

## Ionic exchange membranes in the pharmaceutical industry – Review

### *Membranas de troca iónica aplicáveis na indústria farmacêutica – Revisão*

Ana Morais <sup>1,2</sup>, Belen Batanero <sup>2</sup>, Patrícia Rijo <sup>1,3</sup> and Marisa Nicolai <sup>1</sup>

<sup>1</sup>CBIOS-Universidade Lusófona's Research Center for Biosciences & Health Technologies, Campo Grande 376, 1749–024 Lisboa, Portugal; <sup>2</sup>Universidad de Alcalá. Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica. Instituto de Investigación en Química “Andrés M. del Río” (IQAR) Campus Universitario. Fac. Farmacia, km 33,6 A2, 28805 Alcalá de Henares (Madrid) España; <sup>3</sup>Med.U LISBOA – Research Institute for Medicines—R&D Unit at Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal

\*corresponding author / autora para correspondência: marisa.nicolai@ulusofona.pt

---

#### Abstract

In line with the longer life expectancy, the pharmaceutical sector, responsible for the continuous development, production and supply of new drugs to cope with the population's healthcare, has been consistently growing. This scenario illustrates the use of some innovative technologies in industrial processes as the major contributing factor. Amongst these technologies, membrane separation technology stands out. This technique affords the filtration and separation of biological molecules at the nanoscale, resulting in a more expedited manufacturing process and a higher purified end product. Depending on the driving force applied, the separation process involves different approaches, feed stages, different pores' sizes or permeates. In the scope of membrane separation technology, electrodialysis (ED) uses an electrical potential difference as the driving force to separate ions based on their charge. In this sense, ion-exchange membranes are the most widely used separation materials in purifying systems as they have the advantage of partitioning species of different charges. The present study evaluates two ion-exchange membranes' aptitude as separators for ED filtration of some industrial chemical processes.

**Keywords:** Ionic-exchange membranes; separation technology; pharmaceutical industry wastewater treatment; electrodialysis

---

#### Resumo

O sector farmacêutico responsável pelo desenvolvimento e produção de medicamentos para fazer face aos cuidados de saúde, tem vindo a crescer paralelamente com o aumento da esperança de vida da população. Esta situação tem como principal fator de contribuição, a aplicação de algumas tecnologias inovadoras utilizadas em processos industriais. Entre estas, destaca-se a tecnologia de separação por membranas. Esta técnica envolve a filtração e separação de moléculas biológicas à escala nano, resultando num processo de fabrico mais expedito, bem como num produto mais puro. No âmbito desta tecnologia de separação, a eletrodialise (ED) utiliza uma diferença de potencial elétrico como força motriz para separar iões de acordo com a sua carga. Neste sentido, as membranas poliméricas de permuta iónica são os materiais de separação mais amplamente utilizados nos sistemas de purificação, uma vez que têm a vantagem de separar espécies de diferentes cargas coexistentes em solução aquosa. O presente estudo avalia a aptidão de duas membranas de permuta iónica como separadores para a filtragem de alguns produtos químicos industriais pelo sistema de ED.

**Palavras-chave:** Membranas de permuta iónica; tecnologia de separação; tratamento de águas residuais da indústria farmacêutica; eletrodialise

## Introduction

According to the National Institute on Aging, (1) the population's average life expectancy has increased significantly over the last hundred years. However, according to the globalisation phenomena associated with the changes from traditional diets to processed food products manufactured on a mass scale and new lifestyle habits, this rise has not been followed by healthy life expectancy.

Although the reliable healthcare provided by technological development in medical and pharmaceutical areas, some harmful unhealthy habits, sedentary lifestyle, and dietary shifts to weaker-nutrition fatty diets are some risk factors contributing to the emergence of some chronic health problems.

Alongside the technological development in medical healthcare, the pharmaceutical industry has been evolving both in more localised therapeutics and into a more complex molecular synthesis approach.

The pharmaceutical industry responsible for the research, manufacturing, and trade of medicines and other healthcare products aims to contend and overpass many of the population's health issues. Therefore, in acquiescence with the globalising and population average life expectancy, the pharmaceutical industry has been likely evolving persistently over the years.

Over time, the aforementioned pharmaceutical development has contributed to the current innovative technologies.

Environmental concerns and current legislation (2) have triggered the demand for high-efficiency industrial processes with concurrently reduced capital commitments, making membrane-based technologies one of the most widely used engineering in the pharmaceutical industry.

These technologies have provided valuable assistance in developing advanced products and great support from an economic point of view in the manufacturing procedure of such outputs.

## Introdução

De acordo com o Instituto Nacional do Envelhecimento (1), a esperança média de vida da população tem aumentado significativamente nos últimos cem anos. No entanto, os fenómenos de globalização associados às alterações nutricionais impostas pelas dietas com produtos alimentares transformados fabricados em massa, bem como aos novos hábitos de vida, este aumento não tem sido acompanhado por uma esperança de vida saudável.

Embora tenham aumentado os cuidados de saúde proporcionados pelo desenvolvimento tecnológico nas áreas médica e farmacêutica, alguns hábitos não saudáveis como o estilo de vida sedentário, e as alterações alimentares para dietas de elevado teor calórico e de baixo valor nutricional, são alguns dos fatores de risco que contribuem para o aparecimento de alguns problemas de saúde crónicos.

A par do desenvolvimento tecnológico na área da assistência médica, também a indústria farmacêutica tem vindo a evoluir quer a nível de terapias mais localizadas, quer numa abordagem que envolve sínteses moleculares mais complexas.

A indústria farmacêutica encarregue da investigação, fabrico e comercialização de medicamentos e outros produtos de saúde, tem como objetivo enfrentar e superar muitas das questões relacionadas com a saúde da população. Por conseguinte, em conformidade com a globalização e a esperança média de vida, é incontestável que a indústria farmacêutica tem vindo a evoluir persistentemente ao longo dos anos.

O referido desenvolvimento farmacêutico tem contribuído para o atual desenvolvimento de tecnologias inovadoras.

As preocupações ambientais e legislação em vigor (2) desencadearam a procura por processos industriais de elevada eficiência, com simultânea redução dos compromissos de capital envolvidos, fazendo das tecnologias de membrana, uma das engenharias mais utilizadas na indústria farmacêutica.

Estas tecnologias têm proporcionado um valioso auxílio no desenvolvimento de produtos de vanguarda, e um grande apoio do ponto de vista económico no processo de produção de tais produtos.

### *Membrane separation technology used in specific pharmaceutical sectors*

Membrane separation methodology is a barrier operation where the boundary is a semipermeable membrane that selectively allows some components to cross through the membrane while excluding others upon the action of a driving force.

Additionally, it grants some elements to penetrate more swiftly into the membrane than others, segregating those elements in the fluid (3).

The membrane partition procedure may be set into six different filtration systems, depending on the target goal: microfiltration (MF), ultrafiltration (UF), nanofiltration (NF), reverse osmosis (RO), pervaporation (PV), and electro dialysis (ED).

In the following work, the main focus will be on the electro dialysis separation technique. Wherein driving force behind the migration of ions across the membrane is a potential difference applied on both sides of the membrane.

The membrane-separation techniques are also widely used in medical devices like haemodialysis (“artificial kidney”), blood oxygenators (“artificial lung”), and other facilities for controlled drug delivery. However, the type of membranes employed in such systems is not under the scope of the present study.

### *Ionic exchange membranes*

The membrane that has gained a prominent place among technological innovations in large-scale chemical processes is the ionic exchange membrane (IEM) (4). These charged membranes are widely used, driving laboratory developments towards improved efficiency, especially nanofiltration and electro dialysis.

Generally, this kind of polymeric membrane is made of highly swellable cohesive gels (e.g., polystyrene) on a polymer backbone to which a charged functional group is attached.

Such polymeric structure is usually made by the polymerisation of functional monomers together with crosslinking agents.

### *Tecnologias de separação por membrana utilizadas em certos setores farmacêuticos*

O método de separação por membranas é uma operação que utiliza uma barreira de separação, nomeadamente uma membrana semipermeável, que mediante a ação de uma força impulsadora, permite a passagem seletiva de alguns componentes, excluindo os outros.

Além disso, este método assegura a passagem mais rápida de determinados elementos relativamente a outros, ajudando assim à segregação desses elementos no fluido original (3).

Dependendo do objetivo, este procedimento de separação pode ser organizado em seis sistemas de filtração diferentes: microfiltração (MF), ultrafiltração (UF), nanofiltração (NF), osmose inversa (RO), pervaporação (PV), eletrodialise (ED), e separação de gás.

No presente trabalho, o foco principal será a técnica de separação por eletrodialise, na qual a força motriz que impulsiona a migração de iões através da membrana é uma diferença potencial aplicada em ambos os lados da membrana.

Estas técnicas de separação por membrana são também amplamente utilizadas em diversos dispositivos médicos como na hemodiálise (“rim artificial”), oxigenadores de sangue (“pulmão artificial”) e equipamentos para a administração controlada de medicamentos. No entanto, o tipo de membranas utilizados em tais sistemas não serão desenvolvidos no âmbito do presente estudo.

### *Membranas de permuta iónica*

Um tipo de membrana que adquiriu destaque entre as inovações tecnológicas face aos processos químicos conduzidos em grande escala, é a membrana de permuta iónica (MPI) (4). Essas membranas carregadas são atualmente muito utilizadas e têm contribuído para a melhoria de projetos laboratoriais no sentido da sua maior eficiência.

Normalmente, estas membranas são constituídas por géis coesivos altamente expansíveis (p. ex. o poliestireno) sobre uma estrutura de base polimérica, à qual se encontra ligado um grupo funcional carregado.

Este tipo de estrutura é geralmente obtido através da polimerização de monómeros funcionais em conjunto com agentes de reticulação.

Ionic exchange membranes could be divided into four broad categories:

- Perfluorinated ionomers,
- Non-fluorinated hydrocarbons,
- Sulfonated polyarylenes, and
- Acid-base complexes.

These membranes can be labelled homogeneous (5) if the polymer framework already holds the functional sites to sustain the ion-exchange groups. Or else as heterogeneous (5) if charged groups are restrained in limited domains distributed through the membrane matrix.

In this last frame, two different polymers are involved: Beyond the structural matrix polymer, there is another ion-exchange resin, usually finely ground, which is used to carry the functional sites.

Compared to homogeneous IEM, heterogeneous IEM presents improved characteristics, such as higher chemical stability, superior mechanical properties, and relatively low production cost (5).

This type of polymeric structure with a functional group is often exploited as a selective barrier for specific ions and prevents the passage of other ions or molecules. Thus, the ideal IEMs are expected to be highly permselective and hold low electrical resistance (i.e., high conductivity) (5). Both parameters rely on the mobility of ions and other neutral species across membranes.

The ionic conductivity is closely related to the ability of membranes to transport ionic species, and selectivity is the ability of a membrane to separate ions.

Depending on the charge of the functional group in the polymer structure, the membrane may allow a favoured passage of cations or anions.

Therefore, IEM can be referred to as cation-exchange membranes when it carries negatively charged sulfonate groups ( $\text{SO}_3^{2-}$ ) and anion-exchange membranes when its polymer structure supports cationic groups such as quaternary ammonium ( $\text{NR}_4^+$ ).

The polymeric material of the IEMs must satisfy the requirements claimed for the separation ED process, such as:

- Good ionic conductivity,
- Improved chemical and thermal stability,
- Permeability for desired certain species.

As membranas de permuta iónica podem ser divididas de acordo com a sua estrutura polimérica:

- Ionómeros perfluorados,
- Hidrocarbonetos não fluorados,
- Poli-arílenos sulfonados, e
- Complexos de ácido-base.

Estas membranas podem ser definidas como homogéneas (5), se a estrutura polimérica já possuir locais contendo grupos funcionais onde decorrem as trocas iónicas, ou heterogéneas (5), se os grupos carregados estiverem retidos em domínios restritos distribuídos ao longo da matriz da membrana.

Neste último caso, encontram-se envolvidos dois diferentes tipos de polímeros, além do polímero de matriz estrutural, existe ainda outra resina permutadora de iões, que é utilizada para transportar os locais com os grupos funcionais.

Comparativamente à membrana homogénea, a MPI heterogénea apresenta características mais adequadas, tais como uma maior estabilidade química, propriedades mecânicas superiores, e custo de produção relativamente baixo (5).

Este tipo de polímero com um grupo funcional carregado é frequentemente utilizado como barreira seletiva de iões específicos. Deste modo, espera-se que as MPIs ideais sejam altamente permselectivas e com baixa resistência elétrica (i.e., elevada condutividade) (5). Ambos os parâmetros são estabelecidos pela mobilidade iónica e molecular ao atravessar as membranas.

A condutividade iónica está diretamente relacionada com a capacidade de transporte de espécies iónicas por parte das membranas, e a seletividade com a capacidade em separar iões.

Dependendo da carga do grupo funcional existente na estrutura da membrana utilizada, esta pode permitir a passagem preferencial de catiões ou aniões.

Assim, a MPI pode ser referida como membrana de troca catiónica quando contem grupos sulfonados de carga negativa ( $\text{SO}_3^{2-}$ ), e de troca aniónica quando a sua estrutura polimérica suporta grupos catiónicos como é o caso das aminas quaternárias ( $\text{NR}_4^+$ ).

O material das MPIs deve satisfazer os requisitos exigidos para o processo de separação eletrodialítica (ED), i.e., possuir:

- Boa condutividade iónica,
- Elevada estabilidade química e térmica,
- Permeabilidade para as espécies desejadas.

The role of the cationic exchange membrane (CEM) is to be selectively permeable to cations, preferably protons moving from the anode to the cathode. As most popular, the Nafion® N-117 membrane (DuPont, Wilmington, DE, USA) is a widely used CEM due to its high specificity toward protons and other small cations (6).

Nevertheless, this membrane material has limitations, including its weak mechanical strength and high cost, making it unsuitable for long-term studies. Therefore, its replacement with more resistant polymer materials and more moderate production cost is highly desirable.

Similarly, the anion-exchange membrane (AEM) is rather selective for the passage of anions, albeit from both compartments.

In addition, the alkaline environment enclosing AEM allows the selection of non-precious metals as the catalyst material for the evolution of hydrogen and oxygen during its use in water electrolysis.

In accordance, AEM is often used to produce green hydrogen by water electrolysis (7).

This kind of IEM is an essential component in microbial desalination systems, allowing the preferential passage of anions.

In ED, the ionic conductivity (8) characterises the ion transport rate and determines the ohmic losses in membranes during separation electro dialysis processes.

The permselectivity and conductivity of the membranes are, to some extent, in contrast to each other since the growth in moisture content of membranes resulting from their use in liquid separation promotes a simultaneous rise in conductivity and a decrease in the selectivity of transport processes.

Polymeric membranes must satisfy several criteria to intensify ED efficiency:

- High ionic conductivity to provide high currents with minimal resistive losses;
- Minimal or no electronic conductivity;
- Good mechanical strength and stability;
- Chemical and electrochemical stability under operating conditions;

A utilidade da membrana de permuta catiónica (MPC) é ser seletivamente permeável aos catiões, de preferência protões, que se deslocam do ânodo para o cátodo. Sendo a membrana Nafion® N-117 (DuPont, Wilmington, DE, EUA) a MPC mais popular frequente e largamente utilizada, devido à sua elevada especificidade em relação aos protões e outros pequenos catiões (6).

