



Instructions for Use

Virosart® Media 3V2--28-... Mid-Scale Modules

1. Introduction

The purpose of this document is to provide the appropriate method for identifying, installing and using Sartorius Stedim Biotech Virosart® Media mid-scale modules. The procedure should be strictly followed to ensure operator safety and to maintain optimum performance of Virosart® Media mid-scale modules.

This document pertains to Sartorius Stedim Biotech Virosart® Media mid-scale modules with the following part numbers:

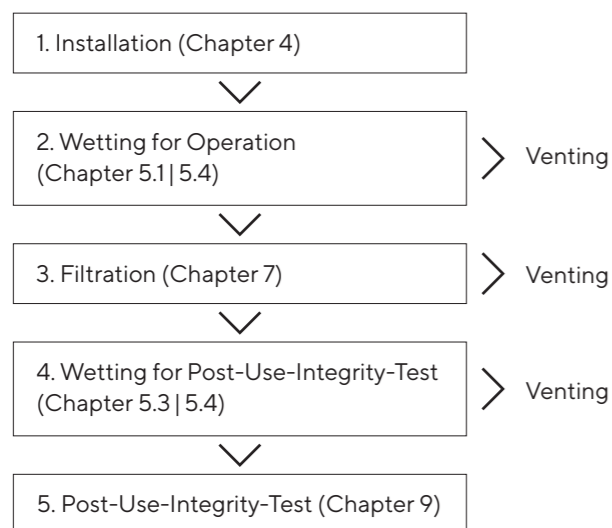
- 3V2--28-GV-FO (Virosart® Media mid-scale module 0.3 m² delivered non-sterile)
- 3V2--28-GVGFO (Virosart® Media mid-scale module 0.3 m² delivered sterile)

Virosart® Media mid-scale modules have sanitary inlet & vent connections as well as hose barb outlet connections.

2. Labeling of Virosart® Media Mid-Scale Modules

The type, order code, lot number and serial number are imprinted on the outer support of the housing of the Virosart® Media mid-scale module. In addition, these specifications are printed on the labels of the plastic bag and the cardboard box. The direction of venting is indicated by an arrow on the module and the outlet connections are labeled with "out".

3. Recommended operation for Virosart® Media Mid-Scale Modules:

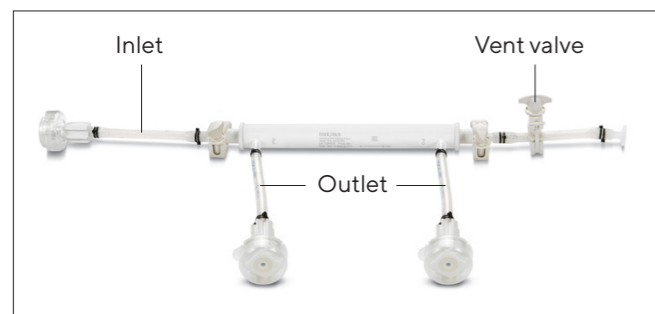


4. Installing of Virosart® Media Mid-Scale Modules

△ In a validated production step Virosart® Media mid-scale modules delivered sterile (3V2--28-GVGFO) are sterilized by gamma irradiation according to EN ISO 11137. Sterility, however, is only guaranteed when this primary packaging of the modules is intact before using the Virosart® Media mid-scale module as a sterile product. If the packaging is damaged in any way the Virosart® Media mid-scale module cannot be handled as a sterile product!

If the Virosart® Media mid-scale module is to be used as a sterile product, care must be taken to prevent contamination when connecting the vent valve to the module itself (next to the outlet | filtrate side) as well as during connecting the module to an appropriate filtration system (e.g. connection within a clean bench).

Virosart® Media mid-scale modules are connected to the processing line at the inlet via triclamp (please do not forget the gaskets!) and at the outlet via hose barb connections. It is recommended to connect a vent valve to the vent connection via triclamp.



Typical set-up for Virosart® Media mid-scale module

5. Wetting of Virosart® Media Mid-Scale Modules

(In the direction of filtration)

5.1 Wetting the Virosart® Media Mid-Scale Modules for Operation

Before every operation the Virosart® Media mid-scale module needs to be rinsed with buffer |WFI| cell culture media to ensure that it is particle-free as well as for complete wetting of the membrane and proper use of the whole filter capacity. For proper wetting of the membrane prior to the operations buffer |WFI| cell culture media is required. The wetting procedure is described in chapter 5.4.

