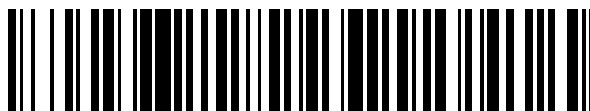


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 456**

51 Int. Cl.:

**B01D 69/02** (2006.01)

**B01D 67/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2017** E 17176277 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019** EP 3257573

54 Título: **Membrana modificada**

30 Prioridad:

**15.06.2016 IT UA20164398**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.06.2019**

73 Titular/es:

**MEDICA S.P.A. (100.0%)  
Via degli Artigiani, 7  
41036 Medolla, IT**

72 Inventor/es:

**MELUCCI, MANUELA;  
ZAMBIANCHI, MASSIMO;  
BENFENATI, VALENTINA y  
BOCCHI, LETIZIA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 716 456 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****Membrana modificada****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para elaborar una membrana modificada, a una membrana modificada y a usos de la misma. La invención, además, se refiere a un cartucho filtrante que contiene la membrana modificada.

10 En particular, la presente invención se refiere a membranas porosas modificadas con diferentes geometrías y cartuchos que contienen estas membranas.

**Antecedentes de la invención**

15 En el campo de la purificación de fluidos biológicos, se utilizan membranas y fibras fabricadas de diferentes materiales poliméricos. A pesar de los numerosos esfuerzos para preparar constantemente filtros nuevos que puedan mejorar la separación entre diferentes componentes, todavía existe la necesidad de identificar materiales capaces de separar selectivamente algunas sustancias.

20 Se han propuesto membranas que tienen superficies modificadas químicamente. Sin embargo, las modificaciones químicas de la membrana no deben cambiar las propiedades intrínsecas y los rendimientos de filtrado de la membrana.

25 Muchos de los materiales propuestos hasta la fecha son particularmente difíciles y costosos de producir y/o no son lo suficientemente fuertes y duraderos.

Se ha demostrado que los procedimientos sol-gel para preparar materiales tales como vidrio, monolitos de aerogel, películas delgadas, polvos y fibras son útiles para elaborar materiales para óptica, para sensores, portadores de catalizadores, etc. (Hench, L. L. ; West, J. K. Chem. Rev. 1990, 90, 33.; Mark, J. E. Heterog. Chem. Rev. 1996, 3, 307.; Avnir, D. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 328.; Hu<sup>2</sup>sing, N.; Schubert, U. Angew. Chem., Int. And. Engl. 1998, 37, 22.).

30 Se han utilizado materiales mesoporosos híbridos (K. Ishizu Prog. Polym Sci. 1998, 23, 1383; Medda SK, de G. Ind. Ing. Chem. Res. 2009; 48:4326-33) basados en organosilicatos obtenidos a partir de tetraalcoxisilanos para mejorar la robustez y las propiedades mecánicas de diversos polímeros de interés tecnológico (Haas KH, SchwabSA, RoseK.SurfCoatTechnol1999; 111: 72-9).

35 Además, la co-condensación de precursores de tetraalcoxisilano con silanos funcionalizados se puede utilizar para elaborar materiales porosos y nanopartículas con propiedades particulares (Frank Hoffmann, Maximilian Cornelius, Jrgen Morell y Michael Frba Angew. Chem. Int. E. 2006, 45, 3216 - 3251; W. Stober, A. Fink y E. Bohn, J. Colloid Interface Sci., 1968, 26, 62).

40 El documento US2015/0114906 describe el recubrimiento de membranas poliméricas porosas utilizando una etapa de silanización.

45 El objeto de la presente invención es proporcionar un método para elaborar una membrana modificada, una membrana modificada, sus usos y un cartucho filtrante, que permitan superar al menos parcialmente los inconvenientes de la técnica anterior y que sean, al mismo tiempo, implementados fácil y económicamente.

**50 Compendio**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para elaborar una membrana modificada, una membrana modificada, sus usos y un cartucho filtrante como se describe en las siguientes reivindicaciones independientes y, preferiblemente, en cualquiera de las reivindicaciones que dependen directa o indirectamente de las reivindicaciones independientes.

55 A menos que se especifique explícitamente lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

60 En el presente texto, "alifático" significa un hidrocarburo no aromático y no sustituido (a menos que se especifique lo contrario), saturado o insaturado, lineal, ramificado y/o cíclico. Ejemplos no limitantes de grupos alifáticos son: t-butilo, etenilo, 1- o 2-propenilo, ciclohexilo.

En el presente texto, C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> se refiere a un grupo que se entiende que tiene de x a y átomos de carbono.

En el presente texto, "alquilo" significa un grupo alifático saturado (es decir, un grupo alifático sin dobles o triples enlaces carbono-carbono). Ejemplos no limitantes de los alquilos son: metilo, n-propilo, t-butilo, ciclohexilo.

5 En el presente texto, "grupo aromático" significa un grupo que tiene al menos un anillo aromático, en particular que contiene de 5 a 12 miembros y un sistema electrónico  $\pi$  sustancialmente conjugado. En particular, el grupo aromático comprende un anillo monocíclico o varios anillos fusionados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes y unidos). Cada anillo aromático puede ser arilo (es decir, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono) o heteroaromático (es decir, en el que uno, dos o tres de los miembros del anillo se eligen entre N, O, S; el resto los miembros del anillo son átomos de carbono). Ejemplos no limitantes de anillos  
10 aromáticos son: fenilo, naftalenilo, antraceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, purina y carbazol (y una combinación de los mismos). En particular, los anillos aromáticos se eligen en el grupo: fenilo, tiofeno, piridina (y una combinación de los mismos). Más en particular, los anillos aromáticos se eligen en el grupo: tiofeno, piridina (y una combinación de los mismos).

15 El término "arilo", como se emplea en este texto, indica un grupo aromático, en el que cada anillo aromático es arilo. Ejemplos de arilos son: naftaleno y fenantreno.

20 En el presente texto, "heterociclo aromático" significa un grupo aromático en el que al menos un anillo aromático es heteroaromático. Ejemplos de heterociclos aromáticos son: pirrol, furano, tiofeno, piridina, indol.

25 Silanización significa llevar a cabo un proceso de hidrólisis-condensación en el que al menos parte de los radicales alcoxisilano se hidrolizan a silanoles y en el que las reacciones de condensación conducen a la formación de enlaces siloxano formadores de puente (es decir, Si-O-Si), que, ventajosamente, conducen a la formación de una red. Simplemente a modo de ejemplo, la Fig. 16 ilustra esquemáticamente las reacciones que ocurren cuando TEOS (ortosilicato de tetraetilo o tetraetoxisilano) se silaniza.

Solución acuosa significa una solución en la que el solvente es principalmente agua. Ventajosamente, en una solución acuosa el único disolvente es el agua.

30 En el presente texto, "alcoxi" significa un grupo alifático (preferiblemente un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ventajosamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) unido a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi son: metoxi, etoxi.

35 Radical alcoxisilano significa una porción molecular que tiene estructura Si-O-Ra, donde Ra indica un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ventajosamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en particular un etilo.

40 El trialcxiorganosilano significa una molécula que tiene tres restos alcoxisilano, donde los tres grupos alcoxi de los restos alcoxisilano están conectados (comparten) el mismo átomo de silicio. En particular, este átomo de silicio también está unido a un residuo orgánico tal como un grupo alifático o aromático.

45 Tetraalcoxisilano significa una molécula que tiene cuatro radicales alcoxisilano, donde los cuatro grupos alcoxi de los radicales alcoxisilano están conectados a (comparten) el mismo átomo de silicio. El tetraetoxisilano (TEOS) es un ejemplo de tetraalcoxisilano.

50 Radical de reconocimiento significa un radical capaz de unirse a un sustrato o analito dado. Ventajosamente, el sustrato y/o el analito son una biomolécula. De acuerdo con algunas realizaciones ventajosas, el radical de reconocimiento comprende (es) una biomolécula de reconocimiento.

55 Biomolécula de reconocimiento significa una biomolécula o una porción de una biomolécula. De acuerdo con algunas realizaciones, la biomolécula de reconocimiento se elige en el grupo que consiste en: proteínas, polipéptidos, oligopéptidos (y una combinación de los mismos). Ventajosamente, la biomolécula de reconocimiento se elige en el grupo que consiste en proteínas, polipéptidos (y una combinación de los mismos).

60 En algunos casos, la biomolécula de reconocimiento comprende (es) un polipéptido. Más precisamente, la biomolécula de reconocimiento comprende (es) una proteína. De acuerdo con algunas realizaciones, la biomolécula de reconocimiento comprende (es) un anticuerpo (monoclonal y/o policlonal).

Oligopéptido significa una cadena peptídica de no más de diez aminoácidos.

