การสกัดแยกและนำกลับราซิมิกแอมโลดิปีนด้วยเยื่อแผ่นเหลวที่พยุงด้วยเส้นใยกลวง

นายนิติ สันแสนดี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

EXTRACTION AND RECOVERY OF RACEMIC AMLODIPINE VIA HOLLOW FIBER SUPPORTED LIQUID MEMBRANE

Mr. Niti Sunsandee

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Doctor of Engineering Program in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

Faculty of Engineering

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Thesis Title	EXTRACTION AND RECOVERY OF RACEMIC AMLODIPINE VIA HOLLOW FIBER SUPPORTED LIQUID MEMBRANE
By	Mr. Niti Sunsandee
Field of Study	Chemical Engineering
Thesis Advisor	Associate Professor Ura Panchareon, D.Eng.Sc.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Natchanun Leepipatpiboon, Dr.rer.nat.

Accepted by the Faculty of Engineering, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

.....Dean of the Faculty of Engineering

(Associate Professor Boonsom Lerdhirunwong, Dr.Ing.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman

(Associate Professor Tharathon Mongkhonsi, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Ura Panchareon, D.Eng.Sc.)

.....Thesis Co-advisor

(Assistant Professor Natchanun Leepipatpiboon, Dr.rer.nat.)

.....Examiner

(Assistant Professor Varong Pavarajarn, Ph.D.)

.....Examiner

(Assistant Professor Soorathep Kheawhom, Ph.D.)

.....External Examiner

(Associate Professor Anchaleeporn Waritswat Lothongkum, D.Eng.)

นิติ สันแสนดี : การสกัดแยกและนำกลับราซิมิกแอมโลดิปีนด้วยเยื่อแผ่นเหลวที่พยุงด้วยเส้นใยกลวง. (EXTRACTION AND RECOVERY OF RACEMIC AMLODIPINE VIA HOLLOW FIBER SUPPORTED LIQUID MEMBRANE) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ.ดร. อุรา ปานเจริญ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ผศ.ดร. ณัฐชนัญ ลีพิพัฒน์ไพบูลย์, 257 หน้า.

งานวิจัยนี้ศึกษาการสกัดและนำกลับราซิมิกแอมโลดิปีนจากสารละลายป้อนซึ่งคือน้ำเสียจากกระบวนการสังเคราะห์ทางเคมีของอุตสาหกรรมเภสัชกรรมด้วยเยื่อแผ่นเหลวที่พยุงด้วยเส้นใยกลวง (HFSLM) ปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ ความเป็นกรด-เบส และความเข้มข้นของราซิมิกแอมโลดิปีนในสายละลายป้อน ชนิดของสารสกัด (สารสกัดที่เป็นไครัล (+)-DBTA สารสกัดที่ไม่เป็นไครัล D2EHPA และสารสกัดแบบเสริมฤทธิ์ระหว่าง (+)-DBTA และ D2EHPA) ความเข้มข้นของสารสกัด ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ ชนิดและความเข้มข้นของสารละลายนำกลับ (กรดเบนซีนซัลโฟนิก และเบต้า-ไซโคลเดกซ์ทริน) และอัตราการไหลของสารละลายป้อนและสารละลายนำกลับ กำหนดการไหลของสารละลายป้อนและสารละลายนำกลับแบบสวนทางกันที่อัตราการไหลเท่ากัน จากผลการทดลองพบว่าเมื่อใช้สารสกัดแบบเสริมฤทธิ์ (+)- DBTA 4 mM กับ D2EHPA 4 mM ที่อัตราส่วน 1 ต่อ 1 (v/v) ละลายใน 1-decanol ค่าความเป็นกรด-เบสของสารละลายป้อนเท่ากับ 5 โดยใช้เบต้า-ไซโคลเดกซ์ทรินเป็นสารละลายนำกลับ และอัตราการไหลของสารละลายป้อนและสารละลายนำกลับเท่ากับ 100 มล./นาที สามารถสกัดเอส-แอมโลดิปีนแบบคัดเลือกและนำกลับได้สูงสุดที่ร้อยละ 84 และ 80 ตามลำดับ ความบริสุทธิ์ของเอส-แอมโลดิปีนที่ได้ในเทอมของ enantiomeric excess (% e.e.) เท่ากับ 70% สัมประสิทธิ์การถ่ายเทมวลในสารละลายป้อน (k_f) และในเยื่อแผ่นเหลว (k_m) ที่คำนวณได้เท่ากับ 4.87×10^{-2} และ 2.89×10^{-2} ซม./วินาที ตามลำดับ กล่าวได้ว่าการแพร่ของสารประกอบเชิงซ้อนของเอส-แอมโลดิปีนผ่านเยื่อแผ่นเหลวเป็นขั้นตอนที่ควบคุมอัตราการถ่ายเทมวล (mass-transfer controlling step) และเมื่อศึกษาผลของอุณหภูมิต่อการสกัดได้ค่าพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการสกัดเอส-แอมโลดิปีน 71.10 กิโลจูล/โมล ซึ่งสูงกว่า 40 กิโลจูล/โมล แสดงว่าการสกัดและนำกลับเอส-แอมโลดิปีนผ่าน HFSLM ถูกควบคุมโดยปฏิกิริยาการสกัด (chemical reaction controlled process) นอกจากนี้สามารถใช้แบบจำลองการถ่ายเทมวลคำนวณความเข้มข้นของเอส-แอมโลดิปีนในสารละลายป้อนที่ผ่านการสกัด พบว่ามีความคลาดเคลื่อนกับผลการทดลองเพียง 2%

