

“GESTIONE IN SICUREZZA DI UNA REAZIONE CHIMICA ESOTERMICA AVENTE SVILUPPO DI IDROGENO”

Lauri, R.¹, Luccone, L.G.², Mari, G.¹, Metaponte, C.³, Romani, V.⁴

¹ ISPEL, DIPIA, Via Urbana 167, Roma 00184

² Dip. Ingegneria Chimica, Università di Roma “La Sapienza”, via Eudossiana 18, Roma, 00184

³ Facoltà di Farmacia, Università di Roma “La Sapienza”, Piazzale Aldo Moro, Roma

⁴ Biosint, Via del Murillo 16, Sermoneta (LT)

SOMMARIO

L'articolo esamina una reazione chimica esotermica, con sviluppo di idrogeno, che deve essere condotta a bassa temperatura. Viene illustrata la chimica del processo, evidenziando le sue particolarità e successivamente si espongono le considerazioni che sono state fatte per passare dalla fase di laboratorio a quella industriale. Verrà poi analizzato l'impianto nel quale la reazione viene realizzata ed il suo modo di funzionamento ordinario. Vengono anche approfonditi alcuni aspetti della sicurezza relativi al funzionamento in condizioni di emergenza. Infine si accenna ad una possibile alternativa impiantistica per lo svolgimento del processo, evidenziandone i vantaggi dal punto di vista della sicurezza.

1.0 CHIMICA DEL PROCESSO

Il processo preso in esame è una reazione chimica di riduzione di un gruppo chetonico ($C=O$) in un alcool secondario ($C-OH$) mediante l'addizione di uno ione idruro dal metallo al carbonio carbonilico, necessaria per l'ottenimento di un principio farmacologicamente attivo. In questo caso l'idrogeno viene fornito dal boro idruro di sodio ($NaBH_4$).

Purtroppo l'utilizzo degli idruri causa alcuni problemi di cui si dirà in seguito, problemi che comunque vengono gestiti mantenendo sempre un adeguato margine di sicurezza.

La reazione avviene con il prodotto in sospensione in una soluzione alcoolica. Il fatto di non avere una fase omogenea crea una certa lentezza della reazione stessa e costringe all'utilizzo di un eccesso di idruro rispetto alla quantità stechiometrica per cercare di spostare il più possibile l'equilibrio di reazione verso il prodotto desiderato (si deve aggiungere una quantità quasi tripla rispetto a quella stechiometrica). Un ulteriore motivo del forte eccesso di idruri da dover alimentare risiede nel fatto che l'idruro reagisce anche con l'alcool creando composti mono-bi e tri-sostituiti con l'alcool utilizzato. Anche tale ultima reazione (che è insita nel processo) è esotermica ed avviene con sviluppo di idrogeno. I composti mono-bi e tri-sostituiti dovranno poi essere eliminati, aggiungendo prima un acido organico in pH leggermente acido e poi con H_2O determinando un ulteriore sviluppo di H_2 . L'aggiunta di acqua ha anche il fondamentale compito di portare in soluzione i Sali venutisi a formare e di consentire (in apparecchiature successive) una loro separazione dal prodotto, che invece è poco solubile.

Il processo presenta una serie di problemi sia dal punto di vista strettamente chimico che dal punto di vista impiantistico. Dal punto di vista chimico abbiamo una reazione che deve essere controllata molto bene in termini di temperatura, dosaggio dei reagenti e sviluppo ed allontanamento dell'idrogeno che si viene a formare. A temperatura ambiente la velocità di reazione è già troppo elevata e quindi tali processi vanno condotti a bassa temperatura ($\sim 0 \pm 3^\circ C$). Inoltre queste reazioni sono esotermiche, sviluppano calore e la velocità di reazione aumenta in modo esponenziale con la temperatura e di conseguenza lo sviluppo di idrogeno, anch'esso infiammabile come l'alcool.

2.0 SVILUPPO INDUSTRIALE

Prima di passare allo sviluppo industriale del processo sopra descritto è stato necessario eseguire una serie di prove con quantità significative in sede di laboratorio. Tale studio è stato condotto grazie al calorimetro di reazione RC1 fornito dalla Mettler Toledo. Per mezzo di tale strumento (che è un piccolo reattore da circa 2 litri di capacità) è stato possibile ricavare dati importantissimi sulla

esotermia della reazione che si è visto essere di 3.17 W/g di boro idruro di sodio. Tale dato ha permesso di dimensionare il sistema di termostatazione del reattore industriale. Inoltre, grazie ad un sistema di flussaggio costante con azoto, è stato possibile determinare quale fosse lo sviluppo di idrogeno nelle fasi in cui avvengono le reazioni chimiche e, di conseguenza, calcolare il sistema di condensazione e di sfiato a livello industriale.

