(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 051**

(51) Int. Cl.:

A61L 2/00 (2006.01)
C02F 1/00 (2013.01)
A23L 3/28 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)
A61L 2/07 (2006.01)
A61L 2/20 (2006.01)
A61L 2/08 (2006.01)
A61L 2/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2018 PCT/EP2018/075164**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019 WO19063357**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2018 E 18769722 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 3723500**

(54) Título: **Dispositivo de operación unitaria y uso del mismo**

(30) Prioridad:

13.12.2017 EP 17206952
20.12.2017 EP 17208952

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2025

(73) Titular/es:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.00%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE

(72) Inventor/es:

LOBEDANN, MARTIN;
DAVID, LAURA;
BORCHERT, SVEN-OLIVER y
WALDSCHMIDT, LISA, MARIE

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

Dispositivo de operación unitaria y uso del mismo

Lo que se describe en este documento se refiere a un dispositivo de operación unitaria, en particular un dispositivo de inactivación de virus, y a un uso del mismo.

Los procesos de producción biofarmacéuticos generalmente necesitan comprender al menos un paso de inactivación de virus. Para que un producto sea seguro, el proceso de producción debe inactivar (o eliminar) una cantidad suficiente de las partículas de virus presentes. Una técnica común para inactivar virus (envueltos) consiste en acidular una solución de producto o poner en contacto un producto con un medio ácido. La inactivación de virus a un pH bajo en el modo en lotes se emplea con frecuencia en la producción biofarmacéutica de agentes fisiológicamente activos, como, por ejemplo, anticuerpos. El producto que se desea inactivar en este caso es generalmente un líquido que contiene potencialmente partículas de virus activos. Una solución del producto se transfiere a un recipiente adecuado, ajustado a un pH ≤4 por medio de una solución ácida; si se requiriese, se homogeniza y se deja reposar durante el tiempo necesario. A un valor de pH inactivado, los virus se inactivan si se exponen al pH durante cierto tiempo dependiente del producto o del proceso. En estas condiciones, todo el contenido del recipiente se expone a la inactivación de aproximadamente el mismo tiempo de residencia, de manera que la reducción en la carga lograda del virus sea esencialmente igual en cualquier fracción de fluido dentro del recipiente.

Otra técnica común para inactivar virus envueltos en un recubrimiento lipídico, especialmente en la industria de plasma sanguíneo es la inactivación mediante solventes/detergentes (S/D). Se agregan al producto un solvente y un detergente a los efectos de interrumpir el recubrimiento lipídico de los virus. Posteriormente, es necesario retirar el solvente y el detergente del producto. Se transfiere una solución del producto a un recipiente adecuado, se agregan solvente y detergente, y la solución se deja reposar durante el tiempo necesario. Nuevamente, todo el contenido del recipiente se expone a la inactivación durante aproximadamente el mismo tiempo de residencia.

Cuando se debe realizar un proceso para la producción de un producto biofarmacéutico y/o biológico, por ejemplo, un anticuerpo farmacéutico en un modo de operación continua resulta un desafío proporcionar la misma situación. El flujo continuo requiere una alternativa a una incubación en un recipiente distinto; sin embargo, una cañería común no permite un único tiempo de retención para una fracción de fluido dada dentro de la cañería, dado que el flujo laminar en una cañería posee un perfil parabólico de velocidad, lo cual resulta en una amplia distribución de tiempo de residencia. Por debajo de un tiempo de incubación mínimo, a un pH bajo, no se logra ninguna inactivación efectiva de los virus, mientras que un tiempo de incubación prolongado a un pH bajo puede dañar el producto biológico macromolecular como, por ejemplo, una proteína. Por lo tanto, es esencial lograr una distribución angosta del tiempo de residencia para las condiciones de pH bajo. Ello no se puede lograr por medio de una mezcla turbulenta, dado que un flujo turbulento comprende altas velocidades de flujo. Las fuerzas de corte resultantes portan un alto riesgo de daño para un producto biológico macromolecular como, por ejemplo, una proteína. Adicionalmente, si el tiempo de residencia prolongado como, por ejemplo, de 60-120 min, de una inactivación viral común se ha de llevar a cabo a un pH bajo, se necesita una planta de producción desventajosamente grande.

Un modo de realizar una inactivación viral continua es la radiación con luz UV-C: WO2002038191, EP1339643B1, EP1464342B1, EP1914202A1 y EP1916224A1 describen el uso de un bucle de residencia helicoidal en el que el material que se ha de inactivar se irradia con luz UV-C y, por consiguiente, los virus presentes se inactivan. Cuando un fluido fluye a través de un tubo helicoidalmente espiral, una fuerza centrífuga actúa sobre el fluido. Las fuerzas centrífugas inducen flujos secundarios conocidos como vórtices de Dean que conducen a una mezcla radial y, por ende, a una irradiación más homogénea del material que se ha de inactivar. La estructura helicoidal usada en las fuentes mencionadas consiste en un serpentín helicoidal recto sin cambios en la dirección del eje de la hélice.

Otra aplicación en el proceso para la producción de un producto farmacéutico y/o biológico que requiere un tiempo de retención distinto es la precipitación o cristalización de macromoléculas pequeñas.

Los serpentines helicoidales se utilizan ampliamente en intercambiadores de calor y masa. También, se pueden usar en procesos de producción para mejorar la eficacia de mezcla en condiciones de flujo laminar. No obstante, en números de Dean bajos, el uso de un serpentín helicoidal no es suficiente para lograr una mezcla suficiente como para obtener una distribución angosta del tiempo de residencia.

El documento EP 2261178 A1 describe un aparato de separación mezclador en espiral que comprende un tubo colector.

El documento WO 2017/096490 A1 describe un dispositivo para el tratamiento de fluidos, que comprende un conjunto de fuente de radiación y un conducto tubular de fluido que está configurado para tener al menos dos secciones curvas, en el que cada sección curva está en un plano, y los planos están en un ángulo entre sí.

El documento WO 01/74407 A1 describe un sistema portátil de inactivación de microorganismos adecuado para su uso con unidades de fluido individuales, que comprende: una fuente de radiación UV, medios de bombeo y un tubo alargado que contiene, entre otros, un medio de mezcla de flujo estático que se extiende a lo largo del mismo con una multiplicidad de elementos mezcladores para someter repetidamente un flujo de fluido a través del mismo, en

uso del sistema, a una operación de mezcla.

El documento WO 2013/020775 A2 describe un dispositivo de intercambio de calor que comprende: un tubo de doble hélice configurado para recibir al menos una composición en el mismo; un tubo helicoidal en comunicación fluida con, y ubicado corriente abajo del, tubo de doble hélice; y un tubo intermedio en comunicación fluida con, y ubicado entre, el tubo doble helicoidal y el tubo helicoidal, teniendo el tubo intermedio una válvula de contrapresión en el mismo.