5.2 Wetting the Virosart® Media Mid-Scale Modules for Pre-Use-Integrity Testing

Before every integrity test each Virosart® Media mid-scale module needs to be wetted carefully. Incomplete wetting might result in failed integrity testing. For proper wetting of the membrane prior to the integrity test, an IPA:WFI solution (20:80) is required. The wetting procedure is described in chapter 5.4.

5.3 Wetting the Virosart® Media Mid-Scale Module for Post-Use-Integrity Testing

5.3.1 If the filtration is performed with media containing surface active agents (surface tension ≤ 60 mN/m), wetting for post-use-integrity test according to paragraph 5.1 is sufficient.

5.3.2 If the filtration is performed with media in the absence of surface active agents (surface tension > 60 mN/m), wetting for post-use-integrity test according to paragraph 5.2 is required.

5.4 Wetting procedure

To rinse the filter module, the vent valve has to be connected to the vent outlet to ensure that all air will be removed from the lumen during flushing. Slightly upward positioning of the vent outlet will ensure air elimination. Carefully increase the inlet pressure with the vent valve open until liquid comes out of the vent valve (a tubing should be connected at the vent valve to discard any liquid). When bubble-free liquid is coming out of the vent valve it should be closed.

- Chapter 5.1|5.3.1: The inlet pressure should be increased up to 2.0 bar | 29 psi. Rinse the Virosart® Media mid-scale module for ≥ 5 min with WFI | buffer | cell culture media to ensure proper wetting for operations.
- Chapter 5.2|5.3.2: Rinse the Virosart® Media mid-scale module for 2 min with an IPA:WFI solution (20:80) at 0.5 bar | 7 psi. Change the wetting agent to WFI and after venting carefully increase the inlet pressure up to 2.0 bar | 29 psi. Rinse the Virosart® Media mid-scale module for ≥ 10 minutes with WFI to insure proper wetting for an integrity test.

After flushing, replace the WFI | buffer | cell culture media by the solution to be filtered and start the filtration at the desired filtration pressure. Please vent the module of the fiber again after every change of the feed reservoir to avoid air trapped in the lumen.

The housing can be drained by opening the outlet valves and using compressed air or nitrogen at a maximum pressure of 0.5 bar | 7 psi in the direction of filtration. It can also be drained by simply opening the valves, allowing the solution to drain out by gravity flow. Outlet valves placed downwards will ensure complete draining. After the housing is empty, close all the valves.

The typical WFI flow rate for Virosart® Media mid-scale modules is 420 LMH $\pm 30\%$ @ 1 bar, 25°C (14 L/min/m² $\pm 30\%$ @ 2 bar, 25°C).

6. Maximum Allowable Differential Pressure

Virosart® Media mid-scale modules

In the direction of filtration	At 20°C max. 5.0 bar 73 psi
In the reversed direction of filtration	At 20°C max. 1.0 bar 14.6 psi

7. Filtration with Virosart® Media Mid-Scale Modules

Virus filtration with Virosart® Media is dedicated to the upstream cell culture media filtration process for chemically defined media. At this production step virus filtration is used as a risk mitigation step to prevent viruses contaminating the bioreactor through the cell culture media. Depending on the final media a pre-filtration step with a 0.1 μ m pre-filter, such as the Sartopore® 2 XLM, might be required as protection for the Virosart® Media mid-scale modules. This might increase the final capacity on the Virosart® mid-scale modules. The optimum pre-filter to final filter ratio has to be identified during development of this process step. It is recommended to use fresh and representative material for these studies.

To make full use of the filtration area, the lumen must be vented completely free of air. To do this, keep the vent valve slightly open at the beginning of the filtration process as well as after every possible container change. Then apply the desired filtration pressure. As soon as fluid flows continuously out of the vent valve, close the vent valve completely. The pre-filter should be used in-line with the Virosart® Media mid-scale module under the same conditions. The Virosart® Media mid-scale module can be operated at any pressure up to 5.0 bar | 73 psi. The filter qualification was performed at an operating pressure of 2.0 bar | 29 psi to meet customer standard requirements. The flow rate achieved through the Virosart® Media mid-scale module during the filtration is strongly depending on the final media | media composition. The flow rate might decline with the progress of filtration and indicate the respective blockage of the filter.

