

VERFAHREN ZUM TESTEN DER INTEGRITÄT VON VIRUSFILTRATIONSMODULEN SOWIE EINE FILTRATIONSVORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES VERFAHRENS

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5 TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Offenbarung betrifft ein Verfahren zum Testen der Integrität von Virusfiltrationsmodulen sowie eine Filtrationsvorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

STAND DER TECHNIK

10 Filter sind für eine Vielzahl von technischen Anwendungen von großer Bedeutung. Beispielsweise kommen bei der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln oder medizinischen Produkten sog. Sterilfilter zum Einsatz, um eine Verunreinigung durch z.B. Keime oder Partikel zu verhindern, indem diese abgetrennt werden. Es ist seit Jahren allgemeine Praxis gemäß der GMP-(Gute Herstellungspraxis)-Richtlinien, Regelungen der EMA (European Medicines Agency) und der FDA (U.S. Food and Drug Administration), dass Filter vor und/oder nach dem Gebrauch auf ihre Integrität geprüft werden („postuse filter integrity“ und „preuse filter integrity“). Der Integritätstest stellt einen Funktionstest des Filters dar, der belegen soll, dass der Filter voll funktionsfähig und damit intakt war oder ist, d.h. keine unerwünschten Bestandteile durchlässt. Bekannte Integritätstests sind destruktiv oder nicht-destruktiv. Nicht-destruktive Integritätstests sind regelmäßig bevorzugt, da diese aus wirtschaftlichen Gründen vorteilhafter sind.

20 Im pharmazeutischen Bereich bekannte Integritätstests, die nicht-destruktiv sind, sind beispielsweise der Blasendrucktest (bubble point test), der Diffusionstest (forward flow test und Druckhaltetest) und der Wasserintrusionstest (water flow test), wobei jeweils Richtwerte des Herstellers für die Filter als Vorgabe herangezogen werden können, um zu prüfen, ob die Filter tatsächlich funktionstüchtig sind.

25 In der Biotechnologie, Pharmazie und auch Lebensmitteltechnologie werden beispielsweise Membranfilter eingesetzt. Das Trennverfahren erfolgt dabei rein mechanisch über die Membran des Filters, erfordert kein Erhitzen wie übliche Trennverfahren, beispielsweise eine Destillation, und stellt daher eine schonende Auftrennung dar. Mit Hilfe von Membranen sind zudem Trennungen möglich, die sich mit üblichen thermischen Trennverfahren nicht verwirklichen lassen; außerdem erfolgt dabei keine Schädigung der Bestandteile welche aufgetrennt werden z.B. durch thermische Einwirkungen.

35 Insbesondere bei biopharmazeutischen Herstellungsprozessen und im Hinblick auf die weltweite Covid-Pandemie hat die Entfernung von Viren mit Hilfe von Filtermembranen an Bedeutung gewonnen. Das Vorhandensein von Viren, beispielsweise in Arzneimitteln und medizinischen Produkten, stellt ein erhebliches Risiko eines Patienten für eine Virusinfektion dar, gegebenenfalls sogar mit der potentiellen Gefahr einer Infektionsausbreitung. Bekanntermaßen werden hierzu Virusfilter eingesetzt, die in der Lage sind, Viren vollständig aus einer Charge abzutrennen und damit zu entfernen.

40 Typische Virusfilter sind z.B. Kompositmembranen, die aus mehreren Werkstoffen hergestellt sein können. Beispielsweise wird eine Stützstruktur aus Fasern und eine feinporige Polymerstützschicht mit einer

außerordentlich dünnen porenfreien Trennschicht kombiniert. Virusfilter sind in der Regel Virusrückhaltfilter in Form von Ultra- oder Mikrofiltern, die sehr kleine und zusätzlich definierte Porengrößen aufweisen. Man unterscheidet die Filter nach der Größe der zu entfernenden Viren. Beispielsweise sind Retrovirusfilter bekannt, wobei der Durchmesser eines Retrovirus etwa 80 bis 100 nm beträgt, und Parvovirusfilter, wobei Parvoviren einen Durchmesser von etwa 18 bis 26 nm haben.

Weitere bekannte Virusfilter sind sog. Hohlfaserfilter, die ein Bündel feiner Röhrchen mit kleinen Poren darstellen. Die Hohlfaserfilter dienen zur Filtration von Flüssigkeiten und weisen üblicherweise zwei Ein- und zwei Ausgänge auf. Die Virusentfernung basiert auf einer Kombination von Größenausschluss- und Tiefenfiltrationsmechanismen, wobei Viren, die größer als die mittlere Porengröße sind, durch die Hohlfasern zurückgehalten werden. Derartige Hohlfaserfilter werden beispielsweise zur Virenentfernung aus Arzneimitteln, wie Biopharmazeutika, und Plasmaderivaten eingesetzt.

Zum besseren Verständnis werden nachfolgend zunächst die Hohlfaserfilter und deren Funktion anhand von Figuren erläutert, bevor das aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren zum Testen der Integrität von Hohlfaserfiltern beschrieben wird:

Fig. 1 zeigt eine schematisch vereinfachte Ansicht eines Hohlfaser-Filtermoduls 10 ohne ein üblicherweise vorhandenes Gehäuse, das das Filtermodul 10 umgibt, so dass die Hohlfasern im Inneren des Filtermoduls 10 zu sehen sind. Im Einzelnen ist ein Bündel 50 von Hohlfasern dargestellt, das sich aus einer Vielzahl von Hohlfasern 50.1, 50.2, ... zusammensetzt. Die Hohlfasern 50.1, 50.2, ... sind im inneren Bereich 35, auch als Hohlfaserinnenseite bezeichnet, hohl und liegen in Form von Membranschläuchen mit kleinen Durchmessern vor, die im Wesentlichen parallel zueinander angeordnet sind. Die Hohlfasern 50.1 und 50.2 haben ein unteres Ende 20, dem Flüssigkeit zugeführt wird (sogenannter Feed, Pfeil A) sowie ein oberes Ende 30 an dem nur während einem Spülvorgang des Filtermoduls 10 Spüllösung aus den Hohlfasern 50.1 und 50.2 austritt (Pfeil B), aber während einer Filtration keine Flüssigkeit austritt. Die Wand 40 der Hohlfasern 50.1, 50.2, ... weist jeweils Poren (nicht gezeigt) auf, so dass Flüssigkeit durch die Wand 40 jeder der Hohlfasern 50.1, 50.2, ... tritt (Pfeil C). Die Hohlfaserwände wirken daher als Filter. Die im inneren Bereich 35 oder auf der Innenseite oder dem Lumen der Hohlfasern 50.1, 50.2, ... zurückgehaltenen Bestandteile werden auch als Retentat bezeichnet; die durch die Wände der Hohlfasern 50.1, 50.2, ... hindurchgehende, filtrierte Flüssigkeit wird auch als Filtrat bezeichnet. Das Hohlfaser-Filtermodul 10 hat daher eine Feedseite 55, eine Retentatseite 65 und eine Filtratseite 75. Die Feedseite 55 führt zur innenliegenden Seite oder dem inneren Bereich 35 jeder Hohlfaser. Zwischen den Hohlfasern 50.1, 50.2... befinden sich Zwischenräume 38.1, 38.2...

Fig. 2 zeigt eine schematische vergrößerte Schnittansicht einer Hohlfaser 50.1, die in dem in Fig. 1 gezeigten Hohlfaser-Filtermodul 10 als Teil des Hohlfaser-Bündels 50 vorliegt. Wenn nun beispielsweise eine Proteinlösung auf der Feedseite 55 mit Viren 100.1, 100.2, ... als Kontamination in das Innere 35 der Hohlfaser 50.1 eingebracht wird - wie symbolisiert mit Pfeil A - durchdringt die Proteinlösung die Poren (z.B. Pore 45) der Membranwand 40 auf der Filtratseite 75 nach außen, wie jeweils durch die Pfeile C (nach unten und oben) symbolisiert. Die Poren in der Wand 40 der Hohlfaser 50.1 werden in Fig. 2 durch die gestrichelten Linien symbolisiert. Die dichte Porenstruktur der Hohlfaserwand 40 ist

beispielsweise mehrere dutzend Mikrometer dick und stellt eine Art gewundenes, dreidimensionales Netz aus miteinander verbundenen Hohlräumen und Kapillarporen dar. Die Viren 100.1, 100.2,... werden durch die netzartige Porenstruktur in der Hohlfaserwand 40 effektiv zurückgehalten, während die nun Viren-freie Proteinlösung mit den Proteinen durch die Hohlfaserwand 40 nach außen wandert und auf der Filtratseite 75 erhalten wird (Pfeile C). Bei Pfeil B tritt während der Filtration keine Flüssigkeit aus (symbolisiert mit dem durchgestrichenen Pfeil B), nur während eines Spülvorgangs im Integritätstest tritt Flüssigkeit aus, wie noch erläutert wird.

Das Abtrennen von Viren funktioniert somit nur, wenn das Hohlfaser-Filtermodul voll funktionsfähig ist und die Hohlfasern intakt sind und keine Beschädigungen, welcher Art auch immer, aufweisen. Um festzustellen, ob ein intakter Filter vorliegt, wurden Tests entwickelt, die dies überprüfen. Es handelt sich um sogenannte Integritätstests, d.h. Tests, die ermöglichen festzustellen, ob die vorhandenen Hohlfasern unbeschädigt sind und im gewünschten Rahmen funktionieren. Dieser Integritätstest der Virusfilterfunktion sowie weitere hier nicht beschriebene Integritätstests stellen eine Voraussetzung für die Freigabe eines filtrierten Produktes nach Abschluss der Virusfiltration dar. Eine weitere Voraussetzung für die Freigabe für eine Virusfiltration ist ein Goldpartikel (GPT)-Test, ebenfalls ein Integritätstest für einen Hohlfaser-Filter, der zur Bestätigung der Filterqualität (Porengrößenverteilung) nach der Filtration dient. Der GPT-Test spielt hier keine Rolle und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weshalb hier nicht näher darauf eingegangen wird.

Der interessierende Integritätstest zeigt nun, ob die Hohlfasern des Filtermoduls unbeschädigt sind. Der Test des Hohlfaser-Filtermoduls erfolgt dabei vor Einsatz des Filtermoduls, um sicherzustellen, dass das Filtermodul für den Einsatz geeignet ist und in geeigneter Weise funktioniert. Darüber hinaus erfolgt ein weiterer Integritätstest nach dem Einsatz des Filtermoduls, d.h. nach erfolgter Virusfiltration, um zu gewährleisten, dass dieses während der Filtration, beispielsweise aufgrund von Überdruck oder mechanischer Belastung, nicht beschädigt wurde. Der Integritätstest, wie dieser aus dem Stand der Technik bekannt ist, wird im Wesentlichen wie folgt durchgeführt:

Ein Hohlfaser-Filtermodul 10 besitzt in der Regel 2 Eingänge und 2 Ausgänge. Dies ist beispielhaft in Figur 3a dargestellt. Figur 3a zeigt eine schematisch vergrößerte Frontansicht eines Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls 10 mit angeschlossenen Leitungen. Es sind 2 Eingänge bei 55 und 65 dargestellt sowie 2 Ausgänge bei 75o und 75u. Jedoch wird für den Integritätstest regelmäßig nur ein Eingang, beispielsweise bei 55, und ein Ausgang, beispielsweise bei 75o, verwendet, an die jeweils die dargestellten Leitungen angeschlossen sind. Der Ausgang bei 75o im Filtermodul 10 kann aus verfahrenstechnischen Gründen Vorteile haben, beispielsweise aufgrund einer kurzen Wegstrecke zu dem zugeordneten Anschluss. Der weitere Eingang bei 65 und der weitere Ausgang bei 75u sind oder werden verschlossen. Die 2 Eingänge bei 55 und 65 im Filtermodul 10 sind völlig gleichwertig, so dass es keine Rolle spielt, welcher der beiden Eingänge ausgewählt wird. Dies gilt auch für die Ausgänge, die beide völlig gleichwertig sind. In Fig. 3a könnte daher auch der Eingang bei 65 und der Ausgang bei 75u für den Integritätstest ausgewählt und der Eingang bei 55 und der Ausgang bei 75o geschlossen sein oder werden.

In dem im Stand der Technik bekannten Integritätstest (siehe „TAS 33088, Integrity Test Procedure Planova™ 15N, 20N, 35N and 75N Filters, Visual Leakage Test (VLT) ", Version 1.1 vom 25.02.2019, die Vorschrift ist auf der Homepage der Firma Asahi Kasai nach Registrierung herunterladbar) wird zunächst das zu testende Hohl-faser-Filtermodul 10 in vertikale Position gebracht und mit Flüssigkeit unter Überdruck gefüllt. Dann wird Luft in die Leitung auf der Eingangsseite bei 55 (Feedseite) des Filtermoduls 10 unter Druck eingeblasen. Hierfür werden die Leitungen auf der Eingangsseite bei 55 und der Ausgangsseite bei 75o des Filtermoduls 10 für das Test-Setup geöffnet und die weiteren Leitungen bzw. deren Anschlüsse (bei 65 und 75u) werden oder sind bereits geschlossen. Der Druck wird über die gesamte Testdauer konstant gehalten. Über die Testdauer wird dann über eine visuelle Inspektion kontrolliert, ob in der Leitung auf der Ausgangsseite bei 75o eine durchgehende Luftblasenkette detektiert wird oder nicht. Wenn eine Luftblasenkette auftritt, bedeutet dies, dass das Hohl-faser-Filtermodul 10 eine Beschädigung aufweist und nicht im gewünschten Maße funktioniert.

Die Zusammenhänge die für die Durchführung des Integritätstests an einer Hohl-faser in einem Virusfiltrationsmodul eine Rolle spielen, sollen nachfolgend zum besseren Verständnis anhand der Figuren 3b und 3c im Einzelnen veranschaulicht werden:

In Fig. 3b ist eine intakte Hohl-faser 50.1a schematisch und vereinfacht, in vergrößerter Schnittansicht dargestellt. Die Hohl-faser 50.1a ist Teil eines Hohl-faser-Bündels 50 wie in Fig. 1 veranschaulicht, die sich mit anderen Hohl-fasern in einem Gehäuse (nicht dargestellt) befindet. Das Hohl-faser-Filtermodul wurde gemäß dem durchzuführenden Integritätstest bereits vollständig mit Flüssigkeit gefüllt, so dass sich im gesamten Filtermodul - d.h. in den Hohl-fasern und in den Zwischenräumen zwischen den Hohl-fasern - sowie in sämtlichen Leitungen, die zum Filtermodul hinführen und von diesem wegführen, Flüssigkeit befindet. In Fig. 3b befindet sich daher im inneren Bereich 35 der Hohl-faser 50.1a Flüssigkeit und auch außerhalb der Wand 40 der Hohl-faser 50.1a im Zwischenraum zwischen den Hohl-fasern befindet sich Flüssigkeit. Das Volumen der vorhandenen Flüssigkeit wird durch die Art und Größe des Hohl-faser-Filtermoduls und dessen Gehäuse sowie der vorhandenen Leitungen begrenzt.

Wie aus Fig. 3b zu ersehen, wird von der Feedseite 55 in den inneren Bereich 35 bzw. der innenliegenden Seite der Hohl-faser 50.1a unter Druck Luft 80 zugeführt (Pfeil A). In Fig. 3b ist die dargestellte Hohl-faser 50.1a intakt und weist keine Beschädigung auf. In diesem Fall geht die von der Feedseite 55 eingeführte Luft 80 durch die Hohl-faser 50.1a hindurch und es tritt nur eine sehr kleine Menge an Luft durch die Membran hindurch. Diese kleine Menge wird auch als „Schleichmenge“ bezeichnet und wird später noch im Einzelnen erläutert. Die Luft 80 verlässt das Innere 35 der Hohl-faser 50.1a daher nicht, da die Luft 80 nicht durch die Poren in der Wand 40 der Hohl-faser 50.1a treten kann, sondern im Inneren 35 zusammen mit der vorhandenen Flüssigkeit zurückgehalten wird. Die Poren in der Wand 40 der Hohl-faser 50.1a werden in Fig. 3b durch die gestrichelten Linien symbolisiert. Es tritt damit praktisch keine zugeführte Luft 80 auf der Filtratseite 75 (Pfeile C) aus der Hohl-faser 50.1a aus. Bei der Hohl-faser 50.1a von Fig. 3b handelt es sich daher um eine intakte Hohl-faser 50.1a, die den Integritätstest auch bestehen würde.

Anders als in Fig. 3b ist in Figur 3c eine beschädigte Hohlfaser 50.1b schematisch und vereinfacht, in vergrößerter Schnittansicht dargestellt. Es liegt eine Beschädigung 90 in der Wand 40 der Hohlfaser 50.1b vor. Die gezeigte Beschädigung 90 stellt beispielsweise einen Riss oder eine andere Beeinträchtigung der Porenstruktur der Hohlfaser-Wand 40 dar. Hierdurch kann die eingeführte Luft 80 nicht im Inneren 35 der Hohlfaser 50.1b zurückgehalten werden, sondern tritt auf der Filtratseite 75 durch die Wand 40 der Hohlfaser 50.1b nach außen. Das Auftreten einer Luftblasenkette im Filtrat würde daher eine Beschädigung der Hohlfaser 50.1b anzeigen, die dann nicht mehr verwendet werden kann. Wenn eine derartig beschädigte Hohlfaser 50.1b bei einer Virusfiltration zum Einsatz kommen würde, würden die potentiell vorhandenen Viren ebenfalls nicht mehr im Inneren 35 der Hohlfaser 50.1b zurückgehalten werden, und durch die Beschädigung 90 nach außen treten und das zu reinigende Produkt weiterhin kontaminieren. Eine Abtrennung von Viren wäre nicht mehr zuverlässig möglich.

Aufgrund des unerwünschten Austretens von Luft durch die Hohlfaser-Wand und der Beurteilung des Vorliegens einer Luftblasenkette durch visuelle Inspektion wird der Test auch als „Visual-Leak-Test“ bezeichnet, der vor Durchführung der Filtration (Pre-Visual-Leak-Test) und auch nach der Durchführung der Filtration (Post-Visual-Leak-Test) an einem Virusfilter erfolgt. Ein Visual-Leak-Test oder Integritätstest gilt nur dann als bestanden, wenn über den gesamten Testzeitraum keine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden festgestellt wird.

Der generelle Ablauf und die Testparameter des Integritätstests wurden von der Firma Asahi Kasai entworfen und beinhaltet den Versuchsaufbau, wobei Luft bei definiertem Druck durch ein Hohlfasermodul durchströmt und potentielle Beschädigungen durch eine durchgängige Luftblasenkette am Ausgang des Filtermoduls durch eine manuelle und rein visuelle Kontrolle von einem oder mehreren Mitarbeitern festgestellt wird (siehe „TAS 33088, Integrity Test Procedure Planova™ 15N, 20N, 35N and 75N Filters, Visual Leakage Test (VLT)“, Version 1.1 vom 25.02.2019, die Vorschrift ist auf der Homepage der Firma Asahi Kasai nach Registrierung herunterladbar).

Der bekannte Integritätstest, wie dieser oben geschildert wurde, hat nun eine Reihe an gravierenden Nachteilen:

Ein Nachteil des bekannten Integritätstests ist, dass die Hohlfaser-Filtermodule, die für die Abtrennung von Viren eingesetzt werden, in hohem Maße empfindlich sind und bei unsachgemäßer Handhabung sehr leicht beschädigt und damit deren Funktion zerstört wird. Dies ist insbesondere ein Problem beim Versuchsaufbau für den Integritätstest, wenn die Hohlfaser-Filtermodule zum Testen der Integrität in die Testvorrichtung mehrfach ein- und wieder ausgebaut werden müssen, um vor und nach erfolgter Virusfiltration die Funktion der Hohlfaser-Filtermodule zu testen. Ein weiteres Problem ergibt sich, wenn für den Test ungeeignete oder inkorrekte Testparameter ausgewählt werden, die den Filter beeinträchtigen können. Dies sind jeweils potentielle Risiken für mögliche Beschädigungen der Hohlfaser-Filtermodule. Wenn nach erfolgter Virusfiltration Beschädigungen festgestellt werden, ist es im Nachhinein stets schwierig abzugrenzen, ob eine Beschädigung bereits vor Filtration vorlag, während der Filtration auftrat

oder durch den Integritätstest nach Filtration erzeugt wurde. Eine Keimfreiheit, insbesondere Virenfreiheit, ist in speziellen technischen Gebieten, beispielsweise bei biopharmazeutischen Aufreinigungsprozessen, jedoch absolut unerlässlich.

5 Zudem problematisch ist, dass die visuelle Inspektion, um Festzustellen, ob und in welcher Länge die Luftblasen auftreten und einen möglichen Defekt der Hohlfasern anzeigen, durch Mitarbeiter aus der Produktion erfolgt. Dies stellt eine subjektive Bewertung des Tests dar, wobei die Festlegung und Erkennbarkeit einer Luftblasenkette nicht klar definiert ist und daher keinen klaren messbaren Akzeptanzkriterien unterliegt. Ein Beobachter sieht beispielsweise eine durchgängige Luftblasenkette über mindestens
10 20 Sekunden, während ein anderer Beobachter dies anders sieht oder interpretiert. Die Ergebnisse hängen damit vom jeweiligen Beobachter ab und sind nicht objektiv. Auch wenn mehrere unabhängige Beobachter die visuelle Inspektion durchführen, verbessert dies die Ergebnisse nicht wirklich, da ein menschliches Versagen beim Aufbau des Tests und der Durchführung nicht ausgeschlossen werden kann. Tatsächlich würde nur noch mehr Mitarbeiter-Kapazität an einen Test gebunden. Zudem sind die
15 Testergebnisse bei Wiederholungen häufig nicht reproduzierbar. Darüber hinaus kann die Testdurchführung und das Ergebnis nicht aufgezeichnet werden, sondern lediglich die Anzahl der Beobachter vergrößert sich (z.B. doppelt kontrolliert) und das Ergebnis kann nicht in entsprechender Weise dokumentiert werden. Das Testergebnis ist daher lediglich subjektiv und wird nur visuell bestimmt. Die Testauswertung ist aufgrund nicht klar vorliegender Auswertungsparameter potentiell fehleranfällig.

20

Zudem werden mit den bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik in der Regel nur mittlere und große Defekte, aber keine kleinen und kleinsten Defekte, wie beispielsweise feine Risse, erfasst.

Aus dem Stand der Technik sind einige Vorschläge zur Durchführung von Integritätstests bekannt geworden:
25

Beispielweise beschreibt die FR 2 909 904 A1 ein Verfahren zur Kontrolle der Integrität von Filtermembranen vom Hohlfasertyp, wobei eine statische Druckdifferenz zwischen den beiden Kompartimenten einer Hohlfasermembran angelegt wird, insbesondere indem eines der beiden Kompartimente (außen
30 oder innen) mit Hilfe eines Gases, das zuvor von dem darin enthaltenen Wasser entleert wurde (entleertes Kompartiment), mit Druck beaufschlagt wird. Das andere Kompartiment bleibt mit Wasser gefüllt (Wasserkompartiment). Der Druck wird niedriger als der Blasendruck der Membran aber höher als der Druck des Wasserkompartiments gewählt. Beispielhaft wird eine Druckdifferenz von 0,5 bar = 50 kPa angegeben. Wenn eine Membran aufgrund eines Bruchs der Hohlfaser nicht intakt ist, strömt aufgrund
35 des Druckunterschieds auf beiden Seiten der Membran Luft in Form von Blasen durch die gebrochene Faser aus dem entleerten Kompartiment in das Wasserkompartiment. Die Überprüfung der Integrität erfolgt durch Messung des dynamischen Überdrucks, der durch die Luftblasen in der Wasserkammer erzeugt wird. Die Filtration dient insbesondere zur Wasseraufbereitung, wobei die Empfindlichkeit von der Qualität des eingesetzten Rohwassers abhängt. Die verwendeten Hohlfasermembranen sollen auch
40 für eine Mikrofiltration, Ultrafiltration, Nanofiltration oder Umkehrosmose einsetzbar sein. Bei Figur 1 und 2 wird jedoch für die inneren Kanäle der Hohlfasern ein Innendurchmesser im Millimeterbereich angegeben. Demgegenüber haben Viren Durchmesser im nm-Bereich, so dass der Schwerpunkt hier

auf größeren Bereichen liegt. Ein schrittweises Befüllen der Hohlfasermembranen wird nicht beschrieben, so dass diese nicht vollständig gefüllt werden können und die Zuverlässigkeit des Integritätstests nicht gewährleistet ist. Der Volumenstrom des Gases durch die Hohlfasermembranen wird auch nicht gemessen, so dass das Erkennen feinsten Defekte nicht möglich ist.

5

JP 2005 013947 A stellt eine Membrantrennvorrichtung zur Verfügung, mit der beschädigte Hohlfasern während eines Wasserzirkulationsvorgangs spezifiziert werden können. Hierzu werden Blasen in das Rohwasser gemischt. Wenn eine Hohlfasermembran beschädigt ist, treten Blasen in die Hohlfasermembran 4 ein und strömen aus einer Öffnung 4a am oberen Ende in einen Permeationsraum 14.

10 Zusätzlich dient austretendes feines Pulver aus dem Defekt der Hohlfasermembran, das in dem Gas dispergiert vorliegt, zum Erkennen des Defekts der Hohlfasermembran. Die aus der Öffnung 4a austretenden Blasen werden anhand der Bilder einer CCD-Kamera 24 erkannt, wodurch die Position der beschädigten Hohlfasermembran bestimmt wird. Es wird Rohwasser verarbeitet, so dass dieses System nicht für eine Virusfiltration eingesetzt werden kann. Es werden nur große Defekte erkannt, da nur in
15 diesem Fall feines Pulver auftritt. Es findet keine schrittweise Befüllung der Membrantrennvorrichtung statt, ein zuverlässiger Integritätstest kann daher nicht erfolgen. Zudem wird auch der Volumenstrom des Gases durch die Membrantrennvorrichtung nicht gemessen, so dass das Erkennen feinsten Defekte nicht möglich ist.

20 Die JP 2006 305452 A bezieht sich auf eine Filtrationsvorrichtung, die eine Hohlfasermembran verwendet. Es wird Flusswasser, Seewasser, Grundwasser oder Meerwasser verwendet. Die Filtration erfolgt bei den Hohlfasermembranen von außen nach innen, so dass das gereinigte Wasser in den Hohlfasern beispielsweise aufsteigt, wobei die entfernten suspendierten Materialien nicht durch die Hohlfaserwände dringen können. Luftblasen werden eingesetzt, um an der Hohlfasermembran anhaftende
25 Schwebstoffe zu entfernen, d.h. Luftblasen treffen auf die an der Seitenfläche der Hohlfasermembran anhaftenden Schwebstoffe, während die Hohlfasermembran vibriert. Auf diese Weise wird die suspendierte Substanz von der Hohlfasermembran abgeschält. Zum Feststellen eines Bruchs der Hohlfasermembran werden ebenfalls Luftblasen zugeführt, so dass Luft aus dem gebrochenen Teil in das Innere der Hohlfasermembran eintritt. Die Blasen sind von außen durch eine transparente Sichtkappe sichtbar.
30 Darüber hinaus wird beschrieben, dass das Material mit einem geringen Riss entweder repariert oder weggeworfen und ersetzt werden kann. Ein auf verschmutztes Wasser ausgerichtetes Filtrationssystem ist nicht für eine Virusfiltration einsetzbar. Es findet keine schrittweise Befüllung der Filtrationsvorrichtung statt, ein zuverlässiger Integritätstest kann daher nicht erfolgen. Zudem wird auch der Volumenstrom des Gases durch die Filtrationsvorrichtung nicht gemessen, so dass das Erkennen feinsten Defekte nicht möglich ist. Zudem können die Hohlfasern hier repariert oder teilweise ersetzt werden. Eine
35 Reparatur ist bei einem Virusfiltrationsmodul aufgrund der filigranen Hohlfasern mit winzigen Öffnungen nicht möglich. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass hier auf eine völlig andere Größenordnung der abzutrennenden Materialien bei der Trennung abgezielt wird.

40 Die JP 3 557712 B2 und die JP H07 136476 A offenbaren ein Verfahren zur Feststellung eines Defekts eines Hohlfasermembranmoduls, indem ein Gas durch das Modul geleitet wird. Wenn ein Defekt in der

Hohlfasermembran vorhanden ist, sind feine Partikel, wie Staub, in dem durch das Hohlfasermembranmodul geleiteten Gas vorhanden. Zur Detektion der feinen Partikel im Gas wird ein Laserstrahl eingesetzt, wobei der Laserstrahl gestreut wird, wenn der Laserstrahl auf die feinen Partikel trifft, was über eine CCD-Kamera erfasst werden kann. Gemäß der JP 3 557712 B2 scheint der Durchmesser des
5 Hohlfasermembranmoduls 5 mm oder weniger, vorzugsweise 1 mm, zu sein. Wahrscheinlich sind hiermit die Hohlfasermembranen an sich gemeint. Weiterhin soll ein Defekt repariert werden können. Es findet keine schrittweise Befüllung des Hohlfasermembranmoduls mit Flüssigkeit statt, ein zuverlässiger Integritätstest kann daher nicht erfolgen. Zudem wird auch der Volumenstrom des Gases durch das Hohlfasermembranmodul nicht gemessen, so dass das Erkennen feinsten Defekte nicht möglich ist.
10 Zudem können die Hohlfasern hier repariert werden. Eine Reparatur ist bei einem Virusfiltrationsmodul aufgrund der filigranen Hohlfasern mit winzigen Öffnungen nicht möglich. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass hier auf eine völlig andere Größenordnung der abzutrennenden Materialien bei der Trennung abgezielt wird. Mit dem Hohlfasermembranmodul kann keine Virusfiltration durchgeführt werden.