Contudo, esta membrana apresenta algumas limitações, como a sua fraca resistência mecânica e o seu elevado custo, tornando-a menos acessível para estudos de longa duração. Assim, a sua substituição por materiais mais resistentes e com custo de produção mais moderados é altamente desejável.

Do mesmo modo, a membrana de permuta de aniónica (MPA) é bastante seletiva para a passagem de aniões de qualquer um dos compartimentos.

Além disso, o ambiente alcalino que envolve a MPA permite a utilização de metais não preciosos como catalisadores para a evolução do hidrogénio e oxigénio durante a sua utilização no processo de eletrólise da água.

Sendo a MPA é frequentemente usada na produção de hidrogénio-verde por eletrólise da água (7).

Este tipo de MPI é um componente importante nos sistemas microbianos de dessalinização, permitindo a passagem preferencial de espécies aniónicas.

Nos processos de separação por eletrodialise, a condutividade iónica (8) caracteriza a intensidade do transporte iónico e determina as perdas óhmicas das membranas.

A permeabilidade seletiva e a condutividade das membranas encontram-se em posições contrárias, uma vez que o aumento do teor de humidade na estrutura das membranas, resultante da sua utilização durante a separação de líquidos, promove um aumento da condutividade, mas contribui simultaneamente para a diminuição da seletividade nos processos de transporte.

A eficiência de separação iónica pelas células de ED é elevada quando a membrana satisfaz os critérios:

- Condutividade iónica elevada, com vista a prover correntes elevadas e perdas resistivas mínimas;
- Condutividade eléctrica mínima ou inexistente;
- Boa resistência mecânica e estabilidade;
- Estabilidade química e eletroquímica nas condições de funcionamento;
- Nível de humidade adequada;

- Adequate moisture level;
- Extremely low fuel or oxidant permeability to maximise the Faraday efficiency of the electrochemical process (aka Coulomb or current efficiency);
- Cost-effectiveness.

From a competitive perspective, it is also necessary to ensure the membranes' properties employed during the pharmaceutical industry's separation methods to satisfy the low internal resistance, good separation, and adequate physical strength.

#### *High-performance, low-cost commercial ionic exchange membranes*

In the scope of another sector, the transport properties of two ionic exchange membranes were analysed in a study by Morais et al. (9)

Effectively, two commercially available ion-exchange membranes were investigated as laboratory-assembled fuel cells separators in the scope of the energy supply/source context: the cationic exchange membrane CMI-7000S and the anionic exchange membrane, AMI-7001S (both Membranes International Inc., Ringwood, NJ, USA).

Some electrochemical parameters were also collected.

In this work (9), the operation of IEMs as electrolysytic cell separators were assessed by analysing the performance of laboratory-made fuel cells (Pt, NaBH<sub>4</sub>/commercial membrane separator/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Pt).

Therefore, the anion- and cation-exchange membranes' performance was appraised by recording the electrochemical parameters in a PAR 273A potentiostat/galvanostat during the fuel cells' performance. Specifically, the fuel cell:

- Polarisation;
- Power density;
- Stability.

For a more comprehensive evaluation of the studied membranes, the collected data were then used to determine some other essential electrochemical parameters like the energy densities and specific capacities of the electrochemical system of the fuel cell.

- Baixa permeabilidade de espécies indesejáveis, de modo a maximizar a eficiência de Faraday do processo eletroquímico (eficiência de coulomb ou da corrente);
- Boa relação custo-eficiência.

Do ponto de vista industrial, é assim necessário chegar a um compromisso entre as características existentes, de modo a fazer cumprir os requisitos de baixa resistência interna, boa separação de espécies, bem como uma adequada resistência física das membranas utilizadas nos processos de separação industriais.

#### *Membranas de permuta iônica comerciais, com elevada eficiência, a baixo custo*

No âmbito de um outro sector e sob a pesquisa de Morais et al. (9), foram recolhidos alguns dados sobre as propriedades de transporte de duas membranas de permuta iônica.

Nesse trabalho foram investigadas duas membranas de troca iônica comercialmente disponíveis, usadas como separadores nas células de combustível no âmbito do fornecimento de energia: a membrana de troca catiónica CMI-7000S e a membrana de troca aniónica, AMI-7001S da Membranes International Inc., Ringwood, NJ, EUA.

De modo complementar foram recolhidos alguns parâmetros eletroquímicos importantes.

No trabalho de Morais et al., o desempenho das MPIs como separadores de células eletroquímicas foi avaliado através da análise do desempenho da célula de combustível preparada em laboratório (Pt, NaBH<sub>4</sub>/separador de membrana comercial/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Pt).

Com efeito, o funcionamento das membranas de permuta aniónica e catiónica foi avaliado através do registo de alguns parâmetros eletroquímicos pelo potenciostato/galvanostato PAR 273A, durante o funcionamento da célula de combustível, em particular a sua:

- Polarização;
- Densidade de potência alcançada;
- Estabilidade.

Tendo como objetivo uma avaliação mais abrangente das membranas analisadas, os dados recolhidos foram utilizados na determinação de outros parâmetros da célula, tais como as densidades energéticas e as capacidades específicas do sistema eletroquímico.

The evaluation of IEMs as separators of an electrochemical system (9) was made at room temperature. The membranes used to separate the acidic and alkaline chambers (the anolyte/ the catholyte compartments each of 75 cm<sup>3</sup>) hold an active area of ca. 30 cm<sup>2</sup>.

For the electrochemical parameter evaluation, a Pt electrode was used as both anode and cathode, and a saturated calomel reference electrode (SCE) to measure the anode/cathode overpotentials during the cell discharge.

#### *Electrolytes*

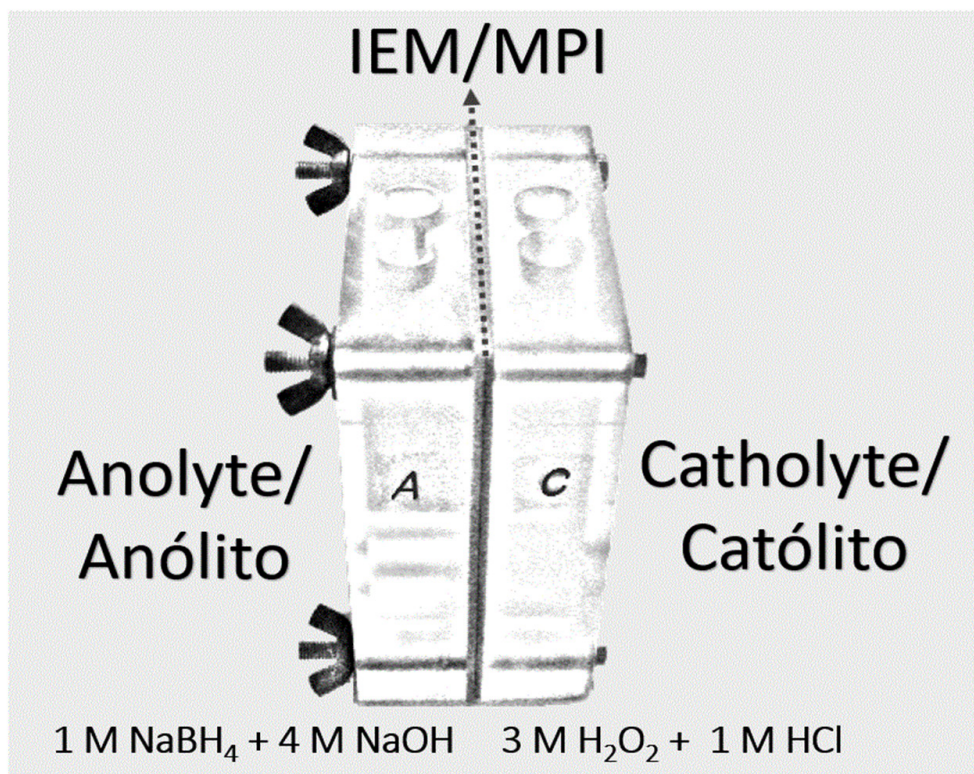
In the Morais *et al.* experiments (9), the assembled fuel cell (drawn in Figure 1) had highly opposing pH electrolyte solutions, making them very reactive, so the separating membranes must ensure their segregation. The anolyte solution consisted of 1 M NaBH<sub>4</sub> with 4 M NaOH (highly alkaline solution) and the catholyte on 3 M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> with 1 M HCl (considerably acid mixture).

A avaliação das MPIs como separadores do sistema eletroquímico (9) foi realizada à temperatura ambiente, usando uma membrana com uma área ativa de cerca de 30 cm<sup>2</sup> a separar os compartimentos das soluções ácida e alcalina (anólito/católito) de 75 cm<sup>3</sup>.

Para a avaliação dos parâmetros eletroquímicos, foram selecionados os elétrodos de Pt como ânodo e cátodo, e um elétrodo de referência de calomelano saturado (SCE) para medir o sobrepotencial do ânodo/cátodo durante a descarga da célula.

#### *Soluções eletrolíticas*

Nas experiências de Morais *et al.* (9), foi montada uma célula de combustível (representada na Figura 1) usando soluções eletrolíticas de pHs distintos, tornando-as muito reativas, pelo que as membranas deverão garantir o seu eficiente confinamento. Com efeito, a solução de anólito constou de 1 M NaBH<sub>4</sub> com 4 M NaOH (solução altamente alcalina), e o católito na solução de 3 M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> com 1 M HCl (mistura bastante ácida).



**Figure 1** - Drawing of the fuel cell assembled in the laboratory (9).

**Figura 1** - Esquema da célula de combustível montada em laboratório (9).

### *Pre-treatment of polymeric membranes*

Both polymeric membranes were activated by a pre-treated through dipping into deionised water for 24 h with water being changed twice during that period, followed by immersion in a solution of NaOH (4 M) for two hours.

### *Membranes' characterisation*

The morphology of the surface and cross-section of the membranes were analysed by field-emission gun scanning electron microscopy and revealed that both surfaces presented a certain degree of roughness, and their topography was clean of foreign material.

The cross-section observations revealed the presence of densely packed microfiber within the structure of both membranes, with the anionic membrane (AMI-7001S) showing additional filaments among the microfibers.

### *Working principle of IEMs in the ED separation process*

Electrodialysis is one of the most used electrically driven membrane separation processes among industrial synthesis (10). It involves an electrochemical membrane process, which conveys the pertinent ions through perm-selective membranes under the effect of a direct electric current field (drawn in Figure 2).

Three types of selective membranes may assist the electrolysytic separation process: cation-exchange, anion-exchange, and bipolar membranes.

Ionic exchange membranes operate according to the principle of Donnan exclusion (11), i.e., only allowing the transference of oppositely charged ions. Conversely, the transfer of ions of the same charge as the immobilised ionic group at the membranes' surface is mostly blocked (Figure 2).

The ions that compose an aqueous solution may be carried across the boundary layer (12) of an ionic exchange membrane under three routes of mass transport: diffusion, migration, or convection.

### *Pré-tratamento das membranas poliméricas*

Ambas as membranas foram ativadas mediante um pré-tratamento por imersão em água desionizada durante 24 h, tendo esta água sido mudada duas vezes durante esse período, seguido de imersão numa solução 4 M NaOH, durante duas horas.

### *Caracterização de membranas*

A morfologia da superfície e a secção transversal das membranas foram analisadas através da microscopia eletrónica de varrimento de emissão de campo, revelando que ambas as superfícies apresentavam um certo grau de rugosidade e a sua topografia se encontrava limpa de qualquer material estranho.

A observação da secção transversal revelou a presença de microfibras densamente compactadas dentro da estrutura de ambas as membranas, com a membrana aniónica (AMI-7001S) a exibir filamentos adicionais entre as microfibras.

### *Princípio de funcionamento das MPIs no processo de separação por ED*

A eletrodialise é um das técnicas, eletricamente orientada, mais utilizadas para a separação em processos de síntese industrial (10). Esta envolve um processo eletroquímico de separação por membrana, no qual são transportados os iões pertinentes através de uma membrana permselectiva quando se encontra sob o efeito de um campo corrente eléctrica direto (Figura 2).

Existem três tipos de membranas seletivas que podem auxiliar no processo de separação eletrodialítica: as membranas de permuta catiónica, de permuta aniónica e bipolares.

As membranas de troca iónica funcionam de acordo com o princípio de exclusão de Donnan (11), o qual estabelece apenas a passagem de iões com carga contrária. Sendo, a transferência de iões com carga igual à do grupo iónico imobilizado à superfície das membranas, na sua maioria bloqueada (Figura 2).

Com efeito, os iões que compõem uma solução aquosa podem ser transportados através da camada limite da membrana (12) de permuta iónica sob três modos de transporte de massa: por difusão, migração ou convecção.



Nevertheless, when a bulk solution is under unforced flow, gravitational or electroconvection forces provide the ions from the bulk solution towards the surface of the IEM through a boundary layer there formed (12).

When the boundary layer is formed on an AEM, convection converts to migration and diffusion and is responsible for the electric current transport. When it is over a CEM, the convection only converts to migration and carries an electric current (12).

While the anodic and cathodic reactions occur in each EC cell chamber, the electric field is build-up, thereby gathering the resulting ions at the surface of the ion-exchange membrane used as a separator. Such a situation fosters the ions' transference by migration.

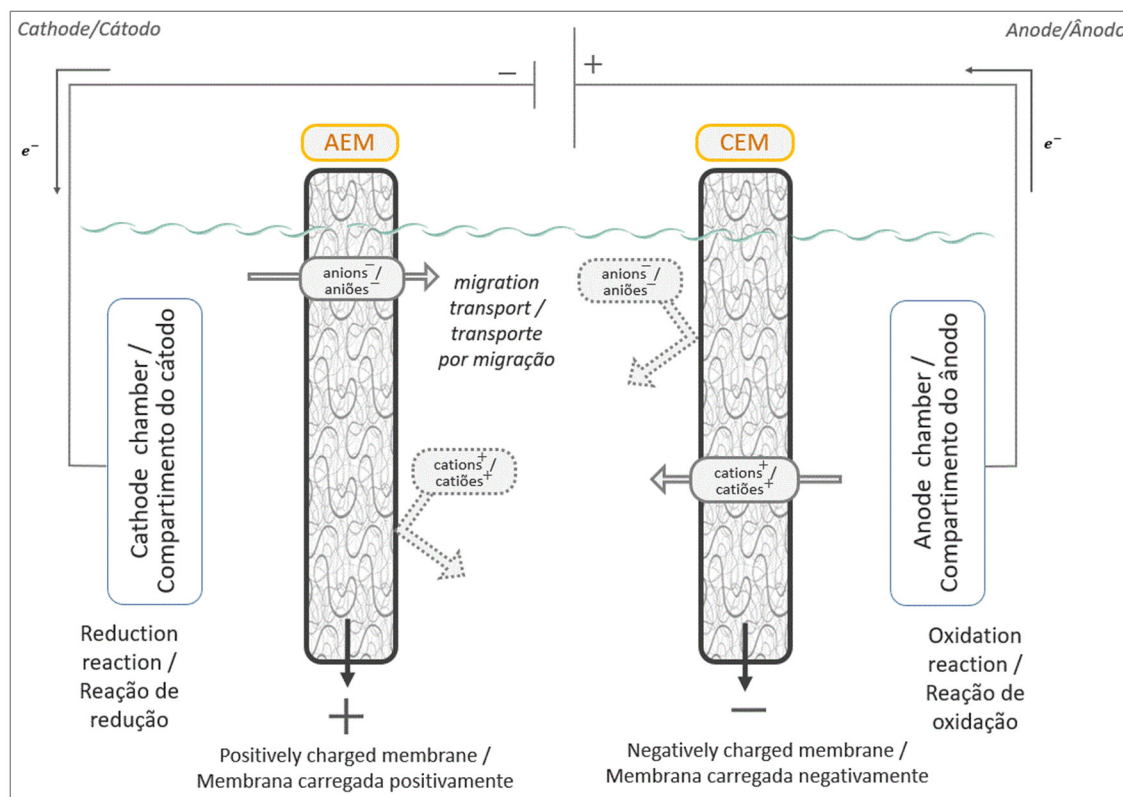
Therefore, it is possible to conclude that migration is the main mass transport approach for the ions to be segregated under an ED system.

