4 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	185.82 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p, reaz}$ )	2.398 J/(K·g)

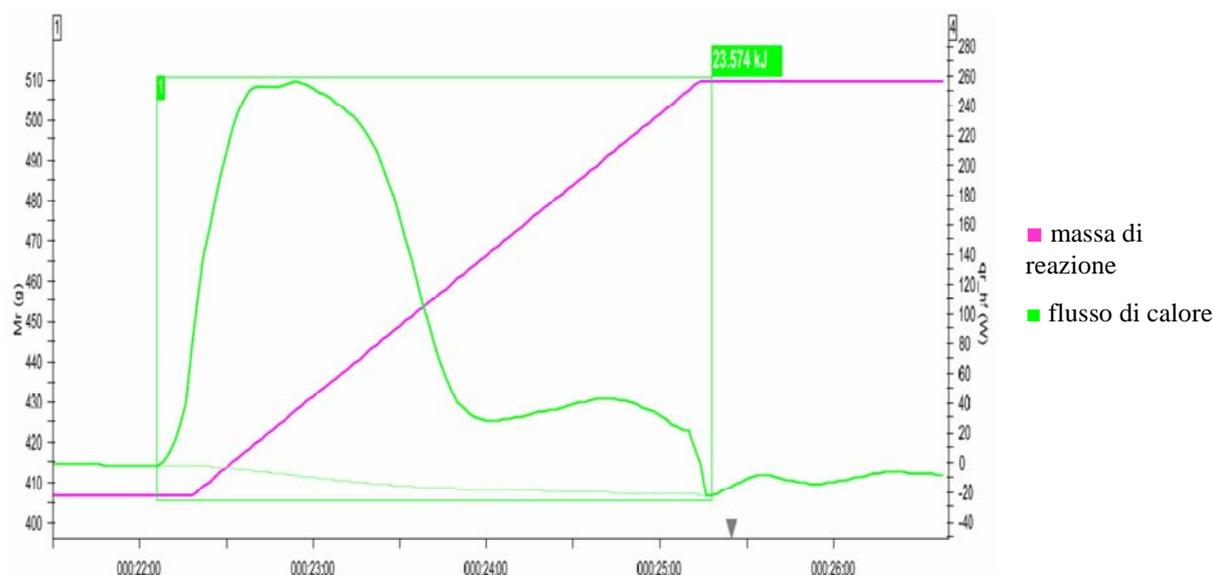


Figura 6.19. Tracciato RCI relativo all'aggiunta di NaOH in soluzione acquosa.

Tabella 6.13. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	65 °C
Integrale entalpico	-23.574 kJ
$\Delta T$ adiabatico	12.9 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	77.9 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	187.45 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p, reaz}$ )	3.575 J/(K·g)

Dai risultati sperimentali si evince che entrambe le reazioni sono esotermiche, anche se si può constatare che il calore sviluppato è modesto. Nel caso di un malfunzionamento del sistema di raffreddamento, in entrambi i casi la massima temperatura raggiungibile nel reattore è al di sotto del punto di ebollizione dei componenti della miscela di reazione. In queste condizioni operative si può escludere il rischio di sovrappressioni dovute alla formazione di vapori.

### 6.3.2 Analisi con DSC

Di seguito sono riportati i tracciati ottenuti dalle prove DSC, relativi alla miscela di reazione dopo l'aggiunta di HCl in soluzione acquosa, all'Imipramina grezza ottenuta in fase oleosa, all'Imipramina distillata e al residuo di distillazione dell'olio.

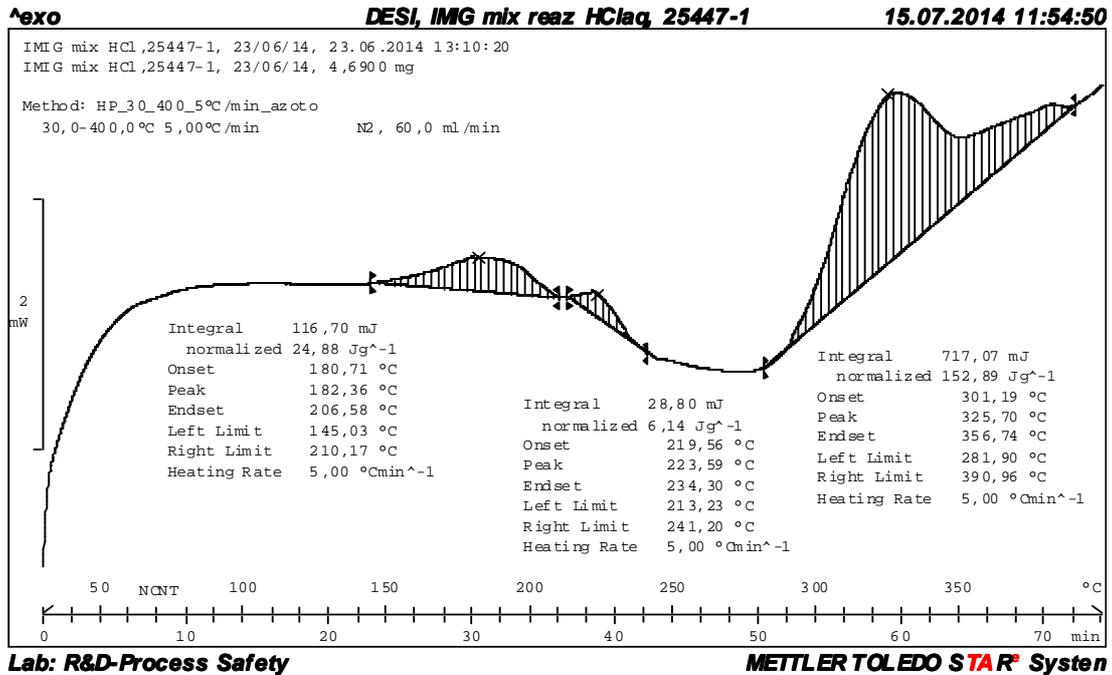


Figura 6.19. DSC della miscela di reazione dopo l'aggiunta di HCl in soluzione acquosa.

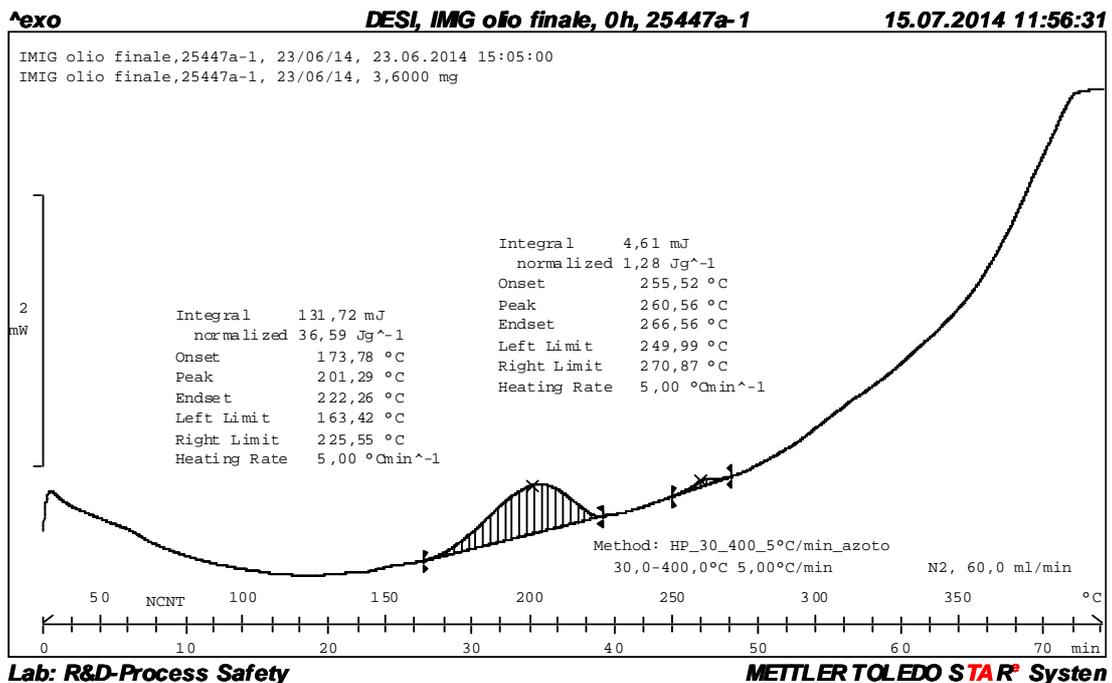


Figura 6.20. DSC dell'olio di Imipramina grezza.

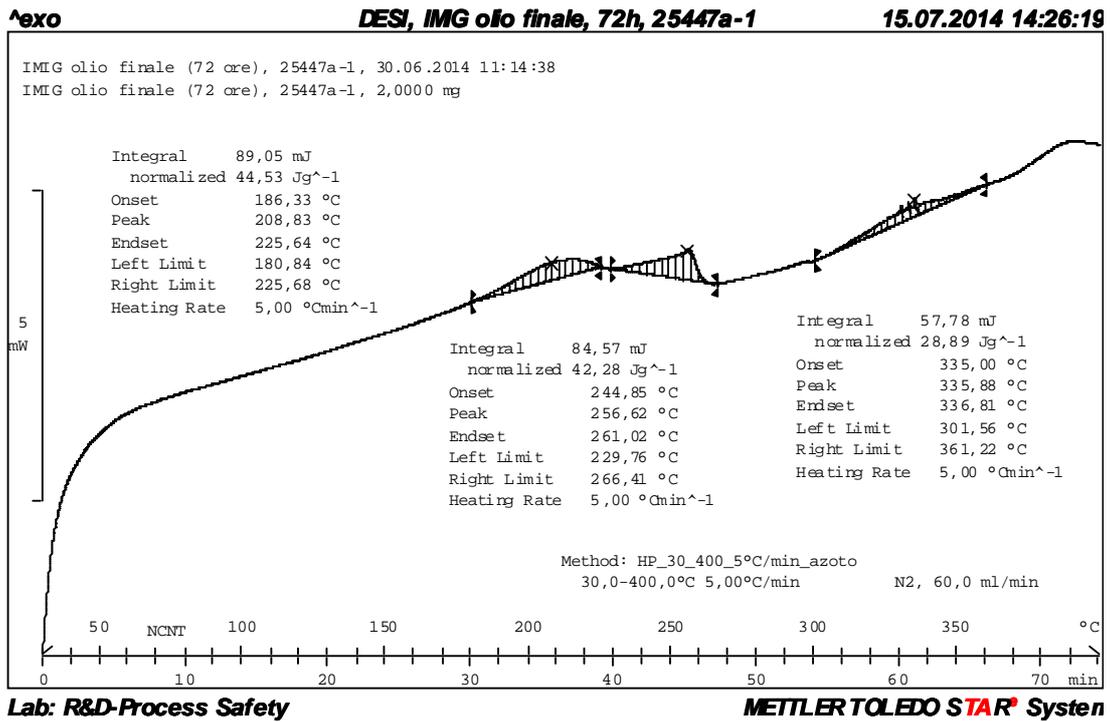


Figura 6.21. DSC dell'olio di Imipramina grezza (holdpoint).

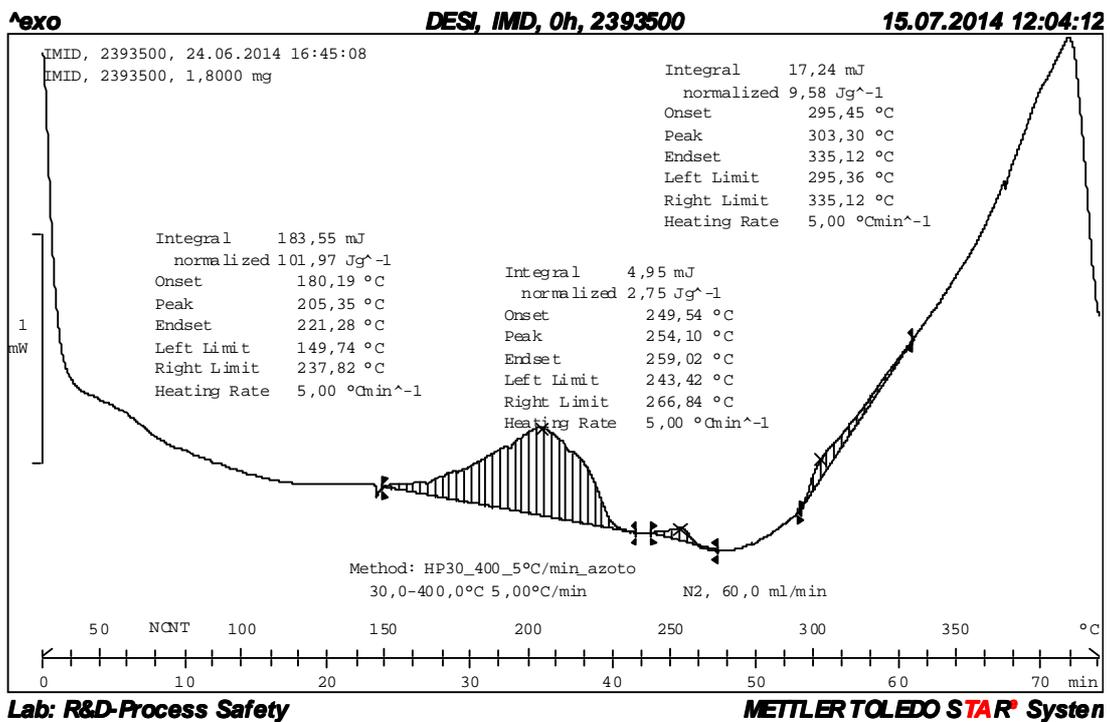


Figura 6.22. DSC dell'Imipramina distillata.

