

### REIVINDICACIONES

1. Un método para incubar una mezcla de dos o más líquidos, el método comprende las etapas de:
  - i) mezclar dichos dos o más líquidos para obtener una mezcla; y
  - ii) hacer pasar dicha mezcla a través de un lecho de relleno de perlas no porosas inertes , incubando de ese modo dicha mezcla,en donde el método es para la inactivación de virus, en donde dichos dos o más líquidos son un líquido que potencialmente contiene un virus, en donde un segundo líquido de dichos dos o más 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. El 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. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el lecho de relleno de perlas no porosas inertes, seleccionadas de perlas de vidrio, perlas de cerámica, perlas de plástico tal como perlas de PMMA y perlas de acero.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 , en el que el diámetro medio de partícula de las perlas no porosas inertes está en el intervalo de 0,05-1 mm.

6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el 95% de las perlas no porosas inertes se desvían del diámetro medio de partícula de 20% a 50%.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el lecho de relleno de perlas no porosas inertes tiene una longitud de 5 cm a 100 cm.
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el método se caracteriza por uno de los siguientes:
  - (A) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes puede obtenerse mediante un método que comprende someter dichas perlas no porosas inertes a un tratamiento de vibración;
  - (B) para el lecho de relleno de perlas no porosas inertes, la fracción del volumen de vacíos con respecto al volumen total está en el intervalo de 0,2 a 0,45;
  - (C) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes está contenido en una columna, un reactor o una combinación de los mismos, en donde la columna tiene un diámetro de 5 mm a 10 mm;
  - (D) el volumen de vacío del lecho de relleno de perlas no porosas inertes es de 10 ml a 700 ml; o
  - (E) una combinación de (A) a (D).
9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho primer líquido comprende un fármaco biofarmacéutico.

10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método es para la inactivación de virus de virus con envoltura.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, en el que dicho virus es un retrovirus, un virus de la familia *Flaviviridae* o una combinación de los mismos.
12. El método según la reivindicación 11, en el que dicho retrovirus es X-MuLV.
13. El método según la reivindicación 11, en el que dicho virus de la familia *Flaviviridae* es BVDV.
14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 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 los mismos.
15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la velocidad lineal superficial de dicha mezcla a través de dicho lecho de relleno de perlas no porosas inertes es de 20 cm/h a 600 cm/h.;
16. El método para preparar un fármaco biofarmacéutico, el método comprende los pasos de:
  - realizar el método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde dicho primer líquido comprende un fármaco biofarmacéutico; y
  - recuperar dicho fármaco biofarmacéutico.
17. Un dispositivo para la inactivación continua de virus, en el que el dispositivo es un dispositivo para la preparación de un fármaco biofarmacéutico, que

es un reactor de flujo continuo adecuado para la inactivación continua de virus, comprendiendo el dispositivo un lecho de relleno de perlas no porosas inertes, en donde el dispositivo está caracterizado por una de las siguientes:

- (a) las perlas no porosas inertes son perlas de vidrio, o perlas de cerámica, o perlas de plástico tal como perlas de PMMA, o perlas de acero;
- (b) el diámetro medio de partícula de las perlas no porosas inertes está en el intervalo de 0,05-1 mm;
- (c) las perlas no porosas inertes se desvían del diámetro medio de partícula de 20% a 50%;
- (d) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes tiene una longitud de 5 cm a 100 cm;
- (e) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes puede obtenerse mediante un método que comprende someter dichas perlas no porosas inertes a un tratamiento de vibración;
- (f) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes, la fracción del volumen de vacíos con respecto al volumen total está en el intervalo de 0,2 a 0,45;
- (g) el lecho de relleno de perlas no porosas inertes está contenido en una columna y/o un reactor, y la columna tiene opcionalmente un diámetro de 5 mm a 10 mm;
- (h) el volumen de vacío del lecho de relleno de perlas no porosas inertes es de 10 ml a 700 ml;

- (i) el dispositivo comprende adicionalmente uno o múltiples mezcladores, que están conectados al lecho de relleno de perlas no porosas inertes, 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;
- (j) el dispositivo comprende adicionalmente un filtro, y el filtro está opcionalmente situado entre el lecho de relleno de perlas no porosas inertes y un mezclador estático como un mezclador de unión en T, y el filtro tiene opcionalmente un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$ ;
- (k) una combinación de (a) a (j).

18. Un método para la modificación de un procedimiento de inactivación de virus de flujo continuo, en el que la modificación comprende emplear un lecho de relleno de perlas no porosas inertes para la inactivación de virus de flujo continuo, y hacer pasar una mezcla de dos o más líquidos a través de dicho lecho de relleno de perlas no porosas inertes, incubando de ese modo dicha mezcla para la inactivación de virus, y

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 dos o más líquidos es un líquido que potencialmente contiene un virus, en el que un segundo líquido de dichos dos o más líquidos comprende un agente de inactivación de virus.

19. El método según la reivindicación 18, en el que dicho procedimiento de inactivación de virus de flujo continuo es un procedimiento para la preparación de un fármaco biofarmacéutico.

20. El método según la reivindicación 18 o 19, en el que dicho procedimiento de inactivación de virus es para la inactivación de virus con envoltura.

21. El método según la una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que el agente de inactivación de virus empleado 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.

22. El método según la una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en el que el agente de inactivación de virus empleado en dicho procedimiento de inactivación de virus es una mezcla de disolvente/detergente para el tratamiento con disolvente-detergente.

23. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en el que el método se caracteriza por uno de los siguientes:

(1) la modificación comprende modificar el procedimiento de inactivación de virus de manera que la velocidad lineal superficial de la mezcla a través de dicho lecho de relleno de perlas no porosas inertes es de 20 cm/h a 600 cm/h;

(2) la modificación comprende usar un lecho de relleno de perlas no porosas inertes según una cualquiera de las reivindicaciones 2-8; o

(3) una combinación de (1) y (2).

24. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en el que la modificación comprende ajustar el flujo a lo largo del tiempo de dicha mezcla en dicho el lecho de relleno de perlas no porosas inertes para lograr un valor de reducción de 1 Log<sub>10</sub> (LRV) a 6 LRV para al menos un virus, 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 dicho lecho de relleno de perlas no porosas inertes, o ambas.