Numa solução de caudal não forçado, são as forças gravitacionais ou de electroconvecção que impelem os iões do interior da solução em direção à superfície da membrana através da camada limite formada nessa superfície (12).

Quando a camada limite é formada sobre uma membrana de permuta aniónica, a convecção converte-se em migração e difusão e transporta uma corrente elétrica. Quando esta é formada sobre uma membrana de permuta catiónica, a convecção converte-se somente em migração e é igualmente responsável pelo transporte da corrente elétrica (12).

À medida que as reações anódicas e catódicas ocorrem em cada um dos compartimentos da célula eletroquímica, o campo elétrico vai aumentando e deste modo acumulando os iões resultantes na superfície da membrana de troca iónica usada como separador. Tal situação fomenta a transferência de iões por migração.

Assim, é possível concluir que a migração constitui a principal abordagem de transporte em massa dos iões a serem segregados num sistema ED.



**Figure 2** - Schematic diagram of the significant migrative fluxes crossing an anion (AEM) and a cation (CEM) exchange membrane when under an electrochemical system (11).

**Figura 2** - Diagrama esquemático dos fluxos migratórios significativos que atravessam uma membrana de troca aniónica (AEM) e catiónica (CEM), quando sob um sistema eletrodialítico (11).

Nevertheless, some diffusional crossover of neutral species through a membrane occurs to a certain extent (especially through the AEM) and occurs due to the concentration gradient between the anode and the cathode compartments.

The CEM is embedded with functional groups (FGs) of negative charge; therefore, it essentially attracts positive charges, and the other way around occurs in the AEM. Especially in strong acid cationic exchange membrane (as CMI-7000S with  $\text{HSO}_3$  as FG), the repulsive force between the ion-exchange functional groups ( $\text{SO}_3^-$ ) and the co-ions ( $\text{OH}^-$ , ions with the same charge as the functional group of IEM) is relatively high.

In this case, the water dissociation reaction is restrained, and the charge balance is made by ionic migration through the polymeric membrane (12).

Some point after the ionic transference, the concentration gradient becomes relatively high; therefore, the diffusion crossover of some neutral species like the NaOH, HCl, or organic compounds also takes place to a certain extent, aiming the system to reach an equilibrium state.

Conversely, in the strong base anionic exchange membrane (AMI-7001S with quaternary ammonium as FG), the repulsive forces between those ion-exchange group species ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$ ) and the co-ions ( $\text{H}^+$ ) are relatively low. As a result, the water molecular dissociation is not suppressed.

In the case of the analysed electrochemical fuel cell system (9), where a highly strong acid and base were used as electrolytes, the charge transfer relied on the type of membrane used as a separator:

1. In the case of AMI-7001S,  $\text{OH}^-$  and  $\text{Cl}^-$  anions migrate from the cathodic to the anodic compartment to keep the cell charge balance;
2. Conversely,  $\text{Na}^+$  cations cross through the CMI-7000S in the cathode direction, keeping the charge balance (almost no  $\text{H}^+$  in the solution because the dissociation of  $\text{H}_2\text{O}_2$  is inhibited).

Although AMI-7001S and CMI-7000S are charge selective membranes, which allow the preferential passage of oppositely charged species, there is a limit to an ion migration toward the oppositely charged compartment whenever both IEMs are used as separators (dashed arrows depicted in Figure 2).

No entanto, ocorre até certo, algum cruzamento difusional de espécies neutras através de uma membrana (através da membrana de permuta dos aniões) sobretudo devido ao gradiente de concentração que se forma entre os compartimentos anódico e catódico.

A MPC, que apresenta grupos funcionais (FGs) de carga negativa, atrai essencialmente espécies de carga positiva, o contrário relativamente ao que ocorre com a MPA. Particularmente na MPC, cujo grupo funcional é um ácido forte (como é o caso de CMI-7000S), a força repulsiva entre os grupos funcionais de permuta iônica ( $\text{SO}_3^-$ ) e os co-íões existentes em solução ( $\text{OH}^-$ , íões com a mesma carga que o grupo funcional da MPI) é bastante elevada.

Neste caso, a reação de dissociação da água encontra-se restringida e o balanço da carga é feito pela migração iônica que ocorre através da membrana polimérica (12).

Após a transferência iônica, o gradiente de concentração torna-se bastante elevado e, por conseguinte, o transporte por difusão de algumas espécies neutras, como é o caso de NaOH, HCl ou outros compostos orgânicos, irão também ocorrer, visando assim alcançar o estado de equilíbrio do sistema.

De modo recíproco na membrana de permuta aniônica, cujo FG é uma base forte (AMI-7001S com uma amina quaternária como FG), as forças repulsivas entre essas espécies ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$ ) e os co-íões ( $\text{H}^+$ ) em solução, são relativamente baixas e deste modo a dissociação da água já não é suprimida, podendo ocorrer mais facilmente.

No caso do sistema eletroquímico de células combustíveis (9), onde um ácido e uma base extremamente fortes foram utilizados como eletrólitos, a transferência de carga baseou-se no tipo de membrana utilizada como separador:

1. No caso de AMI-7001S, os aniões  $\text{OH}^-$  e  $\text{Cl}^-$  migram do compartimento catódico para o anódico de modo manter o equilíbrio da carga celular;
2. De modo inverso, os catiões  $\text{Na}^+$  atravessam o CMI-7000S no sentido catódico, mantendo o equilíbrio da carga (no entanto neste caso dada a inibição da dissociação da molécula de  $\text{H}_2\text{O}_2$  quase não há  $\text{H}^+$  em solução).

Embora AMI-7001S e CMI-7000S sejam membranas seletivas de carga que permitem a passagem preferencial de espécies com carga oposta, existe um limite quanto à migração de íões para o compartimento de carga oposta, sempre que são utilizadas ambas as MPIs como separadores (setas tracejadas representadas na Figura 2).

**Table 1** - Main properties of the two studied membrane separators investigated by Morais et al. (9).  
**Tabela 1** - Principais propriedades das duas membranas de separação analisadas por Morais et al. (9).

	AMX	CMX
Membrane type / Tipo de membrana	Homogeneous strong base anion exchange membrane / Membrana heterogénea de troca aniónica de base forte	Homogeneous strong acid cation exchange membrane / Membrana heterogénea de troca catiónica de ácidos fortes
Functional group / Grupos funcionais	Quaternary ammonium / Amina quaternária	Sulfonic acid/ Ácido sulfónico
Thickness / Espessura (mm)	0.17	0.14
Electrical resistance in 0.5 M NaCl / Resistência elétrica ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	2.4	3.0
Permselectivity / Permselectividade (0.1 mol KCl $\text{kg}^{-1}$ / 0.5 mol KCl $\text{kg}^{-1}$ )	98 <sup>a</sup>	98 <sup>a</sup>
Ion exchange capacity / Capacidade de troca iónica ( $\text{meq.g}^{-1}$ )	1.4-1.7	1.5-1.8
Mullen burst strength test / Teste de resistência à rutura de Mullen (MPa)	$\geq 0.25$	$\geq 0.40$
Thermal stability / Estabilidade térmica ( $^{\circ}\text{C}$ )	40	

### Thickness

In Morais et al. study (9), the higher power density of the thinner 0.18 mm thick Nafion® N-117 membrane was prominent, compared to the 0.45 mm AMI-7001S and CMI-7000S analysed membranes.

The membranes thickness strongly influences the membrane's electro dialysis separation process.

Accordingly, a higher thick polymer membrane grants a greater strength and endurance on its usage during the separation process, and it further reduces the unwanted reactants to crossover.

Furthermore, thicker membranes also have a more extended pathway for ion transport during the electro dialysis; therefore, they show a higher ionic resistance.

Conversely, the peak power density of an electrochemical system increases inversely with the thickness of the membrane used to split the electrochemical cell. It occurs because ions must cross a higher average free path between the anodic and cathodic compartments.

Thus, the thickness of the polymeric membrane has a significant impact on the performance of the electro dialysis separation cell.

### Espessura da membrana

No estudo Morais et al. (9), destacou-se a maior densidade de potência na membrana mais fina Nafion® N-117, 0,18 mm de espessura, em comparação com as membranas 0,45 mm AMI-7001S e CMI-7000S analisadas.

A espessura das membranas tem uma forte influência no processo de separação por eletrodialise da membrana.

Consequentemente, uma membrana polimérica de maior espessura confere uma maior resiliência e durabilidade durante o processo de separação e reduz a passagem de reagentes indesejados pela membrana.

Por outro lado, as membranas mais espessas têm também uma via mais longa para o transporte de iões durante a eletrodialise, apresentando assim uma maior resistência iónica.

Em contrapartida, o valor máximo da densidade de potência de um sistema eletroquímico aumenta de forma inversa relativamente à espessura da membrana utilizada na divisão da célula eletroquímica. Esta situação ocorre porque os iões necessitam percorrer uma distância média mais elevada durante a passagem entre os compartimentos anódico e catódico.

Assim, a espessura da membrana polimérica tem um impacto significativo no desempenho da célula de separação por eletrodialise

## Results

In the energy-supply research scope, the fuel cell electrode potentials recorded in Morais et al. (9) show an excellent behaviour of both EMIs employed. Nevertheless, energy supply approach, the CMI-7000S membrane exhibits a better power cell performance than the AMI-7001S. This result highlights the higher ohmic resistance of the AMI-7001S reported in Table 1.

Such improved behaviour of CMI-7000S membrane is reflected in other analysed parameters.

As the current density showed a slower decay over time and fuel cell potentials with longer-term durability, which is verified by:

From laboratory-made electrochemical cells performances, it was prominent that the current density relies on pH fluctuation on each of the cell compartments,

The faster decay observed in fuel cell voltage with the AMI-7001S as separator results from the higher decline in the cathodic electrical potential,

Usually, the ion-exchange membranes are sensitive to OH radicals produced during  $H_2O_2$  catalytic decomposition, with membranes durability constrained by those radicals.

After repeated electrochemical tests, no fouling or physical degradation of the two investigated MPIs was found.

Therefore, it is worth noting that no physical/mechanical degradation of the two membranes was visible during and after extensive use.

### *Pharmaceutical sectors*

Pharmaceutics (13) are a milestone in human scientific development, as they have enabled the cure of millions of deadly diseases, improved the quality of life, and prolonged the population's life span.

Those pharmaceuticals include a massive group of chemical compounds that bind to specified human and animal receptors, aiming for a particular therapeutic activity (through various mechanisms of action) in a given target organism. These specific mechanisms of

## Resultados

No âmbito da investigação sobre o fornecimento de energia, os potenciais de eléctrodo da célula de combustível registados no trabalho de Morais et al. (9) mostraram um excelente comportamento para ambas as MPI analisadas. Contudo, a membrana CMI-7000S usada como separador, conduz a um melhor desempenho da célula de combustível do que a AMI-7001S. Este resultado realça a maior resistência óhmica da membrana AMI-7001S mencionada na Tabela 1.

Esta melhor performance da membrana CMI-7000S reflete-se noutros parâmetros eletroquímicos analisados.

Como é o caso da densidade de corrente que apresenta uma queda mais lenta ao longo do tempo e maior durabilidade, a longo prazo, dos potenciais da célula de combustível:

A partir do desempenho das células eletroquímicas feitas em laboratório, foi evidente que a densidade da corrente depende da flutuação do pH em cada um dos compartimentos da célula,

A tensão da célula de combustível apresenta um declínio mais rápido quando a membrana AMI-7001S é usada como separador, resultando numa maior diminuição no potencial eléctrico catódico,

Normalmente, as membranas de troca iónica são sensíveis aos radicais OH produzidos durante a decomposição catalítica de  $H_2O_2$ , sendo a durabilidade destas restringida por esses radicais.

Após vários ensaios eletroquímicos, não foi verificada qualquer incrustação ou degradação física das duas MPIs investigadas.

Por conseguinte, vale a pena mencionar que nenhuma degradação física/mecânica das duas membranas foi observada durante e após utilização extensiva destas.

### *Sector farmacêutico*

Os produtos farmacêuticos (13) são um marco no desenvolvimento científico humano, pois permitem o tratamento de milhões de doenças potencialmente fatais, melhoram a qualidade de vida e prolongam a esperança de vida da população.

Estes produtos incluem um grupo considerável de compostos químicos que se ligam a determinados recetores humanos e de animais, visando uma atividade terapêutica específica num órgão-alvo. Esta atividade terapêutica ocorre através de vários mecanismos de

action can also affect both prokaryotic and eukaryotic cells of organisms found in the environment (13).

The biological stability and resistance to biodegradation of medicines increase their performance in the prokaryotic aquatic environment by increasing their half-life in the body. Such a situation makes these chemical compounds environmentally persistent.

The environmental persistence of pharmaceuticals and their bioaccumulation promotes the increase of possible toxic and carcinogenic effects on organisms (animals, flora, and fauna).

In addition to human medication, there is also medication for veterinary therapy and enhancement of animal reproductive systems, which use various hormonal compounds and antibiotics.

Therefore, pharmaceuticals have emerged as a new class of environmental contaminants in recent decades, with pharmacologically active compounds exerting toxic effects on numerous organisms whenever by-products of the pharmaceutical industry are disposed of in the environment.

To sustain the development and improvement of chemical and biochemical industries of the pharmaceutical sector, the production of some compounds with diverse bioactivities (antimicrobial, antibacterial and antifungal) claims the implementation of innovative methods for their production.

Regarding the procedure adopted by many industrial chemical syntheses, extraction and the treatment of the resulting fermentation broth are required (14).

In fact, many pharmaceutical formulations make use of fermentation techniques during the development of their active ingredients. In principle, all fermentation processes of the pharmaceutical industry take advantage of membrane separation technology.

Such is the case for carboxylic acids (15) and several organic acids (16) that need to be extracted from their broth to proceed to their crystallisation after the fermentation process. These extraction steps use the benefits of the electro dialysis system, among others.

ação, específicos que podem igualmente afetar as células eucarióticas e procarióticas de alguns organismos encontrados no meio ambiente (13).

A estabilidade biológica e a resistência à biodegradação dos medicamentos aumentam os benefícios desses fármacos no ambiente procariótico, aumentando o seu tempo de meia vida no organismo e tornando estes compostos químicos ambientalmente persistentes.

Esta persistência ambiental dos produtos farmacêuticos e a sua bioacumulação promove o aumento de possíveis efeitos tóxicos e cancerígenos sobre outros organismos (animais, flora e fauna).