15 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Nachteile aus dem Stand der Technik zu vermeiden und ein Testverfahren für die Integrität von Virusfiltrationsmodulen in Form von Hohlfaser-Filtermodulen bereitzustellen, das ein zuverlässiges Testverfahren ermöglicht, dessen Testergebnisse reproduzierbar sind, auch kleinste Defekte feststellen kann und das Risiko von Beschädigung der Hohlfasern durch das Testen auf ein Minimum herabsetzt. Es soll auch eine Vorrichtung zur teil oder vollautomatisierten Durchführung von Integritätstests bereitgestellt werden.
20

ZUSAMMENFASSENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die zuvor geschilderte Aufgabe wird daher erfindungsgemäß durch ein Verfahren zum Testen der Integrität eines oder mehrerer Virusfiltrationsmodule gelöst, umfassend die Schritte:
25

a) Einbauen eines oder mehrerer Virusfiltrationsmodule in eine Filtrationsvorrichtung, wobei jedes Virusfiltrationsmodul in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls vorliegt, jeweils umfassend Hohlfasern mit einem inneren Bereich und Hohlfaser-Zwischenräumen, einer Feedseite, einer Retentatseite und einer
30 Filtratseite und jeweils einer Leitung auf der Feedseite, einer Leitung auf der Retentatseite und einer Leitung auf der Filtratseite;

b) Füllen des oder der Virusfiltrationsmodule und der angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Schritten:

35 b1) Füllen aller an das oder die Virusfiltrationsmodule angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit, aber ohne das oder die Virusfiltrationsmodule zu füllen;

40 b2) Füllen des inneren Bereichs der Hohlfasern des oder der Virusfiltrationsmodule mit Flüssigkeit, wobei jeweils die Leitung auf der Feedseite und die Leitung auf der Retentatseite geöffnet werden und die Leitung auf der Filtratseite geschlossen wird und

- 5 b3) Füllen der Zwischenräume der Hohlfasern des oder der Virusfiltrationsmodule mit Flüssigkeit, wobei jeweils entweder die Leitung auf der Feedseite und die Leitung auf der Filtratseite geöffnet und die Leitung auf der Retentatseite geschlossen oder die Leitung auf der Retentatseite und die Leitung auf der Filtratseite geöffnet und die Leitung auf der Feedseite geschlossen werden;

wobei in Schritt b2) und b3) dem oder den Virusfiltrationsmodulen die Flüssigkeit von der Leitung auf der Feedseite oder von der Leitung auf der Retentatseite zugeführt wird;

- 10 c) Beenden der Zufuhr der Flüssigkeit, sobald das oder die Virusfiltrationsmodule und die Leitungen mit Flüssigkeit gefüllt sind, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, und Schließen sämtlicher Leitungen;

- 15 d) Zuführen von Luft zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen mit Schritt d1) oder d2):

- 20 d1) Öffnen jeweils der Leitung auf der Feedseite und der Leitung auf der Filtratseite des oder der Virusfiltrationsmodule und jeweils Geschlossenlassen der Leitung auf der Retentatseite, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung auf der Feedseite in das oder die Virusfiltrationsmodule zuzuführen;

oder

- 25 d2) Öffnen jeweils der Leitung auf der Retentatseite und der Leitung auf der Filtratseite des oder der Virusfiltrationsmodule und jeweils Geschlossenlassen der Leitung auf der Feedseite, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung auf der Retentatseite in das oder die Virusfiltrationsmodule zuzuführen;

- 30 wobei während Schritt d1) oder d2) der Volumenstrom der Luft durch die ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule gemessen wird; und

- 35 e) automatisches Detektieren einer auftretenden Luftblasenkette in der Leitung auf der Filtratseite des oder der Virusfiltrationsmodule.

Gegenstand der Offenbarung ist auch eine Filtrationsvorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, umfassend

- 40 - eines oder mehrere Virusfiltrationsmodule, die in Form von Hohlfaser-Filtermodulen vorliegen, jeweils umfassend Hohlfasern mit einem inneren Bereich und Hohlfaser-Zwischenräumen, die jeweils eine Feedseite, eine Retentatseite und eine Filtratseite aufweisen;
- Einrichtungen zum Anbringen und Befestigen von einem oder mehreren Virusfiltrationsmodulen;

- jeweils eine Leitung auf der Feedseite, eine Leitung auf der Retentatseite und eine Leitung auf der Filtratseite jedes Virusfiltrationsmoduls, für die Zuführung von Flüssigkeit und/oder Luft eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;
- 5 - Öffnungs- und Schließeinrichtungen für die jeweiligen Leitungen;
- ein Anschluss zum Zuführen von Flüssigkeit eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;
- ein Anschluss zum Zuführen von Luft eines gleichbleibenden Drucks in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;
- 10 - eine Detektionsvorrichtung zum automatischen Detektieren einer Luftblasenkette in der Leitung auf der Filtratseite des oder der Virusfiltrationsmodule und
- eine Messvorrichtung zum Messen des Volumenstroms der Luft durch das Virusfiltrationsmodul (bei Vorliegen von nur einem Virusfiltrationsmodul) oder durch die Virusfiltrationsmodule (beim gleichzeitigen Vorliegen von mehreren Virusfiltrationsmodulen).

15

Die vorliegende Offenbarung ermöglicht damit erstmals eine teilweise automatisierte oder völlig automatisierte Testung der Integrität von Virusfiltrationsmodulen in Form eines Visual-Leak-Test-Verfahrens, wobei die kombinierte Bestimmung von auftretender Luftblasenkette und Volumenstrom der Luft durch jedes Virusfiltrationsmodul es ermöglicht auch kleinste Defekte festzustellen.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen in flüssiger Zellkultur in einem Bioreaktor unter Herstellung eines Produkts, insbesondere Proteins, und Durchführen einer Virusfiltration des erhaltenen Produkts mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen, wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule gemäß der vorliegenden Erfindung vor und/oder nach der Virusfiltration, insbesondere vor und nach der Virusfiltration durchgeführt wird.

25

Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf ein Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Proteins, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- 30 Schritt a) Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen, die ein rekombinantes Protein in Zellkultur exprimieren, in einem Bioreaktor;
- Schritt b) Ernten des rekombinanten Proteins;
- Schritt c) Reinigen des rekombinanten Proteins;
- Schritt d) Entfernen von möglicherweise vorhandenen Viren aus dem erhaltenen rekombinanten
- 35 Protein in einer Virusfiltration mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen, wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule gemäß der vorliegenden Erfindung vor und/oder nach der Virusfiltration, insbesondere vor und nach der Virusfiltration durchgeführt wird.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

- 40 Die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden beispielhaft unter Bezugnahme auf die beigefügten Figuren beschrieben, die schematisch und nicht maßstabsgetreu gezeichnet sind, so dass keine Annahme über genaue geometrische Werte in Bezug auf die Originalgröße gemacht werden kann.

Die Figuren der vorliegenden Offenbarung sind Bestandteil der Beschreibung und stellen einen Teil davon dar, wobei sie auch Ausführungsformen der Erfindung ohne Beschränkung auf die beschriebenen spezifischen Ausführungsformen veranschaulichen. Die Zeichnungen dienen zusammen mit der zusammenfassenden und der detaillierten Beschreibung dazu, die Grundsätze der vorliegenden Offenbarung zu erläutern. Die gleichen Merkmale sind in den Figuren, wenn möglich, mit den gleichen Bezugszeichen versehen. Die Figuren 1 bis 9 stellen schematische Darstellungen von beispielhaften Ausführungsformen der vorliegenden Offenbarung dar. Im Einzelnen zeigt:

- | | | |
|----|----------|--|
| 10 | Figur 1 | eine schematische, vereinfachte Ansicht des Inneren eines Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohl-faser-Filtermoduls; |
| | Figur 2 | eine schematische, vergrößerte Schnittansicht einer Hohl-faser des Hohl-faser-Filtermoduls von Fig. 1; |
| | Figur 3a | eine schematische, vergrößerte Frontansicht eines Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohl-faser-Filtermoduls mit angeschlossenen Leitungen; |
| 15 | Figur 3b | eine schematische vergrößerte Schnittansicht einer intakten Hohl-faser des Hohl-faser-Filtermoduls von Fig. 1; |
| | Figur 3c | eine schematische, vergrößerte Schnittansicht einer nicht intakten Hohl-faser des Hohl-faser-Filtermoduls von Fig. 1; |
| 20 | Figur 4 | eine schematische, vereinfachte Ansicht eines Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohl-faser-Filtermoduls mit angeschlossenen Leitungen an der Feedseite, Retentatseite und Filtratseite gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens; |
| | Figur 5 | eine schematische, vereinfachte Ansicht eines Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohl-faser-Filtermoduls, das eine Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Position einnimmt; |
| 25 | Figur 6a | eine schematische, vereinfachte Ansicht einer erfindungsgemäßen Ausführungsform, wobei die relative Position von Virusfiltrationsmodul und Luftfilter zueinander beispielhaft dargestellt ist; |
| | Figur 6b | eine schematische, vereinfachte Ansicht einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform, wobei die relative Position von Virusfiltrationsmodul und Luftfilter zueinander beispielhaft dargestellt ist; |
| 30 | Figur 7 | ein beispielhafter Aufbau für die Messung der Luftblasenkette auf optischem Weg anhand eines Streulichtensors in vereinfachter Form in einer Teilschnittansicht; |
| | Figur 8 | eine schematische Ansicht eines Ausschnitts aus einer Filtrationsvorrichtung gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wonach mehrere Virusfiltrationsmodule gleichzeitig mit dem erfindungsgemäßen Verfahren getestet werden können und |
| 35 | Figur 9 | eine schematische Ansicht eines Ausschnitts aus einer Filtrationsvorrichtung gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wonach mehrere Virusfiltrationsmodule gleichzeitig mit dem erfindungsgemäßen Verfahren getestet werden können. |

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG**DEFINITION VON ALLGEMEINEN BEGRIFFEN**

Begriffen, die hier nicht speziell definiert sind, sollte die Bedeutung gegeben werden, die ein Fachmann im Stand der Technik diesen im Licht der Offenbarung und des Kontexts geben würde.

5

Der Ausdruck „Integrität“ in Zusammenhang mit einem Filter bedeutet, dass festgestellt wird, ob der Filter einwandfrei funktioniert oder in seiner Funktion beeinträchtigt ist. Ein intakter Filter erfüllt daher seine Filterfunktion in gewünschter Weise. Ein „Filter-Integritätstest“ dient dazu, nachzuweisen, dass ein Filter (voll) funktionsfähig ist oder war und ohne Störung funktioniert hat und noch funktioniert, d.h. unbeschädigt ist/war und keine unerwünschten Bestandteile durchlässt/durchgelassen hat. Der erfindungsgemäß modifizierte Integritätstest beruht auf dem Integritätstest mit einer manuellen Testdurchführung gemäß der Anleitung des Herstellers Asahi Kasei zum Umgang bzw. der Testung beim generellen Ablauf der Planova-Virusfiltertestung („TAS 33088, Integrity Test Procedure Planova™ 15N, 20N, 35N and 75N Filters, Visual Leakage Test (VLT)“, Version 1.1 vom 25.02.2019), ist aber generell für jede Art von Virusfiltrationsmodul verwendbar.

10
15

Der Begriff „Virusfiltrationsmodul“ stellt einen Filter oder eine Filtereinheit dar, die dazu vorgesehen und ausgebildet ist, Viren aus Flüssigkeiten durch Filtration abzutrennen. Dies sind in der vorliegenden Offenbarung Hohlfaser-Filtermodule. Der Begriff „Virusfiltrationsmodul“ und „Hohlfaser-Filtermodul“ werden in der vorliegenden Offenbarung austauschbar verwendet und werden hier synonym verstanden. Die Begriffe „Virusfiltrationsmodul“ und „Hohlfaser-Filtermodul“ werden hier abgekürzt auch einfach nur als Filtermodul oder Filter bezeichnet. Erfindungsgemäß werden Virusfiltrationsmodule eingesetzt, die nur bis zu einem Druck von 98 ± 5 kPa zugelassen sind. Es gibt zahlreiche geeignete Virusfiltrationsmodule im Handel. Die erfindungsgemäß eingesetzten Virusfiltrationsmodule werden daher auch bei einer Virusfiltration bei einem maximalen Druck von bis zu 98 ± 5 kPa eingesetzt. Eine Virusfiltration wird erfindungsgemäß daher beispielsweise bei Drücken im Bereich von 82 bis 85 kPa oder auch 78 bis 85 kPa durchgeführt.

20
25

Der Begriff „Filtermodul“ oder „Filtrationsmodul“ wird synonym mit dem „Virusfiltrationsmodul“ verwendet, wobei der Begriff „Modul“ so verstanden wird, dass die Filtereinheit je nach Ausführungsform auch durch weitere Filtereinheiten oder -module ergänzt werden kann, die dann zusammengeschaltet werden können und wie in einem Baukastensystem gemeinsam die Filterfunktion übernehmen.

30

Eine „Filtrationsvorrichtung“ ist jede Art von Vorrichtung, die eine Filtration mit einem Virusfiltrationsmodul ermöglicht. Für den durchzuführenden Integritätstest umfasst diese beispielweise Zu- und Ableitungen zum Virusfiltrationsmodul, Mittel zum Schließen und Öffnen der Zu- und Ableitungen, Mittel zum Bereitstellen einer zu filtrierenden Flüssigkeit sowie Mittel zum Aufnehmen einer filtrierten Flüssigkeit sowie Mittel zum Bereitstellen von Luft. Für eine nach dem Integritätstest durchzuführende Virusfiltration kann diese beispielsweise zusätzlich umfassen: Mittel zum Bereitstellen eines zu filtrierenden Produkts, umfassend Flüssigkeit, sowie Mittel zum Aufnehmen eines zu filtrierenden Produkts, umfassend Flüssigkeit. Die Zu- und Ableitungen zum Virusfiltrationsmodul, die für den Integritätstest verwendet werden, können vorteilhafterweise auch für die Virusfiltration eingesetzt werden.

35
40

„Hohlfaser-Filtermodule“ stellen eine im Stand der Technik bekannte Technologie dar, in der Hohlfasern mit teildurchlässigen Wandungen als Filtermembranen wirken, die in Form von Faserbündeln zu Filtermodulen zusammengefasst sind. Die Hohlfasern weisen einen inneren Bereich auf, der auch als Hohl-
5 faserinnenseite bezeichnet wird. Zwischen den Hohlfasern in einem Hohlfaser-Filtermodul befinden sich zudem Zwischenräume.

Der Ausdruck „Leitung auf der Filtratseite“ bedeutet, dass hierunter die Leitung verstanden wird, die auf der Filtratseite des Virusfiltrationsmoduls angeschlossen ist. In gleicher Weise bedeutet „Leitung auf der
10 Feedseite“, die Leitung, die auf der Feedseite des Virusfiltrationsmoduls angeschlossen ist. Die „Leitung auf der Retentatseite“, bedeutet die Leitung, die auf der Retentatseite des Virusfiltrationsmoduls angeschlossen ist.

Die Flüssigkeit, die für den Integritätstest eingesetzt wird, umfasst oder besteht aus Wasser. Beispielsweise kann Wasser als Hauptbestandteil vorhanden sein. Beispielsweise ist Wasser in der Flüssigkeit zu mindestens 90 Gew.-%, oder mindestens 95 Gew.-% oder mindestens 98 Gew.-% oder mindestens 99 Gew.-% oder mindestens 99,5 Gew.-% vorhanden.

Der Begriff "Wasser" bezieht sich auf jede Art von Wasser, das verwendet werden kann. Insbesondere wird gereinigtes Wasser verwendet, in einigen Ausführungsformen kann jedoch auch Leitungswasser verwendet werden. Die Auswahl der Wasserart hängt von der beabsichtigten Verwendung ab. Gereinigtes Wasser im Sinne der vorliegenden Offenbarung ist Wasser, das einem Reinigungsverfahren, wie Destillation, Umkehrosmose, Kohlenstofffilterung, kapazitiver oder Elektrodenionisation, Mikro- oder Ultrafiltration, Ultraviolett-Oxidation oder ähnlichem unterzogen wurde, um Verunreinigungen zu entfernen und für die Verwendung geeignet zu sein. Es können auch Kombinationen dieser Verfahren eingesetzt werden, um Wasser von hoher Reinheit, z. B. Reinstwasser, zu erhalten, wobei seine Spurenverunreinigungen in Teilen pro Milliarde (ppb) oder Teilen pro Billion (ppt) gemessen werden. Beispielsweise kann destilliertes Wasser, bidestilliertes oder deionisiertes Wasser verwendet werden. In einer Ausführungsform ist das im erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Wasser Reinstwasser, z. B. Reinstwasser des Typs 1 gemäß ASTM D1193 oder ISO 3696. Gemäß einer anderen Ausführungsform kann das verwendete Wasser steriles Wasser sein, das für die Verabreichung an ein Subjekt (Mensch oder Tier) geeignet ist, wie z. B. Wasser für Injektionszwecke (WFI).
20
25
30

Unter dem Begriff „Prozessluft“ wird hier Druckluft verstanden, die direkt als Prozessmedium in das Verfahren eingesetzt wird. Druckluft kann bestimmte Qualitäts- und Reinheitskriterien erfüllen, ist in der Regel trocken, keimfrei und kann sogar steril sein. Erfindungsgemäß wird insbesondere aus der Umgebung entnommene Außenluft als Prozessluft eingesetzt. Es handelt sich um komprimierte Luft, d.h. Druckluft, wobei jedoch ein Druck von höchstens 98 ± 5 kPa eingesetzt wird. Der atmosphärische Druck liegt bei 101,3 kPa.

40

Der Ausdruck „transparent“ bezeichnet Materialien, die den überwiegenden Teil des Lichtes hindurch lassen, wobei ein meist geringer Teil des Lichtes absorbiert und gestreut wird. Demgegenüber sind

begrenzt lichtdurchlässige Materialien nicht transparent und werden auch als opak bezeichnet. Transparenz ist daher die Fähigkeit von Materie, Lichtwellen hindurch zu lassen (Transmission). Transparente Materialien zeichnen sich durch hohe Transmissionsgrade aus. Der Begriff „transparent“ bedeutet hier, dass das eingesetzte Material eine hohe Licht-Transmission aufweist, was bedeutet, dass eine Licht-Transmission vorliegt, die mindestens 75 % oder mindestens 80 % oder mindestens 85 % oder mindestens 90 % oder mindestens 95 % des Lichts der eingesetzten Wellenlänge und bei der verwendeten Dicke des Materials beträgt. Transparente Materialien, die hier eingesetzt werden, sind solche, die bei den gewählten Verfahrensbedingungen einsetzbar sind, d.h. einen Druck von bis zu 98 ± 5 kPa aushalten und von der verwendeten Flüssigkeit, insbesondere Wasser, nicht angegriffen werden.

AUSFÜHRUNGSFORMEN DER ERFINDUNG

Nachfolgend sollen die einzelnen Schritte des Integritätstests der vorliegenden Offenbarung mit seinen unterschiedlichen Ausführungsformen detailliert erläutert werden, wobei das Verfahren zunächst anhand einer Ausführungsform mit einem Virusfiltrationsmoduls beschrieben wird:

Bevor das Verfahren zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls gemäß der Schritte a) bis e) durchgeführt wird, kann es zweckmäßig sein, wenn eine Sterilisation, insbesondere Heißdampfsterilisation, der Leitungen durchgeführt wird. Diese wird in der Regel ohne Virusfiltrationsmodul durchgeführt, wobei anstelle des Virusfiltrationsmoduls ein Passstück zum Schließen der offenen Strecke in die Filtrationsvorrichtung eingesetzt wird. Die Sterilisation kann beispielsweise bei 100°C oder mehr, insbesondere im Bereich von $100 - 130^\circ\text{C}$ erfolgen. Dies ist dann sinnvoll, wenn sich an den Integritätstest eine Virusfiltration anschließen soll.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist es sinnvoll, wenn nach einer Sterilisation der Leitungen und vor Durchführung von Schritt a) die Leitungen unter Überdruck von beispielsweise etwa 100 kPa gesetzt werden, um den Eintrag von Kontaminationen nach der Sterilisation zu verhindern. Daran schließt sich dann ein Druckabbau, beispielsweise auf einen Druck $P \leq 10$ kPa, in allen Leitungen an, wobei im gesamten System ein Druckausgleich erfolgt. Dies dient zum Schutz des Virusfiltrationsmoduls vor Beschädigung.

In Schritt a) des vorliegenden Verfahrens zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls wird zunächst ein Virusfiltrationsmodul bereitgestellt und in eine Filtrationsvorrichtung eingebaut. Die Filtrationsvorrichtung ist eine Vorrichtung, in der der Integritätstest des Virusfiltrationsmoduls durchgeführt werden soll. Hierbei werden die Leitungen des Virusfiltrationsmoduls funktionsfähig an geeignete Flüssigkeits- bzw. Luftanschlüsse angeschlossen. Die Filtrationsvorrichtung ist insbesondere auch dafür ausgelegt, dass mit dem Virusfiltrationsmodul eine Virusfiltration durchgeführt werden kann.

Das Virusfiltrationsmodul stellt hier ein Hohlfaser-Filtermodul dar, das in einem Verfahren zum Entfernen von Viren aus einer Flüssigkeit eingesetzt werden soll. Das Hohlfaser-Filtermodul umfasst Hohlfasern mit einem inneren Bereich, der auch als Hohlfaserinnenseite bezeichnet wird, und Hohlfaser-Zwischenräumen. Das Virusfiltrationsmodul in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls ist nicht weiter be-

schränkt; jedes dem Fachmann bekannte Hohlfaser-Filtermodul, das zur Entfernung von Viren einsetzbar ist, kann Verwendung finden, sofern es für eine Virusfiltration für einen Druck von bis zu 98 ± 5 kPa zugelassen ist. Beispielhaft seien die Hohlfaser-Filtermodule Planova™ 15N (Hohlfaser-Durchmesser 15 nm), 20N, 35N oder 75N Filter der Fa. Asahi Kasai angeführt, die zur Entfernung von Viren eingesetzt werden. Virusfiltrationsmodule, die für höhere Drücke zugelassen sind, werden erfindungsgemäß nicht eingesetzt.

Die Viren, die mit dem Virusfiltrationsmodul entfernt werden können sind ebenfalls nicht weiter beschränkt. So kann mit bekannten Virusfiltrationsmodulen nahezu jede Art von Viren aus Flüssigkeiten entfernt werden. Hierzu gehören beispielweise Parvoviren, die zu den kleinsten in der Natur vorkommenden Viren gehören. Auch größere Viren, wie z.B. Retroviren, können mit Virusfiltrationsmodulen entfernt werden.

Der allgemeine Aufbau derartiger Virusfiltrationsmodule in Form von Hohlfaser-Filtermodulen wurde bereits in Fig. 1 im Einzelnen erläutert. Diese weisen eine Feedseite, eine Retentatseite und eine Filtratseite mit jeweils daran angeschlossenen Leitungen auf. Das Material der Leitungen ist nicht besonders beschränkt, sofern dieses die Durchführung des Integritätstests nicht nachteilig beeinflusst. Es kommen daher Materialien zum Einsatz, die für die Verfahrensbedingungen des Integritätstests geeignet sind, d.h. einen Druck von bis zu 98 ± 5 kPa und die Verwendung von Flüssigkeit, umfassend Wasser, als flüssiges Medium. Beispielweise werden daher Kunststoffe oder Metall, insbesondere Edelstahl, eingesetzt.

Die im Handel erhältlichen Hohlfaser-Filtermodule weisen üblicherweise 2 Eingänge und 2 Ausgänge auf. Bei den beiden Eingängen, die durch die beiden Enden der Hohlfasern vorgegeben sind, wählt man ein Ende als Zufuhr für die Flüssigkeit zum Hohlfaser-Filter (sog. Feedseite) und ein Ende als Abfuhr für die Flüssigkeit aus dem Hohlfaser-Filter (sog. Retentatseite) aus. Einer der beiden Eingänge wird daher als Ausgang ausgewählt. Beide Eingänge sind völlig gleichwertig, so dass die Auswahl nur pro forma erfolgt. Bei den beiden Ausgängen der Hohlfaser-Filtermodule ist es analog zu den Eingängen, die man flexibel auswählen kann. Beide Ausgänge sind ebenfalls völlig gleichwertig, so dass die Auswahl nur pro forma erfolgt. Die Wahl von Eingang und Ausgang ändert nichts an der Filtration oder am Testergebnis. Die eigentliche Filtration erfolgt durch die Wand der Hohlfasern, so dass das Filtrat durch die Wand der Hohlfasern (sog. Filtratseite) über 2 Ausgänge erhalten wird. Für die Durchführung des Integritätstestverfahrens gemäß der Offenbarung werden jeweils nur ein Eingang und ein Ausgang benötigt, so dass weitere Eingänge und weitere Ausgänge während des Tests verschlossen werden.

Die Anordnung des Virusfiltrationsmoduls in Schritt a), d.h. die Ausrichtung der Hohlfasern beim Einbau des Virusfiltrationsmoduls kann in eine vorbereitete Filtrationsvorrichtung, in der der Integritätstest erfolgen soll, völlig beliebig sein. Es gibt eigentlich keine Vorzugsrichtung. Das Virusfiltrationsmodul kann beispielweise mit Ausrichtung der Hohlfasern in horizontale Richtung oder in vertikale Richtung oder in einer Zwischenposition zwischen horizontaler und vertikaler Richtung angeordnet sein. Gemäß einer Ausführungsform kann es vorteilhaft sein, wenn die Hohlfasern im Virusfiltrationsmodul in vertikaler Richtung oder in einer Zwischenposition zwischen horizontaler und vertikaler Richtung verlaufen. Der

- Begriff „in einer Zwischenposition zwischen horizontaler und vertikaler Richtung“ bedeutet, dass ein Virusfiltrationsmodul, nicht aufrecht positioniert, wie in Fig. 4 beispielhaft dargestellt, vorliegt, sondern um einen beliebigen Winkel geneigt ist, aber noch nicht in horizontaler Richtung (quasi liegend positioniert) vorliegt (siehe Fig. 5 für eine beispielhafte Zwischenposition eines Virusfiltrationsmoduls). Gemäß
- 5 einer Ausführungsform liegen die Hohlfasern während der Durchführung des Integritätstests insbesondere parallel zueinander vor. Eine aufrechte (vertikale) Position des Virusfiltrationsmoduls, wie in Fig. 1 schematisch dargestellt, wurde aus Gründen der vereinfachten Darstellung und besseren Beschreibbarkeit gewählt.
- 10 In Schritt b) des Verfahrens werden das Virusfiltrationsmodul und die angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit, umfassend Wasser, gefüllt. Hierzu wird ein Flüssigkeitsdruck von höchstens 98 ± 5 kPa eingesetzt. Der Druck liegt in einem Bereich, der ohne weiteres bei Virusfiltrationsmodulen eingesetzt werden kann und diese nicht nachteilig beeinflusst oder gar beschädigt. Es sind auch deutlich geringere Drücke möglich, wie beispielweise die folgenden Untergrenzen: $10 \pm 0,5$ kPa oder 20 ± 1 kPa oder 30
- 15 $\pm 1,5$ kPa oder 40 ± 2 kPa oder $50 \pm 2,5$ kPa oder 60 ± 3 kPa oder $70 \pm 3,5$ oder $80 \pm 4,0$ oder $90 \pm 4,5$, wobei die Obergrenze bei 98 ± 5 kPa liegt. Je höher der Druck eingestellt wird, je eher ist die Luftblasenkette detektierbar. Wenn ein Druck für die Flüssigkeit im obigen Bereich ausgewählt wurde, wird dieser während des gesamten Integritätstests beibehalten. Auch bei einem kleinen Druck von $10 \pm 0,5$ kPa oder 20 ± 1 kPa kann der Integritätstest durchgeführt werden, da auch in diesem Fall eine Luftbla-
- 20 senkette detektiert werden kann. Gemäß einer Ausführungsform wird der gleiche oder ein kleinerer Druck wie im Integritätstest der Erfindung in einer mit den getesteten Virusfiltrationsmodul(en) durchgeführten Virusfiltration gewählt.
- Das Füllen mit Flüssigkeit erfolgt in 3 Teilschritten, wobei die Flüssigkeit jeweils einen gleichbleibenden
- 25 Druck von höchstens 98 ± 5 kPa aufweist, der – wie bereits erläutert - in allen 3 Teilschritten gleich hoch gewählt wird:
- In Schritt b1) erfolgt das Füllen aller an das Virusfiltrationsmodul angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit, aber ohne das Virusfiltrationsmodul zu füllen.
- 30 In Schritt b2) wird der inneren Bereich oder die Hohlfaserinnenseite der Hohlfasern des Virusfiltrationsmoduls mit Flüssigkeit gefüllt, wobei die Leitung auf der Feedseite und die Leitung auf der Retentatseite geöffnet werden und die Leitung auf der Filtratseite geschlossen wird.
- 35 In Schritt b3) werden die Zwischenräume der Hohlfasern des Virusfiltrationsmoduls mit Flüssigkeit gefüllt, wobei entweder die Leitung auf der Feedseite und die Leitung auf der Filtratseite geöffnet und die Leitung auf der Retentatseite geschlossen oder die Leitung auf der Retentatseite und die Leitung auf der Filtratseite geöffnet und die Leitung auf der Feedseite geschlossen werden.
- 40 Bei den Schritten b2) und b3) kann dem Virusfiltrationsmodul die Flüssigkeit von der Leitung auf der Feedseite oder von der Leitung auf der Retentatseite zugeführt werden. Wenn das Virusfiltrationsmodul

vertikal in die Filtrationsvorrichtung eingebaut wurde, bedeutet die Zufuhr der Flüssigkeit von der Feed-seite, dass die Flüssigkeit dem Virusfiltrationsmodul von unten zugeführt wird. Die Zufuhr von der Retentatseite bedeutet dann, dass die Flüssigkeit dem Virusfiltrationsmodul von oben zugeführt wird. Aus praktischen Gründen ist es vorteilhaft, wenn die Flüssigkeit in Schritt b2) und in Schritt b3) jeweils von derselben Seite zugeführt wird; dies muss aber nicht so sein.

Wie bereits erwähnt, ist die Orientierung des Virusfiltrationsmoduls völlig beliebig. Die vertikale Ausrichtung der Hohlfasern und damit auch des Virusfiltrationsmoduls wird nur erwähnt, um die Vorgänge besser veranschaulichen zu können. Der Ausdruck Zufuhr „von unten“ oder „von oben“ bedeutet hierbei nicht, dass ein Virusfiltrationsmodul in jedem Fall exakt eine vertikale Position einnehmen muss. Vielmehr kann das Virusfiltrationsmodul auch eine von der vertikalen Ausrichtung abweichende beliebige Zwischenposition einnehmen, die zwischen einer vertikalen und einer horizontalen Ausrichtung liegt (siehe Fig. 5). Auch bei einem in einem Winkel von der vertikalen Richtung weg geneigten Virusfiltrationsmodul, kann eine Zuführung von unten bzw. oben erfolgen.

Als Flüssigkeit wird insbesondere Wasser oder eine Pufferlösung eingesetzt. Das verwendete Wasser ist nicht besonders beschränkt. Je nach dem späteren Verwendungszweck des Filtermoduls, kann die Art des Wassers und dessen Reinheitsgrad ausgewählt werden. Es versteht sich jedoch, dass dieses keine Bestandteile enthalten soll, welche das Virusfiltrationsmodul oder den Integritätstest in irgendeiner Weise beeinträchtigen könnten. Das Wasser ist beispielweise destilliertes Wasser, bidestilliertes oder deionisiertes Wasser oder Reinstwasser des Typs 1 gemäß ASTM D1193 oder ISO 3696, insbesondere steriles Wasser, das für die Verabreichung an einen Mensch oder ein Tier geeignet ist, wie z.B. Wasser für Injektionszwecke (WFI). Dies hängt vom jeweiligen Verwendungszweck ab, insbesondere aus welchem flüssigen Produkt später die Viren entfernt werden sollen.

Gemäß einer Ausführungsform wird eine Pufferlösung eingesetzt, die in der Regel 95 bis 99,5 Gew.-% Wasser enthält, wie beispielweise WFI-Wasser (Wasser für Injektionszwecke). Die Pufferlösung enthält neben Wasser eine Komponente, wie Acetat/Essigsäure, und kann auch Salze, wie NaCl, Lösungsmittel, wie Ethanol, und Zusätze, wie Zucker, beispielweise Sucrose und ein oder mehrere Aminosäuren, z.B. Histidin, enthalten. Vorteilhaft an derartigen Pufferlösungen ist, dass diese eine bessere Verträglichkeit mit einem zu filtrierenden Produkt haben können und beispielweise die Stabilität eines eingesetzten Produkts erhöhen. Das Vorliegen von Salzen hat zudem den Vorteil, dass man die elektrische Leitfähigkeit der Flüssigkeit messen kann. Dies spielt dann eine Rolle, wenn als Wasser WFI-Wasser zum Einsatz kommt, dass praktisch keine elektrische Leitfähigkeit zeigt. Die Zusammensetzung der Pufferlösung wird daher insbesondere produktspezifisch ausgewählt.

