

# Sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®

Guida per l'utente



Le informazioni contenute in questo documento possono essere modificate senza preavviso.

Repligen Corporation non fornisce alcuna garanzia in merito a questo materiale, incluse, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, garanzie implicite di commerciabilità e idoneità per uno scopo particolare.

Repligen Corporation non si assume la responsabilità di eventuali errori ivi contenuti o di eventuali danni accidentali o consequenziali collegati alla fornitura, alle prestazioni o all'utilizzo di tali materiali.

Nessuna parte del presente documento può essere copiata, riprodotta o tradotta in un'altra lingua senza il previo consenso scritto di Repligen Corporation.

Per ulteriori informazioni, contattare Repligen Corporation mediante la pagina [www.repligen.com](http://www.repligen.com).

©2022 Repligen Corporation. Tutti i diritti riservati. I marchi commerciali citati in questo documento sono di proprietà di Repligen Corporation e/o delle sue affiliate o dei relativi proprietari.

**Assistenza clienti**

508-845-6400

[customerserviceUS@repligen.com](mailto:customerserviceUS@repligen.com)

**Repligen Corporation**

111 Locke Drive

Marlborough, MA 01752

[www.repligen.com](http://www.repligen.com)

## Indice

<b>1.</b>	<b>Introduzione.....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Benvenuto.....</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Informazioni su questo documento .....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Precauzioni di sicurezza .....</b>	<b>9</b>
4.1	Unità di controllo.....	11
4.2	Stazione di pompaggio .....	11
4.3	Filtro TFDF®.....	12
<b>5.</b>	<b>Configurazione .....</b>	<b>14</b>
5.1	Requisiti di spazio .....	14
5.2	Disposizione del sistema.....	15
5.3	Gruppo verticale .....	16
5.4	Connessioni cablate del sistema.....	17
5.4.1	Connessioni opzionali .....	17
5.5	Percorso del flusso ProConnex® TFDF® .....	18
5.6	Installazione del percorso del flusso .....	19
5.6.1	Installazione del percorso del flusso da 20 cm .....	19
5.6.2	Installazione del percorso del flusso da 108 cm .....	20
5.7	Sensore di pressione del percorso del flusso e connessioni per tubazioni .....	22
5.7.1	Connessioni sensori di pressione del percorso del flusso.....	22
5.7.2	Connessioni delle tubazioni .....	23
<b>6.</b>	<b>Primi passi.....</b>	<b>24</b>
6.1	Avvio iniziale .....	24
6.2	Touchscreen.....	25
6.3	Navigazione schermate .....	25
6.4	Screen saver.....	26
<b>7.</b>	<b>Utilizzo del sistema .....</b>	<b>27</b>
7.1	Adescamento della pompa di levitazione magnetica.....	27
7.1.1	Configurazione dell'adescamento della pompa .....	27
7.1.2	Processo di adescamento della pompa .....	28
7.2	Processo KrosFlo® TFDF® .....	30
7.3	Informazioni su campioni e processi .....	32
<b>8.</b>	<b>Panoramica delle schermate e delle funzioni del sistema.....</b>	<b>34</b>
8.1	Schermata Information.....	34
8.2	Schemata Main Menu .....	34
8.3	Schermata Admin .....	35
8.3.1	Modifica dei fattori di calibrazione delle tubazioni predefiniti .....	36
8.3.2	Modifica del codice seriale del sistema .....	36
8.3.3	Aggiornamento dello stato di installazione del flussometro permeato.....	37
8.4	Schermata System Settings .....	37
8.4.1	Impostazione delle dimensioni delle tubazioni .....	37
8.4.2	Scala .....	38
8.4.3	Modifica dei fattori di calibrazione dei tubi per un'analisi (non predefinita).....	38
8.4.4	Ripristino dei fattori di calibrazione dei tubi .....	38
8.4.5	Impostazione della velocità massima della pompa di alimentazione/di ricircolo a levitazione magnetica (P-01) .....	39
8.4.6	Impostazione dell'unità di pressione .....	39
8.4.7	Impostazione del volume di accumulo laterale del permeato .....	39
8.5	Impostazione del loop PID.....	39
8.6	Allarmi.....	41
8.6.1	Schermata Alarm Setup .....	41
8.6.2	Alarm History .....	43
8.7	Schermata Lock.....	43

