

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 509**

51 Int. Cl.:  
**B01D 63/02** (2006.01)  
**B01D 69/08** (2006.01)  
**B01D 67/00** (2006.01)  
**B01D 69/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09150991 .9**  
96 Fecha de presentación: **21.01.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2085134**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Membranas de separación de fibras huecas y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:  
**01.02.2008 DE 102008000220**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.11.2012**

73 Titular/es:  
**LEIBNIZ-INSTITUT FUR POLYMERFORSCHUNG  
DRESDEN E.V. (50.0%)  
HOHE STRASSE 6  
01069 DRESDEN, DE y  
B. BRAUN AVITUM SAXONIA GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**ZSCHOCHE, STEFAN;  
TISCHER, RENÉ y  
BAIER-GOSCHÜTZ, ANGELA**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 390 509 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Membranas de separación de fibras huecas y procedimiento para su fabricación

5 La invención se refiere a los sectores de la química y de la medicina y concierne a membranas de separación de fibras huecas tal como se emplean, por ejemplo, para la purificación y separación de la sangre u otros procesos de separación de líquidos, y a un procedimiento para su fabricación.

10 Dispositivos conocidos para la purificación y separación de la sangre se componen de una carcasa en la que están presentes membranas de fibras huecas, en donde la disposición de las membranas de fibras huecas en la carcasa realiza un flujo separado de las membranas de fibras huecas, separado del lavado de la pared externa de las membranas de fibras huecas en el interior de los dializadores. Con ello se puede alcanzar, por ejemplo, un transporte de la sangre a través de las membranas de fibras huecas y, al mismo tiempo, el transporte de los componentes de la sangre separados por filtración a través de la pared de la membrana de fibras huecas hacia fuera de los dializadores. La clase de las membranas de fibras huecas sintéticas se compone habitualmente de un primer polímero hidrófobo y de un segundo polímero hidrófilo, y éstos tienen una estructura asimétrica.

15 Una realización ejecutada actualmente por diferentes fabricantes de membranas de fibras huecas de este tipo utilizan en calidad de polímero hidrófobo polisulfona o poliaril-éter-sulfona, y en calidad de polímero hidrófilo, polivinilpirrolidona (documento EP 0 082 443 B2). En tal caso, la polivinilpirrolidona sirve tanto como formador de poros como para la creación de una hidrofilia incrementada de la superficie y, con ello, a una mejor compatibilidad de la sangre.

20 Otro método es una adición de otras sustancias a la mezcla de polímeros para un aumento de la hidrofilia de la superficie en membranas de fibras huecas de polisulfona/polivinilpirrolidona (documento US 2004/0045897 A1).

25 Los métodos que anteceden tienen en común el que las modificaciones en la membrana tienen lugar ya durante el proceso de fabricación de la membrana. Además, se conocen diversos métodos con ayuda de los cuales y mediante el tipo de realización del proceso en la fabricación de la membrana y el posterior tratamiento de las membranas o la influencia preestablecida de la composición y estructura de la membrana se generan propiedades de la membrana deseadas (documentos DE 10 2004 008 221 B4; US 000005134192 A; US 5.401.410 B; EP 0 168 783 B1; US 5.436.068 B; EP 0 568 054 B1).

30 El documento US5840190 da a conocer membranas de separación de fibras huecas y el procedimiento de fabricación consistente en membranas de fibras huecas que sirven, entre otros, para la purificación de la sangre y que están incorporados en módulos de diálisis habituales. Una molécula biológicamente activa es unida a un polímero modificado en la superficie.

35 La misión de la presente invención consiste en indicar membranas de separación de fibras huecas en las que se han efectuado modificaciones después del proceso de fabricación que posibilitan una mejora de la biocompatibilidad, así como un procedimiento sencillo y económico para su fabricación.

40 La misión se resuelve mediante las invenciones indicadas en las reivindicaciones. Ejecuciones ventajosas son el objeto de las reivindicaciones subordinadas.