60 Polipéptido significa una cadena peptídica de más de diez aminoácidos y menos de treinta aminoácidos.

### Breve descripción de las figuras

La invención se describe a continuación con referencia a las figuras adjuntas, que ilustran algunos ejemplos no

limitantes de su realización, en donde:

- La Fig. 1 es un diagrama de un método de acuerdo con la presente invención;
- 5 • La Fig. 2 muestra algunas fotografías de las etapas del método de La Fig. 1 aplicado a una membrana plana de polisulfona;
- La Fig. 3 muestra algunas fotografías de las etapas del método de La Fig. 1 aplicado a las fibras huecas de polisulfona (Medisulfona);
- La Fig. 4 muestra algunas fotografías de las etapas del método de La Fig. 1 aplicados a las longitudes de las fibras de polisulfona;
- 10 • La Fig. 5 muestra imágenes SEM (microscopio electrónico de barrido ambiental) de un material (membrana plana) tratado de acuerdo con la presente invención;
- La Fig. 6 muestra imágenes SEM (microscopio electrónico de barrido ambiental) de un material (fibra hueca) tratado de acuerdo con la presente invención;
- 15 • La Fig. 7 muestra dos microfotografías tomadas con un microscopio confocal con una iluminación a  $\lambda = 405$  nm, en donde la microfotografía A (a la izquierda) se relaciona con una muestra de membrana funcionalizada con silicatos (sin anticuerpos) y la microfotografía B (a la derecha) se refiere a una muestra de fibra funcionalizada con silicatos (sin anticuerpos);
- La Fig. 8 ilustra los espectros ATR (reflectancia total atenuada) de las fibras no tratadas (curva espectral A), de las fibras MS funcionalizadas (sin anticuerpos) con TEOS (curva espectral B) y de las fibras funcionalizadas (sin anticuerpos) con TMOS (curva espectral C);
- 20 • La Fig. 9 ilustra los espectros ATR (reflectancia total atenuada) de membranas no tratadas (curva espectral A), de membranas funcionalizadas (sin anticuerpos) con TEOS (curva espectral B) y membranas funcionalizadas (sin anticuerpos) con TMOS (curva espectral C);
- La Fig. 10 muestra los espectros de fotoluminiscencia del PyrT3Si a diferentes pH;
- 25 • La Fig. 11 ilustra espectros de fotoluminiscencia de fibras funcionalizadas (sin anticuerpos) con TEOS y PyrT3Si (curva espectral A), de fibras sin tratar (curva espectral B), de una membrana no tratada (curva espectral C), de sol-gel de TEOS y PyrT3Si (curva espectral D) y de una membrana funcionalizada (sin anticuerpos) con TEOS y PyrT3Si (curva espectral E);
- La Fig. 12 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de un material (en fibras) tratado de acuerdo con la presente invención;
- 30 • La Fig. 13 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de un material de control (en fibras) (no un material tratado de acuerdo con la presente invención);
- La Fig. 14 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de un material (en fibras) tratado de acuerdo con la presente invención;
- 35 • La Fig. 15 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de un material (en fibras) tratado de acuerdo con la presente invención; y
- La Fig. 16 ilustra esquemáticamente las reacciones que tienen lugar durante la silanización de TEOS.

#### Descripción detallada

40 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para elaborar una membrana modificada. El método comprende una etapa de reacción, durante la cual una pluralidad de moléculas de al menos un primer alcoxisilano se silaniza en presencia de agua para obtener al menos un producto de silanización (más precisamente, una red de silicato), y una pluralidad de moléculas de al menos un alcohol.

45 De acuerdo con algunas realizaciones, la etapa de reacción (y, por lo tanto, la silanización) tiene lugar en una solución acuosa.

50 El método comprende adicionalmente una etapa de combinación, durante la cual el producto de silanización, al menos un compuesto activado, una membrana base y agua se colocan juntos para obtener una mezcla dada; y una etapa de secado (envejecimiento), durante la cual la mezcla dada se seca (la mayor parte del agua se evapora) para obtener la membrana modificada, que comprende la membrana base, el producto de silanización y el compuesto activado.

55 Cabe señalar que, en particular, de esta manera, el compuesto activado está incluido en el producto de silanización (y/o entre el producto de silanización y la membrana base).

60 De acuerdo con realizaciones específicas, la membrana base es de 89% (en particular, de 91%) a 96% (en particular, a 94%; más en particular, a 95%) en peso, con respecto a la suma de los pesos de la membrana base, del compuesto activado y del producto de silanización; el producto de silanización es de 3% (en particular, de 5%; más en particular, de 6%) a 10% (en particular, a 9%; más en particular, a 8%) con respecto a la suma de los pesos de la membrana base, del compuesto activado y del producto de silanización; el compuesto activado es de 0,02% (en particular, de 0,05%) a 0,5% (en particular, a 0,2%) en peso, con respecto a la suma de los pesos de la membrana base, del compuesto activado y del producto de silanización. .

La membrana base es una membrana de polímero, en particular una membrana de polímero poroso, en particular para filtración (más en particular, para ultrafiltración).

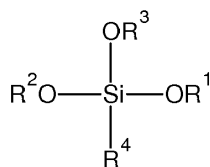
5 Ventajosamente, la etapa de combinación tiene lugar (al menos parcialmente) al mismo tiempo que la etapa de reacción. En otras palabras, de acuerdo con las realizaciones preferidas, durante la etapa de reacción, la pluralidad de moléculas de al menos el primer alcoxisilano se silaniza en presencia de agua, del compuesto activado y de la membrana base para obtener una mezcla dada que comprenda al menos un producto de silanización (más precisamente una red de silicato), agua, el compuesto activado y la membrana base (y una pluralidad de moléculas de al menos un alcohol).

10 De acuerdo con algunas realizaciones, (al menos) la etapa de combinación se completa en presencia de la membrana base y del compuesto activado.

15 Ventajosamente, pero no necesariamente, el método comprende una etapa de purificación para eliminar al menos parcialmente las moléculas de dicho alcohol del producto de silanización. En particular, la etapa de purificación es al menos parcialmente después de la etapa de reacción y antes de la etapa de secado. En algunos casos, la etapa de purificación es (al menos parcialmente) antes de la etapa de combinación.

20 El primer alcoxisilano se elige en el grupo que consiste en: tetraalcoxisilano, trialcoxiorganosilano (y una combinación de los mismos).

De acuerdo con algunas realizaciones, el primer alcoxisilano tiene la siguiente fórmula:



25 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, cada uno independientemente del otro, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , y  $\text{R}^4$  se elige en el grupo constituido por: grupo aromático ( $\text{C}_7\text{-C}_{22}$ ), grupo alifático (en particular, alquilo) ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ , más precisamente,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), grupo alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). En particular,  $\text{R}^4$  es un alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ . En algunos casos,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, cada uno independientemente del otro, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  y  $\text{R}^4$  es un grupo alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ .

30 En algunos casos, cuando  $\text{R}^4$  es un grupo aromático, este tiene uno o más anillos aromáticos conectados al silicio (Si) a través de un grupo alifático (en particular,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ). En particular,  $\text{R}^4$  tiene uno o más anillos aromáticos (más precisamente, de uno a cinco; en algunos casos uno) unidos entre sí en secuencia y unidos al silicio a través de un grupo alifático (en particular, alquilo) ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ).

35 De acuerdo con realizaciones específicas, el primer alcoxisilano se elige en el grupo que consiste en: TEOS (ortosilicato de tetraetilo o tetraetoxisilano), TMOS (ortosilicato de tetrametilo) (y una combinación de los mismos). En particular, el segundo alcoxisilano comprende (es) TEOS (ortosilicato de tetraetilo o tetraetoxisilano).

40 Se debe observar que durante y después de la etapa de combinación, la membrana base y el primer alcoxisilano cooperan entre sí para ejercer fuerzas intermoleculares (débiles, por ejemplo, enlaces de hidrógeno) para conectar la membrana base y el primer alcoxisilano. Ventajosamente, pero no necesariamente, la membrana base tiene átomos de oxígeno capaces de formar parte de enlaces de hidrógeno.

45 En algunos casos, la membrana base tiene una pluralidad de sistemas conjugados (deslocalizados)  $\pi$ . En particular, la membrana base tiene una pluralidad de segundos grupos aromáticos (en otras palabras, en estos casos, los sistemas conjugados  $\pi$  son grupos aromáticos).

50 De acuerdo con el tipo de membrana base y de los alcoxisilanos, los sistemas conjugados  $\pi$  (más precisamente los grupos aromáticos) también pueden desempeñar un papel para ejercer fuerzas intermoleculares (débiles) para conectar la membrana base y el primer alcoxisilano.

55 Ventajosamente, pero no necesariamente, la membrana tiene un grosor de 40 (más precisamente, de 45) a 400 (más precisamente, de 100). En algunos casos, la membrana tiene un grosor de hasta 60 (en particular, hasta 50) pm.

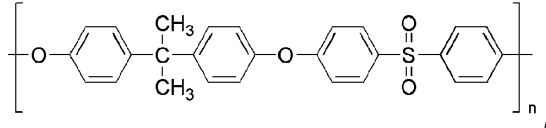
Ventajosamente, pero no necesariamente, la membrana tiene una porosidad con un corte de 10 (más precisamente, de 14) a 100 (más precisamente, de 20) KDalton. Corte significa el peso molecular de las moléculas que son tratadas al 90% por la membrana.

## ES 2 716 456 T3

De acuerdo con realizaciones específicas, la membrana base comprende (es) un polímero elegido en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, poliacrilonitrilo, alcohol de etilvinilo, polifenileno, polisulfona con polivinilpirrolidona, polietersulfona con polivinilpirrolidona, poliimida, polieterimida, polietilencetona.