De modo complementar à medicação humana, existe ainda a medicação aplicada à terapia veterinária e ao aperfeiçoamento dos sistemas reprodutivos animais, os quais utilizam vários compostos hormonais e antibióticos.

Deste modo, nas últimas décadas, os produtos farmacêuticos tornaram-se uma nova classe de contaminantes ambientais, com os compostos farmacologicamente ativos a exercerem efeitos tóxicos sobre inúmeros organismos sempre que os subprodutos da indústria farmacêutica são descartados no ambiente.

Para assegurar o desenvolvimento e progresso nas indústrias químicas e bioquímicas do sector farmacêutico, a produção de alguns compostos com recurso a diversas bioatividades (antimicrobianas, antibacterianas e antifúngicas) exige a implementação de métodos inovadores na sua preparação.

No que diz respeito ao procedimento adotado por muitas indústrias de sínteses químicas, são necessários os procedimentos da extração bem como o tratamento do meio de cultura resultante (14).

De facto, muitas formulações farmacêuticas fazem uso de técnicas de fermentação durante o desenvolvimento dos seus princípios ativos. E de um modo geral, todos os processos de fermentação da indústria farmacêutica tiram partido da tecnologia de separação por membranas.

Tal é o caso dos ácidos carboxílicos (15) e de vários ácidos orgânicos (16) que necessitam ser extraídos do seu meio de fermentação para procederem à sua posterior cristalização. Estas etapas de extração fazem uso dos benefícios do sistema de eletrodialise, entre outros.

Given that more than 95% of pharmaceutical manufacturing concerns liquid partitioning, the most widely used separation procedure within the industrial processes embraces the concentration and purification of pharmaceutical products.

In light of this, membrane separation technology has been predominantly employed for (3) chemical separation, improvement of synthesis processes, wastewater purification, and waste/solvent recovery (Figure 3).

*IEM may drive laboratory developments towards their improved efficiency, including medicine production*

The isolation and purification steps of medicines adopt membrane separation technology, in which various purification methods refine their respective fermentation broths.

Namely, the membrane separation process is widely used in antibiotics industrial-scale production, where various fungi and bacteria foster the development of active antimicrobial substances of such drugs. (13, 17).

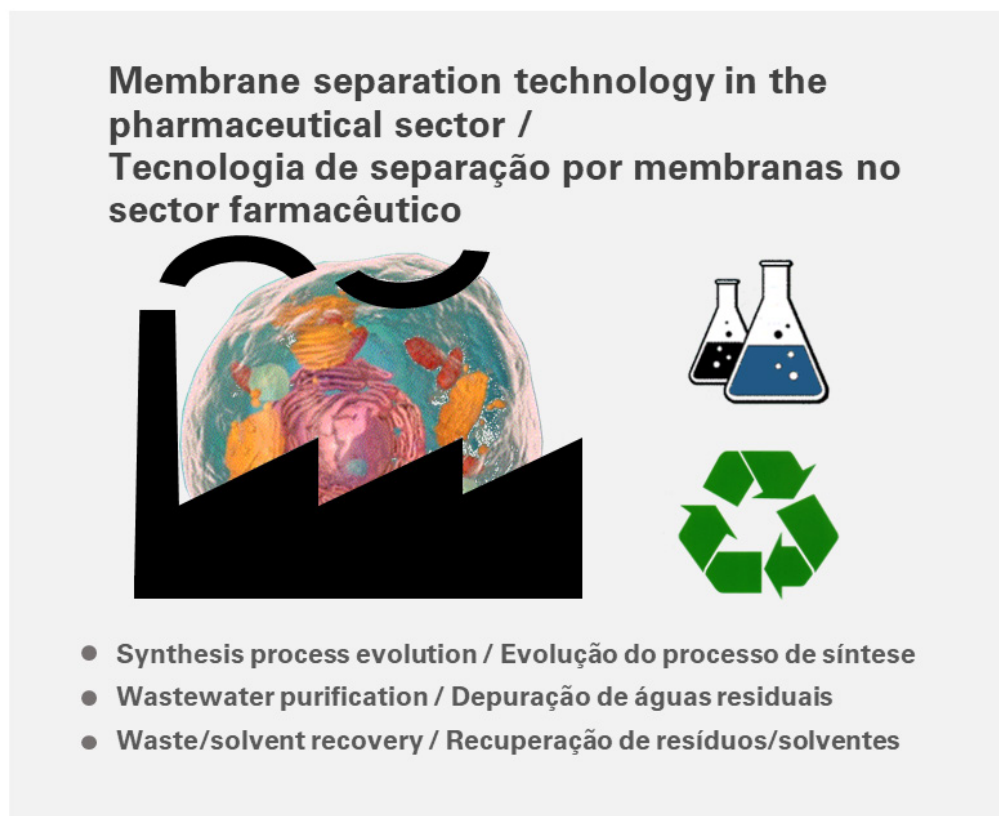
Uma vez que mais de 95% da produção farmacêutica envolve a separação de líquidos, o procedimento de separação mais utilizado no âmbito dos processos industriais farmacêuticos, engloba a concentração e a purificação de produtos finais.

Perante esta situação, a tecnologia de separação por membrana tem sido utilizada para (3) a eficiente separação química, melhoria dos processos de síntese, purificação de águas residuais e recuperação de resíduos/solventes (Figura 3).

*A MPI pode impulsionar os desenvolvimentos laboratoriais para a sua maior rentabilidade, tal como na produção de fármacos*

A tecnologia de separação por membrana é adotada durante as fases de isolamento e purificação dos medicamentos, em que vários métodos de refinamento aperfeiçoam o seu meio de fermentação.

Nomeadamente, o processo de separação de membranas, amplamente utilizado na produção de antibióticos à escala industrial, no qual fazem uso de diversos fungos e bactérias para promover o desenvolvimento de substâncias antimicrobianas ativas (13, 17).



**Figure 3** - Pharmaceutical industry' electro dialysis processes in which IEM are generally used.

**Figura 3** - Processos de eletrodialise da indústria farmacêutica nos quais as MPI são geralmente utilizadas.

Ionic exchange membranes are suitable for a single membrane and bipolar membrane electro dialysis (BM ED) processes, which have been developed to convert salts into corresponding acids and bases.

Consequently, ED processes have also been found to be suitable and cost-effective for the recovery of organic acids or amino acids from their respective salt (18).

Bipolar membranes (BMs) comprise a unique form of ion-exchange membranes established by a cationic and anionic exchange layer, which allows the production of protons and hydroxide ions through the dissociation of the water molecule.

In addition, the electro-hydrolysis of water, which produces  $H^+$  and  $OH^-$  ions, may also be exploited to transport components used to produce organic acids such as particular daily vitamin supplements, which leads to economic and environmental benefits (19, 20).

According to the specific requirements and the ED process steps, the ED technique uses several separating membrane models in some membrane separation processes. For instance, AEM served as a barrier in the three-compartment configuration of (Anode-AEM1-Membrane Ultra-Filtration-AEM2-Cathode) ED with ultrafiltration membrane (ED/UF) system (21), for the separation of chitosan oligomer under applied electric field strength.

Chitosan is a natural co-polymer with a considerable biomedical value since it possesses anti-tumour and antimicrobial activities widely used to resolve some osteoarthritis– gastritis health problems (22).

An effective oligomer separation (dimer from the trimer and tetramer) was achieved by ultrafiltration membrane area under applied electric field strength of 2.5 V/cm.

#### *Carboxylic acids functional group adjusts drug bioavailability*

Drug absorption (23) relies on drug hydrophilic/hydrophobic balance value, which depends upon polarity and ionization.

Highly polar or strongly ionized drugs cannot efficiently cross the cell membranes of the gastrointestinal barrier. An intravenous route should therefore be followed for

As membranas de permuta iónica são adequadas para uma configuração de eletrodialise (ED) de membrana única, bem como para processos de eletrodialise de membrana bipolar (BM-ED), os quais foram desenvolvidos para a conversão de sais nos seus correspondentes ácidos e bases.

Por conseguinte, os processos de ED foram igualmente considerados adequados e rentáveis para a recuperação de ácidos orgânicos ou aminoácidos dos seus respetivos sais (18).

As membranas bipolares (BMs) compreendem uma forma única de membranas de intercâmbio iónico, estabelecido por uma camada de troca catiónica e aniónica, que permite a produção de protões e iões hidróxido, mediante a dissociação da molécula da água.

Tal eletrólise da água, pode igualmente ser explorada para o transporte de componentes que são utilizados na produção de ácidos orgânicos, tais como certos suplementos vitamínicos de uso quotidiano, conduzindo assim a benefícios económicos e ambientais (19, 20).

Por vezes os processos de separação ED utilizados na indústria química requerem a utilização de vários tipos de membrana, de acordo com as etapas da separação e o objetivo da ED. Como exemplo, temos a configuração ED que fez uso de duas MPAs como barreira na célula de três compartimentos de (Ânodo-MPA1-Membrana de ultrafiltração-MPA2-Cátodo), juntamente com sistema de membrana de ultrafiltração (ED/UF) (21), para a separação do oligómero quitosano, quando submetido à força de um campo elétrico aplicado.

O quitosano é um co-polímero natural com um valor biomédico considerável, uma vez que possui atividades antitumorais e antimicrobianas amplamente utilizadas no tratamento de alguns problemas de saúde como a osteoartrose ou gastrite (22).

Com efeito, foi assegurada a separação eficaz do oligómero (dímero do trímero e do tetrâmero) ao usar um tipo de membrana de ultrafiltração sob o efeito de força de campo elétrico aplicado de 2,5 V/cm.

#### *O grupo funcional do ácido carboxílico reajusta a biodisponibilidade dos fármacos*

A absorção dos fármacos (23) depende do equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico dos compostos químicos que o compõem, o qual por sua vez depende da sua polaridade e grau de ionização.

Os fármacos altamente polares ou fortemente ionizáveis, não podem atravessar eficazmente as

taking these types of drugs. Nevertheless, the associated disadvantage is their prompt elimination from the organism.

On the other hand, non-polar drugs are poorly soluble in aqueous media and hence poorly absorbed through cell membranes. If taken intravenous, they will most probably be retained within fat tissues.

In order to overcome this problem, the drug polarity and/or ionization must be altered by changing its substituents.

One way of suppressing this is to alter drug pKa with the addition of a carboxylic acid that may withdraw electrons from the drug ring structure (24).

Carboxylic acids are the most common organic acids large scale used in pharmaceutical drugs (25), chemical (26) and food industry (27). Namely in the production of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), in coatings and polymer industry as solvents, or still as food additives as antimicrobial and flavouring agents.

The carboxylic acids most widely found among pharmaceuticals are :

- 2-aryl-propionic acid, a propionic acid derivative as one of the most widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs class (NSAIDs).
- Citric acid is commonly used as a preservative excipient in pharmaceutical preparations to preserve their drug active substance stability due to its antioxidant properties.
- 4-Toluenesulfonic acid as counter-ions during the synthesis of the alkaline drug, given the combination of its hydrophilic nature and high acidic properties.
- Salicylic acid is the raw material of aspirin production and skin formulations since it facilitates the outer layer of skin removal.
- Itaconic acid has a renewable dicarboxylic structure used in the preparation of biocompatible hydrogels essential for the controlled release of some drugs within the organism.
- Ascorbic acid is widely used as an antioxidant agent in preventing and treating several oxidative damages to the human organism.

membranas celulares da barreira gastrointestinal. Esse tipo de fármacos deve, portanto, ser tomado por via intravenosa. No entanto, existe uma desvantagem associada às mesmas: a sua rápida eliminação do organismo.

Por outro lado, os fármacos apolares são pouco solúveis em meios aquosos e, deste modo, são mal absorvidos através da membrana celular. No entanto, se administrados por via intravenosa, serão muito provavelmente retidos nos tecidos adiposos.

A fim de superar este obstáculo, a polaridade e/ou ionização do fármaco deve ser adaptada através da alteração dos seus grupos substituintes.

Uma forma de o fazer, é alterar o pKa do fármaco através da adição de um ácido carboxílico, o qual pode retirar eletrões da estrutura do anel aromático do composto químico (24).

Os ácidos carboxílicos são os ácidos orgânicos mais frequentemente utilizados na indústria farmacêutica (25), química (26) e alimentar (27). Nomeadamente na produção de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), de solventes na indústria de revestimentos e polímeros, ou ainda como aditivos alimentares na qualidade de agentes antimicrobianos e aromatizantes.

Os ácidos carboxílicos mais utilizados entre os produtos farmacêuticos são:

- Ácido 2-aryl-propiónico, um derivado do ácido propiónico como um dos anti-inflamatórios não esteroides mais amplamente utilizados (AINEs).
- Ácido cítrico, normalmente utilizado como excipiente conservante em preparações farmacêuticas para preservar a estabilidade da substancia ativa do medicamento, devido às suas propriedades antioxidantes.
- Ácido 4-toluenossulfónico, como contra ião durante a síntese de fármacos alcalinos, dada a combinação da sua natureza hidrofílica e propriedades ácidas.
- Ácido salicílico, como matéria-prima da produção de aspirina e também em formulações para a pele, uma vez que facilita a remoção da camada exterior da pele.
- Ácido itacónico possui estrutura dicarboxílica renovável, essencial na preparação do hidrogel biocompatível, é utilizado para a libertação controlada de alguns fármacos no organismo.
- Ácido ascórbico, agente antioxidante amplamente utilizado na prevenção e tratamento de vários danos oxidativos no organismo humano.



Currently, the bio-based economy inspires an improvement in current industrial processes. Such is the large-scale production of citric acid, lactic acid, D-gluconic acid, itaconic acid, and 2-keto-L-gulononic acid. In addition, it provides the development of new fermentative approaches for the production of carboxylic acids.

However, there is a financial concern in industrial production's raw materials and processing costs, which comprise a high portion of the total production costs. Thus, it is essential to improve the segregation and recovery systems associated with the biological production of carboxylic acids by making them competitive.

- The fundamental requirements of a good ED separation process on an industrial scale are:
- High purity (most carboxylic acids requires >99.5% degree purity);
- Owning a high degree of recovery (90-100% yield);
- Require low energy and chemical consumption in the course of the recovery process;
- Involve a modest investment, with worth efficient mass and heat transfer guarantee by the recovery equipment;
- Sustainability (provides a viable solution for the retrieval of various industrial reagents).

The production of carboxylic acids (16, 28, 29, 30) may proceed by a conventional chemical/electrochemical approach or by large-scale biotransformation of the carbohydrates through fermentation by strain cultures.

Nevertheless, as the fermentation process uses renewable resources as raw materials assured by the biosphere, it is preferred over the conventional procedure for producing the organic acids because the fermentation products have a higher degree of health safety.

Although more ecologically friend, the fermentation method requires more steps to succeed during the preparation of the organic acid as the fermentation broth has several ingredients to recover/separate.

In fact, both techniques of organic acids manufacturing require competitive environmental and economic procedures, with the membrane separation technology proving their advancement in separation and purification.

Atualmente, a economia de base biológica inspira uma melhoria dos processos industriais atuais. Tal é o caso da produção em grande escala do ácido cítrico, ácido láctico, ácido D-glucônico, ácido itacônico, e ácido 2-ceto-L-gulônico. E para além disso, proporciona o desenvolvimento de novas abordagens na produção de ácidos carboxílicos por fermentação.