En la solicitud de patente de invención internacional WO 2015/135844 y la correspondiente solicitud de patente estadounidense US 2016/375159, se divulga un modo adecuado de abordar la necesidad de proporcionar un proceso operado bajo un flujo continuo con un rango definido de un tiempo de retención para la inactivación de virus. El proceso de WO 2015/135844 comprende el uso de un inversor en espiral de flujo (IEF), por ejemplo, en forma de una pluralidad de serpentines unidos por curvaturas en un cierto ángulo, generalmente en el rango de 45° a 180°. Se logra una distribución angosta de tiempo de residencia que permite una inactivación suficiente de virus en un tiempo de residencia mínimo definido dependiente el producto y del proceso. Las curvaturas redisponen los patrones de flujo secundarios, lo cual conduce a una mezcla radial mejorada. La eficacia en la mezcla aumenta con un aumento en el número de Dean y con la cantidad de curvaturas. En un tiempo de residencia mínimo necesario para una inactivación viral suficiente, el proceso minimiza el tiempo de residencia máximo que conduciría a un daño del producto.

Sin embargo, los inventores hallaron que el escalado de un dispositivo con un inversor en espiral de flujo, que comprende aumentar los diámetros de la tubería, implica dificultades, dado que resulta más difícil purgar conductos de mayor tamaño que una tubería con diámetros pequeños. En particular, el desaireado de las hélices que están orientadas a un ángulo respecto de la dirección de gravitación puede ser lento y tedioso dado que cada vuelta de una hélice inclinada posee un punto superior en el que se pueden acumular burbujas de aire.

Se encontró que el principio de inversión de flujo a través de las curvaturas no es el único modo de aumentar los efectos de mezcla de un tubo helicoidal, y que una mezcla efectiva se puede lograr también por medio de una instalación. De acuerdo con su uso en la presente, el término “instalación” se refiere a un dispositivo para mezclar fluidos que no requiere un elemento accionado, sino que logra una mezcla mediante el uso de una mecánica de fluidos. De este modo, una instalación se caracteriza por al menos una pluralidad de elementos geométricos contenidos en un conducto cilíndrico o alojamiento cuadrado, mediante ramificaciones y juntas de un conducto cilíndrico que contiene una pluralidad de canales y/o por una contracción como, por ejemplo, un inyector o una tobera. La pluralidad de elementos geométricos también se puede incluir en un único elemento de mezcla como, por ejemplo, un serpentín, un elemento helicoidal o un elemento con forma de turbina como un deflector de impacto. Otro ejemplo de una pluralidad de elementos geométricos es una pluralidad de elementos helicoidales. Un elemento de mezcla helicoidal muy conocido, en este caso un mezclador estático, es el mezclador Kenics®, que consta de una serie de elementos helicoidales alternantes de mano izquierda y derecha. Otros ejemplos de instalaciones que destruyen todos el patrón de flujo secundario del proceso son una rejilla, hojas de intersección y/u otros elementos conformadores. Por razones de claridad, respecto del término “instalación”, de acuerdo con su uso en la presente, se entiende que excluye las curvaturas, por ejemplo, las curvaturas de un inversor en espiral de flujo.

Una instalación logra mezclar por medio de una división del flujo y la redirección del flujo, e incluye posiblemente una inversión del flujo, por ende logra una mezcla sin movimiento. Una instalación contiene generalmente una serie de elementos geométricos que, por ejemplo, pueden tener forma de tornillo, lamelar (incluso aletas cuadriculadas) o de red. Los elementos geométricos se pueden tomar para definir deflectores. Se puede prever que cada uno de los elementos geométricos divida una corriente de producto laminar, sesgue de la corriente y las vuelva a unir. Además, generalmente se producen efectos de mezcla radiales en la mezcla en general. Una instalación también puede contener o definirse por la ramificación de un tubo en una pluralidad de canales que se recombinan en un único tubo.

De acuerdo con un primer aspecto, se describe un dispositivo de operación unitaria. La unidad de operación es un dispositivo y comprende un inversor helicoidal de flujo. El dispositivo de operación unitaria puede ser parte de una planta de producto modular; es decir, un sistema modular para la producción continua de cantidad reducida de microbios y/o el procesamiento de una solución de producto.

El inversor helicoidal de flujo posee un único orificio de entrada en un extremo y un orificio de salida en el extremo opuesto. El inversor de flujo helicoidal además comprende al menos una instalación. De acuerdo con lo ya observado anteriormente, la instalación difiere de una curvatura de un ángulo de 45° a 180°, pero cumple la misma funcionalidad. Dentro de cada inversor helicoidal de flujo, se implementa al menos una instalación, con preferencia varias instalaciones, que transforman la hélice en un inversor helicoidal de flujo (IHF). De este modo, de acuerdo con su uso en la presente, el término “inversor helicoidal de flujo” (IHF) se refiere a un tubo helicoidal que comprende al menos una instalación, y en donde la longitud de la tubería del IHF en total debe ser adecuada para asegurar un tiempo de residencia de cada porción de la corriente de producto que sea suficiente para la inactivación viral. Ha de observarse que el tiempo de residencia disminuye en un IHF en comparación con un tubo helicoidal sin instalaciones. Por el contrario, de acuerdo con su uso en la presente, el término "IHF" usado como sigla para inversor helicoidal de flujo se refiere a un dispositivo con una pluralidad de serpentines unidos por curvaturas a cierto ángulo, generalmente en el rango de 45° a 180°.

Un experto en la técnica tiene el conocimiento de cómo determinar si un tiempo de residencia de cada parte de la corriente de producto es suficiente para la inactivación viral. Por ejemplo, se puede determinar si se hallan presentes partículas virales en un punto definido a lo largo del tubo helicoidal.

Esta determinación se puede realizar, por ejemplo, mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica como, por ejemplo, la secuenciación de última generación y/u otros procedimientos basados en PCR en combinación con procedimientos de secuenciación. Más aún, es posible la cuantificación de las partículas virales. En general, la cuantificación viral comprende el conteo de la cantidad de virus en un volumen específico para determinar la concentración viral mediante procedimientos tales como el ensayo de placas, ensayo de formación de focos, titulación de puntos finales, también denominado ensayo de dilución de puntos finales, ensayos de cuantificación viral basados en proteínas, microscopio de electrones de transmisión, detección de impulsos resistivos ajustables, PCR cuantitativa y/o colocación en placas en grandes volúmenes.

La instalación puede contener, por ejemplo, un elemento helicoidal y/o una pluralidad de deflectores. En algunas formas de realización, la instalación puede contener una tobera o un obturador de contracción. En algunas formas de realización, la instalación puede contener una pluralidad de canales de flujo de fluido y/o un tubo con una pared circunferencial que posee una pluralidad de hendiduras.