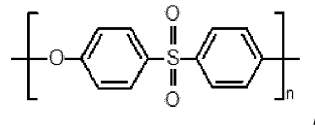
5 Como es sabido:

la polisulfona es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva:



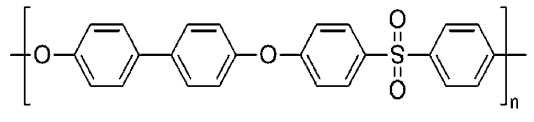
10

la polietersulfona es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



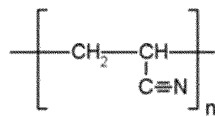
15

la polifenilsulfona es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



20

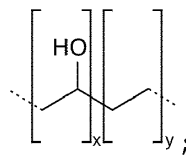
el poliacrilonitrilo es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



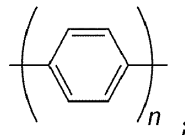
;

el alcohol de etilvinilo es un copolímero de etileno y alcohol vinílico que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva

25

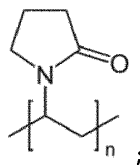


el polifenileno es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



30

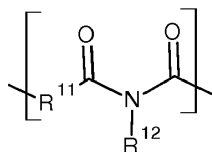
la polisulfona con polivinilpirrolidona es una mezcla de polisulfona y polivinilpirrolidona, un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



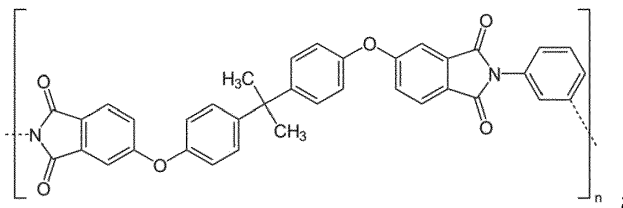
35

la polietersulfona con polivinilpirrolidona es una mezcla de polietersulfona y polivinilpirrolidona;

la poliimida es una familia de polímeros que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



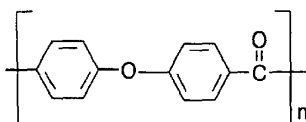
5 en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son, cada uno independientemente del otro, grupos alifáticos (alquilo) o aromáticos (en particular, grupos aromáticos C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);  
la polieterimida es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



10

y

la polietercetona es un polímero que tiene (consiste en) la siguiente unidad repetitiva



15

Más precisamente, la membrana base comprende (está fabricada de) un polímero elegido en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, polifenilsulfona, poliacrilonitrilo, alcohol de etilenvinilo, polisulfona con polivinilpirrolidona, polietersulfona con polivinilpirrolidona, polieterimida, polietercetona. Aún más precisamente, la membrana base comprende (está fabricada de) un polímero elegido en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, polifenilsulfona, polieterimida, polietercetona.

20

De acuerdo con algunas realizaciones, la membrana base comprende (está fabricada de) un polímero elegido en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, polifenilsulfona (y una combinación de las mismas). En algunos casos específicos, la membrana base comprende (es) polisulfona.

25

En particular, la membrana base se elige en el grupo que consiste en: una membrana plana, una membrana tubular, una pluralidad de fibras, en particular fibras huecas, y una combinación de las mismas.

30

De acuerdo con algunas realizaciones, la membrana base comprende (es) una pluralidad de fibras, en particular fibras huecas. En particular, las fibras se pueden preparar de acuerdo con la descripción proporcionada en la solicitud de patente publicada con el número EP2316560A1. Las fibras de este tipo también son comercializadas por Medica spa (Via Degli Artigiani, 7, 41036 Medolla MO, Italia) con el nombre Medisulfone®.

35

El compuesto activado es un compuesto elegido en el grupo que consiste en: proteína, polipéptido, oligopéptido y una combinación de los mismos.

En particular, el compuesto activado no tiene un radical alcoxisilano.

40

Ventajosamente, pero no necesariamente, el compuesto activado tiene un radical de reconocimiento. De acuerdo con algunas realizaciones, el compuesto activado comprende (es) una biomolécula de reconocimiento. Más en particular, el compuesto activado comprende (es) un compuesto elegido en el grupo que consiste en: proteína, polipéptido y una combinación de los mismos. Aún más en particular, el compuesto activado comprende (es) una proteína.

45

En algunos casos, el compuesto activado comprende (es) un anticuerpo (monoclonal o policlonal).

De acuerdo con algunos ejemplos específicos, el compuesto activado comprende (es) un anticuerpo anti-LDL-C o anti-ApoB100 que se puede utilizar en tratamientos de aféresis de LDL (y que tiene la posibilidad de unirse tanto a la lipoproteína LDL como a la lipoproteína (a)), un anticuerpo anti-PCR (proteína C-reactiva), un anticuerpo anti-citocina

proinflamatoria (anti-TNF-alfa) y/o anticuerpos antiinflamatorios autólogos (tal como el factor reumatoide).

En estos casos, el uso de la membrana exhibe experimentalmente efectos sorprendentes en los tratamientos selectivos de plasmaféresis.

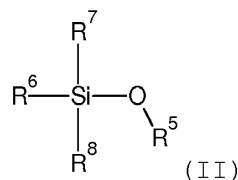
En particular, el método es un método sol-gel y comprende una etapa de mezcla, durante la cual se prepara una mezcla de sol mezclando una formulación que comprende el primer alcoxisilano y agua. Más en particular, se obtiene un gel durante la etapa de secado. Más en particular, la etapa de mezcla es antes de la etapa de reacción.

En algunos casos, el método comprende una etapa de lavado, que tiene lugar después de la etapa de secado y durante la cual se lava la membrana modificada (en particular con agua).

Ventajosamente, pero no necesariamente, durante la etapa de reacción, la pluralidad de moléculas del primer alcoxisilano se silaniza junto con una pluralidad de moléculas de un segundo alcoxisilano, que tiene al menos un radical de alcoxisilano y al menos un grupo aromático.

Ventajosamente, pero no limitadamente, el segundo alcoxisilano tiene al menos dos radicales de alcoxisilano.

De acuerdo con algunas realizaciones, el segundo alcoxisilano tiene la siguiente fórmula (II):



en donde R<sup>5</sup> representa un C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, (en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), R<sup>6</sup> representa el primer grupo aromático (C<sub>7</sub>-C<sub>22</sub>), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se eligen, cada uno independientemente del otro, en el grupo que consiste en: grupo aromático, grupo alifático (en particular C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), grupo alcoxi (en particular C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Ventajosamente, pero no necesariamente, al menos uno entre R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es un grupo alcoxi (en particular C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más en particular C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Más precisamente, en algunos casos, R<sup>7</sup> tiene la fórmula -OR<sup>9</sup> en donde R<sup>9</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (en particular, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). De acuerdo con algunas realizaciones particulares, además (o alternativamente) R<sup>8</sup> tiene la fórmula -OR<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (en particular, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

En algunos casos, R<sup>6</sup> tiene al menos dos heterociclos aromáticos, que están fusionados o unidos directamente entre sí.

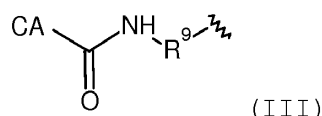
En particular, R<sup>6</sup> (y/o R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup>) tiene uno o más anillos aromáticos conectados al silicio (Si) a través de un grupo alifático (en particular, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

En particular, R<sup>6</sup> (y/o R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup>) tiene uno o más (de manera más precisa, de uno a cinco; en algunos casos uno) anillos aromáticos unidos entre sí en secuencia; más en particular, los anillos aromáticos están unidos al silicio a través de un grupo alifático (alquilo) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

De acuerdo con algunas realizaciones, los anillos aromáticos se eligen, cada uno independientemente uno del otro, en el grupo que consiste en: fenilo, tiofeno, piridina (y una combinación de los mismos). Más precisamente, los anillos aromáticos se eligen, cada uno independientemente uno del otro, en el grupo que consiste en: tiofeno, piridina (y una combinación de los mismos).

En algunos casos, R<sup>6</sup> (y/o R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup>) tiene una cadena aromática que comprende (en particular, consiste en) de dos a cinco anillos aromáticos unidos directamente (sin la interposición de otros grupos) entre sí en secuencia.

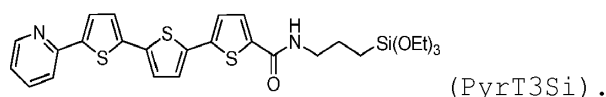
En particular, R<sup>6</sup> (y/o R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup>) tiene la siguiente porción:



en donde R<sup>9</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (en particular C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y está unido al silicio (Si), CA es la cadena aromática.

De acuerdo con realizaciones específicas, el segundo alcoxisilano es





De acuerdo con algunas realizaciones, la etapa de reacción y/o la etapa de combinación tienen lugar sin tensioactivos (por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente publicada con el número EP2328620A1).

5 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una membrana modificada. En particular, la membrana modificada se obtiene de acuerdo con el método descrito anteriormente (de acuerdo con el primer aspecto de la invención).

10 La membrana modificada comprende típicamente la membrana base, que es polimérica, en particular una membrana de polímero poroso, en particular para filtración (más en particular, para ultrafiltración); al menos una red de silicato, que está dispuesta sobre el material base; y un compuesto activado, que está encerrado en la red de silicato.

15 Más precisamente, la membrana base, la red de silicato y/o el compuesto activado son los definidos de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

En particular, la membrana base y la red de silicato están conectadas entre sí por medio de fuerzas intermoleculares (débiles).

20 De acuerdo con realizaciones específicas, la membrana modificada tiene de 89% (en particular, de 91%) a 96% (en particular, a 94%; más en particular, a 95%) en peso, con respecto al peso total del producto modificado. membrana, de la membrana base; del 3% (en particular, de 5%; más en particular, de 6%) a 10% (en particular, a 9%; más en particular, a 8%) en peso, con respecto al peso total de la membrana modificada, de la red de silicato; de 0,02% (en particular, de 0,05%) a 0,5% (en particular, a 0,2%) en peso, con respecto al peso total de la membrana modificada, del compuesto activado.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un cartucho para diálisis, que comprende la membrana modificada de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

30 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de la membrana modificada de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención para la purificación (filtración) de un fluido. En particular, el fluido es un fluido biológico (en particular en los procedimientos de diálisis). Más precisamente, el fluido es plasma. En algunos casos, el fluido es sangre.

35 De acuerdo con algunas realizaciones, se proporciona un uso de la membrana modificada de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención para la purificación de agua.

