



## FLOW CHEMISTRY: BELLA, MA POSSIBILE?

*La chimica in flusso è un potente strumento in grado di garantire lo sviluppo di processi più efficienti e sostenibili, e la sua applicazione nell'ambito farmaceutico è destinata a crescere in futuro. Attraverso la descrizione di due reazioni condotte in Procos SpA, gli autori evidenzieranno le potenzialità di questa tecnica, ma anche le sfide ancora da affrontare per un suo maggiore uso a livello industriale.*



Veduta aerea della Procos

### Introduzione

L'interesse del mondo scientifico verso la chimica in flusso è cresciuto esponenzialmente nell'ultimo quarto di secolo, come si può notare dall'aumento di articoli pubblicati al riguardo negli ultimi 25 anni (Fig. 1) [1].

In realtà l'applicazione di processi in continuo è un concetto vecchio di oltre due secoli (il primo processo in continuo di cui si hanno fonti certe risale al 1769 e riguardava un brevetto per la costruzione di un mulino operante in continuo [2]), mentre l'industrializzazione di reazioni chimiche in flusso è un procedimento largamente applicato fin dagli inizi del secolo scorso, basti pensare al processo Haber-Bosch per la produzione di ammoniaca [3].

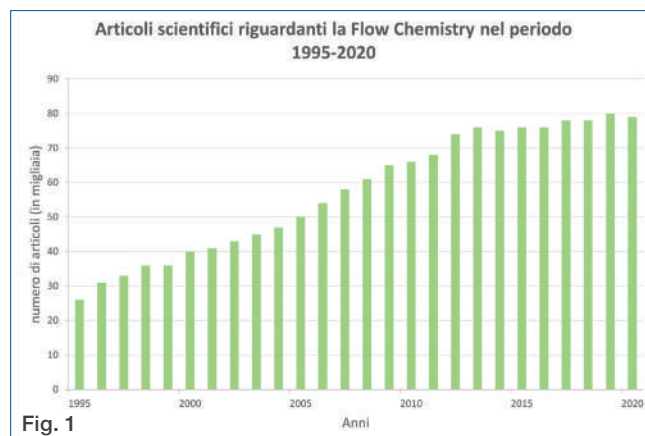
Inizialmente ristretta all'ambito petrolifero e alla sintesi di reattivi di ampio consumo, la *flow chemistry* ha visto un crescente interesse nei suoi confronti da parte delle aziende farmaceutiche fin dai primi anni 2000, e nelle ultime due decadi il suo impiego nell'ambito del Pharma è cresciuto, sia per sostituire

processi batch ormai datati, sia per sviluppare nuovi metodi di sintesi.

La possibilità di condurre reazioni in condizioni sperimentali non raggiungibili in batch, così come di utilizzare reattivi potenzialmente pericolosi o di isolare prodotti passando attraverso intermedi instabili, sono tutti fattori che rendono la chimica in flusso una pietra angolare per lo sviluppo futuro dell'industria farmaceutica.

Inoltre, la crescente attenzione verso lo sviluppo di processi sostenibili sta indirizzando la ricerca verso metodiche di sintesi più "green", quali fotochimica ed elettrochimica, e l'unico modo per industrializzare questo tipo di reazioni è attraverso processi in continuo [4, 5].

In Procos, la *flow chemistry* è utilizzata principalmente per reazioni condotte in condizioni criogeniche, come litiazioni o ossidazioni/riduzioni, o in step di sintesi che coinvolgono intermedi instabili e per i

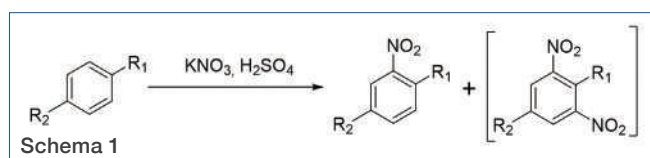


quali è quindi necessario avere un efficiente controllo dei parametri operativi oppure un tempo di residenza molto breve.

Di seguito sono presentati due esempi di reazioni in continuo che sono state studiate, ottimizzate e industrializzate in Procos.

## Case Study 1

Il primo esempio che viene presentato è la nitratura di un anello benzenico disostituito (Schema 1).