45 En el caso de las membranas de separación de fibras huecas de acuerdo con la invención, la cara interna de la membrana de fibras huecas está provista de una capa polímera unida de forma covalente a la superficie de la cara interna de la membrana de fibras huecas que cubre, al menos en parte, la superficie de la cara interna de la membrana de fibras huecas, y en donde en la superficie libre de la capa polímera unida están presentes, unidas directamente o a través de un inductor de acoplamiento, en calidad de moléculas bioactivas, p-aminobenzamidina o polietilenglicoles terminados en amina.

50 Ventajosamente, las membranas son las membranas de fibras huecas de un dializador y, todavía de manera ventajosa, las membranas de fibras huecas están situadas en fijaciones estancas a los gases y a los líquidos del dializador que llevan a cabo la afluencia y evacuación separadas de líquidos y/o gases en el espacio interno de las

membranas de fibras huecas.

Además, de manera ventajosa, los materiales de las membranas de fibras huecas se componen de un material humectable con agua y/o un disolvente.

5 Asimismo de manera ventajosa, las membranas de fibras huecas se componen de polisulfona y polivinilpirrolidona.

También es ventajoso que la capa polímera se componga de ácido poliacrílico y/o poli(ácido etilen-alt-maleico).

10 También es ventajoso que la capa polímera se presente ligada, a través de formación de complejo, a la superficie de la cara interna de la membrana de fibras huecas.

También es ventajoso que la capa polímera cubra, al menos en un 60%, la superficie libre de la cara interna de la membrana de fibras huecas.

15 Y también es ventajoso que la capa polímera cubra por completo la superficie libre de la cara interna de la membrana de fibras huecas.

20 Además, es ventajoso que la capa polímera, después de la aplicación sobre la superficie libre de la cara interna de la membrana de fibras huecas, presente grupos funcionales a los que se presenten ligadas moléculas bioactivas en su totalidad o en parte, directamente o a través de un inductor de acoplamiento, y todavía es más ventajoso que los grupos funcionales sean grupos carboxilo y/o grupos anhídrido.

25 Asimismo, es ventajoso que la capa polímera presente un grosor de capa del grosor de una capa monomolecular hasta un grosor de 20 nm.

Y también es ventajoso que la membrana de separación de fibras huecas se fabrique según el procedimiento de acuerdo con la invención.

30 En el caso del procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de membranas de separación de fibras huecas, el posicionamiento de membranas de separación de fibras huecas con una afluencia y evacuación separadas para líquidos se realiza aproximándose a la cara interna de la membrana de separación de fibras huecas y se realiza una afluencia y evacuación individual, separada de la anterior, para líquidos apartándose de la cara externa de la membrana de separación de fibras huecas, seguidamente las caras internas de las membranas de fibras huecas se ponen en contacto con una disolución durante 5 min a 5 horas, y/o la disolución es conducida con una velocidad de paso de 5 a 100 ml/min junto a las caras internas de las membranas de fibras huecas, componiéndose la disolución al menos de un disolvente acuoso y/o alcohólico y de materiales de capas polímeras disueltos en ella, seguidamente se separa la disolución y durante o después de la puesta en contacto con la disolución, al menos las membranas de separación de fibras huecas son sometidas a una irradiación con rayos  $\beta$  y/o  $\gamma$  y con una dosis máxima de 100 kGy, y después las caras internas de las membranas de fibras huecas revestidas en su totalidad o en parte son puestas en contacto con moléculas bioactivas en forma de p-aminobenzamidina o polietilenglicoles terminados en amina.

45 Asimismo de manera ventajosa, se emplean materiales de membrana a base de un material humectable con agua y/o un disolvente.

Además, ventajosamente, se emplean membranas a base de polisulfona y polivinilpirrolidona.

50 Y también de manera ventajosa, en calidad de materiales polímeros se emplean ácido poliacrílico y/o poli(ácido etilen-alt-maleico).

También es ventajoso que como disolvente se emplea agua.

55 Asimismo es ventajoso que se emplee una disolución con una concentración de 0,001 a 1% en peso.

También es ventajoso que las membranas sean irradiadas después de la puesta en contacto con la disolución.