In altre apparecchiature sono poi state condotte altre prove calorimetriche per controllare cosa succedesse in situazioni estreme quali l'assenza di raffreddamento.

Di seguito si riporta la tabella 1 che mostra quale sia lo sviluppo del processo in scala industriale indicando tempi e quantità coinvolte.

Tabella 1. Fasi del processo industriale

Tempo (progressivo) h : min	STEP	Materiale caricato	Quantità caricata	Portata di carico	Massa nel reattore (kg)	Sfiato H₂ (m³/h)
0:10	Carico solvente	Alcool	900 lt	-	711	-
0:40	Carico prodotto	Prodotto da ridurre	130 kg	300 kg/h	841	-
4:40	Reazione di riduzione	Boro Idruro di Sodio	16 kg	4 kg/h	857	3 ÷ 4
5:40	Correzione pH e idrolisi	Acido organico debole	40 lt	40 lt/h	897	3 ÷ 4
6:40	Distruzione idruri	Acqua	200 kg	200 kg/h	1097	0.3
7:40	Diluizione	Acqua	300 kg	300 kg/h	1397	-
8:10	Diluizione	Acqua	300 kg	600 kg/h	1697	-

3.0 IMPIANTO NELLA SUA CONDUZIONE ORDINARIA

Per la descrizione dell'impianto che realizza il processo in questione, ci si riferisce ad uno schema semplificato (figura 1).

Si noti il reattore (qui schematizzato) con i vari sistemi di adduzione del solvente, del prodotto da fare reagire e del reagente in polvere (in granuli per la precisione). Esso è dotato di un sistema di sfiato e di condensazione del solvente. Non mancano, ovviamente, un sofisticato sistema di termostatazione ed un sistema di blowdown (sfiato di emergenza). Si descriverà in questo paragrafo solo il funzionamento "ordinario" dell'impianto, mentre si rimanda al paragrafo successivo l'illustrazione dei dispositivi di emergenza e delle dotazioni speciali relative alla sicurezza.

Innanzitutto la forma stessa del reattore, dei bocchelli e delle tubazioni viene fatta in modo da evitare l'accumulo di idrogeno gassoso in qualsiasi punto dell'impianto. La testa del reattore è piatta (si veda la figura 2) ed i bocchelli hanno tutti la lunghezza minima consentita dai problemi meccanici relativi alla loro costruzione.

L'agitatore è costruito in modo da assicurare principalmente un flusso assiale verso l'alto nella parte centrale del reattore. Ciò facilita l'allontanamento dell'idrogeno che si viene a formare a seguito delle reazioni chimiche di cui si è detto nei paragrafi precedenti.

Inoltre, come si vedrà successivamente, l'azoto che serve a favorire il trascinamento dell'idrogeno viene immesso nel reattore da un dispositivo toroidale posto al di sotto dell'agitatore stesso. Un altro dettaglio costruttivo dell'agitatore è la sua tenuta, che è del tipo "a trascinamento magnetico" proprio per garantire un ottimo isolamento rispetto all'ambiente esterno.