Das Befüllen des Virusfiltrationsmoduls mit Flüssigkeit gemäß Schritt b2) und b3) kann, von der Feed-seite, oder von der Retentatseite erfolgen. Würde das Virusfiltrationsmodul in vertikaler Position vorliegen, wäre die Feedseite beispielweise unten und die Retentatseite beispielweise oben. Das Virusfiltrationsmodul kann jedoch jede beliebige Position beim Füllen, d.h. beim gesamten Integritätstest und gegebenenfalls auch bei der durchgeführten Virusfiltration einnehmen. Es ist jedoch zweckmäßig eine

einmal eingestellte Orientierung oder Position des oder der Virusfiltrationsmodule während des Verfahrens beizubehalten, da ansonsten der oder die Virusfiltrationsmodule aus einer Anlage aus- und wieder eingebaut werden müssten, was verfahrenstechnisch nicht sinnvoll ist.

- 5 Gemäß einer Ausführungsform wird die Flüssigkeit jeweils von der Feedseite, beispielsweise von unten, in den inneren Bereich und die Zwischenräume des Virusfiltrationsmoduls zugeführt. Die Flüssigkeit von unten zuzuführen kann vorteilhaft sein, da dies in der Regel verfahrenstechnisch einfacher ist. Ein weiterer Vorteil bei der Zuführung der Flüssigkeit von unten ist, dass eventuell im Filtermodul vorhandene Luft hierdurch nach oben aus dem Filter herausgespült wird, so dass keine Luft im Filter mehr verbleiben
10 kann. Es kann damit gleichzeitig eine vollständige Entlüftung des Filtermoduls erreicht werden.

In Schritt b1) kann der Füllungsgrad der Leitungen so überprüft werden, dass in der ausfließenden Flüssigkeit keine Luftblasen mehr enthalten sind. Dies kann visuell von einem Mitarbeiter oder mit einem Sensor erfolgen.

- 15 In Schritt b2) und b3) kann der Füllungsgrad des Virusfiltrationsmoduls mit Flüssigkeit durch Messen des Drucks vor und nach dem Filtermodul und Bestimmen des Differenz-Drucks überwacht werden. Dies erfolgt beispielweise durch Druckmessung in der Leitung, mit der die Flüssigkeit zum Virusfiltrationsmodul zugeführt wird, und in der Leitung, mit der die Flüssigkeit aus dem Virusfiltrationsmodul abgeführt wird und Bildung der Differenz aus beiden Drücken. Dies kann sowohl bei Schritt b2) als auch
20 Schritt b3) durchgeführt werden. Je geringer der Differenz-Druck, je höher ist der Füllungsgrad. Bei einer Druckdifferenz von maximal 98 ± 5 kPa kann man davon ausgehen, dass das Virusfiltrationsmodul gemäß Schritt b2) bzw. b3) gefüllt ist.

- 25 Zusätzlich oder alternativ kann die zugeführte Menge an Flüssigkeit in Relation zum Totvolumen von Leitungen und Virusfiltrationsmodul gesetzt werden, wobei gilt: die Menge X an zugeführter Flüssigkeit $\geq$ Totvolumen. In diesem Fall wäre das Virusfiltrationsmodul dann gefüllt. Das Totvolumen sind alle Volumenanteile des zu betrachtenden Systems, die mit Flüssigkeit gefüllt werden sollen. Das Totvolumen für Schritt b2) und Schritt b3) kann der Fachmann ohne weiteres bestimmen. Das Totvolumen kann
30 man beispielweise aus Angaben des Herstellers entnehmen oder bei diesem erfragen. So hat beispielsweise ein 4m^2 -Filtermodul ein Totvolumen gemäß Herstellerangaben von 1.900 mL. Bei der Testung mehrerer Filtermodule addieren sich deren Totvolumen.

- Das Virusfiltrationsmodul wird vollständig mit Flüssigkeit gefüllt, so dass - so weit wie möglich - kein
35 Leerraum verbleibt. Mit anderen Worten werden alle Hohlfaser-Innenräume (Schritt b2)) sowie alle Zwischenräume (Schritt b3)) zwischen den Hohlfasern im Filtermodul mit Flüssigkeit gefüllt. Außerdem werden die an das Virusfiltrationsmodul angeschlossenen Leitungen vollständig mit Flüssigkeit gefüllt. Dies erfolgt dadurch, dass die Flüssigkeit unter Druck zugeetzt wird, wobei der Druck im angegebenen Bereich eingestellt wird.

- 40 Vor Eintritt der Flüssigkeit in das Virusfiltrationsmodul gemäß Schritt b2) und b3) kann in der Zuführleitung ein Einlass-Filter vorgesehen werden, der mögliche Verunreinigungen und Kontaminationen aus

der Flüssigkeit herausfiltert und deren Zutritt zum Virusfiltrationsmodul verhindert. Dieser Einlass-Filter kann daher in der Leitung auf der Feedseite und/oder in der Leitung auf der Retentatseite vorgesehen sein. In gleicher Weise kann es zweckmäßig sein, wenn am Austritt aus dem Virusfiltrationsmodul in der Ausführleitung ein Auslass-Filter eingesetzt wird. Dieser verhindert ebenfalls, dass mögliche Verunreinigungen und Kontaminationen in der Flüssigkeit vorliegen und so die nachfolgende Detektion be-
5 einträchtigen können.

Sobald das Virusfiltrationsmodul und die Leitungen insgesamt mit Flüssigkeit gefüllt sind, wird in Schritt c) die Zufuhr von Flüssigkeit beendet, wobei der eingesetzte Druck jedoch aufrecht erhalten bleibt.
10 Hierzu werden sämtliche Leitungen geschlossen, so dass quasi ein vollständig mit Flüssigkeit gefülltes, geschlossenes System vorliegt, das nach wie vor unter dem eingesetzten Druck von höchstens 98 ± 5 kPa steht.

Das Füllen des oder der Virusfiltrationsmodule und der angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa wird in 3 Teilschritten durchgeführt wird. Dadurch wird das Virusfiltrationsmodul / die Virusfiltrationsmodule vollständig mit Flüssigkeit befüllt. Versuche haben gezeigt, dass ein Füllen eines Virusfiltrationsmoduls in nur einem einzigen Schritt nicht möglich ist, da sich die Flüssigkeit den Weg des geringsten Widerstandes sucht und dann nicht alle leeren Räumen im Virusfiltrationsmodul auffüllt. Ein zuverlässiger Integritätstest kann dann nicht durch-
20 geführt werden. Die Durchführung des Befüllens in 3 Teilschritten bedeutet daher nicht nur eine besonders schonende, sondern auch kontrollierte Vorgehensweise. Die Unterteilung des Befüllens in 3 Teilschritte ermöglicht zudem eine 3fache Kontrolle, bei der in jedem Schritt jeweils für einen Teilabschnitt überprüft und kontrolliert werden kann, ob das Füllen auch vollständig erfolgt ist. Dies kann beispielweise anhand der zugeführten Menge an Flüssigkeit in Relation zum Totvolumen (z.B. basierend auf
25 Angaben des Herstellers), wie bereits erläutert, genau bestimmt werden. Die Orientierung des Virusfiltrationsmoduls spielt beim Füllen generell keine Rolle, da das schrittweise Befüllen von der Orientierung völlig unabhängig erfolgt. Der Virusfiltrationsmodul kann in vertikaler oder horizontaler Position vorliegen oder in einem beliebigen hiervon abweichenden Winkel geneigt sein, insbesondere in einer Zwischenposition zwischen vertikaler oder horizontaler Position vorliegen. Wenn beispielhaft eine Orientierung
30 eines Virusfiltrationsmoduls angegeben ist, dient dies nur zum besseren Verständnis und einer vereinfachten Beschreibung.

Gemäß einer alternativen Ausführungsform kann nach Schritt c) ein optionaler Zwischenschritt durchgeführt werden, bei dem nur aus dem inneren Bereich der Hohlfasern die vorhandene Flüssigkeit wieder
35 vollständig entleert wird. Wenn das Virusfiltrationsmodul in der Filtrationsvorrichtung vertikal oder in einer Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Richtung angeordnet ist, kann dies beispielweise durch Öffnen der Leitung auf der Feedseite erfolgen, wodurch dann ein Abfließen der Flüssigkeit nach unten stattfindet. Dies erfolgt bis sich der innere Bereich der Hohlfasern und auch die angeschlossene Leitung vollständig entleert haben. Dies kann dadurch überwacht werden, dass am Ausgang der Filtrationseinheit keine Flüssigkeit mehr austritt. Dies kann in visueller Prüfung oder über einen
40 Sensor erfolgen.

Eine Vorgehensweise, wonach das Füllen des inneren Bereichs der Hohlfasern gemäß Schritt b2) weggelassen und nur die Zwischenräume gemäß Schritt b3) gefüllt werden, ist aus physikalischen Gründen nicht möglich. Es muss daher erst das gesamte Virusfiltrationsmodul gefüllt werden, bevor die Flüssigkeit aus dem inneren Bereich abgelassen werden kann.

5

Dieser optionale Zwischenschritt ist nicht in jedem Fall erforderlich. Dieser Zwischenschritt hat den Vorteil, dass das innere Entleeren des Virusfiltrationsmoduls eine besonders schonende Vorgehensweise für den nachfolgenden Integritätstest darstellt. Ist der innere Bereich bzw. die Innenseite der Hohlfasern mit unter Druck stehender Flüssigkeit gefüllt und es wird dann für den Integritätstest auch noch Luft unter Druck zugeführt, so könnte dies ein Aufblähen der Hohlfasern zur Folge haben, wodurch sich die Beanspruchung des Filtermoduls noch erhöhen und die Neigung zu Beschädigungen ansteigen könnte.

Vor dem Durchführen von Schritt d) kann ein Dichtigkeitstest des kompletten Systems, einschließlich des Virusfiltrationsmoduls durchgeführt werden, um eine Undichtigkeit am System, z.B. durch eine unsachgemäß eingesetzte Dichtung, auszuschließen. Dies dient dazu sicherzustellen, dass keine Luft aus dem System entweicht und so den nachfolgenden Integritätstest und dessen Auswertung verfälschen könnte. Da erfindungsgemäß jedoch während des Verfahrens der (Gesamt-)Volumenstrom der Luft über das Filtrationssystem und damit durch das Virusfiltrationsmodul (wenn nur ein Virusfiltrationsmodul getestet wird) oder durch die Virusfiltrationsmodule (wenn gleichzeitig mehrere Virusfiltrationsmodule getestet werden) gemessen wird, ist ein Dichtigkeitstest nicht mehr erforderlich, da die Größe des Volumenstroms unmittelbar zeigt, wenn das System Undichtigkeiten enthalten würde. Der Vollständigkeit halber soll hier dennoch eine mögliche Ausführungsform eines Dichtigkeitstests beschrieben werden.

Der Dichtigkeitstest wird auch als Druckhaltetest bezeichnet. Bei diesem wird dem Virusfiltrationsmodul Luft über die Retentatseite oder über die Feedseite zugeführt, ein Druck unterhalb von 98 ± 5 kPa, als sog. Vorstabilisierungsdruck, ausgewählt, beispielsweise im Bereich von 60 – 70 kPa, und nach einer Stabilisierungszeit von mindestens 180s, der Druckabfall im System gemessen.

Im Dichtigkeitstest werden im Einzelnen die mit Flüssigkeit gefüllten Leitungen am Virusfiltrationsmodul geöffnet (z.B. in Fig. 4 die Leitungen 55a und 75a oder 65a und 75a). Ein weiterer Ausgang am Filtermodul wird verschlossen (z.B. in Fig.4: Ausgang bei 75b). Nicht benötigte Ein- und Ausgänge des Systems werden verschlossen (z.B. in Fig. 9 Ein- bzw. Ausgang für Wasser 70 und Luft 80). Dann wird dem Virusfiltrationsmodul Luft, beispielsweise Prozessluft, zugeführt. Dies kann entweder von der Retentatseite (in Fig. 4: bei 65a) oder von der Feedseite (in Fig. 4: bei 55a) des Virusfiltrationsmoduls erfolgen. Ist das Virusfiltrationsmodul wie in Fig. 4 gezeigt in vertikaler Position in die Filtrationsvorrichtung oder in einer Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Position eingebaut, dann wird die Luft über die Retentatseite von oben zugeführt oder über die Feedseite von unten. Andere Orientierungen sind möglich. Es erfolgte ein schrittweiser Druckaufbau mittels kontrolliertem Druckanstieg (z.B. fixe Rampe) der zugeführten Luft bis zum Erreichen eines Testdruckes, der auch als Vorstabilisierungsdruck bezeichnet wird. Der Luftdruck im System kann beispielsweise durch eine Zeit-Rampe (kPa/min) begin-

40

nend bei 0 kPa auf einen Wert beispielsweise im Bereich von 60 bis 70 kPa erhöht werden. Der Vorstabilisierungsdruck wird niedriger als der Druck beim Integritätstest (höchstens 98 ± 5 kPa) gewählt. Es kann zweckmäßig sein, nach Erreichen des Vorstabilisierungsdrucks eine Stabilisierungszeit einzuhalten, in der sich die Luft im System verteilen kann, bevor die Auswertung des Dichtigkeitstests erfolgt.

- 5 Die Stabilitätszeit beträgt mindestens 180s. Der Dichtigkeitstest gilt als bestanden, wenn der Druckabfall nach der Stabilisierungszeit ≤ 10 kPa, insbesondere ≤ 5 kPa beträgt. Wenn der Druckabfall ≤ 10 kPa liegt, muss davon ausgegangen werden, dass keine Undichtigkeit im Filtrationssystem vorliegt. Wenn der Druckabfall > 10 kPa liegt, muss davon ausgegangen werden, dass eine Undichtigkeit im System vorliegt. In diesem Fall sucht man die Undichtigkeit im Filtrationssystem und beseitigt diese.

10

Nach Schritt c) oder nach dem oben geschilderten optionalen Zwischenschritt oder nach dem beschriebenen optionalen Dichtigkeitstest wird dem Virusfiltrationsmodul mit Schritt d1) oder d2) Luft zugeführt. Die beiden Verfahrensvarianten resultieren daraus, dass die Luft entweder von einer der beiden Seiten in das Virusfiltrationsmodul zugeführt wird. Wenn das Virusfiltrationsmodul mit vertikal verlaufenden

15 Hohlfasern oder einer hiervon abweichenden Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Position eingebaut ist, wird die Luft von oben oder von unten zugeführt. Wenn der Virusfiltrationsmodul in anderer Orientierung vorliegt, wird die Luft entweder von einer Seite oder von der anderen Seite zugeführt. Es ist jedoch schwierig die komplexen Zusammenhänge zu beschreiben, wenn die eine Seite von der anderen Seite unterschieden werden soll. Zur Vereinfachung der folgenden Erläuterungen wird da-

20 her die vertikale Ausrichtung des Virusfiltrationsmoduls angenommen, um einfach auf „unten“ bzw. „oben“ verweisen zu können, auch wenn diese vertikale Ausrichtung bei Durchführung des Verfahrens nicht exakt vorliegen muss. Das Virusfiltrationsmodul könnte auch in einer anderen Ausrichtung in die Filtrationsvorrichtung eingebaut werden.

- 25 Im Einzelnen werden gemäß der ersten Verfahrensvariante in Schritt d1) die Leitung auf der Feedseite (in der beschriebenen Ausführungsform beispielhaft am unteren Ende des Filtermoduls) und eine Leitung auf der Filtratseite des Filtermoduls (auf der Wandseite des Filtermoduls) geöffnet und die Leitung auf der Retentatseite (am oberen Ende des Filtermoduls) und gegebenenfalls eine weitere für den Test nicht verwendete Leitung auf der Filtratseite des Filtermoduls (auf der Wandseite des Filters) jeweils
- 30 geschlossen gelassen, um Luft über die Leitung auf der Feedseite unter einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck, d.h. einem Druck von höchstens 98 ± 5 kPa, in das Virusfiltrationsmodul (in der beschriebenen Ausführungsform beispielhaft von unten) einzupressen. Das Öffnen der Leitungen bedeutet nicht, dass die Leitungen nach außen geöffnet werden. Vielmehr bleibt der Druck von höchstens 98 ± 5 kPa im Virusfiltrationsmodul und den angeschlossenen Leitungen vollständig aufrechterhalten. Das Öffnen hat nur den Zweck, dass Luft, die unter Druck steht, zugeführt werden kann. Dem Fachmann ist es bekannt, wie man einem unter Druck stehenden System Luft unter dem-
- 35 selben Druck zuführen kann.

- In der alternativen, zweiten Verfahrensvariante werden in Schritt d2) die Leitung auf der Retentatseite
- 40 (in der beschriebenen Ausführungsform beispielhaft am oberen Ende des Filtermoduls) und eine Leitung auf der Filtratseite des Filtermoduls (auf der Wandseite des Filtermoduls) geöffnet und die Leitung

auf der Feedseite (in der beschriebenen Ausführungsform beispielhaft am unteren Ende des Filtermoduls) und gegebenenfalls eine weitere für den Test nicht verwendete Leitung auf der Filtratseite des Filtermoduls (auf der Wandseite des Filters) geschlossen gelassen, um Luft über die Leitung auf der Retentatseite unter einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck, d.h. einem Druck von höchstens 98 ± 5 kPa, in das Virusfiltrationsmodul (in der beschriebenen Ausführungsform beispielhaft von oben) einzupressen. Das Öffnen der Leitungen bedeutet nicht, dass die Leitungen nach außen geöffnet werden. Vielmehr bleibt der Druck von höchstens 98 ± 5 kPa im Virusfiltrationsmodul und den angeschlossenen Leitungen vollständig aufrechterhalten. Das Öffnen hat nur den Zweck, dass Luft, die unter Druck steht, zugeführt werden kann. Dem Fachmann ist es bekannt, wie man einem unter Druck stehenden System Luft unter demselben Druck zuführen kann.

Das Öffnen und Schließen der Leitungen kann mittels geeigneter Einrichtungen erfolgen, wie beispielsweise sog. Absperreinrichtungen. Hierfür kommt z.B. ein Kugelhahn in Frage, der nur die Zustände ‚offen‘ und ‚geschlossen‘ hat. Weiterhin möglich sind Ventile aller Art, wie Regelventile, bei denen eine stufenlose Ansteuerung zwischen 0 und 100% möglich ist, oder Automatikventile, die nur die Auf- und Zu-Stellung haben, oder auch manuell betätigbare Handventile. Andere Möglichkeiten sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik ebenfalls bekannt.

Der gewählte Druck für die Flüssigkeit und damit auch die zugeführte Luft liegt in einem Bereich, der ohne weiteres bei Virusfiltrationsmodulen eingesetzt werden kann und diese nicht nachteilig beeinflusst oder gar beschädigt.

Es versteht sich von selbst, dass während des Testverfahrens auch eine Überwachung des Druckes mittels Druckmess- und -regelgeräten durchgeführt werden kann. Dies ist für den Fachmann selbstverständlich und wird nicht explizit beschrieben.

Die zugeführte Luft wird daher von einem Filtereingang des Virusfiltrationsmoduls durch die enthaltenen Hohlfasern im Modul zum Filterausgang gedrückt. Der Filtereingang ist in diesem Fall die Seite des Filters, an der die Luft eingebracht wird. In der ersten Verfahrensalternative d1) ist der Filtereingang für die Luft daher die Feedseite des Filters (unteres Ende der Hohlfasern), in der zweiten Verfahrensalternative d2) ist der Filtereingang für die Luft die Retentatseite des Filters (z.B. oberes Ende der Hohlfasern). Der Filterausgang ist stets die Filtratseite, an der die Luft austreten kann oder nicht, je nachdem ob der Filter intakt ist oder nicht.

Gemäß einer Ausführungsform wird, wenn das Virusfiltrationsmodul vertikal oder einer Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Richtung eingebaut vorliegt, insbesondere die zweite Verfahrensvariante eingesetzt, bei der die Luft von oben (oberes Ende oder Retentatseite des Virusfiltrationsmoduls) zugeführt wird. Die zweite Verfahrensalternative ist vorteilhaft, da dies verfahrenstechnisch bedingte Vorteile hat. So hat es sich als vorteilhafter erwiesen, wenn vom höchsten Punkt des Filtermoduls aus Luft in dieses eingeführt wird.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann es aus verfahrenstechnischen Gründen zweckmäßig sein, wenn bei dem erläuterten Dichtigkeitstest der Leitungen und des Virusfiltrationsmoduls die Luft von derselben Seite, z.B. der Retentatseite, in das Virusfiltrationsmodul wie beim Integritätstest (Schritt d1) oder d2)) zugeführt wird.

5

Die unter Druck zugeführte Luft dient dazu, festzustellen, ob die Hohlfasern im Virusfiltrationsmodul intakt sind, d.h. keine Beschädigungen, wie Risse, aufweisen und daher die gewünschte Filterfunktion erfüllen. Bei funktionsfähigem Virusfiltrationsmodul bleibt die Luft in den Hohlfasern, da die Luft die Poren der Hohlfaserwand nicht durchdringen kann, und kann bis in die geschlossene Leitung am Filterausgang (Retentatseite oder Feedseite des Filtermoduls, je nachdem, wo die Luft eingepresst wurde) vordringen. Bei nicht funktionsfähigem Virusfiltrationsmodul tritt die Luft durch Beschädigungen in der Hohlfaserwand durch diese hindurch und gelangt so zur Filtratseite des Filtermoduls, wo dann eine Luftblasenkette auftreten und in der angeschlossenen Leitung auf der Filtratseite detektiert werden kann.

15

Die Luft, die eingesetzt wird, ist nicht besonders beschränkt. Es versteht sich jedoch, dass diese keine Bestandteile enthalten soll, welche das Virusfiltrationsmodul oder den Integritätstest in irgendeiner Weise beeinträchtigen könnten. Bevorzugt wird Prozessluft eingesetzt.

20

Gemäß einer Ausführungsform wird die Luft, die in den Verfahrensschritten d1) und d2) eingesetzt wird, jeweils zunächst durch einen Luftfilter geführt, bevor diese in das Virusfiltrationsmodul gelangen kann, um potentielle Verunreinigungen und Kontaminationen aus der Luft zurückzuhalten, damit diese nicht in das Virusfiltrationsmodul gelangen können. Es wurde festgestellt, dass das Testverfahren in keiner Weise durch einen derartigen Luftfilter beeinträchtigt wird.

25

Gemäß einer Ausführungsform ist der Luftfilter oberhalb des Virusfiltrationsmoduls angeordnet, d.h. der Luftfilter befindet sich vollständig über dem Virusfiltrationsmodul. Wenn ein Luftfilter vorgesehen wird und das Virusfiltrationsmodul in vertikaler Position (mit vertikal verlaufenden Hohlfasern) oder in einer Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Richtung eingebaut wird, ist es besonders vorteilhaft, wenn die Flüssigkeit von unten (Schritt b), 1. Alternative) und die Luft von oben (Schritt d2)) in das Virusfiltrationsmodul eingebracht werden, da es durch diese Verfahrensweise einfacher ist, zu verhindern, dass der Luftfilter mit Flüssigkeit geflutet und die Funktion dadurch gestört wird.

30

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die vom Luftfilter abgehende Luft-führende Leitung einen Abschnitt aufweisen, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung umfasst. Hierdurch wird sichergestellt, dass Flüssigkeit nicht zum Luftfilter hochsteigen und in diesen eindringen kann. Es ist in diesem Fall egal, wo der Luftfilter angeordnet ist, dieser kann sich dann auch unterhalb des Virusfiltrationsmoduls befinden. Dieser muss dann nicht den höchsten Punkt der Anlage darstellen, vielmehr ist es ausreichend, wenn die vom Luftfilter abgehende Leitung den höchsten Punkt der Vorrichtung aufweist.

35

Diese Ausführungsformen werden bei den Figuren im Einzelnen erläutert.

40

Auch wenn das Virusfiltrationsmodul völlig intakt ist, wurde in Versuchen ein minimaler Verlust an eingblasener Luft nach Passage durch das Virusfiltrationsmodul festgestellt. Diese geringe Menge oder Schleichmenge kann nur anhand eines Luftmessgeräts überhaupt festgestellt werden, wobei es sich beispielweise um wenige ml/min, beispielweise 3 – 6 mL/min, handeln kann. Diese Schleichmenge an Luft führt nicht zur Bildung einer Luftblasenkette auf der Filtratseite des Virusfiltrationsmoduls, die mindestens über 20 s vorliegen muss. Wenn demgegenüber ein Virusfiltrationsmodul nicht intakt ist, dann wurde festgestellt, dass große Mengen an Luft, beispielweise im Bereich > 150 mL/min, auf der Filtratseite austreten, so dass ohne weiteres zwischen einem intakten und einem nicht-intakten Virusfiltrationsmodul eindeutig unterschieden werden kann.

10 Zusätzlich zur Überprüfung des Kriteriums, ob eine durchgehende Luftblasenkette, insbesondere über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden, auftritt, wird während des Integritätstests, während Schritt d1) oder d2) ein weiterer Parameter überprüft, um festzustellen, ob ein intaktes oder defektes Virusfiltrationsmodul vorliegt. Hierbei handelt es sich um die Messung des Volumenstroms der Luft durch jedes Virusfiltrationsmodul, insbesondere Messung des Gesamt-Volumenstroms durch alle Virusfiltrationsmodule. Daher wird in Schritt d1) und d2) zusätzlich der (Gesamt-)Volumenstrom der Luft gemessen, der angibt, wie viel Volumen eines Mediums (hier: Luft) pro Zeitspanne durch einen festgelegten Querschnitt (hier: das oder die Virusfiltrationsmodule) transportiert wird. Insbesondere wird Schritt e) durchgeführt, während Schritt d1) oder Schritt d2) noch erfolgt, so dass insbesondere auch während Schritt e) der Volumenstrom der Luft durch das oder die Virusfiltrationsmodule weiterhin gemessen wird.

Gemäß einer Ausführungsform kann der Volumenstrom der Luft durch das oder die Virusfiltrationsmodule auch nur in Schritt e) gemessen werden. Dies hat auf das Testergebnis keinen nachteiligen Einfluss und stellt eine Variante der Festlegung des Testzeitraums dar, die nur messtechnisch eine Rolle spielt. Der Testzeitraum beginnt daher in Schritt d) und endet nach Schritt e) oder der Testzeitraum beginnt in Schritt e) (während Schritt d) nach wie vor weitergeführt wird) und endet nach Schritt e). Der Testzeitraum kann daher früher oder später während Schritt d) beginnen, was – je nach Verfahrensführung – durch die Zufuhr der Luft und das Erreichen des gewählten Drucks bestimmt werden kann.

30 Um zu bestimmen, ob ein intaktes oder defektes Virusfiltrationsmodul vorliegt, wird ein Vergleich des Volumenstroms der Luft eines intakten Virusfiltrationsmoduls mit einem defekten Virusfiltrationsmodul vorgenommen. So wurde festgestellt, dass ein intaktes Virusfiltrationsmodul einen Volumenstrom der eingepressten Luft im Bereich von etwa 0,8 bis 8,0 mL/min/ Virusfiltrationsmodul aufweist, wohingegen mit einem defekten Virusfiltrationsmodul ein deutlich höherer Volumenstrom vorliegt. Man geht daher von einem Volumenstrom der Luft von 8 mL/min/ Virusfiltrationsmodul für ein intaktes Virusfiltrationsmodul aus. Dies stellt einen (maximalen) Erwartungswert dar, mit dem ein Vergleich erfolgt, um Diffusionseffekte ausschließen zu können. Der Volumenstrom der Luft von 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul entspricht daher dem maximalen Volumenstrom (Vol_{max}), der pro Virusfiltrationsmodul erlaubt ist. Insbesondere wird daher überprüft, ob der maximal erlaubte Volumenstrom Vol_{max} der Luft während des gesamten Testzeitraums eingehalten wird.

Erfindungsgemäß kann der Volumenstrom der Luft für jedes Virusfiltrationsmodul einzeln gemessen werden. Insbesondere wird jedoch ein Gesamt-Volumenstrom in einer einzigen Messvorrichtung für alle vorhandenen Virusfiltrationsmodule zusammen gemessen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Volumenströme, gemessen als Gesamt-Volumenstrom, bei einer parallelen Testung von mehreren Virusfiltrationsmodulen gleichzeitig jeweils aufaddieren: Wenn ein intaktes Virusfiltrationsmodul einen Volumenstrom der Luft von etwa 8 mL/min/Virusfiltrationsmodul hat, haben 7 Virusfiltrationsmodule, die gleichzeitig dem geschilderten Integritätstest unterzogen werden, einen Gesamt-Volumenstrom der Luft von maximal etwa 56 mL/min. Mit anderen Worten wird in Schritt d1) oder Schritt d2) ein maximaler Gesamt-Volumenstrom für Luft von höchstens 56 mL/min gemessen, wenn alle 7 Virusfiltrationsmodule intakt sind. Der maximale Volumenstrom der Luft wird hier auch als Vol_{max} abgekürzt. Erfindungsgemäß darf daher der gemessene maximale Volumenstrom Vol_{max} der Luft 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul nicht übersteigen.

Es wurde nun ein Versuch durchgeführt, bei dem eine Hohlfaser des Hohlfaser-Filtermoduls absichtlich zerstört wurde und die anderen intakt gelassen wurden. Dann wurde der Volumenstrom der Luft durch das Hohlfaser-Filtermodul gemessen. Dieser betrug mehr als 150 mL/min für das Virusfiltrationsmodul. Man kann daher davon ausgehen, dass der gemessene Volumenstrom der Luft von mehr als 150 mL/min ein defektes Virusfiltrationsmodul anzeigt. Es wurde festgestellt, dass mit Messung des (Gesamt-)Volumenstroms der Luft auch kleinste Defekte, wie feinste Risse, in den Virusfiltrationsmodulen festgestellt werden können.

Gemäß einer Ausführungsform kann der Volumenstrom der Luft an einer Position gemessen werden, die beispielweise vor dem Einbringen von Luft in das Hohlfaser-Filtermodul (Schritt d1) oder d2)) angeordnet ist. Dies liegt daran, dass es sich um ein geschlossenes System handelt, so dass an jeder Stelle in diesem geschlossenen System der Volumenstrom der Luft gemessen werden könnte.

Gemäß einer Ausführungsform kann zwischen Schritt d) und Schritte e), genauer gesagt während Schritt d) weiter durchgeführt wird, aber bevor Schritt e) durchgeführt wird, eine bestimmte Zeitspanne vorgesehen sein, die abgewartet wird, in der die Luft weiter zugeführt und sich weiter im System verteilen kann. Dies ist die sog. Stabilisierungszeit, die bis zu 600s betragen kann. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann diese Stabilisierungszeit auch weggelassen werden.