8. Changing out the Virosart® Media Mid-Scale Modules

The Virosart® Media mid-scale module must be changed, at the latest, when the maximum allowable differential pressure is reached or when the validated process volume has been processed over the filter.

9. Integrity Testing of Virosart® Media Mid-Scale Modules

It is very important to follow the wetting procedure for Virosart® Media mid-scale modules (paragraph 5.1–5.4) to make sure that the filter is wetted out completely prior to the integrity test. The integrity test of a Virosart® Media mid-scale modules must be done using an automated integrity test unit, preferably the Sartocheck® integrity test unit. Before performing an integrity test the vent valve has to be closed to avoid air penetration. When using a Sartorius Stedim Biotech Sartocheck® integrity test system, the diffusion test can be performed automatically, recording the corresponding integrity test data. The test pressure for diffusion testing is 4.5 bar | 65.25 psi with a stabilization as well as testing time of 5 min. For additional information on how to perform an automatic integrity test please see our installation and operating instructions for the Sartocheck® integrity test unit.

Integrity Test Data for Virosart® Media Mid-Scale Modules

Integrity test	Filter type	Test pressure	Limit
Water based Diffusion test	3V2--28-GV-FO	4.5 bar 65.25 psi	10 ml/min
Water based Diffusion test	3V2--28-GVGFO	4.5 bar 65.25 psi	10 ml/min

△ Remark

All values given above were obtained at room temperature and using water as wetting agent.

In the unlikely case of a failed integrity test it might be that the filter is not wetted sufficient enough for an integrity testing (this does not indicate any negative impact on the filtration performance!). This might happen in the case of absence of any surface active agents (surface tension > 60 mN/m) within the media been filtered. In this case please flush the Virosart® Media mid-scale module again with an IPA: WFI (20:80) solution according to the instruction in chapter 5.2 | 5.4 and repeat the integrity test again.

10. Sterilization

10.1 γ -Irradiation

Before use Virosart® Media mid-scale module (3V2--28-GV-FO) – delivered non-sterile – can be sterilized by γ -irradiation with max. 50 kGy. γ -irradiation can be performed only one time on Virosart® Media mid-scale modules. Repeated γ -irradiation of the Virosart® Media mid-scale modules will destroy the product. Virosart® Media mid-scale module – delivered sterile (3V2--28-GVGFO) have already been gamma irradiated prior to delivery and can therefore not be γ -irradiated.

△ Virosart® Media mid-scale module cannot be in-line steam sterilized or autoclaved!

11. Applications Support by Sartorius Stedim Biotech

If required, please contact your local Sartorius Stedim Biotech representative to obtain further information on technical data, product integrity testing or general information concerning specific applications. Our application specialists from Purification Technologies will gladly assist in your filtration trial work if needed. Moreover our validation service and support team are always available to assist with questions concerning product and process validation, as well as training of staff and optimization of filtration processes.

12. Return of used Filter Modules

If you wish to return used filter modules to Sartorius Stedim Biotech for inspection, it is necessary to decontaminate and sanitize them prior to shipment. This procedure has to be documented in the return shipment form, available from your local Sartorius Stedim Biotech representative. This documentation is required by country law. Returned filter modules cannot be handled unless the appropriate return shipment form is completed.

13. Liability

Sartorius Stedim Biotech cannot assume liabilities if Virosart® Media mid-scale modules are subject to improper use. In the interest of product development we reserve the right to make changes.

Thank you for working with Sartorius Stedim Biotech, we appreciate your business.

Gebrauchsanleitung

Virosart® Media 3V2--28-...Mid-Scale Module

1. Übersicht

Dieses Dokument beschreibt Methoden zur Identifizierung, Installation und Nutzung der Sartorius Stedim Biotech Virosart® Media mid-scale Module. Die Vorgehensweisen sollten genauestens eingehalten werden, um sowohl die Anwendersicherheit als auch die optimale Leistung der Virosart® Media mid-scale Module sicher zu stellen.