La conduzione di tale reazione in un reattore batch comportava la formazione di elevate quantità di un'impurezza bis-nitrata la cui presenza, oltre ad abbassare la resa e la qualità del prodotto, comportava anche un rischio di sicurezza dato il carattere esplosivo dei composti aromatici polinitrati.

Per ovviare al problema, il processo è stato condotto in continuo tramite l'uso di un CSTR (*Continuous Stirred Tank Reactor*) (Fig. 2).

Nelle fasi iniziali del progetto, lo studio della reazione in laboratorio ha permesso di individuare quattro variabili sperimentali che maggiormente influenzavano la formazione del composto polinitrato:

- temperatura di reazione;
- equivalenti di  $\text{KNO}_3$ ;
- tempo di residenza;
- efficienza di miscelazione.

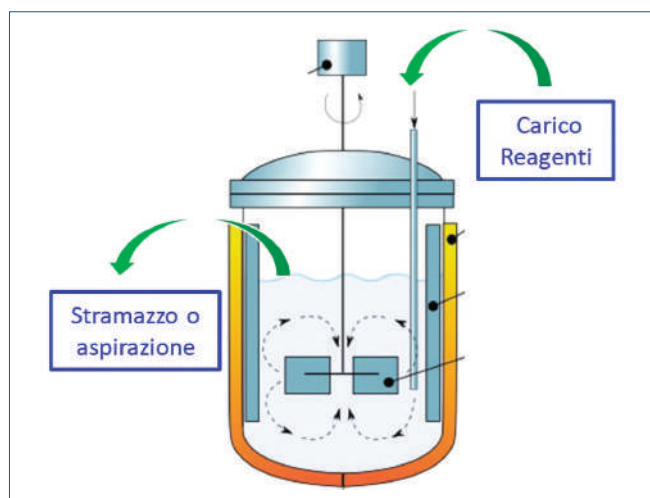


Fig. 2 - Schema di un reattore CSTR

Di questi parametri, gli equivalenti di  $\text{KNO}_3$  e il tempo di residenza sono facilmente controllabili e scalabili tramite la gestione dei flussi in ingresso al CSTR, mentre lo studio calorimetrico della reazione permette di quantificare la sua esotermia, in modo da determinare lo scambio termico necessario per mantenere una temperatura costante all'interno del reattore.

Un discorso a parte va invece fatto per l'efficienza di miscelazione, in quanto è un parametro sperimentale raramente tenuto in considerazione nelle reazioni in reattori batch: solitamente si caricano i reattivi e i solventi e si mantiene un'agitazione ritenuta "adeguata" a garantire un mescolamento appropriato della miscela di reazione.

Nella chimica in flusso, invece, l'efficienza e la velocità di miscelazione dei reattivi assumono un'importanza fondamentale, basti pensare alle reazioni di *flash chemistry* condotte in secondi, o addirittura frazioni di secondo.

Nel nostro caso specifico, la natura bifasica della miscela di reazione e il tempo di residenza sufficientemente lungo hanno indirizzato la scelta del reattore verso una tipologia CSTR, in grado di garantire un'ottima miscelazione, ma dai primi dati ottenuti in laboratorio è emersa una dipendenza dalla velocità di agitazione del sistema bifasico (Fig. 3, 4).

Dal momento che la reazione desiderata avviene nel film interfascico del sistema, sulla base dei dati di laboratorio ottenuti utilizzando un CSTR da 20 mL, è stato costruito un modello matematico avente come riferimento il numero di Hatta [6], un parametro adimensionale che confronta la velocità di reazione in un film liquido con la velocità di diffusione attraverso il film stesso.

Definiti i vari parametri industriali costruttivi, come geometria del reattore, frangiflutti e/o tubi pescanti,