Schritt e), der sich an Schritt d) anschließt wird so durchgeführt, dass die Zuführung von Luft gemäß Schritt d) während Schritt e) weiter durchgeführt wird, d.h. in Schritt e) erfolgt weiterhin eine Zuführung von Luft, wobei gegebenenfalls nach Einhaltung einer Stabilisierungszeit von bis zu 600s ein automatisches Detektieren einer etwaig auftretenden Luftblasenkette, die in der Leitung auf der Filtratseite des Virusfiltrationsmoduls auftreten kann, durchgeführt wird. Schritt e) erfolgt daher während Schritt d) weiter durchgeführt wird. Das Detektieren einer Luftblasenkette erfolgt insbesondere in der Leitung am Filterausgang auf der Filtratseite des Virusfiltrationsmoduls. Somit wird eine Luftblasenkette, die auf der Filtratseite des Filtermoduls bei nicht-funktionsfähigem Filtermodul auftritt, automatisch erfasst.

Das Detektieren eines möglichen Defektes des Filters in Form einer auftretenden Luftblasenkette erfolgt beispielsweise auf optischem Weg. Dabei wird das Messprinzip zugrunde gelegt, dass sich ein Lichtstrahl, der durch eine Flüssigkeit geleitet wird, bei Vorhandensein von Luft in der Flüssigkeit ändert. Dies ist ähnlich zur bekannten Messung der Trübung einer Flüssigkeit, die durch kleine suspendierte (ungelöste) Partikel oder kleine Tröpfchen verursacht, einen anderen Brechungsindex aufweisen als das umgebende Medium. Dieser Unterschied führt zu Reflexion, Absorption und Streuung, d.h. zu einer Richtungsänderung des eingestrahnten Lichts. Die Intensität und räumliche Verteilung des gestreuten Lichts hängen dabei von der eingesetzten Wellenlänge des Lichts und der Größe der Partikel oder Tröpfchen oder hier: dem Vorhandensein und der Größe der Luftblasen ab.

10

Das Vorhandensein von Luft in der Flüssigkeit wird daher durch ein optisches Messverfahren bestimmt, woran sich insbesondere eine Auswertung der optischen Messung in automatischer Form anschließt. Man unterscheidet generell zwei Messverfahren: Die Schwächung der durchgehenden Lichtstrahlung (sogenanntes Durchlicht) und die Seitwärtsstreuung der Lichtstrahlung (sogenanntes Streulicht). In der vorliegenden Offenbarung wird insbesondere die Streulichtmessung eingesetzt. Dies stellt eine bereits auf dem Markt etablierte Messtechnik dar, die dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt ist. Die Streulichtmessung stellt ein sehr empfindliches und zuverlässiges optisches Verfahren dar, das bekanntermaßen auch zur Messung sehr geringer Trübungen eingesetzt wird. Die Streulichtmessung hat sich als besonders geeignete Messmethode für die automatische Detektion von Luftblasen in einer Flüssigkeit, umfassend Wasser, herausgestellt. Zur automatisierten Detektion auf optischem Weg kann eine Zählvorrichtung für die Luftblasenkette eingesetzt werden, wie beispielsweise ein Luftblasen-Counter.

Die Wellenlänge der Messstrahlung liegt beispielsweise im Nahinfrarot (NIR), insbesondere im Bereich von 730 bis 970 nm. Es sind jedoch auch andere Wellenlängen möglich, wie beispielsweise eine Weißlichtlampe (z.B. Wolframlampe) mit Wellenlängen im Bereich zwischen 400 und 600 nm.

Bei der Messung wird beispielsweise Licht im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge im Bereich von 730 bis 970 nm vom Sensor ausgesendet, tritt durch die mit Flüssigkeit gefüllte Leitung und wird von der in der Flüssigkeit vorliegenden Luft verändert. Das aus der Leitung austretende Licht kann dann beispielsweise über Dioden oder Photozellen erfasst und daraus ein Messsignal ermittelt werden. Das Messsignal bzw. die Messeinheit ist hier die Absorption, so dass ein spezifisches Absorptionssignal - genauer gesagt die durch vorhandene Luft erzeugte Veränderung des Absorptionssignals - detektiert wird. Zur Streulichtmessung finden insbesondere sogenannte Streulichtsensoren Verwendung, welche die Lichtstreuung (Seitwärtsstreuung) misst. Ein Streulichtsensor ist üblicherweise aus einer Lichtquelle und einem oder mehreren Detektoren zum Detektieren des durch die Leitung getretenen Lichts aufgebaut. Beispielsweise können im Handel erhältliche Streulichtsensoren, insbesondere bekannte Trübungssensoren, zum Einsatz kommen.

Der Streulichtsensor wird daher insbesondere am Filterausgang auf der Filtratseite des Virusfiltrationsmoduls und zwar an der auf der Filtratseite angeschlossenen Leitung angeordnet. Gemäß einer Ausführungsform wird der Streulichtsensor an einer von unten nach oben verlaufenden Leitung angeordnet, so dass die Luftblasenkette in der Leitung während diese aufsteigt vollständig detektiert werden kann.

5

Zur Detektion auf optischem Weg wird die Leitung auf der Filtratseite so ausgewählt, dass diese aus transparentem Material besteht oder dieses umfasst. Daher kann die Leitung insgesamt aus transparentem Material aufgebaut sein. Alternativ ist die Leitung nur am Ort der Detektion so aus transparentem Material aufgebaut, dass eine optische Detektion möglich ist. Mit anderen Worten ist die Leitung an den

10 Positionen transparent, wo das Licht in die Leitung eintritt und aus der Leitung wieder austritt.

Es muss nicht die gesamte Leitung am Ort der Detektion transparent sein, sondern nur ausgewählte Abschnitte der Leitung können transparent sein.

15 Beispielweise kann der Abschnitt ein transparentes Rohr, das einen Teil der Leitung ersetzt, darstellen oder es können 2 einander gegenüberliegende transparente Fenster in oder auf der Leitung angebracht vorliegen oder die gesamte Leitung kann transparent ausgewählt sein.

Als transparenter Abschnitt kann beispielweise ein transparentes Rohr vorliegen, das einen kleineren
20 Durchmesser wie die Leitung aufweist und einen Teil der Leitung ersetzt. Dadurch kann die Leitung auf der Filtratseite geteilt und auf das transparente Rohr beidseitig aufgesteckt werden, wobei das transparente Rohr am Ort der Detektion, d.h. dort wo der Streulichtsensor sich befindet, angeordnet wird.

Alternativ können 2 transparente Fenster, entweder integriert in die Leitungswand, oder anbracht an der
25 Leitung im Strahlengang des Messlichts – auf der Außenseite oder Innenseite der Leitung - vorliegen, wobei ein Fenster beim Lichteintritt in die Leitung und ein Fenster beim Lichtaustritt aus der Leitung vorgesehen wird. Es versteht sich, dass die transparenten Abschnitte, wie ein Rohr oder 2 Fenster, in der Art in die Leitung integriert oder an dieser angebracht werden, dass die Leitung ihre Dichtigkeit nicht verliert und nach wie vor dicht ist. Hierzu können entsprechende Dichtungen zum Einsatz kommen.
30 Andere als die beschriebenen Möglichkeiten sind für den Fachmann ebenfalls denkbar.

Als transparente Materialien kommen solche in Frage, die für die Durchführung des Integritätstests geeignet sind und die Verfahrensbedingungen tolerieren, ohne nachteilig beeinflusst zu werden. Die Verfahrensbedingungen, die hierbei eine Rolle spielen sind ein Druck von bis zu 98 ± 5 kPa und Beständigkeit gegenüber der Einwirkung von der verwendeten Flüssigkeit, umfassend Wasser. Es kann auch
35 vorteilhaft sein, wenn das Material hohe Temperaturen von bis zu 140 °C verträgt.

Beispielweise werden als transparentes Material transparente Kunststoffe verwendet. Dies sind beispielweise Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polycarbonat (PC), Polyvinylchlorid (PVC),
40 Polyphenylenether (PPO) oder Polyethylen (PE) oder Mischungen dieser.

Als transparentes Material können auch Gläser eingesetzt werden, insbesondere solche, die gegen den Angriff von Flüssigkeit, umfassend Wasser, stabil sind und einem Druck von bis zu 98 ± 5 kPa standhalten. Gemäß einer Ausführungsform wird beispielsweise ein Glas eingesetzt, dass eine hydrolytische Beständigkeit der Klasse 1 gemäß ISO 720 oder USP660 aufweist. Dies sind beispielsweise Borosilikatgläser, wie Duran®, Pyrex® oder Fiolax®.

Beispielweise kann auch Saphir, der auch als Saphirglas bezeichnet wird, eingesetzt werden. Saphir bzw. Saphirglas ist kein Glas, sondern hochreiner, synthetischer Saphir (Einkristall), welcher aus geschmolzenem Aluminiumoxid (Al_2O_3) hergestellt wird. Dieses Material ist besonders gut geeignet, da es transparent ist, für die eingesetzten Drücke verwendbar, von der Flüssigkeit, umfassend Wasser, nicht angegriffen wird und hohe Temperaturen, beispielsweise bis zu 140°C ohne Probleme aushält.

Da Saphir sehr kostspielig ist, wird gemäß einer Ausführungsform insbesondere nur ein Teil oder Teile der Leitung auf der Filtratseite aus Saphir ausgewählt. Insbesondere werden 2 Saphirglasfenster am Ort der Messung eingesetzt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird für die Leitung auf der Filtratseite Kunststoff eingesetzt, der nicht transparent ist, wobei in die Leitung am Ort der Messung 2 Glasfenster oder 2 Saphirglasfenster für die Messung auf optischem Weg eingebaut sind.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird für die Leitung auf der Filtratseite Metall, insbesondere Edelstahl, eingesetzt, wobei in die Leitung am Ort der Messung 2 Glasfenster oder 2 Saphirglasfenster für die Messung auf optischem Weg eingebaut sind.

In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass nur im Falle, dass das Virusfiltrationsmodul einen Defekt, wie einen Riss aufweist, überhaupt eine Luftblasenkette auf der Filtratseite auftritt und detektiert werden kann. Wenn keine Luftblasenkette aus dem Virusfiltrationsmodul austritt, bedeutet dies, dass keine großen oder mittleren Defekte in diesem vorliegen. Um auch kleinste Defekte feststellen zu können, wird zusätzlich der (Gesamt-)Volumenstrom der Luft durch das oder die Virusfiltrationsmodule gemessen. Der (Gesamt-)Volumenstrom der Luft darf 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul nicht überschreiten.

Somit kann auf optischen Weg die potentiell vorhandene Luftblasenkette, die eine größere bis mittlere Beschädigung oder einen größeren bis mittleren Defekt des Virusfiltrationsmoduls anzeigt, am Virusfiltrationsmodul erkannt werden. Die Flüssigkeit dient daher nur als Spülflüssigkeit und Träger, um die Luftblasenkette im Träger sichtbar zu machen, wodurch die Testung der Virusfiltrationsmodule möglich wird. Der Integritätstest gilt dann als bestanden, wenn über den gesamten Testzeitraum keine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden festgestellt wird und gleichzeitig ein (Gesamt-)Volumenstrom der Luft von höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul gemessen wird. Die Kombination aus beiden Kriterien (Luftblasenkette und Volumenstrom-Messung der Luft) stellt sicher, dass bei den getesteten Virusfiltrationsmodulen keine Defekte übersehen werden können.

Nach der Durchführung des Integritätstests kann es zweckmäßig sein, wenn die Luft entsorgt und beispielsweise in einen Abfallsammel-Behälter aufgefangen wird. Die Flüssigkeit, beispielsweise in Form einer Pufferlösung, kann als Medium, für eine anschließend durchzuführende Virusfiltration eines Produkts dienen.

5

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung erfolgt auch die Auswertung des Integritätstests in Schritt f), insbesondere automatisiert, mit der Vorgabe für den Integritätstest, wonach während des gesamten Testzeitraums eine durchgehende Luftblasenkette über mindestens 20s vorliegt oder nicht und ein Volumenstrom der Luft von maximal 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul gemessen wird oder nicht. Der Testzeitraum beginnt in dem Moment, wo Luft gemäß Schritt d) zugeführt wird und der gewählte Testdruck von maximal 98 ± 5 kPa erreicht ist und dauert bis zum Ende des Tests. Da während der Durchführung von Schritt e) Schritt d) in Form der Varianten d1) oder d2) weitergeführt wird, beginnt der Testzeitraum, während Schritt d) durchgeführt wird und dauert während Schritt e) an. Basierend auf den klar definierten und reproduzierbaren Akzeptanzkriterien kann das Testergebnis des Integritätstests dann vorteilhafterweise automatisiert ausgewertet werden. Dies kann beispielsweise mit Hilfe einer Software erfolgen. Das Ergebnis des Integritätstest dient daher als ein Kriterium zur Beurteilung der Freigabe des getesteten Virusfiltrationsmoduls für eine Virusfiltration. Man unterscheidet daher die folgenden vier Fälle beim Integritätstest der Erfindung von einem Virusfiltrationsmodul:

- 20 - eine Luftblasenkette über mindestens 20s wird festgestellt und der Volumenstrom der Luft liegt über 8 mL/min → das Virusfiltrationsmodul ist defekt;
- eine Luftblasenkette über mindestens 20s wird festgestellt und der Volumenstrom der Luft liegt bei 8 mL/min oder darunter → das Virusfiltrationsmodul ist defekt;
- es wird keine Luftblasenkette festgestellt und der Volumenstrom der Luft liegt über 8 mL/min → das Virusfiltrationsmodul ist defekt; oder
- 25 - es wird keine Luftblasenkette festgestellt und der Volumenstrom der Luft liegt bei 8 mL/min oder darunter → das Virusfiltrationsmodul ist intakt, es liegt kein Defekt vor.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der Fall, wonach eine Luftblasenkette über mindestens 20s festgestellt wird und der Volumenstrom der Luft bei 8 mL/min oder darunter liegt, technisch gar nicht auftreten sollte. Dies würde bedeuten, dass ein mittlerer bis großer Defekt vorliegen würde (Luftblasenkette über mindestens 20s), der jedoch von der Volumenstrommessung, die kleinste Defekte erkennt, nicht erfasst werden würde. Dieser Fall wird nur angeführt, um alle (theoretisch denkbaren) Prüfvarianten aufzuführen.

35

Bei einem nicht integeren Virusfiltrationsmodul, wenn also ein getestetes Virusfiltrationsmodul nicht intakt ist, d.h. den Integritätstest nicht besteht, wird die eingebrachte Luft aufgrund von Beschädigungen an der Hohlfaser, wie bspw. Rissen, nicht im Inneren der Hohlfasern zurückgehalten. Liegt eine größere bis mittlere Beschädigung vor, gelangen die Luftblasen über die Filtratseite zu einer Detektionsvorrichtung, insbesondere einem Streulichtsensor, welcher dann ein entsprechendes Absorptionssignal für die Luftblasen detektiert. Wenn eine Luftblasenkette auftritt, dann liegt regelmäßig auch der gemessene

40

maximale Volumenstrom der Luft über 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul, zumeist deutlich über 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul, beispielsweise bei über 150 mL/min.

Liegt eine kleine oder sehr kleine Beschädigung vor, kann es sein, dass keine Luftblasenkette auftritt, aber der Volumenstrom der Luft pro Virusfiltrationsmodul dennoch über 8 mL/min liegt, so dass auch in diesem Fall das Virusfiltrationsmodul als nicht intakt erkannt wird.

Bei integeren Virusfiltrationsmodulen, wenn also ein getestetes Virusfiltrationsmodul intakt ist, d.h. den Integritätstest besteht, wird die eingespeiste Luft aufgrund der Filterbenetzung und der Porengröße in den Hohlfasern zurückgehalten, womit an einer Detektionsvorrichtung, insbesondere einem Streulichtsensor, auf der Filtratseite des Filtermoduls kein entsprechendes Absorptionssignal für eine Luftblasenkette detektiert wird. Der gemessene (maximale) Volumenstrom der Luft liegt bei höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul. Beide Kriterien zum Bestehen des Integritätstests werden daher erfüllt.

Der Integritätstest gemäß der vorliegenden Offenbarung stellt daher sicher, dass die Hohlfasern des Virusfiltrationsmoduls unbeschädigt sind. Während die Detektion der Luftblasenkette nur mittlere und größere Defekte feststellen kann, ermöglicht es die Messung des Volumenstroms der Luft durch die Virusfiltrationsmodule auch kleinste Defekte des/der Virusfiltrationsmoduls/e zu erfassen. Die Einhaltung beider Kriterien gewährleistet die Integrität des/der Virusfiltrationsmoduls/e. Die Kontrolle des Moduls erfolgt dabei in einem ersten Integritätstest (Pre-Visual-Leak-Test) vor dem eigentlichen Einsatz (einer Virusfiltration) des Virusfiltrationsmoduls, um sicherzustellen, dass das Modul für den Einsatz geeignet ist und funktioniert. Darüber hinaus erfolgt insbesondere ein zweiter Integritätstest (Post-Visual-Leak-Test) nach dem Einsatz des Moduls, d.h. nach der Virusfiltration, um sicherzustellen, dass dieses während der Virusfiltration, beispielsweise durch Überdruck oder mechanische Belastung, nicht beschädigt wurde. Es versteht sich, dass der erste Integritätstest (Pre-Visual-Leak-Test) und der zweite Integritätstest (Post-Visual-Leak-Test) das gleiche Verfahren mit der gleichen Vorgehensweise verwenden.

Die Detektion von Schritt e) und auch die Auswertung von Schritt f) erfolgen daher insbesondere automatisiert, beispielsweise über ein Prozessleitsystem (PLS), d.h. ein Computersystem zum Führen einer verfahrenstechnischen Vorrichtung, wie dieses aus dem Stand der Technik bekannt ist. Beispielsweise ist die Detektionsvorrichtung, wie ein Streulichtsensor, und eine Messvorrichtung für den Volumenstrom der Luft in ein internes Prozessleitsystem (PLS) integriert und melden innerhalb des ablaufenden Testprogramms (Schritte a) bis e) bzw. f)), ob die definierten Akzeptanzkriterien zum Bestehen des Integritätstests (keine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden über den gesamten Testzeitraum und Messen des (Gesamt-)Volumenstroms der Luft durch das/die Virusfiltrationsmodul/e von höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul über den gesamten Testzeitraum) eingehalten wurden oder nicht. Die Verwendung eines PLS-Systems ist besonders vorteilhaft, da hierdurch die Datenintegrität und die Unveränderbarkeit der aufgezeichneten Daten gewährleistet werden und zu jeder Zeit darauf zugegriffen werden kann.

Ein verwendetes Prozessleitsystem ist beispielsweise Teil einer verfahrenstechnischen Filtrationsvorrichtung, in der während einer vom PLS gesteuerten Filtration die Virusentfernung durchgeführt wird. In ein und derselben Filtrationsvorrichtung werden vorteilhafterweise nicht nur die beiden Integritätstests - ein Integritätstest des Virusfiltrationsmoduls vor der Virusfiltration und ein Integritätstest des Virusfiltrationsmoduls nach der Virusfiltration - durchgeführt, sondern es wird zwischen den Integritätstests auch die Virusentfernung aus einem Produkt durchgeführt, ohne dass es notwendig ist, das Virusfiltrationsmodul für jedes der Verfahren in eine geeignete Vorrichtung ein- und auszubauen. Gemäß dieser Ausführungsform findet die Funktionstestung des oder der Virusfiltrationsmodule für die Filtration und die eigentliche Virusfiltration mit dem oder den Virusfiltrationsmodulen in derselben Filtrationsvorrichtung statt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird der Integritätstest eines Virusfiltrationsmoduls somit in einer Filtrationsvorrichtung durchgeführt, in der zwischen den beiden Integritätstests eine Virusfiltration durchgeführt wird. Dadurch entfällt ein wiederholter Ein- und Ausbau des Virusfiltrationsmoduls in eine separate Testanlage sowie ein Ein- und Ausbau in eine Virusfiltrationsanlage. Der Wegfall von Ein- und Ausbauschritten hat große Vorteile, da Virusfiltrationsmodule sehr empfindlich gegenüber Beschädigungen sind. Beispielsweise könnte die unsachgemäße Handhabung eines Filtermoduls, wie beispielsweise schon ein leichtes Schütteln, dazu führen, dass die enthaltenen Hohlfasern hierdurch zerstört werden. Erfindungsgemäß müssen das oder die Virusfiltrationsmodule nun nicht mehr außerhalb einer Virusfiltrationsanlage separat getestet werden, wodurch das Risiko potentieller Beschädigungen oder der Kontamination der Module signifikant reduziert wird. Der Integritätstest und die Virusfiltration können daher insbesondere innerhalb ein- und derselben Filtrationsvorrichtung durchgeführt werden.

Das erfindungsgemäße Testverfahren für ein Virusfiltrationsmodul kann daher mittels eines teilweise oder sogar vollständig automatisierten Verfahrens durchgeführt werden, wobei die Verfahrensschritte b) bis d) und gegebenenfalls auch f) oder die Verfahrensschritte a) bis d) und gegebenenfalls auch f) jeweils teilweise oder vollständig automatisiert ablaufen können. Schritt e) erfolgt in jedem Fall vollständig automatisiert.

Das Testverfahren der Erfindung stellt ein validierbares Verfahren dar, bei dem der dokumentierte Nachweis möglich ist, dass das Verfahren kontinuierlich die definierten Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt. Von Vorteil ist dabei auch, dass im Testverfahren nicht veränderbare Parameter eingesetzt werden können, die beispielsweise durch Verwendung eines PLS-Systems die Verfahrensführung vereinfachen kann.

Die Schritte a) bis e) oder a) bis f) erfolgen insbesondere ohne Zwischenschritte unmittelbar aufeinander und in der angegebenen Reihenfolge.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können eines, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben oder auch mehr Virusfiltrationsmodule gleichzeitig getestet werden. Bei Durchführung des Integritätstests gemäß der Schritte a) bis e) oder a) bis f) mit mehreren Hohlfaser-Filtermodulen gleichzeitig wird insbesondere eine

parallele Testung durchgeführt. Hierdurch wird der Zeitaufwand pro Testung für ein Filtermodul deutlich reduziert. Wenn ein Virusfiltrationsmodul getestet wird, dann dauert dies etwa 10 bis 15 min. Wenn parallel 10 Virusfiltrationsmodule getestet werden, dann dauert dies immer noch 10 bis 15 min, wohingegen bei einer Einzel-Testung die 10fache Zeit eingesetzt werden müsste. Erst wenn bei Testung
5 mehrerer Virusfiltrationsmodule festgestellt wird, dass ein Modul von diesen nicht intakt ist, wird eine Einzel-Testung vorgenommen. Dies hat den Vorteil, dass ein zeitsparendes Vorgehen vorliegt, da mehrere Module gleichzeitig im Test geprüft werden können, ob diese voll funktionsfähig sind.

Es ist zweckmäßig wenn alle Schritte bei allen Virusfiltrationsmodulen in gleicher Weise durchgeführt werden. Wenn z.B. ein Medium, wie Flüssigkeit oder Luft, zugeführt wird, wird es bei allen Virusfiltrationsmodulen von der gleichen Seite zugeführt. Wenn ein optionaler Zwischenschritt durchgeführt wird, wird dieser bei allen Virusfiltrationsmodulen parallel durchgeführt; oder dieser Zwischenschritt wird bei allen weggelassen.
10

Der Testzeitraum für den Integritätstest zur Feststellung einer Luftblasenkette und währenddessen weiterhin Messung des Volumenstroms der Luft liegt in einem Bereich der mindestens 20 Sekunden beträgt. Ein Zeitraum von 20 s für den Integritätstest wird beispielweise von den Herstellern der Virusfiltrationsmodule generell als ausreichend angesehen. Es kann aber auch länger getestet werden, beispielsweise 500 s oder 400 s, insbesondere 300 s. Dies stellt nur den Zeitraum dar, während dem die
20 Luft in das Filtermodul eingepresst und überprüft wird, ob eine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden auftritt und gleichzeitig der (Gesamt-)Volumenstrom der Luft gemessen wird. Hinzu kommen noch die Vorbereitung und Nachbereitung des Tests, so dass der Integritätstest für ein getestetes Filtermodul bzw. pro parallel getesteter Filtermodul-Charge etwa 10 bis 15 min dauert. Aufgrund von möglichem Keimwachstum ist es zudem zweckmäßig, wenn der zeitliche Abstand zwischen Integritätstest und Virusfiltration 24 h nicht überschreitet, insbesondere weniger als 24h
25 beträgt.

Die Erfindung bezieht sich auch auf eine Filtrationsvorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, umfassend

- 30 - ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben oder mehr Virusfiltrationsmodule, die in Form von Hohl-faser-Filtermodulen vorliegen, jeweils umfassend Hohlfasern mit einem inneren Bereich und Hohlfaser-Zwischenräumen, die jeweils eine Feedseite, eine Retentatseite und eine Filtratseite aufweisen;
- Einrichtungen zum Anbringen und Befestigen von einem oder mehreren Virusfiltrationsmodu-
35 len;
- jeweils eine Leitung auf der Feedseite, eine Leitung auf der Retentatseite und eine Leitung auf der Filtratseite jedes Virusfiltrationsmoduls, für die Zuführung von Flüssigkeit und/oder Luft eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;
- Öffnungs- und Schließeinrichtungen für die jeweiligen Leitungen;
- 40 - einen Anschluss zum Zuführen von Flüssigkeit eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;

- einen Anschluss zum Zuführen von Luft eines gleichbleibenden Drucks in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen;
- eine Detektionsvorrichtung zum automatischen Detektieren einer Luftblasenkette in der Leitung auf der Filtratseite des oder der Virusfiltrationsmodule und
- 5 - eine Messvorrichtung zum Messen des Volumenstroms der Luft durch das oder die Virusfiltrationsmodule.

Die Erläuterungen zum Testverfahren der Erfindung gelten gleichermaßen für die Filtrationsvorrichtung.

- 10 Die Einrichtungen zum Anbringen und Befestigen eines Virusfiltrationsmoduls in einer Filtrationsvorrichtung sind nicht weiter beschränkt und dem Fachmann bekannt.

Wenn mehrere Virusfiltrationsmodule gleichzeitig getestet werden sollen, ist es vorteilhaft, wenn diese jeweils zueinander parallel ausgerichtet sind. Beispielsweise werden die Hohlfasern jedes Filtermoduls
15 insbesondere in vertikaler Richtung verlaufend oder in einer Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Position verlaufend angeordnet. Eine andere Orientierung ist ebenfalls möglich.

Beim gleichzeitigen Testen von mehreren Virusfiltrationsmodulen ist es aus verfahrenstechnischen Gründen zweckmäßig, wenn bei sämtlichen gleichzeitig getesteten Virusfiltrationsmodulen die Flüssigkeit dem Filtermodul jeweils von derselben Seite (Feedseite oder Retentatseite) zugeführt wird.
20

Beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule ist es zudem zweckmäßig, wenn die Luft jeweils über eine jedem Virusfiltrationsmodul zugeordnete Leitung dem Filtermodul jeweils von derselben Seite (Feedseite oder Retentatseite) zugeführt wird, da hierdurch die Virusfiltrationsmodule gleichzeitig, d.h. parallel, getestet werden können und hierdurch Zeit eingespart wird.
25

Beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule können die jeweiligen Leitungen auf der Filtratseite zu einer Leitung zusammengeführt werden, und an der zusammengeführten Leitung kann dann die Detektionsvorrichtung angeordnet sein. Hierdurch ist es ausreichend, wenn eine Detektionsvorrichtung für mehrere Virusfiltrationsmodule eingesetzt wird. Eine aufwändige Messung mit mehreren Detektionsvorrichtungen in jeder der Leitungen auf der Filtratseite wird hierdurch vermieden.
30

Zur Detektion kann zusätzlich eine Zählvorrichtung für die Luftblasen der Luftblasenkette, wie ein Luftblasen-Counter, vorgesehen sein. Zusätzlich kann eine Auswerteeinheit vorgesehen sein. Die Detektionsvorrichtung und Auswerteeinheit sind insbesondere vollständig automatisiert und werden beispielsweise unter Verwendung einer Software betrieben.
35

Gemäß einer Ausführungsform ist die Filtrationsvorrichtung der Erfindung Teil einer Virusfiltrationsanlage.
40

Gemäß einer Ausführungsform ist die Filtrationsvorrichtung dafür ausgelegt, dass ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben oder auch mehr Virusfiltrationsmodule gleichzeitig dem Integritätstest unterzogen

werden können, dann eine Virusfiltration mit diesen durchgeführt werden kann und im Anschluss das oder die Virusfiltrationsmodule ein weiteres Mal dem Integritätstest unterzogen werden können. Insbesondere wird die Virusfiltration mit demselben oder einem geringeren Druck, der im Integritätstest ausgewählt wird, durchgeführt.

5

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen in flüssiger Zellkultur in einem Bioreaktor unter Herstellung eines Produkts, insbesondere Proteins, und Durchführen einer Virusfiltration des erhaltenen Produkts mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen, wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule gemäß der vorliegenden Erfindung vor und/oder nach der Virusfiltration, insbesondere vor und nach der Virusfiltration, durchgeführt wird.

Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf ein Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Proteins, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- 15 Schritt a) Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen, die ein rekombinantes Protein in Zellkultur exprimieren, in einem Bioreaktor;
- Schritt b) Ernten des rekombinanten Proteins;
- Schritt c) Reinigen des rekombinanten Proteins;
- Schritt d) Entfernen von möglicherweise vorhandenen Viren aus dem erhaltenen rekombinanten
- 20 Protein in einer Virusfiltration mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen, wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule gemäß der vorliegenden Erfindung vor und/oder nach der Virusfiltration, insbesondere vor und nach der Virusfiltration durchgeführt wird.

Das Produkt, das erfindungsgemäß einer Virusfiltration unterzogen wird, ist nicht weiter beschränkt. Dieses ist gemäß einer Ausführungsform ein Protein. Das Protein kann beispielweise ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus monoklonalen Antikörpern, polyklonalen Antikörpern, monospezifischen Antikörpern, multispezifischen Antikörpern, einkettigen Antikörpern oder Antikörperfragmenten davon, wie Fv, scFv, Fab, Fab', scFab, F(ab')₂, Fab₂, Fc- und Fc'-Fragmente, schwere und leichte Immunglobulinketten und deren konstante, variable oder hypervariable Region sowie Fv- und Fd-Fragmente, Diabody, Triabody, scFv-Fc, Minibody oder Single-Domain-Antikörper oder eine Mischung davon. Das Protein kann insbesondere aus einem therapeutischen Protein ausgewählt werden, das zur Vorbeugung oder Behandlung einer Krankheit oder Störung eingesetzt wird.

Die Vorteile der vorliegenden Erfindung sind außerordentlich vielschichtig:

35

Die Nachteile des bislang bekannten und eingesetzten Integritätstests werden ausgeräumt. So wird die subjektive, durch zumindest eine Person durchgeführte visuelle Luftblasenkontrolle am Ende des Integritätstests durch ein Detektionsverfahren ersetzt, das vollständig automatisiert ist. Die Detektion einer Luftblasenkette erfolgt vorteilhafterweise auf optischem Weg, beispielweise über einen Streulichtsensor, der automatisch betrieben werden kann.