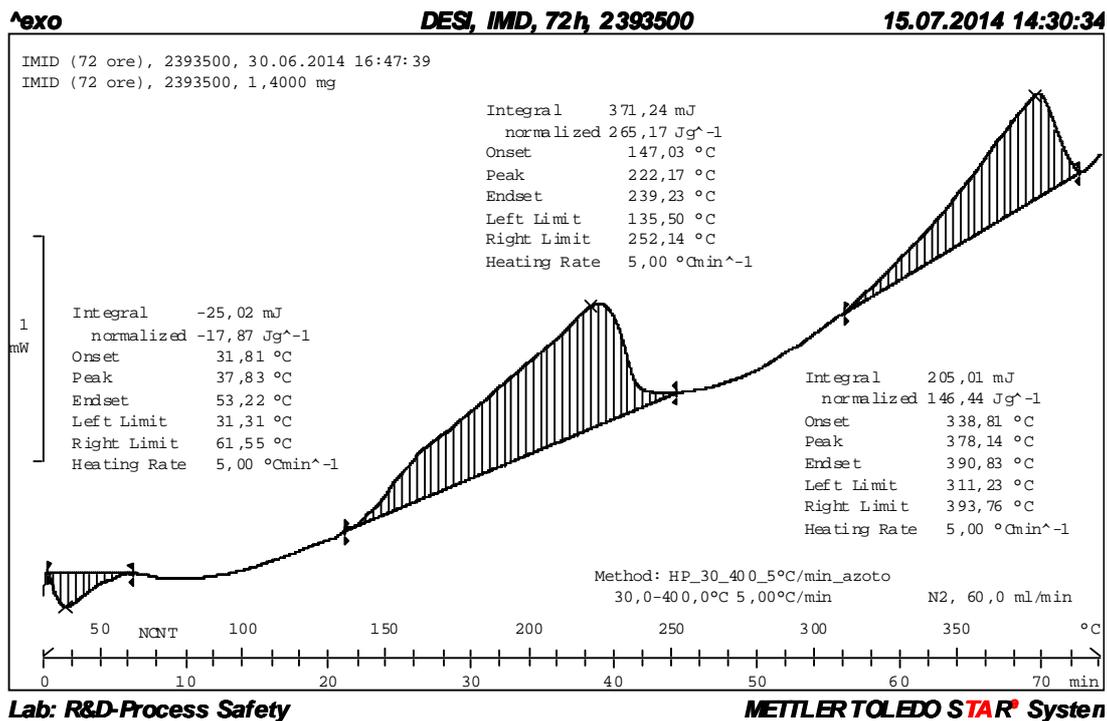


Figura 6.23. DSC dell'Imipramina distillata (holdpoint).

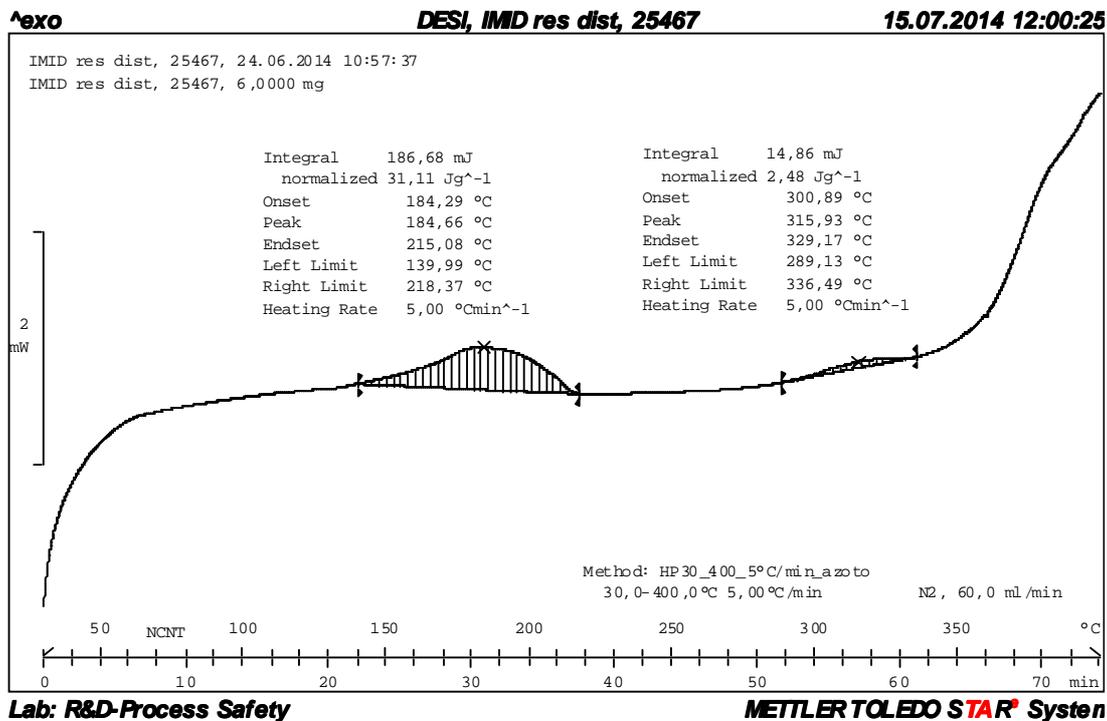


Figura 6.24. DSC del residuo di distillazione.

Tabella 6.14. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	$\Delta H$ [J/g]
Mix reazione dopo aggiunta HCl	(145-210)	-27
	(213-241)	-7
	(282-391)	-176
Olio imipramina grezza	(163-226)	-42
	(250-271)	-1
Olio imipramina grezza ( <i>holdpoint</i> )	(181-226)	-51
	(245-261)	-49
	(302-361)	-33
Imipramina distillata	(150-238)	-117
	(243-267)	-3
	(295-335)	-11
Imipramina distillata ( <i>holdpoint</i> )	(31-62)	+21
	(136-252)	-305
	(311-394)	-168
Residuo di distillazione	(140-218)	-36
	(289-336)	-3

Dalle analisi DSC si può riscontrare che la miscela di reazione è termicamente stabile fino ad una temperatura di 145 °C, perciò la reazione di salificazione è da considerare intrinsecamente sicura.

Le stesse considerazioni valgono per la reazione di neutralizzazione. L'Imipramina grezza non presenta alcun fenomeno esotermico fino ad una temperatura prossima ai 160 °C.

Inoltre l'eventuale stoccaggio di Imipramina distillata si è dimostrato sicuro visto i risultati dei tracciati DSC a tempo zero e dopo 72 ore.

## 6.4 Preparazione dell'etilcarbammato

Come già accennato nel capitolo 5, la Desipramina si ottiene a partire dall'Imipramina tramite una reazione di demetilazione che avviene in due passaggi. Il primo step prevede la reazione tra Imipramina e cloroformiato di etile, che porta all'ottenimento di un intermedio carbammico e allo sviluppo di cloruro di metile, un gas tossico, che deve essere trattato con un appropriato sistema di abbattimento.

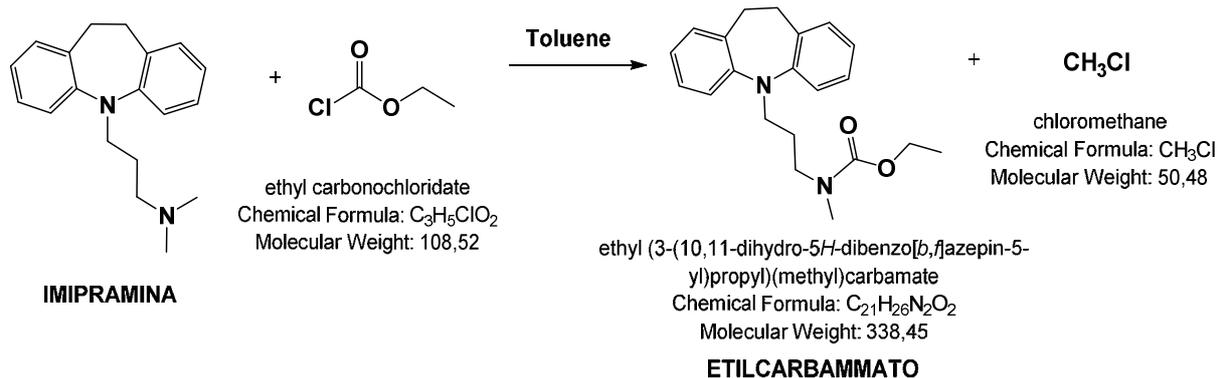


Figura 6.25. Reazione per produzione dell'etilcarbammato.

### 6.4.1 Esperimento RC1

Per riprodurre questa reazione in laboratorio è stato necessario allestire alcune modifiche al calorimetro RC1. Si è montato un sistema di abbattimento, riempito con una soluzione di etanolamina, che è stato collegato ai raccordi di sfiato del reattore RC1. In questo modo il gas tossico sviluppato dalla reazione è stato fatto gorgogliare nella soluzione, con la quale reagisce e vi rimane disciolto.

Nel reattore dello strumento è stata caricata una soluzione di cloroformiato di etile e toluene. Il sistema è stato mantenuto in agitazione e in battente di azoto.

Dopo aver stabilizzato il reattore ad una temperatura di 60 °C, è stata effettuata l'aggiunta di una soluzione di Imipramina distillata e toluene. Finita l'aggiunta il sistema è stato riscaldato fino a 100 °C ed è stato mantenuto a queste condizioni per circa 15 ore.

Successivamente è stato raffreddato il reattore abbassando  $T_r$  a 70 °C, ed è stato effettuato un lavaggio aggiungendo una soluzione acquosa di HCl. Dopo aver lasciato decantare la miscela, è stata recuperata la fase organica contenente il prodotto.

Tabella 6.15. Reagenti e quantità utilizzate.

Cloroformiato di etile	139 g
Toluene per soluzione di cloroformiato di etile	91 g
Imipramina distillata	130 g
Toluene per soluzione di Imipramina distillata	90 g
HCl in soluzione acquosa al 1.75 % (w/w)	183 g

Di seguito vengono riportati i tracciati calorimetrici relativi alle operazioni effettuate.

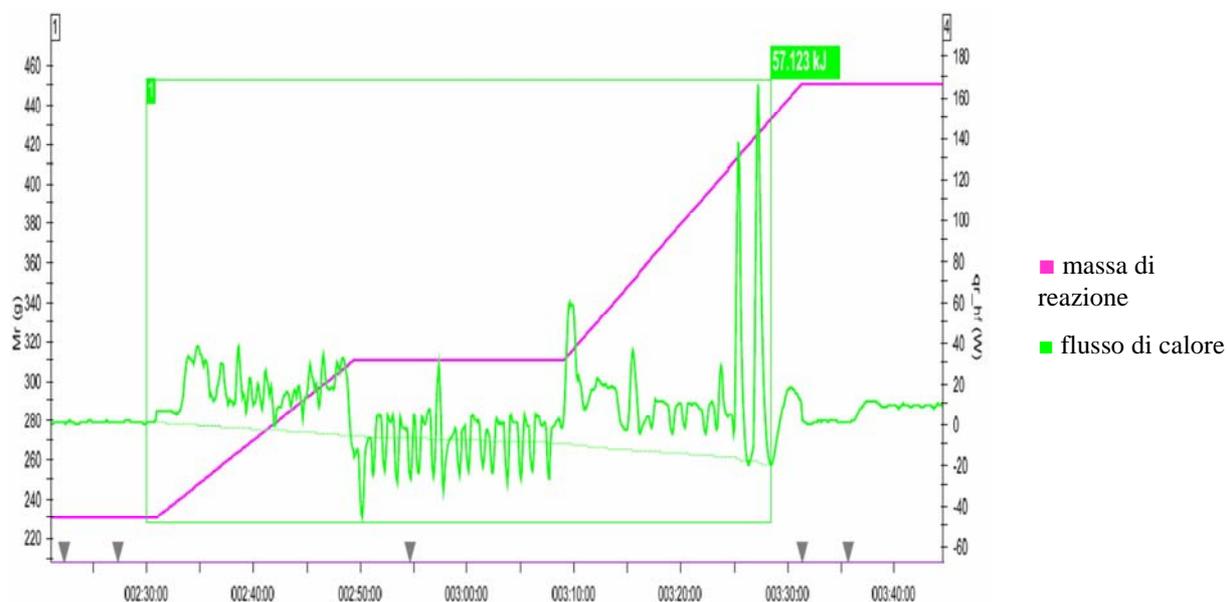


Figura 6.26. Tracciato RC1 relativo all'aggiunta dell'Imipramina.

Tabella 6.16. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	60 °C
Integrale entalpico	-57.123 kJ
$\Delta T$ adiabatico	55.3 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	115.3 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	127.47 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p, reaz}$ )	2.390 J/(K·g)

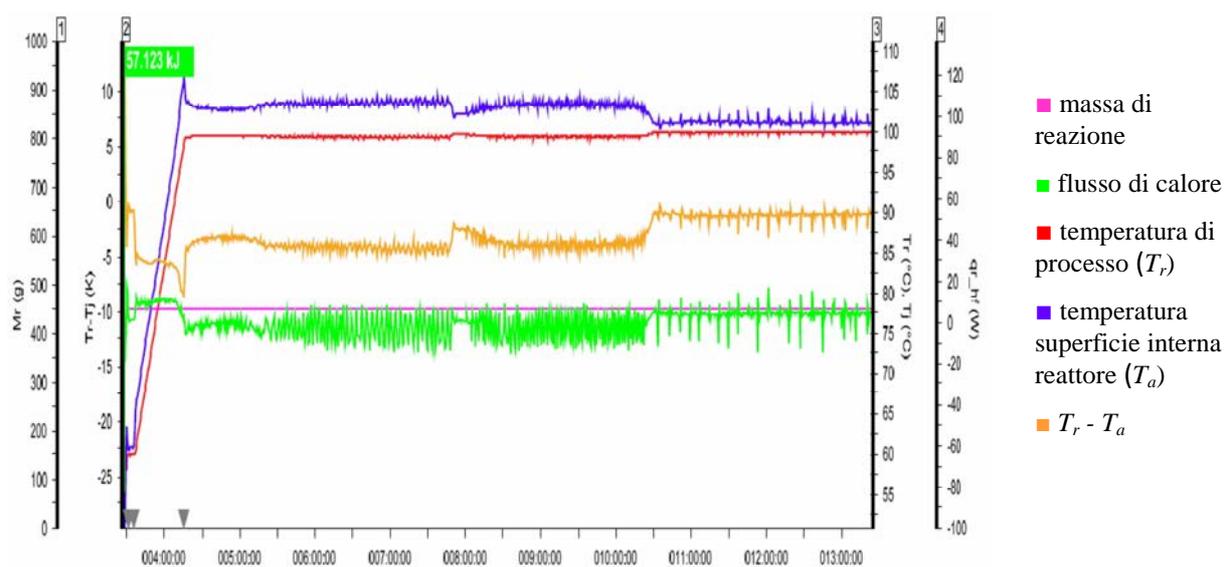
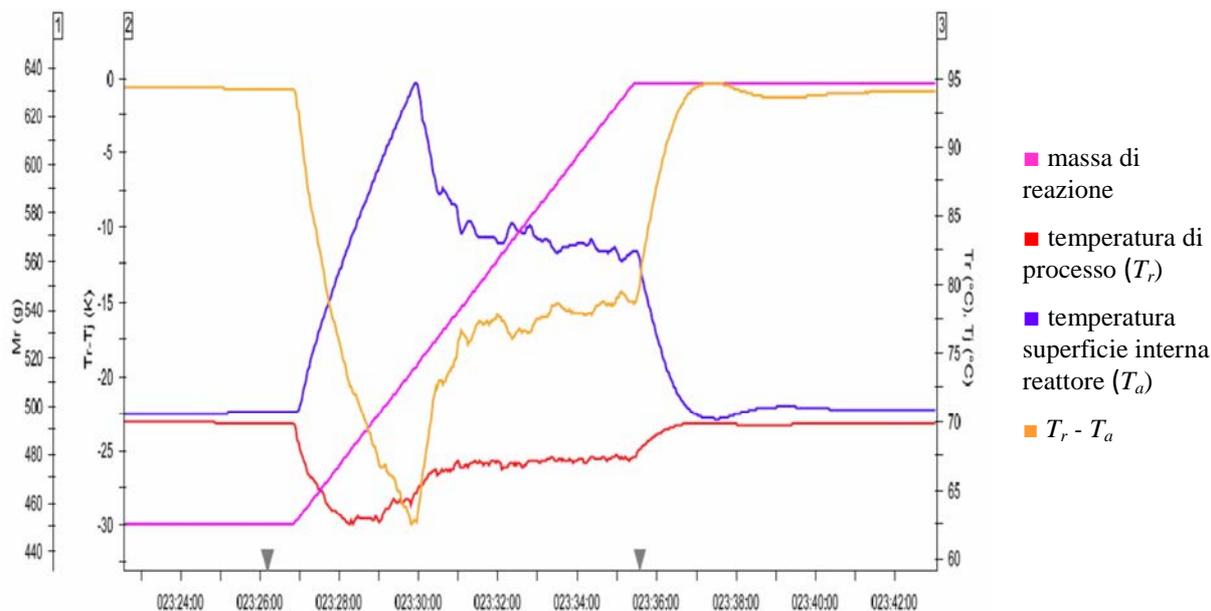


Figura 6.27. Tracciato RC1 relativo alla fase di riscaldamento da  $T_r = 60^\circ\text{C}$  a  $T_r = 100^\circ\text{C}$ .