### Ejemplo 1

40 Este ejemplo ilustra el procedimiento para la preparación de la solución precursora de sol-gel y, por lo tanto, la funcionalización de las membranas y fibras de polisulfona.

#### 1.1 Materiales y métodos

45 Las membranas de polisulfona (PS) se prepararon a partir de PS Aldrich (Mw ~35.000 mediante LS, Mn medio ~16.000 por MO, en gránulos) mediante un procedimiento conocido en la bibliografía e indicado en el artículo Colloid Interfaz Sci. 338, 121-127 (2009).

50 Las fibras Medisulfone® (MS - Polisulfona, fibras huecas) fueron suministradas por Medica spa.

#### 1.2 Preparación de la solución precursora de sol-gel (sol)

55 Una mezcla de TEOS (ortosilicato de tetraetilo) o TMOS (ortosilicato de tetrametilo) (20 mmoles), agua purificada y desionizada (Milli-Q - 84 mmoles) y HCl (0,5 M, 0,11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después de lo cual se añadieron 0,005 moles de 5''-(piridin-2-il)-N-(3-(trietoxisilil)propil)-[2,2':5',2''-tertiofeno]-5-carboxiamida (PyrT3Si, 0,5 mg) (Chem. Commun., 2011, 47, 1689-1691) y la mezcla se dejó agitando durante 5 minutos más. La mezcla se sometió a sonicación (durante 30 minutos) para obtener una solución homogénea; se añadieron 5 ml de H<sub>2</sub>O purificada y desionizada (Milli-Q) a esta solución. El alcohol formado como subproducto de la hidrólisis y condensación de los precursores de siloxano (MeOH para TMOS y EtOH para TEOS) se eliminó en el rotavapor (200 mbar, 40°C, 30 minutos) (Ferrer, M. L., Del Monte F., Levy, L. Chem. Mater. 2002, 14, 3619). En la

Fig. 16 se muestra un ejemplo de esquematización de la condensación de los precursores de siloxano.

En este punto, se añadieron 0,5 ml de tampón fosfato que tenía pH 6 (hasta alcanzar pH 6), 25 mg del sustrato diana de polisulfona (membrana o fibra, de acuerdo con las pruebas realizadas y como se describe mejor en el párrafo 1.3 a continuación) y la biomolécula de interés (en el caso de uso de Abl, 30 pL de una solución con una concentración de 500 pg/ml correspondiente a 15 pg de Abl; en caso de uso de AbII, aproximadamente 24 pg de AbII) a 1 ml de precursor de sol (obtenido como se describe arriba) y el producto obtenido se dejó secar (envejecer) durante varios días (variable de acuerdo con el sustrato de polisulfona como se describe mejor en el párrafo 1.3).

Las biomoléculas de interés utilizadas son el anticuerpo primario (Abl) anti-AQP4 de cabra y el anticuerpo secundario (AbII) anti-cabra de burro conjugado con Alexa Fluor 595. Abl y AbII son capaces de unirse entre sí.

El trietoxisilano PyrT3Si tiene una variable de espectro de fotoluminiscencia de acuerdo con el pH. Los espectros de fotoluminiscencia ( $\lambda_{exc} = 350$  nm, excitación del espectrofotómetro Perkin-Elmer LS50 a la longitud de onda de absorción máxima) del trietoxisilano a diferentes pH se ilustran en la Fig. 10, donde la curva A es el espectro en etanol (pH inicial neutro), la curva B es el espectro a pH 1 (acidez alcanzada con la adición de ácido clorhídrico), la curva C es el espectro a pH 4 (acidez alcanzada con la adición de ácido clorhídrico), la curva D es el espectro a pH 5 (por medio de la adición de ácido clorhídrico), la curva B es el espectro a pH 7 (alcanzado por medio de la adición de TEA - trietilamina a la solución ácida inicial). El eje de abscisas indica la longitud de onda (en nm), el eje de ordenadas indica la intensidad de emisión (en unidades arbitrarias - u.a.).

### 1.3 Funcionalización de membranas de PS.

La membrana (aproximadamente 25 mg) se sumergió en la solución precursora de sol (aproximadamente 1 ml) obtenida como se describe en el párrafo 1.2 por encima de la temperatura ambiente y la solución se dejó secar durante 13 días. Una vez seca se sumergió en H<sub>2</sub>O y se sometió a sonicación durante 30 minutos para eliminar el exceso de xerogel (silicatos obtenidos) y a continuación se lavó nuevamente con H<sub>2</sub>O durante 30 minutos.

El procedimiento seguido se ilustra en la Fig. 2, en la que la fotografía A muestra la membrana inicial de polisulfona, las fotografías B-F muestran varias etapas del procedimiento de envejecimiento (las fotografías se tomaron los días 1, 5, 7, 9 y 13, respectivamente) y la fotografía G muestra la membrana obtenida.

La Fig. 5 contiene imágenes SEM (microscopio electrónico de barrido) de una membrana funcionalizada con organosilicatos y Abl. En la parte identificada con el número 1 en la Fig. 5, se destaca la superficie porosa de la membrana. En las partes identificadas con los números 2 y 3, se destaca el recubrimiento de organosilicio y su morfología. En la parte identificada con el número 4 en la Fig. 5, se resalta la morfología de una sección de la membrana. En la parte identificada con el número 5 en la Fig. 5, se resaltan las micropartículas de polisulfona adyacentes a la sección.

La Fig. 9 ilustra los espectros ATR (reflectancia total atenuada) de membranas de PS no tratadas (curva espectral A), de membranas de PS tratadas (sin anticuerpos) como se describió anteriormente con TEOS (curva espectral B) y membranas de PS tratadas (sin anticuerpos) como se describe arriba con TMOS (curva espectral C). El eje de abscisas indica el número de onda (en cm<sup>-1</sup>), el eje de ordenadas indica la absorbancia (en unidades arbitrarias - u.a.). La comparación entre los espectros muestra cómo las señales de las membranas tratadas coinciden con la suma de los espectros de cada componente.

### 1.4 Funcionalización de las fibras MS.

En un cartucho con un volumen de 6 ml que contenía fibras MS (0,8-1 g), se insertaron 6,08 ml de una mezcla que comprendía: 2,08 g de TEOS, 0,76 ml de agua, 0,05 g de HCl 0,5 M, 0,23 mg de PyrT3Si y 3,04 ml de tampón Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M. Una vez seca (7 días) se sumergió en H<sub>2</sub>O y se sometió a sonicación durante 30 minutos para eliminar el exceso de xerogel, a continuación se volvió a lavar con H<sub>2</sub>O durante 30 minutos.

El procedimiento seguido y los resultados obtenidos se ilustran en la Fig. 3, donde la fotografía A muestra un tubo de ensayo con precursores de sol-gel utilizados para modificar las fibras de membrana huecas de polisulfona en el cartucho. La fotografía B muestra el mismo tubo de ensayo iluminado con luz UV ( $\lambda_{exc} = 365$  nm), los precursores tienen un color azul. La fotografía C es una imagen del cartucho MS. La fotografía D muestra el mismo cartucho cargado posteriormente con los precursores de sol-gel ( $\lambda_{exc} = 365$  nm), las fibras tienen un color azul.

### Ejemplo 2

Este ejemplo describe las pruebas realizadas en sustratos funcionalizados (fibras y membranas) obtenidos siguiendo la metodología del Ejemplo 1.

## 2.1 Funcionalización de longitudes de fibra.

Las longitudes (aproximadamente 25 mg) se sumergieron en la solución de precursor de sol (aproximadamente 1 ml) obtenida como se describe anteriormente en el párrafo 1.2 a temperatura ambiente y la solución se secó durante 7 días. Una vez seca, se sumergió en H<sub>2</sub>O y se sometió a sonicación durante 30 minutos para eliminar el exceso de xerogel, a continuación se lavó de nuevo en H<sub>2</sub>O corriente durante 30 minutos.

El procedimiento seguido se ilustra en la Fig. 4, donde las fotografías A, B y C muestran el procedimiento de envejecimiento a 1, 3 y 7 días, respectivamente, la fotografía D muestra la etapa de purificación mediante sonicación, la fotografía E muestra la purificación mediante lavado en el agua corriente y las fotografías F muestran las fibras obtenidas con luz normal (arriba) y con iluminación UV (abajo: son de color azul; la iluminación UV está a  $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$ ).

## 2.2 Fibras MS

Se llevó a cabo un experimento de inmunofluorescencia en los siguientes materiales:

- 1) Fibras MS;
- 2) Fibras MS-Sol-gel no funcionalizadas con anticuerpos (MS-Sol-gel);
- 3) Fibras MS-Sol-gel funcionalizadas con anticuerpo Ab I como se describe anteriormente (MS-Sol-gel Abl);
- 4) Las fibras MS-Sol-gel funcionalizadas con el anticuerpo Ab II como se describe anteriormente (MS-Sol-gel AbII).

Los tres de estos tipos de fibras MS-Sol-gel (obtenidas de acuerdo con la descripción en el ejemplo 2.1 indicado anteriormente) se incubaron con albúmina de suero bovino al 3% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,1 M durante 30 minutos, con el fin de saturar todos sitios reactivos presentes en las muestras.

Posteriormente, las fibras MS-Sol-gel y MS-Sol-gel AbII se incubaron con el anticuerpo primario a una dilución de 1:300. Las muestras así tratadas se denominaron MS-Sol-gel+Abl y MS-Sol-gel AbII+Abl, respectivamente.

Después de tres lavados en PBS durante 5 minutos respectivamente, las muestras MS-Sol-gel+Abl y MS-Sol-gel AbII se incubaron con un anticuerpo secundario (AbII) anti-cabra de burro conjugado con Alexa Fluor 595 (1:1000) durante 1 hora. Las muestras así tratadas se denominaron MS-Sol-gel+Abl+AbII y MS-Sol-gel AbII+AbII.

