

DALLA CHIMICA DI LABORATORIO ALL'IMPIANTO INDUSTRIALE. LA SCIENZA DELLO SCALE-UP

Ferruccio Trifirò

In questa nota sono state esaminate le diverse fasi dello scale-up di una reazione chimica a partire dal laboratorio, per arrivare al pilota e al mock-up e poi all'impianto industriale. Sono stati esaminati i diversi fattori che possono cambiare il chimismo delle reazioni durante lo scale-up e che sono effetto del diverso miscelamento, trasferimento di calore e di massa.



Si è analizzato poi la nascita di incidenti durante lo scale-up a causa dell'insorgere di reazioni esotermiche dovute all'instabilità dei reagenti, dei prodotti e degli intermedi e per i difetti nel trasferimento di calore.

Cosa è lo scale-up?

Lo scale-up di un processo consiste in tutte le considerazioni e le azioni necessarie per riprodurre i dati di laboratorio a livello industriale e rappresenta la metodologia di sviluppo di un processo chimico [1-4]. I motivi, per cui non è automatico replicare i dati di laboratorio a livello industriale, sono i seguenti: i reagenti hanno purezze diverse, i materiali delle apparecchiature sono diversi e ci sono dei fenomeni che dipendono dalle dimensioni, come il trasferimento di massa, di calore e il cambiamento della natura polimorfa, del tipo e delle dimensioni dei cristalli ottenuti. Comunque è possibile individuare processi dove i problemi nello scale-up sono più significativi e sono i seguenti: reazioni esotermiche ed endotermiche; reazioni dove ci sono trasferimenti di massa (reazioni gas liquido, liquido-liquido, gas-liquido, solido-gas o liquido-solido); reazioni dove si devono ottenere dei solidi. Non parlerò dello scale-up di reazioni dove si ottengono dei solidi, perché se ne è parlato in una nota in precedenza [5].

Le fasi di un processo di scale-up sono le seguenti:

- 1) prove in bench scale (laboratorio) in quantità di g/h;
- 2) prove in impianto pilota in quantità di kg/h, ma solo per il reattore e per tutte le singole apparecchiature, dove si trattano solidi (cristallizzatori, filtri, essiccatori, mulini);
- 3) prove in impianto di mock-up (impianto simulato) dove non avviene nessuna reazione e che in genere è realizzato in grandi dimensioni simili all'industriale (si simula solo il reattore e qualche pezzo di apparecchiatura);
- 4) prove in impianto dimostrativo con dimensioni di 1/10 dell'impianto industriale (impianto reale con tutte le apparecchiature dell'impianto industriale);
- 5) impianto industriale.

Lo scale-up di un processo è parte integrante dell'innovazione ed è alla base del successo e del fallimento di un processo. Stadio importante del successo dello scale-up è lo scale down del processo, ossia il disegnare il flow sheet di un possibile impianto industriale, a partire dai soli dati di laboratorio. Saranno esaminati in questa nota tre aspetti dello scale-up: le diverse fasi a

partire dal laboratorio; alcuni aspetti di cambiamento della chimica nelle diverse fasi; i problemi di sicurezza che nascono nelle scale-up.

Le diverse fasi dello scale-up

Innanzitutto è sbagliato dire che le prove di laboratorio sono le prove in piccolo (anche se lo sono in realtà), sono, invece, la realizzazione dei dati che non dipendono dalle dimensioni, come cinetica chimica e termodinamica, e, dato che sono prove indipendenti dalle dimensioni, ovviamente sono realizzate in piccolo, per abbassare i costi ed i tempi di realizzazione.

Per esempio un reattore a letto fisso da laboratorio può avere le seguenti dimensioni: diametro 5 mm, altezza 30 mm, catalizzatore in grani da 1 mm ed in piccole quantità, in genere diluito in un inerte per mantenere la temperatura costante. Con queste piccole dimensioni del catalizzatore senz'altro ci sarà assenza di problemi di diffusione interna, mentre è possibile che lo stadio lento sia la diffusione esterna gas superficie del catalizzatore (date le basse velocità di flusso) e per questo è necessario fare prove raddoppiando il volume e la velocità e vedere se la conversione non varia, per verificare l'assenza della diffusione esterna come stadio lento. Quindi il pericolo o l'errore nelle prove di laboratorio di un processo catalitico eterogeneo è prendere la velocità di diffusione esterna di massa come velocità chimica. Inoltre altri parametri fisici devono essere ottenuti in laboratorio, come viscosità, densità, calore specifico ed equilibri di fase.

