

REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN MODIFICACIÓN VOLUNTARIA

1. Un método para incubar una mezcla de uno o dos líquidos, el método comprende las etapas de:

i) mezclar dichos al menos dos líquidos para obtener una mezcla;

y

ii) hacer pasar dicha mezcla a través de una estructura que tiene múltiples canales interconectados, incubando de ese modo dicha mezcla

en donde el método es para la inactivación de virus, y en donde uno o dos líquidos es un líquido que potencialmente contiene un virus, en donde un segundo líquido de dicho uno o dos líquidos comprende un agente inactivador de virus.

2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque el método es un método de flujo continuo.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que dichas etapas de mezclar y hacer pasar se llevan a cabo de manera continua.
4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la estructura que tiene múltiples canales interconectados es un lecho de relleno de perlas no porosas, seleccionado de cuentas de vidrio, cuentas de cerámica, cuentas de plástico como cuentas de PMMA y cuentas de acero.
5. Método según la reivindicación 4, en el que las perlas no porosas son perlas no porosas inertes.

6. Método según la reivindicación 4 o 5, en el que el diámetro medio de partícula de las perlas no porosas está en el intervalo de 0,05-1 mm, 0,05-0,6 mm, más preferiblemente de 0,05 a 0,5 mm, en el intervalo de 0,05-0,3 mm.
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el 95% de las perlas no porosas no se desvían del diámetro medio de partícula en más del 50%, no más del 35%, o no más del 20%.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la estructura que tiene múltiples canales interconectados tiene una longitud de al menos 5 cm, o al menos 10 cm, o al menos 20 cm, o al menos 30 cm, o al menos 50 cm, o al menos 70 cm, o al menos 100 cm.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde la estructura que tiene múltiples canales interconectados es un lecho empaquetado de cuentas no porosas, y en donde el método se caracteriza por uno de los siguientes:

(A) el lecho de relleno de perlas no porosas puede obtenerse mediante un método que comprende someter dichas perlas no porosas a un tratamiento de vibración;

(B) para el lecho de relleno de perlas no porosas, la fracción del volumen de vacíos con respecto al volumen total está en el intervalo de 0,2 a 0,45, o está en el intervalo de 0,37 a 0,42;

(C) que el lecho de relleno de perlas no porosas está contenido en una columna, un reactor o una combinación de las mismas, en donde la columna tiene un diámetro de más de 5 mm, preferiblemente un diámetro de al menos 10 mm;

(D) el volumen de vacío del lecho de relleno de perlas no porosas es de al menos 10 ml, o al menos 40 ml, o al menos 150 ml, o al menos 470 ml, o al menos 700 ml;

(E) Una combinación de (A) y (D)

10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8, en el que la estructura que tiene múltiples canales interconectados es un monolito o una estructura prefabricada tal como una geometría impresa en 3D.
11. Método según la reivindicación 10, en el que la estructura que tiene múltiples canales interconectados es un monolito, y en el que, para el monolito, la fracción del volumen de vacíos con respecto al volumen total está en el intervalo de 0,5 a 0,75.
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho primer líquido comprende un fármaco biofarmacéutico.
13. Método según la reivindicación 12, en el que el método es para la inactivación de virus de virus con envoltura.
14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en el que dicho virus es un retrovirus, un virus de la familia *Flaviviridae* o una combinación de estos.
15. Método según la reivindicación 14, en el que dicho retrovirus es X-MuLV.
16. Método según la reivindicación 14, en el que dicho de la familia *Flaviviridae* es BVDV.
17. Método según la reivindicación 12, en el que el agente de inactivación de virus es una mezcla de disolvente/detergente adecuada para el tratamiento de inactivación de virus con disolvente/detergente, una disolución ácida

adecuada para el tratamiento de inactivación de virus a pH bajo, una mezcla de disolvente/detergente para el tratamiento con disolvente-detergente, o una combinación de estos.

18. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el método logra al menos un valor de reducción Log10 de 1 (LRV), al menos un LRV de 2, al menos un LRV de 4 o al menos un LRV de 6 para al menos un virus.
19. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la velocidad lineal superficial de dicha mezcla a través de dicha estructura es igual a o menor de 600 cm/h, o igual a o menor de 300 cm/h, o igual a o menor de 200 cm/h, o igual a o menor de 100 cm/h, o igual a o menor de 50 cm/h, o igual a o menor de 20 cm/h, en el que el número de Bodenstein de dicha mezcla cuando pasa a través de dicha estructura que tiene múltiples canales interconectados es igual a o mayor de 50, o igual a o mayor de 300, o igual a o mayor de 400, o igual a o mayor de 500, o igual a o mayor de 600, o igual a o mayor de 800, o una combinación de los mismos.
20. Método para preparar un fármaco biofarmacéutico, el método comprende los pasos de:
 - realizar el método según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, en donde dicho primer líquido comprende un fármaco biofarmacéutico; y
 - recuperar dicho fármaco biofarmacéutico.
21. Dispositivo para la preparación de un fármaco biofarmacéutico, comprendiendo el dispositivo un lecho de relleno de perlas no porosas, en donde el dispositivo está caracterizado por una de las siguientes:
 - (a) las perlas no porosas son perlas no porosas inertes;