40

Das Ergebnis in Form zweier definierter Akzeptanzkriterien für den Integritätstest, wonach der Integritätstest bestanden wird, wenn über den gesamten Testzeitraum keine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden festgestellt wird und insbesondere ein Volumenstrom der Luft von höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul vorliegt, kann eindeutig erfasst und reproduzierbarer aufgezeichnet werden. Dies ermöglicht den Einsatz einer Software, mit der eine automatische Detektion und gegebenenfalls auch eine automatische Auswertung des Integritätstests durchgeführt werden kann.

Die Kombination der beiden Kriterien zum Bestehen des Integritätstests ermöglicht es, auch kleinste Defekte in dem oder den Virusfiltrationsmodulen festzustellen.

Die Bestimmung des Volumenstroms der Luft ermöglicht sogar eine quantitative Auswertung der Anzahl der defekten Hohlfasern. Die Erfassung der Luftmenge während der Testphase und der Vergleich mit einem Erwartungswert von 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul ermöglicht es, dass Diffusionseffekte ausgeschlossen werden können.

Insbesondere können die Verfahrensschritte b) bis d) oder auch die Verfahrensschritte a) bis d) zumindest teilweise automatisiert durchgeführt werden. Schritt e) erfolgt in jedem Fall vollständig automatisiert. Auch die Auswertung von Schritt f) wird insbesondere automatisiert durchgeführt.

Durch die Automatisierung wird das Risiko eines menschlichen Fehlers generell ausgeschlossen. Die erhaltenen Testergebnisse sind aufgrund der Datenaufzeichnung jederzeit nachvollziehbar und reproduzierbar und entsprechen somit den aktuellen Anforderungen der Datenintegrität.

Für die automatisierte Testdurchführung mit definierten Parametern, die Erfassung und Auswertung der Ergebnisse sind keine Mitarbeiter mehr erforderlich. Dies umfasst sowohl die Durchführung des Integritätstests und kann sich insbesondere auch auf die automatisierte Auswertung unter Verwendung von geeigneter Software erstrecken.

Der Integritätstest eines Filters erfolgt damit erfindungsgemäß unter Verwendung eines validierbaren Verfahrens, wobei nicht veränderbare Parameter eingesetzt werden können. Die Automatisierung stellt die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit des Verfahrens sicher. Insbesondere durch Verwendung eines Computerprogramms in Form eines Prozessleitsystems (PLS) kann die Verfahrensführung vereinfacht und zuverlässig durchgeführt werden.

Für die Durchführung von Integritätstests an Virusfiltrationsmodulen muss keine gesonderte Testvorrichtung mehr zur Verfügung gestellt werden, in die die Filtermodule für jede Testung ein- und ausgebaut werden müssen. Vielmehr ist es nunmehr möglich, dass der Integritätstest der Virusfiltrationsmodule in einer Filtrationsvorrichtung erfolgt, mit der auch die Virusfiltration durchgeführt werden kann. Hierdurch entfallen zusätzliche Ein- und Ausbauschritte und somit potentielle Quellen für einen Keimeintrag und

mögliche Beschädigungen der Virusfiltrationsmodule. Die Virusfiltrationsmodule können vorteilhafterweise im eingebauten Zustand, innerhalb einer verwendeten Filtrationsvorrichtung, dem/den Integritätstest/s unterzogen werden.

- 5 Die manuelle Handhabung der Virusfiltrationsmodule zwischen den Testungen, die ein hohes Risiko von Beschädigungen mit sich bringt, wird somit vermieden und durch automatisierte Verfahrensweisen ersetzt.

- 10 Es können ein, zwei, drei vier, fünf, sechs, sieben oder auch mehr Virusfiltrationsmodule gleichzeitig und parallel getestet werden. Dies hat den Vorteil, dass der Zeitaufwand pro Testung für ein Filtermodul deutlich reduziert werden kann. Ein zeitsparendes Vorgehen ist insbesondere für ein großindustrielles Verfahren von enormem Vorteil.

- 15 Nur wenn beim gleichzeitigen Testen von mehreren Virusfiltrationsmodulen im Integritätstest (ersten Integritätstest oder Pre-Visual-Leak-Test) ein Defekt festgestellt wird, dann wird insbesondere zunächst eine Einzel-Testung der Virusfiltrationsmodule gemäß der Schritte b) bis e) bzw. f) durchgeführt. Das oder die defekten Virusfiltrationsmodule können dann einfach ausgetauscht werden und das Verfahren kann dann gemäß der Schritte b) bis e) bzw. f) mit dem oder den ausgetauschten oder allen Virusfiltrationsmodulen wiederholt werden. Wenn bereits beim ersten Integritätstest ein Defekt festgestellt wurde, 20 kann es sinnvoll sein, nach Behebung des Defekts durch Austausch des oder der Virusfiltrationsmodule und Durchführen des ersten Integritätstests (Pre-Visual-Leak-Test) mit Erfolg, wenn der zweite Integritätstest nach der Virusfiltration (Post-Visual-Leak-Test) wieder in Einzel-Testung mit den Virusfiltrationsmodulen durchgeführt wird, um das Ergebnis besser verifizieren zu können.

- 25 Zweckmäßigerweise können beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule die jeweiligen Leitungen auf der Filtratseite zu einer Leitung zusammengeführt werden, und an der zusammengeführten Leitung die Detektionsvorrichtung, wie ein Streulichtsensor, angeordnet werden. Hierdurch ist nur eine Detektionsvorrichtung für mehrere Filtermodule erforderlich, was den apparativen Aufwand deutlich reduziert. Dies bedeutet zudem eine signifikante Vereinfachung und Beschleunigung der Detektion und 30 Auswertung des Tests.

- Gemäß einer Ausführungsform ist die Filtrationsvorrichtung der Erfindung Teil einer Virusfiltrationsanlage, so dass sowohl die Durchführung der Integritätstests als auch die Virusfiltration in ein und derselben Filtrationsvorrichtung durchgeführt werden können.

- 35 Die vorliegende Erfindung ermöglicht damit eine vereinfachte und erleichterte Integritätstestung von Virusfiltrationsmodulen. Dies gilt umso mehr, da der Integritätstest mit jedem Virusfiltrationsmodul insbesondere regelmäßig zweifach durchgeführt wird, und zwar einmal vor und einmal nach dem Einsatz des Filtermoduls. Beim gleichzeitigen Einsatz mehrerer Virusfiltrationsmodule zum Testen und zur Virusfiltration werden diese Vorteile noch deutlicher.
- 40

Nachfolgend wird die Offenbarung anhand der beigegeführten Zeichnungen im Einzelnen erläutert und veranschaulicht, ohne die Offenbarung hierauf zu beschränken. Hierbei wird detailliert auf verschiedene Ausführungsformen der Erfindung Bezug genommen, die in den beigegeführten Zeichnungen veranschaulicht sind. Wo immer möglich, werden die gleichen oder ähnliche Bezugszeichen und Symbole durch-

5 weg in den Zeichnungen verwendet, um auf gleiche oder ähnliche Teile zu verweisen. Die verschiedenen in der Zeichnung dargestellten Elemente sind nur repräsentativ und nicht notwendigerweise im Maßstab gezeichnet. Die Zeichnungen sollen nur beispielhaft Ausführungsformen der Offenbarung der Erfindung veranschaulichen, und ein Fachmann im Stand der Technik wird ohne weiteres erkennen, wo die Zeichnungen vereinfacht wurden, um die Schlüsselaspekte der Offenbarung zu veranschaulichen.

10

Die Figuren 1 bis 3c wurden bereits in der Beschreibungseinleitung erläutert.

In Fig. 4 ist eine schematische Schnittansicht eines erfindungsgemäß eingesetzten Virusfiltrationsmoduls in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls 10 dargestellt. Das Hohlfaser-Filtermodul 10 weist eine Feed-

15 seite 55, eine Retentatseite 65 und eine Filtratseite 75 auf sowie jeweils daran angeschlossene Leitungen, d.h. eine Leitung 55a, die an der Feedseite 55 des Hohlfaser-Filtermoduls 10 angeschlossen wird, eine Leitung 65a, die an der Retentatseite 65 des Hohlfaser-Filtermoduls 10 angeschlossen wird und eine Leitung 75a, die an der Filtratseite 75 des Hohlfaser-Filtermoduls 10 angeschlossen wird. Das Hohlfaser-Filtermodul 10 weist ein Bündel 50 aus Hohlfasern auf, die u.v.a. die Hohlfasern 50.1 und

20 50.2 umfassen. Wie aus Fig. 4 zu entnehmen sind die Hohlfasern 50.1, 50.2,... in dem Filtermodul 10 so angeordnet und weisen eine derartige Orientierung auf, dass die Hohlfasern 50.1, 50.2,... in vertikaler Richtung von der Feedseite 55 des Filtermoduls 10 zu der Retentatseite 65 des Filtermoduls 10 verlaufen, wobei die Hohlfasern 50.1, 50.2,... zudem im Wesentlichen zueinander parallel sind.

Die in Fig. 4 gezeigte vertikale Position ist hier nur zur Vereinfachung der Erläuterungen dargestellt. Andere Orientierungen sind möglich, wie beispielweise eine Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Position. Beispielhaft ist in Figur 5 eine Zwischenposition des Virusfiltrationsmoduls 10 dargestellt, die sich zwischen einer vertikalen Achse V und einer horizontalen Achse H befindet. Das Virusfiltrationsmodul 10 liegt in einer (beliebigen) Schräglage vor, die mehr oder weniger stark von der

25 vertikalen Richtung abweicht, so dass die Ausrichtung der Hohlfasern nicht parallel zur Achse V verlaufen. Das Virusfiltrationsmodul 10 ist nicht in exakt aufrechter oder vertikaler Position und befindet sich auch nicht exakt in liegender, d.h. horizontaler Position mit den Hohlfasern parallel zur horizontalen Achse H verlaufend.

Zwischen den Hohlfasern 50.1, 50.2,... befinden sich jeweils Zwischenräume (nicht dargestellt). In Schritt a) des erfindungsgemäßen Testverfahrens wird das Virusfiltrationsmodul 10 daher, wie in Fig. 4 dargestellt, in aufrechter Position mit vertikal verlaufenden Hohlfasern 50.1, 50.2,... in ein Filtrationsvorrichtung eingebaut. Andere Ausrichtungen der Hohlfasern 50.1, 50.2,... sind möglich.

Es wird ein Filtermodul 10 verwendet, das für einen maximalen Druck von bis 98 ± 5 kPa zugelassen ist. Bei Anlegen eines höheren Drucks könnte das Filtermodul 10 zerstört werden. Ein Filtermodul, das für höhere Drücke eingesetzt werden kann, wird erfindungsgemäß nicht verwendet.

40

Vor Durchführen des Schritts a) kann es zweckmäßig sein, wenn eine Sterilisation der Leitungen 55a, 65a und 75a, insbesondere eine Heißdampfsterilisation, durchgeführt wird. Diese wird in der Regel ohne Virusfiltrationsmodul durchgeführt, wobei anstelle des Virusfiltrationsmoduls beispielweise ein Passstück zum Schließen der offenen Strecke in das Filtrationssystem eingesetzt wird. Ein Passstück ist
5 beispielweise ein Leitungs-Zwischenstück. Die Sterilisation (SIP, sterilisation in place) kann beispielweise bei 100 °C oder darüber, insbesondere im Bereich von 100 – 130 °C erfolgen. Dies ist dann sinnvoll, wenn sich an den Integritätstest eine Virusfiltration anschließen und ein steriles Produkt erhalten werden soll. Im Anschluss an die Sterilisation der Leitungen können die Leitungen dann unter Überdruck, beispielweise von etwa 100 kPa gesetzt werden, um den Eintrag von Kontaminationen nach der
10 Sterilisation zu verhindern. Wird ein Überdruck eingesetzt, dann erfolgt vor Durchführung des Integritätstests ein Druckabbau, beispielweise auf einen Druck $P \leq 10$ kPa, in allen Leitungen, wobei im gesamten System ein Druckausgleich erfolgt. Dies dient zum Schutz des Virusfiltrationsmoduls vor Beschädigung.

15 Die Leitungen 55a, 65a und 75a sind beispielsweise jeweils aus Kunststoff oder Metall, insbesondere Edelstahl, aufgebaut. Es kann vorteilhaft sein, wenn sämtliche Leitungen des Virusfiltrationsmoduls 10 aus demselben Material ausgewählt sind; dies ist aber nicht in jedem Fall erforderlich.

20 In Schritt b) des Verfahrens werden das Virusfiltrationsmodul 10 und die angeschlossenen Leitungen 55a, 65a und 75a mit Flüssigkeit 70 eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa in 3 Teilschritten gefüllt. Gegebenenfalls vorhandene weitere Ein- und Ausgänge des Virusfiltrationsmoduls 10, die für den Integritätstest nicht verwendet werden, werden geschlossen. Ein nicht verwendeter Ausgang des Virusfiltrationsmoduls 10 ist in Fig. 4 durch die Leitung 75b an der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 dargestellt, die geschlossen ist. Dies kann beispielweise durch ein Ventil, einen Stopfen, eine
25 entsprechende Klemme oder in anderer Weise erfolgen.

Zunächst werden in Schritt b1) alle an das Virusfiltrationsmodul angeschlossenen Leitungen 55a und 65a mit Flüssigkeit 70, aber ohne das Virusfiltrationsmodul 10 gefüllt. In Schritt b2) wird der innere Bereich der Hohlfasern 50.1, 50.2... des Virusfiltrationsmoduls 10 mit Flüssigkeit 70 gefüllt. Dies geschieht, indem das Ventil 55v der Leitung 55a auf der Feedseite 55 und das Ventil 65v der Leitung 65a auf der Retentatseite 65 geöffnet werden und das Ventil 75v der Leitung 75a auf der Filtratseite 75 geschlossen wird. In Schritt b3) erfolgt dann das Füllen der Zwischenräume der Hohlfasern 50.1, 50.2... des Virusfiltrationsmoduls 10 mit Flüssigkeit 70. Hierbei wird entweder die Leitung 55a auf der Feedseite
35 55 und die Leitung 75a auf der Filtratseite 75 geöffnet und die Leitung 65a auf der Retentatseite 65 geschlossen. Alternativ wird die Leitung 65a auf der Retentatseite 65 und die Leitung 75a auf der Filtratseite 75 geöffnet und die Leitung 55a auf der Feedseite 55 geschlossen werden.

Die verwendete Flüssigkeit 70 ist nicht besonders beschränkt; dies hängt vom späteren Einsatzort und -zweck des Filtermoduls 10 ab. Beispielweise wird eine Flüssigkeit, umfassend Wasser, insbesondere
40 Wasser als Hauptbestandteil, eingesetzt. Dies kann auch eine wasserhaltige Pufferlösung sein. Die

Reinheit des Wassers hängt vom jeweiligen Verwendungszweck ab, insbesondere aus welcher flüssigen Produkt-haltigen Zusammensetzung nachfolgend die Viren entfernt werden sollen.

Das Befüllen mit Flüssigkeit 70 in Schritt b2) und b3) kann jeweils entweder von der Feedseite 55 (in Fig. 4 von unten) über Leitung 55a oder von der Retentatseite 65 (in Fig. 4 von oben) über Leitung 65a erfolgen. Das Füllen mit Flüssigkeit 70 von der Feedseite 55 ist besonders vorteilhaft, da dies in der Regel verfahrenstechnisch einfacher und daher besonders einfach durchführbar ist. Ein weiterer Vorteil bei der Zuführung der Flüssigkeit 70 von unten ist, dass eventuell im Filtermodul 10 vorhandene Luft hierdurch nach oben aus dem Filter herausgedrückt wird, so dass keine Luft im Filter mehr verbleiben kann. Es wird damit gleichzeitig eine vollständige Entlüftung des Filtermoduls 10 erreicht.

Der Ausdruck Zufuhr „von unten“ oder „von oben“ oder entsprechende Formulierungen bedeutet hierbei nicht, dass ein Filtermodul 10 in jedem Fall exakt eine vertikale Position einnehmen muss. Vielmehr kann das Filtermoduls 10 auch eine von der vertikalen Ausrichtung abweichende beliebige Zwischenposition einnehmen, die zwischen einer vertikalen Position (Hohlfasern parallel zu einer vertikalen Achse) und einer horizontalen Position (Hohlfasern parallel zu einer horizontalen Achse) liegt (siehe Fig. 5). Auch bei einem in einem Winkel von der vertikalen Richtung weg geneigten Filtermodul 10, kann eine Zuführung von unten bzw. oben erfolgen.

Der Füllungsgrad des Virusfiltrationsmoduls 10 in Schritt b2) und b3) kann durch Messen des Drucks vor und nach dem Filtermodul, in Fig. 4 beispielweise in den Leitungen 55a und 65a für Schritt b2) und in den Leitungen 55a und 75a für Schritt b3) gemessen und jeweils der Differenz-Drucks bestimmt werden. Bei einer maximalen Druckdifferenz von 98 ± 5 kPa kann man davon ausgehen, dass das Virusfiltrationsmodul gemäß Schritt b2) bzw. b3) gefüllt ist. Alternativ oder zusätzliche kann die zugeführte Menge an Flüssigkeit bestimmt und in Relation zum Totvolumen der Leitungen 55a, 65a und 75a und des Virusfiltrationsmoduls 10 gesetzt werden, wobei die Menge an Flüssigkeit $\geq$ Totvolumen ist. Das Totvolumen in Fig. 4 wäre das Volumen der Leitungen 55a, 65a, 75a und des Filtermoduls 10 ohne Flüssigkeit. Dies kann man in jedem Einzelfall bestimmen oder beim Hersteller erfragen.

Demnach wird in Fig. 4 das Hohlfaser-Filtermodul 10 vollständig mit Flüssigkeit 70 gefüllt, so dass – soweit physikalisch möglich – kein Leerraum im Filtermodul 10 verbleibt. Mit anderen Worten werden alle inneren Bereiche der Hohlfasern (z.B. innerer Bereich 35 der Hohlfaser 50.1a in Fig. 3b) sowie alle Zwischenräume zwischen den Hohlfasern 50.1, 50.2, ... (z.B. Zwischenbereiche 38.1, 38.2... in Fig. 3b) mit Flüssigkeit 70 gefüllt. Eventuell vorhandene Luft wird durch die Flüssigkeit 70 verdrängt, so dass das Filtermodul 10 damit auch entlüftet wird. Das Filtermodul 10 ist somit komplett mit Flüssigkeit 70 gefüllt. Das nahezu vollständige Füllen des Virusfiltrationsmoduls und aller Leitungen erfolgt, indem die Flüssigkeit 70 unter Druck zugesetzt wird; der Druck wird so gewählt, dass dieser maximal 98 ± 5 kPa beträgt. Geringere Druckwerte sind ebenfalls möglich. Je höher der Druck eingestellt wird, je eher lassen sich die Luftblasen einer Luftblasenkette detektieren.

Die 3 Pfeile A, B, C in Fig. 4 geben die jeweilige Fließrichtung bei Befüllung der Flüssigkeit 70 durch das Hohlfaser-Filtermodul 10 für die erfindungsgemäße Verfahrensalternative an, wonach die Flüssigkeit 70 in Schritt b2) und b3) beispielhaft jeweils von der Feedseite 55 zum Filtermodul 10 zugeführt wird. Andere Verfahrensvarianten sind ebenfalls möglich.

5

Das Befüllen mit Flüssigkeit 70 ist zwingend in den beschriebenen 3 Teilschritten erforderlich, da ansonsten keine vollständige Füllung des Filtermoduls 10 erfolgen kann, wie bereits erläutert wurde.

10 Sobald das Hohlfaser-Filtermodul 10 und die Leitungen 55a, 65a und 75a insgesamt mit Flüssigkeit gefüllt sind, wird die Zufuhr von Flüssigkeit 70 beendet und alle Leitungen 55a, 65a, 75a werden geschlossen, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt (Schritt c)). Das Schließen der Leitungen 55a, 65a, 75a erfolgt mittels geeigneter Einrichtungen, die dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt sind. Dies sind beispielweise Ventile 55v, 65v und 75v, die in den jeweiligen Leitungen vorgesehen sind. Andere Öffnungs- und Schließeinrichtungen sind ebenfalls möglich. Hierdurch wird ein vollständig mit
15 Flüssigkeit 70 gefülltes, geschlossenes System erhalten, das nach wie vor unter dem eingesetzten Druck steht.

An Schritt c) kann sich ein optionaler Zwischenschritt anschließen, mit dem der innere Bereich der Hohlfasern 50.1, 50.2... des Virusfiltrationsmoduls 10 und die daran angeschlossene Leitung, in Fig. 4 Leitung 55a, wieder von Flüssigkeit 70 vollständig entleert wird. Dies kann für das Virusfiltrationsmodul 10 eine besonders schonende Vorgehensweise darstellen und das Modul vor Beschädigungen schützen. Auf den nachfolgenden Integritätstest hat dies keine nachteiligen Auswirkungen.

25 Nach Schritt c) oder nach dem optionalen Zwischenschritt, aber vor Durchführen von Schritt d), kann es ein Dichtigkeitstest des kompletten Systems, einschließlich des Virusfiltrationsmoduls, durchgeführt werden, um eine Undichtigkeit am System auszuschließen. Dies dient dazu sicherzustellen, dass keine Luft aus dem System entweicht, wodurch der nachfolgende Integritätstest und dessen Auswertung beeinträchtigt werden könnten. Da jedoch während der Durchführung des Integritätstests, insbesondere während der Schritte d1) oder d2) der Volumenstrom der Luft durch das Filtermodul 10 gemessen wird,
30 kann ein Dichtigkeitstest generell entfallen. Dieser soll hier nur der Vollständigkeit halber beschrieben werden.

Im Dichtigkeitstest wird Luft in das System gepresst. In Fig. 4 kann diese entweder von der Retentatseite 65 oder von der Feedseite 55 des Virusfiltrationsmoduls 10 erfolgen. Der Luftdruck wird beispielweise
35 schrittweise von 0 kPa bis auf 70 kPa erhöht. 70 kPa stellen dann den Vorstabilisierungsdruck dar. Nach Erreichen des Vorstabilisierungsdrucks wird eine Stabilisierungszeit von mindestens 180s eingehalten, in der sich die Luft im System verteilen kann, bevor die Auswertung des Dichtigkeitstests erfolgt. Beträgt der Druckabfall nach der Stabilisierungszeit ≤ 10 kPa, ist der Dichtigkeitstest bestanden. Beträgt der Druckabfall > 10 kPa liegt eine Undichtigkeit im Filtrationssystem vor, die beseitigt werden muss.

40

Anschließend wird dem Virusfiltrationsmodul Luft mit Schritt d1) oder d2) zugeführt. Hierbei wird zwischen 2 Verfahrensalternativen ausgewählt: entweder wird gemäß Schritt d1) oder gemäß Schritt d2) vorgegangen, je nachdem, über welche Leitung die Luft dem Virusfiltrationsmodul 10 zugeführt wird:

5 In der ersten Verfahrensvariante werden in Schritt d1) die Leitung 55a auf der Feedseite 55 und die Leitung 75a auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 geöffnet und die Leitung 65a auf der Retentatseite 65 geschlossen oder diese bleibt geschlossen. Weitere für den Test nicht verwendete Leitungen, hier: Leitung 75b auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10, bleiben nach wie vor geschlossen. Der gewählte Druck von höchstens 98 ± 5 kPa bleibt über die gesamte Durchführung des Integritätstests und damit
10 auch während der Durchführung von Schritt d1) aufrechterhalten. In Schritt d1) wird Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie für den Flüssigkeitsdruck ausgewählt von der Leitung 55a auf der Feedseite 55 in das Virusfiltrationsmodul 10 zugeführt. Hierzu ist beispielweise ein Anschluss (nicht gezeigt) an die Leitung 55a vorgesehen, um Luft in die Leitung 55a einzupressen. Die eingepresste Luft hat einen Druck, der genauso hoch ist wie der Druck der für die Flüssigkeit 70 ausgewählt wurde. Beispielweise wird ein Druck für die Flüssigkeit und die Luft eingestellt, der jeweils 98 ± 5
15 kPa beträgt. Dies hat den Vorteil, dass die Luftblasenkette, sofern diese ausgebildet wird, besonders gut detektierbar ist.

Alternativ werden in der zweiten Verfahrensvariante in Schritt d2) die Leitung 65a auf der Retentatseite
20 65 und die Leitung 75a auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 geöffnet und die Leitung 55a auf der Feedseite 55 geschlossen, sofern dies nicht schon erfolgt ist. Weitere für den Test nicht verwendete Leitungen, hier: Leitung 75b auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10, bleiben nach wie vor geschlossen. Der gewählte Druck von höchstens 98 ± 5 kPa bleibt über die gesamte Durchführung des Integritätstests und damit auch während der Durchführung von Schritt d2) aufrechterhalten. In Schritt d2) wird
25 Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie für den Flüssigkeitsdruck ausgewählt von der Leitung 65a auf der Retentatseite 65 in das Virusfiltrationsmodul 10 zugeführt. Hierzu ist ein Anschluss (nicht gezeigt) an die Leitung 65a vorgesehen, um Luft in die Leitung 65a einzupressen. Die eingepresste Luft hat einen Druck der genauso hoch ist wie der Druck, der für die Flüssigkeit 70 ausgewählt wurde. Beispielweise wird ein Druck für die Flüssigkeit und die Luft eingestellt, der jeweils 98 ± 5
30 kPa beträgt. Dies hat den Vorteil, dass die Luftblasenkette, sofern diese ausgebildet wird, besonders gut detektierbar ist.

Im erfindungsgemäßen Verfahren liegt demnach – anders als bei den meisten Systemen aus dem Stand der Technik – keine Druckdifferenz vor, sondern überall liegt derselbe Druck von maximal 98 ± 5 kPa
35 vor. Ein Transmembrandruck ist überraschenderweise nicht erforderlich. Die Einstellung einer Druckdifferenz ist generell nachteilig, da ein exakter Druckunterschied nicht exakt einstellbar ist, es wird immer eine Schwankungsbreite (vergleichbar mit der Geschwindigkeitseinstellung beim Tempomat) vorliegen. Es wird vermutet, dass die Strömungsmechanik dabei eine Rolle spielt; Adhäsionsvorgänge sind allenfalls nur von untergeordneter Bedeutung. Auch bei geringen Drücken von $10 \pm 0,5$ kPa oder 20 ± 1 kPa
40 kann der Integritätstest durchgeführt werden, da auch in diesem Fall, wie Versuche zeigen, eine durchgehende Luftblasenkette detektiert werden kann.

In den Verfahrensschritten d1) und d2) wird somit Luft in das Filtermodul 10 eingepresst. Diese Luft dient dazu festzustellen, ob die Hohlfasern im Filtermodul 10 intakt sind, d.h. keine Beschädigungen, wie Risse, aufweisen und daher die gewünschte Filterfunktion erfüllen. Bei funktionsfähigem Filtermodul wird die Luft im Inneren der Hohlfasern 50.1, 50.2... zurückgehalten, da die Luft nicht die Hohlfaserwand durchdringen kann. Die einströmende Luft wird daher über den gewählten Filtereingang des Virusfiltrationsmoduls 10 durch die enthaltenen Hohlfasern 50.1, 50.2... zum Filterausgang gedrückt. Der Filtereingang ist in diesem Fall die Seite des Filtermoduls 10, an der die Luft eingebracht wird, der Filterausgang ist die Seite des Filtermoduls 10, an der die Luft eigentlich wieder austreten soll, wenn die Hohlfasern intakt sind.

10

Wenn die Luft von unten über die Leitung 55a in das Virusfiltrationsmodul 10 eingepresst wird, tritt die Luft bei einem intakten Virusfiltrationsmodul 10 bei der Leitung 65a aus. Da ein geschlossenes System vorliegt, verteilt sich die Luft zwischen Leitung 55a, Filtermodul 10 und Leitung 65a. Wenn die Luft von oben über die Leitung 65a in das Virusfiltrationsmodul 10 eingepresst wird, tritt die Luft bei einem intakten Virusfiltrationsmodul 10 bei der Leitung 55a aus. Da ein geschlossenes System vorliegt, verteilt sich auch in diesem Fall die Luft zwischen Leitung 55a, Filtermodul 10 und Leitung 65a. Bei einem nicht funktionsfähigen Filtermodul 10 tritt die Luft durch Beschädigungen in der Hohlfaserwand durch diese hindurch und gelangt so zur Filtratseite 75 und damit in die Leitung 75a des Filtermoduls 10, wo dann eine Luftblasenkette auftritt und in der Leitung 75a detektiert werden kann. Gleichzeitig wird der Volumenstrom der Luft bzw. der maximale Volumenstrom (Vol_{max}) der Luft durch das Filtermodul 10 mit einer Messvorrichtung (nicht gezeigt) gemessen. Der Volumenstrom der Luft darf bei einem funktionsfähigen Filtermodul 10 8 mL/min nicht überschreiten. Man unterscheidet daher folgende Fälle bei Testung von Filtermodul 10:

- Vol_{max} liegt über 8 mL/min + Luftblasenkette $\geq 20s$ oder
- Vol_{max} beträgt höchstens 8 mL/min + Luftblasenkette $\geq 20s$ oder
- Vol_{max} liegt über 8 mL/min + Luftblasenkette $\leq 20s$.

In diesen drei Fällen ist das Filtermodul 10 nicht funktionsfähig und enthält einen Defekt.

- Vol_{max} beträgt höchstens 8 mL/min + Luftblasenkette $\leq 20s$.

In diesem Fall ist das Filtermodul 10 funktionsfähig und enthält keinen Defekt.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass davon ausgegangen wird, dass Vol_{max} höchstens 8 mL/min beträgt + Luftblasenkette $\geq 20s$ ist, nicht auftreten kann. Dies würde bedeuten, dass ein mittlerer bis großer Defekt vorliegen würde (Luftblasenkette $\geq 20s$), der jedoch von der Volumenstrommessung, die kleinste Defekte erkennt, nicht erfasst werden würde. Dieser Fall wird nur angeführt, um alle (theoretisch denkbaren) Prüfvarianten aufzuführen. Eine praktische Bedeutung hat dieser Fall nicht.

Die zweite Verfahrensalternative, wonach die Luft von oben über die Leitung 65a in das Virusfiltrationsmodul 10 eingepresst wird, hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, insbesondere wenn vom höchsten Punkt des Filtermoduls 10 aus Luft in dieses eingeführt wird.

Die Luft, die eingesetzt wird, ist nicht besonders beschränkt. Es versteht sich, dass diese keine Bestandteile enthalten soll, welche das Virusfiltrationsmodul 10 oder den Integritätstest in irgendeiner Weise beeinträchtigen könnten. Insbesondere wird Prozessluft eingesetzt.

5 Gemäß einer Ausführungsform wird die Luft, die in den Verfahrensschritten d1) oder d2) eingesetzt wird, jeweils zunächst durch einen Luftfilter (in Fig. 4 nicht gezeigt, aber in den Figuren 5a und 5b) geführt, bevor diese in das Hohlfaser-Filtermodul 10 gelangen kann, um potentielle Kontaminationen aus der Luft zurückzuhalten, damit diese nicht das Filtermodul 10 verunreinigen. Es wurde festgestellt, dass das Testverfahren nicht durch einen derartigen Luftfilter beeinträchtigt wird.