Después de enjuagar el exceso de anticuerpo secundario, las muestras se secaron.

Las muestras secas se montaron en un microscopio confocal invertido (Nikon TE 2000) equipado con una lente de 40 × y un diodo láser de emisión de fluorescencia con excitación a 488 nm. La fluorescencia se recogió excitando a 488 nm (láser He-Ne Ar +), tanto las muestras incubadas con los anticuerpos como las no incubadas y se utilizaron como controles (MS, MS-Sol-gel, MS-Sol-gel Abl, MS-Sol-gel AbII).

La Fig. 12 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de una muestra de fibras MS-Sol-gel AbII+AbII. Las distribuciones de Abl y AbII unidas entre sí (véanse las flechas) son visibles y reconocibles. El canal verde (imagen (a)) muestra la emisión del recubrimiento (es decir, solo de la red de siloxano); el canal rojo (imagen (b)) muestra la distribución de AbII como puntos localizados probablemente debido a los anticuerpos primarios y secundarios unidos a través del recubrimiento; la superposición digital de las dos imágenes anteriores (imagen (c)).

La Fig. 13 muestra imágenes de un experimento de control en longitudes simples de fibras MS incubadas con Abl y AbII. No se observó ninguna señal fluorescente por excitación a la misma potencia de láser y adquisición óptica que el experimento de la Fig. 12. Estas imágenes de microscopía confocal capturadas en el canal verde (imagen (a)), rojo (imagen (b)) y combinaciones de los mismos (imagen (c)) confirman que las fibras MS no tratadas no se unen a Abl y AbII.

La Fig. 14 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de una muestra de fibras MS-Sol-gel AbII+Abl. Las distribuciones de Abl y AbII unidas entre sí (véanse las flechas) son visibles y reconocibles. El canal verde (imagen (a)) muestra la emisión del recubrimiento (es decir, solo la red de siloxano); el canal rojo (imagen (b)) muestra la distribución de AbII como puntos localizados probablemente debido a los anticuerpos primarios y secundarios unidos a través del recubrimiento; la superposición digital de las dos imágenes anteriores (imagen (c)).

La Fig. 15 muestra imágenes tomadas con el microscopio confocal de una muestra de fibras MS-Sol-gel AbII. Las distribuciones de Abl y AbII unidas entre sí (ver flechas) son visibles y reconocibles. El canal verde (imagen (a)) muestra la emisión del recubrimiento (es decir, la red de siloxano sola); el canal rojo (imagen (b)) muestra la distribución de AbII como puntos localizados probablemente debido a los anticuerpos primarios y secundarios unidos a través del recubrimiento; la superposición digital de las dos imágenes anteriores (imagen (c)).

La Fig. 7 muestra dos microfotografías tomadas con microscopio confocal con una iluminación a  $\lambda = 405$  nm. La microfotografía A (a la izquierda) se refiere a una muestra de membrana de polisulfona funcionalizada con organosilíce (sin anticuerpos). La microfotografía B (a la derecha) se refiere a una muestra de fibra de MS funcionalizada con organosilíce (sin anticuerpos). Las membranas y fibras no funcionalizadas muestran una señal de emisión muy débil (en cualquier caso, por debajo de la señal de las membranas y fibras funcionalizadas).

La Fig. 6 contiene imágenes SEM (microscopio electrónico de barrido ambiental) de longitudes de fibras MS funcionalizadas con organosilicatos y Abl. La imagen identificada con la letra (c) de la Fig. 6 ilustra a escala ampliada la parte del círculo de la imagen identificada con la letra (a).

La Fig. 8 ilustra los espectros ATR (reflectancia total atenuada) de las fibras MS no tratadas (curva espectral A), de las fibras MS funcionalizadas (sin anticuerpos) como se describió anteriormente con TEOS (curva espectral B) y las fibras MS funcionalizadas (sin anticuerpos) como se describió anteriormente con TMOS (curva espectral C). El eje de abscisas indica el número de onda (en  $\text{cm}^{-1}$ ), el eje de ordenadas muestra la absorbancia (en unidades arbitrarias - u.a.). La comparación entre los espectros muestra cómo las señales de las membranas tratadas coinciden con la suma de los espectros de cada componente.

### 2.3 Pruebas adicionales

La Fig. 11 ilustra espectros de fotoluminiscencia ( $\lambda_{\text{exc}} = 350$  nm, excitación del espectrofotómetro Perkin-Elmer LS50 a la longitud de onda de absorción máxima) de fibras MS funcionalizadas (sin anticuerpos) como se describe anteriormente con TEOS y PyrT3Si (curva espectral A), de fibras MS no tratadas (curva espectral B), de una membrana de PS no tratada (curva espectral C), de sol-gel de TEOS y PyrT3Si (curva espectral D) y de una membrana de PS funcionalizada (sin anticuerpos) como se describió anteriormente con TEOS y PyrT3Si (curva espectral E). El eje de abscisas indica la longitud de onda (en nm), el eje de ordenadas indica la intensidad (en unidades arbitrarias - u.a.). Comparando las Fig. 10 y 11, se puede confirmar que el sol-gel está efectivamente presente en las membranas.

#### Ejemplo 3

Este ejemplo describe las pruebas de flujo realizadas y los resultados obtenidos.

Se utilizó un dispositivo que comprendía un cartucho que contenía fibra hueca Medisulfone® insertada en un circuito de recirculación de agua, que consiste en una bomba peristáltica, tubos y puntos para medir la presión por medio de un transductor. La prueba se llevó a cabo en un dispositivo convencional (cartucho que contiene fibra hueca Medisulfone® no tratada), un dispositivo funcionalizado con sol-gel y un dispositivo funcionalizado con sol-gel y Abl. El dispositivo funcionalizado con sol-gel se obtuvo como se describe en el ejemplo 1.4 anterior.

El dispositivo funcionalizado con sol-gel y Abl se obtuvo de la misma manera que el dispositivo funcionalizado con sol-gel con una cantidad de Abl (las proporciones de los diversos componentes son las indicadas en el ejemplo 1.2 anterior).

La presión se midió a la entrada y a la salida del dispositivo a tres velocidades de flujo de trabajo diferentes (150-200-250 ml/min).

La Tabla 1 a continuación muestra las presiones de entrada y salida del dispositivo a diferentes caudales de agua. Además, se calculó delta de P (P entrada - P salida relacionada, para permitir la comparación entre dispositivos que contienen fibra no tratada (muestras MS Ref. S), un dispositivo de control que contiene fibras funcionalizadas solo con organosilicatos (Std) y un dispositivo que contiene fibras funcionalizadas con organosilicatos. y Abl (MS modificada).

Tabla 1

	Caudal (ml/min)	P entrada (mmHg)	P salida (mmHg)	Delta P (mmHg)
muestra MS Ref 1	150	44	3	41
	200	74	15	59
	250	93	23	70
muestra MS Ref. 2	150	76	0	76
	200	148	16	132
	250	190	25	165

## ES 2 716 456 T3

	Caudal (ml/min)	P entrada (mmHg)	P salida (mmHg)	Delta P (mmHg)
muestra MS Ref. 3	150	103	0	103
	200	170	9	161
	250	250	24	226
MS modificada	150	65	5	60
	200	104	13	91
	250	165	29	136
Std	150	119	9	110
	200	190	19	171
	250	230	23	207

Los resultados de las pruebas realizadas muestran que el flujo del filtro a través de los cartuchos no se ve afectado por la funcionalización de las fibras y, por lo tanto, los filtros que contienen fibras funcionalizadas se pueden utilizar técnicamente.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar una membrana modificada; el método comprende una etapa de reacción, durante la cual una pluralidad de moléculas de al menos un primer alcoxisilano se silaniza en presencia de agua, para obtener al menos un producto de silanización, en particular una red de silicato, y una pluralidad de moléculas de al menos un alcohol;

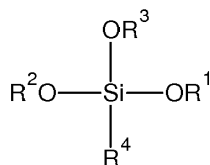
5 una etapa de combinación, que tiene lugar al menos parcialmente al mismo tiempo que la etapa de reacción y durante la cual el producto de silanización, al menos un compuesto activado, una membrana base, que es una membrana de polímero poroso para la filtración, en particular para la ultrafiltración, y el agua se agrupan para obtener una mezcla determinada; y

10 una etapa de secado, durante la cual la mezcla dada se seca para obtener la membrana modificada, que comprende la membrana base, el producto de silanización y el compuesto activado;

el primer alcoxisilano se elige en el grupo que consiste en: tetraalcoxisilano, trialcoxiorganosilano y una combinación de los mismos; el compuesto activado se elige en el grupo que consiste en: proteína, polipéptido, oligopéptido y una combinación de los mismos.

15

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer alcoxisilano tiene la siguiente fórmula:



20 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, cada uno independientemente del otro, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , y  $\text{R}^4$  se elige en el grupo que consiste en: grupo aromático, grupo alifático, grupo alcoxi;

siendo la membrana base un polímero elegido en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, polifenilsulfona, polieterimida, polietercetona y una combinación de los mismos;

25 el compuesto activado tiene un radical de reconocimiento.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $\text{R}^4$  es un grupo alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; el material base se elige en el grupo que consiste en: polisulfona, polietersulfona, polifenilsulfona y una combinación de los mismos.

30 4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, cada uno independientemente del otro, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , y  $\text{R}^4$  es un grupo alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ; El compuesto activado es una proteína.

35 5. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto activado comprende un anticuerpo, en particular un anticuerpo monoclonal o policlonal.