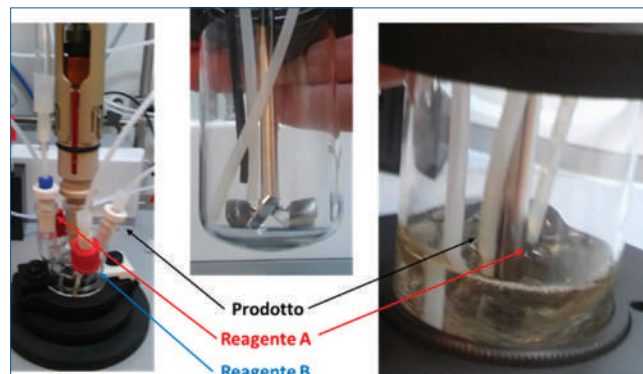
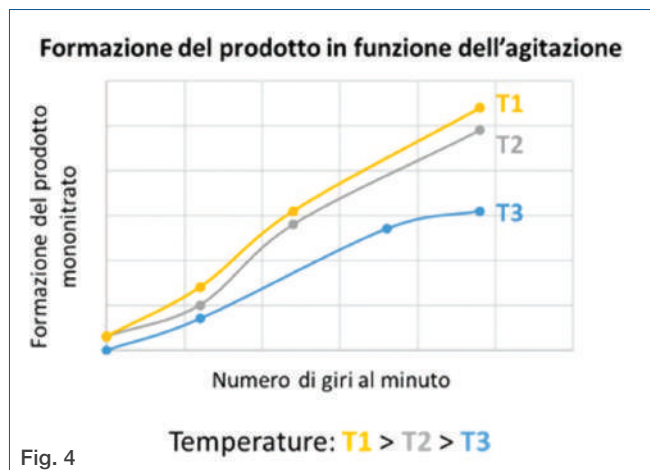


Fig. 3



tipo e forma dell'agitatore, il modello matematico è stato utilizzato per calcolare il numero di giri che il reattore industriale doveva avere per mantenere costante il numero di Hatta tra il reattore CSTR in laboratorio e il reattore CSTR in impianto.

Per quanto riguarda il dimensionamento del reattore industriale, questo è partito dalla definizione dei quantitativi di prodotto necessario e dal tempo di residenza desiderato per la reazione. Il volume del reattore è risultato essere di 4 L, necessario per ottenere la produzione richiesta in un tempo ragionevole.

Da qui le prime difficoltà relative al materiale di costruzione del reattore: trattandosi di un sistema corrosivo per l'acciaio, è stato necessario utilizzare l'Hastelloy C22, materiale difficile da lavorare e con limitazioni pratiche dal punto di vista meccanico. Il volume richiesto, nonché l'equipaggiamento necessario (sonde di temperatura, pescanti, stramazzo e agitatore) hanno richiesto una costruzione particolare che ha definito la geometria del sistema.

Un'altra problematica è emersa dagli aspetti di sicurezza, affrontati in modo sistematico tramite apposita analisi HazOp (Hazardous and Operability study, uno studio multidisciplinare con lo scopo di garantire la sicurezza dei processi chimici in contesti come Procos, definiti "ad alto rischio di incidente rilevante") [7]. In particolare, i limiti costruttivi del reattore ne hanno ridotto la pressione massima raggiungibile; è stato necessario collegare il reattore CSTR (Fig. 5) ai reattori di caricamento dei reagenti ed ai reattori ricevanti la miscela di reazione (smalti da 1600 L), includendo cicli chiusi e sfiati opportunamente tarati. Inoltre, dovendo necessariamente considerare anche eventuali problemi o anomalie, per garantire la

sicurezza è stato necessario dimensionare opportunamente il condotto di sfogo e, soprattutto, collegare un reattore aggiuntivo per emergenza (utilizzato anche per la miscela di reazione prima dello stato stazionario).

Andando a dimensionare invece lo scalaggio dal punto di vista termico, la prima cosa che emerge è che l'esotermia di questa reazione è molto marcata, come tipicamente si verifica per reazioni di nitrizzazione.

Fortunatamente però, in questo caso le temperature di esercizio non erano proibitive ed il dimensionamento termico non ha avuto particolari criticità.

Come risultato, lo scalaggio e la produzione sono avvenuti con successo, portando alla produzione delle quantità di prodotto desiderate nei tempi desiderati e, soprattutto, con la qualità desiderata: l'impurezza di bis-nitrizzazione è stata mantenuta <0,1% per tutta la durata del processo, monitorata con oltre 25 campioni ad intervalli fissi.