Dieses Dokument betrifft die Sartorius Stedim Biotech Virosart® Media mid-scale Module mit den folgenden Bestellnummern:

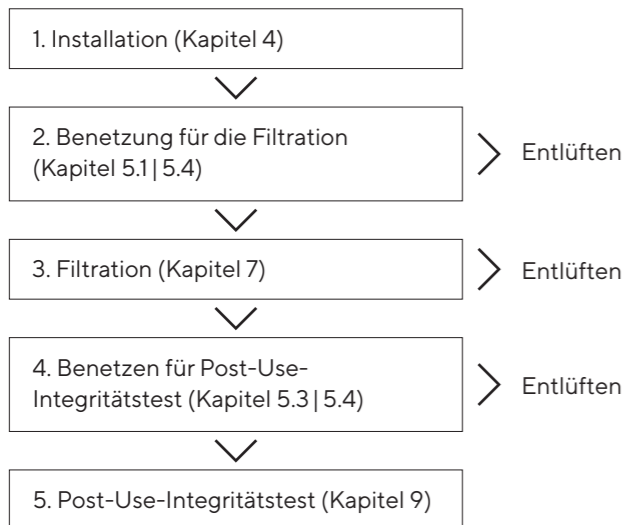
- 3V2--28-GV-FO (Virosart® Media mid-scale Modul 0,3 m² nicht steril geliefert)
- 3V2--28-GVGFO (Virosart® Media mid-scale Modul 0,3 m² steril geliefert)

Alle Virosart® Media mid-scale Module besitzen Sanitary-anschlüsse als Eingangs- und Entlüftungsanschluss und zwei Schlaucholive-Anschlüsse als Filterausgänge.

2. Kennzeichnung der Virosart® Media Mid-Scale Module

Bei Virosart® Media mid-scale Modulen sind Filtertype, Bestellnummer, Chargennummer und fortlaufende Seriennummer auf dem Gehäuse aufgedruckt. Auf dem Etikett des Kunststoffbeutels und der Umverpackung sind die identischen Informationen angegeben. Die Entlüftungsrichtung ist durch einen Pfeil auf dem Gehäuse gekennzeichnet. Zusätzlich sind die Filtrationsausgänge mit „out“ gekennzeichnet.

3. Empfohlene Bedienung für Virosart® Media Mid-Scale Module:

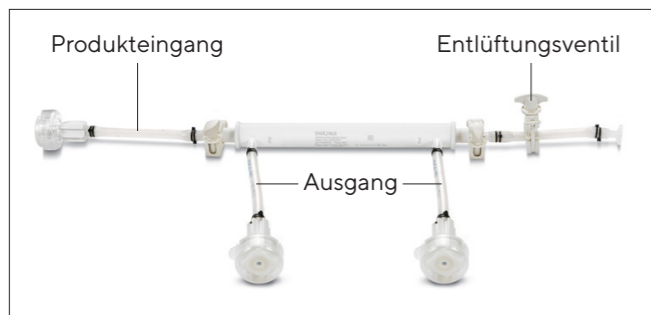


4. Einbau der Virosart® Media Mid-Scale Module

⚠ **Virosart® Media mid-scale Module steril geliefert (3V2--28-GVGFO) werden in einem validierten Prozess gemäß EN ISO 11137 in der Verpackung durch Gamma Bestrahlung sterilisiert. Die Sterilität ist nur bei unbeschädigter Primärverpackung gewährleistet. Daher ist vor jedem Einsatz als Sterilprodukt die Unversehrtheit der Verpackung zu prüfen. Sollte die Verpackung beschädigt sein, ist dieses Produkt nicht mehr als Sterilprodukt einsetzbar.**

Bei Verwendung als Sterilprodukt ist beim Anschließen der Virosart® Media mid-scale Module eine Kontamination durch geeignete Maßnahmen zu vermeiden. Virosart® Media mid-scale Module werden mit Triclampverschluss am Filtereingang (bitte Dichtungen nicht vergessen!) und Schlaucholive-Anschlüssen am Filterausgang mit den Anschlussleitungen verbunden.