**Figura 6.28.** Tracciato RCI relativo all'aggiunta di HCl in soluzione acquosa.

Sulla base dei risultati ottenuti è stato appurato un certo livello di rischio per l'operazione che prevede l'aggiunta della soluzione di Imipramina. La reazione sviluppa una significativa quantità di calore da cui è risultante un  $\Delta T_{ad}$  di 55 °C. La reazione è condotta in toluene, perciò un'incapacità del sistema di raffreddamento comporterebbe la vaporizzazione del solvente.

Inoltre dalla reazione si ha l'immediata formazione di gas clorometano che aumenta il fattore di rischio. Come si può notare in Figura 6.26, durante l'esperimento il dosaggio di Imipramina è stato suddiviso in due porzioni, data la gran quantità di gas che si sviluppava velocemente dalla reazione.

La fase di riscaldamento non presenta invece eventi esotermici rilevanti.

Anche il lavaggio con la soluzione di HCl non comporta pericoli dal punto di vista calorimetrico, dato che l'operazione provoca un abbassamento della temperatura della miscela di reazione.

### 6.4.2 Analisi DSC

Di seguito sono riportati i risultati delle analisi DSC, effettuate sulla miscela post reazione contenete l'etilcarbammato, sull'emulsione ottenuta dopo l'aggiunta della soluzione di HCl, e sulla fase organica infine recuperata dove è concentrato l'etilcarbammato.

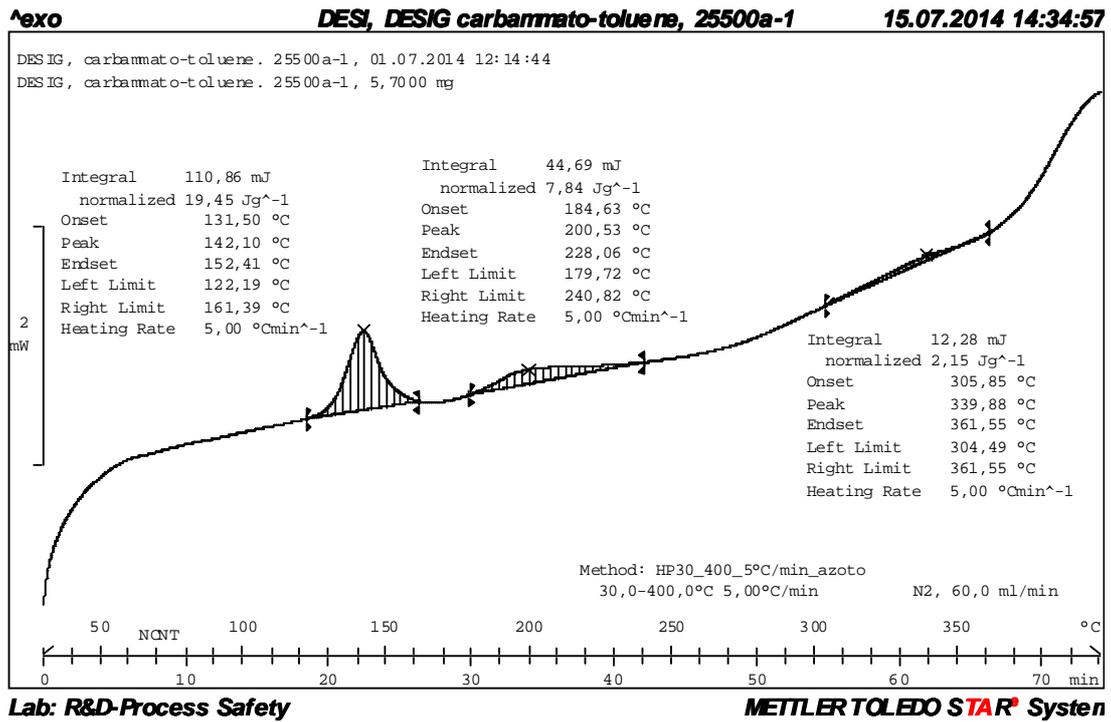


Figura 6.29. DSC della miscela etilcarbammato-toluene post reazione.

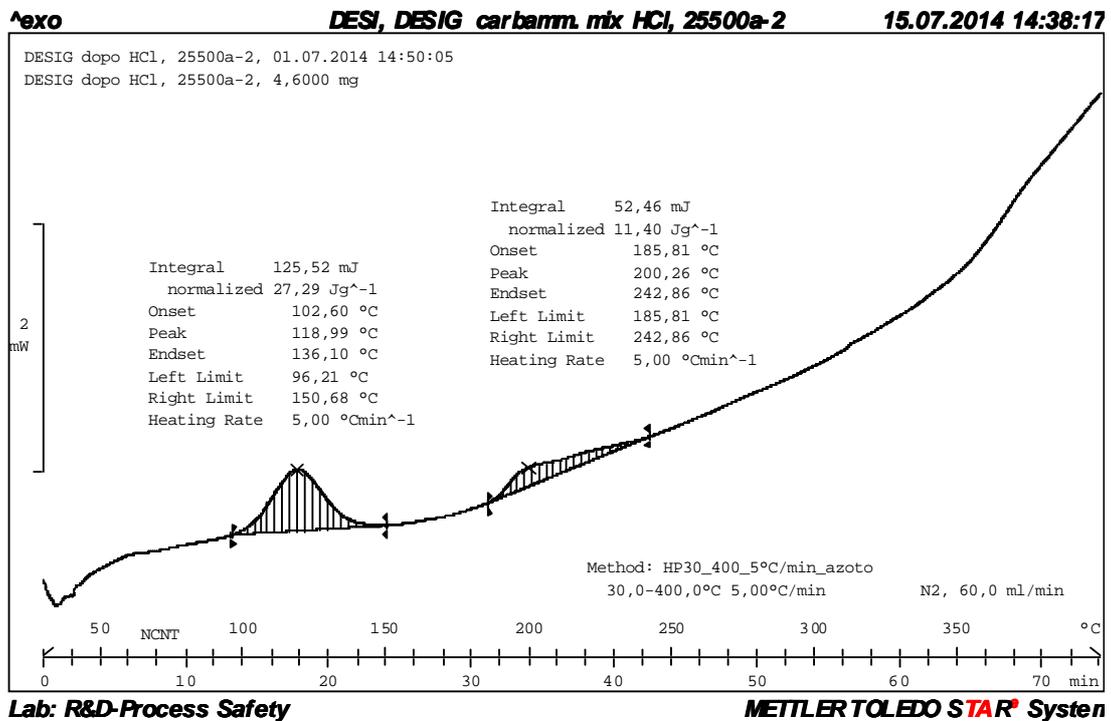


Figura 6.30. DSC della miscela di reazione dopo lavaggio con HCl in soluzione acquosa.

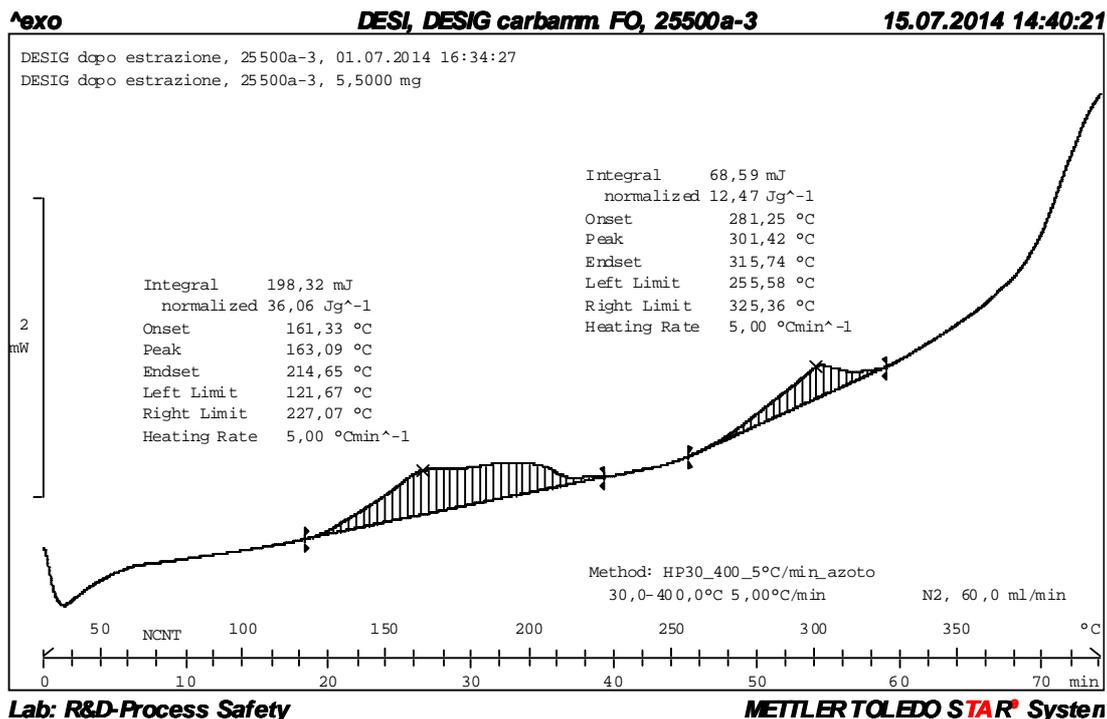


Figura 6.31. DSC dell' etilcarbammato in fase organica.

Tabella 6.17. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	ΔH [J/g]
Mix etilcarbammato-toluene post reazione	(122-161)	-22
	(180-241)	-9
	(304-362)	-2
Mix reazione dopo aggiunta HCl	(96-151)	-31
	(186-243)	-13
Etilcarbammato in fase organica	(122-227)	-41
	(256-325)	-14

Dalle analisi con DSC si può riscontrare che nel complesso tutti i campioni analizzati, a basse temperature, non presentano instabilità termiche.

Dall'esperienza in RC1 si rileva che il dosaggio di Imipramina è critico, in quanto risulta una  $MTSR = 115$  °C. Con le analisi DSC si è riscontrato che per la miscela di reazione le instabilità termiche iniziano a 122 °C. In questa reazione vi è quindi un certo livello di rischio *runaway*, e visti i margini di sicurezza molto ridotti è fondamentale mantenere il controllo termico della reazione. L'aggiunta del reagente deve essere parcellizzata, interrompendo l'alimentazione nell'eventualità di un'inefficienza del sistema di raffreddamento.

Frazionare il dosaggio del reagente inoltre limita la quantità di gas sviluppata dalla reazione.

A titolo dimostrativo è stato calcolato che, per l'esperimento fatto in RC1, la quantità di gas clorometano sviluppato dalla reazione completa dell'Imipramina col cloroformiato di etile è pari a 12,7 L, alle condizioni di  $T_r = 60\text{ }^\circ\text{C}$  e  $P = 1\text{ atm}$ . Questo rappresenta il *worst case* assumendo una solubilità nulla del gas nella miscela di reazione.

Questo dato rapportato alla produzione in impianto, in cui vi sono reattori batch che trattano quantità di reagente nell'ordine del centinaio di chilogrammi, porta ad avere quantità di gas prodotto che ammonta a valori superiori ai  $10\text{ m}^3$ . Quindi, un altro fattore rilevante ai fini della sicurezza, è il poter disporre di un impianto di abbattimento efficiente e che sia dimensionato adeguatamente per trattare i volumi di gas che si liberano.

## 6.5 Idrolisi dell'etilcarbammato

Il secondo step del processo che porta alla sintesi della Desipramina prevede l'idrolisi basica dell'etilcarbammato.

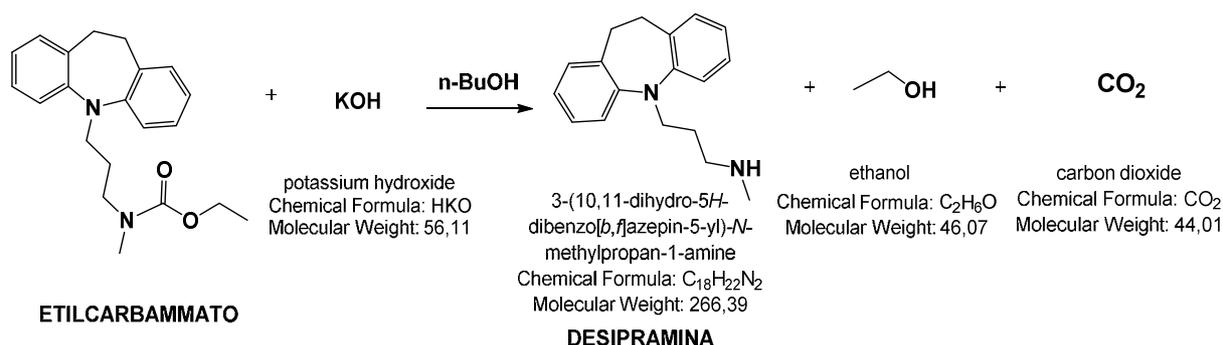


Figura 6.32. Reazione di idrolisi dell'etilcarbammato.