6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un método de sol-gel y comprende una etapa de mezcla, durante la cual se prepara una mezcla de sol mezclando una formulación que comprende el primer alcoxisilano y agua; en particular, se obtiene un gel durante la etapa de secado; en particular, el método comprende una etapa de lavado, que tiene lugar después de la etapa de secado y durante la cual se lava la membrana modificada (en particular con agua).

40

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la membrana base se elige en el grupo que consiste en: una membrana plana, una membrana tubular, una pluralidad de fibras, en particular fibras huecas, y una combinación de las mismas; en particular, la membrana base comprende una pluralidad de fibras huecas.

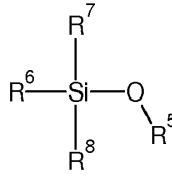
45

8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que, durante la etapa de reacción, la pluralidad de moléculas del primer alcoxisilano se silaniza junto con una pluralidad de moléculas de un segundo alcoxisilano, que tiene al menos un radical de alcoxisilano y un primer grupo aromático; el material base tiene una pluralidad de segundos grupos aromáticos.

50

9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y que comprende una etapa de purificación, que tiene lugar al menos parcialmente después de la etapa de reacción y antes de la etapa de secado, para eliminar al menos parcialmente las moléculas de dicho alcohol del producto de silanización; e segundo alcoxisilano tiene la siguiente fórmula:

55



5 en donde R<sup>5</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>6</sup> representa el primer grupo aromático, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se eligen, cada uno independientemente uno del otro, en el grupo que consiste en: grupo aromático, grupo alifático, grupo alcoxi; en particular, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son, cada uno independientemente del otro, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>6</sup> tiene al menos dos heterociclos aromáticos, que están fusionados o unidos directamente entre sí.

10 10. Una membrana modificada obtenida por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y que comprende una membrana base, que es una membrana de polímero poroso para filtración, en particular para ultrafiltración; al menos una red de silicato, que está dispuesta sobre el material base; y un compuesto activado, que está encerrado en la red de silicato.

15 11. Una membrana modificada de acuerdo con la reivindicación 10 y que comprende de 89% al 96% en peso, con respecto al peso total de la membrana modificada, de la membrana base; de 3% a 10% en peso, con respecto al peso total de la membrana modificada, de la red del silicato; de 0,02% a 0,5%, con respecto al peso total de la membrana modificada, del compuesto activado.

20 12. Un cartucho filtrante para dispositivos de diálisis que comprende la membrana modificada de acuerdo con la reivindicación 10 u 11.