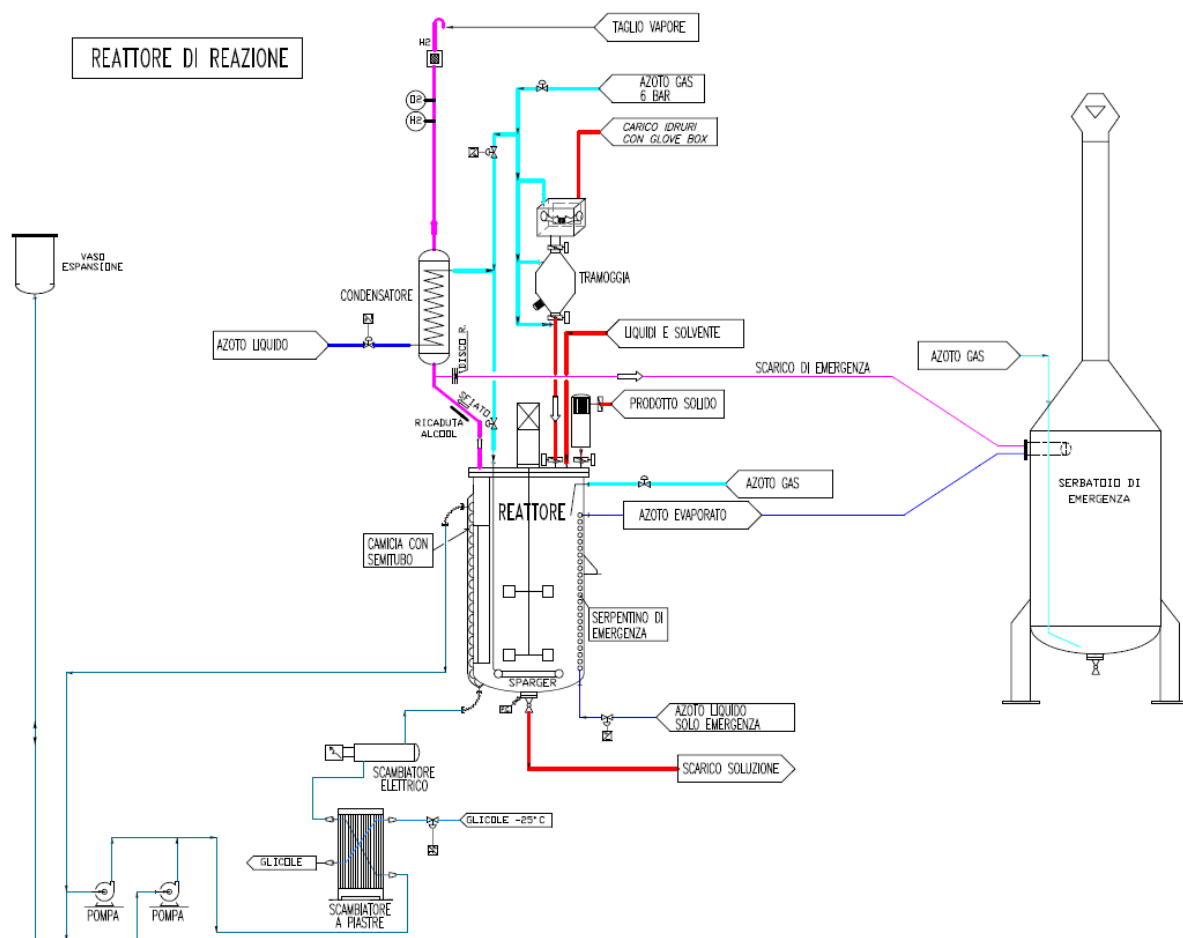


Figura 1. Schema semplificato



Figura 2. Testa del reattore

Un altro punto che rende l'impianto particolare, è il sistema di condensazione dello sfiato (vent) che deve lavorare a bassissima temperatura (-30°C) per potere condensare quanto più solvente possibile. La condensazione del solvente, oltre che a permettere un suo risparmio, permette di rimanere ampiamente al di sotto dei limiti di legge imposti per i solventi organici.

In questo schema impiantistico viene utilizzato azoto liquido ed una batteria di due condensatori in serie (per semplicità nello schema ne è rappresentato uno solo). L'azoto, in fase liquida, entrante nei condensatori, una volta evaporato, viene utilizzato come polmonazione veicolante dell'idrogeno nel reattore stesso, realizzando, così, un consistente risparmio di azoto (utilizzato quindi due volte, sia come agente refrigerante sia come atmosfera inerte).

L'azoto di polmonazione fluisce all'interno del reattore per mezzo di uno sparger toroidale posto al di sotto dell'agitatore che garantirà, quindi, un intimo contatto tra la fase liquida e la fase gassosa.

Tuttavia, a conti fatti, la quantità di azoto liquido che viene inviata ai condensatori al fine di fare condensare l'alcool non è sufficiente a garantire la portata (di azoto) che serve a "diluire" sufficientemente l'idrogeno che si sviluppa durante certe fasi del processo. Dovrà quindi essere alimentato altro azoto in fase gassosa, che lo schema mostra (in colore azzurro) provenire dall'alto ed unirsi con quello evaporato nei condensatori dello sfiato. L'azoto in fase liquida è invece rappresentato in colore blu scuro. Si stima comunque un dimezzamento del suo consumo grazie all'utilizzo dell'azoto liquido come veicolo di "freddo".