En algunas formas de realización del dispositivo de operación unitaria, el dispositivo de operación unitaria comprende más de un IHF que comprende dichas instalaciones, es decir más de un IHG. Este es especialmente el caso si las dimensiones de un único IHF sería demasiado grande para determinadas instalaciones por lo cual se disponen en serie dos o más IHF. Ha de observarse que también en una forma de realización de este tipo, la longitud total del tubo de todos los IHF de un dispositivo de operación unitaria tomados en conjunto debe ser suficiente como para asegurar una inactivación viral suficiente. Este es el caso ya que en tal forma de realización los IHF en conjunto definen un único conducto y, de este modo se dispone en serie. Entre los IHF, se disponen elementos de unión.

En contraposición a un IHF, el eje del IHF puede hallarse en paralelo a la dirección de gravedad. A medida que las burbujas de gas se elevan, se torna posible un desaireado fácil. Si el dispositivo de operación unitaria comprende más de un IHF y el orificio de entrada se halla en la parte inferior, el orificio de salida del primer IHF se conecta preferentemente al orificio de entrada de la parte inferior del segundo IHF con un conducto que garantiza una alta velocidad de flujo para trasladar las burbujas hacia abajo. En una forma de realización de este aspecto, al menos una instalación se halla dentro de los elementos de unión.

Un IHF puede estar conformado con cualquier material deseado que sea adecuado para la aplicación deseada. Generalmente, bajo las condiciones pretendidas de flujo y solución utilizadas, el IHF posee un diámetro fijo en vez de ser de naturaleza expansible. Dentro de esta precondición, el grado de blandura/rigidez de las paredes del tubo se pueden seleccionar según se desee. En algunas formas de realización, el IHF, por ejemplo, puede estar definido por una tubería flexible. En algunas formas de realización, el IHF se encuentra definido por una cañería. En algunas formas de realización, el IHF se encuentra definido por una manguera. Generalmente, en forma no taxativa, cada IHF en un dispositivo de operación unitaria se encuentra conformado con el mismo material que el de los otros IHF incluidos en el mismo dispositivo de operación unitaria. En algunas formas de realización, diferentes IHF del dispositivo de operación unitaria puede ser de un material de diferente blandura/rigidez.

En algunas formas de realización, el orificio de entrada y el orificio de salida del IHF o si un dispositivo de operación unitaria comprende más de un IHF, el orificio de entrada hacia el interior del primer IHF y el orificio de salida del último IHF son capaces de comunicarse fluidamente con un conducto para enrutar un producto líquido o una solución de producto. En algunas formas de realización, el orificio de entrada y el orificio de salida del al menos un IHF se hallan en comunicación fluida con un conducto para enrutar un producto líquido o una solución de producto de un aparato de formación de producto. El orificio de entrada y el orificio de salida del al menos un IHF pueden estar conectados a partes de un conducto respectivo. En algunas formas de realización, el al menos un IHF puede estar integrado, por ejemplo, como una parte conectora, en un conducto respectivo para enrutar un producto líquido o una solución de producto.

En algunas formas de realización del dispositivo de operación unitaria, al menos un IHF se halla diseñado para poder permitir que un fluido del proceso fluya continuamente a través de dicho IHF. Un fluido de proceso respectivo puede ser o contener un producto líquido. Un fluido de proceso puede ser, en algunas formas de realización, una solución acuosa, por ejemplo, de una macromolécula. Una macromolécula respectiva puede ser, por ejemplo, un polipéptido/proteína, un ácido nucleico, y/o un polisacárido. En algunas formas de realización, el fluido de proceso es una solución, generalmente una solución acuosa, de un anticuerpo. Se puede usar el IHF tanto en condiciones de flujo laminar como también turbulento, de las cuales se prefieren las condiciones de flujo laminar.

De acuerdo con lo expuesto precedentemente, el flujo laminar se caracteriza por un centro de movimiento rápido del tubo, por ejemplo, la cañería. Se sabe que el número de Reynolds depende de las dimensiones de un tubo, en particular su diámetro.

El número de Dean es una característica adimensional que describe el flujo de un fluido en un canal curvado o caño. Se define como

$$Dn = \frac{Re}{\sqrt{\lambda}}$$

En esta definición, *u* es la velocidad media de flujo en el tubo, ν es la viscosidad dinámica del fluido, *s* es la distancia entre las superficies curvadas, en particular el diámetro del caño o canal, y *r* es el radio de curvatura.

Con el uso del número de Reynolds *Re*, se puede formular la siguiente expresión:

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot d_i}{\eta}$$

Por lo tanto, el número de Dean es el producto del número de Reynolds (basado en el flujo axial a través de una cañería del diámetro y la raíz cuadrada de la relación de las curvaturas. El número de Dean es una característica para determinar si se forman perturbaciones en canales curvados por la desviación del flujo de fluido. Por lo tanto, el número de Dean es una característica esencial que determina si cierto diseño de un dispositivo de operación unitaria es adecuado para lograr una distribución del tiempo de residencia requerida en las condiciones deseadas. Como se puede tomar de las expresiones precedentes, un parámetro que se puede ajustar convenientemente para un diseño dado es la velocidad de flujo.

En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria posee un número de Dean ≥ 1, con preferencia ≥ 2, con mayor preferencia ≥ 3, con la mayor preferencia entre 3 y 100.

El parámetro de torsión modificado T^*, por otra parte, describe el efecto del número de Re y la geometría sobre el ajuste de la DTR y se calcula de acuerdo con lo siguiente:

$$T = \frac{\pi \cdot r_c \cdot Re}{p}$$

En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria como un parámetro de torsión ≥ 0, también posee un parámetro de torsión ≥ 100, ≥ 200, ≥ 300, ≥ 400, particularmente, con preferencia, entre 500 y 10000.

El conducto para enrutar un producto líquido o una solución de producto puede ser una tubería. El conducto respectivo puede ser, por ejemplo, un caño o una manguera flexible. Sin embargo, es posible también generar un dispositivo de operación unitaria en el que el conducto para enrutar un producto líquido o una solución de producto esté formado por una estructura externa fija con un centro hueco que permite enrutar un producto líquido o una solución de producto, por ejemplo, una estructura impresa mediante tecnología de impresión 3D.