### 6.5.1 Esperimento RC1

Prima di iniziare l'esperimento in RC1, è stata concentrata la fase organica prodotta nel step precedente, distillando la miscela a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . In questo modo è stato allontanato il toluene presente nella soluzione, ottenendo l'etilcarbammato come residuo oleoso, il quale è stato poi disciolto in n-butanolo.

Nel reattore dell'RC1 sono stati caricati n-butanolo e KOH in scaglie portando la miscela a  $T_r = 65\text{ }^\circ\text{C}$ . Il sistema è mantenuto in agitazione con atmosfera sotto battente di azoto.

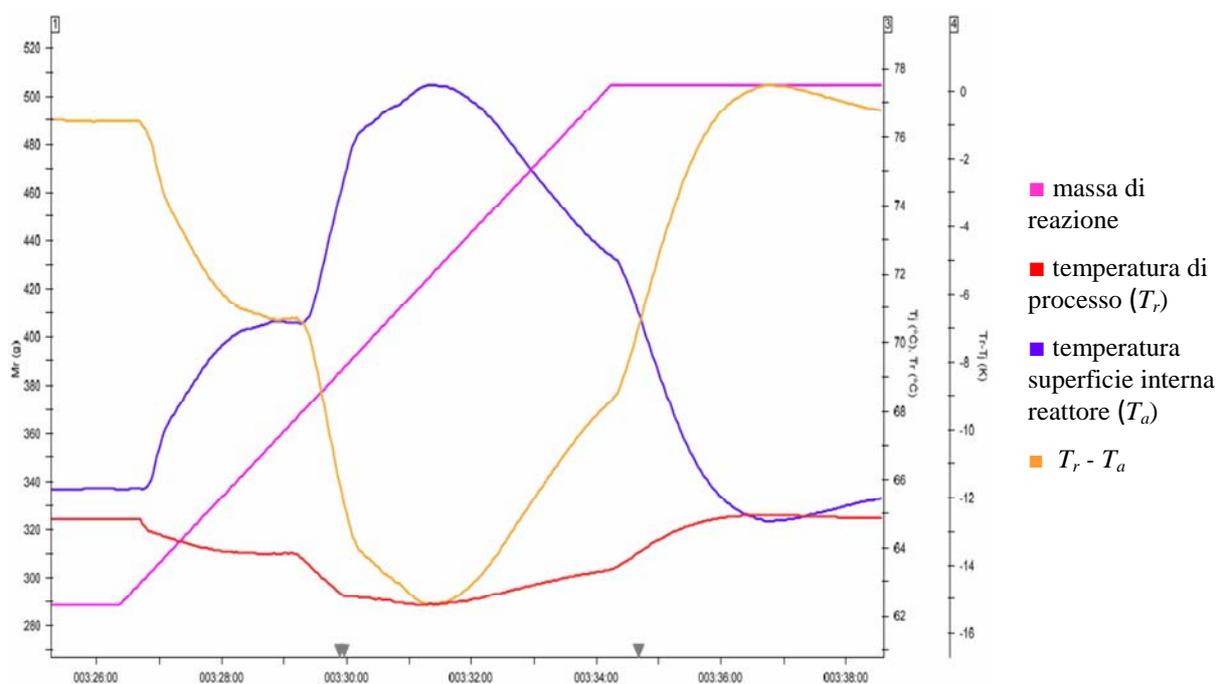
E' stata poi addizionata, per gocciolamento, la soluzione di etilcarbammato preparata precedentemente. A fine aggiunta la miscela di reazione è stata riscaldata a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  e mantenuta in agitazione per 15 ore.

Dopo raffreddamento a 65 °C è stato effettuato un lavaggio aggiungendo acqua. La fase organica contenente la Desipramina è poi stata isolata.

**Tabella 6.18.** Reagenti e quantità utilizzate.

n-butanolo	139 g
Potassio idrato	150 g
Etilcarbammato in soluzione con n-butanolo	216 g

Di seguito sono riportati i tracciati calorimetrici relativi alle operazioni effettuate.



**Figura 6.33.** Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di etilcarbammato in soluzione con n-butanolo.

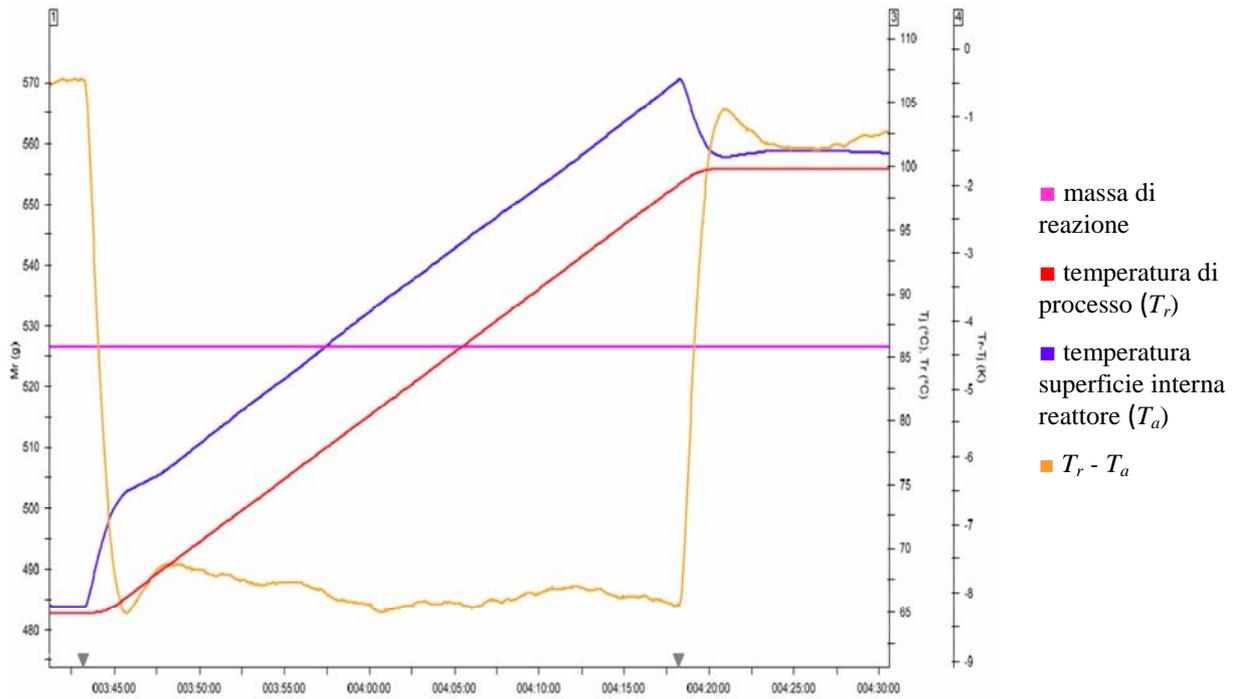


Figura 6.34. Tracciato RC1 relativo alla fase di riscaldamento da  $T_r=65^\circ\text{C}$  a  $T_r=100^\circ\text{C}$ .

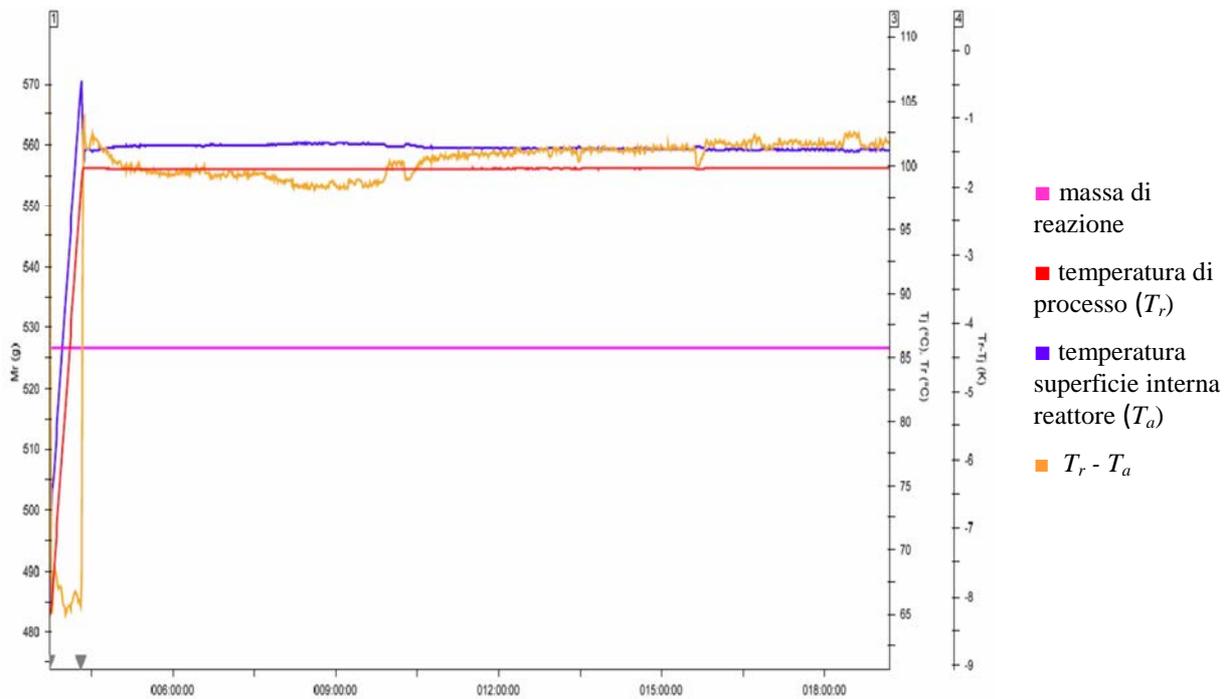
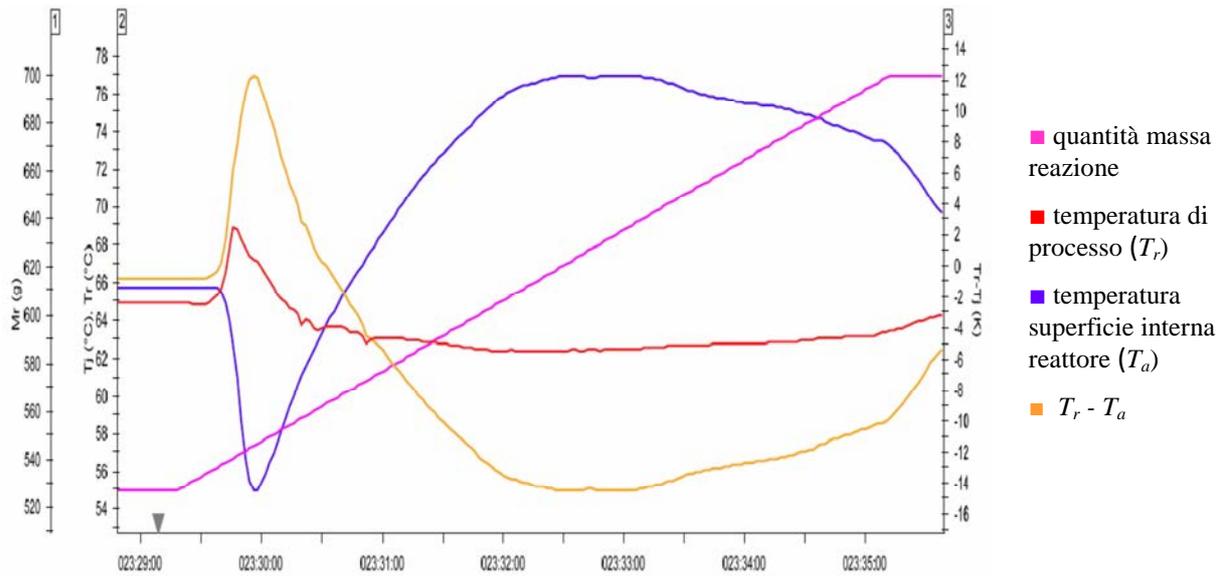


Figura 6.35. Tracciato RC1 relativo alla fase di mantenimento della reazione di idrolisi.



**Figura 6.36.** Tracciato RC1 relativo al lavaggio con acqua.

Sulla base dei risultati ottenuti, si può affermare che questa fase del processo è intrinsecamente sicura.

La reazione di idrolisi è nel complesso endotermica. Da Figura 6.33 si può osservare come l'aggiunta del reagente provochi una diminuzione di temperatura nel reattore.

Anche durante la fase di riscaldamento e il lavaggio con acqua non si manifestano eventi esotermici rilevanti.

### 6.5.2 Analisi DSC

Di seguito sono riportati i risultati delle prove DSC relativi alla reazione di idrolisi, effettuate sull'olio di etilcarbammato e in soluzione con n-butanolo, sulla miscela di reazione, e sulla Desipramina ottenuta.

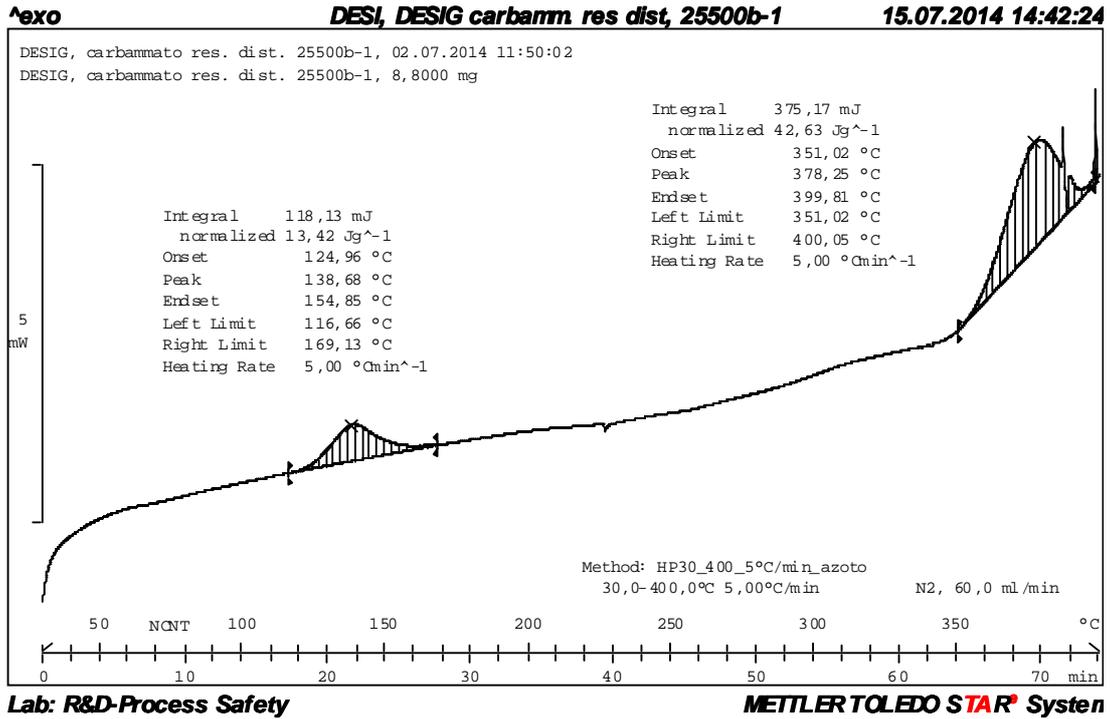


Figura 6.37. DSC dell'olio di etilcarbammato.