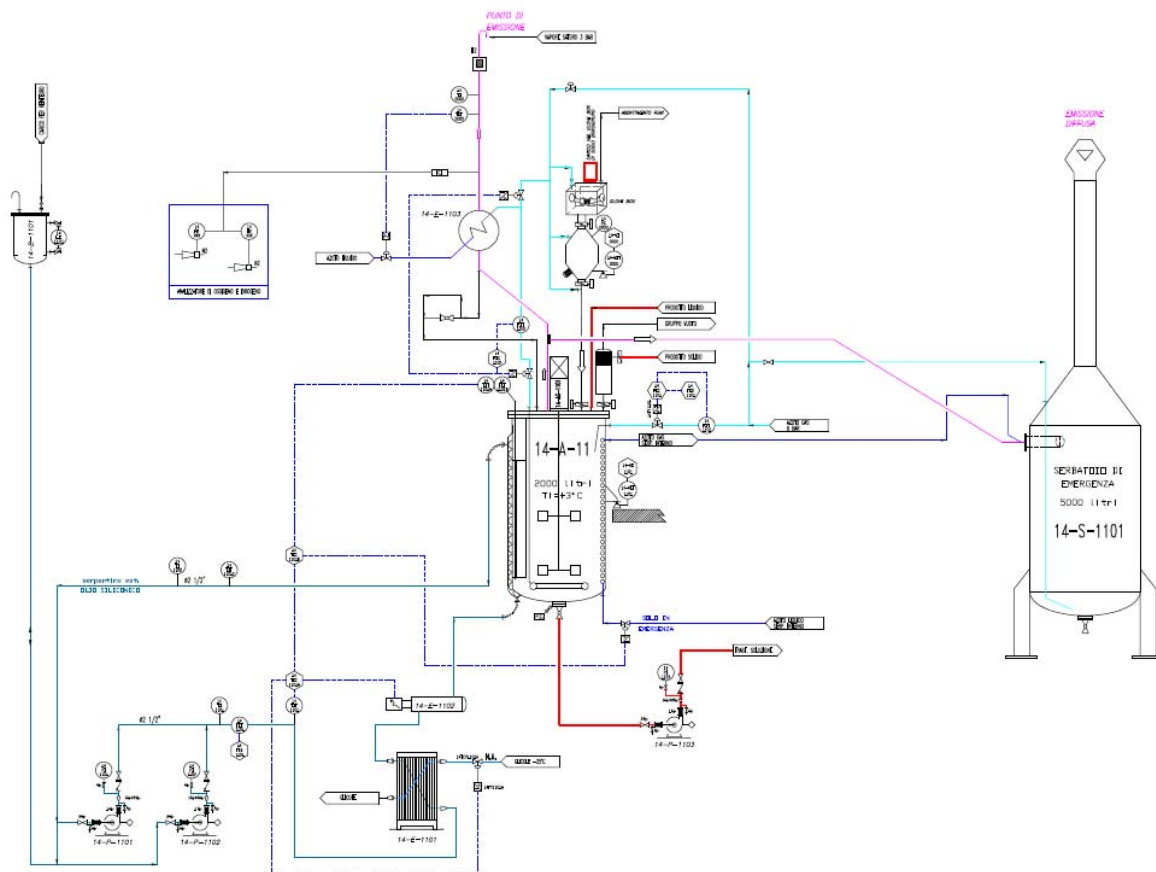


Figura 3. Schema rappresentante i vari loops di regolazione

Il sistema di sfiato è inoltre dotato di una serie di analizzatori (di ossigeno e di idrogeno) che segnalano concentrazioni anomale di questi 2 componenti rispetto a quanto atteso dal processo in ogni singola fase. Ad esempio la presenza dell'ossigeno è tollerata soltanto all'inizio del processo quando non è ancora terminata la fase di inertizzazione, che precede il carico dell'alcool. Completa la dotazione della condotta di sfiato un rompifiamma e un sistema di "taglio" con vapore posto nel punto

in cui la tubazione incontra l'aria dell'ambiente esterno all'edificio. Tale accorgimento consente una veloce miscelazione della corrente uscente (azoto e idrogeno, nella misura di circa il 5%) con l'aria (contenente, ovviamente, anche l'ossigeno). Questa misura non comporta nessun rischio di aggiunta di una potenziale fonte di innesco dell'idrogeno.

Il sistema di termostatazione (dimensionato con una potenzialità doppia rispetto a quella necessaria) è costituito da un circuito di olio silconico, (che mantiene una bassa viscosità anche a basse temperature) che fluisce in un semitubo che avvolge il reattore e consente, così, di raffreddarlo. L'elevata portata del circuito fa in modo che non vi sia un grande salto termico tra l'ingresso dell'olio silconico nella parte inferiore del semitubo e la sua uscita nella parte alta del reattore. Ciò garantisce, invece, un elevato e vantaggioso salto termico tra la camicia e l'interno del reattore. Il raffreddamento dell'olio silconico del circuito è ottenuto tramite uno scambiatore a piastre che, a sua volta, viene raffreddato da un sistema frigorifero funzionante con acqua e glicole avente una temperatura di -25°C . Un ulteriore scambiatore (funzionante a resistenze elettriche) assicura la regolazione della temperatura in caso di eccessivo e temporaneo raffreddamento da parte dello scambiatore a piastre.