En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria además comprende un elemento de acondicionamiento. De acuerdo con su uso en la presente, el término “elemento de acondicionamiento” se refiere a un dispositivo que genera las condiciones para la inactivación viral. Ello se logra, por ejemplo, mediante mezcla o el ajuste del pH por debajo de pH 4 o con el agregado de un solvente o detergente, etc. El elemento de acondicionamiento, en algunas formas de realización, es o incluye un recipiente capaz de liberar una solución ácida o una solución que contiene un solvente y/o un detergente a los efectos de la inactivación viral o una solución cáustica para la inactivación viral en el al menos un IHF. Por ejemplo, una solución cáustica puede ser una solución alcalina. En algunas formas de realización, el elemento de acondicionamiento es un bucle de homogenización. Esto se prefiere especialmente si el fluido del proceso ingresa al dispositivo de operación unitaria en forma continua y si el unidad de operación formada por un dispositivo antes del dispositivo de operación unitaria descripta en la presente es una cromatografía de levigación y unión. En este caso, el bucle de homogenización asegura que el fluido del proceso ingrese al IHF a un pH predeterminado y constante, por ejemplo, pH 4.

En las formas de realización en las que la operación contiene al menos dos IHF, un primer IHF puede tener un eje h y un segundo IHF puede tener un eje h’, y los IHF se hallan conectados por un elemento de unión, que conecta el orificio de salida del primer IHF al segundo IHF. En una forma de realización preferida, el primer IHF con un eje h y un IHF con un eje h’ poseen la misma longitud/altura en la dirección de sus respectivos ejes h o h’, de manera que los ejes h y h’ tengan la misma longitud.

En algunas formas de realización, el elemento de unión puede comprender a la al menos una instalación como también un tubo no helicoidal. En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria incluye al menos un sensor. El al menos un sensor, por ejemplo, se puede seleccionar del grupo que consta de: sensor de pH, detector de UV, sensor de la conductividad y sensor de la temperatura. El sensor se puede disponer dentro del al

menos un IHF. El sensor también se puede disponer en una posición fuera del al menos un IHF, por ejemplo, dentro de un conducto para enrutar un fluido del proceso que se halla acoplado a dicho al menos un IHF. En algunas formas de realización, el sensor también se puede disponer en una posición dentro de un conducto para enrutar un fluido del proceso que se halla en corriente ascendente del orificio de entrada de dicho al menos un IHF. En algunas formas de realización, el sensor también se puede disponer en una posición dentro de un conducto para enrutar un fluido del proceso que se halla en corriente descendente del orificio de entrada de dicho al menos un IHF. En algunas formas de realización en las que el dispositivo de operación unitaria comprende más de un sensor, los sensores también se pueden disponer en una posición dentro de un conducto para enrutar un fluido del proceso que se halla en corriente ascendente y/o descendente del orificio de entrada de al menos un IHF.

Los términos “corriente ascendente” y “corriente descendente” en este respecto se refieren al flujo de un fluido de proceso a través del al menos un IHF de un dispositivo de operación unitaria como se describe en la presente, cuando el dispositivo de operación unitaria que comprende el IHF mismo se encuentra entre otras dos unidades de operación formadas por un dispositivo de un conducto para enrutar un fluido de proceso. La parte del conducto a través de la cual el fluido del proceso fluye antes de ingresar dispositivo de operación unitaria que comprende el IHF se menciona como corriente ascendente. La parte del conducto a través de la cual fluye el fluido del proceso luego de haber pasado a través del dispositivo de operación unitaria que comprende el IHF se menciona como corriente descendente del IHF.

De acuerdo con lo observado anteriormente, en algunas formas de realización del dispositivo de operación unitaria, al menos un IHF posee un eje h dispuesto en un ángulo entre 0° y 90° con respecto a la dirección de gravitación. En algunas formas de realización, el eje h se puede disponer entonces al menos esencialmente en la dirección de gravitación. Esta disposición posee la ventaja de facilitar el desaireado; es decir la eliminación de las burbujas de gas. Si no se retiran las burbujas de gas, estas pueden afectar, mediante patrones de flujo perturbadores, la distribución del tiempo de residencia de un IHF. En casos extremos, las burbujas de gas pueden evitar parcialmente que la corriente de fluido, que comprende el producto deseado, pase por un dispositivo de operación unitaria como, por ejemplo, por filtración y/o pueden evitar hasta un grado significativo la conducción normal de un dispositivo de operación unitaria, tal como una cromatografía. Por ende, deberían eliminarse las burbujas gaseosas. En algunas formas de realización, el eje h puede estar inclinado con respecto a la dirección de gravitación. En algunas de estas formas de realización, el IHF respectivo se puede posicionar en un marco, que se puede lograr con un bastidor de sostén. En general, el dispositivo de inactivación viral que comprende al menos un IHF, es decir el dispositivo de operación unitaria ofrece la escalabilidad superior (eliminación mejorada de aire en diámetros más grandes de tubos) de una hélice simple recta en combinación con las características superiores de tiempo de residencia del IEF.

En algunas formas de realización, todos los elementos/componentes del dispositivo de operación unitaria que entra en contacto con el líquido del proceso o fluido del proceso están conformados por un material desinfectable. El material respectivo se puede esterilizar y/o desinfectar dado que se puede exponer al calor y/o vapor. Como ejemplo, el material puede ser capaz de soportar la exposición a una temperatura de 160-190°C durante un período de, por ejemplo, 10 minutos hasta dos horas. El material puede ser capaz, por ejemplo, de soportar la exposición a vapor a una temperatura de 121-134°C bajo presión aumentada como, por ejemplo, de 100 kPa. Los tiempos de exposición que el material puede soportar pueden ser de 30 minutos, una hora o más. En algunas formas de realización, todos los elementos/componentes del dispositivo de operación unitaria formados por un dispositivo que entra en contacto con el líquido del proceso o fluido del proceso están fabricados con un material que se puede someter a un autoclave. El material respectivo también puede ser esterilizable y/o desinfectable en cuanto a que se puede exponer a irradiación, por ejemplo radiación UV. El material respectivo también puede ser esterilizable mediante la exposición a un procesamiento de haz de electrones o radiación gamma. En algunas formas de realización, todos los elementos/componentes del dispositivo de operación unitaria están fabricados con un material esterilizable mediante gamma. Un material respectivo también se puede esterilizar y/o desinfectar mediante la exposición a una radiación de rayos X. En algunas formas de realización, todos los elementos/componentes del dispositivo de operación unitaria que entra en contacto con el líquido del proceso o fluido del proceso están fabricados con un material capaz de soportar la exposición a óxido de etileno, generalmente durante un período de tiempo extendido. Un material respectivo puede, por ejemplo, ser capaz de soportar la exposición a óxido de etileno durante un período de 60 horas. En algunas formas de realización, todos los elementos/componentes del dispositivo de operación unitaria que entra en contacto con el líquido del proceso o fluido del proceso están fabricados con un material capaz de soportar la exposición a NaOH, generalmente en forma de una solución de NaOH de 0,5 M o más, por ejemplo 1 M de NaOH o más.