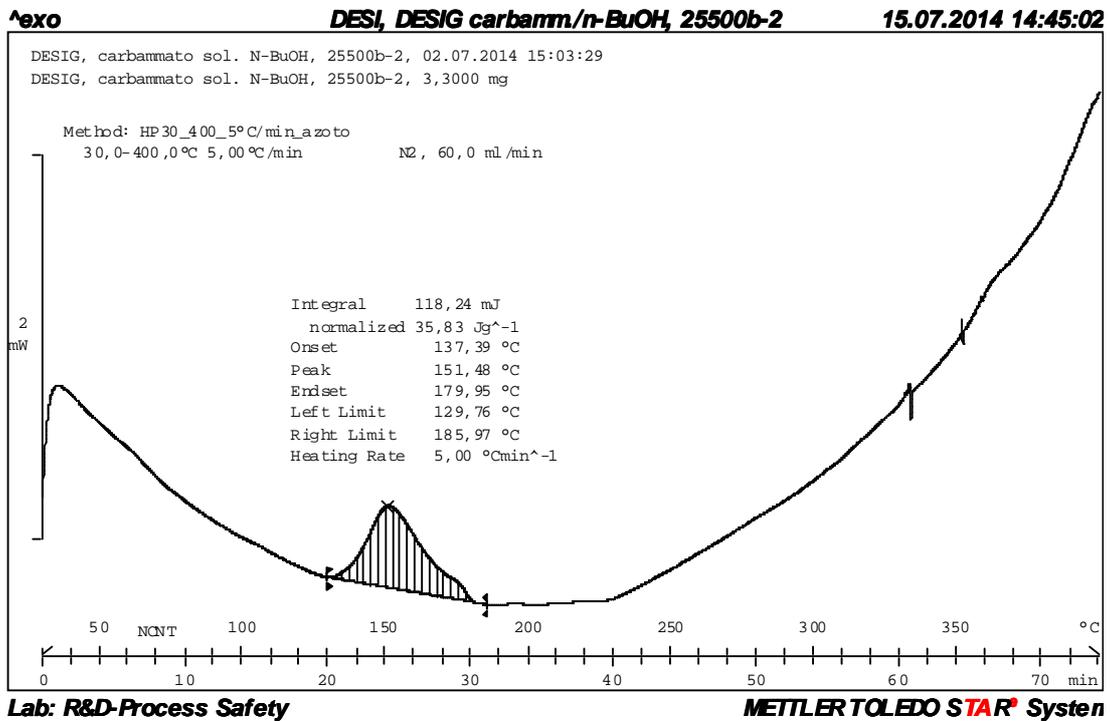


Figura 6.38. DSC dell'etilcarbammato in soluzione con n-butanolo.

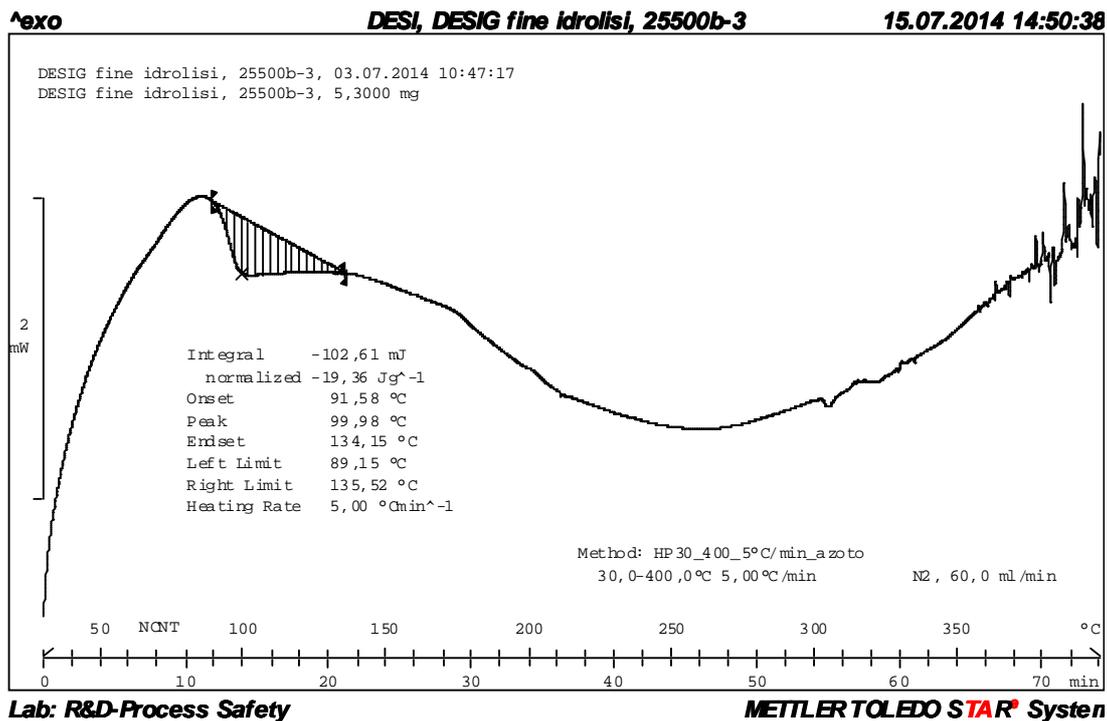


Figura 6.39. DSC della miscela di ragione a fine idrolisi.

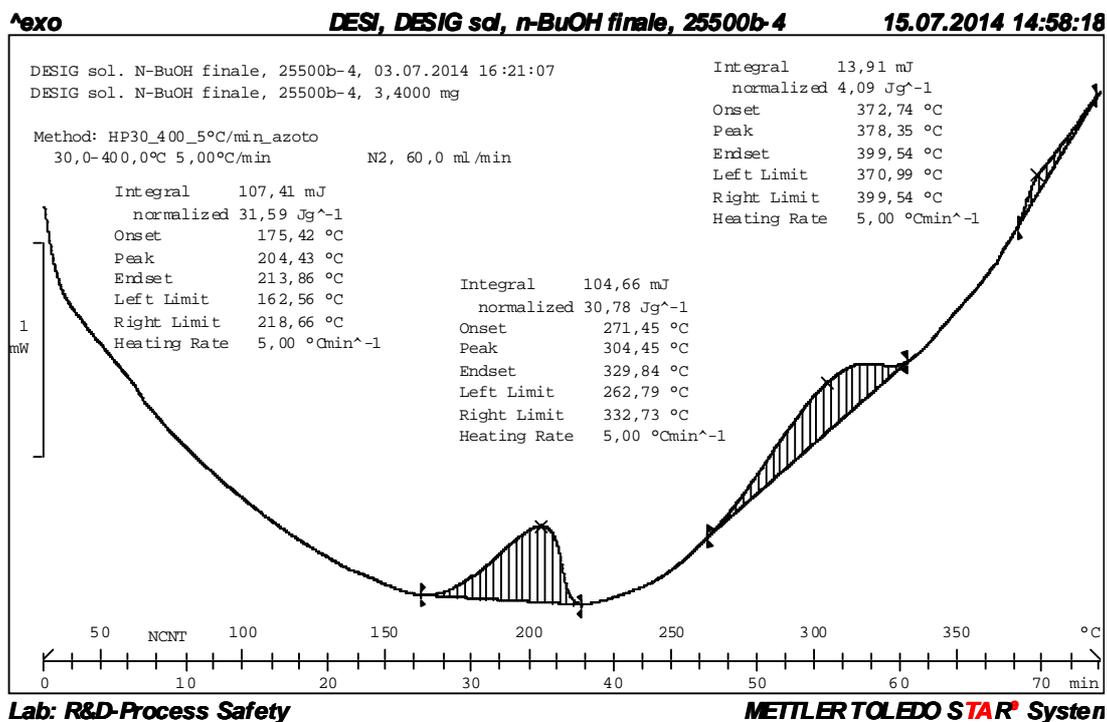


Figura 6.40. DSC della Desipramina in fase organica.

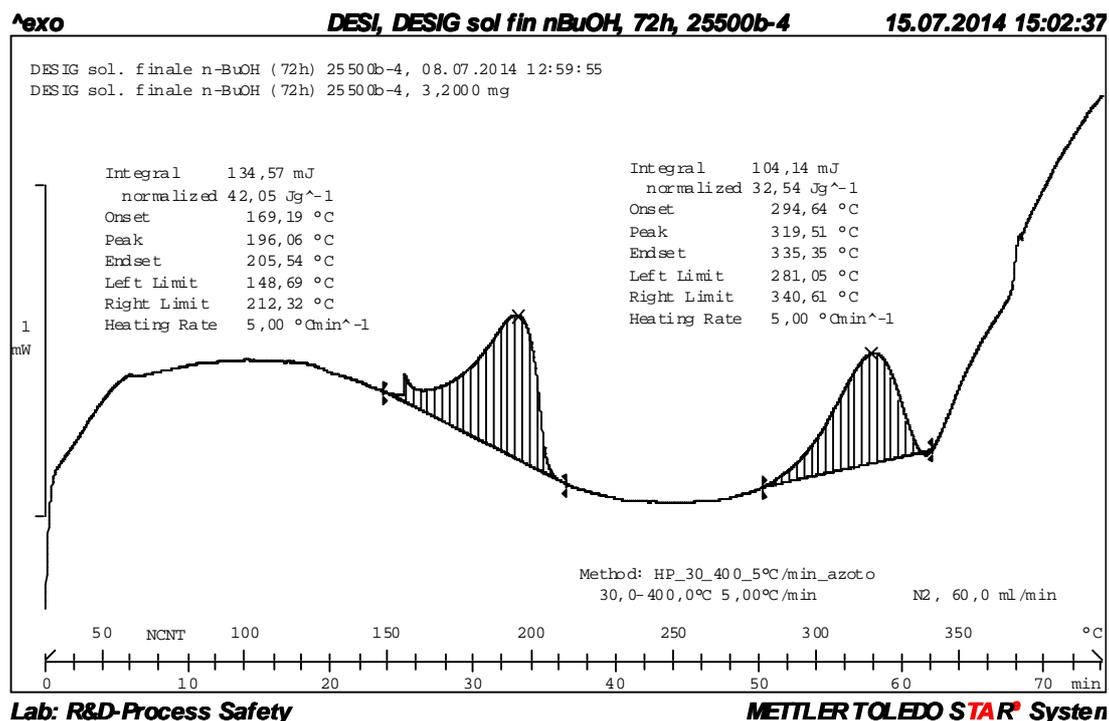


Figura 6.41. DSC della Desipramina in fase organica (holdpoint).

Tabella 6.19. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	$\Delta H$ [J/g]
Olio di etilcarbammato	(117-169)	-15
	(351-400)	-49
Etilcarbammato in soluzione con n-butanolo	(130-186)	-41
Mix reazione a fine idrolisi	(89-136)	+22
Desipramina in fase organica	(163-219)	-36
	(263-333)	-35
	(371-400)	-5
Desipramina in fase organica (holdpoint)	(149-212)	-48
	(281-341)	-37

Le analisi DSC mostrano che non vi è alcuna instabilità termica per la miscela di reazione in relazione alla temperatura di processo.

Si conferma perciò quanto era già stato compreso dall'esperimento in RC1; condurre in impianto questa reazione di idrolisi è un'operazione sicura dal punto di vista calorimetrico.

## 6.6 Salificazione della Desipramina

Il prodotto finale ottenuto dalla reazione di idrolisi deve essere raffinato e isolato per essere commercializzato come principio attivo.

L'ultimo step del processo consiste in una reazione di salificazione, dove viene insufflato dell'acido cloridrico gas nella miscela contenente la Desipramina. La reazione porta alla precipitazione del principio attivo sottoforma di sale, che viene poi recuperato per filtrazione.

### 6.6.1 Esperimento RC1

La fase organica contenente la Desipramina è stata stabilizzata a  $T_r = 25\text{ }^\circ\text{C}$ . Il sistema è stato mantenuto in agitazione e in battente di azoto.

Da una bombola carica di HCl è stato convogliato il gas nel reattore, facendolo gorgogliare nella miscela. Finita la reazione segue un raffreddamento a  $T_r = 10\text{ }^\circ\text{C}$ .

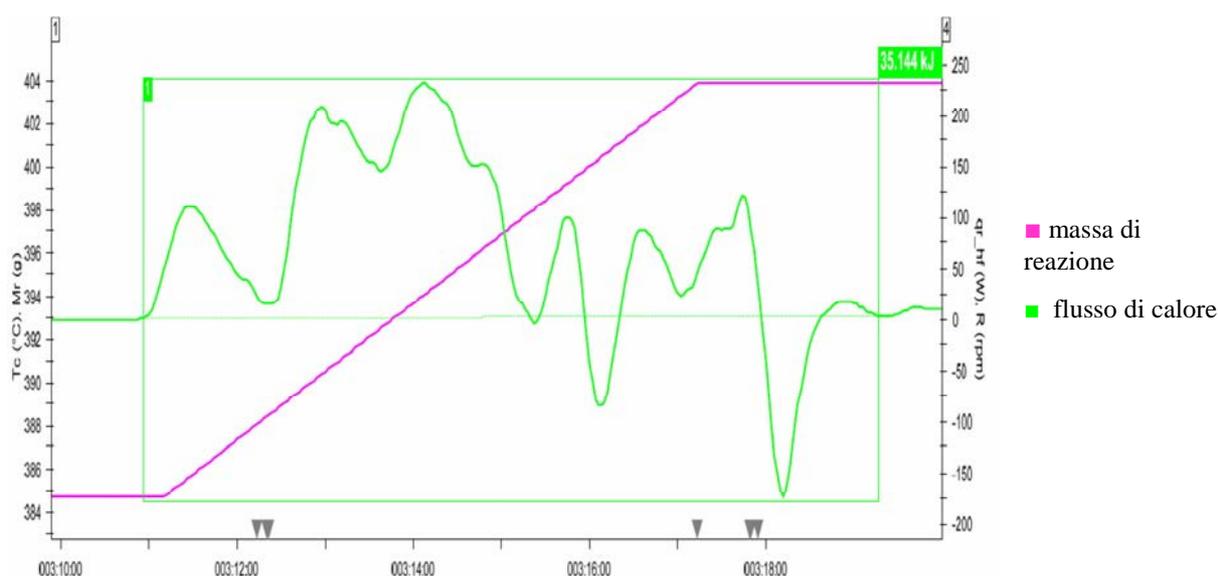
La miscela ottenuta viene filtrata su imbuto di Buchner separando il precipitato, e sul quale sono poi stati effettuati dei lavaggi con acetone.