Asimismo es ventajoso que las membranas sean irradiadas con radiación  $\beta$ .

5 Además, es ventajoso que las membranas sean irradiadas con una dosis de 10 a 50 kGy, siendo irradiadas las membranas, todavía de manera ventajosa, con una dosis de 20 a 25 kGy.

Es ventajoso que las moléculas bioactivas se empleen en forma de disolución en un disolvente acuoso o alcohólico.

10 Asimismo, es ventajoso que la capa polímera sea puesta en contacto con la disolución de las moléculas bioactivas durante 5 min a 5 horas.

15 Además, es ventajoso que la disolución de las moléculas bioactivas sea hecha pasar con una velocidad de paso de 10 a 100 ml/min a través de la membrana de fibras huecas revestida.

De manera ventajosa, se emplea una disolución 0,00001 a 0,1 molar de moléculas bioactivas en un disolvente.

20 Y también de manera ventajosa, en calidad de inductor de acoplamiento se emplean carbodiimidas o carbonildiimidazoles.

Otra ejecución ventajosa de la invención es que en el caso del empleo de poli(ácido etilen-alt-maleico) en calidad de material polímero, se lleve a cabo, antes de la reacción con las moléculas bioactivas, un tratamiento térmico de las membranas de separación de fibras huecas revestidas en condiciones de 110°C durante 2 h.

25 El revestimiento de acuerdo con la invención de la superficie de la cara interna de membranas de separación de fibras huecas con materiales polímeros y la subsiguiente irradiación conduce a una formación de enlaces covalentes entre la capa polímera y las superficies de las caras internas de la membrana. Con ello, el revestimiento de acuerdo con la invención es duradero. Enlaces covalentes de este tipo pueden formarse, por ejemplo, mediante injerto de materiales polímeros a materiales de membrana. Asimismo, son posibles enlaces por adsorción entre materiales polímeros y materiales de membrana.

30 Otra ventaja consiste en que este revestimiento se aplica sólo después del proceso de fabricación de membranas, con lo que este proceso queda sin verse afectado. Con ello, también se hace posible un revestimiento repetido. Este revestimiento posterior es particularmente ventajoso, dado que la cara interna más difícilmente accesible de las membranas de separación de fibras huecas puede ser revestida de manera sencilla y sin problemas con el procedimiento de acuerdo con la invención. Además, con ello tiene lugar sólo un revestimiento de las caras internas de las membranas de separación de fibras huecas particularmente relevantes para la biocompatibilidad, de modo que se puede reducir la cantidad necesaria de material de revestimiento en comparación con otros procedimientos de revestimiento.

35 Además, con el procedimiento de acuerdo con la invención se puede ajustar de manera variable el grosor de la capa, al igual que se puede llevar a cabo una estructura multicapas deseada. Dado que de este modo se pueden fabricar desde capas muy delgadas hasta capas monomoleculares, la sección transversal de las membranas de separación de fibras huecas casi no se reduce, y las cantidades de flujo hasta ahora conocidas y llevadas a cabo en líquidos o gases pueden continuar llevándose a cabo.

40 Una ejecución particular de la solución de acuerdo con la invención consiste en que moléculas bioactivas son acopladas de forma permanente y covalente a la capa polímera. Estas moléculas bioactivas pueden acoplarse, en función del material de la capa polímera, directamente a grupos funcionales del material de la capa polímera, o mediante el empleo de inductores del acoplamiento. Por ejemplo, en el caso de emplear ácidos poliacrílicos en calidad de material de la capa polímera, están presentes grupos carboxilo en calidad de grupos funcionales a los cuales pueden acoplarse las moléculas bioactivas mediante el empleo de un inductor de acoplamiento. Si en calidad de material de la capa polímera se emplea poli(ácido etilen-alt-maleico), existe la posibilidad adicional de generar grupos anhídrido mediante un tratamiento térmico. A éstos pueden acoplarse moléculas bioactivas

directamente sin el empleo de inductores de acoplamiento.