No entanto, existe uma preocupação financeira focada nas matérias-primas e nos custos de transformação da produção industrial, que constituem uma parte elevada dos custos totais de produção. Assim, é essencial melhorar os sistemas de segregação e recuperação associados à produção biológica dos ácidos carboxílicos, tornando-os competitivos.

- Os requisitos essenciais para um processo de separação ED eficiente à escala industrial são:
- Elevado grau de pureza (a maioria dos ácidos carboxílicos requer grau de pureza >99,5%);
- Elevado grau de recuperação (90-100% de rendimento);
- Um baixo consumo de energia e produtos químicos no decurso do processo de recuperação;
- Investimento modesto, com a garantia de uma transferência de massa e de calor eficiente por parte do equipamento de recuperação;
- Sustentabilidade (forma viável para de recuperação de vários reagentes industriais).

A produção de ácidos carboxílicos (16, 28, 29, 30) pode prosseguir através de uma abordagem química/eletroquímica convencional ou pela bio-transformação de hidratos de carbono através da fermentação por culturas mistas de leveduras.

Contudo, como o processo de fermentação utiliza recursos renováveis específicos como "matérias-primas" asseguradas pela biosfera, esta é preferível ao procedimento convencional para produzir os ácidos orgânicos, uma vez que os produtos de fermentação demonstram maior segurança sanitária.

Este método de fermentação, embora ecologicamente mais favorável, requer mais passos para ter sucesso durante a preparação do ácido orgânico, uma vez que o meio de fermentação possui vários ingredientes para a recuperação/separação.

Com efeito, ambas as técnicas de fabrico de ácidos orgânicos requerem procedimentos ambiental e economicamente competitivos, com a tecnologia de separação por membrana a provar o seu avanço na separação e purificação.

*Recovery of carboxylic/organic acids from fermentative broth*

In the following paragraphs, some industrial recovery processes (15,16) implemented during the production of essential carboxylic/organic acids used in particular pharmaceutical products are described.

The lactic acid (31) is a valuable component for implantable drug delivery and comes from an anaerobic fermentation by the strain *Escherichia coli*.

Lactic acid enables the preparation of the polylactic acid biopolymer (PLA), which is considered a potential candidate for a skin-dissolving polymeric matrix, releasing drugs into the body and subsequently absorbed by the body.

Lactic acid extraction from its fermentation broth may be accomplished by different ED configuration systems.

By demineralizing its salt (32), making use of a two-compartment electrodiolytic stack in which two AEM and one CEM operate, according to Figure 4.

*Recuperação de ácidos carboxílicos/orgânicos do meio de cultura:*

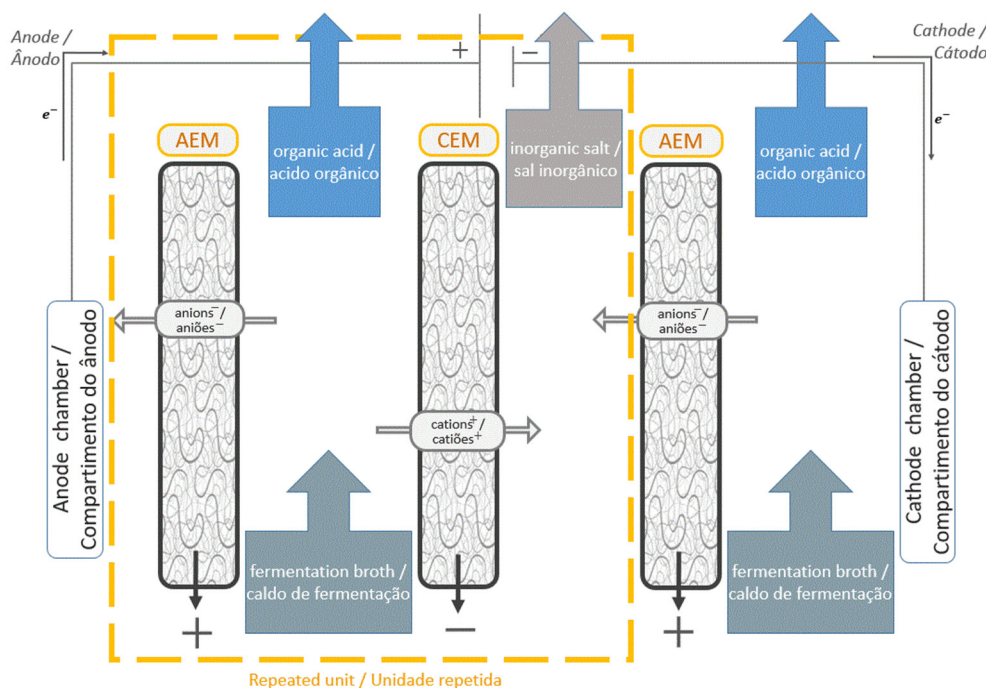
Nos parágrafos seguintes, são descritos alguns processos de recuperação industrial (15, 16) implementados durante a produção de ácidos carboxílicos/orgânicos indispensáveis em determinados produtos farmacêuticos.

O ácido láctico (31) é um componente valioso para dispositivos implantáveis de veiculação de fármacos, e resulta de uma fermentação anaeróbica pela estirpe *Escherichia coli*.

Com efeito, o ácido láctico permite a preparação do biopolímero, ácido poliláctico (PLA), que é considerado um potencial candidato a uma matriz polimérica permeável na pele, que após a veiculação do fármaco é absorvida pelo organismo.

A extração do ácido láctico do seu meio de cultura pode ser realizada através de diferentes configurações do sistema de ED.

Através da desmineralização do seu sal (32), com o recurso a uma pilha de eletrodiálise de dois compartimentos onde normalmente funcionam duas MPA e uma MPC, como representado na Figura 4.



**Figure 4** - Schematic diagram of the electrodiolysis system applied to demineralise organic acids or organic salts (32).  
**Figura 4** - Diagrama esquemático do sistema de eletrodiálise aplicado à desmineralização de ácidos orgânicos ou sais orgânicos (32).

The lactic acid may also be efficiently recovered from its fermentation broth (33) through a bipolar membrane (BM) electro dialysis unit (Figure 5).

Under this electro dialytic separation system (33), Börgardts et al. reported an economical process of lactic acid production from whey, suitable for industrial scale.

The three-component bipolar cell electro dialytic configuration allows the separation of lactate from other uncharged components and further conversion to lactic acid.

Two commercial homogeneous Neosepta (ASTOM, Tokyo, Japan) cation-exchange (CMX) and anion-exchange (AMX) membranes were employed in this ED configuration, with main characteristics reported in Table 2.

Globally the process consists mainly of the milk protein concentration by ultrafiltration, then converting this lactose into lactate by fermentation with lactic acid bacteria and subsequent microfiltration by ceramic membranes.

Finally, in the recovery of the lactate ion from its fermentation broth, one should convert it into free lactic acid by bipolar electro dialysis.

O ácido láctico também pode ser eficazmente recuperado do seu meio de cultura (33) através de uma unidade de eletrodialise bipolar de três células (Figura 5).

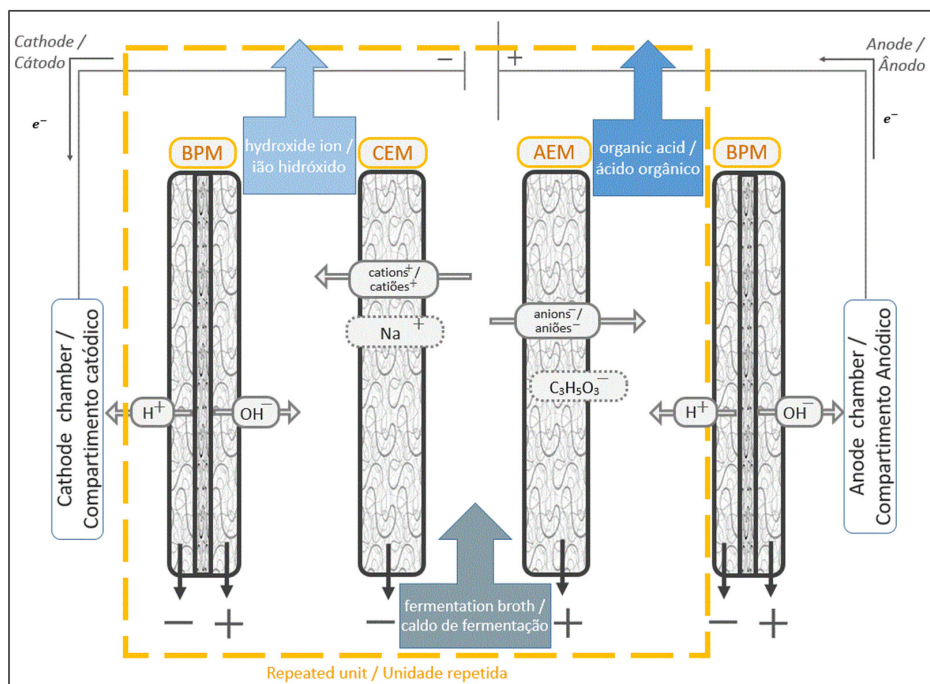
De acordo com este sistema de separação eletrodialítico (33), Börgardts et al. relataram um processo de produção de ácido láctico adequado à escala industrial, a partir do soro de leite.

A configuração eletrodialítica de três compartimentos permitiu a separação do lactato de outros componentes não carregados e posterior conversão em ácido láctico.

Nesta configuração ED, foram utilizadas as membranas homogêneas comerciais da Neosepta (ASTOM, Tóquio, Japão) de permuta catiônica CMX e aniônica AMX, cujas principais características se encontram indicadas na Tabela 2.

Globalmente o processo consistiu na concentração da proteína do leite por ultrafiltração, convertendo depois esta lactose em ácido láctico por fermentação com recurso a bactérias e subsequente microfiltração por membranas cerâmicas.

Por fim, na recuperação do ião lactato do seu meio de fermentação, deve-se convertê-lo em ácido láctico livre por eletrodialise bipolar.



**Figure 5** - Schematic representation of the three-compartment cell bipolar membrane electro dialysis applied to produce organic acids (33).

**Figura 5** - Representação esquemática da células de três compartimentos para a eletrodialise por membrana bipolar aplicada na produção de ácidos orgânicos (33).

**Table 2** - The main properties of homogeneous ion-exchange membranes AMX and CMX used in the electrodiolytic separation system used by Börgardts et al. for the lactic acid production (33).

**Tabela 2** - As características das membranas de permuta iônica homogêneas AMX e CMX utilizadas no sistema de separação eletrodialítica utilizado por Börgardts et al. na produção de ácido láctico (33).

	AMX	CMX
Membrane type / Tipo de membrana	Homogeneous strong base anion exchange membrane / Membrana heterogênea de troca aniônica de base forte	Homogeneous strong acid cation exchange membrane / Membrana heterogênea de troca catiônica de ácidos fortes
Functional group / Grupos funcionais	Quaternary ammonium / Amina quaternária	Sulfonic acid/ Ácido sulfônico
Thickness / Espessura (mm)	0.17	0.14
Electrical resistance in 0.5 M NaCl / Resistência elétrica ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	2.4	3.0
Permselectivity / Permselectividade (0.1 mol KCl $\text{kg}^{-1}$ / 0.5 mol KCl $\text{kg}^{-1}$ )	98 <sup>a</sup>	98 <sup>a</sup>
Ion exchange capacity / Capacidade de troca iônica ( $\text{meq.g}^{-1}$ )	1.4-1.7	1.5-1.8
Mullen burst strength test / Teste de resistência à ruptura de Mullen (MPa)	$\geq 0.25$	$\geq 0.40$
Thermal stability / Estabilidade térmica ( $^{\circ}\text{C}$ )		40

With the exception of a) (35), all information presented in this table was obtained from (34). / Com a exceção de a) (35), todas as informações apresentadas nesta tabela foram obtidas de (34).

This cyclic operation made it possible to obtain concentrations of less than  $1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  of lactate in the dilution chamber while it achieved a  $200 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  of free lactic acid in the concentrate chamber.

Nevertheless, since this is still a high-cost process, some previous broth concentration is necessary (36) and could be performed by using the ED stack schematically portrayed in Figure 6.

This BM ED procedure has been widely applied in the production of several pertinent organic acids for the pharmaceutical sector (16), such as:

- Propionic acid;
- Citric acid;
- 4-Toluenesulfonic acid;
- Salicylic acid;
- Itaconic acid;
- Ascorbic acid.

Alternatively, organic acids production may also be accomplished by the co-ion replacement (37) by using a unique form of a selective IEM. In such a case, the

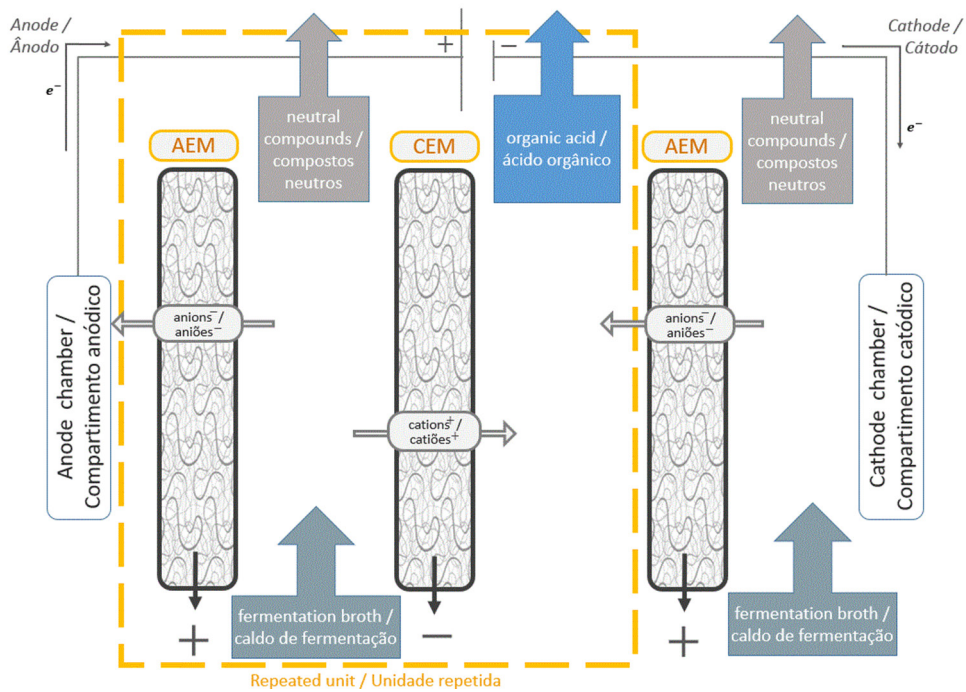
Esta operação permitiu obter concentrações inferiores a  $1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  de ácido láctico na câmara do diluído, enquanto que atingiu  $200 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  de ácido láctico livre na câmara do concentrado.

Contudo, este processo mostrou-se ainda dispendioso, motivo pelo qual foi posteriormente inevitável realizar uma pré-concentração do meio de fermentação antes da recuperação do ácido láctico (36). Tal pôde ser efetuado através da pilha de ED esquematicamente retratada pela Figura 6.