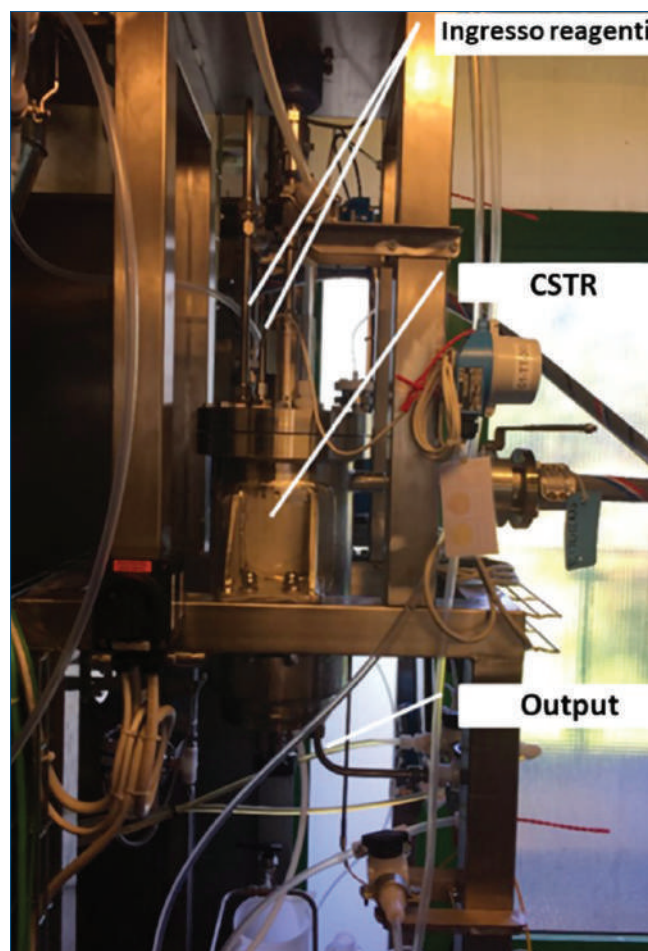


Fig. 5 - Foto del CSTR industriale da 4 L

## Case Study 2

Un ulteriore aspetto importante della chimica in flusso che non è stato ancora approfondito, è la rapidità con cui è possibile raccogliere dati, addirittura in tempo reale, tramite l'uso di sonde in linea e la possibilità di effettuare molteplici prove in un lasso di tempo breve, fattore che permette ai ricercatori di esplorare più agevolmente le variabili sperimentali.

Questa rapidità di esecuzione ed analisi permette di rendere più veloce, e quindi più largamente applicabile, lo studio dello spazio sperimentale attraverso metodi multivariati, come il *Design of Experiments* (DoE) [8, 9], rendendo quindi più semplice sia l'identificazione delle condizioni di reazione ottimali, sia l'intervallo accettabile dei parametri di processo.

L'individuazione di uno spazio sperimentale all'interno del quale potersi muovere senza inficiare la qualità del prodotto è stata fondamentale per l'industrializzazione di un'altra reazione: la riduzione selettiva di un estere ad aldeide con DIBAL-H, evitando la sua ulteriore riduzione ad alcol (Schema 2). Fin dai primi test è apparso evidente come la riduzione selettiva dell'estere ad aldeide non fosse legata solamente agli equivalenti di DIBAL-H, ma che ci fossero altre molteplici variabili in gioco e che, soprattutto, tali variabili fossero tra loro dipendenti. Il primo passo è stato quindi l'individuazione delle variabili sperimentali maggiormente responsabili della buona riuscita della reazione, che sono risultate essere tre:

- equivalenti di DIBAL-H;
- temperatura della reazione;
- tempo di residenza.

Il passo successivo è stato, invece, determinare in che modo queste variabili interagissero tra loro, attraverso appunto un *Design of Experiments*.

Come evidenziato in Fig. 6, dallo studio multivariato è emerso come il parametro più importante fossero gli equivalenti di DIBAL-H, ma come ci fosse anche una correlazione tra DIBAL-H e tempo di residenza: come si può notare dal grafico, a pari equivalenti di DIBAL-H si nota un progressivo aumento dell'im-