ภาควิชา วิศวกรรมเคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา 2555 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

5271812521 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING
KEYWORDS : AMLODIPINE / EXTRACTION / RECOVERY / SELECTIVE SEPARATION / HOLLOW FIBER SUPPORTED LIQUID MEMBRANE

NITI SUNSANDEE : EXTRACTION AND RECOVERY OF RACEMIC AMLODIPINE VIA HOLLOW FIBER SUPPORTED LIQUID MEMBRANE. ADVISOR : ASSOC. PROF. URA PANCHAREON, D.Eng.Sc., CO-ADVISOR : ASST. PROF. NATCHANUN LEEPIPATPIBOON, Dr.rer.nat., 257 pp.

The extraction and recovery of racemic amlodipine from chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater as a feed solution via a hollow fiber supported liquid membrane (HFSLM) was studied. The pH and concentration of racemic amlodipine in the feed solution, types of extractants (chiral (+)-DBTA, achiral extractants D2EHPA and the synergistic extractant of (+)-DBTA and D2EHPA), concentrations of the extractants, types of the organic solvents, types and concentrations of the stripping solutions (benzenesulfonic acid and β-cyclodextrin), and the flow rates of feed and stripping solutions were investigated. The feed and stripping solutions at equal flow rates flowed counter-currently in a batch operation. By using the synergistic extraction of chiral-to-achiral mixture (4 mM (+)-DBTA and 4 mM D2EHPA) at equal volumes of 1:1 dissolved in 1-decanol, the feed solution of pH 5.0, β-cyclodextrin as the stripping solution and equal flow rates of feed and stripping solutions of 100 ml/min, it was exhibited that the highest percentages of extraction and stripping were 84 and 80%, respectively, and the enantiomeric excess (% e.e.) of (*S*)-amlodipine of approximately 70% was observed. The aqueous-phase mass-transfer coefficient (k_f) in the feed solution and the organic-phase mass-transfer coefficient (k_m) in liquid membrane were 4.87×10^{-2} and 2.89×10^{-2} cm/s, respectively, indicating that the diffusion of (*S*)-amlodipine complex through the liquid membrane was the mass-transfer controlling step. According to the investigation of the effect of temperature on the extraction of racemic amlodipine, the activation energy (E_a) of the (*S*)-amlodipine extraction reaction was found to be 71.10 kJ/mol. In particular, the E_a greater than 40 kJ/mol indicating that the extraction and recovery of (*S*)-amlodipine through the HFSLM were controlled by the chemical reaction. Furthermore, by using a mathematical model, the concentration of (*S*)-amlodipine in the feed solution with time can be estimated. The modeled values were found to be in good agreement with the experimental results with the average deviation of approximately 2 %.