La dotazione complessiva dell'impianto è molto superiore a quanto descritto in questa sede e comprende una serie di strumenti quali:

- 1) sonde di temperatura;
- 2) sonde di pressione;
- 3) misuratori di portata;
- 4) misuratori di livello.

Vale la pena menzionare un sistema di analisi tramite Infrarossi (IR), che consentirà di controllare l'effettivo svilupparsi della reazione chimica fino al suo completamento. Una rappresentazione dei loops di regolazione è mostrata in figura 3.

4.0 DISPOSITIVI PER AUMENTARE ULTERIORMENTE LA SICUREZZA

Alcune delle operazioni più meritevoli di attenzione nel processo in oggetto sono senz'altro quelle di carico dei prodotti solidi. In questi casi è importante che non venga a perdersi la "polmonazione" del reattore con azoto (cosa che succederebbe se si aprisse il boccaporto per effettuare il carico manuale). Infatti, si ricorda, che è presente nel reattore una soluzione alcolica infiammabile.

Al momento, quindi, di caricare il prodotto si utilizza un sistema che è in grado di aspirare, in corrente di azoto, la polvere dai fusti nei quali è contenuta, minimizzando le quantità di aria ambiente che passano in una piccola tramoggia a forma di tubo (figura 4), collocata tra l'isolatore e la testa del reattore. Grazie poi ad un sistema di valvole è possibile trasferire (a piccole dosi per volta) successivamente la polvere all'interno del reattore. In tal modo l'interno del reattore (contenente azoto) non è mai messo direttamente in contatto con l'ambiente di lavoro (contenente aria). Oltre agli indubbi vantaggi di igiene industriale (mancanza di polvere e vapori di solvente nell'ambiente di lavoro e riduzione della movimentazione manuale dei carichi) si hanno così anche notevoli benefici in termini di sicurezza mediante la netta separazione tra la parte interna del reattore e l'ambiente di lavoro.

Un altro dispositivo che contribuisce notevolmente ad aumentare la sicurezza del sistema è l'isolatore, che viene utilizzato per caricare nel reattore le necessarie quantità di boroidruro di sodio in granuli. L'isolatore (anche detto glove-box) (figura 5) è quell'apparecchiatura che confina un piccolo volume (attraverso il quale si opera per mezzo di appositi guanti) nel quale si svolgeranno le operazioni di dosaggio e alimentazione del reagente nella tramoggia intermedia che, finalmente, per caduta lo trasferisce nel reattore. Tale tramoggia si rende necessaria poiché l'isolatore non è un'apparecchiatura tale da potere sopportare anche la minima pressione (a causa della presenza, appunto, dei guanti e poiché è bene che esso sia mantenuto in lieve depressione rispetto all'ambiente di lavoro).

È prevista una serie di interblocchi per consentire di mantenere intatta la polmonazione con azoto nel reattore e, contemporaneamente di evitare che l'isolatore venga messo in pressione. Ciò avviene per mezzo di una serie di valvole e di pressostati (switch di pressione).

L'isolatore, infine, oltre a prevenire qualsiasi contatto tra l'operatore ed il reagente, consente anche di mantenere al suo interno un'atmosfera inerte (per la presenza di azoto) che evita qualsiasi problema legato all'esplosività della polvere ed al contatto del reagente con l'ossigeno e con l'umidità dell'aria.

Un ulteriore ruolo determinante del sistema “isolatore-tramoggia” (figura 5) per la sicurezza dell'intero impianto è costituito dall'interblocco che impedisce l'ulteriore alimentazione del reagente (NaBH_4) in caso di temperatura troppo elevata nel reattore oppure in caso di concentrazione anomala di idrogeno nello sfiato.

Le due illustrazioni che seguono rappresentano rispettivamente un sistema di carico del prodotto da ridurre ed un isolatore assistito da una piccola apparecchiatura intermedia posta al di sotto di esso.



Figura 4. sistema di carico del prodotto



Figura 5. Isolatore con tramoggia intermedia

Spostando, poi, l'attenzione alle varie ridondanze di sicurezza del sistema di termostatazione (oltre al suo sovradimensionamento di cui si è già detto) si indicano:

- 1) l'accumulo di fluido freddo (soluzione di glicole etilenico a -25°);
- 2) la serpentina di emergenza ad azoto liquido installata direttamente nel reattore (rappresentata nella parte destra dello schema);
- 3) le due pompe in parallelo (entrambe alimentate da corrente elettrica che può provenire da gruppo elettrogeno in caso di mancanza di alimentazione da rete).