En algunas formas de realización, al menos un IHF del dispositivo de operación unitaria posee un diámetro interno en el rango de 1 a 50 mm, con preferencia 2 a 30 mm, con la mayor preferencia 3-15.

Generalmente, el dispositivo de operación unitaria tiene tal capacidad que puede inactivar las partículas virales debido a que proporciona un tiempo de residencia predeterminado en condiciones de inactivación de virus. Generalmente, la capacidad del dispositivo de operación unitaria es adecuada para permitir la inactivación apropiada de suficientes partículas virales que pueden estar incluidas en un fluido de proceso. Un recipiente capaz de liberar una solución ácida en la línea para enrutar un fluido de proceso posee, por ejemplo, un tamaño que permite la liberación de una cantidad suficiente de solución ácida para lograr un valor de pH ≤ 4 en un flujo continuo del producto o la solución del producto durante un período de tiempo deseado.

El dispositivo de operación unitaria descripto en la presente puede incluir un bastidor de soporte que porta al menos un marco. En algunas formas de realización, el bastidor de soporte se posiciona en el eje de la hélice de un IHF. El bastidor de soporte y/o dicho al menos un marco pueden ser huecos, rellenos o macizos. Si un IHF tiene una fuerza o rigidez suficiente, el IHF también se puede proveer en forma de una estructura autoportante.

El dispositivo de operación unitaria se puede diseñar y dimensionar de acuerdo con la explicación presentada en WO 2015/135844. No obstante, las curvas de cierto ángulo, también explicadas en WO 2015/135844, no se requieren en un dispositivo de operación unitaria formado por un dispositivo descripto en la presente, en cambio, el IHF comprende instalaciones como las descriptas precedentemente y, en el caso del dispositivo de operación unitaria, comprende varios IHF conectados por un elemento de unión como el descripto anteriormente.

La longitud total y el diámetro interno del al menos un IHF se eligen de acuerdo con el espacio particular disponible y de acuerdo con las dimensiones de la planta en general. El diseño del al menos un IHF que incluye la longitud del tubo y el diámetro del tubo, se elegirán, además, de acuerdo con la velocidad de flujo de la planta de manera tal que se mantengan los tiempos de residencia requeridos para una aplicación particular.

Como ejemplo ilustrativo, la longitud de al menos un IHF, incluso de todos los IHF, se puede seleccionar en el rango de 1 a 200 m, o 50 a 500 m. En algunas formas de realización, la longitud de al menos un IHF, incluso de todos los IHF, puede estar en el rango de 10 a 100 m.

La cantidad de vueltas entre dos instalaciones del al menos un IHFdel dispositivo de operación unitaria se puede seleccionar en algunas formas de realización en el rango de 0,5 a 20, con preferencia 3 a 15, con la mayor preferencia 9-11. Ha de observarse que el tiempo de residencia disminuye en un IHF en comparación con un tubo helicoidal sin instalaciones.

La distribución angosta del tiempo de residencia lograda con el uso de un dispositivo de operación unitaria como se describe en la presente permite lograr la inactivación viral requerida en un tiempo de residencia mínimo que depende del producto y del proceso. De esta manera, se minimiza el tiempo máximo de residencia, sin llegar al tiempo máximo de contacto que también depende del producto y del proceso. En el caso de que se alcanzase el tiempo máximo de contacto, ello conduciría a un daño inaceptable del producto. El tiempo de residencia mínimo como también el tiempo de residencia máximo requeridos dependen del producto y, generalmente, se determinan experimentalmente. El tiempo máximo de residencia se optimiza de manera que un producto contenido en un fluido de proceso padezca el menor daño posible a fin de minimizar la necesidad de pasos de purificación posteriores. El IHF se aproxima a la distribución del tiempo de residencia de un reactor de tubo de flujo de tapón ideal. Esto asegura una inactivación continua, efectiva, de las partículas virales a valores de pH bajos en paralelo a un daño mínimo del producto. En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria se incluye en una planta de productos modulares, es decir, un sistema modular para la producción continua y/o procesamiento continuo con cantidad reducida de microbios de una solución de producto o un producto líquido. De acuerdo con su uso en la presente, el término “modular” significa que los pasos individuales del proceso realizado por el sistema modular para la producción y/o el procesamiento continuo con cantidad reducida de microbios de una solución de producto o un producto líquido se puede llevar a cabo en módulos separados conectados entre sí, donde los módulos están preconfigurados y presentan una cantidad reducida de microbios como también es posible conectarlos entre sí de manera cerrada y en diferentes combinaciones. En el contexto que se describe en el presente documento, el término “sistema modular” significa una serie de módulos ("unidades/dispositivos de operaciones unitarias") en los que se puede transportar un fluido (“corriente de producto/ fluido del proceso) y que se hallan conectados entre sí para realizar al menos dos pasos de corriente descendente y/o corriente ascendente, donde se puede transportar un fluido (“corriente de producto/fluido de proceso"). En esta conexión, los módulos individuales del “sistema modular” se pueden conectar entre sí en cualquier combinación. Los ejemplos de módulos en el contexto que se describe en el presente documento son, entre otos, el dispositivo de operación unitaria para la inactivación viral descripta en la presente que comprende al menos un IHF así como también un módulo de filtración, un módulo de cromatografía, un módulo de ultrafiltración, un módulo de diafiltración y un módulo de diálisis.

El al menos un IHF de un dispositivo de operación unitaria, es decir, en el caso de más de un IHF, todos los IHF tomados en conjunto comprenden 2-100 instalaciones, con preferencia 20-80 y, con la mayor preferencia, 40-60 instalaciones.

Un experto en la técnica tiene el conocimiento de que además de usar una solución ácida o una solución que contiene un solvente y/o un detergente a los efectos de la inactivación viral o una solución cáustica para la inactivación viral como se mencionó anteriormente, otra forma de llevar a cabo la inactivación viral continua es la irradiación con luz UV-C. De este modo, además o como alternativa de los otros procedimientos de inactivación viral mencionados anteriormente, se puede disponer una fuente de radiación en una posición con respecto a al menos una parte del IHF. Dicha fuente de radiación posee tal potencia que es capaz de exponer el fluido de proceso a una luz UV-C suficiente como para que las partículas del virus presentes dentro del IHF sean inactivadas. Nuevamente, la distribución angosta del tiempo de residencia lograda en dicho al menos un tubo de IHF (IHF) descripta en la presente permite lograr el tiempo requerido para la inactivación viral en condiciones continuas en cierto tiempo de residencia mínimo dependiente del producto y del proceso.