13. Un uso de una membrana de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, para la purificación de un fluido.

14. Un uso de acuerdo con la reivindicación 13, para la purificación de un fluido biológico.

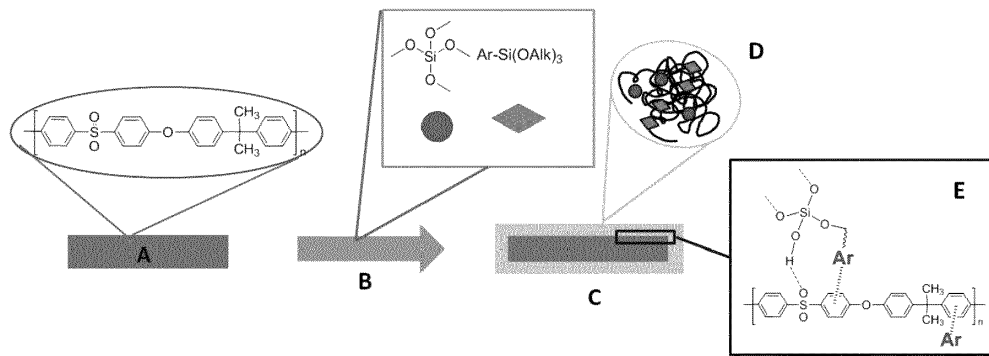


FIG.1

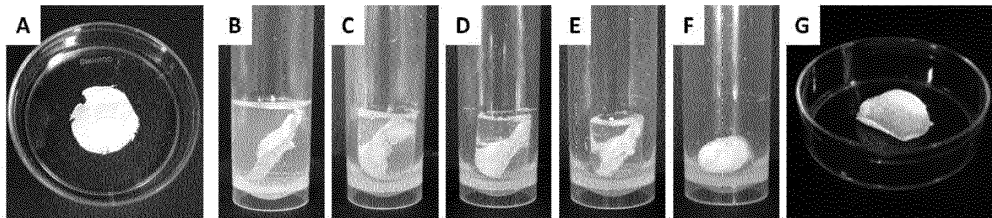


FIG.2

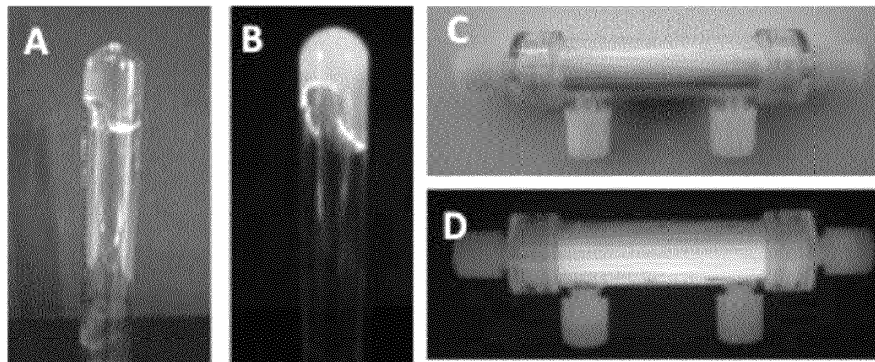


FIG.3



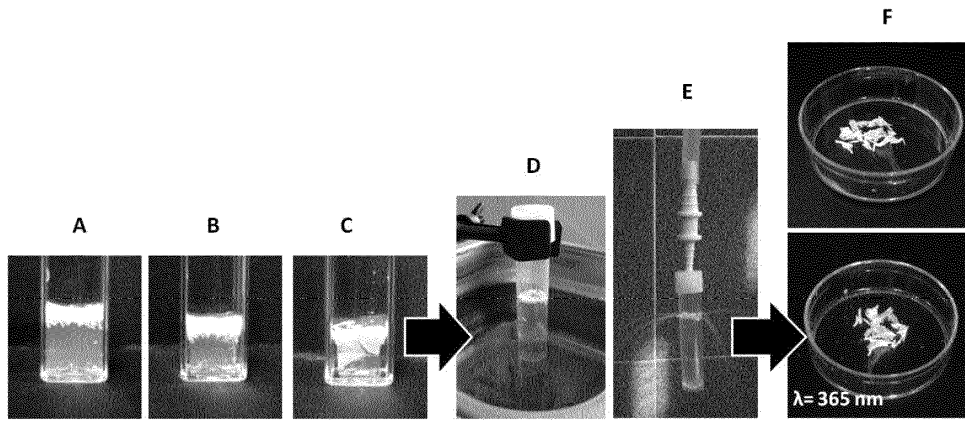


FIG.4

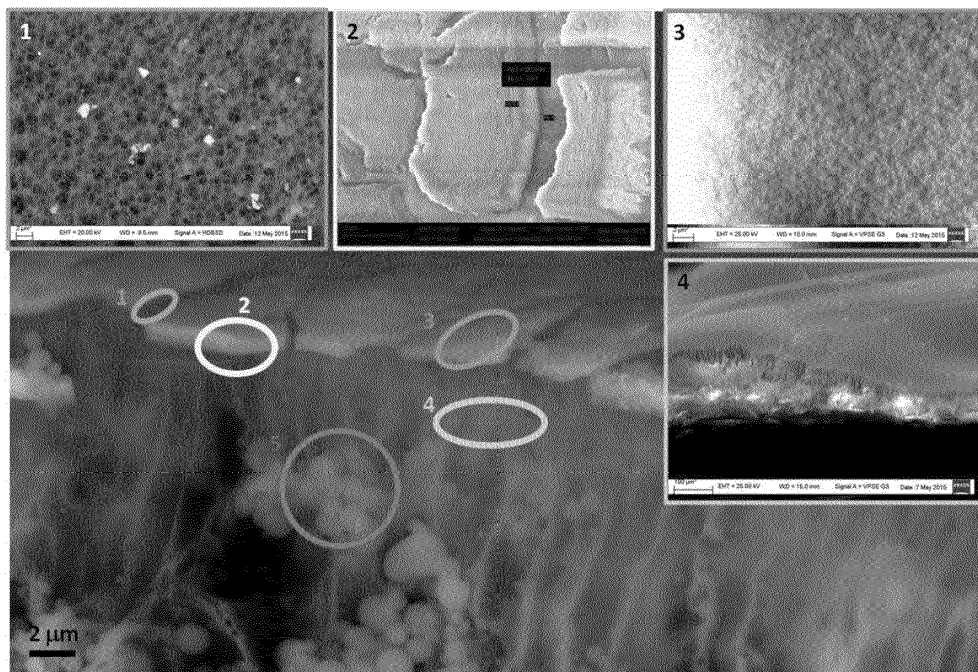


FIG.5

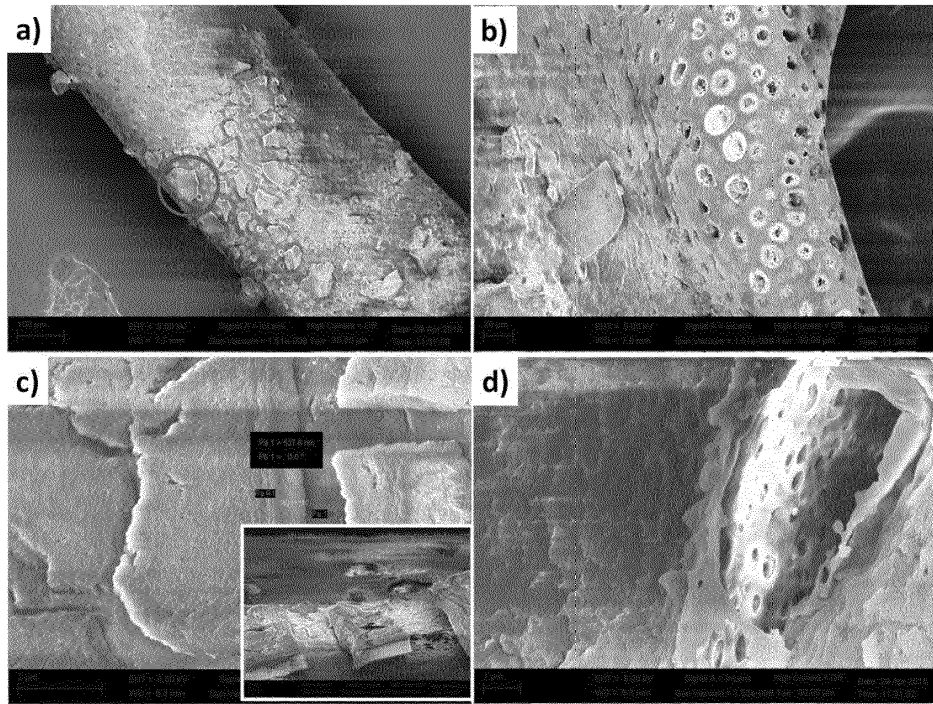


FIG.6

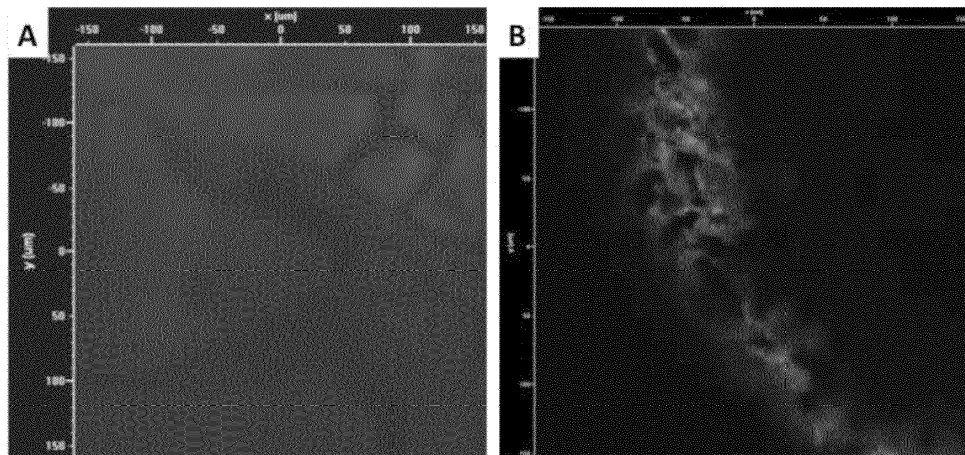
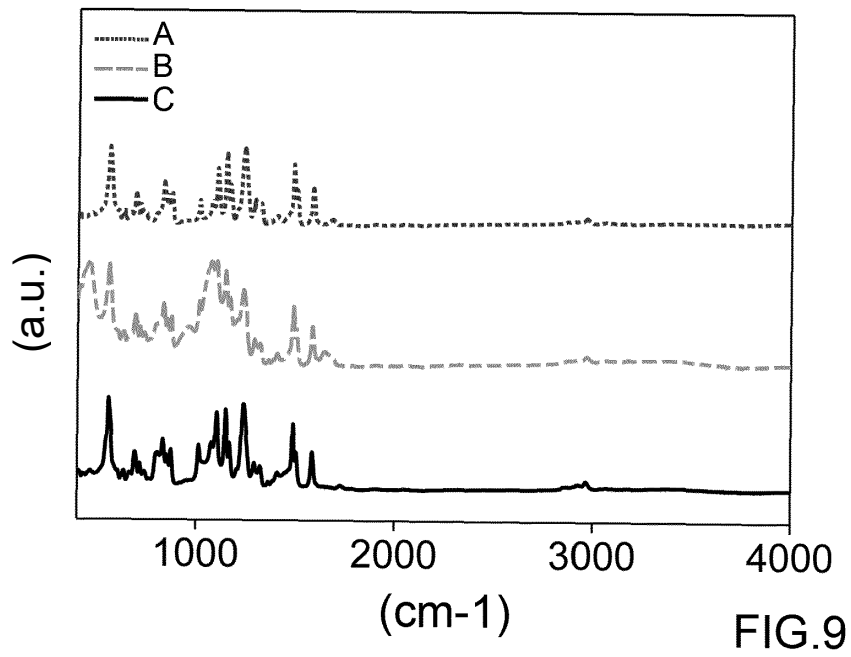
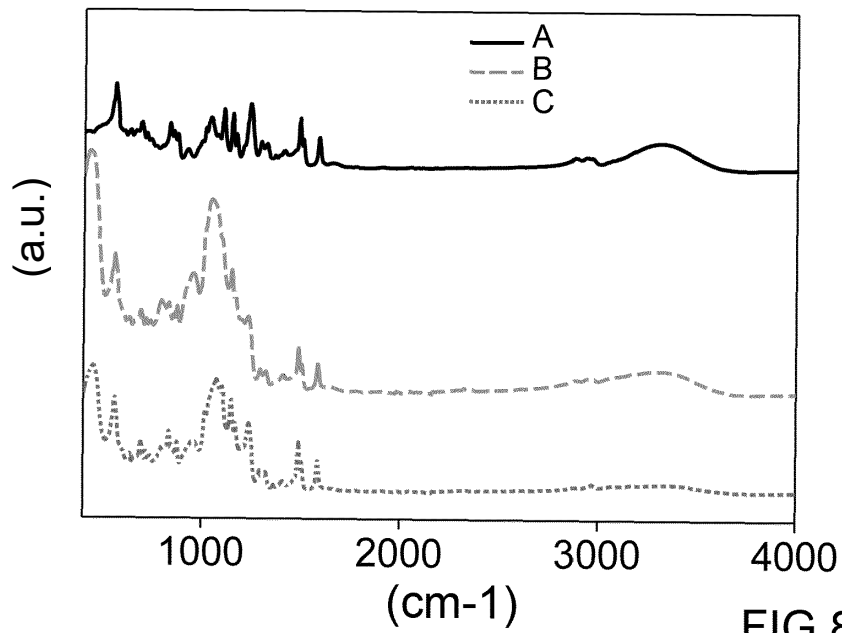