La aplicación de las capas polímeras tiene lugar de acuerdo con la invención por medio de una disolución. En tal caso, se utiliza ventajosamente una disolución acuosa de los materiales de la capa polímera. Esta disolución de revestimiento se lleva junto a la superficie de la membrana a revestir, por ejemplo, en las membranas de fibras huecas de un dializador. Después de la configuración de la capa polímera en el espesor deseado, puede entonces verse la disolución entonces poco concentrada o el disolvente solo a partir de las membranas de fibras huecas y, seguidamente, aclararse las superficies de las membranas revestidas con agua y/o con aire. En el caso de una velocidad de paso elegida de manera correspondiente, también la capa polímera puede ser formada durante el flujo de la disolución de revestimiento.

Las moléculas bioactivas tales como, por ejemplo, polietilenglicoles terminados en amina o inhibidores de trombina, pueden ser llevadas acercándose a la capa polímera asimismo mediante una disolución. En el caso de un tiempo de permanencia de la disolución en las membranas de fibras huecas correspondientemente elegido, puede acoplarse la cantidad deseada de moléculas bioactivas con la capa polímera. Asimismo, es posible el acoplamiento de diferentes moléculas bioactivas mediante el relleno de las membranas de fibras huecas con varias disoluciones al mismo tiempo y/o consecutivamente.

Mediante la irradiación de los dializadores después del revestimiento con los materiales de la capa polímera, los materiales de la capa polímera son fijados entonces de manera duradera a la superficie de las membranas revestidas. Esto tiene lugar mediante la generación de centros reactivos tanto en la cadena principal de los materiales polímeros como también de los materiales de membrana y la configuración de enlaces covalentes. Esto se lleva a cabo mediante irradiación con rayos  $\beta$  o  $\gamma$  con una dosis máxima de 100 kGy, empleándose y siendo suficientes ventajosamente rayos  $\beta$  con una dosis de 10-25 kGy.

Otra ventaja de la disolución de acuerdo con la invención consiste en que el revestimiento de acuerdo con la invención de las membranas de fibras huecas en los dializadores puede tener lugar simultáneamente con la esterilización y, con ello, se manifiestan efectos de sinergia.

Seguidamente, se explica con mayor detalle la invención en varios Ejemplos de realización.

#### Ejemplo 1

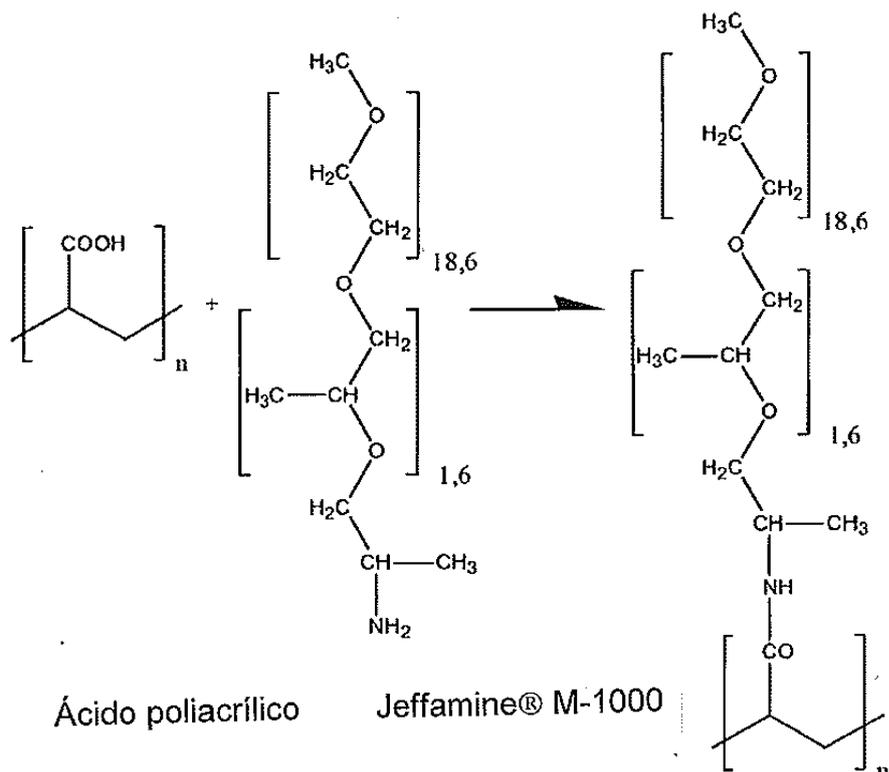
Un dializador para membranas de fibras huecas con una longitud de 260 mm y un diámetro interno de la carcasa de 39 mm presenta 10150 fibras huecas (diámetro interno 200  $\mu\text{m}$ , grosor de pared 40  $\mu\text{m}$ ) consistentes en polisulfona (PSU) y polivinilpirrolidona (PVP) (documento EP 0 082 443 B2). Estas membranas de fibras huecas están rodeadas en los respectivos extremos del dializador con pez aislante a base de poliuretano. Los orificios de las membranas de fibras huecas quedan en este caso intactos, de modo que puede llevarse a cabo un paso de sangre a través de las membranas de fibras huecas. La carcasa del dializador está provista de orificios de afluencia y/o evacuación de agua, líquido de diálisis o líquido similar, pudiendo entrar en contacto el líquido que se encuentra en la carcasa solamente con la cara externa de las membranas de fibras huecas. El líquido transporta de la carcasa del dializador las sustancias separadas a través de las paredes de las membranas de fibras huecas.