En algunas formas de realización, el dispositivo de operación unitaria es un dispositivo de inactivación de virus. Un dispositivo de inactivación de virus respectivo puede ser un dispositivo de acondicionamiento en combinación con el al menos un IHF descripto en la presente de acuerdo con el segundo aspecto. De este modo, cualquiera de las siguientes explicaciones se pueden aplicar también al dispositivo de operación unitaria de acuerdo con el primer aspecto, y viceversa, a menos que una afirmación contradiga claramente las explicaciones sobre el otro aspecto respectivo.

De acuerdo con un segundo aspecto, se describe el uso del dispositivo de operación unitaria de acuerdo con el primer aspecto para la inactivación viral de un flujo de un fluido de proceso. Generalmente, el uso del dispositivo de operación unitaria para la inactivación viral está destinado a la inactivación continua de virus de un flujo continuo de un fluido de proceso. El uso incluye proporcionar un flujo continuo del fluido de proceso que se ha de inactivar. Además, el uso incluye alimentar el flujo continuo del fluido de proceso en el orificio de entrada del al menos un IHF del dispositivo de operación unitaria. El uso también incluye permitir el paso del flujo del fluido de proceso a través del al menos un IHF del dispositivo de operación unitaria. Cuando el fluido de proceso fluye a través del al menos un IHF del dispositivo de operación unitaria, el uso incluye exponer el fluido de proceso a condiciones de inactivación de virus. Como resultado, se permite la inactivación viral del fluido de proceso. El uso también incluye permitir la salida de la corriente del fluido de proceso a la que se realizó la inactivación viral del al menos un IHF del dispositivo de operación unitaria a través del orificio de salida.

En algunas formas de realización, la exposición del fluido de proceso a las condiciones de inactivación de virus incluye exponer el fluido de proceso a un valor de pH ácido, como, por ejemplo, un valor de pH ≤ 4. En algunas formas de realización, la exposición del fluido de proceso a las condiciones de inactivación de virus incluye un ajuste del pH de la corriente del fluido de proceso a un valor ≤ 4, si el valor de pH del fluido de proceso que se ha de inactivar es > 4. En algunas formas de realización, el ajuste del valor de pH incluye poner en contacto el fluido del proceso con una solución de un ácido como, por ejemplo, ácido acético o ácido caprílico. En algunas formas de realización, el uso puede incluir determinar el valor de pH del fluido del proceso que se ha de inactivar. Si el valor de pH se determina > 4, se puede permitir que una solución ácida tome contacto con el fluido de proceso. En algunas formas de realización, el uso puede incluir la determinación del valor de pH del fluido de proceso que se ha de inactivar luego de permitir que la solución ácida tome contacto con el fluido de proceso.

En algunas formas de realización, la exposición del fluido de proceso a condiciones de inactivación viral incluye exponer el fluido de proceso a un solvente y/o detergente.

En algunas formas de realización, la exposición del fluido de proceso a condiciones de inactivación viral incluye mezclar el fluido de proceso en un bucle de homogenización. Ello se prefiere especialmente si el fluido de proceso ingresa al dispositivo de operación unitaria en forma continua y si el dispositivo de operación unitaria antes del dispositivo de operación unitaria o el dispositivo de inactivación de virus descripto en la presente es una cromatografía de levigación y unión. En este caso, el bucle de homogenización asegura que el fluido de proceso ingrese al IHF a un pH predeterminado y constante, por ejemplo, pH 4 como condición de la inactivación de virus.

En algunas formas de realización, la exposición del fluido de proceso a condiciones de inactivación viral incluye la exposición del fluido del proceso a una solución cáustica, por ejemplo, una solución alcalina. En algunas formas de realización, la exposición del fluido del proceso a condiciones de inactivación viral incluye permitir la introducción de una solución cáustica alcalina u otra solución cáustica en el fluido de proceso.

De acuerdo con lo explicado anteriormente, el dispositivo de operación unitaria en algunas formas de realización contiene un elemento de acondicionamiento. La exposición del fluido de proceso a condiciones de inactivación viral puede incluir la activación del elemento de acondicionamiento respectivo.

El fluido de proceso generalmente es un líquido. El fluido de proceso generalmente es o contiene un producto líquido o una solución de producto. En algunas formas de realización, el producto que se ha de inactivar es una solución o una suspensión de péptidos o macromoléculas, véase también lo expuesto anteriormente. En algunas formas de realización, una macromolécula respectiva es una proteína, como, por ejemplo, una inmunoglobulina o una hormona. Una proteína respectiva también puede ser un factor de crecimiento.

Además, ha de observarse que a los efectos de aumentar la producción de la planta de producción modular que comprende el dispositivo de operación unitaria descripto en la presente, se puede aumentar la velocidad de flujo. Debido a que el tiempo de residencia del dispositivo de operación unitaria descripto en la presente necesita coincidir con el tiempo mínimo requerido para la inactivación viral, es posible usar dos o más unidades de operación formadas por dispositivos como se describe en la presente en paralelo para aumentar la producción.

Breve fescripción de los dibujos

El experto entenderá que los dibujos, descriptos a continuación, se proveen solamente a los efectos ilustrativos. No se pretende limitar con los dibujos el alcance de las enseñanzas o reivindicaciones de la presente en modo alguno.

La **FIG. 1** ilustra una fotografía de una unidad de operación (1) que comprende dos IHF (2) de acuerdo con lo descripto en la presente con las siguientes dimensiones: diámetro interno del tubo 6,4 mm, diámetro del tubo en

espiral 0,2 m, cantidad de instalaciones para cada IHF 40, altura de cada IHF 130 cm.

La **FIG. 2** muestra la distribución del tiempo de residencia de un dispositivo de operación unitaria con un IHF que posee 39 instalaciones, de acuerdo con lo descripto en la presente, en comparación con un dispositivo de operación unitaria con un inversor en espiral de flujo de acuerdo con lo descripto en WO 2015/135844. El diámetro del tubo se eligió de 3,2 mm (1/8") y la velocidad de flujo se estableció en 60 ml/min. El inversor helicoidal de flujo tuvo un número de Reynolds >50, un número de Dean > 9 y un parámetro de torsión. Puede observarse claramente que el comportamiento del IEF y del IHF son muy cercanos respecto uno del otro, lo cual muestra una distribución del tiempo de residencia muy ajustada. Por ende, el IHF se puede usar para un escalado del proceso sin comprometer la distribución del tiempo de residencia. Como conclusión, el IHF ofrece la escalabilidad superior (eliminación mejorada del aire en diámetros más grandes del tubo) de una hélice simple recta en combinación con las características de DTR superiores del IEF.

Definiciones

A menos que se indique otra cosa precedentemente, los siguientes términos utilizados en este documento, con inclusión de la descripción y las reivindicaciones, poseen las definiciones que se detallan a continuación.