Da notare che anche l'agitatore del reattore può essere alimentato da gruppo elettrogeno in quanto elemento fondamentale per un efficace scambio termico.

I materiali del sistema di termostatazione sono adatti ad evitare il problema dell'infragilimento degli acciai alle basse temperature (viene impiegato acciaio inossidabile con alte percentuali di nichel).

Il reattore è poi dotato di un ulteriore ingresso di azoto gassoso del tutto indipendente dal sistema di evaporazione dell'azoto liquido nel condensatore. Tale dispositivo assicura di potere alimentare azoto nel reattore anche in caso di anomalie e malfunzionamenti degli altri sistemi.

Particolare attenzione è stata infine riservata al sistema di sfiato di emergenza che, attraverso l'eventuale apertura del disco di rottura, conduce ad un serbatoio di blowdown che è sempre costantemente parzialmente allagato con acqua per consentire l'abbattimento di composti formati a seguito di reazioni runaway. Al serbatoio di emergenza, inoltre, si accede tramite un ingresso tangenziale che favorisce la separazione di eventuali trascinamenti liquidi dallo sfiato di emergenza. Il suddetto serbatoio è anch'esso polmonato con azoto per impedire la formazione di miscele potenzialmente esplosive in caso di trascinamento di alcool al suo interno.

5.0 PROCESSO INNOVATIVO IN CONTINUO

Per quanto riguarda, invece, la conduzione del processo di tipo “innovativo”, occorre dire che questo è ancora in fase di studio e di prove su scala “Pilota”. Esso prevede novità sia dal punto di vista strettamente chimico che dal punto di vista impiantistico.

Si riporta, in Fig. 6, uno schema semplificato del reattore a piastre che verrà utilizzato.