Es wird empfohlen, an den Belüftungsanschluss (Triclampanschluss) ein Entlüftungsventil anzuschließen.



Typischer Aufbau eines Virosart® Media mid-scale Modules

5. Benetzung der Virosart® Media Mid-Scale Module

(In Filtrationsrichtung)

5.1 Benetzung der Virosart® Media Mid-Scale Module für die Filtration

Vor jeder Filtration sollte eine Spülung durchgeführt werden, um sowohl das Filtrationssystem von Partikeln zu befreien, als auch eine komplette Benetzung des Filtermoduls und damit eine vollständige Ausnutzung der Filtrationsfläche zu gewährleisten. WFI | Puffer | Zellkulturmedium ist für eine komplette Benetzung vor der Filtration ausreichend. Das Benetzungsverfahren ist im Detail im Abschnitt 5.4 beschrieben.

5.2 Benetzung der Virosart® Media Mid-Scale Module für einen Pre-Use-Integritätstest

Vor jedem Integritätstest muss das Virosart® Media mid-scale Modul vollständig benetzt werden. Unzureichende Benetzung kann dazu führen, dass Integritätstests nicht bestanden werden. Für eine vollständig Benetzung vor dem Pre-Use-Integritätstest ist die Membran mit einem IPA:WFI (20:80) Gemisch zu spülen. Das Benetzungsverfahren ist im Detail im Abschnitt 5.4 beschrieben.

5.3 Benetzung der Virosart® Media Mid-Scale Module für den Post-Use-Integritätstest

5.3.1 Enthält das Filtrationsmedium oberflächenaktive Substanzen (Oberflächenspannung ≤ 60 mN/m), ist ein Spülen nach Abschnitt 5.1 für den Post-Use-Integritätstest ausreichend.

5.3.2 Enthält das Filtrationsmedium keine oberflächenaktiven Substanzen (Oberflächenspannung > 60 mN/m), ist ein Spülen nach Abschnitt 5.2 für den Post-Use-Integritätstest erforderlich.

5.4 Benetzungsverfahren

Um das mid-scale Modul zu benetzen sollte ein Entlüftungsventil an dem Modul angeschlossen sein, um eine komplette Entlüftung des Lumens sicherzustellen. Eine leichte Aufwärtsneigung in Richtung des Entlüftungsventiles erleichtert das Entweichen der Luft. Bei geöffnetem Entlüftungsventil wird der Eingangsdruck vorsichtig erhöht bis Flüssigkeit aus dem Entlüftungsventil austritt (wahlweise kann ein Schlauch am Entlüftungsventil angebracht werden um austretende Flüssigkeit gezielter abfangen zu können). Tritt Flüssigkeit blasenfrei am Entlüftungsventil aus, wird dieser geschlossen.

- Kapitel 5.1 | 5.3.1: Der Eingangsdruck wird langsam auf 2,0 bar | 29 psi erhöht. Das Virosart® Media mid-scale Modul wird nun für ≥ 5 Minuten mit WFI | Puffer | Zellkulturmedium gespült. Nach oben beschriebener Durchführung des Spülvorganges ist das Virosart® Media mid-scale Modul für die Filtration vollständig benetzt.
- Kapitel 5.2 | 5.3.2: Das Virosart® Media mid-scale Modul wird zunächst für 2 Minuten mit einem IPA:WFI (20:80) Gemisch bei 0,5 bar | 7 psi gespült. Nach Wechsel des Filtrationsmediums zu WFI und nach Entlüftung wird der Eingangsdruck langsam auf 2,0 bar | 29 psi erhöht. Das Virosart® Media mid-scale Modul wird für ≥ 10 Minuten mit WFI gespült und das Filtermodul ist anschließend für den Pre-Use-Integritätstest vollständig benetzt.

Im Anschluss an den Spülvorgang wird Puffer bzw. WFI vorsichtig aus dem Vorlagegefäß entfernt und durch das zu filtrierende Produkt ersetzt. Das Modul sollte nach jedem Wechsel im Vorlagegefäß erneut über das Entlüftungsventil entlüftet werden. Die Filtration kann nun bei gewünschtem Eingangsdruck erfolgen.