La palabra "aproximadamente" de acuerdo con su uso en la presente se refiere a un valor dentro de un rango de error aceptable para el valor en particular de acuerdo con lo determinado por una persona de conocimiento común en la técnica, que dependerá, en parte, de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición.

Se entiende que el término "que consta esencialmente de" permite la presencia de componentes adicionales en una muestra o composición que no afectan las propiedades de la muestra o composición. Como un ejemplo ilustrativo, una composición farmacéutica puede incluir excipientes si consta esencialmente de un ingrediente activo.

Los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", "que posee", etc. se leerán en forma amplia o de final abierto y sin limitación alguna. A menos que se indique otra cosa, el término "al menos" que precede a una serie de elementos se entiende referido a todo elemento de la serie. Los términos "al menos un/una" y "al menos uno de" incluyen, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o más elementos. Se entiende, además, que es posible usar leves variaciones sobre o por debajo de un rango expresado a los efectos de lograr prácticamente los mismos resultados que un valor dentro del rango. También, a menos que se indique otra cosa, la divulgación de rangos se pretende como un rango continuo que incluye cada valor entre los valores mínimos y máximos.

El alcance y el significado de cualquier uso de un término será evidente a partir del contexto específico en el que se utiliza el término. Otras ciertas definiciones para los términos seleccionados usados a lo largo del presente documento se proveen en el contexto adecuado de la descripción detallada, según corresponda. A menos que se defina de otro modo, todos los demás términos científicos y técnicos usados en la descripción, las cifras y reivindicaciones poseen su significado común como el que normalmente entendido por aquellos de conocimiento común en la técnica.

De acuerdo con su uso en la presente, el término "continuo" se refiere al hecho de que la entrada de los componentes que se han de procesar y/o de un fluido del proceso en una unidad, por ejemplo, el dispositivo de operación unitaria descripto en la presente y el retiro de los componentes procesados y/o de la corriente de producto de dicha unidad, se produzca sin interrupción. En otras palabras, una unidad de operación posterior puede comenzar el procesamiento del fluido del producto antes de que una primera unidad de operación haya finalizado el procesamiento del fluido de producto.

De acuerdo con su uso en la presente, el término "bucle de homogenización" se refiere a una pieza de tubería, que permite que el fluido del proceso circule, por ejemplo, que sea bombeado en dicha pieza de tubería hasta llegar a una característica deseada. Por ejemplo, la pieza de tubería es circular y el fluido del proceso se bombea alrededor de dicho círculo hasta alcanzar un valor de pH < 4.

El listado o la explicación precedente de un documento publicado previamente en la presente memoria descriptiva no se debe tomar necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.

EJEMPLOS

Materiales y Procedimientos

Líquidos

Se provee agua Ultrapure mediante un sistema de tratamiento de agua Milli-Q® Direct by Merck Millipore (Billerica, EE.UU.) y se rellena en un barril de plástico de 30 L de la empresa MAUSER (Brühl, Alemania). Para las mediciones de la conductividad, se prepara una solución de 1 M de NaCl mediante la disolución de NaCl cristalino de Sigma-Aldrich (St. Louis, EE.UU.) en agua Milli-Q®, que se almacena en un barril de plástico de 30 L (MAUSER).

Mangueras

Todas las mangueras se obtienen de la empresa Saint Gobain Performance Plastics (Charny, Francia). Las mangueras utilizadas son tuberías biofarmacéuticas C-Flex 374 (3,2 mm y 6,4 mm DI) y tuberías biofarmacéuticas PharMED BPT (3,2 mm DI). Los conectores rectos obtenidos de la empresa Nordson Medical (Loveland, EE.UU.) sirven como piezas conectoras.

Módulo de Desgasificación

Los módulos de desgasificación MicroModule® de Liqui-Cel Membrana (Charlotte, EE.UU.) se usan para la desgasificación en línea de los líquidos.

Bomba

La bomba es una bomba de manguera L/S Masterflex® con un cabezal de bomba de carga fácil II de Cole-Parmer (Wertheim, Alemania).

Análisis

Para un análisis del comportamiento del tiempo de residencia, se mide y registra la conductividad.

Mediciones de la Conductividad

La conductividad se mide con el uso de sensores de la conductividad de un único uso PendoTECH (Princeton, EE.UU.) (CONDS-N-25). Para el registro de datos, los sensores se conectan al programa PressureMAT ™ Plus (PendoTECH) por medio de un monitor de la conductividad CMONT en una computadora portátil disponible en el comercio.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de operación unitaria que comprende al menos un inversor de flujo helicoidal, comprendiendo cada uno de dichos inversores de flujo helicoidal un tubo helicoidal que tiene una única entrada en un extremo y una salida en el extremo opuesto,

comprendiendo cada uno de dichos tubos helicoidales al menos una instalación,

caracterizado porque la al menos una instalación se selecciona entre al menos uno de una pluralidad de deflectores o un obturador de contracción.

2. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos dos inversores de flujo helicoidal interconectados en serie por al menos un elemento de enlace.

3. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el dispositivo de operación unitaria comprende además un elemento de acondicionamiento, en el que el elemento de acondicionamiento se selecciona entre

(i) un recipiente capaz de liberar una solución ácida o una solución que contiene un solvente o detergente para fines de inactivación viral o una solución cáustica para la inactivación viral en el inversor de flujo helicoidal y/o

(ii) un bucle de homogeneización.

4. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inversor de flujo helicoidal está diseñado para ser capaz de permitir que un fluido de proceso fluya de forma continua a través del inversor de flujo helicoidal.

5. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la unidad de operación está hecha a partir de material desechable.

6. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el inversor de flujo helicoidal tiene un número de Dean de 3 a 100 y/o un número de Torsión modificado de entre 500 y 10000.

7. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el al menos un inversor de flujo helicoidal tiene un eje h que está dispuesto en un ángulo entre 0° y 90° con respecto a la dirección de la gravedad, y en el que el al menos un inversor de flujo helicoidal está colocado en al menos un marco soportado por un bastidor de sostén.

8. El dispositivo de operación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que al menos todos los elementos de la unidad de operación que entran en contacto con el fluido de proceso están hechos de material desechable y/o esterilizable y/o higienizable, en el que el material esterilizable y/o higienizable es opcionalmente capaz de soportar la exposición a la autoclave, a la irradiación gamma, al óxido de etileno y/o al NaOH.