Infine la Desipramina salificata è stata posta ad essiccamento, ottenendo una polvere che è il principio attivo finale.

**Tabella 6.20.** Reagenti e quantità utilizzate.

Soluzione di Desipramina in n-butanolo	385 g
Acido cloridrico gassoso	19 g

Di seguito vengono riportati i tracciati calorimetrici relativi alle operazioni effettuate.



**Figura 6.42** Tracciato RC1 relativo all'aggiunta di gas HCl.

Tabella 6.21. Risultati sperimentali.

Temperatura di esercizio ( $T_r$ )	25 °C
Integrale entalpico	-35.144 kJ
$\Delta T$ adiabatico	40.8 °C
MTSR ( $T_r + \Delta T_{ad}$ )	65.8 °C
Coefficiente di scambio termico globale ( $U$ )	82.35 W/(K·m <sup>2</sup> )
Calore specifico medio di reazione ( $C_{p, reaz}$ )	2.133 J/(K·g)

I risultati ottenuti indicano che la reazione è esotermica. Come mostrato in Figura 6.42 al dosare di HCl la reazione libera calore e contemporaneamente si ha la precipitazione del principio attivo.

Nell'eventualità vi fosse un'incapacità del sistema di raffreddamento la massima temperatura teoricamente raggiungibile è pari a 65.8 °C. La temperatura rimane al di sotto del punto di ebollizione del solvente (p.e. n-butanolo = 118 °C).

### 6.6.2 Analisi DSC

Di seguito sono riportati i tracciati delle analisi DSC, effettuate sui campioni relativi alla reazione di salificazione e sul principio attivo finale.

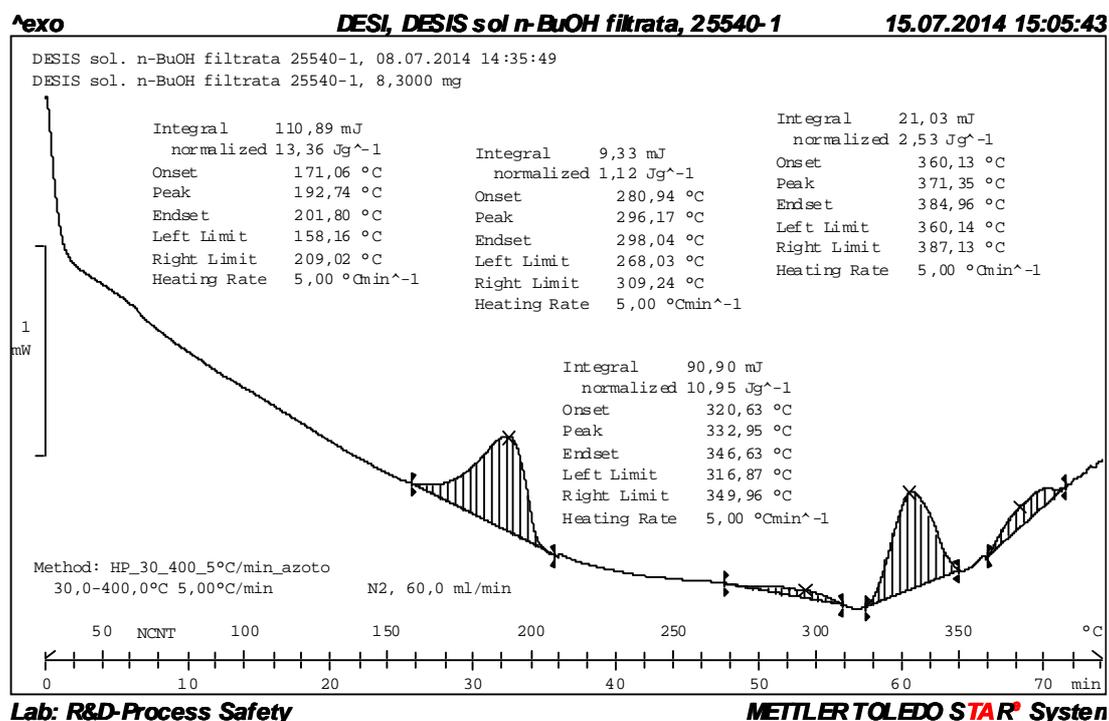


Figura 6.43. DSC della Desipramina in soluzione con n-butanolo.

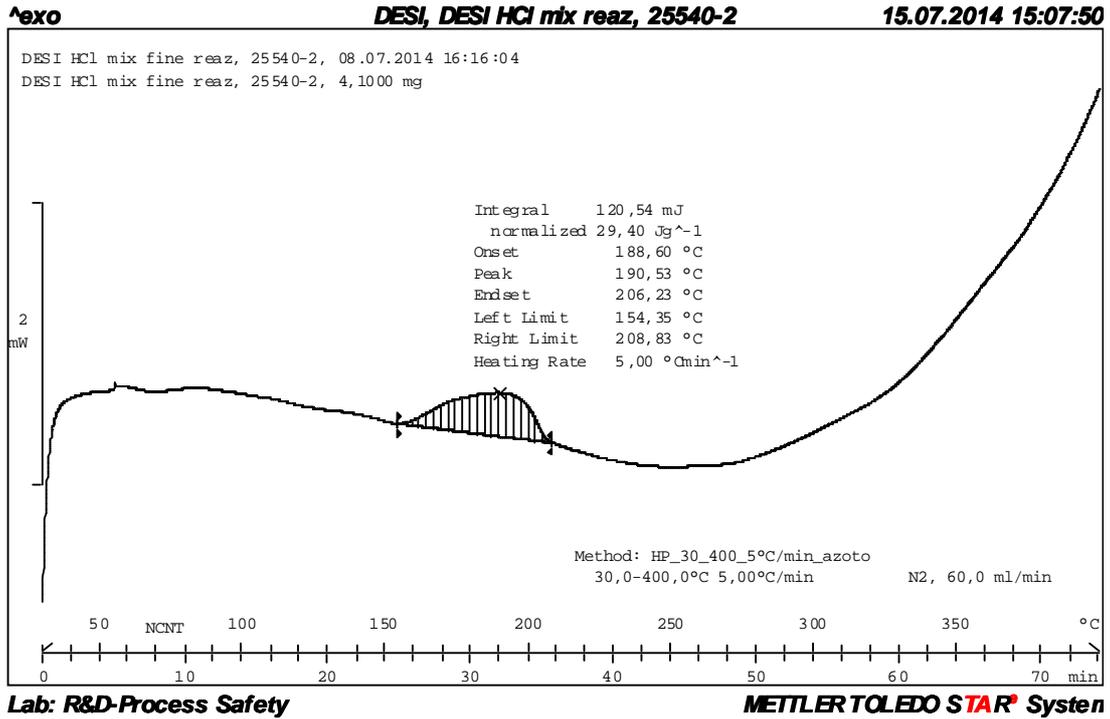


Figura 6.44. DSC della miscela di reazione dopo salificazione.

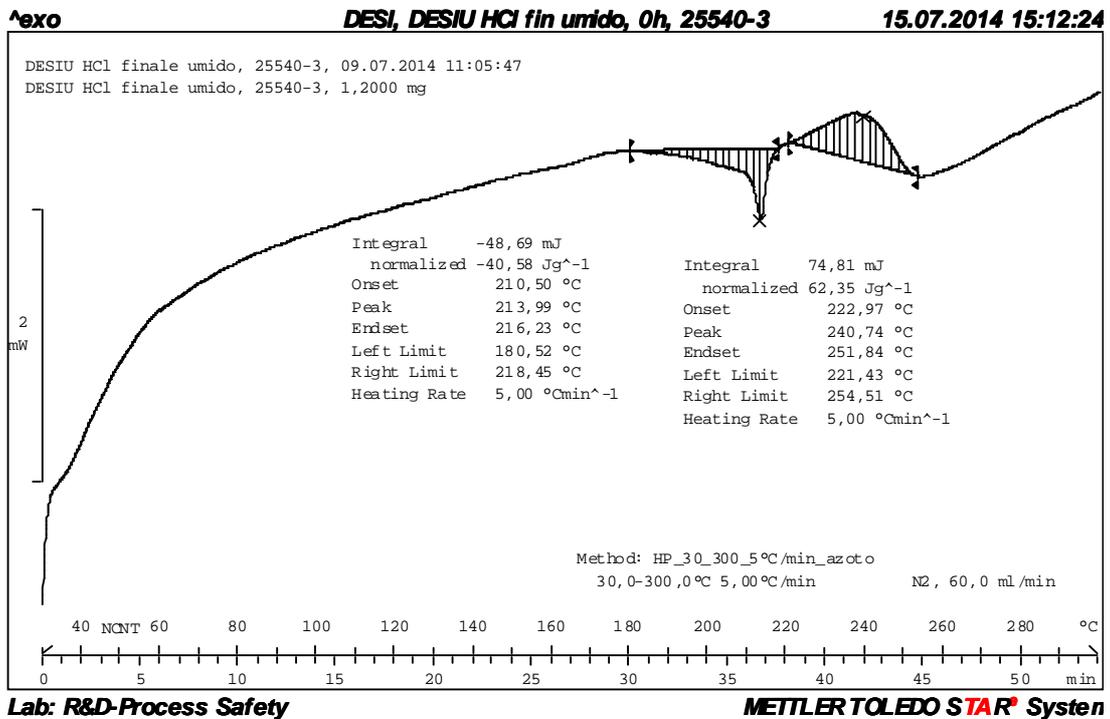


Figura 6.45. DSC della Desipramina umida recuperata dalla filtrazione.

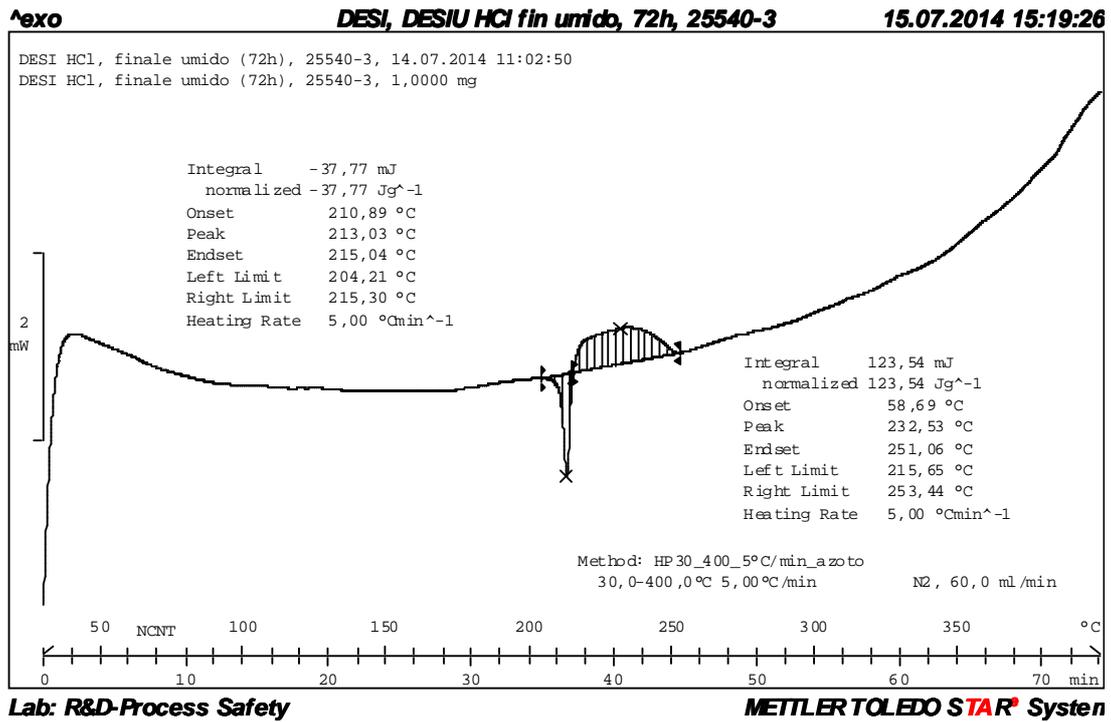


Figura 6.46. DSC della Desipramina umida recuperata dalla filtrazione (holdpoint).

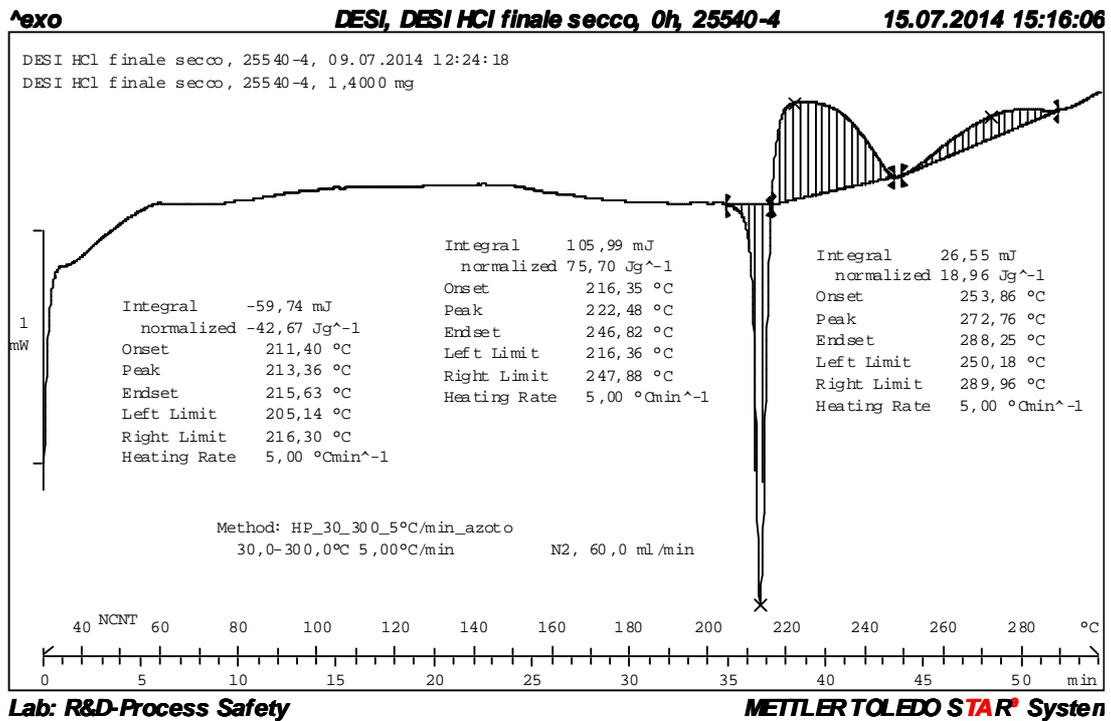


Figura 6.47. DSC della Desipramina essiccata.