Le prove sull'impianto pilota sono necessarie per avere dati rappresentativi di un impianto industriale, per studiare gli effetti fisici sulla reazione chimica, gli effetti a lungo termine, come



la disattivazione del catalizzatore, l'accumulo di sottoprodotti ed impurezze, i fenomeni di incrostazioni di apparecchiature, di polimerizzazione dei prodotti a valle del reattore e i fenomeni di corrosione. Inoltre il pilota serve per produrre quantità rappresentative del prodotto per il controllo di qualità, per avere campioni da fornire al cliente e per mostrare al management o ad un potenziale cliente almeno l'impianto pilota di un nuovo processo. Le parti dell'impianto che vengono studiate nel pilota sono solo il reattore e le apparecchiature dove si formano e si trattano solidi come cristallizzatori, filtri, centrifughe, mentre le distillazioni e gli scambiatori di calore non vengono studiati nel pilota. Per esempio un pilota di un reattore a letto fisso può avere un diametro di 28 mm, altezza di 3000 mm con il catalizzatore in grani delle stesse dimensioni di quello industriale. Essendo il catalizzatore in grani ci sono problemi di diffusione interna nei grani del catalizzatore e quindi la conversione e la selettività saranno leggermente inferiori a quelle ottenute in laboratorio (dove il catalizzatore è in polvere), operando, comunque, sempre allo stesso tempo di contatto. Non ci sono invece problemi di diffusione esterna nel pilota, essendo la velocità di flusso molto maggiore che nel reattore di laboratorio per mantenere lo stesso tempo di contatto.

Nell'unità di mock-up si studiano solo i fenomeni fisici separati da quelli chimici, investigando l'effetto di scala delle apparecchiature sui vari processi fisici che avvengono in un reattore, utilizzando fluidi e solidi modello come acqua per un liquido, aria per un gas e sabbia e vetro per un solido o il supporto del catalizzatore. Inoltre nell'impianto di mock-up si utilizzano condizioni meno drastiche di temperatura e pressione ed apparecchiature meno sofisticate in vetro o in policarbonato

(trasparenti). I risultati ottenuti nelle prove di mock-up sono: la visualizzazione dei fenomeni fisici, la creazione di correlazioni con parametri adimensionali per esempio con il numero di Reynold, il calcolo di alcuni parametri di trasferimento di fase come area interfacciale e coefficienti di trasferimento di massa e calore, la definizione di criteri di progettazione, per esempio trovare la velocità massima superficiale di una fase per ottenere un flusso a pistone e l'ottenimento di dati per il disegno ottimale delle apparecchiature. Alcune delle dimensioni (in genere l'altezza) del mock-up possono avvicinarsi a quelle dell'impianto industriale ed il più delle volte la velocità di flusso nell'impianto industriale si determina nel mock-up e si realizzano più impianti di mock-up con dimensioni crescenti per verificare il modello previsionale di scale-up. Si utilizzano anche unità di mock-up per studiare pezzi di apparecchiatura dell'impianto industriale, per esempio l'usura di valvole in dimensione reale da parte del catalizzatore viene studiata eliminando i reagenti ed utilizzando azoto come gas e operando a bassa temperatura per selezionare le valvole che resistono maggiormente. Nell'impianto dimostrativo vengono ottimizzati tutti i parametri operativi dell'impianto industriale. Come esempio si riporta lo scale-up dell'idrotrattamento di frazioni di petrolio [2].



In laboratorio si sono studiate solo famiglie di molecole modello, valutando la capacità di eliminare N, S, O e metalli (tiofene, dimetilnilina). Nel pilota alto 2 metri con 40 mm di diametro a letto mobile che operava a 370 °C e 30 atm sono state studiate le frazioni reali di petrolio da idrogenare. Successivamente sono stati utilizzati tre impianti di mock-up con diametri di 50, 150, 600 mm ed altezza da 3 a 9 metri per studiare la fluidodinamica, operando a temperatura ambiente ed in azoto con cicloesano come fluido modello. L'impianto dimostrativo è stato di 20 metri di altezza e di 0,40 m di diametro, la velocità superficiale era la stessa che nel mock-up e la produzione era di 3-4 t/h; questo impianto ha marciato per 1500 ore.