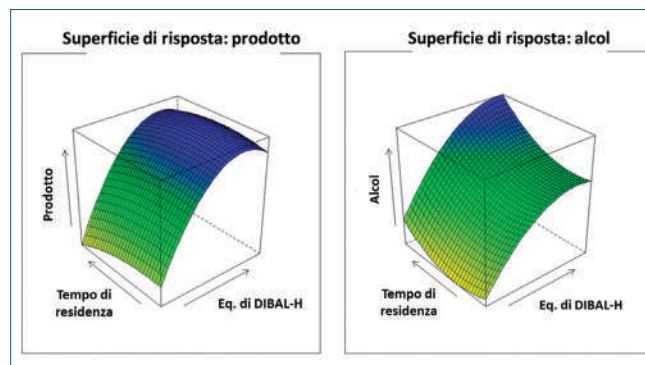
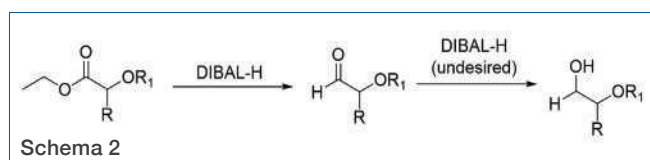


Fig. 6 - Superfici di risposta del prodotto e dell'alcol all'interno del dominio sperimentale studiato

purezza alcol al crescere del tempo di residenza. Un fatto abbastanza sorprendente è stato invece l'effetto della temperatura: la reazione è risultata essere sostanzialmente non dipendente dalla temperatura quando essa è mantenuta a ca.  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Le condizioni ottimali di reazione prevedevano quindi un controllo accurato degli equivalenti di DIBAL-H e un tempo di residenza molto breve, il tutto mantenendo una temperatura non superiore ai  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nonostante la combinazione di questi tre fattori sia facilmente raggiungibile in un reattore CSTR in scala laboratorio, lo stesso non vale per un reattore CSTR industriale, dove, a causa del peggiore rapporto superficie/volume, si ha uno scambio termico sensibilmente inferiore.

Inoltre, uno studio calorimetrico della reazione ha evidenziato un'elevata esotermia (il calore emesso è circa un quarto di quello liberato dall'esplosione del tritolo), per cui per garantire il mantenimento di una temperatura sufficientemente bassa nell'ambiente di reazione era necessario diminuire l'emissione di calore nell'unità di tempo. Ridurre la concentrazione dei reattivi sarebbe stato economicamente svantaggioso, per cui l'unica alternativa percorribile era aumentare il tempo di residenza.

Basandosi quindi sui risultati del DOE effettuato e sulle interazioni tra le variabili che ne erano emerse, è stata esplorata una nuova porzione dello spazio sperimentale attraverso un secondo DOE (Fig. 7), che ha permesso di individuare delle condizioni operative applicabili in scala industriale.

La tempistica del progetto, molto stretta, ha portato ad una scelta obbligata, ovvero l'utilizzo di quanto già disponibile in termini di reattore, ma soprattutto sistemi di controllo, strumentazione e agitatore.