Para la fabricación de membranas de separación de fibras huecas de acuerdo con la invención se bombea desde abajo durante 20 min una disolución acuosa al 0,1% a base de ácido poliacrílico a través de las membranas de fibras huecas del dializador dispuesto verticalmente, en donde con un rendimiento de la bomba se alcanza una velocidad de paso de 30 ml/min. Después de ello, las membranas de fibras huecas son aclaradas con agua destilada durante 10 min con una velocidad de paso de 50 ml/min y seguidamente, en el espacio de otros 20 min, se aclaran de nuevo con una corriente de aire. A continuación, el dializador se fija sobre una base en una instalación de radiación de electrones. Después tiene lugar la irradiación con electrones (radiación  $\beta$ ) con una dosis de 25 kGy, como única irradiación con una energía de 1,0 MeV.

Como resultado del proceso de revestimiento llevado a cabo hasta ahora, sobre la superficie libre de la cara interna de las membranas de fibras huecas se ha configurado una capa a base de ácido poliacrílico con un grosor de capa uniforme de unos pocos nm. En virtud de la irradiación se ha configurado una unión permanente y

covalente entre el ácido poliacrílico y la membrana de fibras huecas a base de polisulfona y polivinilpirrolidona. En virtud de los enlaces covalentes, esta capa es muy estable y se queda adherida de manera duradera.

- 5 A continuación, se bombea a través de las membranas de fibras huecas una disolución acuosa 0,001 M a base de polietilenglicol terminado en amina y una porción equimolar del inductor de acoplamiento 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida en el espacio de 20 min con una velocidad de paso de 30 ml/min.



10 Figura 1

Con ello una cantidad de polietilenglicol terminado en amina, que cubre toda la superficie, se ha acoplado directamente a la capa de ácido poliacrílico en forma de enlaces amida, y también está presente de forma duradera.