FIG.7



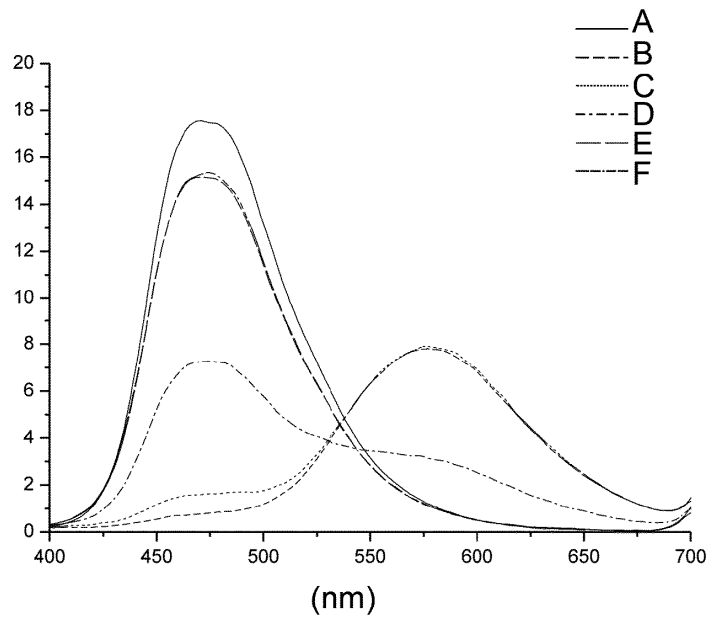


FIG.10

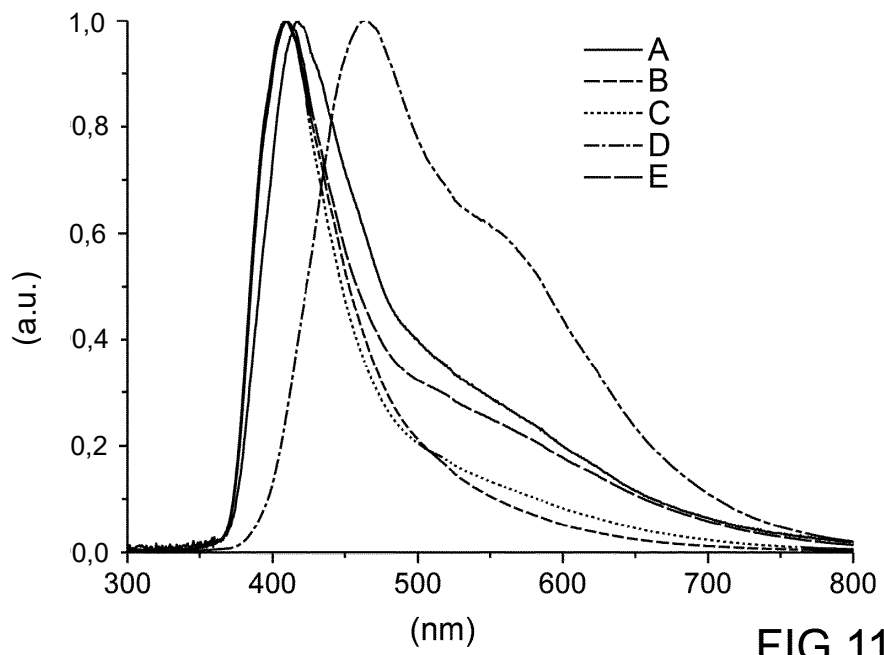


FIG.11

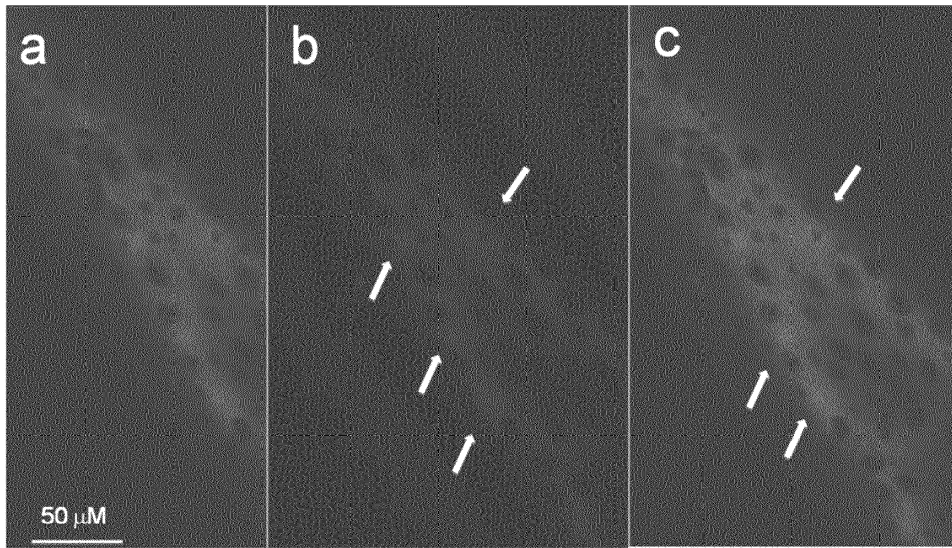


FIG.12

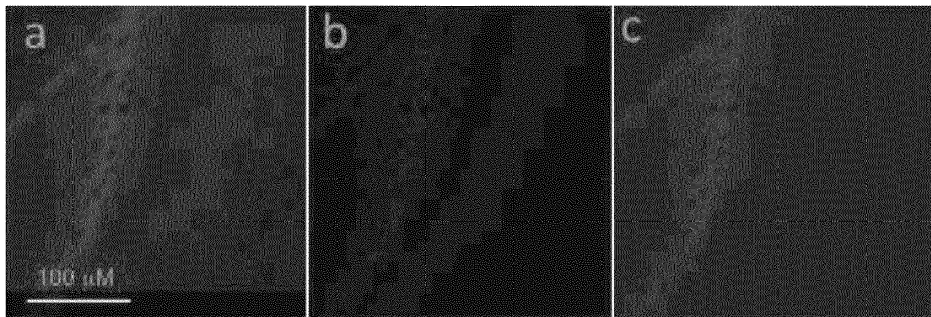


FIG.13

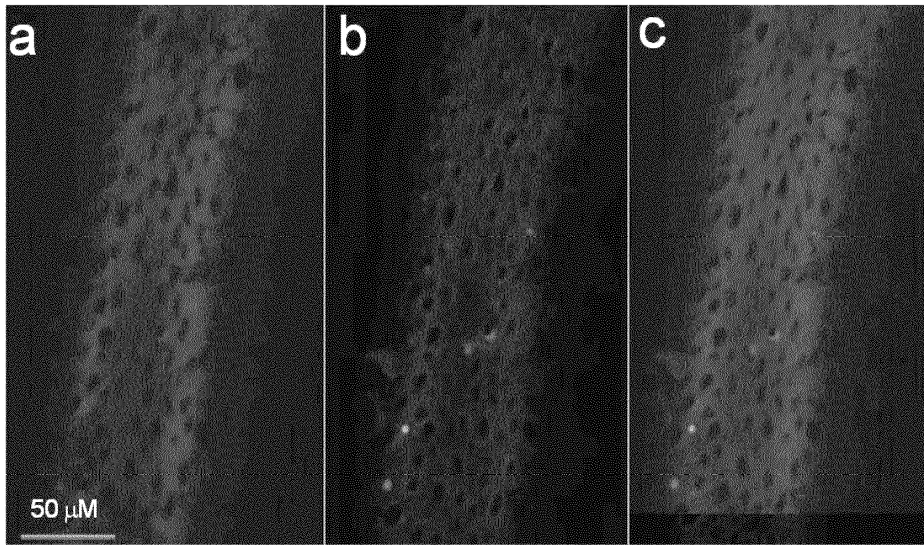


FIG.14

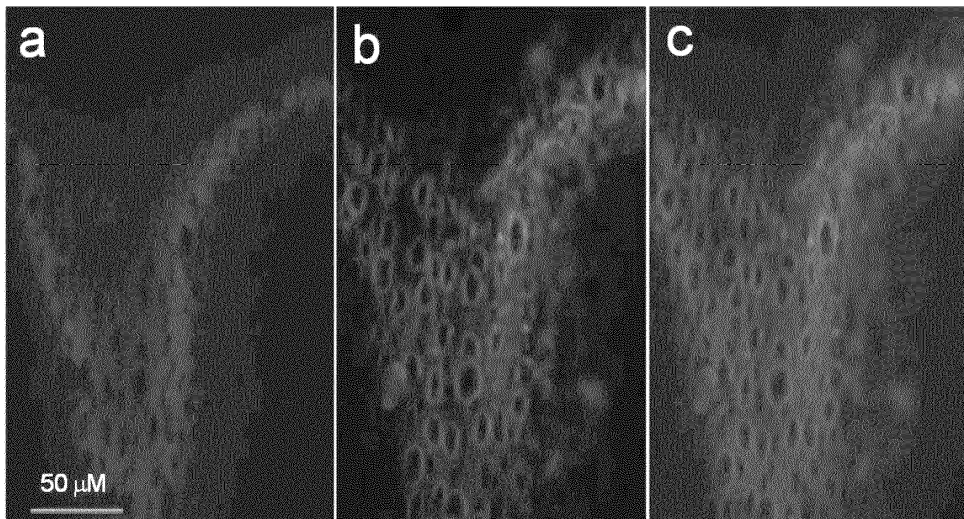


FIG.15

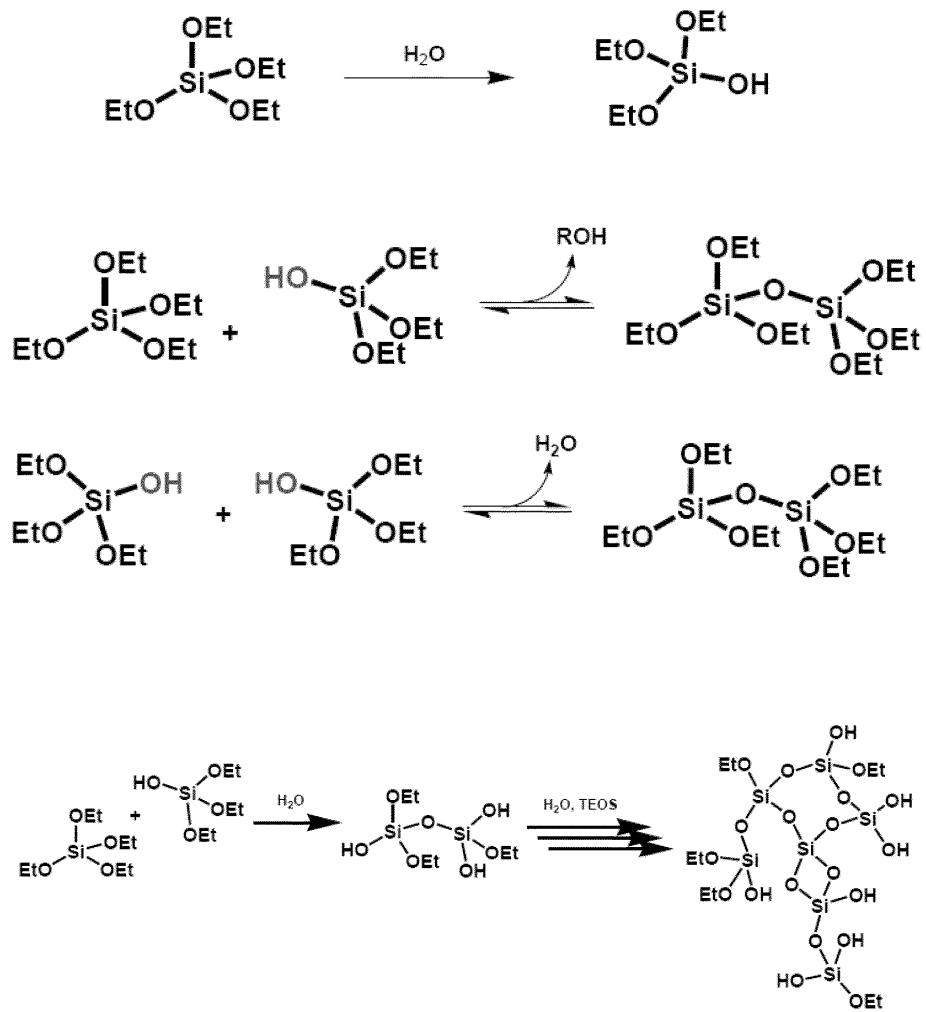


FIG.16