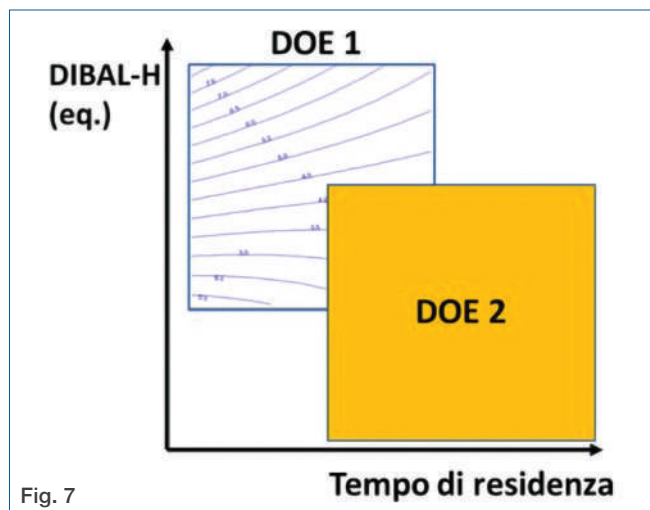


Fig. 7

Il dimensionamento a 4 L, con i tempi di residenza definiti dal DoE, portava ad un risultato soddisfacente in termini di kg/h di prodotto, per cui si è deciso di utilizzare il sistema presentato nel Case Study 1. Il passo successivo è stato verificarne il dimensionamento termico, molto più sfidante rispetto al passato per via delle temperature di esercizio a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Occorre ora notare che un grosso limite dei reattori CSTR è proprio la ridotta superficie di scambio termico, soprattutto se comparata a un reattore PFR (Plug Flow Reactor, schematizzato in Fig. 8) o a microreattori. Nel caso specifico, le dimensioni, la geometria ed il materiale di costruzione del reattore hanno limitato ulteriormente tale superficie; è stato subito evidente che la buona riuscita del processo era fortemente vincolata al coefficiente globale di scambio termico del sistema, che in questo caso non poteva essere stimato, ma andava verificato sperimentalmente, nelle condizioni di esercizio. Il risultato della determinazione è stato purtroppo negativo e quindi l'unica cosa da farsi nelle tempistiche disponibili è stata costruire un nuovo reattore (Fig. 9), ma utilizzando l'acciaio, avente conducibilità termica migliore dell'Hastelloy C22.

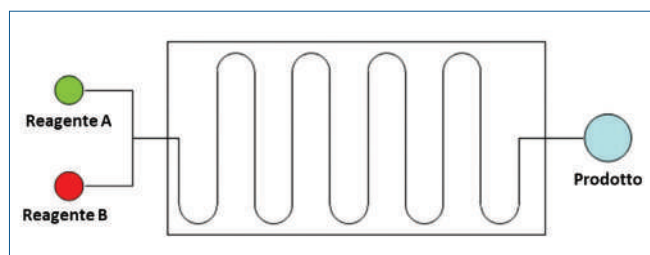


Fig. 8 - Schema di un reattore PFR

Anche con tale materiale, il dimensionamento termico ha previsto una temperatura di camicia di  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  per garantire la temperatura interna di processo di  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Definiti gli aspetti termici, il sistema è stato settato, come in precedenza, garantendo gli aspetti di sicurezza, resi più critici dall'utilizzo del DIBAL-H, materiale estremamente infiammabile e che potenzialmente libera idrogeno.

Dopo la reazione a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , il processo ha previsto delle fasi di spegnimento, work-up estrattivo e distillazione finale; oltre quindi a due reattori da 6.000 L per il carico delle due soluzioni di partenza (reagente di partenza e DIBAL-H), sono stati necessari altri 4 reattori, sempre da 6.000 L: uno per lo spegnimento, uno per il work-up estrattivo, uno per la distillazione finale e, anche in questo caso, uno per il "failure mode" e scarto delle miscele prima del raggiungimento dello stato stazionario.

Come per il Case Study 1, il risultato è stato molto positivo, con uno scalaggio ottimale in termini di resa e tempistiche e con una sorprendente selettività della reazione di riduzione, caratterizzata da livelli di estere di partenza e alcol molto bassi, entrambi inferiori all'1,5% per tutto il processo.

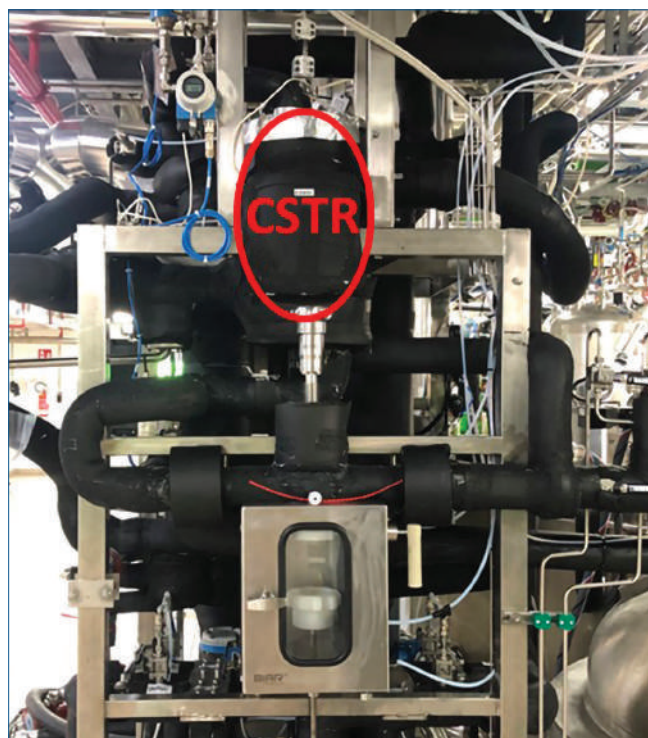


Fig. 9 - Foto del CSTR criogenico industriale

**Flow chemistry nel Pharma: bella, ma possibile?** Insomma, che dire, i risultati in termini di selettività e controllo ottenibili con tecnologie in continuo sono lampanti e ormai celebrati in più contesti, includendo anche esperienze industriali come descritto in precedenza.