In conclusione nel laboratorio si studiano i fenomeni chimici separati da quelli fisici; nel pilota si studiano i fenomeni chimici interferenti con quelli fisici; nel pilota e nel mock-up si studiano i fenomeni che dipendono dalle dimensioni delle apparecchiature; nel mock-up si studiano solo i fenomeni fisici separati da quelli chimici.

Aspetti chimici dello scale-up

Alla domanda perché non si riescono a riprodurre i dati di resa e selettività ottenuti in laboratorio sia a livello pilota che industriale, la risposta nella maggior parte dei casi è la seguente: ci sono dei fenomeni fisici che interferiscono con quelli chimici e mentre la velocità chimica è indipendente dalle dimensioni delle apparecchiature, i parametri fisici invece sono dipendenti [6, 7].

I problemi ricorrenti nello scale-up che influenzano il chimismo sono i seguenti: la diversità dei tempi di mescolamento; la diversità della velocità di trasferimento di massa quando ci sono due fasi (liquido-liquido, gas-liquido, gas-solido); i problemi operazionali, non presenti in laboratorio, come masse che non si riescono ad agitare od altre che debordano dal reattore per effetti di schiuma; l'aumento dei tempi di residenza durante il trasferimento nel reattore ed all'esterno del reattore; la diversità dei trasferimenti di calore.

Per quello che riguarda la selettività per essere sicuri che sia riprodotta nello scale-up è necessario conoscere bene tutte le reazioni parassite.

Per esempio sono riportate:

la reazione: $A \rightarrow P \rightarrow B2$



e la reazione: $A \rightarrow \text{intermedio} \rightarrow P$



Nel primo caso non nascono problemi nello scale-up, il secondo caso è più critico ed esistono molte difficoltà, per eliminare le reazioni parassite a partire dal sottoprodotto B.

Uno delle cause di impossibilità di riprodurre le stesse selettività ottenute del laboratorio nello scale-up è la difficoltà di assicurare la stabilità dei reagenti e del prodotto in un reattore industriale. Un aumento dei tempi di residenza, rispetto a quello previsto può essere causato da diversi fattori, anche perché i trasferimenti fisici impiegano molto più tempo.

Un altro parametro che modifica la chimica nello scale-up è l'effetto di una cattiva agitazione che, combinata con un'elevata viscosità di un liquido di reazione, può portare ad accumulo di materiale di reazione seguito da una rapida reazione quando la miscelazione eventualmente avviene. Anche il trasferimento di calore può modificare la chimica coinvolta in una reazione. Infatti, aumentando le dimensioni del reattore diminuisce il rapporto superficie esterna/volume e questo vuol dire riscaldamento e raffreddamento nel sito industriale molto più lento. Questa situazione ha come conseguenza l'aumento della differenza di temperatura fra il reattore ed il sistema di raffreddamento o di riscaldamento e questo può portare ad surriscaldamento o sottoraffreddamento sulle pareti, particolarmente con liquidi molto vischiosi.

Infine un cattivo mescolamento può influenzare il chimismo nello scale-up, il tempo di mescolamento dipende da molti fattori: la forma dell'agitatore, la forma del recipiente e delle sue caratteristiche interne la velocità di rotazione e la viscosità del liquido.

Quando un liquido viene aggiunto ad un altro liquido il mescolamento non avviene immediatamente, in molti reattori semibatch, fra i più diffusi, aggiungendo uno dei reagenti lentamente si penserebbe che il reagente presente nel reattore sia sempre in eccesso, ma non è sempre così. Quindi è prudente, quando si aggiunge un liquido ad un altro per verificare cosa potrebbe succedere nell'impianto industriale, fare esperimenti invertendo l'ordine di aggiunta dei reagenti, nell'impianto industriale per un limitato periodo di tempo ci possono essere situazioni locali di eccesso del reagente minoritario.

In un sistema a due fasi la situazione è ancora più complessa e questo può accadere: in reazioni estrattive in cui un reagente in fase organica diffonde in fase acquosa dove reagisce in catalisi di trasferimento di fase e dove un catione largo solubilizza un piccolo anione e lo porta in fase organica, dove sarebbe altrimenti insolubile. Sistemi a due fasi liquide sono molti comuni nell'industria della chimica, dove la velocità di una reazione può dipendere dalla velocità di trasferimento di massa che, a sua volta, dipende dall'area interfacciale. Quest'ultima dipende dal tipo di agitazione e gli agitatori da laboratorio sono diversi da quelli industriali.