(b) las perlas no porosas son perlas de vidrio, o perlas de cerámica, o perlas de plástico tal como perlas de PMMA, o perlas de acero;

(c) el diámetro medio de partícula de las perlas no porosas está en el intervalo de 0,05-1 mm, o en el intervalo de 0,05-0,6 mm, o en el intervalo de 0,05-0,5 mm, o en el intervalo de 0,05-0,3 mm:

(d) las perlas no porosas no se desvían del diámetro medio de partícula en más del 50%, o no más del 35%, o no más del 20%;

(e) el lecho de relleno de perlas no porosas tiene una longitud de al menos 5 cm, o al menos 10 cm, o al menos 20 cm, o al menos 30 cm, o al menos 50 cm, o al menos 70 cm, o al menos 100 cm;

(f) el lecho de relleno de perlas no porosas puede obtenerse mediante un método que comprende someter dichas perlas no porosas a un tratamiento de vibración;

(g) el lecho de relleno de perlas no porosas, la fracción del volumen de vacíos con respecto al volumen total está en el intervalo de 0,2 a 0,45 o el intervalo de 0,37 a 0,42;

(h) el lecho de relleno de perlas no porosas está contenido en una columna y/o un reactor, la columna tiene un diámetro de más de 5 mm o un diámetro de al menos 10 mm;

(i) el volumen de vacío del lecho de relleno de perlas no porosas es de al menos 10 ml, o al menos 40 ml, o al menos 150 ml, o al menos 470 ml o al menos 700 ml;

(j) el dispositivo comprende adicionalmente uno o múltiples mezcladores, que están conectados al lecho de relleno de perlas no porosas, y el mezclador es opcionalmente un mezclador estático tal como

un mezclador de unión en T, o en el que el mezclador es opcionalmente un mezclador dinámico tal como un agitador dinámico;

(k) el dispositivo comprende adicionalmente un filtro, y el filtro está opcionalmente situado entre el lecho de relleno de perlas no porosas y un mezclador estático como un mezclador de unión en T, y el filtro tiene opcionalmente un tamaño de poro de 0,2 μm ;

(l) el dispositivo es un reactor de flujo continuo, o

(m) una combinación de (a) a (l).

22. Método para la modificación de un procedimiento de inactivación de virus de flujo continuo, en el que la modificación comprende usar una estructura que tiene múltiples canales interconectados para la inactivación de virus de flujo continuo, y hacer pasar una mezcla de uno o dos líquidos a través de dicha estructura, incubando de ese modo dicha mezcla para la inactivación de virus, en el que dicho procedimiento de inactivación de virus usa un agente de inactivación de virus para la inactivación de virus, en el que un primero de dichos uno o dos líquidos es un líquido que potencialmente contiene un virus, en el que un segundo líquido de dicho uno o dos líquidos comprende un agente de inactivación de virus, y en el que dicho procedimiento de inactivación de virus de flujo continuo es un procedimiento para la preparación de un fármaco biofarmacéutico.

23. Método según la reivindicación 22, en el que dicho procedimiento de inactivación de virus es para la inactivación de virus de virus con envoltura.

24. Método según la reivindicación 22 ó 23, en el que el agente de inactivación de virus usado en dicho procedimiento de inactivación de virus es una mezcla de disolvente/detergente adecuada para el tratamiento de inactivación de virus con disolvente/detergente, o una disolución ácida adecuada para el tratamiento de inactivación de virus a pH bajo, y el

agente de inactivación de virus usado en dicho procedimiento de inactivación de virus es una mezcla de disolvente/detergente para el tratamiento con disolvente-detergente.

25. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 23, en el que el método se caracteriza por uno de los siguientes:

(1) la modificación comprende modificar el procedimiento de inactivación de virus para lograr al menos un valor de reducción Log10 de 1 (LRV), al menos un LRV de 2, al menos un LRV de 4 o al menos un LRV de 6 para al menos un virus;

(2) la modificación comprende modificar el procedimiento de inactivación de virus de manera que el número de Bodenstein de la mezcla que pasa a través de dicha estructura que tiene múltiples canales interconectados es igual a o mayor de 50, o igual a o mayor de 300, o igual a o mayor de 400, o igual a o mayor de 500, o igual a o mayor de 600, o igual a o mayor de 800;

(3) la modificación comprende modificar el procedimiento de inactivación de virus de manera que la velocidad lineal superficial de la mezcla a través de dicha estructura es igual a o menor de 600 cm/h, o igual a o menor de 300 cm/h, o igual a o menor de 200 cm/h, o igual a o menor de 100 cm/h, o igual a o menor de 50 cm/h, o igual a o menor de 20 cm/h:

(4) la modificación comprende usar una estructura que tiene múltiples canales interconectados según una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o;

(5) La combinación de (1) a (4).

26. Método según la reivindicación 25, en el que la modificación comprende ajustar el flujo a lo largo del tiempo de dicha mezcla en dicha estructura para lograr dicho valor de reducción Log10 (LRV), y en el que el flujo a lo largo del tiempo se ajusta mediante el ajuste de la velocidad lineal superficial de la mezcla, el volumen de vacío de dicha estructura o ambas.