Allora la domanda che sorge spontanea è la seguente: come mai la diffusione delle tecnologie in continuo è ancora così bassa in ambito chimico-farmaceutico, pur essendo una tecnologia consolidata in altri settori?

Proviamo a fare il punto con quanto descritto sopra: i casi presentati sono caratterizzati da necessità specifiche, in termini di sicurezza e selettività. L'implementazione in scala industriale di tali sistemi ha richiesto, oltre ad una conoscenza approfondita dei parametri di reazione, la realizzazione di sistemi "ad hoc" per l'uno o l'altro processo. I sistemi implementati costano relativamente poco, ma se compariamo il ROI (Return On Investment), cioè il tasso di rendimento (return) sul totale degli investimenti (investment) per tali attrezzature, con quello di un "normale" gruppo di reattori multiscopo (*multipurpose*) di tipo batch, ciò che viene spontaneo chiedersi è: non lo possiamo fare "in batch"?

E questa è proprio la domanda più ricorrente alla quale rispondere quando si propone un processo in flusso, specialmente se si parla di impianti, appunto, *multipurpose*.

Altri due gli spunti di riflessione che ci sentiamo di porre: partiamo da ciò che sta intorno al reattore in continuo; nei casi presentati, il numero di reattori batch, da 1.600 L o addirittura da 6.000 L, collegati all'unità in flusso è significativo. Considerando anche il reattore CSTR, è un numero di apparecchi decisamente elevato, anche per i processi batch più impegnativi. Qual è quindi la reale produttività del processo? Che vantaggio porta un elevato output di miscela di reazione, se poi il collo di bottiglia è rappresentato da ciò che c'è dopo la reazione, nelle fasi di *work-up* e/o isolamento? Probabilmente la reale sfida sta nel pensare, dimensionare ed implementare un processo completamente in flow, con le potenzialità e le limitazioni discusse fin qui.

Un ultimo spunto viene anche dagli aspetti regolatori e GMP: il settore farmaceutico è significativamente regolamentato ed il cambio da un reattore batch ad un reattore in flusso è tutt'altro che banale. Il fatto

che sia stata pubblicata la linea guida ICH Q13 per la *continuous manufacturing* è un chiaro segnale che la situazione si sta evolvendo [10].

Concludendo, pensando alla flow chemistry, il sogno è un processo interamente in continuo, intensificato e costante, magari regolato a feedback retroattivo tramite una tecnologia analitica di processo (PAT).

La realtà è che il contesto in cui operiamo è estremamente complesso, ma oggi abbiamo una nuova possibilità da esplorare, conoscere ed utilizzare per industrializzare processi innovativi, green e sostenibili.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://scifinder-n.cas.org/search/reference/646247fade0a2e71d0e08e34/1>
- [2] R.L. Hills, *Notes and Records of the Royal Society of London*, 1970, **24**, 254.
- [3] M. Appl, *The Haber-Bosch Process and the Development of Chemical Engineering. A Century of Chemical Engineering*, Plenum Press, 1982, 29-54.
- [4] D. Cambié, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**(17), 10276.
- [5] T. Noël, Y. Cao, G. Laudadio, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**(10), 2858.
- [6] P.A. Quadros, N.M.C. Olivera, C.M.S.G. Baptista, *Chem. Eng. J.*, 2005, **108**, 1.
- [7] B. Tyler, F. Crawley, M. Preston, *HazOp - Guide to Best Practice*, IchemE.
- [8] R.A. Fisher, *Br. Med. J.*, 1936, Mar. 14, **1**(3923), 554.
- [9] J.K. Telford, Johns Hopkins, *APL Technical Digest*, 2007, 27.
- [10] <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>

### Flow Chemistry: Beautiful, but Attainable?

Flow chemistry is a powerful tool to develop more sustainable processes, and its application in pharmaceutical industries will surely increase in the near future. By describing two reactions already scaled-up in Procos SpA facility, the authors will highlight the potential of flow chemistry, but also the challenges and the issues that still require an improvement for a wider application of this technique.