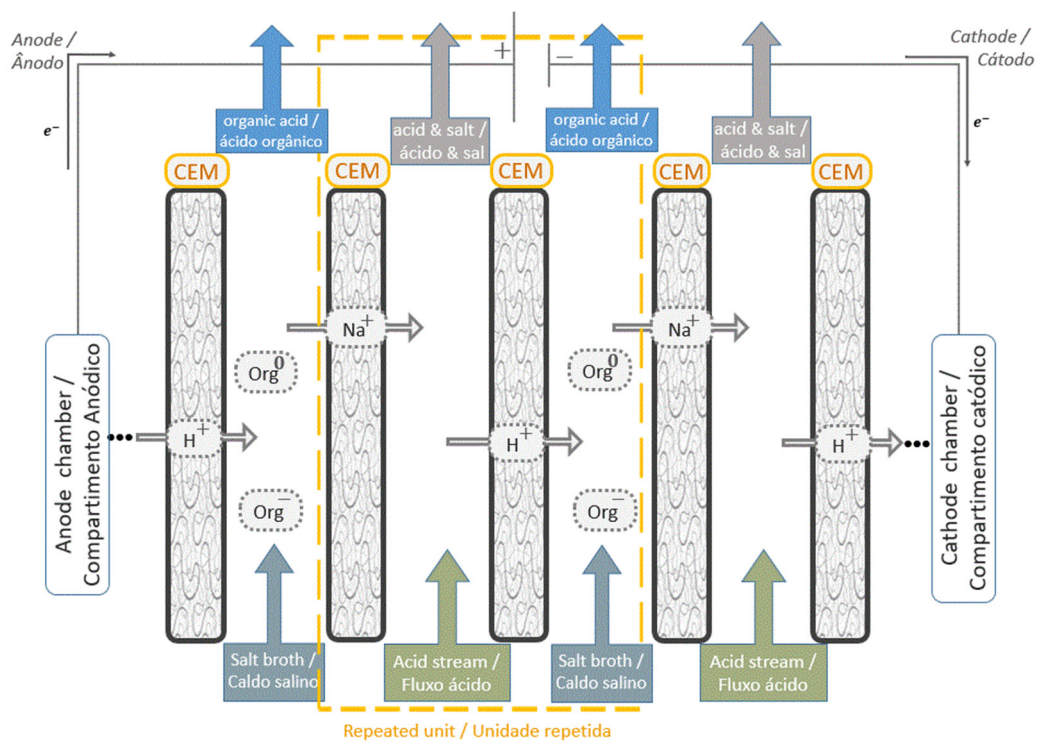
Este tipo de sistema ED BM tem sido amplamente implementado na produção de vários ácidos orgânicos importantes para o sector farmacêutico (16), tais como:

- Ácido propiônico;
- Ácido cítrico;
- Ácido 4-toluenossulfônico;
- Ácido salicílico;
- Ácido itacônico;
- Ácido ascórbico.

Alternativamente, a produção de ácidos orgânicos poderá ser realizada através da substituição dos co-íons (37), utilizando uma única forma de MPI seletiva.



**Figure 6 -** Diagram of an electrodiálisis stack suitable to concentrate organic acids or organic salts (16).  
**Figura 6 -** Diagrama de uma pilha de eletrodiálisis indicada para concentrar ácidos orgânicos ou sais orgânicos (16).



**Figure 7 -** Schematic diagram of the ion-substitution electrodiálisis stack employed in the lactic acid production (37).  
**Figura 7 -** Diagrama esquemático da pilha de eletrodiálisis por substituição de iões utilizada na produção de ácido láctico (37).

lactic acid production is performed by sodium lactate organic salt desalination through the ion substitution reaction of  $\text{Na}^+$  for  $\text{H}^+$ . In these circumstances, the ED unit has two compartments for the acid and feed streams.

For the proton exchange reaction to occur, choosing a CEM for the ED-stack arrangement between the anode and the cathode is more convenient, as depicted in Figure 7.

Under the electric current, protons supplied by the acid stream are driven into the feed stream compartment, where they react with the negatively charged lactate anion and turn it to its neutral form.

As a result, the inorganic sodium cations  $\text{Na}^+$  from the feed stream are equally transferred by the CEM towards the acid compartment, achieving/reaching its electroneutrality.

#### *IEMs employed for chemical purification and recovery in pharmaceutical industry wastewater treatment*

The ecological footprint of a drug (13) is nowadays maximum, with pharmaceutical residues being considered “compounds of emerging concern” and causing considerable fear, as these residuals have a large impact on human health and ecosystems.

Physical and chemical methods are among the several techniques used in removing pharmaceuticals from wastewater. Most physical methods move pharmaceuticals from an aqueous phase to a solid phase.

“Physical membrane separation technologies” are an efficient/advanced method available and appear to be the most widely viable pharmaceutical removal method.

The pharmaceutical industry pollutants have become one of the biggest threats to aquatic life with the accumulation of drugs released creating an additional development of antibiotic-resistant microbial strains that afterward reflect on human and animal health (38).

One of the most attractive proceedings used for the comprehensive removal of these pollutants is the cooperative approach that joins a decomposition procedure (e.g., the Fenton reaction) with membrane separation technology (39).

Neste caso, a unidade de eletrodialise é composta por dois compartimentos para os fluxos do ácido inorgânico e o meio de fermentação. Aqui, a produção de ácido láctico é alcançada por dessalinização do lactato de sódio através da reação de substituição iônica de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$ .

É, portanto, mais conveniente colocar uma MPC entre o ânodo e o cátodo, para que a reação de troca de prótons ocorra no sistema ED, como se encontra ilustrado na Figura 7.

Assim, mediante uma corrente elétrica, os prótons fornecidos pelo fluxo de ácido inorgânico, são conduzidos para o compartimento do fluxo do meio de fermentação, onde reagem com os aniões do sal lactato e o convertem para a sua forma neutra.

Como resultado, os catiões inorgânicos de sódio do fluxo do meio de fermentação são igualmente transportados pela MPC para o compartimento do ácido, alcançando assim a sua eletroneutralidade.

#### *MPIs para purificação e recuperação química no tratamento de águas residuais da indústria farmacêutica*

Hoje em dia a pegada ecológica de um medicamento (13) é muito elevada, sendo os resíduos farmacêuticos considerados “compostos de preocupação emergente” a suscitar inquietação, uma vez esses resíduos têm um impacto considerável na saúde humana e nos ecossistemas.

Os métodos físicos e químicos estão entre as várias técnicas utilizadas na remoção de produtos farmacêuticos das águas residuais. A maioria dos métodos físicos move os produtos farmacêuticos de uma fase aquosa para uma fase sólida.

As “tecnologias de separação por membrana física” são um dos métodos mais eficientes/avançados disponíveis e parecem ser o método de remoção farmacêutica mais amplamente viável.

Os poluentes da indústria farmacêutica tornaram-se uma das maiores ameaças à vida aquática com a acumulação dos medicamentos libertados, criando um desenvolvimento adicional de estirpes microbianas resistentes aos antibióticos que depois se refletem na saúde humana e animal (38).

Um dos melhores procedimentos usados na remoção destes poluentes é a abordagem cooperativa, a qual junta um procedimento de decomposição (por exemplo, recorrendo à reação de Fenton) com a tecnologia de separação por membranas (39).

Usually, the wastewater treatment makes use of a bipolar membrane ED system. The bipolar membrane combines an AEM with a CEM that splits available water in the thin layer between these membranes into  $H^+$  and  $OH^-$  ions (40).

This situation creates a pH difference on both sides of the bipolar membrane, setting the base for an attractive series of separations or combined reactions with partitions. The catalysis by ionically charged groups on the ion-exchange membranes fosters the water split that accounts for the pH imbalance.

The dissociative reaction of water is caused by the electric potential built up in the charged membrane layer (which acts as activation energy).

The ions generated by the water dissociation ( $H^+$  and  $OH^-$ ) are immediately taken up by the ion transport driven by the applied potential during the ED separation process. Significant pH changes thus occur on the concentrated and diluted sides of the ion-exchange membrane used (40).

During the wastewater treatment by the ED membrane process, the ions are driven to cross the AEM and CEM in opposite directions.

Due to the sequential arrangement of both types of membranes in an ED stack, there is a bias of some concentrate and dilute ED compartments'.

At some point, the ion transport towards the concentrate compartment occurs against the concentration gradient at the membrane surface (12), resulting in two types of regressions in the ED process:

1<sup>st</sup> - The rise of the flux of the ionic species that return by diffusion, given the high concentration gradient that is developed, which the flux of the transported species follows Fick's law of diffusion (according to the equation below):

$$J_x (kg/m^2s) = D \frac{dC}{dx}$$

where  $J_x$  is the flux in the direction of the  $xx$  axis,  $D$  is the diffusion coefficient of ionic species ( $m^2/s$ ), and  $dC/dx$  is the concentration gradient ( $kg/m^4$ ).

Such an ED back-process continues until the ionic flux against the concentration gradient equals the ionic returning diffusion flux, which corresponds to the maximum electrolysytic effect obtained.

Normalmente, o sistema de tratamento de águas residuais faz uso de um sistema ED de membrana bipolar. A membrana bipolar combina uma MPA com uma MPC e permite dividir a água, disponível na camada fina entre estas membranas, nos iões  $H^+$  e  $OH^-$  (40).

Esta situação cria uma diferença de pH em ambos os lados da membrana bipolar, sendo deste modo a base para uma vasta tipologia de separações ou de reações combinadas com separações. Tal dissociação da água é favorecida pela ação catalítica dos grupos com carga iónica presentes nas membranas de permuta iónica.

A reação dissociativa da água é causada pelo potencial elétrico formado/acumulado na superfície da membrana carregada (atua como energia de ativação).

Os iões gerados pela dissociação da água ( $H^+$  e  $OH^-$ ) são imediatamente canalizados através do transporte de iões, impulsionado pelo potencial aplicado durante o processo de separação de ED. Ocorrem deste modo alterações de pH significativas nos lados concentrado e diluído da membrana de troca iónica utilizada (40).

Durante o tratamento de águas residuais pelo processo ED de separação por membrana, os iões são levados a atravessar a MPA e a MPC em direções opostas.

Dada a disposição dos dois tipos de membrana iónica numa pilha ED, existe uma polarização em alguns dos compartimentos da mesma, com soluções concentradas e outras diluídas.

A certa altura, o transporte de iões para o compartimento concentrado ocorre contra o gradiente de concentração na superfície da membrana (12), resultando em dois tipos de retrocessos no processo de ED:

1<sup>o</sup> - O aumento do fluxo das espécies iónicas que regressam por difusão, devido ao elevado gradiente de concentração que é desenvolvido em que o fluxo das espécies transportadas segue a lei de difusão de Fick (de acordo com a equação abaixo):

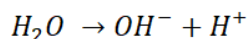
$$J_x (kg/m^2s) = D \frac{dC}{dx}$$

onde  $J_x$  corresponde ao fluxo das espécies iónicas no eixo  $xx$ ,  $D$  é o coeficiente de difusão ( $m^2/s$ ), e  $dC/dx$  é o gradiente de concentração das mesmas ( $kg/m^4$ ).

Tal processo de retrocesso ED continua até que o fluxo iónico contrário ao gradiente de concentração seja igual ao fluxo de difusão de retorno iónico, o que corresponde ao máximo efeito eletrodialítico obtido.

2<sup>nd</sup> - Once the ions in the dilute compartment are depleted, it becomes difficult to remove further ions since insufficient ions are available to transfer electrical charge.

The electrical resistance will increase dramatically when the ions are entirely exhausted in the diluted compartment. From this point on, the remaining energy in the system is then used to split the water:



Therefore, any additional transport is limited to OH<sup>-</sup> and H<sup>+</sup>, which is not a useful effect and decreases the efficiency of the ED system.

The electric potential intensity is more prominent in a strong acid CEM (like CMI-7000S sulfonic acid as FG) than in the strong alkaline AEM (likewise the AMI-7001S that has quaternary ammonium as FG) (12).

Therefore, the intensity of the water splitting is more constrained when a CEM is employed instead of an AEM.

In addition, the AEMs with positively charged ion-exchange groups readily attract bacteria during anaerobic wastewater treatment with microorganisms (41), accordingly, are the most often used in wastewater treatment.

Within the scope of desalting water by membrane technology, Zheng et al. (41), inspired by mussel-adhesion, have functionalised a homogeneous AEM towards their monovalent anion selectivity between Cl<sup>-</sup> and SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> at a constant current.

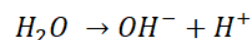
Therefore, the Zeng group prepared a modified AEM by deposition a polyelectrolyte that improved the separation selectivity of monovalent ions during a four-cell ED apparatus used to separate Cl<sup>-</sup> from SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (Figure 8).

Such adaptation was accomplished by installing oxidised dopamine onto the membrane's surface, forming a polymer-like coat with high adhesive strength.

In this ED system, homogeneous IEMs of polyamide matrix structure with a very low electrical resistance (purchased from Fujifilm Corp, Tokyo, Japan) were used as background polymer membranes (Table 3).

2<sup>o</sup> - À medida que se esgotam os iões no compartimento diluído, torna-se difícil a remoção de mais iões, uma vez que não existem iões suficientes para a transferência de carga elétrica.

Quando os iões estiverem completamente esgotados no compartimento da solução diluída, a resistência elétrica aumentará dramaticamente, e a partir deste momento, a energia restante no sistema será utilizada na divisão extra da água:



Assim sendo, qualquer transporte adicional é reservado ao dos iões OH<sup>-</sup> e H<sup>+</sup>, o que não é um efeito útil e diminui a eficiência do sistema ED.

A intensidade do potencial elétrico é mais proeminente numa MPC fortemente ácida (como o ácido sulfónico CMI-7000S como FG) do que na MPA fortemente alcalina (como o FG amina quaternária AMI-7001S) (12).

Assim, a intensidade da divisão/ionização da água é mais condicionada quando se utiliza um tipo de MPC do que com uma MPA.

De modo adicional, as MPAs com grupos de troca iônica de carga positiva atraem mais facilmente bactérias durante o tratamento anaeróbico das águas residuais por microrganismos (41), sendo, deste modo, as MPAs as mais utilizadas no tratamento de águas residuais.

No âmbito da dessalinização da água por tecnologia de membrana, Zheng et al. (41) inspirados no mexilhão, utilizaram uma MPA homogénea para a seletividade aniônica monovalente entre as espécies Cl<sup>-</sup> e SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

O grupo de Zeng, preparou uma MPA modificada pela deposição de um polielectrólito que melhorou a seletividade de iões monovalentes, durante o funcionamento de um sistema de ED de quatro células para separar o Cl<sup>-</sup> do SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (Figura 8).