9. El uso del dispositivo de operación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la inactivación continua de virus de un flujo continuo de un fluido de proceso, comprendiendo el uso:

a) proporcionar el flujo continuo de fluido de proceso a inactivar,

b) alimentar el flujo del fluido de proceso en la entrada del al menos un inversor de flujo helicoidal del dispositivo de operación unitaria,

c) permitir el paso del flujo del fluido de proceso a través del al menos un inversor de flujo helicoidal, exponiendo así el fluido de proceso a condiciones de inactivación de virus, de modo que se permita que el fluido de proceso sea inactivado de virus, y

d) permitir la salida del fluido de proceso inactivado de virus desde el inversor de flujo helicoidal a través de la salida.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la exposición del fluido de proceso a condiciones de inactivación de virus comprende un ajuste del pH de la corriente del fluido de proceso a un valor de ≤ 4, si el valor de pH del fluido de proceso a inactivar es > 4 antes de que el proceso entre en el al menos un inversor de flujo helicoidal del dispositivo de operación unitaria.

11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que el fluido de proceso a inactivar es una solución o una suspensión de una macromolécula o un péptido, en el que la macromolécula es opcionalmente una proteína, preferiblemente un anticuerpo.

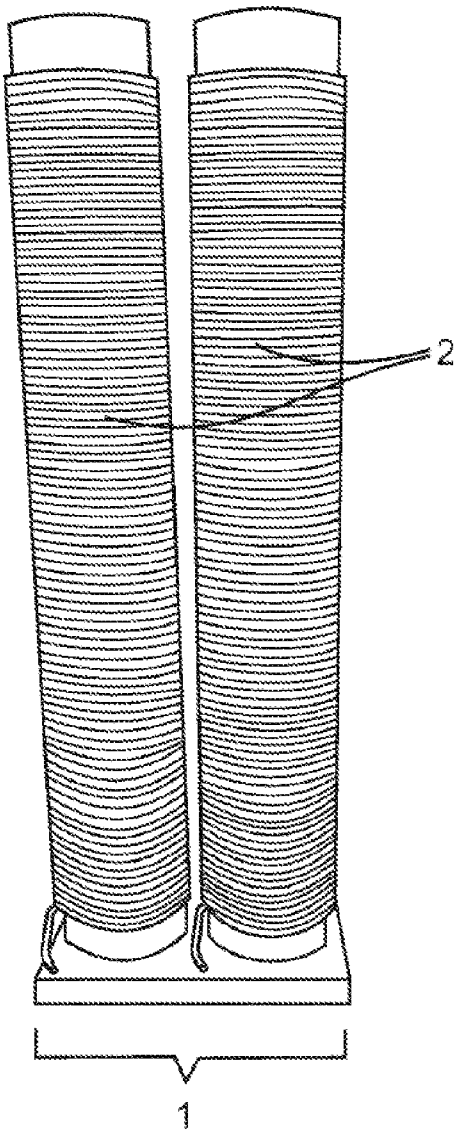
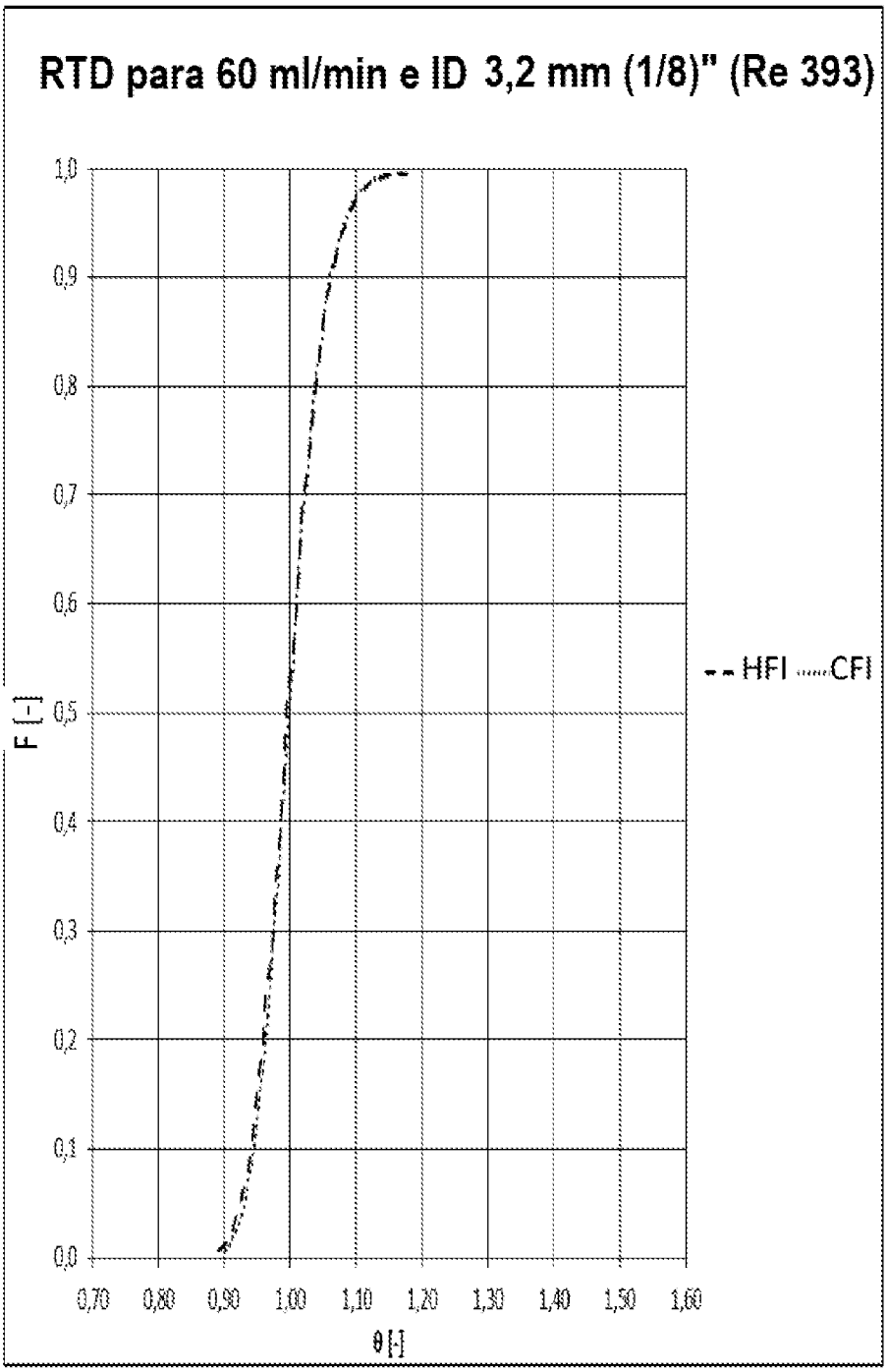


Fig. 1

Fig. 2


RTD para 60 ml/min e ID 3,2 mm (1/8)" (Re 393)
F [-]
θ [-]
HFI
CFI
0,0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
0,70
0,80
0,90
1,00
1,10
1,20
1,30
1,40
1,50
1,60