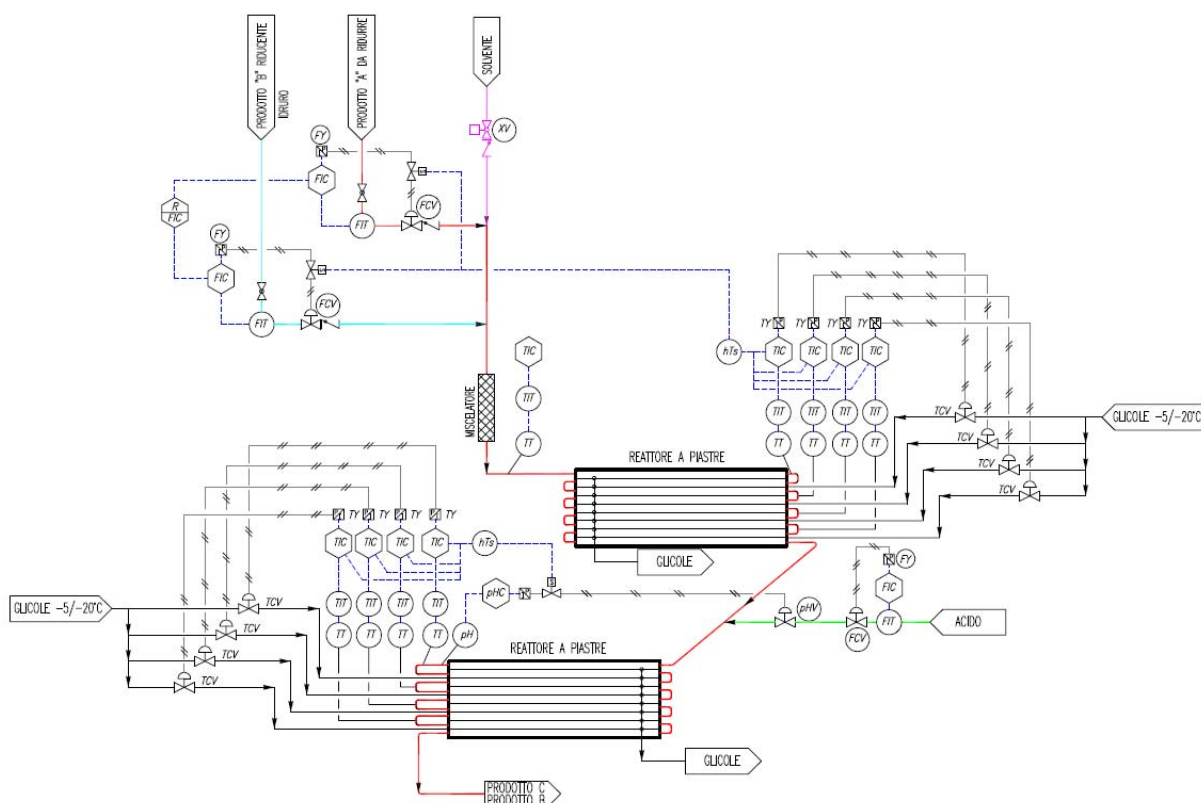


Fig. 6 schema semplificato del reattore a piastre

Innanzitutto si tratta di un processo condotto in maniera “continua” su un reattore “a piastre” (figura 7) di nuova concezione sviluppato dalla società Alfa Laval, leader del settore per la fornitura di apparecchiature chimiche e farmaceutiche. Il reattore ha una forma di parallelepipedo ed è formato dall’alternanza di camere “di reazione” e di camere “di raffreddamento”. L’alimentazione dei reagenti e l’uscita dei prodotti avvengono contemporaneamente, così come per il liquido di raffreddamento.

Sia la portata della corrente contenente il principio attivo da sottoporre a riduzione, che quella contenente l’agente riducente (idruro), sono misurate mediante strumenti “massici”. Il computer di processo provvede inoltre a far sì che il loro rapporto rimanga sempre costante.

Uno dei punti chiave di questa macchina innovativa risiede nel fatto che essa, ovviamente, non può gestire fluidi bifasici. Sono, quindi, impediti molte operazioni quali l’aggiunta di solidi, la cristallizzazione, la distillazione discontinua, la separazione di una fase gassosa dalla massa liquida. Anche per questo motivo, uno dei reagenti fondamentali (l’idruro), viene sostituito ed aggiunto in fase liquida. Tale composto è un idruro metallo organico, che viene fornito in fase liquida, già dissolto in un solvente.

Un ulteriore aspetto del processo “innovativo” risiede nel cambio di solvente che, a differenza dell’alcool (processo “classico”) non reagisce con l’idruro e non sviluppa, quindi, idrogeno. Ciò consente un risparmio derivante dalla minore quantità di idruro che viene impiegata, poiché esso reagisce solo con il prodotto da ridurre e non reagisce invece con il solvente. Deve, comunque essere garantito un eccesso di idruro (al massimo il 30% molare in più della quantità stechiometrica), mentre nel processo “classico” si dovrebbe aggiungere quasi il triplo della quantità stechiometrica. Il suddetto eccesso di idruro viene distrutto mediante l’aggiunta di un acido organico debole. Tale alimentazione avviene, per mezzo di una valvola di regolazione in una determinata sezione del reattore a piastre. L’aggiunta è misurata tramite un misuratore di portata massico ed ulteriormente controllata con la misurazione del pH stesso (vd. Fig. 6).

Plate Reactor



Figura 7. Reattore a piastre

6.0 VANTAGGI DEL PROCESSO CONTINUO

Volendo evidenziare i vantaggi, dal punto di vista della sicurezza, del processo continuo rispetto a quello tradizionale, si può dire che il maggiore beneficio deriva proprio dai diversi reagenti usati e dalle differenti quantità di materia messe in gioco dal processo innovativo.

Innanzitutto, uno dei reagenti fondamentali (l'idruro), viene sostituito ed aggiunto in fase liquida. Tale composto è un idruro metallo organico, che viene fornito in fase liquida, già dissolto in un solvente (viene così a mancare il problema di dovere aggiungere una polvere fortemente attiva al batch di reazione. Problema che, come si ricorderà, era stato risolto solo grazie all'impiego dell'isolatore).

Un altro punto fondamentale del processo "innovativo" risiede nel cambio di solvente che, a differenza dell'alcool (processo "classico") non reagisce con l'idruro e non sviluppa, quindi, idrogeno. Proprio nella mancanza di sviluppo di idrogeno risiede uno dei vantaggi maggiori del processo innovativo, che ha un grande impatto sulla sicurezza. Si ricorderà, infatti, quali e quanti accorgimenti, nel processo tradizionale, si sono dovuti adottare proprio per gestire in sicurezza l'allontanamento dell'idrogeno sviluppatosi.

In sostanza però, è sulle diverse quantità di massa presenti istantaneamente nel reattore che si trae il maggiore vantaggio dal punto di vista della sicurezza. Infatti, mentre nel processo batch "classico" dovevo avere una quantità di massa vicina o superiore alla tonnellata di massa reagente (vd. Tabella 1), qui nel processo innovativo mi trovo solo pochi litri di prodotto all'interno del reattore e questo si traduce in qualche decina di chilogrammi da dovere gestire. Quanto detto, soprattutto, implica il fatto di non avere un potenziale accumulo di calore nel caso (come questo) di reazione esotermica.