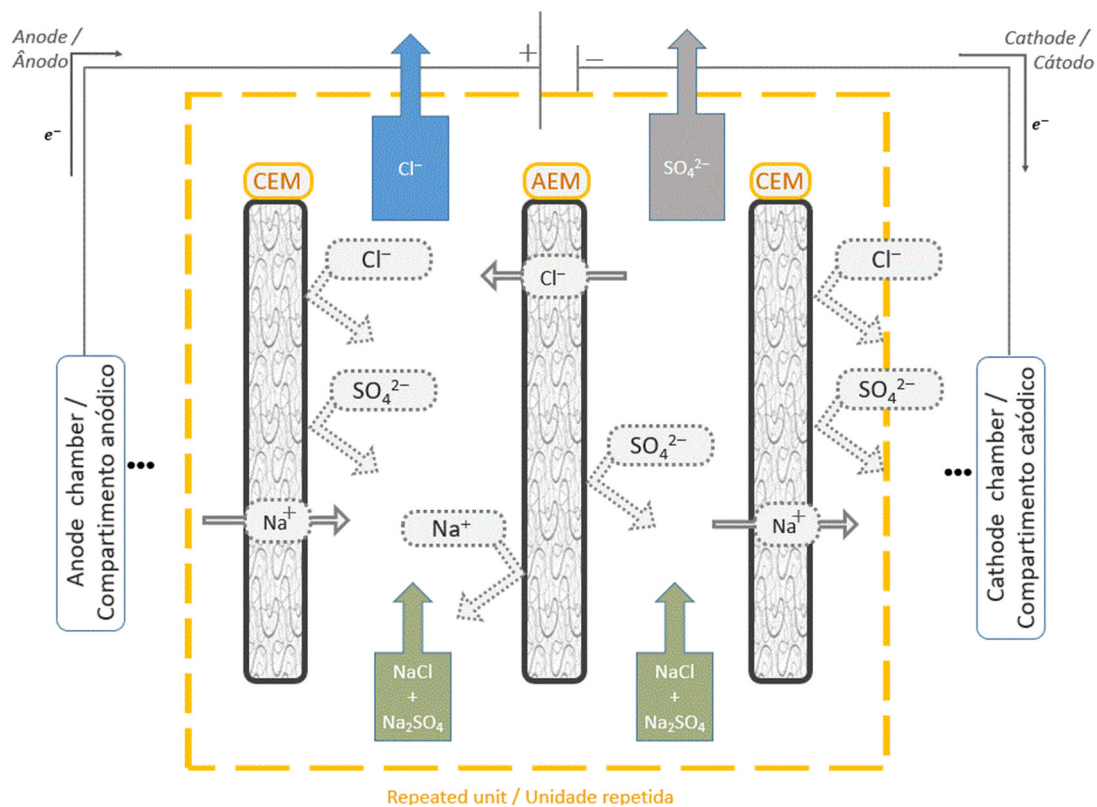
Essa modificação foi conseguida pela inserção de dopamina oxidada na superfície da membrana, formando um revestimento semelhante à de um polímero com elevada força adesiva.

Neste sistema ED, foram utilizados como membranas poliméricas de base, as MPI homogéneas cuja estrutura é uma matriz de poliamida, de baixa resistência elétrica (fornecido pela Fujifilm Corp, Tóquio, Japão) (Tabela 3).



**Table 3** - Some parameters of the commercial ion-exchange membranes employed in the study of Zheng et al. (41).**Tabela 3** - Alguns parâmetros das membranas de troca iônica utilizadas durante as experiências feitas por Zheng et al. (41).

	AEM-Type I	CEM-Type II
Membrane type / Tipo de membrana	Homogenous anion exchange membrane / Membrana homogênea de permuta aniônica	Homogeneous cation exchange membrane / Membrana homogênea de permuta catiônica de ácidos fortes
Polymer structure / Estrutura do polímero	Polyamide matrix / Matriz polimérica de poliamida	
Functional group / Grupos funcionais	Quaternary ammonium / Amina quaternária	Sulfonic acid / Ácido sulfônico
Thickness / Espessura (mm)	0.125	0.135
Electrical resistance in 0.5 M NaCl / Resistência elétrica ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	1.3	2.7
Ion exchange capacity / Capacidade de troca iônica ( $\text{meq.g}^{-1}$ )	1.5	1.43

**Figure 8** - Schematic diagram of the four-cell electrodiálise stack employing an AEM altered by the insertion of a polyelectrolyte on its surface (41).**Figura 8** - Esquema da pilha de eletrodialise de quatro células usando uma AEM alterada pela inserção de um polieletrólito na sua superfície (41).

Additionally, the antibacterial action during the wastewater treatment was also amplified by incorporating silver nanoparticles onto the membrane surface.

Aiming to verify the feasibility of the ED process using ultrafiltration membrane in the purification of wastewater from the pharmaceutical industry, Lu et al. (13) investigated a proposal new ED configuration (Figure 9) for the removal of the protein bovine serum albumin (BSA) and the antibiotic penicillin G sodium (PG) from “synthetic wastewater” prepared in the laboratory.

The proposed ED separation process made use of a stack whose configuration consisted of several ion-exchange membranes (AEM and CEM) alternated with ultrafiltration membranes (UF).

The resulting EDUF configuration proved to be effective in separating similarly charged ions by separating penicillin-G<sup>-</sup> anions from SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> anions and recovering some ions from the same “wastewaters” (Figure 9).

By combining two different ED/UF membrane separation processes, antibiotic recovery and wastewater treatment have improved the biodegradability of drug synthesis wastewater.

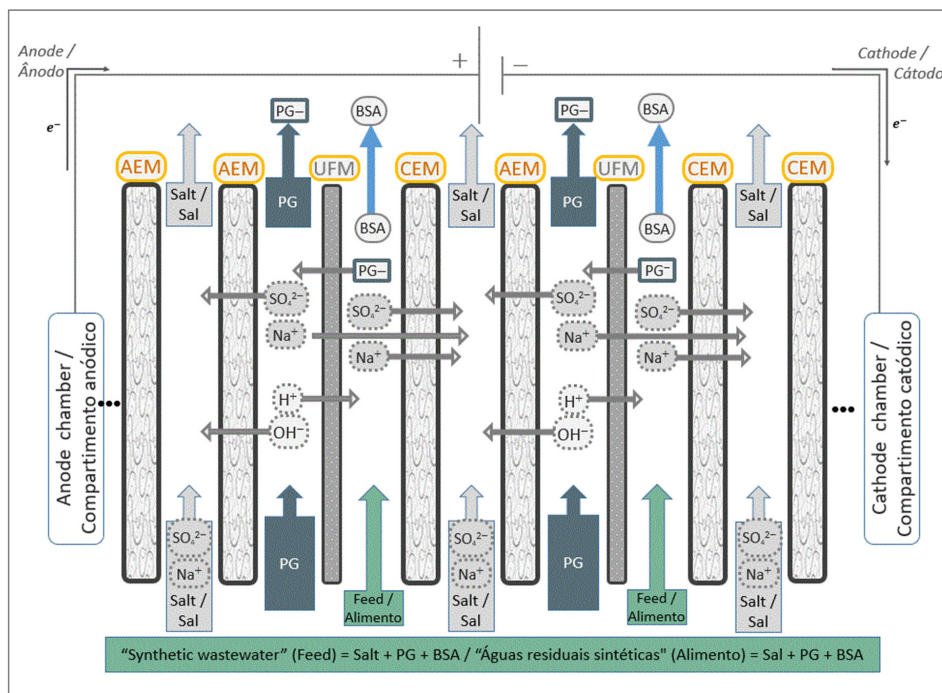
De modo complementar, a ação antibacteriana foi incrementada pela incorporação de nanopartículas de prata na superfície da membrana.

Tendo como objetivo verificar a viabilidade do processo de ED com recurso a membrana de ultrafiltração durante a purificação de águas residuais da indústria farmacêutica, Lu et al. (13) investigaram uma nova configuração ED (Figura 9) que permitisse remover a proteína albumina de soro bovino (BSA) e a penicilina G de sódio (PG), de algumas soluções aquosas preparadas em laboratório (“águas residuais sintéticas”).

O processo de separação ED proposto fez uso de uma pilha cuja configuração consistiu em várias membranas de permuta iônica (MPA e MPC) alternadas com membranas de ultrafiltração (UF).

A configuração ED/UF resultante provou ser eficaz na separação de iões de carga semelhante, ao separar os aniões de penicilina G<sup>-</sup>, dos aniões SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> e recuperando parcialmente outros iões das mesmas “águas residuais” (Figura 9).

Através do acoplamento de processos de separação por membrana ED com UF, foi possível a recuperação de antibióticos bem como o tratamento das águas residuais, conduzindo a um melhoramento na biodegradabilidade das águas resultantes da síntese de medicamentos.



**Figure 9** - Schematic diagram of the electrodesis stack employed in the wastewater treatment and antibiotic recovery (13).

**Figura 9** - Representação esquemática da pilha de eletrodialise utilizada no tratamento de águas residuais para a recuperação de antibióticos (13).

**Table 4** - Relevant properties of the two cation-exchange membrane separators used in the investigations by Prakash et al. (11).

**Tabela 4** - As propriedades mais relevantes das membranas de troca catiónica utilizadas durante as experiencias feitas por Prakash et al. (11).

	CEM- Ionac MC-3470	CEM- Nafion® N-117
Membrane type / Tipo de membrana	Heterogeneous cation exchange membrane / Membrana heterogénea de permuta catiónica	Homogeneous cation exchange membrane / Membrana homogénea de permuta catiónica de
Polymer structure / Estrutura do polímero	Extruded polytetrafluoroethylene / Politetrafluoroetileno extrudido <sup>a</sup>	Combination between fabric base & stable binder / Combinação de base forte a ligante quimicamente estável <sup>a</sup>
Functional group / Grupos funcionais		Sulfonic acid / Ácido sulfónico
Thickness / Espessura (mm)	0.466	0.200
Electrical resistance in 1 M NaCl / Resistência elétrica ( $\Omega$ cm <sup>2</sup> )	6-10 <sup>b</sup>	2.0 <sup>b</sup>
Permselectivity / Permselectividade (0.1 mol KCl kg <sup>-1</sup> / 0.5 mol KCl kg <sup>-1</sup> )	94 <sup>b</sup>	95 <sup>c</sup>
Ion exchange capacity / Capacidade de troca iónica (meq.g <sup>-1</sup> )	1.5 <sup>b</sup>	0.89 <sup>a</sup>
Water permeability / Permeabilidade a água (mol.h <sup>-1</sup> .m <sup>2</sup> @ 35 kPa)	269 <sup>a</sup>	-

With the exception of the individually signaled data, noted by a), b), and c), which were taken from (42), (43), and (44), respectively, all information in this table was obtained from <http://www.dupont.com> and <http://www.sybronchemicals.com>.

Com exceção dos dados sinalizados individualmente, assinalados por a), b), e c), que foram retirados de (42), (43), e (44), respectivamente, todas as informações desta tabela foram obtidas de <http://www.dupont.com> e <http://www.sybronchemicals.com>.

This study allowed the development of an efficient ED technology for wastewater treatment from chemical production on an industrial level, thus making it an environmentally friendly route for the pharmaceutical industry.

In the same industrial recovery vein, Prakash et al. (11) have investigated the application of two types of CEM for the recovery of a widely used Alum-based coagulant from water treatment plants by using the Donnan membrane process: the homogeneous Nafion® N-117 membrane and the heterogeneous Ionac-3470 (Lanxess AG, Cologne, Germany).

Such an alum-based coagulant sustains the efficient removal of suspended solids and residuals colloidal particles in wastewater treatment.

The main properties of the explored strong-acid cation-exchange membranes are summarized in Table 4.

As previously mentioned, the “Donnan process” is driven by an electrochemical potential gradient, avoiding possible hindrances regarding the high turbidity of natural organic matters in the waste sludge during the recovery of the alum.

Este estudo permitiu o desenvolvimento de uma tecnologia de ED eficiente para o tratamento de águas residuais da produção química a nível industrial, tornando-a assim uma via ecológica para a indústria farmacêutica.

Na mesma ótica, Prakash et al. (11) consideraram a aplicação de dois tipos de MPC para a recuperação de um coagulante à base de alumínio numa estação de tratamento de água, recorrendo ao processo de separação por membrana Donnan. Nesta configuração ED foram utilizadas as membranas homogénea Nafion® N-117 e heterogénea Ionac-3470 (Lanxess AG, Colónia, DE).

Esse coagulante de alumínio a recuperar, sustenta a remoção eficiente de sólidos e partículas coloidais em suspensão nos resíduos das estações de tratamento de águas residuais.

As propriedades essenciais das membranas de permuta catiónica de ácidos fortes, encontram-se resumidas na Tabela 4.

Como acima mencionado, o “processo Donnan” é impulsionado por um gradiente de potencial eletroquímico, e deste modo é possível evitar possíveis obstáculos relacionados com a turbidez resultante das matérias orgânicas naturais nas lamas residuais, durante o processo de recuperação do alumínio.

Therefore, no perceptible membrane fouling was distinguished, even after multiple runs over long hours of electro dialysis operation.

Nevertheless, the alum recovery with homogeneous Nafion® N-117 membrane was over three times greater than that of heterogeneous Ionac-3470 under similar conditions.

Despite the Nafion® N-117 membrane has proved to be highly efficient in heavy metals and pollutants removal from industrial streams aqueous solutions; this membrane sustains some drawbacks:

- a) It requires a pre-treatment with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HCl to activate, which in turn generates hazardous wastes;
- b) It is a high-cost manufacturing membrane, hindering its widespread use in commercial and industrial devices.

## Discussion

As previously stated, membrane separation technology assists in developing innovative products more expeditiously and cost-effectively. Hence, cost is a relevant property of membranes when scaling dialysis systems.

For superior ED segregation, in addition to high conductivity and permselectivity, high mechanical strength and an economical membrane option are also desired.

Taking the approach of Morais et al. as an example, (9) it has been verified that the ion-exchange membranes analysed under the scope of energy supply (9) can be an excellent alternative to membranes used in chemical membrane separation processes.

Both membranes analysed, AMI-7000S and CMI 7001S, displayed favourable characteristics for performing ED separation, such as high permselectivity and relatively low electrical resistance (Table 1).

On the other hand, the higher thickness of the membranes strongly influences the ED separation, giving a higher resistance and reducing the crosslinking of unwanted reagents.

Por conseguinte, não se distinguiu nenhuma incrustação perceptível nas membranas utilizadas, mesmo após múltiplas passagens ao longo de longas horas de operação de eletrodialise.

Contudo, a recuperação do alumínio com membrana homogénea Nafion® N-117 foi três vezes superior à recuperação com a membrana heterogénea Ionac-3470, em condições semelhantes.

Apesar da membrana Nafion® N-117 ter provado ser bastante eficaz na remoção de metais pesados e poluentes de fluxos de soluções aquosas industriais, esta membrana sustenta alguns inconvenientes:

- a) Necessita ser ativada por um pré-tratamento com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e HCl, gerando resíduos perigosos;
- b) Além disso, é uma membrana com altos custos de fabrico, dificultando a sua utilização generalizada em dispositivos comerciais e industriais.

## Discussão

Como anteriormente referido, a tecnologia de separação por membranas ajuda a desenvolver produtos inovadores de forma mais diligente e rentável. Deste modo, uma qualidade relevante das membranas, enquanto sistemas de diálise em escala, são os seus custos.

Para uma segregação ED superior, para além da alta condutividade e permselectividade, é igualmente desejável uma elevada resistência mecânica e uma opção de económica.

Tendo como exemplo a abordagem de Morais et al. (9), verifica-se que as membranas de permuta iónica analisadas no âmbito do fornecimento de energia (9) podem ser uma excelente alternativa aos processos de separação química de membranas.

Ambas as membranas analisadas AMI-7000S e CMI 7001S apresentam características propícias para uma eficiente separação de espécies iónicas por ED, tais como elevada permselectividade e uma resistência eléctrica relativamente baixa (Tabela 1).