Das Ausgangsventil öffnen, um das Gehäuse vollständig zu entleeren. Dies kann auch unter Verwendung von Druckluft oder Stickstoff mit einem maximalen Eingangsdruck von 0,5 bar | 7 psi geschehen. Ist das Gehäuse vollständig entleert, werden alle Ventile geschlossen.

Die zu erwartenden Flussrate des Virosart® Media mid-scale Modules liegt bei 420 LMH $\pm 30\%$ @ 1 bar, 25°C (14 L/min/m² $\pm 30\%$ @ 2 bar, 25°C).

6. Maximal zulässige Differenzdrücke

Virosart® Media mid-scale Module

In Filtrationsrichtung	Bei 20 °C max. 5,0 bar 73 psi
Entgegen der Filtrationsrichtung	Bei 20 °C max. 1,0 bar 14,6 psi

7. Filtration mit Virosart® Mid-Scale Modulen

Virusfiltration mit Virosart® Media findet als Medienfiltrationsschritt für chemisch definierte Zellkulturmedien im upstream Prozess statt. Dieser Schritt wird als Risikominimierung durchgeführt, um eine Viruskontamination im Bioreaktor durch das Zellkulturmedium zu vermeiden.

In Abhängigkeit des zu filtrierenden Mediums kann eine Vorfiltration mit einem 0,1 µm Vorfilter, wie dem Sartopore® 2 XLM, sinnvoll sein um das Virosart® Media mid-scale Modul zu schützen und dessen Kapazität zu erhöhen. Das optimale Vorfilter-Virusfilter Flächenverhältnis sollte während der Prozessentwicklung bestimmt werden.

Wir empfehlen für diese Studien nur frisches, repräsentatives Material einzusetzen. Um sicher zu stellen, dass die gesamte Filtrationsfläche voll ausgenutzt wird, muss das Lumen vollständig entlüftet werden. Hierzu sollte das Entlüftungsventil zu Beginn des Filtrationsprozesses, wie auch nach jedem Wechsel des Vorlagegefäßes, leicht geöffnet bleiben, damit die Luft aus dem Lumen entweichen kann. Anschließend wird der gewünschte Filtrationsdruck eingestellt. Die Vorfiltration sollte in Serie mit dem Virosart® Media mid-scale Modul unter denselben Bedingungen erfolgen. Virosart® Media mid-scale Module können bei Differenzdrücken bis zu 5,0 bar | 73 psi betrieben werden. Die Filterqualifizierung wurde bei einem Standarddruck von 2,0 bar | 29 psi durchgeführt, repräsentativ für eine Standardkundenanforderung. Die erreichte Flussrate des Virosart® Media mid-scale Modules ist abhängig von dem zu filtrierenden Medium | der Medienzusammensetzung. Die Flussrate kann sich über den Filtrationsprozess hinweg reduzieren bis zu einer Verblockung des Filtermoduls.

8. Filterwechsel der Virosart® Media Mid-Scale Module

Das Virosart® Media mid-scale Modul muss spätestens dann ausgewechselt werden, wenn der maximal zulässige Differenzdruck erreicht ist bzw. das invalidierte Prozessvolumen bereits über den Filter prozessiert wurde.

9. Integritätstest der Virosart® Media Mid-Scale Module

Es ist wichtig die Benetzungsanweisungen genau zu befolgen (Abschnitt 5.1-5.4), um sicherzustellen, dass der Filter vor der Integritätstestung komplett benetzt ist. Der Integritätstest der Virosart® Media mid-scale Module muss mit einem automatischem Integritätstestgerät durchgeführt werden, vorzugsweise mit einem Sartocheck® Integritätstestgerät. Vor der Durchführung eines Integritätstestes muss das Entlüftungsventil geschlossen werden. Mit den Sartorius Stedim Biotech Integritätstestgeräten Sartocheck® kann ein automatischer Test zur Ermittlung der Integritätstestdaten mittels Diffusion durchgeführt und protokolliert werden.