10

In den Fig. 6a und 6b sind in schematisch vereinfachter Ansicht ein Virusfiltrationsmodul in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls 10 mit angeschlossenen Leitungen sowie die relative Position eines Luftfilters 85 zum Hohlfaser-Filtermodul 10 dargestellt. In Fig. 6a ist eine beispielhafte Ausführungsform veranschaulicht, bei der das Virusfiltrationsmodul 10 insgesamt und dessen Leitungen 55a, 65a und 75a bereits vollständig mit Flüssigkeit gefüllt sind (Schritte b1) b2) und b3)). Die Flüssigkeit 70 wurde im gezeigten Beispielfall jeweils von unten, d.h. durch das Ventil 55v und über die Leitung 55a zum Filtermodul 10 zugeführt. Alternativ könnte die Flüssigkeit 70 auch von oben, d.h. durch das Ventil 65v und über die Leitung 65a zum Filtermodul 10 zugeführt werden. Die Ventile 55v, 65v und 75av in Fig. 6a sind nach dem Befüllen geschlossen worden; die Ventile 75bv und 85v waren bereits vor dem Befüllen geschlossen. Es liegt somit ein in sich geschlossenes System vor.

20

Aus Gründen der Vereinfachung wird in den Figuren das Virusfiltrationsmodul stets in vertikaler Position dargestellt. Dies ist jedoch in der praktischen Durchführung nicht erforderlich. Das Virusfiltrationsmodul kann in beliebiger Ausrichtung in eine Filtrationsvorrichtung eingebaut werden.

25

Die Luft soll im gezeigten Beispielfall nun von unten über die Leitung 55a zugeführt werden. Hierzu wird das Ventil 85v geöffnet, so dass Flüssigkeit 70, die sich in der Leitung 55a befindet, in die Leitung 85a gelangen könnte. Im gezeigten Beispielfall ist der Luftfilter 85 oberhalb des Filtermoduls 10 angeordnet. Dadurch, dass der Luftfilter 85 sich insgesamt über dem Filtermodul 10 befindet, wird in einfacher Weise verhindert, dass die Flüssigkeit 70 aus der Flüssigkeit-führenden Leitung 55a über Leitung 85a zum Luftfilter 85 hochsteigen kann und diesen gegebenenfalls in seiner Funktion beeinträchtigt.

30

Alternativ wäre es bereits ausreichend, wenn die vom Luftfilter abgehende Luft-führende Leitung 85a einen Abschnitt aufweist, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung umfasst. Dann könnte der Luftfilter 85 neben oder unterhalb des Virusfiltrationsmoduls 10 angeordnet sein. Hierdurch würde sichergestellt, dass Flüssigkeit 70 nicht zum Luftfilter 85 hochsteigen und in diesen eindringen kann.

35

In Fig. 6b wird die Luft im gezeigten Beispielfall nun von oben über die Leitung 65a zugeführt. Hierzu wird das Ventil 85v geöffnet, so dass Flüssigkeit 70, die sich in der Leitung 65a befindet, in die Leitung 85a gelangen könnte. Um dies zu verhindern ist in Fig. 6b der Luftfilter 85 in vollem Umfang oberhalb des Filtermoduls 10 angeordnet, so dass die Flüssigkeit 70 aus der Flüssigkeits-führenden Leitung 65a über Leitung 85a nicht zum Luftfilter 85 hochsteigen kann und diesen gegebenenfalls in seiner Funktion

40

beeinträchtigt. Gemäß einer weiteren Ausführungsform könnte die vom Luftfilter abgehende Luft-führende Leitung 85a auch einen Abschnitt aufweisen, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung umfasst. In diesem Fall könnte der Luftfilter 85 auch unterhalb des Virusfiltrationsmoduls 10 angeordnet sein. Hierdurch wird verhindert, dass Flüssigkeit 70 zum Luftfilter 85 hochsteigen und in diesen eindringen kann.

Nach bzw. während Schritt d) und bevor Schritt e) durchgeführt wird, kann gemäß einer Ausführungsform eine bestimmte Zeitspanne abgewartet werden, in der die Luft weiter zugeführt wird und sich die Luft weiter im System verteilen kann. Dies ist die sog. Stabilisierungszeit, die bis zu 600s betragen kann. Diese kann jedoch auch einfach weggelassen werden.

Wie in Fig. 4 schematisch gezeigt, schließt sich an eine der beiden Verfahrensalternativen d1) oder d2), gegebenenfalls nach einer Stabilisierungszeit von bis zu 600s Schritt e) an, d.h. ein automatisches Detektieren einer Luftblasenkette, die an der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 in der Leitung 75a auftreten kann. Schritt e) erfolgt während die Schritt d1) oder Schritt d2) noch durchgeführt werden. Gleichzeitig wird der Volumenstrom der Luft durch das Virusfiltrationsmodul 10 mit einer Messvorrichtung (nicht gezeigt) gemessen.

Das Detektieren eines möglichen Defektes am Virusfiltrationsmodul 10 anhand einer auftretenden Luftblasenkette erfolgt vorteilhafterweise auf optischem Weg. Beispielweise wird ein Streulichtsensor 120 eingesetzt, wie in Fig. 4 schematisch in Form von 2 Rechtecken veranschaulicht. Der Sensor 120 misst die Lichtstreuung (Seitwärtsstreuung) und ist in der Regel aus einer Lichtquelle und einem oder mehreren Detektoren zum Detektieren des Lichts nach Durchgang durch die Leitung 75a und die in der Leitung enthaltene Flüssigkeit, die gegebenenfalls eine Luftblasenkette enthält, aufgebaut. Dabei wird beispielsweise Licht im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge im Bereich von 730 bis 970 nm von einer Lichtquelle des Sensors 120 ausgesendet, tritt durch die mit Flüssigkeit gefüllte Leitung 75a und wird von den in der Flüssigkeit vorliegenden Luftblasen einer Luftblasenkette absorbiert. Das aus der Leitung 75a austretende Licht kann beispielsweise über einen Detektor, wie eine Photozelle, Photodioden oder dergleichen, wieder erfasst und daraus ein Messwert ermittelt werden. Mit dem Streulichtsensor 120 wird daher die veränderte Absorption des Lichts gemessen, wenn eine Luftblasenkette auftritt.

An der Position, wo die Detektion der Luftblasenkette stattfindet, insbesondere am Ort der Detektion oder der Messung ist die Leitung 75a auf der Filtratseite 75 zumindest teilweise transparent ausgeführt. In Fig. 4 ist der Ort der Detektion oder der Messung der Teil der Leitung 75a der sich zwischen den einzelnen Komponenten des Streulichtensors 120 (symbolisiert durch 2 Rechtecke) befindet. Da die Detektion der Luftblasenkette in der gezeigten Ausführungsform auf optischem Weg erfolgt, werden zumindest diejenigen Abschnitte der Leitung 75a auf der Filtratseite 75 transparent gewählt, die sich im Strahlengang des eingesetzten Lichts befinden.

Gemäß einer Ausführungsform wird ein transparentes Rohr oder 2 transparente Abschnitte in Form von 2 Fenstern für die Leitung 75a verwendet, die jeweils in ihren Abmessungen so ausgewählt sind, dass

diese den Strahlengang des ein- und austretenden Lichts im Sensor 120 nicht behindern, so dass das Licht unbeeinträchtigt passieren kann.

Transparente Materialien, die in Frage kommen können, wurden bereits beschrieben. Die Dicke des transparenten Materials richtet sich nach dessen Art und Zusammensetzung. Dieses kann beispielsweise einige mm oder sogar einige cm dick gewählt werden, um dem gewählten Druck standzuhalten.

Wenn 2 transparente Fenster zum Einsatz kommen, so werden beide insbesondere aus demselben Material hergestellt und weisen beide insbesondere dieselbe Stärke (= Dicke) auf.

10

Ein beispielhafter Aufbau für die Streulichtmessung mit einem Streulichtsensor 120 ist in Fig. 7 in vereinfachter Form in einer Teilschnittansicht veranschaulicht. Es ist ein Schnitt durch die mit Flüssigkeit 70 gefüllte Leitung 75a auf der Filtratseite 75 des Virusfiltrationsmoduls 10 dargestellt. Die Flüssigkeit 70 befindet sich in der Leitung 75a unter dem gewählten Druck. Eine Lichtquelle 120.1, beispielsweise eine Wolframlampe, sendet Licht L der gewünschten Wellenlänge aus, die beispielsweise im Bereich von 730 bis 970 nm liegt. In der Leitung 75a sind am Ort der Messung, d.h. im Weg des zu messenden Lichts L auf den beiden gegenüberliegenden Seiten der Leitung 75a jeweils ein transparenter Abschnitt in Form von Fenstern 78.1 und 78.2 angebracht, so dass das von der Lichtquelle 120.1 ausgestrahlte Licht durch das erste Fenster 78.1 in die Flüssigkeits-gefüllte Leitung 75a tritt und dann aus dem zweiten Fenster 78.2 wieder aus der Leitung 75a heraustritt. Das Material der Fenster 78.1, 78.2 ist beispielsweise aus einem Borosilikatglas, wie Pyrex®, aufgebaut oder aus Saphir. Die Fenster 78.1 und 78.2 verschließen die Öffnungen 77.1 und 77.2 der Leitung 75a und decken diese gleichzeitig ab. Zudem sind Dichtungen 79.1, 79.2, 79.3 und 79.4 vorgesehen, um die Leitung 75a abzudichten.

Wandert nun eine Luftblasenkette 130 in der Flüssigkeit 70 der Leitung 75a durch den Strahlengang des Lichts L, so wird das Licht L in entsprechender Weise absorbiert und gestreut (Lichtstrahlen L1, L2 und L3), was mit Hilfe von den beispielhaft gezeigten Detektoren 120.2, 120.3 und 120.4 erfasst wird. Dies sind beispielsweise Photodioden. Die genaue Optik im Strahlengang des Lichts L vor und nach Durchtritt durch die Leitung 75a mit verschiedenen Linsen und dergleichen ist in der Fig. 7 nicht gezeigt und ist dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können im Handel erhältliche Streulichtsensoren, insbesondere bekannte Trübungssensoren, zum Einsatz kommen.

Der Streulichtsensor 120 wird daher am Filterausgang auf der Filtratseite 75 des Virusfiltrationsmoduls 10 angebracht und detektiert eine auftretende Luftblasenkette 130 in der Leitung 75a.

35

Zusätzlich zur Kontrolle, ob eine durchgängige Luftblasenkette auftritt, wird der Volumenstrom der Luft durch das Virusfiltrationsmodul 10 gemessen.

Das Ergebnis des Integritätstest dient dann als Kriterium zur Beurteilung einer später zu erfolgenden Freigabe des Virusfiltrationsmoduls 10 für eine Virusfiltration. Ist das Virusfiltrationsmodul 10 intakt, überschreitet der Volumenstrom der Luft des Virusfiltrationsmoduls 10 die Grenze von 8 mL/min nicht

40

und vom Streulichtsensor 120 wird auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 kein entsprechendes Absorptionssignal für eine Luftblasenkette detektiert. Ist das Virusfiltrationsmodul 10 nicht intakt, überschreitet der Volumenstrom der Luft des Filtermoduls 10 die Grenze von 8 mL/min und gegebenenfalls wird vom Streulichtsensor 120 auf der Filtratseite 75 des Filtermoduls 10 auch noch ein Absorptionssignal für eine Luftblasenkette detektiert.

Die Auswertung der Detektion, insbesondere der Streulichtmessung und Messung des Volumenstroms der Luft, erfolgt in Schritt f) insbesondere ebenfalls automatisiert anhand der Vorgaben für den Integritätstest, dass eine Luftblasenkette über mindestens 20 s vorliegt oder nicht und dass der Volumenstrom der Luft 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul überschreitet oder nicht. Gemäß einer Ausführungsform ist der Streulichtsensor 120 sowie die Messvorrichtung (nicht dargestellt) für den Volumenstrom der Luft in ein internes Prozessleitsystem (PLS) integriert (nicht gezeigt) und meldet innerhalb eines ablaufenden Testprogramms, ob die definierten Akzeptanzkriterien zum Bestehen des Integritätstests eingehalten wurden oder nicht.

Beispielsweise kann das Prozessleitsystem Teil einer verfahrenstechnischen Filtrationsvorrichtung sein, in der die Integritätstests und eine Virusentfernung mit dem Virusfiltrationsmodul 10 durchgeführt werden kann.

In den Fig. 8 und 9 sind jeweils schematische Schnittansichten eines Ausschnitts aus einer Filtrationsvorrichtung 100 gemäß weiterer Ausführungsformen der Erfindung veranschaulicht, in denen jeweils sowohl der Integritätstest als auch eine Virusfiltration durchgeführt werden kann. Zudem können in der Filtrationsvorrichtung 100 mehrere Virusfiltrationsmodule gleichzeitig mit dem erfindungsgemäßen Verfahren getestet werden.

Im Einzelnen ist in Fig. 8 ein Ausschnitt aus einer Filtrationsvorrichtung 100 dargestellt, in der sowohl die Integritätstests mit den Virusfiltrationsmodulen als auch eine Virusfiltration mit diesen durchgeführt werden kann. Es sind 3 Virusfiltrationsmodule, jeweils in Form von Hohlfaser-Filtermodulen 10.1, 10.2 und 10.3 in eingebautem Zustand dargestellt, in denen die Hohlfasern so orientiert sind, dass diese in vertikaler Richtung verlaufen (Schritt a)). Selbstverständlich können auch mehr als die beispielhaft gezeigten 3 Virusfiltrationsmodule vorgesehen werden. Dies hängt von der Art und Größe der Filtrationsvorrichtung und der durchzuführenden Virusfiltration ab.

Die vertikale Orientierung wurde nur zu Vereinfachungszwecken und besseren Erläuterung gewählt. Selbstverständlich kann auch eine andere Position ausgewählt werden, wie eine beliebige Zwischenposition zwischen vertikaler und horizontaler Orientierung (siehe Fig. 5).

Die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 weisen jeweils eine Feedseite 55.1, 55.2 und 55.3, eine Retentatseite, 65.1, 65.2 und 65.3 sowie eine Filtratseite 75.1, 75.2 und 75.3 auf. An jedem Filtermodul 10.1, 10.2 und 10.3 sind jeweils Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a auf der Feedseite, Leitungen auf der

Retentatseite 65.1a, 65.2a und 65.3a und Leitungen auf der Filtratseite 75.1a, 75.2a und 75.3a angeschlossen. Eine weitere auf der Filtratseite an jedem Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2, 10.3 vorliegende Leitung wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

- 5 Das Material der Leitungen ist nicht besonders beschränkt, in Fig. 8 sind die Leitungen aus Edelstahl.

Zur Durchführung des Integritätstests wird eine Flüssigkeit 70, im gezeigten Beispielfall Reinstwasser, insbesondere WFI-Wasser (WFI, Wasser für die Injektion), eingesetzt und die parallel zueinander vorliegenden Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 und sämtliche daran angeschlossene Leitungen mit Reinstwasser wurden bereits mit Flüssigkeit 70 gefüllt (Schritte b1), b2) und b3)). Dies kann analog zu Fig. 4, aber für alle 3 Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 und sämtliche daran angeschlossene Leitungen gleichzeitig durchgeführt werden. Das Wasser 70 kann erfindungsgemäß jeweils entweder von unten durch die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a auf der Feedseite oder von oben durch die Leitung 65.1a, 65.2a und 65.3a auf der Retentatseite erfolgen. Die Begriffe „von oben“ oder „von unten“ sind möglichst breit zu verstehen und können sich beispielweise auch auf eine andere Zwischenposition der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2, 10.3 beziehen, wie für ein Virusfiltrationsmodul in Zusammenhang mit Fig. 5 bereits erläutert. In der in Fig. 8 gezeigten Ausführungsform wird das Wasser 70 jeweils von unten durch das Ventil 55v über die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a zugeführt.

- 20 Aus verfahrenstechnischen Gründen ist es zweckmäßig, wenn bei sämtlichen gleichzeitig getesteten Virusfiltrationsmodulen 10.1, 10.2 und 10.3 das Wasser 70 jeweils von derselben Seite zugeführt wird, in Fig. 8 bei sämtlichen Virusfiltrationsmodulen jeweils von unten. Alternativ könnte das Wasser 70 auch bei sämtlichen Virusfiltrationsmodulen von oben zugeführt werden.

- 25 In jeder der Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a zum Zuführen von Wasser 70 können Einlass-Filter (nicht gezeigt) vorgesehen werden, um mögliche Verunreinigungen des Wassers zu entfernen, bevor diese in das Filtermodul gelangt. Das Wasser 70 wird mit einem Druck von höchstens 98 ± 5 kPa in 3 Teilschritten – wie bereits erläutert - zugeführt, damit sämtliche inneren Bereiche der Hohlfaser, sämtliche Zwischenräume zwischen den Hohlfasern und sämtliche angeschlossene Leitungen am Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2 und 10.3 mit Wasser 70 gefüllt werden. Der Druckbereich wird in einem Bereich ausgewählt, der die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 nicht beeinträchtigt.

- 30 Sobald das Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2 und 10.3 und die jeweiligen Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a; 65.1a, 65.2a und 65.3a sowie 75.1a, 75.2a und 75.3a insgesamt mit Wasser 70 gefüllt sind, wird die Zufuhr von Wasser 70 beendet (Schritt c)) und sämtliche Leitungen werden geschlossen. Hierzu werden die Ventile auf der Feedseite 55.1v, 55.2v, 55.3v, die Ventile auf der Retentatseite 65.1v, 65.2v, 65.3v und die Ventile auf der Filtratseite 75.1v, 75.2v, 75.3v jeweils geschlossen. Es liegt damit ein vollständig mit Wasser 70 gefülltes, geschlossenes System vor, das nach wie vor unter dem eingesetzten Druck von höchstens 98 ± 5 kPa steht.

In einem folgenden optionalen Zwischenschritt kann das Wasser 70 aus dem inneren Bereich jedes Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2 und 10.3 und den zugehörigen Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a vollständig entleert werden. Dies dient zum zusätzlichen Schutz der Module 10.1, 10.2 und 10.3 vor Beschädigung. Dieser Zwischenschritt kann auch weggelassen werden.

5

Es kann sich dann ein Dichtigkeitstest (Druckhaltetest) der Leitungen der Filtrationsvorrichtung 100 und der eingebauten Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 anschließen. Hierzu wird die Luft entweder von unten oder von oben in die Virusfiltrationsmodule eingepresst und die entsprechenden mit Flüssigkeit gefüllten Leitungen an jedem Virusfiltrationsmodul geöffnet. Wird Luft von oben zugeführt, werden am Virusfiltrationsmodul 10.1 die Leitungen 65.1a und 75.1a sowie die analogen Leitungen an den beiden anderen Virusfiltrationsmodulen 10.2 und 10.3 geöffnet. Wird alternativ Luft von unten zugeführt, werden am Virusfiltrationsmodul 10.1 die Leitungen 55.1a und 75.1a sowie die analogen Leitungen an den beiden anderen Virusfiltrationsmodulen 10.2 und 10.3 geöffnet. Die nicht benötigten Ein- und Ausgänge des Systems für Wasser 70 (Ventil 55v) und Luft 80 (Ventil 75v) werden verschlossen. Dann wird Luft entweder von oben oder von unten in die Virusfiltrationsmodule eingepresst. In Fig. 8 würde dies von unten von der Feedseite über die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a in die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 mit demselben Druck wie der Wasserdruck erfolgen, wobei der Luftdruck beispielsweise schrittweise von 0 kPa bis auf einen Vorstabilisierungsdruck von beispielsweise 70 kPa erhöht wird. Nach einer optionalen Stabilisierungszeit von beispielsweise mindestens 180s wird festgestellt, ob der Druckabfall ≤ 10 kPa. Ist dieser > 10 kPa liegt eine Undichtigkeit im Filtrationssystem vor, die beseitigt werden muss. Da jedoch der Volumenstrom der Luft während der Durchführung des Integritätstests, insbesondere während die Schritte d1) oder d2) noch andauern und Schritt e) durchgeführt wird, auch während der Durchführung von Schritt e) gemessen wird, ist der Dichtigkeitstest überflüssig und kann weggelassen werden. Dieser wird hier nur zur Veranschaulichung erläutert.

25

Im folgenden Schritt d) wird Luft in die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2, 10.3 eingepresst; dies geschieht entweder von unten (Schritt d1)), jeweils durch die Leitung auf der Feedseite oder von oben (Schritt d2)), jeweils durch die Leitung auf der Retentatseite jedes Virusfiltrationsmoduls 10.1, 10.2, 10.3. In der in Fig. 8 gezeigten Ausführungsform wird die Luft 80 von unten gemäß Schritt d1) des erfindungsgemäßen Verfahrens eingepresst. Wenn ein Dichtigkeitstest durchgeführt werden sollte, ist es zweckmäßig, wenn dann die Luft von unten eingebracht wird, wie auch in Schritt d) erfolgt.

Im Einzelnen werden gemäß Schritt d1) die Leitungen auf der Feedseite bei jedem Virusfiltrationsmodul und die Leitungen auf der Filtratseite geöffnet und die anderen Leitungen bleiben geschlossen, wobei der Druck (wie in Schritt b) angegeben) aufrecht erhalten bleibt, um Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Wasserdruck von der Leitung auf der Feedseite (von unten) in das Virusfiltrationsmodul zuzuführen. In Fig. 8 werden daher die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a auf der Feedseite 55.1, 55.2 und 55.2 (jeweils am unteren Ende des Virusfiltrationsmoduls 10.1, 10.2, 10.3) und die Leitungen 75.1a, 75.2a und 75.3a auf der Filtratseite 75.1, 75.2 und 75.3 des Filtermoduls 10.1, 10.2 und 10.3 (an der Seitenwand des Filtermoduls 10.1, 10.2 und 10.3) jeweils geöffnet und die Leitung 65.1a, 65.2a und 65.3a auf der Retentatseite 65.1a, 65.2a und 65.3a (am oberen Ende des Filtermoduls

40

10.1, 10.2 und 10.3) bleiben geschlossen. Das Öffnen der Leitungen bewirkt keinen Druckabfall. Vielmehr bleibt der Druck bei dem für das Testverfahren verwendeten Druckwert, der aus dem Bereich von höchstens 98 ± 5 kPa ausgewählt wurde, während des gesamten Testverfahrens konstant aufrecht erhalten.

5

Das Öffnen und Schließen der Leitungen kann mittels dem Fachmann bekannter Einrichtungen erfolgen. In Fig. 8 sind Ventile gezeigt; andere Möglichkeiten sind denkbar.

10 Nach dem Öffnen der Leitungen auf der Feedseite und der Leitungen auf der Filtratseite wird Luft 80 über die Ventil 85v1 und 85v2 in die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a, die sich jeweils auf der Feedseite 55.1, 55.2 und 55.2 der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2, 10.3 befinden, mit einem gleichbleibenden Druck von höchstens 98 ± 5 kPa den jeweiligen Virusfiltrationsmodulen 10.1, 10.2, 10.3 zugeführt. Der Luftdruck wird dabei genauso hoch eingestellt wie der zuvor eingestellte Wasserdruck.

15 In Fig. 8 wird gemäß einer Ausführungsform die Luft 80 zunächst über einen Luftfilter 85 geführt, um Verunreinigungen aus der Luft zu entfernen, damit diese nicht in eines der Filtermodule 10.1, 10.2 und 10.3 gelangen können. Der Luftfilter 85 ist oberhalb der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 angeordnet. Alternativ könnte die vom Luftfilter 85 abgehende Luft-führende Leitung 85a einen Abschnitt aufweisen, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung umfasst, so dass kein Wasser zum Luft-
20 filter 85 hochsteigen kann, selbst wenn der Luftfilter 85 nicht oberhalb der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2, 10.3 angeordnet wäre. Andere Ausführungsformen sind ebenfalls möglich. Dadurch, dass der Luftfilter 85 oder ein Abschnitt der Luft-führenden Leitung sich über den Filtermodulen 10.1, 10.2, 10.3 befindet, wird in einfacher Weise verhindert, dass das Wasser aus der Wasser-führenden Leitung 55a zum Luftfilter 85 hochsteigen kann und diesen gegebenenfalls in seiner Funktion beeinträchtigt.

25

Das Vorsehen eines Luftfilters 85 beeinträchtigt das Verfahren in keiner Weise.

Die Luft 80, die eingesetzt wird, ist nicht besonders beschränkt, insbesondere wird Prozessluft eingesetzt.

30

Während der Durchführung von Schritt d) wird zusätzlich der Gesamt-Volumenstrom der Luft mit einer Messvorrichtung (nicht gezeigt) durch die Filtermodulen 10.1, 10.2, 10.3 gemessen.

35 In Schritt e) des erfindungsgemäßen Verfahrens, der während die Schritt d1) oder d2) noch weitergeführt werden, durchgeführt wird, erfolgt dann ein automatisches Detektieren einer Luftblasenkette, wenn diese auftritt (symbolisiert durch den gestrichelten Pfeil 80, oben links in Figur 7). Zudem wird der Volumenstrom in den Schritten d1) oder d2) gemessen und damit auch in Schritt e), da Schritt e) durchgeführt wird, während die Schritt d1) oder d2) weitergeführt werden. Das Detektieren einer auftretenden Luftblasenkette erfolgt in Fig. 8 mit Hilfe eines Streulichtsensors 120, der die Absorption misst. Gleich-
40 zeitig wird der Gesamt-Volumenstrom in den Schritten d1) oder d2) und dem gleichzeitig erfolgenden Schritt e) insbesondere automatisch erfasst.

Wenn die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 intakt sind, d.h. keine Beschädigungen, wie Risse, aufweisen und daher die gewünschte Filterfunktion erfüllen, bleibt die Luft 80 in den Hohlfasern, da die Luft 80 die Poren der Hohlfaserwand nicht durchdringen kann. Eine Luftblasenkette wird durch den Streulichtsensor 120 in der zu einer Leitung zusammengeführten Leitung 75a auf der Filtratseite 75.1, 75.2, 75.3 nicht detektiert. Der Volumenstrom der Luft 80 beträgt höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2 und 10.3.

Wenn eines oder mehrere der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 nicht intakt sind, d.h. Beschädigungen, wie Risse, vorliegen und daher die gewünschte Filterfunktion nicht erfüllen wird, tritt die Luft 80 durch die Beschädigungen in der Hohlfaserwand hindurch und gelangt so zur Filtratseite 75.1, 75.2 und 75.3 des Filtermoduls 10.1, 10.2 und 10.3, wo dann in der jeweiligen Leitung 75.1a, 75.2a oder 75.3a eine Luftblasenkette auftritt. Gleichzeitig liegt der gemessene Volumenstrom der Luft 80 über 8 mL/min für zumindest eines der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3. Wenn nur eine sehr kleine Beschädigung vorliegt, wird in der Regel keine Luftblasenkette festgestellt, aber der gemessene Volumenstrom der Luft 80 liegt dann über 8 mL/min für zumindest eines der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 und zeigt einen Defekt an.

Die Leitungen 75.1a, 75.2a oder 75.3a auf der Filtratseite 75.1, 75.2, 75.3 werden gemäß der gezeigten Ausführungsform zu einer Leitung 75a zusammengeführt, an der die Detektion auf optischem Weg, insbesondere durch einen Streulichtsensor 120, durchgeführt wird. Auch für die Messung des (Gesamt-) Volumenstroms der Luft kann nur eine Messvorrichtung (nicht gezeigt) für sämtliche Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 vorliegen. Hierdurch sind nur eine Detektionsvorrichtung und nur eine Messvorrichtung für den Gesamt-Volumenstrom der Luft erforderlich, was die Detektion und Auswertung des Tests deutlich vereinfacht und beschleunigt. Wenn eines oder mehrere der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 nicht intakt sind, wird im Sensor 120 dann eine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden detektiert und der gemessene Volumenstrom der Luft 80 liegt über 8 mL/min für zumindest eines der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3.

Gemäß der veranschaulichten Ausführungsform wird der Streulichtsensor 120 hier an einem von unten nach oben verlaufenden Teil der Leitung 75a angeordnet, so dass eine Luftblasenkette in der Leitung, während diese aufsteigen, besonders gut und vollständig detektiert werden kann.

Auch wenn ein Virusfiltrationsmodul 10.1, 10.2 und 10.3 völlig intakt ist, konnte in Versuchen dennoch ein minimaler Verlust an eingepresster Luft 80 (sog. Schleichmenge) nach Passage durch das Filtrationsmodul 10.1, 10.2, 10.3 beobachtet werden. Dies spielt aber für die Durchführung des Integritätstests keine Rolle.

Nach Durchgang durch die Filtermodule 10.1, 10.2 und 10.3 kann die Luft 80 entsorgt und beispielsweise in einem Abfallsammel-Behälter (nicht gezeigt) aufgefangen werden.

In der veranschaulichten Ausführungsform von Fig. 8 sind 2 Saphirglasfenster 78.1 und 78.2 für die Messung auf optischem Weg eingebaut, die im Strahlengang des Sensors 120 in der Leitung 75a angeordnet sind.

- 5 Zweckmäßiger Weise kann am Filterausgang in den Leitungen 75.1a, 75.2a und 75.3a auf der Filtratseite 75.1, 75.2 und 75.3 zusätzlich jeweils ein Auslass-Filter vorgesehen werden (nicht gezeigt), der potentielle Verunreinigungen entfernt, damit der Streulichtsensor 120 nicht Absorptionssignale von unerwünschten Bestandteilen erfasst und die Messung beeinträchtigt wird.
- 10 Die Detektion (Schritt e)) durch den Streulichtsensor 120, die Messung des Volumenstroms der Luft und auch die Auswertung (Schritt f)) erfolgen insbesondere völlig automatisiert, beispielsweise unter Verwendung eines Computerprogramms in Form eines Prozessleitsystems (PLS) (nicht gezeigt), in das der Streulichtsensor 120 integriert vorliegt. Das Prozessleitsystem ist in Fig. 8 ein Teil einer verfahrenstechnischen Filtrationsvorrichtung, in der eine Virusentfernung durchgeführt werden kann. In der im Aus-
- 15 schnitt gezeigten Filtrationsvorrichtung werden daher die beiden Integritätstests und die Virusfiltration durchgeführt: Ein Integritätstest (Pre-Visual-Leak-Test) der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 erfolgt vor der Virusfiltration und ein Integritätstest (Post-Visual-Leak-Test) der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 erfolgt nach der Virusfiltration, ohne dass es notwendig ist, die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 für die Tests jeweils ein- und auszubauen. Die Funktionstestung der Filtration und
- 20 die eigentliche Filtration finden daher für die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 in der gezeigten Filtrationsvorrichtung statt. Das Risiko potentieller Beschädigungen oder der Kontamination der Module wird hierdurch deutlich reduziert.

Die in Fig. 8 veranschaulichte Ausführungsform hat den Vorteil, dass der Zeitaufwand pro Testung für jedes Filtermodul deutlich reduziert werden kann. Es können gleichzeitig mehrere Filtermodule getestet werden, wobei insbesondere bei einem automatisierten Testverfahren eine deutliche Zeitersparnis resultiert. Dies kann insbesondere bei großindustriellem Einsatz von großer Bedeutung sein.