Sicurezza nello scale-up

Molti degli incidenti avvenuti nell'industria chimica sono stati attribuiti ad errori nello scale-up. Occorre iniziare a pensare ai problemi di sicurezza fin dalle prove di laboratorio e poi risolverli per la maggior parte a livello dell'impianto pilota. Il pericolo non è solo una proprietà intrinseca delle sostanze, ma anche della loro interazione con le apparecchiature e degli effetti

di eventuali incidenti, quindi occorre analizzare gli aspetti chimici insieme alle apparecchiature utilizzate [8].

I rischi nello scale-up sono dovuti ai seguenti motivi: reazioni esotermiche che hanno una velocità elevata e che sviluppano gas che portano ad aumenti di pressione e all'esplosione; la possibilità di innesco di atmosfere infiammabili; la presenza di reazioni chimiche sconosciute esotermiche; l'instabilità termica dei reagenti e dei prodotti di reazione e soprattutto degli intermedi di reazione.

Il rischio nello scale-up è aggravato anche dallo sviluppo di un maggiore calore di reazione, nell'aumento delle dimensioni dei reattori per i seguenti motivi: elevata sensibilità della reazione desiderata alle impurezze; problemi con l'iniziazione; aggiunta di sostanze chimiche estranee (per esempio acqua da perdita del refrigerante); errori di valutazione cinetica; reazioni parassite a partire dagli intermedi [8].

La sicurezza nello scale-up si realizza con i seguenti interventi: la scelta di tecnologie intrinsecamente sicure, che utilizzano materiali non pericolosi o vie di sintesi che eliminano o riducono i pericoli; la scelta di misure preventive di controllo di processo (temperatura, agitazione, pressione, acqua di raffreddamento) ed attivazione automatica dei rimedi; la scelta di misure protettive come dischi di rottura, vent (sfoghi) quenching, dumping e inibitori di reazione. Nella chimica fine e nella farmaceutica i reattori sono soprattutto batch o semibatch per motivi di flessibilità di produzione e anche per le basse quantità prodotte e le reazioni sono per la maggior parte esotermiche e molti incidenti sono dovuti al rischio termico (run-away). Il calore di reazione, se non adeguatamente eliminato, può portare ad innalzare la temperatura di reazione con le seguenti conseguenze: evaporazione delle frazioni leggere (reagenti, prodotti e solventi) con aumento della pressione ed eventuale emissione di vapori all'esterno con la possibilità che questi si infiammino; innesco di reazioni secondarie esotermiche che provocano un ulteriore aumento di temperatura, con sviluppo di gas e vapori dovuti anche a reazioni di decomposizione (con formazione di gas alle volte tossici), con forte aumento della pressione ed esplosione, run-away ed incendi. Il pericolo nell'impianto industriale è connesso anche ai seguenti incidenti: alla possibilità di rottura del sistema di raffreddamento, alla fermata dell'agitazione e ad errori di aggiunta dei reagenti che portano all'accumulo del calore all'interno della massa di reazione.

I grandi reattori (>1 m³) non hanno la possibilità di dissipare il calore come quelli di laboratorio e si comportano in maniera adiabatica, mentre la velocità di produzione di calore nel reattore di laboratorio e nel reattore pilota sono le stesse, la velocità di perdita di calore nel reattore da laboratorio è maggiore che nel pilota.

I criteri per diminuire il rischio sono: tenere molto basse le quantità immagazzinate di sostanze instabili e tossiche; mantenere la densità di energia bassa evitando l'accumulo di composti esotermici reattivi ed aumentare la capacità termica del sistema; massimizzare la capacità di scambio di calore per unità di volume; utilizzare fluidi di servizio che non surriscaldano e che non reagiscono con la miscela di reazione sviluppando calore.

Per reazioni veloci, dove sono utilizzate sostanze esplosive e pericolose, è conveniente utilizzare reattori continui perché diminuiscono le quantità coinvolte, gli intermedi pericolosi si consumano man mano che si formano, sono più facilmente applicabili sistemi automatici di controllo e le apparecchiature non sono sottoposte a fluttuazioni di pressione e di temperatura.