Der Testdruck für einen Diffusionstest der Virosart® Media mid-scale Module beträgt 4,5 bar | 65,2 psi mit einer Stabilisierungs- und Testzeit von jeweils 5 min. Weitere Informationen über den Einsatz der Sartocheck® Geräte zur Integritätsprüfung finden Sie in den entsprechenden Montage- und Bedienungsanleitungen für Sartocheck® Integritätstestgeräte.

Integritätstestdaten für Virosart® Media Mid-Scale Module

Integritätstestmethode	Filtertype	Prüfdruck	Grenzwert
Wasser basierter Diffusionstest	3V2--28-GV-FO	4,5 bar 65,25 psi	10 ml/min
Wasser basierter Diffusionstest	3V2--28-GVGFO	4,5 bar 65,25 psi	10 ml/min

⚠ Anmerkung

Alle angegebenen Werte beziehen sich auf Messungen bei Raumtemperatur und bei vollständiger Benetzung mit Wasser.

In dem unwahrscheinlichen Fall eines nicht bestandenen Integritätstestes kann dies an einer, für den Integritätstest unzureichenden Benetzung des Filtermoduls liegen (dies ist kein Anzeichen für einen negativen Einfluss auf die Leistung während der eigentlichen Filtration!). Dieses kann auftreten in Fällen wo das filtrierte Medium keine oberflächenaktiven Substanzen enthält (Oberflächenspannung > 60 mN/m). In diesen Fällen wird das Virosart® Media mid-scale-Modul nochmals mit einem IPA: WFI (20:80) Gemisch entsprechend den Anweisungen in Kapitel 5.2 | 5.4 gespült und der Integritätstest anschließend wiederholt.

10. Sterilisation

10.1 γ -Bestrahlung

Vor Benutzung können Virosart® Media mid-scale Module (3V2--28-GV-FO) – nicht steril geliefert – durch γ -Bestrahlung sterilisiert werden. Die Strahlungsdosis beträgt maximal 50 KGy. Die γ -Bestrahlung darf nur einmal durchgeführt werden! Eine wiederholte γ -Sterilisation führt zu einer Beschädigung des Produkts. Virosart® Media mid-scale Module (3V2--28-GVGFO) – steril geliefert – wurden vor Auslieferung bereits γ -bestrahlt und können kein zweites Mal γ -bestrahlt werden.

⚠ **Virosart® Media mid-scale Module dürfen nicht In-Line bedampft oder autoklaviert werden!**

11. Anwendungstechnische Beratung

Bitte fordern Sie bei Bedarf entsprechende Unterlagen über weitere technische Daten, Durchführungen von Produktintegritätstests oder spezielle Angaben über weitere Applikationen bei Ihrem lokalen Sartorius Stedim Biotech Vertriebsmitarbeiter an. Zudem können Sie sich bei speziellen Fragen der Produktvalidierung auch an unseren Validierungsservice wenden oder an unsere Supportabteilungen, welche bei allen technischen Fragen und Optimierungen gerne weiterhelfen. Zur Unterstützung Ihrer Versuche stehen auch unsere Purification Applikationsspezialisten zur Verfügung.

12. Rücksendung von gebrauchten Filtermodulen

Wenn benutzte Filtermodule zwecks Untersuchungen an Sartorius Stedim Biotech zurückgeschickt werden, muss sichergestellt sein, dass diese einwandfrei sanitisiert und dekontaminiert wurden. Dies muss in der erforderlichen Rücksendeanzeige, die bei Ihrem Sartorius Stedim Biotech Vertriebsmitarbeiter angefordert werden kann, bescheinigt werden. Ansonsten ist eine Bearbeitung, laut den Bestimmungen des Arbeitsplatzschutzgesetzes, nicht möglich.

13. Haftung

Sartorius Stedim Biotech übernimmt keine Verantwortung, falls Virosart® Media mid-scale Module unsachgemäß behandelt oder verwendet werden. Im Interesse der Weiterentwicklung von Produkten behalten wir uns Konstruktionsänderungen vor.

Danke, dass Sie sich für Sartorius Stedim Biotech entschieden haben!

Sartorius Stedim Biotech GmbH
August-Spindler-Straße 11
37079 Göttingen
Phone +49 551 308 0
www.sartorius.com

List of Sartorius material numbers applying to EPA-FIFRA

3V2-28-GV-FO

3V2-28-GVGFO