- 15 100 de las membranas de fibras huecas de acuerdo con la invención fabricadas según este ejemplo se embuten de forma conocida con poliuretano de tal modo en tubos de material sintético que resultan módulos de ensayo con una superficie interna de la membrana de 250 cm<sup>2</sup>. Éstos son recorridos de manera reciclante con 12,5 ml de sangre humana reciente y heparinizada (5 UI/ml) a un caudal de sangre de 3 ml/min. La concentración de trombocitos y de complejo de trombina-antitrombina (TAT) se mide en comparación con el valor de partida.
- 20 Mediante el acoplamiento de polietilenglicol terminado en amina a las superficies internas de las membranas de fibras huecas, el número de trombocitos en la sangre se ha reducido sólo en un 18% frente al 30% del valor de partida en el caso de membranas de fibras huecas de PSU/PVP no revestidas y se ha mejorado el valor para el complejo de trombina-antitrombina (TAT) de 12,6 ng/ml para membranas de fibras huecas de PSU/PVP no revestidas a 8,5 ng/ml para las membranas de fibras huecas de PSU/PVP revestidas de acuerdo con la invención.
- 25

Ejemplo 2

En un dializador, tal como se ya se ha descrito en el Ejemplo 1, están contenidas 13310 membranas de fibras huecas a base de poliétersulfona. El dializador se coloca verticalmente, y las membranas de fibras huecas se rellenan en el espacio de 30 min con una disolución acuosa al 0,1% a base de poli(ácido etilen-alt-maleico). Después, la disolución permanece todavía durante otros 10 min en las membranas de fibras huecas y después se separa por vertido. A continuación, las membranas de fibras huecas se secan con una corriente de aire en el espacio de otros 20 min. A continuación, el dializador se fija sobre una base en un dispositivo de irradiación para rayos  $\gamma$ . Después tiene lugar la irradiación con 4 irradiaciones individuales por cada 10 kGy.

Como resultado del proceso de revestimiento llevado hasta ahora a cabo, sobre la superficie libre de la cara interna de las membranas de fibras huecas se ha constituido una capa a base de poli(ácido etilen-alt-maleico) con un espesor de capa de como máximo 2 nm. Mediante la irradiación, se han configurado enlaces permanentes y covalentes entre el poli(ácido etilen-alt-maleico) y la polisulfona y la polivinilpirrolidona. Esta capa, en virtud de los enlaces covalentes, es muy estable y queda adherida de manera duradera. Para la reactivación de funciones anhídrido, el dializador es tratado térmicamente durante 2 h a 110°C.

A continuación, a través de las membranas de fibras huecas se bombea una disolución acuosa 0,001 M a base de polietilenglicol terminado en amina en el espacio de 20 min con una velocidad de paso de 30 ml/min. Con ello, se ha acoplado directamente una cantidad de polietilenglicol terminado en amina que cubre toda la superficie a la capa de poli(ácido etilen-alt-maleico) en forma de enlaces amida, y también allí están presentes de manera duradera.