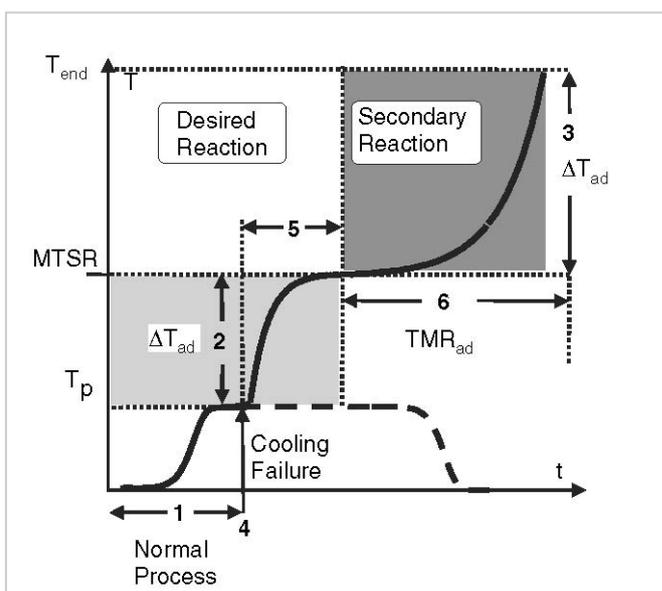
I reattori batch, invece, possono essere utilizzati solo per reazioni sicure, con basso calore di reazione e senza reazioni secondarie esotermiche. Si potrebbe utilizzare i reattori batch, abbassando le concentrazioni dei reagenti, nei casi di reazioni pericolose, ma la bassa produttività, non consente, se non raramente, di realizzare questa soluzione.

Esiste anche un pericolo nella stabilità degli intermedi, se questi possono accumularsi e raggiungere concentrazioni alle quali parte una reazione parassita. Una delle cause di

impossibilità di riprodurre le stesse selettività ottenute del laboratorio nello scale-up è la difficoltà di assicurare la stabilità dei reagenti e del prodotto in un reattore industriale, un aumento dei tempi di residenza, rispetto a quello previsto può essere causato da diversi fattori, anche perché i trasferimenti fisici impiegano molto più tempo.

Inoltre, una cattiva agitazione combinata con un'elevata viscosità di un liquido di reazione può portare ad accumulo di materiale di reazione seguito da una rapida reazione quando la miscelazione eventualmente avviene.

In Fig. 1 sono riportati i dati necessari per calcolare i seguenti parametri: il ΔH_r in J/g (il calore della reazione desiderata); il ΔT_{ad} dovuto al riscaldamento della miscela di reazione da parte del calore di reazione della reazione desiderata nel caso che non venga asportato il calore di reazione; la MTSR ($T_{processo} + \Delta T_{ad}$) la massima temperatura di sintesi raggiungibile in condizioni adiabatiche nel caso che non venga asportato il calore di reazione; il TMR_{ad} (il tempo alla



massima velocità in condizioni adiabatiche della reazione secondaria) o il tempo di induzione all'esplosione, o il tempo che intercorre alla temperatura di MTSR, prima che avvenga l'esplosione; la MaxTsafe la massima temperatura di sicurezza che è la temperatura dove la reazione secondaria esotermica parte dopo 24 ore (dove TMR_{ad}=24 ore); il ΔT_{ad} della reazione secondaria e sue conseguenze.

Fig. 1 - Valutazione termica: scenario della rottura del sistema di raffreddamento

Queste sono informazioni che devono assolutamente essere prese a livello di laboratorio, con metodi calorimetrici, prima di partire con lo scale-up, per evitare l'insorgere di fenomeni di run-away [9].

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Houson, Process Understanding: for Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2011.
- [2] J.P. Euzen, P. Trambouze, J.P. Wauquier, Scale-up Methodology for Chemical Processes, Edition Technip, 1993.
- [3] F. Cavani, Lo sviluppo e la gestione dei processi chimici industriali, CLUED, 2004, Vol. 1.
- [4] D.C Hendershot, "A Checklist for Inherently Safer Chemical Reaction Process Design and Operation", Safety International Conference and Workshop on Risk and Reliability, 2002.
- [5] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria*, 2012, **94**(4), 54.
- [6] <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg254.pdf>
- [7] L. Bretherick, Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards, 7th Ed., Butterworth Heinemann, 2008.
- [8] F. Stoessel, Thermal Safety of Chemical Processes: Risk Assessment and Process Design, Wiley-VCH, 2008.
- [9] F. Stoessel, Planning Protection Measures against Runaway Reactions using Critically Classes, ChemeE Symposium Series, 2007, N. 153.