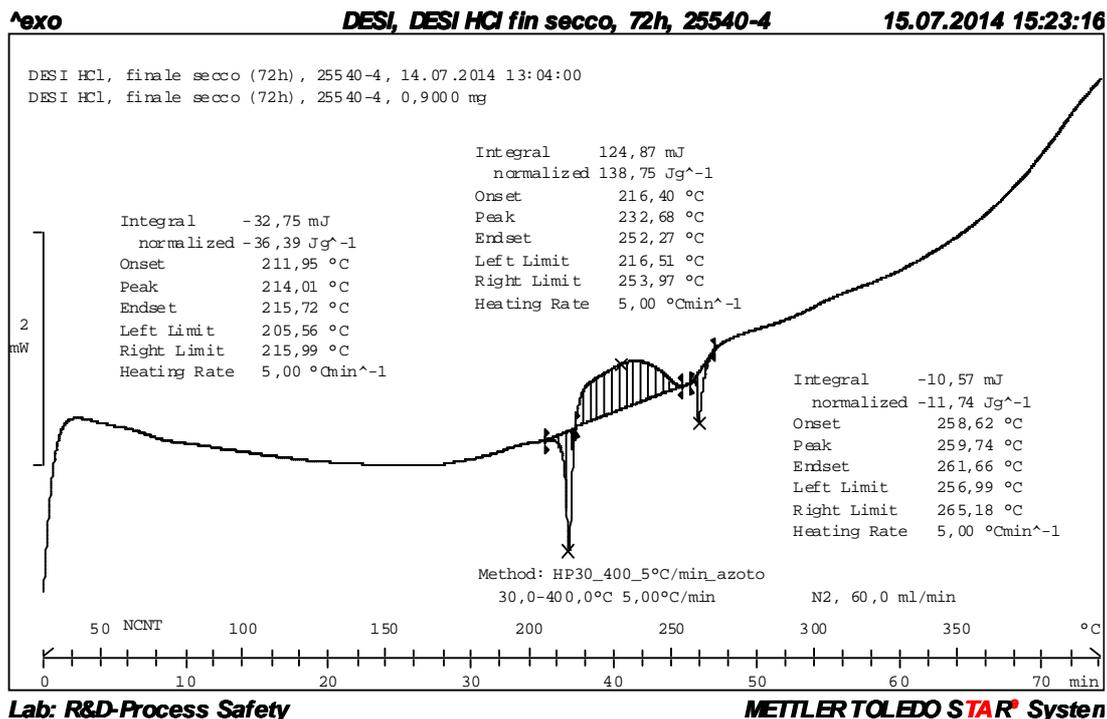


Figura 6.48. DSC della Desipramina essiccata (holdpoint).

Tabella 6.22. Dati sperimentali ricavati dalle analisi DSC.

Nome campione	Range temperatura evento [°C]	ΔH [J/g]
Sol. di desipramina in n-butanolo	(158-209)	-15
	(268-309)	-1
	(260-387)	-3
Mix reazione dopo salificazione	(154-209)	-34
Desipramina umida	(181-218)	47
	(221-255)	--72
Desipramina umida (holdpoint)	(204-215)	43
	(216-253)	-142
Desipramina essiccata	(205-216)	49
	(216-247)	-87
	(250-290)	-22
Desipramina essiccata (holdpoint)	(206-216)	42
	(217-254)	-160
	(257-265)	14

Dalle analisi DSC si nota che la materia prima e la miscela di reazione sono stabili fino a circa 150 °C, temperatura superiore di circa 80 °C alla MTSR. Dunque il processo si può ritenere sicuro da un punto di vista calorimetrico.

Si ricorda comunque che HCl è un gas tossico. Nella produzione in impianto verrà adoperato un reattore smaltato resistente ai fenomeni corrosivi, e le apparecchiature ausiliarie avranno specifiche tecniche conformi per poter effettuare l'aggiunta dell'acido in totale sicurezza, senza che vi siano rischi di fuoriuscita del gas nell'ambiente di lavoro.

Dalle Figure 6.45 e 6.46 si è verificato che la Desipramina umida è una sostanza termicamente stabile escludendo il rischio di decomposizioni esotermiche durante l'essiccamento. Dalla sostanza si innescano delle esotermie ben oltre i 200°C.

Anche i test eseguiti sui campioni di principio attivo secco dimostrano come questo sia stabile sia post essiccamento e sia nel test eseguito dopo le 72 ore. Si può notare come i profili ottenuti dalle due DSC (Figure 6.47 e 6.48) siano molto simili, con lo sviluppo di picchi esotermici solo oltre i 200°C. Pertanto anche lo stoccaggio del prodotto finale non comporta pericoli.



# Conclusioni

Gli obiettivi della tesi riguardano la valutazione calorimetrica di due processi chimici relativi all'industria farmaceutica.

Questo progetto è nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova e la società Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A., con lo scopo di esaminare i processi per la sintesi di due principi attivi tricyclici e indagare sui potenziali rischi associati ai fenomeni *runaway*.

Il lavoro di tesi è stato svolto prevalentemente in azienda, ove oltre esservi gli impianti che costituiscono il sito di produzione, vi sono anche laboratori analitici e di ricerca.

I processi d'interesse, ovvero la sintesi dell'Imipramina e della Desipramina, sono stati riprodotti in laboratorio utilizzando il calorimetro di reazione RC1.

Gli esperimenti in RC1 sono sempre stati accompagnati da analisi DSC o TSu per verificare la stabilità termica di miscele di reazione, reagenti, intermedi e prodotti.

Le informazioni ottenute sono fondamentali per la comprensione della termocinetica del processo e rappresentano una valida attestazione per gli studi di sicurezza ed analisi del rischio.

Il processo riprodotto in laboratorio è stato compiuto attenendosi il più possibile al foglio di lavoro seguito in impianto.

Dai risultati ottenuti nel corso della sperimentazione, il processo risulta nel complesso sicuro e non caratterizzato da reazioni che possono innescare violente esotermie, escludendo perciò il rischio di decomposizioni termiche.

Ad ogni modo sono state evidenziate alcune fasi che richiedono maggiore cautela e un severo controllo durante lo svolgimento, al fine di prevenire nel modo più assoluto fenomeni *runaway* nell'eventualità di un'inefficienza del sistema di raffreddamento del reattore.

Nella sintesi dell'Imipramina è stato riscontrato che, durante il dosaggio del DMPC, l'esotermia della reazione di alchilazione è tale da poter riscaldare il sistema fino ad una temperatura teorica di 200°C in condizioni adiabatiche, con il rischio di innescare reazioni di decomposizione. La reazione è però condotta in toluene, e nel caso di autoriscaldamento interverrebbe l'evaporazione del solvente a controllo della temperatura.

Altra operazione sensibile al pericolo *runaway* si presenta nella preparazione dell'etilcarbammato, intermedio di reazione della Desipramina, ove la procedura prevede l'aggiunta di Imipramina alla soluzione di cloroformiato di etile. Anche in questo caso avere il pieno controllo della temperatura di reazione è fondamentale, data la quantità di calore che

viene liberata. Il pericolo inoltre aumenta, per via della presenza di gas clorometano che si sviluppa dalla reazione.

In questi passaggi delicati, il dosaggio dei reagenti dovrà essere condotto in impianto in modo molto lento, dividendo il quantitativo totale in porzioni minori, dato che il calore di reazione è proporzionale alla quantità di reagente introdotto. Frazionando le aggiunte, anche se accidentalmente venisse a mancare il controllo termico del reattore è sufficiente interrompere l'alimentazione, per riportare il sistema in condizioni di sicurezza.

Varie sono le misure preventive che possono essere scelte per eliminare questi rischi. Ad esempio suddividere nel montaliquidi il quantitativo totale di reagente, oppure utilizzare dei riduttori di flusso, in modo che la portata di reagente entrante nel reattore sia tale da sviluppare una potenza termica inferiore alla velocità di smaltimento del calore verso l'ambiente. Un altro valido metodo può essere l'utilizzo di un sistema di controllo, che chiude la valvola di regolazione della portata di reagente ogni qualvolta viene superata la temperatura di *set point*.

Questi accorgimenti sono naturalmente da abbinare ad una corretta progettazione tecnica dell'impianto, dotando il reattore e le apparecchiature ausiliari di sistemi di protezione adeguatamente dimensionati e realizzando le condizioni per una sicura gestione del processo.

Infine, vi è da aggiungere che il lavoro svolto nella tesi non è stato solo una valutazione calorimetrica fine a se stessa, ma è stato anche un modo per implementare una metodologia per l'analisi di sicurezza dei processi chimici. L'integrazione di tre diverse tecniche calorimetriche (RC1, DSC e TSu) si è dimostrata un valido metodo per valutare il rischio di reazioni *runaway*. Il confronto dei risultati ottenuti dai tre calorimetri consente di avere una più approfondita conoscenza degli aspetti cinetici e termodinamici delle reazioni, superando i limiti che ogni strumento possiede se utilizzato singolarmente.

Per attività future, questa metodologia potrebbe essere incrementata inserendo l'utilizzo del Phi Tec II, calorimetro adiabatico prodotto da HEL, che il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova possiede. Questo è un apparecchio con elevata sensibilità e precisione, in grado di stabilire con maggiore accuratezza la temperatura di inizio esotermia delle reazioni.

In conclusione, l'integrazione delle diverse tecniche calorimetriche presentate nella tesi, ha permesso di guidare l'ottimizzazione del processo industriale analizzato ed è stata un valido contributo al miglioramento dell'affidabilità e della sicurezza. Questo approccio rappresenta una metodologia razionale, che potrà essere utile per studiare altri processi industriali al fine di prevenire il rischio di fenomeni fuggitivi.

# Nomenclatura

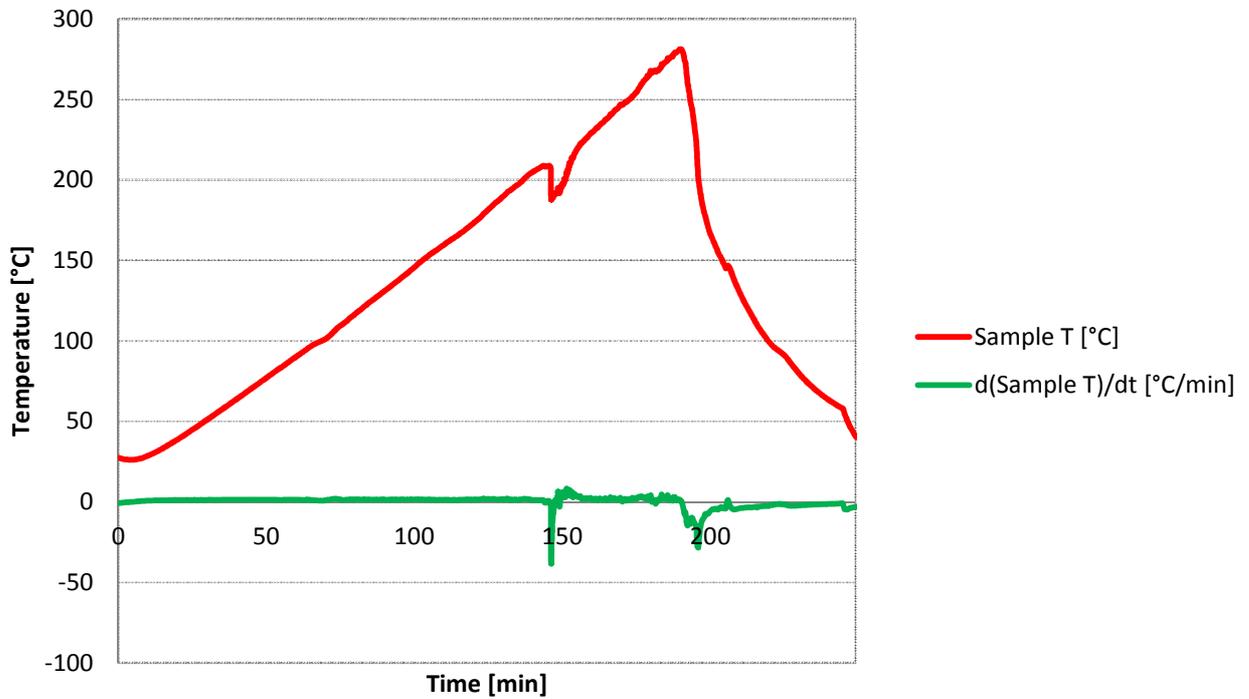
$V$	=	volume di reagente [ $\text{m}^3$ ]
$\Delta H_{\text{reaz}}$	=	calore di reazione [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$r$	=	velocità di reazione [ $\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-3}$ ]
$A$	=	fattore pre-esponenziale di Arrhenius
$E_{\text{ATT}}$	=	energia di attivazione [ $\text{J mol}^{-1}$ ]
$R$	=	costante universale dei gas (cost=8,314472) [ $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ ]
$T$	=	temperatura di processo [K]
$U$	=	coefficiente globale di scambio termico [ $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]
$S$	=	superficie di scambio termico [ $\text{m}^2$ ]
$r_{\text{prod}Q}$	=	velocità di produzione del calore [ $\text{J s}^{-1}$ ]
$r_{\text{sm}Q}$	=	velocità di smaltimento del calore [ $\text{J s}^{-1}$ ]
$\delta$	=	parametro di Frank-Kamenetskii
$\delta_{\text{CR}}$	=	parametro di criticità di Frank-Kamenetskii
$T_0$	=	temperatura centro di massa [K]
$T_d$	=	temperatura di decomposizione [K]
$T_r$	=	temperatura della miscela di reazione [K]
$T_j$	=	temperatura del fluido in camicia [K]
$T_H$	=	temperatura del fluido di riscaldamento [K]
$T_C$	=	temperatura del fluido di raffreddamento [K]
$MTSR$	=	massima temperatura raggiungibile dalla reazione [K]
$\Delta T_{\text{ad}}$	=	aumento adiabatico di temperatura [K]
$T_{\text{onset}}$	=	temperatura di inizio esotermia [K]
$SADT$	=	temperatura di inizio autoaccelerazione termica [K]
$\dot{Q}_R$	=	potenza rilasciata [W]
$\dot{Q}_{R\text{max}}$	=	massima potenza rilasciata [W]
$Q_R$	=	calore sviluppato [J]
$TMR_{\text{ad}}$	=	tempo per raggiungere la massima velocità [s]
$\Delta H_R$	=	calore di reazione per unità di massa [ $\text{J kg}^{-1}$ ]
$C_p$	=	calore specifico a pressione costante [ $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$n$	=	moli reagente [mol]
$m_{\text{reaz}}$	=	massa di reazione [kg]
$\Phi$	=	fattore di inerzia termica