En el caso de los revestimientos sobre membranas de fibras huecas examinados según el método de ensayo conforme al Ejemplo 2, mediante el acoplamiento de polietilenglicol terminado en amina se ha reducido el número de trombocitos sólo en un 15% del valor de partida con respecto al 30% del valor de partida en el caso de membranas de fibras huecas de PSU/PVP no revestidas, y el valor para el complejo de trombina-antitrombina (TAT) ha mejorado de 13,1 ng/ml para membranas de fibras huecas de PSU/PVP no revestidas a 8,0 ng/ml para las membranas de fibras huecas de PSU/PVP revestidas de acuerdo con la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Membranas de separación de fibras huecas, en las que la cara interna de la membrana de fibras huecas está provista de una capa polímera unida de forma covalente a la superficie de la cara interna de la membrana de fibras huecas que cubre, al menos en parte, la superficie de la cara interna de la membrana de fibras huecas, y en donde en la superficie libre de la capa polímera unida están presentes, unidas directamente o a través de un inductor de acoplamiento, en calidad de moléculas bioactivas, p-aminobenzamida o polietilenglicoles terminados en amina o inhibidores de trombina.
- 10 2.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que las membranas son las membranas de fibras huecas de un dializador, en donde en tal caso, de manera ventajosa, las membranas de fibras huecas están situadas en fijaciones estancas a los gases y a los líquidos que llevan a cabo la afluencia y evacuación separadas de líquidos y/o gases en el espacio interno de las membranas de fibras huecas.
- 15 3.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que los materiales de las membranas de fibras huecas se componen de un material humectable con agua y/o un disolvente y/o de polisulfona y polivinilpirrolidona.
- 20 4.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que la capa polímera se compone de ácido poliacrílico y/o poli(ácido etilen-alt-maleico).
- 5.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que la capa polímera cubre al menos en un 60% o por completo la superficie libre de la cara interna de la membrana de fibras huecas.
- 25 6.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que la capa polímera, después de la aplicación sobre la superficie libre de la cara interna de la membrana de fibras huecas, presenta grupos funcionales a los que se presentan ligadas las moléculas bioactivas en su totalidad o en parte, directamente o a través de un inductor de acoplamiento, siendo los grupos funcionales ventajosamente grupos carboxilo y/o grupos anhídrido.
- 30 7.- Membranas de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, en las que la capa polímera presenta un grosor de capa del grosor de una capa monomolecular hasta un grosor de 20 nm.
- 35 8.- Membrana de separación de fibras huecas según la reivindicación 1, que se fabrica según al menos una de las reivindicaciones 9 a 14.
- 9.- Procedimiento para la fabricación de membranas de separación de fibras huecas, en el que el posicionamiento de membranas de separación de fibras huecas con una afluencia y evacuación separadas para líquidos se realiza aproximándose a la cara interna de la membrana de separación de fibras huecas y se realiza una afluencia y evacuación individual, separada de la anterior, para líquidos apartándose de la cara externa de la membrana de separación de fibras huecas, seguidamente las caras internas de las membranas de fibras huecas se ponen en contacto con una disolución durante 5 min a 5 horas, y/o la disolución es conducida con una velocidad de paso de 5 a 100 ml/min junto a las caras internas de las membranas de fibras huecas, componiéndose la disolución al menos de un disolvente acuoso y/o alcohólico y de materiales de capas polímeras disueltos en ella, seguidamente se separa la disolución y durante o después de la puesta en contacto con la disolución, al menos las membranas de separación de fibras huecas son sometidas a una irradiación con rayos  $\beta$  y/o  $\gamma$  con una dosis máxima de 100 kGy, y después las caras internas de las membranas de fibras huecas revestidas en su totalidad o en parte son puestas en contacto con moléculas bioactivas en forma de p-aminobenzamida o polietilenglicoles terminados en amina o inhibidores de trombina.
- 50 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que se emplean materiales de membrana a base de un material humectable con agua y/o un disolvente, y/o membranas a base de polisulfona y polivinilpirrolidona, y/o como materiales polímeros se emplean ácido poliacrílico y/o poli(ácido etilen-alt-maleico).
- 55 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que como disolvente se emplea agua.

- 12.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que se emplea una disolución con una concentración de 0,001 a 1% en peso.
- 5 13.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que las membranas son irradiadas después de la puesta en contacto con la disolución, y/o las membranas son irradiadas con radiación  $\beta$ , y/o las membranas son irradiadas con una dosis de 10 a 50 kGy, siendo irradiadas las membranas, ventajosamente, con una dosis de 20 a 25 kGy.
- 10 14.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que las moléculas bioactivas se emplean en forma de disolución en un disolvente acuoso o alcohólico, en que la capa polímera es puesta en contacto con la disolución de las moléculas bioactivas durante 5 min a 5 horas, y/o la disolución de las moléculas bioactivas es hecha pasar con una velocidad de paso de 10 a 100 ml/min a través de la membrana de fibras huecas revestida, y/o se emplea una disolución 0,00001 a 0,1 molar de moléculas bioactivas en un disolvente.
- 15 15.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que en calidad de inductor de acoplamiento se emplean carbodiimidias o carbonildiimidazoles.
- 20 16.- Procedimiento según la reivindicación 9, en el que en el caso del empleo de poli(ácido etilen-alt-maleico) en calidad de material polímero, se lleve a cabo, antes de la reacción con las moléculas bioactivas, un tratamiento térmico de las membranas de separación de fibras huecas revestidas en condiciones de 110°C durante 2 h.