Wenn beim gleichzeitigen Testen der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 ein Defekt festgestellt wird, erfolgt eine Einzel-Testung der Virusfiltrationsmodule. Hierfür werden die Verfahrensschritte nur an einem Virusfiltrationsmodul, z.B. Virusfiltrationsmodul 10.1, durchgeführt und die Leitungen für die anderen Virusfiltrationsmodule, z.B. 10.2 und 10.3 geschlossen gehalten. Wird das defekte Virusfiltrationsmodul identifiziert, wird dieses ausgetauscht, und das Verfahren gemäß der Schritte b) bis e) mit allen Virusfiltrationsmodulen wiederholt.

35 In Fig. 9 ist eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung veranschaulicht. Sofern dieselben Erläuterungen wie für die Fig. 8 gelten, wird auf eine entsprechende Wiederholung verzichtet. Insbesondere wird - wie in Figur 7 - das Wasser 70 von unten (von der Feedseite 55.1, 55.2 und 55.3 der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3) zugeführt. Im Unterschied zu Fig. 8 wird jedoch in Fig. 9 die

40 Luft 80 nicht von unten, sondern von oben (von der Retentatseite 65.1, 65.2 und 65.3 der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3) zugeführt. Die Begriffe „von unten“ oder „von oben“ sind dabei möglichst breit auszulegen, wie bereits im Einzelnen erläutert wurde.

Im Einzelnen wird in der in Fig. 9 veranschaulichten Ausführungsform nach Durchführung der Schritte a), b), c) und gegebenenfalls dem optional durchgeführten Zwischenschritt und einem Dichtigkeitstest, die wie bei Fig. 8 beispielhaft erläutert erfolgen, der Schritt d2) durchgeführt. In Schritt d2) werden bei
5 jedem Virusfiltrationsmodul die Leitungen auf der Retentatseite und die Leitungen auf der Filtratseite geöffnet und die Leitungen auf der Feedseite geschlossen, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Wasserdruck von den Leitungen auf der Retentatseite (von oben) in das Virusfiltrationsmodul zuzuführen. Im Einzelnen werden in Fig. 9 daher die Leitungen 65.1a, 65.2a und 65.3a auf der Retentatseite 65.1, 65.2 und 65.3 (am oberen Ende
10 der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3) und die Leitungen 75.1a, 75.2a und 75.3a auf der Filtratseite 75.1, 75.2 und 75.3 der jeweiligen Filtermodule 10.1, 10.2 und 10.3 geöffnet und die Leitungen 55.1a, 55.2a und 55.3a auf der Feedseite 55.1, 55.2 und 55.3 (am unteren Ende der Filtermodule 10.1, 10.2 und 10.3) bleiben geschlossen.

15 Das Öffnen der Leitungen bewirkt keinen Druckabfall. Vielmehr bleibt der Druck bei dem für das Testverfahren verwendeten Druckwert, der aus dem Bereich von höchstens 98 ± 5 kPa ausgewählt wurde, während des gesamten Testverfahrens konstant aufrechterhalten.

Das Öffnen und Schließen der Leitungen kann mittels dem Fachmann bekannter Einrichtung erfolgen.
20 In Fig. 9 sind Ventile gezeigt; andere Möglichkeiten sind denkbar.

Nach dem Öffnen der Leitungen auf der Retentatseite und der Leitungen auf der Filtratseite wird Luft
80 über die Ventile 85v1 und 85v2 in die Leitungen 65.1a, 65.2a und 65.3a, die sich jeweils auf der Retentatseite 65.1, 65.2 und 65.2 der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2, 10.3 befinden, mit einem gleich-
25 bleibenden Druck von höchstens 98 ± 5 kPa den jeweiligen Virusfiltrationsmodulen 10.1, 10.2, 10.3 zugeführt. Der Luftdruck wird dabei genauso hoch eingestellt wie der zuvor eingestellte Wasserdruck.

In Fig. 9 wird gemäß einer Ausführungsform - wie in Figur 7 - die Luft 80 zunächst über einen Luftfilter
85 geführt, um Verunreinigungen aus der Luft zu entfernen, damit diese nicht in eines die Filtermodule
30 10.1, 10.2 und 10.3 gelangen können. Der Luftfilter 85 ist oberhalb der Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 angeordnet.

Der Volumenstrom der Luft 80 durch die Virusfiltrationsmodule 10.1, 10.2 und 10.3 wird während Schritt
d2) gemessen.

35 In Schritt e) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt dann ein automatisches Detektieren einer Luftblasenkette, wenn diese auftritt (symbolisiert durch den gestrichelten Pfeil 80, oben links in Figur 8). Das Detektieren erfolgt in Fig. 9 mit Hilfe eines Streulichtsensors 120, der die Absorption misst. Weitere Details sind bei Fig. 8 erläutert. Schritt e) findet insbesondere statt, während Schritt d2) weiter durchgeführt wird, so dass gleichzeitig mit der automatischen Detektion der Luftblasenkette zusätzlich der Vo-
40 lumenstrom der Luft 80, wie bereits bei Fig. 8 erläutert, gemessen wird.

Die vorliegende Offenbarung stellt damit erstmals ein teil- oder vollautomatisiertes Verfahren bzw. eine entsprechende Filtrationsvorrichtung für einen Integritätstest zur Verfügung, mit dem der Test zuverlässig, reproduzierbar und in einfacher Weise durchgeführt werden kann.

- 5 Nachfolgend wird das Verfahren der Offenbarung anhand von Beispielen weiter veranschaulicht, ohne die Offenbarung hierauf zu beschränken.

Ausführungsbeispiele

- Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird in den Beispielen im Einzelnen anhand verschiedener Ausführungsformen erläutert.
- 10

Beispiel 1:

Visual-Leak-Test (VLT) für ein Virusfiltrationsmodul

1. Vorbereitung der Filtrationseinheit und der Filtermodule:
- 15 a. Es wurden zunächst die benötigten Medienverbindungen an der Filtrationseinheit hergestellt. Dies waren z.B. alle Schlauchverbindungen für die benötigten Flüssigkeitszuführungen und -ableitungen. Dies umfasste auch die Zuführung von Prozessluft und Bereitstellung von Elektrizität, z.B. für Messgeräte, Sensoren und dergleichen zum Betrieb der Filtrationseinheit. Die verwendeten Flüssigkeiten können beispielweise Wasser oder eine Pufferlösung, umfassend Wasser, sein. Die verwendete
- 20 Flüssigkeit war in Beispiel 1 eine wässrige Essigsäure/Acetat-Pufferlösung
- b. Alle Leitungen und Leitungsverbindungen wurden zunächst einer Heißdampfsterilisation mit bis zu 130 °C unterzogen, da im Anschluss an den Visual-Leak-Test eine Virusfiltration durchgeführt werden soll. Hierzu wurde anstelle eines Virusfiltrationsmoduls ein Passstück zum Schließen der offenen
- 25 Strecke in die Filtrationsvorrichtung eingesetzt. Dann wurde das Leitungssystem unter Überdruck von etwa 100 kPa gesetzt, um den Eintrag von Kontaminationen zu verhindern. Schließlich fand ein Druckabbau auf einen Druck $P \leq 10$ kPa statt, wobei im gesamten System ein Druckausgleich erfolgte. An allen Stellen im System, welche einen Einfluss auf das Filtermodule haben, war der Druck nach Abschluss dieses Vorgangs daher $P \leq 10$ kPa. Dies erfolgte zum Schutz des Virusfiltrationsmoduls vor
- 30 Beschädigung.
- c. Es erfolgte der Einbau des Filtermoduls in die Filtrationseinheit, wobei das Filtermodul so eingebaut wurde, dass die Hohlfasern in vertikaler Richtung verliefen (die Retentatseite des Filtermoduls lag oben, die Feedseite lag unten, wie in Fig. 3a gezeigt). Die Anzahl der Filtermodule ist je nach Bedarf
- 35 flexibel. Im vorliegenden Beispiel 1 wurde ein Virusfiltrationsmodul eingebaut, das von der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 war.
2. Füllen der Filtrationseinheit inklusive des zuvor eingebauten Filtermoduls:
- a. Es erfolgte zunächst mittels Abarbeitung eines internen Prozessleitsystem-(PLS)-Programms
- 40 ein Füllen der Leitungen in der Filtrationseinheit ohne das eingebaute Filtermodul. Hierzu wurden die entsprechenden Ventile am Filtermodul geschlossen. Dies verhindert eine mögliche Beschädigung der

Module. Der ausgewählte Druck lag bei $\leq 98 \pm 5$ kPa. Es wurde dann überprüft, dass in der ausfließenden Flüssigkeit keine Luftblasen mehr enthalten waren, da dann das Leitungssystem komplett gefüllt war. Dies kann visuell von einem Mitarbeiter oder mit einem Sensor erfolgen. Im vorliegenden Beispiel 1 wurde dies visuell vorgenommen.

5

b. Es wurde mit dem Füllen des Filtermoduls begonnen, wobei zunächst nur der innere Bereich der Hohlfasern, d.h. die „Hohlfaserinnerseite“, von der Feedseite (von unten) gefüllt wurde. Dies entspricht in Fig. 1 der Zufuhr von Flüssigkeit beginnend von A zu B. Gemäß Fig. 3a wurde daher Flüssigkeit über den Eingang bei 55 des Filtermoduls zum Ausgang bei 65 geführt. Die Ausgänge bei 75o + 75u waren dabei mit Ventilen jeweils verschlossen. Ziel war die komplette Füllung der „Hohlfaserinnerseite“. Als Parameter zur Überprüfung der kompletten Füllung wurde der Differenz-Druck über das Filtermodul bei $98 \text{ kPa} \pm 5 \text{ kPa}$ bestimmt. Der Differenz-Druck wurde durch zwei Druckmessgeräte, eines vor und eines nach dem Filtermodul ermittelt, wobei die Differenz beider Drücke gemessen wurde. Wenn der Druck vor und nach dem Filtermodul etwa gleich groß ist, lag eine komplette Füllung vor. Als weiterer Parameter diente das Erreichen des Totvolumens. Als Totvolumen wird das Volumen des gesamten Leitungssystems inklusive aller verwendeten Filtermodule (hier: ein Filtermodul) angesehen. Dies hängt von der jeweiligen Anlage, der Art und Anzahl der Filtermodule ab und kann ohne weiteres vom Fachmann in jedem Einzelfall ermittelt werden oder beim Hersteller erfragt werden. Das verwendete 4 m^2 -Filtermodul hatte ein Totvolumen gemäß Herstellerangaben von 1.900 mL.

20

c. Es wurde dann mit dem Füllen von Flüssigkeit in das Filtermodul und zwar den Zwischenräume zwischen den Hohlfasern von der Feedseite (von unten) begonnen. Dies entspricht in Fig. 1 von A durch das Filtermodul hindurch zu C. Gemäß Fig. 3a wurde daher Flüssigkeit vom Eingang bei 55 des Filtermoduls zum Ausgang bei 75o des Filtermoduls geleitet. Der Ausgang bei 65 (und 75u) blieb dabei verschlossen. Ziel war das gesamte Leitungssystem und das Filtermodul so vollständig wie möglich mit Flüssigkeit zu füllen. Als Parameter zur Überprüfung der kompletten Füllung der Zwischenräume des Filtermoduls wurde wieder der Differenz-Druck über das Filtermodule bei $98 \text{ kPa} \pm 5 \text{ kPa}$ eingesetzt sowie das Erreichen des Totvolumens.

25

30 3. Optionales Entleeren des inneren Bereichs des Filtermoduls:

Hierfür wurde die Flüssigkeit im inneren Bereich der Hohlfasern wieder entfernt. Dazu wurde mittels PLS- Programm wie in Fig. 6b dargestellt, das Ventil 55v geöffnet, so dass die Pufferlösung über Leitung 55a aus dem Filtermodul ausströmen konnte, bis sich der inneren Bereich der Hohlfasern und auch die angeschlossene Leitung 55a vollständig entleert hatte. Zusätzlich wurde gemäß Fig. 6b der Eingang bei Leitung 65a geöffnet und das Filtermodul über den Weg 85a durch Öffnen des Ventils 85v über den Luftfilter 85 belüftet. Als Parameter dient, dass am Ausgang der Filtrationseinheit keine Flüssigkeit mehr austritt. Dies kann durch geschulte Mitarbeiter in visueller Prüfung oder über einen Sensor mit Hilfe des PLS-Programms erfolgen. In diesem Beispiel wurde dies visuell durchgeführt.

35

40 Dieser optionale Schritt ist nicht in jedem Fall erforderlich. Dieser Schritt hat den Vorteil, dass das innere Entleeren des Virusfiltrationsmoduls eine besonders schonende Vorgehensweise für den nachfolgenden Visual-Leak-Test darstellt. Wird der innere Bereich der Hohlfasern mit Flüssigkeit gefüllt und dann

für den Visual-Leak-Test auch noch mit Gas beaufschlagt, könnte hierdurch ein zusätzliches Aufblähen der Hohlfasern erfolgen, wodurch sich die Beanspruchung des Filtermoduls noch erhöht.

4. Visual-Leak-Test (VLT):

- 5 a. Dichtigkeitstest des Filtrationssystems: Vor dem Start des Visual-Leak-Tests kann zunächst ein Dichtigkeitstest vom Filtrationssystem und dem eingebauten Filtermodul erfolgen, um eine Undichtigkeit am System, z.B. durch eine unsachgemäß eingesetzte Dichtung, auszuschließen. Dies ist aufgrund der Messung des Volumenstroms der Prozessluft zwar nicht erforderlich, soll aber aus Gründen der Vollständigkeit hier beschrieben werden, um die Verfahrensweise anhand eines Beispiels aufzuzeigen. Der
- 10 Dichtigkeitstest wurde mittels PLS-Programms durchgeführt. Ein PLS-Programm ist zweckmäßig, da zusätzlich zu einer durchgehenden Luftblasenkette mit der Streulichtmessung auch der Gesamt-Volumenstrom an Prozessluft über das Filtrationssystem während der Durchführung des Visual-Leak-Tests zuverlässig gemessen werden kann. Der Dichtigkeitstest (auch bezeichnet als Druckhaltetest) dient dazu sicherzustellen, dass keine Luft aus dem System entweicht, wodurch der nachfolgende Integritätstest und dessen Auswertung beeinträchtigt werden könnte.
- 15

Gemäß dem PLS-Programm Teil 1 wurden daher analog zu Fig. 9, aber nur für ein Virusfiltrationsmodul (Modul 10.1), die Ventile 85.1v, 85.2v, 65.1v und 75.1v geöffnet. Ventil 55.1v blieb geschlossen, da die Luft von der Retentatseite (von oben) eingepresst werden soll. Die nicht benötigten Ein- und Ausgänge

20 bei den Ventilen 55v und 75v des Systems wurden verschlossen. Ein in Fig. 9 nicht gezeigter weiterer Ausgang am Filtermodul (siehe Fig.3a: Ausgang bei 75u) wurde ebenfalls am Filtermodul verschlossen. Die Prozessluft wurde im vorliegenden Beispiel daher von der Retentatseite (von oben) dem Virusfiltrationsmodul zugeführt. Es erfolgte ein schrittweiser Druckaufbau mittels kontrolliertem Druckanstieg (sog. fixe Rampe), der unter Verwendung von Prozessluft bis zum Erreichen des Testdruckes (auch als

25 Vorstabilisierungsdruck bezeichnet) erzielt wurde. Der Druck im System wurde in diesem Beispiel, beginnend bei 0 kPa, auf 70 kPa erhöht. Der Vorstabilisierungsdruck betrug somit 70 kPa. Es wurde eine Stabilisierungszeit von 180s gewählt. Die Stabilisierungszeit war die Zeit, in der sich die Prozessluft im System verteilen konnte, bevor die Auswertung des Dichtigkeitstests erfolgte. Der Dichtigkeitstest gilt als bestanden, wenn der Druckabfall nach der Stabilisierungszeit ≤ 10 kPa, insbesondere ≤ 5 kPa beträgt.

30

Nach dem optional durchgeführten Dichtigkeitstest erfolgte dessen Auswertung im PLS-Programm, ob der Druckabfall in diesem Zeitraum (≤ 10 kPa) eingehalten wurde oder nicht:

- Druckabfall: ≤ 10 kPa:
- 35 Wenn der Druckabfall unterhalb des erlaubten max. ΔP liegt, muss davon ausgegangen werden, dass keine Undichtigkeit im Filtrationssystem vorliegt. In diesem Fall läuft das PLS-Programm gemäß Punkt 4b. weiter.
- Druckabfall > 10 kPa
- 40 Wenn der Druckabfall oberhalb des erlaubten max. ΔP liegt, muss davon ausgegangen werden, dass eine Undichtigkeit im System vorlag. In diesem Fall wird das PLS Programm beendet und man sucht

und beseitigt die Undichtigkeit im Filtrationssystem und startet mittels Wiederholung vom PLS-Programm wieder bei Punkt 4a.

Im vorliegenden Beispiel 1 war der Druckabfall ≤ 10 kPa, der Dichtigkeitstest des Filtrationssystems galt daher als bestanden. Der Visual-Leak-Test gemäß Punkt 4b. konnte durchgeführt werden.

- b. Durchführung des Visual-Leak-Tests: Gemäß dem PLS-Programm Teil 2 wurde analog zu Fig. 9, jedoch unter Verwendung von nur einem Filtrationsmodul (hier: Modul 10.1), zusätzlich zu den bereits geöffneten Ventilen 85.1v, 85.2v, 65.1v, 75.1v noch der Ausgang bei Ventil 75v vom Filtrationssystem geöffnet. Die nicht benötigten Ein- und Ausgänge (hier: bei Ventil 55v) im Filtrationssystem und Ventil 55.1v beim Filtermodul wurden verschlossen. Ein in Fig. 9 aus Übersichtlichkeitsgründen nicht gezeigter Filtermodulaustrag (siehe z.B. in Fig.3a der Ausgang bei 75u) wurde ebenfalls geschlossen. Die Prozessluft wurde hier von der Retentatseite (von oben) dem Virusfiltrationsmodul zugeführt. Der vorliegende Druck wurde mit Prozessluft weiter erhöht (sog. Weiterführung der Rampe) bis der finale Testdruck von 98 ± 5 kPa erreicht wurde. Nach Ablauf einer Stabilisierungszeit erfolgte während des Testzeitraums eine kontinuierliche Auswertung, wobei
- die Detektion von einer sichtbaren Luftblasenkette durchgeführt wurde und
 - der Volumenstrom an Prozessluft, welcher in das System einströmte, gemessen wurde.

Die Parameter für das PLS-Programm Teil 2 waren wie folgt:
Die Stabilisierungszeit betrug 600s: Es handelte sich um die Zeit, in der sich die Prozessluft weiter im System verteilen konnte, bevor der Start der Auswertung im PLS-Programm erfolgte. Der Start der Auswertung entsprach dem Ende des Erreichens des Testdrucks.

Der Testdruck betrug 98 ± 5 kPa: dies war der Druck, mit dem das Filtrationssystem während des Testzeitraumes mit Prozessluft beaufschlagt war.

Der Testzeitraum betrug 300s: Dies war der Zeitraum, in dem der Testdruck konstant anlag und die kontinuierliche Kontrolle auf Vorhandensein von Prozessluft am Streulichtsensor (siehe Fig. 7) detektiert wurde. Zusätzlich wurde ebenso die Menge an Prozessluft, genauer gesagt der Volumenstrom der Prozessluft, welche in das System floss, kontinuierlich vom PLS erfasst.

Der gemessene maximal erlaubte Volumenstrom Vol_{max} der Luft kann bis zu 8 mL/min / Filtermodul betragen: Dies stellt den maximal erlaubten Volumenstrom von Luft während des Testzeitraums dar. Es handelt sich um einen Erwartungswert für den maximalen Volumenstrom von Luft für ein intaktes Filtermodul. Der Volumenstrom der Luft liegt erfahrungsgemäß zwischen 0,8 – 8 mL/min / Filtermodul. Man muss beachten, dass sich bei Testung mehrerer Filtermodulen die Volumenströme addieren. Zum Beispiel beträgt der maximal erlaubte Volumenstrom Vol_{max} der Luft bei 7 Filtermodulen $= 7 * 8 \text{ mL/min} \leq 56 \text{ mL/min}$. Wenn in dem getesteten Filtrationsmodul nur 1 Hohlfaser defekt ist, wird ein Volumenstrom der Luft $>150 \text{ mL/min}$ gemessen.

Nach dem Ablauf des Visual-Leak-Tests erfolgte die Auswertung mit einem Computerprogramm in Form eines PLS, ob der Detektor der Streulichtmessung in Zusammenarbeit mit dem PLS-Programm eine durchgehende Luftblasenkette ≥ 20 s während des gesamten Testzeitraum ergab. Zusätzlich wurde überprüft, ob der maximal erlaubte Volumenstrom Vol_{max} der Luft während des gesamten Testzeitraums eingehalten wurde. Kurzzeitig auftretende Luftblasen sind dabei zu vernachlässigen, solange sie nicht als Luftblasenkette von ≥ 20 s auftreten.

Man unterscheidet daher folgende 3 Fälle bei Testung von 1 Virusfiltrationsmodul:

Fall 4.b.1:

- Vol_{max} liegt über 8 mL/min + Luftblasenkette ≥ 20 s oder
- Vol_{max} liegt bei höchstens 8 mL/min + Luftblasenkette ≥ 20 s oder
- Vol_{max} liegt über 8 mL/min + Luftblasenkette ≤ 20 s.

Anmerkung: Es wird davon ausgegangen, dass der Fall Vol_{max} liegt bei höchstens 8 mL/min + Luftblasenkette ≥ 20 s nicht auftreten kann. Dies würde bedeuten, dass ein mittlerer bis großer Defekt vorliegen würde (Luftblasenkette ≥ 20 s), der jedoch von der Volumenstrommessung, die kleinste Defekte erkennt, nicht erfasst werden würde. Sicherheitshalber werden beim Testen jedoch stets alle (theoretisch denkbaren) Varianten überprüft. Eine praktische Bedeutung hat dieser Fall nicht.

Fall 4.b.2:

- Vol_{max} liegt bei höchstens 8 mL/min + Luftblasenkette ≤ 20 s.

Für Fall 4.b.1 gilt in allen 3 Fällen: Es muss von einem defekten Filtermodul ausgegangen werden. In diesem Fall geht das Verfahren weiter mit Punkt 5.a.

Für Fall 4.b.2 gilt: Es liegt kein Defekt des Filtermoduls vor. In diesem Fall geht das Verfahren weiter mit Punkt 5.b.

Im vorliegenden Beispiel 1 wurde beim getesteten Virusfiltrationsmodul ein Vol_{max} unter 8 mL/min gemessen und keine Luftblasenkette festgestellt. Das getestete Filtermodul hatte keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b weiter gegangen werden.

Der Vollständigkeit halber wird hier auch noch erläutert wie bei Vorliegen eines defekten Filtermoduls vorgegangen wird:

5. Auswertung des Visual-Leak-Tests: Das Computerprogramm in Form des PLS-Programms entscheidet automatisiert ohne Möglichkeit der Einflussnahme durch die Mitarbeitenden wie weiter vorgegangen wird.

a. Fall 4.b.1 (defekte/s Filtermodul/e)

i. Pre-Visual-Leak-Test (vor Virusfiltration):

Beim Testen mehrerer Filtermodule gleichzeitig, bei denen ein Defekt festgestellt wurde, wird eine Einzel-Testung der Filtermodule durchgeführt, wobei die obigen Schritte 2. bis 4. wiederholt werden. Die Einzel-Testung bei einem Aufbau wie in Fig. 8

oder 9 erfolgt so, dass die Leitungen bei den nicht getesteten Filtermodulen während der Tests permanent geschlossen bleiben.

- 5 a. Es erfolgt die Detektion und der Austausch des/ der defekten Filtermodule und die Wiederholung der Schritte beginnend mit 1.c. bis 4. entweder nur mit dem ausgetauschten Filtermodul oder mit allen Filtermodulen bis alle Filtermodule den Visual-Leak-Test bestanden haben.
- b. Da nun alle Filtermodule intakt sind, wird die Virusfiltration des Produkts durchgeführt.

- 10 ii. Post-Visual-Leak-Test (nach Virusfiltration):
Es erfolgt eine erneute Einzel-Testung der Filtermodule unter Wiederholung der Schritte 2. bis 4. Die Einzel-Testung bei einem Aufbau wie in Fig. 8 oder 9 erfolgt so, dass die Leitungen bei den nicht getesteten Filtermodulen während der Tests permanent geschlossen bleiben.

- 15 a. Es erfolgt die Detektion und somit Verifizierung des Ergebnisses aus Punkt 4.
- b. Falls das Ergebnis wieder einen Defekt an einem / mehreren Filtermodulen bestätigt, wird wie im folgenden Punkt i. vorgegangen.
- 20 i. Da von einem Defekt an einem / mehreren Filtermodulen ausgegangen wird, muss von einer nicht erfolgreichen Abtrennung der potentiell vorhanden Viren ausgegangen werden und der gesamte Prozessschritt der Virusfiltration ist zu wiederholen
Es wird bei Punkt 5.a fortgefahren.

- 25 b. Fall 4.b.2 (kein defektes Filtermodul)
- i. Pre-Visual-Leak-Test (vor Virusfiltration):
Es liegt kein Defekt der getesteten Filtermodule vor. Der Pre-Visual-Leak-Test ist bestanden. Es kann unmittelbar die Virusfiltration des Produkts durchgeführt werden.
- 30 ii. Post-Visual-Leak-Test (nach Virusfiltration):
Es wird mit dem Visual-Leak-Test gemäß Punkt 4.b fortgefahren. Wenn kein Defekt der getesteten Filtermodule gefunden wird, ist der Post-Visual-Leak-Test bestanden. Es kann unmittelbar mit der Durchführung des nachfolgenden Gold-Partikel-Test (GPT-Test) gestartet werden. Dieser GPT-Test ist laut Hersteller Asahi Kasei als weiterer Test für die Freigabe des Produktes zur Weiterverarbeitung notwendig.

- 35 Gemäß dem vorliegenden Beispiel 1 konnte gemäß Fall 4.b.2. vorgegangen werden. Der Pre-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts angeschlossen werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) durchgeführt und bestanden. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

Beispiel 2:**Visual-Leak-Test für ein Virusfiltrationsmodul**

Es wurde ein Virusfiltrationsmodul der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 bereitgestellt. Es wurde wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch wurde die Flüssigkeit in Punkt 2.b und 2.c dem Filtrationsmodul jeweils von der Retentatseite (von oben) zugeführt.

Ein Dichtigkeitstest musste nicht durchgeführt werden, da der Volumenstrom der Luft während des gesamten Testzeitraums überwacht wurde. Im Visual-Leak-Test wurde beim getesteten Virusfiltrationsmodul ein Vol_{max} unter 8 mL/min gemessen und keine Luftblasenkette festgestellt. Das getestete Filtermodul hatte keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b weiter gegangen werden. Der Pre-Visual-Leak-Test wurde daher bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts angeschlossen werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

Beispiel 3:**Visual-Leak-Test für ein Virusfiltrationsmodul**

Es wurde ein Virusfiltrationsmodul der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 bereitgestellt. Es wurde wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch wurde die Prozessluft in Punkt 4.b. von der Feedseite (von unten) dem Virusfiltrationsmodul zugeführt.

Ein Dichtigkeitstest musste nicht durchgeführt werden, da der Volumenstrom der Luft während des gesamten Testzeitraums überwacht wurde. Im Visual-Leak-Test wurde beim getesteten Virusfiltrationsmodul ein Vol_{max} unter 8 mL/min gemessen und keine Luftblasenkette festgestellt. Das getestete Filtermodul hatte keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b weiter gegangen werden. Der Pre-Visual-Leak-Test wurde daher bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts angeschlossen werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

Beispiele 4 bis 6:**Visual-Leak-Test für ein Virusfiltrationsmodul**

Die Beispiele 1 bis 3 wurden jeweils mit einem Virusfiltrationsmodul der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 wiederholt, wobei jedoch der optionale Schritt 3. (das Entleeren des inneren Bereichs des Virusfiltrationsmoduls) weggelassen wurde. Als Pufferlösung wurde ein wässriger Essigsäure/Acetat-Puffer verwendet.

In allen Beispielen 4 bis 6 wurde der Dichtigkeitstest weggelassen, da der Volumenstrom der Luft während des gesamten Testzeitraums überwacht wurde. Im Visual-Leak-Test wurde beim getesteten Virusfiltrationsmodul jeweils ein Vol_{max} unter 8 mL/min gemessen und keine Luftblasenkette festgestellt. Die getesteten Filtermodule hatten keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b weiter gegangen werden. Der Pre-Visual-Leak-Test wurde daher bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts

durchgeführt werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

5 **Beispiel 7:**

Visual-Leak-Test für drei Virusfiltrationsmodule

Es wurden 3 Virusfiltrationsmodule der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 bereitgestellt, die gleichzeitig getestet werden sollten. Es wurde analog wie in Beispiel 1 vorgegangen.

10 Der Dichtigkeitstest verlief erfolgreich. Im Visual-Leak-Test wurde ein Defekt gefunden: $\text{Vol}_{\max}$ betrug > 150 mL/min und eine Luftblasenkette $\geq 20\text{s}$ wurde festgestellt. Zumindest eines der getesteten Filtermodule hatte einen Defekt. Da eine Luftblasenkette $\geq 20\text{s}$ auftrat, konnte von einem mittleren bis großen Defekt ausgegangen werden.

15 Es wurde wie in Fall 4.b.1 vorgegangen und im Pre-Visual-Leak-Test (vor Virusfiltration) eine Einzel-Testung mit jedem der 3 Filtermodule durchgeführt. Beim 3. Filtermodul wurde der Defekt detektiert und dieses ausgetauscht. Dann wurden die Schritte 2. bis 4. wiederholt und mit allen 3 Filtermodulen gleichzeitig durchgeführt. Die Filtermodule bestanden den Pre-Visual-Leak-Test. Es konnte das Produkt filtrierte werden.

20

Zur eindeutigen Verifizierung wurde im Post-Visual-Leak-Test (nach Virusfiltration) eine erneute Einzel-Testung der Filtermodule unter Wiederholung der Schritte 2. bis 4. durchgeführt. Der Post-Test bestätigte die Ergebnisse.

25 Im Anschluss wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

Beispiel 8:

Visual-Leak-Test für sieben Virusfiltrationsmodule

30 Es wurden 7 Virusfiltrationsmodule der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 bereitgestellt, um diese gleichzeitig zu testen. Es wurde wie in Beispiel 1 aber unter Weglassen des optionalen Schritts 3 und des Dichtigkeitstests vorgegangen.

. Im Visual-Leak-Test wurde bei den getesteten Virusfiltrationsmodulen ein $\text{Vol}_{\max}$ unter 56 mL/min gemessen (7 x 8 mL/min) und keine Luftblasenkette festgestellt. Die gleichzeitig getesteten 7 Filtermodule hatten keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b weiter gegangen, Der Pre-Visual-Leak-Test wurde daher bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts durchgeführt werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

40

Beispiel 9:**Visual-Leak-Test für sieben Virusfiltrationsmodule**

Es wurden 7 Virusfiltrationsmodule der Firma Asahi Kasei Medical CO., LTD., Modell PLANOVA 20N4 bereitgestellt, um diese gleichzeitig zu testen. Es wurde wie in Beispiel 3 vorgegangen, d.h. die Prozessluft in Punkt 4.b. wurde von der Feedseite (von unten) dem Virusfiltrationsmodul zugeführt.