$\dot{Q}$	=	potenza sviluppata [W]
$\dot{m}_j$	=	portata ponderale del fluido in camicia [ $\text{kg s}^{-1}$ ]
$C_{pj}$	=	calore specifico del fluido in camicia [ $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$T_{j,IN}$	=	temperatura in ingresso camicia [K]
$T_{j,OUT}$	=	temperatura in uscita camicia [K]
$\dot{Q}_{acc}$	=	accumulo di calore nel sistema [W]
$\dot{Q}_{reaz}$	=	flusso di calore sviluppato dalla reazione [W]
$\dot{Q}_{sc}$	=	flusso di calore scambiato tra il reattore e la camicia termoregolatrice [W]
$\dot{Q}_{loss}$	=	calore disperso all'ambiente [W]
$\dot{P}_{stirr}$	=	potenza sviluppata dall'agitazione [W]
$\dot{Q}_C$	=	flusso di calore di compensazione [W]
$C_{p, reaz}$	=	calore specifico della massa di reazione [ $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]
$S_{ext}$	=	parete esterna della camicia [ $\text{m}^2$ ]
$T_{amb}$	=	temperatura ambiente [K]
$M_d$	=	momento torcente [N m]
$N$	=	velocità dell'agitazione [ $\text{s}^{-1}$ ]
$T_{j, set}$	=	temperatura di set point del fluido in camicia [K]
$T_{r, set}$	=	temperatura di set point della miscela di reazione [K]
$K_C$	=	guadagno del regolatore
$\tau_I$	=	tempo integrale del regolatore [s]
$\dot{Q}_r$	=	velocità di liberazione del calore dovuto alla reazione chimica [W]
$\dot{Q}_C$	=	potenza di calibrazione [W]
$\dot{Q}_{stir}$	=	flusso di calore dovuto alla dissipazione del lavoro dell'agitatore [W]
$\dot{Q}_{acc}$	=	flusso di calore accumulato [W]
$\dot{Q}_f$	=	flusso di calore scambiato attraverso le pareti del reattore [W]
$\dot{Q}_{dos}$	=	flusso di calore perso legato al dosaggio dei reattivi [W]
$\dot{Q}_{loss}$	=	flusso di calore disperso attraverso il coperchio del reattore [W]
$t_c$	=	tempo di calibrazione [s]
$C_{inserts}$	=	capacità termica degli inserti [ $\text{J K}^{-1}$ ]

# Appendice 1

## TSu della miscela iniziale solido-liquida per sintesi Imipramina

- Campione: imminodibenzile in soluzione toluenica e KOH in scaglie.
- Plan: Rampa 2 °C/min, nel forno.



**Figura A.1.** Confronto tra il profilo della temperatura del campione e la sua velocità di riscaldamento.



# Appendice 2

## Scheda dati di sicurezza Clorometano (R40)

Nome commerciale : Clorometano (R40)  
Denominazione chimica : Clorometano (R40)  
Formula chimica : CH<sub>3</sub>Cl

### Informazioni sulle proprietà fisiche e chimiche fondamentali

Stato fisico : Gas liquefatto.  
Colore : Incolore.  
Odore : Etereo. Etereo. Poco avvertibile a basse concentrazioni.  
Peso molecolare : 50.5 g/mol  
Punto di fusione : -98 °C  
Punto di ebollizione : -23.8 °C  
Temperatura critica : 143 °C  
Tensione di vapore (a 20 °C) : 4.9 bar  
Densità : 0.915 kg/m<sup>3</sup>  
Solubilità in acqua : 6310 mg/l  
Punto di infiammabilità : -46 °C  
Limiti di infiammabilità (vol % in aria) : 7.6 a 19  
Temperatura di autoignizione : 625 °C

### Identificazione dei pericoli

Pericolo :



Indicazioni di pericolo :

H332 - Nocivo se inalato.  
H220 - Gas altamente infiammabile.  
H351 - Sospetto di provocare il cancro.  
H373 - Può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta.  
H280 - Contiene gas sotto pressione; può esplodere se riscaldato.

Prevenzione :

P260 - Non respirare i gas/ i vapori.  
P210 - Tenere lontano da fonti di calore/scintille/fiamme libere/superfici riscaldate.  
P202 - Non manipolare prima di avere letto e compreso tutte le avvertenze.

Reazione :

P304+P340+P315 - in caso di inalazione trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. Consultare immediatamente un medico.  
P308+P313 - In caso di esposizione o di possibile esposizione, consultare un medico.

P377 - In caso d'incendio dovuto a perdita di gas, non estinguere a meno che non sia possibile bloccare la perdita senza pericolo.

P381 - Eliminare ogni fonte di accensione se non c'è pericolo.

### **Valore limite di controllo**

**Valore limite esposizione** : 50 ppm  
**Valore limite per inalazione a lungo termine** : 100 mg/m<sup>3</sup>

# Riferimenti bibliografici

- Alos M.A., Nomen R., Sempere J.M., Strozzi F., and Zaldivar J.M. (1998). *Generalized criteria for boundary safe conditions in semi-batch processes: simulated analysis and experimental results*. Chemical Engineering and Processing, **37**, 405-421.
- Alos M.A., Zaldivar J.M., Strozzi F., Nomen R., and Sempere J. (1996). *Application of parametric sensitivity to batch process safety: Theoretical and experimental studies*. Chemical Engineering & Technology, **19**, 222-232.
- Ampelli C., De Gaetano S., Di Bella D., Lister D.G., Maschio G. e Russo A. (2005). *Control of polymerization processes using an inhibitor*, AIDIC Conference Series, Milano, **7**, 1-10.
- Ampelli C., Di Bella D., Russo A. e Maschio G. (2006). Calorimetric study of the inhibition of runaway reactions during methylmethacrylate polymerization processes, *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, Elsevier, **19**, 419-424.
- Ampelli C., Russo A. e Maschio G. (2007). *Reaction Inhibition as a Method for Preventing Thermal Runaway in Industrial Processes*, Macromolecular Symposia, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Germany.
- Andersen H.M. (1966). Isothermal kinetic calorimeter applied to emulsion polymerization. *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition*, **4**, 783-791.
- ANPA (2000). La stabilità termica nella sicurezza dei processi chimici industriali, *La sicurezza dei reattori chimici*.
- Boersma S.L. (1955). A Theory of Differential Thermal Analysis and New Methods of Measurement and Interpretation, *Journal of the American Ceramic Society*, **38**, 281-284.
- Bowes P.C. (1984). *Self-heating: evaluating and controlling the hazards*, Elsevier, Amsterdam, **18**.
- Calvet E. (1948). *A new compensated differential microcalorimeter*, **226**, 1702-1704.
- Cardillo P. (1991). Valutazione preliminare della stabilità termica: criteri di previsione. *La Chimica e l'Industria*, **73**, 49-50.

- Cardillo P. (1992). La calorimetria differenziale a scansione per la valutazione dei pericoli termici. *La Chimica e l'Industria*, **74**, 115-117.
- Cardillo P. (1993). Le reazioni fuggitive e le decomposizioni esotermiche: sicurezza e ottimizzazione dei processi. *La Chimica e l'Industria*, **75**, 202-210.
- Cardillo P. (1998). *Incidenti in ambiente chimico, guida allo studio e alla valutazione delle reazioni fuggitive*, Stazione Sperimentale per i combustibili, San Donato Milanese.
- Cardillo P. (2007). Sicurezza e legislazione in ambiente chimico. *Le reazioni fuggitive*, **2**, 7-12.
- Cardillo P. Cattaneo M., Meloni M.T. (1994). New examples of reaction calorimetry application in evaluating safety and in process development. *La Rivista dei Combustibili*, **48**, 199-206.
- Cardillo P., Lunghi L., Gigante L. e Pasturenzi C. (2006). *Sviluppo di una banca dati sperimentale sulle proprietà termochimiche delle sostanze*. Dipartimento Insempiamenti Produttivi e Interazione con l'Ambiente, 50-51.
- Chervin S., Bodman G.T. (2003). Method for estimating decomposition characteristics of energetic chemicals. *Process Safety Progress*, **22**, 241-243.
- Cunningham Owens D. G. (1999). *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*, Cambridge University Press, **1**, 351.
- Dakshinamoorthy D., Khopkar A.R., Louvar J.F. e Ranade V.V. (2004), *Journal of loss Prevention in the process Industries*, **17**, 355-364.
- Fauske H.K., Leung J.C. (1985). New experimental technique for characterizing runaway chemical reactions. *Chem. Eng. Progress*, 39-46.
- Ferrara I. (1998-1999). Utilizzo di tecniche calorimetriche integrate per lo studio di processi di polimerizzazione. *Tesi di Dottorato di Tecnologie ed Economia dei Processi e dei Prodotti per la Salvaguardia dell'Ambiente*, Dipartimento di Chimica Industriale ed Ingegneria dei Materiali, Università di Messina.
- Fierz, H., Finck, P., Giger, G., and Gygax, R. (1983). *Thermally stable operating conditions of chemical processes*, Institution of Chemical Engineers Symposium Series, **82**, (Loss Prev. Saf. Promot. Process Ind., Vol. 3), A12-A21.
- Gigante R. (1998). *Manuale della sicurezza sul lavoro*, Edizione Hoepli.

- Giger G., Aichert A. e Regenass W. (1982). *A heat flux calorimeter for data-oriented process development*, *Swiss Chem*, **4**, 33-36.
- Gygax R. (1988). Chemical reaction engineering for safety, *Chemical Engineering Science*, **43**, 1759-1771.
- Gygax, R. (1991). Expert Commission for Safety in the Swiss Chemical Industry, *Thermal process safety*, **8**.
- HarsBook. A technical guide for the assessment of highly reactive chemical systems. *Hazard Assessment of Highly Reactive Systems Thematic Network, Safety Engineering in Practice*, **6**.
- HEL, *Manuale operativo TSu*.
- Karlsen L.G. e Villadsen J. (1987). Isothermal reaction calorimeters, *Chemical Engineering Science*, **42**, 1153-1164.
- Kletz T.A. (1985). Plant/Operations Progress, *Inherently safer plants*, **4**, 164-167.
- Kletz T.A. (1996). Process Safety Progress, *Inherently safer design: the growth of an idea.*, **15**, 5-8.
- Koehler W., Riedel O. e Scherer H. (1972). Isothermal calorimeter controlled by heating pulses, *Chemie Ingenieur Technik*, **44**, 1216-1218.
- Leggett D.J. (2001). Safe process development from reaction hazards testing, *Thermochemica Acta*, 351-365.
- Litz, W. (1983). The thermokinetic reactor (TKR) and its possible applications in chemical research and engineering, *Journal of Thermal Analysis*, **27**, 215-228.
- Marcello A. (1993). *Il rischio aziendale: analisi, valutazione e gestione*, Edizione PEG.
- Messina, Piccinini e Zeppellini (1987). *Valutazione probabilistica di rischio*, Edizione EPC, Roma.
- Mitchell P.B. e Mitchell M.S. (1994). *The management of depression. The place of the new antidepressant in Australian family physician*, **23**, 1771-1781.
- Moritz H.U. (1989). *Proceedings of the third Berlin International Workshop on polymer reaction engineering*, VCH Publisher Weinheim, 248-266.

- Nolan P. F. e Barton J. A. (1987). Some lessons from thermal-runaway incidents, *Journal of Hazardous Materials*, **14**, 233-239.
- Nomen R., Sempere J., Serra E. e Barrera A. (1995). *A Comparison of Calorimetric Measurements from Different Device*, RC User Forum Europe, Interlaken.
- Regenass W. (1971). *Simulation as Aid in Development of Chemical Processes*, **25**.
- Regenass W. (1977). Thermoanalytische methoden in der chemischen verfahrenentwicklung, *Thermochimica Acta*, **20**, 65-79.
- Regenass W. (1983). *Achieving safe processes for chemical production*, Swiss Chem, **5**, 37-41.
- Regenass W. (1985). Calorimetric monitoring of industrial chemical processes. *Thermochimica Acta*, **95**, 351-368.
- Regenass W. (1996), *Calorimetry for Process Optimization and Process Safety Scope*. RC User Forum USA, Hilton Head.
- Rose N. (2004). *Becoming neurochemical selves in Biotechnology, commerce and civil society*, 89–128.
- Russo A. (2005-2008). Analisi di sicurezza industriale e protezione ambientale di processi di polimerizzazione. *Tesi di Dottorato di Sicurezza Nucleare ed Industriale*, Scuola di dottorato “L. da Vinci”, Università di Pisa.
- Russo A. e Maschio G. (2008). *L'inibizione di reazione per la prevenzione di reazioni fuggitive in processi industriali*, *Chimica & Sicurezza*, 88-93.
- Schildknecht J. (1981). Reaction calorimeter for applications in chemical process industries: Performance and calibration, *Thermochimica Acta*, **49**, 87-100.
- Stoessel F. (1993). What Is Your Thermal Risk, *Chemical Engineering Progress*, **89**, 68-75.
- Stoessel F., Fierz H., Lerena P., e Kille G. (1997). *Recent developments in the assessment of thermal risks of chemical processes*. *Organic Process Research & Development*, **1**, 428-434.
- Stoessel F. e Ubrich O. (2001). Safety assessment and optimization of semi-batch reactions by calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **64**, 61-74.

Tian M. (1923). Utilisation de la Méthode Calorimétrique en Dynamique Chimique: Emploi d'un Micro-Calorimètre à Compensation, *Bulletin de la société chimique de France*, **33**, 427-428.

Vilchez J.A., Sevilla S., Montiel H. e Casal J. (1995). Historical analysis of accidents in chemical plants and in the transportation of hazardous materials, *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, **8**, 87–96.

Zanelli S. (1984). *Rischio Industriale. Appunti su: runaway reactions. Sistemi di protezione delle apparecchiature*, Dipartimento Ing. Chimica, Università di Pisa, Ispra.

#### Siti web

<http://www.lundbeck.com/> (ultimo accesso: 1/08/2014)



*Desidero ringraziare*

*il Prof. Giuseppe Maschio per i suoi insegnamenti e per avermi dato la possibilità di lavorare nel migliore dei modi;*

*il mio correlatore Dott. Mariano Stivanello per avermi accompagnato nel percorso di tesi;*

*il Dott. Nicola Antolini per il suo supporto professionale, la sua disponibilità e l'aiuto fornito durante le operazioni di laboratorio;*

*il Dipartimento R&D dove ho trovato persone sempre disponibili e cordiali nei miei confronti.*

*Alla mia famiglia e ai miei parenti va il ringraziamento più grande per aver sempre creduto in me e avermi sostenuto.*

*Non da ultimo un grazie a tutti i miei amici che mi sono sempre stati vicini.*