Department : Chemical Engineering Student's Signature .....
Field of Study : Chemical Engineering Advisor's Signature .....
Academic Year : 2012 Co-advisor's Signature .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would never have been able to finish my doctoral dissertation without the help and support of my thesis advisor, Associate Professor Dr. Ura Panchareon. He has given me his valuable advice, continual guidance, kindness, and understanding throughout my graduate study period. His scientific open-mindedness encouraged me to successfully complete this unique research. The good advice, support and friendship of my thesis co-advisor, Assistant Professor Dr. Natchanun Leepipatpiboon has been invaluable on both an academic and a personal level, for which I am extremely grateful. She gave me the opportunity of doing research, willingness support, suggestions, and encouragement during my doctoral program.

This thesis would not have been possible without the help, support and patience of my thesis committee, Associate Professor Dr. Tharathon Mongkhonsi, Assistant Professor Dr. Varong Pavarajarn, Assistant Professor Dr. Soorathep Kheawhom and Associate Professor Dr. Anchaleeporn Waritswat Lothongkum. Their suggestion and discussion made this thesis more complete.

I wish to acknowledge the Chulalongkorn University: Dutsadi Phiphat Scholarship for financial support. I wish to express my gratitude to the Separation Laboratory, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University, for chemicals and apparatus support and the Government Pharmaceutical Organization, for kindly supply of active pharmaceutical ingredients and all analysis instruments.

Furthermore, I would like to express my deep gratitude to Professor D.Sc. Milan Hronec, for the opportunity to work with his group. Moreover, I would like to thank him for his valuable suggestions, carefulness, and support as well as his taking care of me during my stay in the Slovak Republic. I would like to extend special thanks to my friends, Tomáš Soták, Tomáš Schmidt and all members of the Faculty of Chemical and Food Technology for their kindness in every possible ways for the 7 months of my visit and study at the Slovak Republic.

Finally, I am eternally grateful to my family for the unconditional loves, encouragement, understanding, and support through to the end. Also, I am deeply grateful to all of my friends for their encouragement and kindness.

CONTENTS

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE PAGE

FIGURE **PAGE**

FIGURES **PAGE**

FIGURES **PAGE**

FIGURES **PAGE**

FIGURES **PAGE**

LIST OF ABBREVIATIONS

A	effective area of hollow fiber (cm^2)
A, B, C	constant parameters in the correlated modified Apelblat model
$A.D.$	absolute relative deviation (%)
$A.A.D.$	average absolute relative deviation (%)
C	concentration (mmol/L)
c	calculated result
D	density of solvent (g/mL)
D_R	distribution ratio of (*R*)-amlodipine (-)
D_S	distribution ratio of (*S*)-amlodipine (-)
e	experimental data
f	feed phase
$\Delta_m H'_a$	molar enthalpy of fusion (kJ/mol)
H	constant parameters in the correlated λH model
H.c.	λH model calculated result
i	inter phase
J	flux ($mol/cm^3/min$)
K_1	constant parameters in the empirical formula model
K_2	constant parameters in the empirical formula model
K_{ex}	extraction equilibrium (-)
k_f	aqueous feed mass-transfer coefficient (cm/s)
k_m	organic mass-transfer coefficient (cm/s)
L	length of the hollow fiber (cm)
m	membrane phase
mA.c.	modified Apelblat model calculated result
N	number of hollow fibers in the module (-)
P	permeability coefficient (cm/s)
P_m	membrane permeability (cm/s)
Q	volumetric flow rate (cm^3/s)
R^2	squared correlation coefficients of the regression
R_i	aqueous mass transfer resistance (s/cm)
R_m	organic membrane mass-transfer resistance (s/cm)
r_i	internal radius of the hollow fiber (cm)
r_m	log-mean radius of the hollow fiber (cm)

LIST OF ABBREVIATIONS

r_o	external radius of the hollow fiber (cm)
s	stripping phase
S	experimental solubility data (g/L)
t	time (min)
T	Temperature (K)
T_m	melting temperature (K)
V_f	volume of feed phase (cm^3)
x	mole fraction
0	initial concentration
(*S*)	(*S*)-amlodipine
(*R*)	(*R*)-amlodipine
τ	tortousity of membrane (-)
ε	porosity of membrane (-)
η	viscosity of the liquid membrane (kg/(s·m))
λ	constant parameters in the correlated λH model