Im Visual-Leak-Test wurde bei den getesteten Virusfiltrationsmodulen ein Vol_{max} unter 56 mL/min gemessen und keine Luftblasenkette festgestellt. Die getesteten Filtermodule hatten keinen Defekt. Es konnte direkt zu Punkt 5.b. weiter gegangen werden. Der Pre-Visual-Leak-Test wurde daher bestanden. Es konnte unmittelbar die Virusfiltration des Produkts durchgeführt werden. Auch der folgende Post-Visual-Leak-Test wurde bestanden. Danach wurde der Gold-Partikel-Test (GPT-Test) erfolgreich durchgeführt. Das filtrierte und nun Virus-freie Produkt konnte freigegeben werden.

BEZUGSZEICHENLISTE:

15	10, 10.1, 10.2, 10.3	Virusfiltrationsmodul, Hohlfaser-Filtermodul
	20	unteres Ende einer Hohlfaser
	30	oberes Ende einer Hohlfaser
	35	innerer Bereich einer Hohlfaser
	38.1, 38.2	Zwischenräume zwischen Hohlfasern
20	40	Wand einer Hohlfaser
	45	Pore
	50	Bündel von Hohlfasern
	50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b	Hohlfasern
	55, 55.1, 55.2, 55.3	Feedseite
25	65, 65.1, 65.2, 65.3	Retentatseite
	75, 75o, 75u, 75.1, 75.2, 75.3	Filtratseite
	78.1, 78.2	transparente Fenster
	55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a	Leitung auf der Feedseite
30	65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a	Leitung auf der Retentatseite
	70	Flüssigkeit, Wasser
	75a, 75b, 75.1a, 75.2a, 75.3a	Leitung auf der Filtratseite
	55v, 55.1v, 55.2v, 55.3v, 55v	Ventile in der Leitung auf der Feedseite
	65v, 65.1v, 65.2v, 65.3v	Ventile in der Leitung auf der Retentatseite
35	75v, 75.1v, 75.2v, 75.3v, 75av, 75bv	Ventile in der Leitung auf der Filtratseite
	77.1, 77.2	Öffnungen
	78.1, 78.2	Fenster
	79.1, 79.2, 79.3, 79.4	Dichtungen
40	80	Luft
	75v, 85.1v, 85.2v	Ventile in Luft-führenden Leitungen
	85	Luftfilter

	90	Beschädigung
	100	Filtrationsvorrichtung zum Durchführen des Integritätstests sowie einer Virusfiltration
	110.1, 110.2	Viren
5	120	Streulichtsensor
	120.1	Lichtquelle
	120.2, 120.3, 120.4	Detektoren
	130	Luftblasenkette
	L	Licht
10	L1, L2, L3	Lichtstrahlen
	H	horizontale Achse
	V	vertikale Achse

Die Erfindung umfasst Aspekte, die in den folgenden Sätzen offenbart werden:

SÄTZE

5 1. Verfahren zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3), umfassend die Schritte:

a) Einbauen eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) in eine Filtrationsvorrichtung (100), wobei das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls vorliegt, umfassend Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) mit einem inneren Bereich (35) und Hohlfaser-Zwischenräume (38.1, 38.2), das eine Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) und jeweils eine Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) aufweist;

15 b) Füllen des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) und der angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit (70), eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Schritten:

20 b1) Füllen aller an das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit (70), aber ohne das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) zu füllen;

b2) Füllen des inneren Bereichs (35) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Flüssigkeit (70), wobei die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) geöffnet werden und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geschlossen wird und

25 b3) Füllen der Zwischenräume (38.1, 38.2) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Flüssigkeit (70), wobei entweder die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geöffnet und die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) geschlossen oder die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geöffnet und die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) geschlossen werden;

30 wobei in Schritt b2) und b3) dem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) die Flüssigkeit (70) von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) oder von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) zugeführt wird;

40

- c) Beenden der Zufuhr der Flüssigkeit (70), sobald das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) und die Leitungen mit Flüssigkeit (70) gefüllt sind, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, und Schließen sämtlicher Leitungen;
- 5 d) Zuführen von Luft (80) zum Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Schritt d1) oder d2):
- d1) Öffnen der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) und Geschlossen lassen der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3), wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft (80) mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) in das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) zuzuführen;
- 10
- 15 oder
- d2) Öffnen der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) und Geschlossen lassen der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft (80) mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) in das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) zuzuführen;
- 20
- 25 und
- e) automatisches Detektieren von auftretenden Luftblasen (130) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3).
- 30 2. Verfahren nach Satz 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
das automatische Detektieren von auftretenden Luftblasen (130) in Schritt e) auf optischem Weg durchgeführt wird, insbesondere ein Streulichtsensor (120) eingesetzt wird, wobei die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) zur optischen Detektion so ausgewählt wird, dass
35 diese aus transparentem Material besteht oder dieses umfasst.
3. Verfahren nach Satz 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
nach der Durchführung von Schritt c) aus dem inneren Bereich (35) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) und der angeschlossenen Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) die vorhandene Flüssigkeit (70)
40 vollständig entleert wird.

4. Verfahren nach einem der Sätze 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
in einem Schritt e) folgenden Schritt f) ein Auswerten, insbesondere ein automatisches Auswerten, von Schritt e) durchgeführt wird, wobei der Test als bestanden gewertet wird, wenn während des Tests keine
5 durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) detektiert wird.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
10 die Flüssigkeit (70) gemäß Schritt b2) und b3) dem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) jeweils von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) zugeführt wird und die Luft (80) gemäß Schritt d2) dem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) zugeführt wird.
- 15 6. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass
in Schritt b2) und b3) der Füllungsgrad des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) überwacht wird durch:
- Messen des Drucks vor und nach dem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) und Bestim-
20 men des Differenz-Drucks und/oder
- Bestimmen der zugeführten Menge an Flüssigkeit (70) in Relation zum Totvolumen der Filtrationsvorrichtung (100), einschließlich des Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei gilt: die zugeführte Menge an Flüssigkeit (70) $\geq$ Totvolumen.
- 25 7. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Schritte b) bis e) und optional f) mit Unterstützung eines Prozessleitsystem durchgeführt werden, wobei das Prozessleitsystem insbesondere so ausgewählt wird, dass dieses auch die Durchführung einer Virusfiltration unterstützen kann.
- 30 8. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Verfahren zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) gemäß der Schritte a) bis e) und optional f) zweimal durchgeführt wird und zwischen den beiden Verfahren eine
35 Virusfiltration mit dem getesteten Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) erfolgt.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben oder mehr Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) gleichzeitig
40 in dem Verfahren gemäß der Schritte a) bis e) und optional f) getestet werden.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet, dass

ein, zwei, drei oder mehr der folgenden Verfahrensschritte durchgeführt werden:

- die Flüssigkeit (70) ausgewählt wird aus Wasser oder einer Pufferlösung, umfassend Wasser;
- das Wasser der Flüssigkeit (70) ausgewählt wird aus destilliertem Wasser, bidestilliertem oder
5 deionisiertem Wasser, Reinstwasser oder sterilem Wasser, insbesondere Wasser für Injektionszwecke;
- das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) während des Verfahrens so angeordnet wird, dass die Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) in horizontale Richtung oder in vertikale Richtung verlaufen, insbesondere in vertikale Richtung;
- vor Eintritt der Flüssigkeit (70) in das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Schritt b1)
10 und b2) die Flüssigkeit (70) durch einen Einlass-Filter geführt wird, um mögliche Verunreinigungen und Kontaminationen aus der Flüssigkeit (70) herauszufiltern;
- nach Austritt der Flüssigkeit (70) aus dem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Schritt b2) und b3) die Flüssigkeit (70) durch einen Auslass-Filter geführt wird;
- die Luft (80) ausgewählt wird aus Prozessluft;
- 15 - die Luft (80) vor Eintritt in das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) durch einen Luftfilter (85) geführt wird;
- nach Schritt d) und vor Schritt e) eine Stabilisierungszeit von bis zu 600 s abgewartet wird, in der sich die Luft (80) weiter verteilt;
- eine Zählvorrichtung für die Luftblasen eingesetzt wird;
- 20 - transparente Abschnitte in Form von Fenstern (78.1, 78.2) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) für die Detektion auf optischem Weg vorgesehen werden;
- Fenster (78.1, 78.2) aus transparentem Kunststoff, ausgewählt aus Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polycarbonat (PC), Polyvinylchlorid (PVC), Polyphenylenether (PPO) oder Polyethylen (PE) oder Mischungen dieser; oder ausgewählt aus Glas der hydrolytischen Klasse 1
25 oder Saphirglas vorgesehen werden;
- bei einer Detektion auf optischem Weg die Detektionsvorrichtung (120) an einer von unten nach oben verlaufenden Leitung (75a) angeordnet wird, so dass die zu detektierenden Luftblasen (130) in der Leitung (75a) aufsteigen können;
- 30 - während Schritt d1) oder d2) der Volumenstrom der Luft (80) gemessen wird;
- eine vom Luftfilter (85) abgehende Luft-führende Leitung (85a) mit einem Abschnitt bereitgestellt wird, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung (100) aufweist, so dass keine Flüssigkeit (70) zum Luftfilter (85) hochsteigen kann;
- beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) diese jeweils zu-
35 einander parallel mit den Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) in vertikaler Richtung verlaufend ausgerichtet werden;
- beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) die Flüssigkeit (70) jeweils über eine jedem Virusfiltrationsmodul (10.1, 10.2, 10.3) zugeordnete Leitung (55.1a, 55.2a, 55.3a oder 65.1a, 65.2a, 65.3a) und für alle zu testenden Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) von
40 derselben Seite zugeführt wird;
- beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) die Luft (80) jeweils über eine jedem Virusfiltrationsmodul (10.1, 10.2, 10.3) zugeordnete Leitung (55.1a, 55.2a, 55.3a

oder 65.1a, 65.2a, 65.3a) und für alle zu testenden Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) von derselben Seite zugeführt wird;

- beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) die jeweiligen Leitungen (75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75.1, 75.2, 75.3) zu einer Leitung (75a) zusammengeführt werden, und an der zusammengeführten Leitung (75a) die Detektionsvorrichtung (120) angeordnet wird;
- vor dem Durchführen der Schritte a) bis e) eine Sterilisation, insbesondere Heißdampfsterilisation, der Leitungen durchgeführt wird;
- nach einer Sterilisation der Leitungen und vor Durchführung von Schritt a) die Leitungen unter Überdruck von etwa 100 kPa gesetzt werden und anschließend ein Druckabbau auf einen Druck $P \leq 10$ kPa in allen Leitungen vorgenommen wird;
- vor dem Durchführen von Schritt d) ein Dichtigkeitstest vom Filtrationssystem (100) und dem oder den eingebauten Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) durchgeführt wird; und/oder
- die Filtrationsvorrichtung so ausgelegt wird, dass mit dieser eine Virusfiltration durchgeführt werden kann.

11. Verfahren nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet, dass

- wenn beim gleichzeitigen Testen von mehreren Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) im Integritätstest ein Defekt festgestellt wird, eine Einzel-Testung der Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) gemäß der Schritte b) bis e) und optional f) durchgeführt wird, das oder die defekten Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) ausgetauscht werden und das Verfahren gemäß der Schritte b) bis e) und optional f) mit dem oder den ausgetauschten oder mit allen Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) wiederholt wird.

12. Filtrationsvorrichtung (100) zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Sätze 1 bis 11, umfassend

- ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben oder mehr Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3), die in Form von Hohlfaser-Filtermodulen vorliegen, jeweils umfassend Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) mit einem inneren Bereich (35) und Hohlfaser-Zwischenräume (38.1, 38.2), die jeweils eine Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) aufweisen;
- Einrichtungen zum Anbringen und Befestigen von einem oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
- jeweils eine Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) jedes Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) für die Zuführung von Flüssigkeit (70) und/oder Luft (80) eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
- Öffnungs- und Schließeinrichtungen (55v, 55.1v, 55.2v, 55.3v, 65v, 65.1v, 65.2v, 65.3v, 75v, 75.1v, 75.2v, 75.3v, 75av, 75bv, 85v, 85.1v, 85.2v) für die jeweiligen Leitungen;

- ein Anschluss zum Zuführen von Flüssigkeit (70) eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
 - ein Anschluss zum Zuführen von Luft (80) eines gleichbleibenden Drucks in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3); sowie
 - eine Detektionsvorrichtung (120) zum automatischen Detektieren von Luftblasen (130) in der Leitung (75a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3).
13. Filtrationsvorrichtung (100) nach Satz 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Detektionsvorrichtung einen Streulichtsensor (120) darstellt, wobei die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) zur optischen Detektion so ausgewählt ist, dass diese aus transparentem Material besteht oder dieses umfasst.
14. Filtrationsvorrichtung (100) nach Satz 12 oder 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
diese ein, zwei, drei, vier oder mehr der folgenden Merkmale aufweist:
- transparente Abschnitte in Form von Fenstern (78.1, 78.2) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) für die Detektion auf optischem Weg vorgesehen sind;
 - transparenten Abschnitte in Form von Fenstern (78.1, 78.2) aus transparentem Kunststoff, ausgewählt aus Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polycarbonat (PC), Polyvinylchlorid (PVC), Polyphenylenether (PPO) oder Polyethylen (PE) oder Mischungen dieser; oder ausgewählt aus Glas der hydrolytischen Klasse 1 oder Saphirglas vorgesehen sind;
 - das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in der Filtrationsvorrichtung so angeordnet ist, dass die Hohlfasern im Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in horizontale Richtung oder in vertikale Richtung verlaufen, insbesondere in vertikale Richtung;
 - die Öffnungs- und Schließeinrichtungen für die Leitungen ausgewählt sind aus Ventilen;
 - bei einer Detektion auf optischem Weg die Detektionsvorrichtung (120) an einer von unten nach oben verlaufenden Leitung (75a) angeordnet ist, so dass die Luftblasen (130) in der Leitung (75a) aufsteigen können;
 - eine Messvorrichtung zum Messen des Volumenstroms der Luft (80) durch das Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) vorgesehen ist;
 - eine vom Luftfilter (85) abgehende Luft-führende Leitung (85a) einen Abschnitt aufweist, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung (100) darstellt, so dass keine Flüssigkeit (70) zum Luftfilter (85) hochsteigen kann;
 - wenn gleichzeitig mehrere Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) in der Filtrationsvorrichtung (100) vorliegen, diese jeweils zueinander parallel mit den Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) in vertikaler Richtung verlaufend ausgerichtet sind;
- und/oder
- wenn gleichzeitig mehrere Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) in der Filtrationsvorrichtung (100) vorliegen, die jeweiligen Leitungen (75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75.1, 75.2, 75.3) zu

einer Leitung (75a) zusammengeführt sind, und an der zusammengeführten Leitung (75a) die Detektionsvorrichtung (120) angeordnet ist.

15. Filtrationsvorrichtung (100) nach einem der Sätze 12 bis 14,

5 **dadurch gekennzeichnet, dass**

die Filtrationsvorrichtung (100) zum Durchführen des Verfahrens zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der Sätze 1 bis 12 so ausgelegt ist, dass in dieser eine Virusfiltration mit dem oder den getesteten Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) durchführbar ist.

10

16. Verfahren zur Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen in flüssiger Zellkultur in einem Bioreaktor unter Herstellung eines Produkts, insbesondere Proteins, und Durchführen einer Virusfiltration des erhaltenen Produkts mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 11 vor und/oder nach der Virusfiltration durchgeführt wird.

15

17. Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Proteins, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

20 Schritt a) Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen, die ein rekombinantes Protein in Zellkultur exprimieren, in einem Bioreaktor;

Schritt b) Ernten des rekombinanten Proteins;

Schritt c) Reinigen des rekombinanten Proteins;

25 Schritt d) Entfernen von Viren aus dem erhaltenen rekombinanten Protein in einer Virusfiltration mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der vorangehenden Sätze 1 bis 11 vor und/oder nach der Virusfiltration durchgeführt wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Testen der Integrität eines oder mehrerer Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3), umfassend die Schritte:

5

a) Einbauen eines oder mehrerer Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) in eine Filtrationsvorrichtung (100), wobei jedes Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Form eines Hohlfaser-Filtermoduls vorliegt, jeweils umfassend Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) mit einem inneren Bereich (35) und Hohlfaser-Zwischenräume (38.1, 38.2), einer Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3),
10 einer Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und einer Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) und jeweils einer Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), einer Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und einer Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3);

15 b) Füllen des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) und der angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit (70), eines gleichbleibenden Drucks von höchstens 98 ± 5 kPa mit den Schritten:

20 b1) Füllen aller an das oder die Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) angeschlossenen Leitungen mit Flüssigkeit (70), aber ohne das oder die Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) zu füllen;

25 b2) Füllen des inneren Bereichs (35) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Flüssigkeit (70), wobei jeweils die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) geöffnet werden und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geschlossen wird und

30 b3) Füllen der Zwischenräume (38.1, 38.2) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Flüssigkeit (70), wobei entweder jeweils die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geöffnet und die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) geschlossen oder die Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) geöffnet und die Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) geschlossen werden;

40 wobei in Schritt b2) und b3) dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) die Flüssigkeit (70) von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) oder von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) zugeführt wird;

- c) Beenden der Zufuhr der Flüssigkeit (70), sobald das oder die Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) und die Leitungen mit Flüssigkeit (70) gefüllt sind, wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, und Schließen sämtlicher Leitungen;
- 5 d) Zuführen von Luft (80) zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) mit Schritt d1) oder d2):
- 10 d1) Öffnen jeweils der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) und der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) und jeweils Geschlossenlassen der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3), wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft (80) mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) in das oder die
- 15 Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) zuzuführen;
- oder
- 20 d2) Öffnen jeweils der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) und jeweils Geschlossenlassen der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), wobei der Druck aufrecht erhalten bleibt, um Luft (80) mit einem gleichbleibenden Druck in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) in das oder die
- 25 Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) zuzuführen;
- wobei während Schritt d1) oder d2) der Volumenstrom der Luft (80) durch die ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) gemessen wird; und
- 30 e) automatisches Detektieren einer auftretenden Luftblasenkette (130) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3).
- 35 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das automatische Detektieren einer auftretenden Luftblasenkette (130) in Schritt e) auf optischem Weg durchgeführt wird, insbesondere ein Streulichtsensor (120) eingesetzt wird, wobei die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) zur optischen Detektion so ausgewählt
- 40 wird, dass diese aus transparentem Material besteht oder dieses umfasst.
3. Verfahren nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass

nach der Durchführung von Schritt c) aus dem inneren Bereich (35) der Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) und der angeschlossenen Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) die vorhandene Flüssigkeit (70) vollständig entleert wird.

5

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, dass

wobei der Volumenstrom der Luft (80) durch die ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) nur während Schritt e) gemessen wird.

10

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, dass

in einem Schritt e) folgenden Schritt f) ein Auswerten, insbesondere ein automatisches Auswerten, des Integritätstests durchgeführt wird, wobei der Test als bestanden gewertet wird, wenn während des Tests keine durchgehende Luftblasenkette über eine Dauer von mindestens 20 Sekunden in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) detektiert wird, wobei insbesondere eine Zählvorrichtung für die Luftblasen der Luftblasenkette (130) eingesetzt wird, und gleichzeitig ein Volumenstrom der Luft (80) durch die Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) von höchstens 8 mL/min pro Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) gemessen wird.

20

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Flüssigkeit (70) gemäß Schritt b2) und b3) dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) jeweils von der Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3) zugeführt wird und die Luft (80) gemäß Schritt d2) dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) von der Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) zugeführt wird.

25

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, dass

in Schritt b2) und b3) der Füllungsgrad des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) überwacht wird durch:

- Messen des Drucks vor und nach jedem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) und Bestimmen des Differenz-Drucks und/oder

35

- Bestimmen der zugeführten Menge an Flüssigkeit (70) in Relation zum Totvolumen der Filtrationsvorrichtung (100), einschließlich jedes Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei gilt: die zugeführte Menge an Flüssigkeit (70) $\geq$ Totvolumen.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, dass

40

die Schritte b) bis e) und optional f) mit Unterstützung eines Computerprogramms in Form eines Prozessleitsystem durchgeführt werden, wobei das Prozessleitsystem insbesondere so ausgewählt wird, dass dieses auch die Durchführung einer Virusfiltration unterstützen kann.

- 5 9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Verfahren zum Testen der Integrität eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) gemäß der Schritte a) bis e) und optional f) zweimal durchgeführt wird und zwischen den beiden Verfahren eine Virusfiltration mit dem oder den getesteten Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) erfolgt.
- 10 10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Flüssigkeit (70) ausgewählt wird aus destilliertem Wasser, bidestilliertem oder deionisiertem Wasser, Reinstwasser oder sterilem Wasser, insbesondere Wasser für Injektionszwecke oder einer
15 Pufferlösung, umfassend Wasser, und/oder die Luft (80) ausgewählt wird aus Prozessluft.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, dass
vor Eintritt der Flüssigkeit (70) in jedes Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Schritt b1) und b2)
20 die Flüssigkeit (70) durch einen Einlass-Filter geführt wird, um mögliche Verunreinigungen und Kontaminationen aus der Flüssigkeit (70) herauszufiltern und/oder
nach Austritt der Flüssigkeit (70) aus jedem Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) in Schritt b2) und b3) die Flüssigkeit (70) durch einen Auslass-Filter geführt wird und/oder
die Luft (80) vor Eintritt in jedes Virusfiltrationsmodul (10, 10.1, 10.2, 10.3) durch einen Luftfilter (85)
25 geführt wird.
12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, dass
während Schritt d) und vor Schritt e) eine Stabilisierungszeit von bis zu 600 s abgewartet wird, in der
30 sich die Luft (80) weiter verteilt.
13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
transparente Abschnitte in Form von Fenstern (78.1, 78.2) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf
35 der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) für die Detektion auf optischem Weg vorgesehen werden, wobei die Fenster (78.1, 78.2) aus transparentem Kunststoff, insbesondere ausgewählt aus Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polycarbonat (PC), Polyvinylchlorid (PVC), Polyphenylenether (PPO) oder Polyethylen (PE) oder Mischungen dieser; oder ausgewählt aus Glas der hydrolytischen Klasse 1 oder Saphirglas vorgesehen werden.
- 40 14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, dass

bei einer Detektion auf optischem Weg die Detektionsvorrichtung (120) an einer von unten nach oben verlaufenden Leitung (75a) angeordnet wird, so dass die zu detektierende Luftblasenkette (130) in der Leitung (75a) aufsteigen kann.

- 5 15. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet, dass
eine vom Luftfilter (85) abgehende Luft-führende Leitung (85a) mit einem Abschnitt bereitgestellt wird,
der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung (100) aufweist, so dass keine Flüssigkeit (70) zum
Luftfilter (85) hochsteigen kann.
- 10 16. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet, dass
beim Testen eines Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) dieses so angeordnet wird, dass die
Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) in horizontaler Richtung oder in vertikaler Richtung oder einer
15 Zwischenposition zwischen horizontaler und vertikaler Richtung verlaufen,
und beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) diese so angeordnet
werden, dass die Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) jeweils zueinander parallel ausgerichtet werden,
insbesondere in vertikaler Richtung verlaufen oder in einer Zwischenposition zwischen horizontaler und
vertikaler Richtung.
- 20 17. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 16,
dadurch gekennzeichnet, dass
beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) die Flüssigkeit (70) und/
oder die Luft (80) jeweils über eine jedem Virusfiltrationsmodul (10.1, 10.2, 10.3) zugeordnete Leitung
25 (55.1a, 55.2a, 55.3a oder 65.1a, 65.2a, 65.3a) und für alle zu testenden Virusfiltrationsmodule (10.1,
10.2, 10.3) von derselben Seite zugeführt wird.
18. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 17,
dadurch gekennzeichnet, dass
30 beim gleichzeitigen Testen mehrerer Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) die jeweiligen Leitungen
(75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75.1, 75.2, 75.3) zu einer Leitung (75a) zusammengeführt
werden, und an der zusammengeführten Leitung (75a) die Detektionsvorrichtung (120) angeordnet wird.
19. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 18,
35 dadurch gekennzeichnet, dass
vor dem Durchführen von Schritt a) eine Sterilisation, insbesondere Heißdampfsterilisation, der
Leitungen durchgeführt wird und insbesondere nach einer Sterilisation der Leitungen und/oder vor
Durchführung von Schritt a) die Leitungen unter Überdruck von etwa 100 kPa gesetzt werden und
anschließend ein Druckabbau auf einen Druck $P \leq 10$ kPa in allen Leitungen vorgenommen wird.
- 40 20. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass

vor dem Durchführen von Schritt d) ein Dichtigkeits-test vom Filtrationssystem (100) und dem oder den eingebauten Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) durchgeführt wird.

21. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 20,
5 dadurch gekennzeichnet, dass
die Filtrationsvorrichtung so ausgelegt wird, dass mit dieser eine Virusfiltration durchgeführt werden kann, wobei die Virusfiltration mit demselben oder einem geringeren Druck, der in Anspruch 1 ausgewählt wird, durchgeführt wird.
- 10 22. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 21,
dadurch gekennzeichnet, dass
wenn beim gleichzeitigen Testen von mehreren Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) im Integritätstest ein Defekt festgestellt wird, eine Einzel-Testung der Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) gemäß der Schritte b) bis e) und optional f) durchgeführt wird, das oder die defekten
15 Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) ausgetauscht werden und das Verfahren gemäß der Schritte b) bis e) und optional f) mit dem oder den ausgetauschten oder mit allen Virusfiltrationsmodulen (10.1, 10.2, 10.3) wiederholt wird.
- 20 23. Filtrationsvorrichtung (100) zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 22, umfassend
- eines oder mehrere Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3), die in Form von Hohlfaser-Filtermodulen vorliegen, jeweils umfassend Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) mit einem inneren Bereich (35) und Hohlfaser-Zwischenräume (38.1, 38.2), die jeweils eine Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) aufweisen;
 - 25 - Einrichtungen zum Anbringen und Befestigen von einem oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
 - jeweils eine Leitung (55a, 55.1a, 55.2a, 55.3a) auf der Feedseite (55, 55.1, 55.2, 55.3), eine Leitung (65a, 65.1a, 65.2a, 65.3a) auf der Retentatseite (65, 65.1, 65.2, 65.3) und eine Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) jedes Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) für die Zuführung von Flüssigkeit (70) und/oder Luft (80) eines gleichbleibenden Drucks von
30 höchstens 98 ± 5 kPa zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
 - Öffnungs- und Schließeinrichtungen (55v, 55.1v, 55.2v, 55.3v, 65v, 65.1v, 65.2v, 65.3v, 75v, 75.1v, 75.2v, 75.3v, 75av, 75bv, 85v, 85.1v, 85.2v) für die jeweiligen Leitungen;
 - einen Anschluss zum Zuführen von Flüssigkeit (70) eines gleichbleibenden Drucks von
35 höchstens 98 ± 5 kPa mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
 - einen Anschluss zum Zuführen von Luft (80) eines gleichbleibenden Drucks in derselben Höhe wie der Flüssigkeitsdruck mit den Leitungen zu dem oder den Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3);
 - eine Detektionsvorrichtung (120) zum automatischen Detektieren einer Luftblasenkette (130) in
40 der Leitung (75a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) des oder der Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) und

- eine Messvorrichtung zum Messen des Volumenstroms der Luft (80) durch das oder die Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3).

24. Filtrationsvorrichtung (100) nach Anspruch 23,

5 **dadurch gekennzeichnet, dass**

die Detektionsvorrichtung einen Streulichtsensor (120) darstellt, wobei die Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) zur optischen Detektion so ausgewählt ist, dass diese aus transparentem Material besteht oder dieses umfasst.

10 25. Filtrationsvorrichtung (100) nach Anspruch 23 oder 24,

dadurch gekennzeichnet, dass

transparente Abschnitte in Form von Fenstern (78.1, 78.2) in der Leitung (75a, 75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75, 75.1, 75.2, 75.3) für die Detektion auf optischem Weg vorgesehen sind, wobei die Fenster (78.1, 78.2) aus transparentem Kunststoff, insbesondere ausgewählt aus Polystyrol (PS),
15 Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polycarbonat (PC), Polyvinylchlorid (PVC), Polyphenylenether (PPO) oder Polyethylen (PE) oder Mischungen dieser; oder ausgewählt aus Glas der hydrolytischen Klasse 1 oder Saphirglas vorgesehen sind.

26. Filtrationsvorrichtung (100) nach einem der vorangehenden Ansprüche 23 bis 25,

20 **dadurch gekennzeichnet, dass**

bei einer Detektion auf optischem Weg die Detektionsvorrichtung (120) an einer von unten nach oben verlaufenden Leitung (75a) angeordnet ist, so dass die Luftblasenkette (130) in der Leitung (75a) aufsteigen kann, und/oder eine vom Luftfilter (85) abgehende Luft-führende Leitung (85a) einen Abschnitt aufweist, der den höchsten Punkt der Filtrationsvorrichtung (100) darstellt, so dass keine
25 Flüssigkeit (70) zum Luftfilter (85) hochsteigen kann, und/oder die jeweiligen Leitungen (75.1a, 75.2a, 75.3a) auf der Filtratseite (75.1, 75.2, 75.3) zu einer Leitung (75a) zusammengeführt sind, und an der zusammengeführten Leitung (75a) die Detektionsvorrichtung (120) angeordnet ist.

27. Filtrationsvorrichtung (100) nach einem der vorangehenden Ansprüche 23 bis 26,

30 **dadurch gekennzeichnet, dass**

wenn gleichzeitig mehrere Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) in der Filtrationsvorrichtung (100) vorliegen, diese so angeordnet werden, dass die Hohlfasern (50.1, 50.2, 50.1a, 50.1b) der Virusfiltrationsmodule (10.1, 10.2, 10.3) jeweils zueinander parallel ausgerichtet sind, insbesondere in vertikaler Richtung verlaufen oder in einer Zwischenposition zwischen horizontaler und vertikaler
35 Richtung ausgerichtet sind.

28. Filtrationsvorrichtung (100) nach einem der vorangehenden Ansprüche 23 bis 27,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Filtrationsvorrichtung (100) zum Durchführen des Verfahrens zum Testen der Integrität eines
40 Virusfiltrationsmoduls (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der Ansprüche 1 bis 22 so ausgelegt ist, dass in dieser eine Virusfiltration mit dem oder den getesteten Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3) durchführbar ist.

29. Verfahren zur Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen in flüssiger Zellkultur in einem Bioreaktor unter Herstellung eines Produkts, insbesondere Proteins, und Durchführen einer Virusfiltration des erhaltenen Produkts mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 22 vor und/oder nach der Virusfiltration durchgeführt wird.
30. Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Proteins, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
- Schritt a) Kultivierung von prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen, die ein rekombinantes Protein in Zellkultur exprimieren, in einem Bioreaktor;
 - Schritt b) Ernten des rekombinanten Proteins;
 - Schritt c) Reinigen des rekombinanten Proteins;
 - Schritt d) Entfernen von Viren aus dem erhaltenen rekombinanten Protein in einer Virusfiltration mit ein oder mehreren Virusfiltrationsmodulen (10, 10.1, 10.2, 10.3), wobei das Verfahren zum Testen der Integrität der ein oder mehreren Virusfiltrationsmodule (10, 10.1, 10.2, 10.3) nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 22 vor und/oder nach der Virusfiltration durchgeführt wird.