Por outro lado, a maior espessura destas membranas influencia fortemente a separação por ED, conferindo uma maior resistência e reduzindo a passagem de reagentes indesejados.

It was noted that the fuel cell employing a CMI-7000S membrane exhibited better power cell performance than the AMI-7001S. This behaviour may be ascribed to the higher ohmic resistance of the AEM (Table 1).

This better performance of the cation exchange membrane CMI-7000S influences other essential properties for ED separation, such as the slower decline in the current density over time, which points to higher stability in the ion transfer between the ED cell compartments.

Indeed, the research of Prakash *et al.* (11) determined that heterogeneous cation exchange membranes have advantages over homologous homogeneous ones (e.g., Nafion® N-117) since they have similar dialysis results well as being easier to use and less expensive.

It should also be noted that although the lower thickness of homogeneous separation membranes (33, 41) allows them to achieve a higher power density and performance at the beginning of electro dialysis.

Nevertheless, given the periodicity of industrial dialysis processes, the membrane thickness is an essential parameter, and thus the higher thickness of the heterogeneous membranes (9) affords a greater mechanical strength.

Considering the above reflections, the two commercially viable low-cost membranes investigated by Morais *et al.* offer an attractive option for the membrane separation process at an industrial scale, representing an interesting alternative for future research in pharmaceutical industry processes similar to those referred to in this paper.

Note-se que a célula de combustível que utiliza uma membrana CMI-7000S demonstrou um melhor desempenho à que utilizou uma AMI-7001S como separador. Este comportamento pode ser atribuído à maior resistência óhmica da MPA (Tabela 1).

Este melhor desempenho da membrana de troca catiónica CMI-7000S reflete-se noutras propriedades essenciais para a separação ED tais como o lento decréscimo da densidade de corrente ao longo do tempo, o que indica uma maior estabilidade na transferência de iões entre os compartimentos da célula de ED.

De facto, através da investigação de Prakash *et al.* (11), verificou-se que as membranas de troca catiónica heterogéneas têm vantagens sobre as homogéneas homólogas (por exemplo, Nafion® N-117), uma vez que têm resultados de diálise semelhantes, além de serem mais fáceis de utilizar e menos dispendiosas.

No entanto, deve igualmente notar-se que a menor espessura das membranas de separação homogéneas (33,41) permite alcançar uma maior densidade de potência e desempenho no início da eletrodiálise.

Contudo, dada a periodicidade dos processos de diálise industrial, a espessura da membrana é um parâmetro essencial, pelo que a maior espessura das membranas heterogéneas (9) proporciona uma maior resistência mecânica.

Tendo em conta as considerações expostas, as duas membranas, comercialmente viáveis e de baixo custo, investigadas por Morais *et al.*, oferecem uma opção atraente para o processo de separação à escala industrial, representando uma alternativa interessante para a investigação futura em processos da indústria farmacêutica semelhantes aos referidos no presente artigo.

## **Acknowledgments**

The authors would like to express their gratitude to Research Support Funding by the PADDIC (doctoral fellowship to A.M.) In addition, to the Foundation for Science and Technology (FCT, Portugal), for financial support through projects UIDP/04567/2020 and UIDB/04567/2020.

## **Author Contributions**

A.M., conceptualization, investigation, experimental implementation, data analysis, original draft preparation, and editing; M.N. and B.B., data analysis and review; P.R., supervision and final redaction.

## **Conflict of interest**

The senior editor co-authoring this manuscript had no participation in the review nor in the decision process. All authors declare there were no financial and/or personal relationships that may present a potential conflict of interest.

## **Agradecimentos**

Os autores gostariam de expressar o seu agradecimento ao Financiamento de Apoio à Investigação por parte do PADDIC (bolsa de doutoramento à A.M.). E agradecem igualmente à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT, Portugal), pelo apoio financeiro concedido através dos projetos UIDP/04567/2020 e UIDB/04567/2020.

## **Contribuição dos Autores**

A.M., conceptualização, investigação, implementação experimental, análise de dados, preparação da redação original, e edição; M.N. e B.B., análise e revisão de dados; P.R., supervisão e redação final.

## **Conflito de interesse**

O editor senior envolvido na autoria deste manuscrito não tiveram qualquer participação no processo de revisão ou de decisão. Todos os autores declararam não haver relações financeiras e/ou pessoais que possam representar um potencial conflito de interesses.

## References / Referências

1. Suzman, R. & Beard, J. (2011). Global Health and Aging report from National Institute on Aging (NIA) and the World Health Organization (WHO), pp. 1-26. [https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global\\_health\\_aging.pdf](https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global_health_aging.pdf)
2. Bjegovic, J. K. (2016). Handbook on the implementation of EU environmental legislation, The European Union, <https://doi.org/10.2779/51324>
3. Singh, R. (2015). Introduction to membrane technology. In *Membrane Technology and Engineering for Water Purification, Application - Systems Design and Operation*, (2nd ed.), Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, pp. 1-78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63362-0.00001-X>
4. Strathmann, H., Giorno, L., Piacentini, E., & Drioli, E. (2017). Basic Aspects in Polymeric Membrane Preparation. In *Comprehensive Membrane Science and Engineering*, (2nd ed.), Elsevier Science Oxford, UK, pp. 65-84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12235-8>
5. Ariono, D., Khoiruddin, K., Subagjo S., & Wenten, G. (2017). Heterogeneous structure and its effect on properties and electrochemical behavior of ion-exchange membrane, *Materials Research Express*, 4, 024006. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/aa5cd4>
6. Yee, R. S. L., Rozendal, R. A., Zhang, K., & Ladewig, B. P. (2012). Cost effective cation exchange membranes: A review. *Chemical Engineering Research and Design*, 90, 950-959. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.10.015>
7. Hagesteijn, K. F. L., Jiang, S., & Ladewig, B. P. (2018). A review of the synthesis and characterization of anion exchange membranes, *Journal of Materials Science*, 53, 11131-11150. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2409-y>
8. Golubenko, D.V., Pourcelly, G., & Yaroslavtsev, A.B. (2018). Permselectivity and ion-conductivity of grafted cation exchange membranes based on UV-oxidized polymethylpenten and sulfonated polystyrene, *Separation and Purification Technology*, 207, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.06.041>
9. Paunkovic, B. S., Morais, A., Santos, D., & Sequeira, C. (2012). Anion- or Cation-Exchange Membranes for NaBH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Fuel Cells?. *Membranes*, 2, 478-492. <https://doi.org/10.3390/membranes2030478>
10. Strathmann, H. (2010). Electrodialysis, a mature technology with a multitude of new applications, *Desalination*, 264, 268-288. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.04.069>
11. Prakash, P., Hoskins, D., & SenGupta, A.K. (2004). Application of homogeneous & heterogeneous cation-exchange membranes in coagulant recovery from water treatment plant residuals using Donnan membrane process. *Journal of Membrane Science*, 237, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.03.016>
12. Tanaka, Y. (2012). Mass transport in a boundary layer and in an ion exchange membrane: Mechanism of concentration polarization and water dissociation. *Russian Journal of Electrochemistry*, 48, 665-681. <https://doi.org/10.1134/S1023193512060122>
13. Lu, H., Zou, W., Chai, P., Wang, J., & Bazinet, L. (2015). Feasibility of antibiotic and sulfate ions separation from wastewater using electrodialysis with ultrafiltration membrane. *Journal of Cleaner Production*, 112, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.09.091>
14. Biswas, K. (2014). The Pharmaceutical Value Chain—An Introduction. In *Pharma's Prescription: How the Right Technology Can Save the Pharmaceutical Business*, Academic Press, Cambridge, UK, pp. 9-65. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407662-4.00002-7>
15. López-Garzón, C. S., & Straathof, A. J. (2014). Recovery of carboxylic acids produced by fermentation. *Biotechnology Advances*, 32, 873-904. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.002>
16. Huang, C., Xu, T., Zhang, Y., Xue, Y., & Chen, G. (2007). Application of electrodialysis to the production of organic acids: State-of-the-art and recent developments. *Journal of Membrane Science*, 288, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.11.026>
17. Mönster, A., Villain, L., Scheper, T., & Beutel, S. (2013). One-step-purification of penicillin G amidase from cell lysate using ion-exchange membrane adsorbers. *Journal of Membrane Science*, 444, 359-364. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2013.05.054>
18. Kumar, M., Tripathi, B. P., & Shahi, V. K. (2010). Electro-membrane process for the separation of amino acids by iso-electro focusing. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 85, 648 - 657. <https://doi.org/10.1002/jctb.2348>
19. Yu, L., Lin, A., Zhang, L., Chen, C., & Jiang, W. (2000). Application of electrodialysis to the production of Vitamin C. *Chemical Engineering Journal*, 78, 153-157. [https://doi.org/10.1016/S1385-8947\(00\)00136-4](https://doi.org/10.1016/S1385-8947(00)00136-4)
20. Yang, W., & Xu, H. (2016). *Industrial Fermentation of Vitamin C*. 1st ed.; Wiley-VCH, New Jersey, US, pp. 161-192. <https://doi.org/10.1002/9783527681754.ch7>
21. Aider, M., Brunet, S., & Bazinet, L. (2009). Effect of solution flow velocity and electric field strength on chitosan oligomer electromigration kinetics and their separation in an electrodialysis with ultrafiltration membrane (EDUF) system. *Separation and Purification Technology*, 69, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2009.06.020>
22. Vishu Kumar, A. B., Varadaraj, M. C., Gowda, L. R., & Tharanathan, R. N. (2005). Characterization of chito-oligosaccharides prepared by chitosan analysis with the aid of papain and Pronase, and their bactericidal action against *Bacillus cereus* and *Escherichia coli*. *Biochemical Journal*, 391, 167-175. <https://doi.org/10.1042/BJ20050093>
23. Lassalas, P., Gay, B., Lasfargeas, C., James, M. J., Tran, V., Vijayendran, K. G., Brunden, K. R., Kozłowski, M. C., Thomas, C. J., Smith III, A. B., Huryn, D. M., & Ballatore, C. (2016). Structure Property Relationships of Carboxylic Acid Isosteres. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 3183-3203. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01963>
24. Karaman, R. (2013). Prodrugs Design Based on Inter- and Intramolecular Chemical Processes. *Chemical Biology & Drug Design*, 82, 643-668. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12224>
25. Lou, Y., & Zhu, J. (2016). Carboxylic Acid Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). In *Bioactive Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals*, Wiley-VCH, New Jersey, US, pp. 221-236. <https://doi.org/10.1002/9783527693931.ch16>
26. Boisier, G., Lamure, A., Pèbère, N., Portail, N., & Villatte, M. (2009). Corrosion protection of AA2024 sealed anodic layers using the hydrophobic properties of carboxylic acids. *Surface and Coatings Technology*, 203, 3420-3426. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2009.05.008>
27. Sieber, R., Butikofer, U., & Bosset, J.O. (1995). Benzoic acid as a natural compound in cultured dairy products and cheese. *International Dairy Journal*, 5, 227-246. [https://doi.org/10.1016/0958-6946\(94\)00005-A](https://doi.org/10.1016/0958-6946(94)00005-A)
28. Athanasiadis, I., Boskou, D., Kanellaki, M., & Koutinas, A. (2001). Effect of Carbohydrate Substrate on Fermentation by Kefir Yeast Supported on Delignified Cellulosic Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 658-663. <https://doi.org/10.1021/jf0006628>
29. Batanero, B., Barba, F., Sánchez-Sánchez, C. M., & Aldaz, A. (2004). Paired Electrosynthesis of Cyanoacetic Acid. *Journal of Organic Chemistry*, 69, 2423-2426. <https://doi.org/10.1021/jo0358473>
30. Otero, M. D., Batanero, B., & Barba, F. (2006). CO<sub>2</sub> anion-radical in organic carboxylations. *Tetrahedron Letters*, 47, 2171-2173. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.113>
31. Wang, Y., Tian, T., Zhao, J., Wang, J., Yan, T., Xu, L., Liu, Z., Garza, E., Iverson, A., Manow, R., Finan, C., & Zhou, S. (2012). Homofermentative production of D-lactic acid from sucrose by a metabolically engineered *Escherichia coli*. *Biotechnology Letters*, 34, 2069-2075. <https://doi.org/10.1007/s10529-012-1003-7>
32. Thang, V. H., Koschuh, W., Kulbe, K., & Novalin, S. (2015). Detailed investigation of an electrodialytic process during the separation of lactic acid from a complex mixture. *Journal of Membrane Science*, 249, 173-182. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.08.033>

33. Börgardt, P., Krischke, W., Trösch, W., & Brunner, H. (1998). Integrated bioprocess for the simultaneous production of lactic acid and dairy sewage treatment. *Bioprocess Engineering*, *19*, 321–329. <https://doi.org/10.1007/S004490050527>
34. Ryu, H-W., Kim, Y-M., & Wee, Y-J. (2012). Influence of Operating Parameters on Concentration and Purification of L-lactic Acid Using Electrodialysis. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, *17*, 1261–1269. <https://doi.org/10.1007/s12257-012-0316-7>
35. Belgin, K., Filiz, T., & Altan, G. (2015). Removal of hardness by electrodialysis using homogeneous and heterogeneous ion exchange membranes. *Desalination and Water Treatment*, *54*, 8–14. <https://doi.org/10.1080/19443994.2014.880159>
36. Bailly, M. (2002). Production of organic acids by bipolar electrodialysis: realizations and perspectives. *Desalination*, *144*, 157-162. [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(02\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(02)00305-3)
37. Choi, J.H., Kim, S.H., & Moon, S.H. (2002). Recovery of lactic acid from sodium lactate by ion substitution using ion-exchange membrane. *Separation and Purification Technology*, *28*, 69-79. [https://doi.org/10.1016/S1383-5866\(02\)00014-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5866(02)00014-X)
38. Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman Jr, C. U., & Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chemical Reviews*, *119*, 3510–3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>
39. Ganiyu, S. O., van Hullebusch, E. D., Cretin, M., Esposito, G., & Oturan, M. A. (2015). Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. *Separation and Purification Technology*, *156*, 891-914. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.09.059>
40. Tanaka, Y. (2010). Water dissociation reaction generated in an ion exchange membrane. *Journal of Membrane Science*, *350*, 347-360. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2010.01.010>
41. Zheng, Z., Xiao, P., Ruan, H., Liao, J., Gao, C., Van der Bruggen, B., & Shen, J. (2019). Mussel-Inspired Surface Functionalization of AEM for Simultaneously Improved Monovalent Anion Selectivity and Antibacterial Property. *Membranes*, *9*(3), 36. <https://doi.org/10.3390/membranes9030036>
42. Santos, D., & Sequeira, C. (2010). Polymeric Membranes for Direct Borohydride Fuel Cells: a Comparative Study. *ECS Transactions*, *25*, 111-122, <https://doi.org/10.1149/1.3315178>
43. Tanaka, Y. (2015). *Ion Exchange Membranes: Fundamentals and Applications*, (2nd ed.), Elsevier Science, Amsterdam, NL, pp. 293-316
44. Grot, W. (2011). *Fluorinated Ionomers*, (2nd ed.), Elsevier Inc., Amsterdam, NL, pp. 229-230, <https://doi.org/10.1016/C2010-0-65926-8>.