Come già accennato al paragrafo precedente, l'alimentazione della soluzione contenente il prodotto da ridurre viene monitorata e regolata in continuo attraverso un misuratore di portata massica, così come per la soluzione contenente l'idruro.

Il computer di processo controlla il corretto rapporto tra la soluzione del prodotto da ridurre e tra la soluzione dell'idruro; nel caso in cui tale rapporto si discosti dal valore impostato, il computer stesso interviene bloccando l'immissione delle due soluzioni e introducendo una adeguata quantità di solvente in grado di diluire le correnti entranti e di pulire il reattore, raccogliendo il tutto in un apposito serbatoio.

Per quanto concerne il controllo della temperatura di reazione, essa verrà controllata in continuo per ogni singola sezione come evidenziato nello schema di processo (fig. 6).

Nello schema del reattore a piastre si vede come una serie di loops di regolazione modifichi l'afflusso della soluzione di acqua e glicole (avente temperatura di circa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) nelle piastre di raffreddamento per mezzo di apposite valvole di regolazione, che ricevono l'input da sensori di temperatura collocati sulle tubazioni curvilinee, che portano il fluido di processo da una piastra a quella successiva.

Questa speciale configurazione del reattore e la possibilità di lavorare in continuo danno molte possibilità aggiuntive di misurare la temperatura rispetto al processo tradizionale "batch".

Il calore sviluppato dalla reazione è proporzionale alla velocità di essa, che a sua volta dipende da diversi fattori, ma principalmente dalla concentrazione dei reagenti, la quale varia durante il percorso attraverso il reattore (cioè nelle varie e successive piastre).

Dal momento che in questo caso la velocità di reazione è fortemente dipendente dalla temperatura, è necessario controllare in modo rigoroso tale parametro; anche un piccolo innalzamento termico può generare un elevato incremento della velocità di reazione.

La struttura a piastre del reattore continuo proposto dalla Alfa-Laval consente, quindi, di potere monitorare in maniera più rapida gli eventuali innalzamenti di temperatura e, qualora questi fossero considerati eccessivi, sarà possibile interrompere immediatamente il flusso di entrambi i reagenti e la loro sostituzione con il solvente (che non reagisce). Come misura aggiuntiva, è poi possibile deviare l'uscita in un tank di "blow down" dove sarà possibile raffreddare il liquido fuori specifica.

Infine, la già citata forma di parallelepipedo e l'alternanza di camere "di reazione" e di camere "di raffreddamento", permette una migliore efficienza di raffreddamento (fondamentale per questa reazione) grazie alle ridotte quantità di fluido di reazione compreso all'interno di una camera e grazie al fatto che si può alimentare liquido refrigerante "fresco" in molti punti del reattore a piastre (cosa che invece non è agevole – se non impossibile - in un reattore cilindrico classico).

7.0 CONCLUSIONI

In conclusione si nota come sia possibile condurre il processo in sicurezza, sia nella versione "classica" che in quella "innovativa", malgrado le difficoltà intrinseche nel processo stesso, quali l'esotermia, lo sviluppo di idrogeno e la necessità di operare a temperature basse. Possibilmente si cercherà di preferire la soluzione del processo "continuo" i cui vantaggi, rispetto alla via "classica" batch, sono stati evidenziati al paragrafo precedente.

RIFERIMENTI

- [1]. Decreto legislativo del governo del 17 agosto 1999, n. 334, Attuazione della direttiva 96/82/CE relativa al controllo dei pericoli di incendi rilevanti connessi con determinate sostanze pericolose (pubblicato sul Supplemento Ordinario n. 177 alla Gazzetta Ufficiale n. 228 del 28 settembre 1999).
- [2]. Nolan, P.F., Barton, J.A., J. Haz. Material, 14, 233, 1987.
- [3]. Cardillo, P., Incidenti in Ambiente Chimico – Studio e valutazione delle reazioni fuggitive, 1998, SSC, Milano.
- [4]. Reid, R.C., Prausnitz, J.M., Sherwood T.K., "The properties of gases and liquids, third edition", 1977, McGraw-Hill Book Company, New York.
- [5]. IChemE, "Chemical Reaction Hazards – a guide to safety", Ed J Barton and R Rogers, 2a edizione 1998.

- [6]. "Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards", 5a edizione, Ed. Urban, Butterworth Heinemann, 1995.
- [7]. National Fire Protection Association "Manual of Hazardous Chemical Reactions", 4a edizione, 1971.
- [8]. Gygax, G., "Chemical Reaction Engineering for Safety", Chem. Eng. Sci., 43 (8), 1988, 2147.