8.8	Data logging .....	44
8.8.1	Dati sperimentali.....	45
8.9	Modalità System .....	46
8.10	Modalità di concentrazione, concentrazione/diafiltrazione e concentrazione/diafiltrazione/concentrazione .....	47
8.10.1	Schermata Run Setpoints.....	47
8.10.2	Schermata Overview .....	50
8.11	Funzione Wizard .....	53
8.12	Modalità Manual .....	56
8.12.1	Strumentazione.....	57
8.12.2	Taratura .....	58
8.13	Selezione di un modulo filtro.....	59
8.14	Schermate pilota.....	62
8.14.1	Velocità pompa .....	64
8.14.2	Pressione/flusso.....	65
8.14.3	Pesi.....	66
8.14.4	Dati.....	67
8.14.5	PID.....	68
<b>9.</b>	<b>Risoluzione problemi .....</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Manutenzione .....</b>	<b>70</b>
<b>11.</b>	<b>Informazioni generali.....</b>	<b>70</b>
11.1	Norme di sicurezza .....	70
11.2	Specifiche del sistema .....	71
11.3	Componenti del sistema.....	73
<b>12.</b>	<b>Indice .....</b>	<b>74</b>

## Elenco delle tabelle

Tabella 1.	Spiegazione delle frasi di attenzione per l'utente .....	9
Tabella 2.	Spiegazione dei simboli.....	9
Tabella 3.	Etichette di sicurezza dello strumento .....	10
Tabella 4.	Specifiche del percorso del flusso ProConnex® TFDF® .....	18
Tabella 5.	Campione e processo.....	32
Tabella 6.	Portate tubazione del permeato del sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® .....	38
Tabella 7.	Dati dei parametri.....	63
Tabella 8.	Avviso: limitazione dell'uso del prodotto .....	71
Tabella 9.	Uscita del sistema .....	71
Tabella 10.	Ingresso del sistema .....	71
Tabella 11.	Costruzione del sistema.....	72
Tabella 12.	Ambiente del sistema .....	73
Tabella 13.	Elenco componenti del sistema.....	73

## Elenco delle figure

Figura 1.	Sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 2.	Componenti del sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 3.	Unità di controllo.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 4.	Stazione di pompaggio .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 5.	Percorso del flusso® ProConnex TFDF® .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 6.	Spazio necessario sul banco .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 7.	Disposizione del sistema sul banco .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 8.	Assemblaggio del supporto .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 9.	Connessioni del sistema .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 10.	Configurazione del percorso del flusso ProConnex® TFDF®.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 11.	Connessione dei sensori di pressione .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 12.	Connessioni per tubazioni .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 13.	Schermo touchscreen.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 14.	Schermata Main Menu.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 15.	Barra dei menu.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 16.	Schermata Navigation .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 17.	Configurazione prima dell'adescamento.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 18.	Sistema adescato.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 19.	Flusso di lavoro esperimento .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 20.	Schermata Information .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 21.	Schermata Main Menu.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 22.	Schermata Admin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 23.	Schermata System Settings .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 24.	Ripristino calibrazione tubazione .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 25.	Schermata di impostazione loop PID loop .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 26.	Schermata Alarm Setup.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 27.	Pulsante Alarm Reset .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 28.	Schermata Alarm History .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 29.	Messaggio schermata Lock.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 30.	Schermata Lock .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 31.	Schermata Data logging .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 32.	File di registro dati.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 33.	Esempio di dati registrati .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 34.	Schermata System Mode .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 35.	Modalità Concentration schermata Run Setpoints.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

- Figure 36. Modalità Concentration/Diafiltration Schermata Run Setpoints..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 37. Modalità Concentration/Diafiltration/Concentration Schermata Run Setpoints ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 38. Schermata Concentration Mode Overview..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 39. Modalità Concentration/Diafiltration Schermata Overview **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 40. Modalità Concentration/Diafiltration/Concentration Schermata Overview ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 41. Avvio della funzione Wizard..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 42. Schermata iniziale ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 43. Schermata iniziale funzione Wizard ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 44. Calcolo in corso ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 45. Schermata Manual Mode Overview..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 46. Messaggio Reset..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 47. Schermata Manual Mode Overview..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 48. Modalità Manual Schermata Run Setpoints ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 49. Impostazioni filtro ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 50. Schermata Filter List (lato sinistro)..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 51. Menu Navigation ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 52. Schermata Filter List (lato destro) ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 53. Schemata Plot..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 54. Grafico della velocità della pompa ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 55. Grafico della pressione/del flusso ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 56. Grafico dei pesi..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 57. Grafico dei dati ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 58. Grafico PID..... **Error! Bookmark not defined.**
- Figura 59. Prestare attenzione e cautela a causa delle forze magnetiche..... **Error! Bookmark not defined.**

**Abbreviazioni**

AC	Corrente alternata
CE	Conformitée Européenne
C	Concentrazione
D	Diafiltrazione
DV	Volume di diafiltrazione
CF	Fattore di concentrazione
cm	Centimetri
FAS	Specialista applicazioni sul campo
Hz	Hertz
in	Pollici
kg	Chilogrammi
lb	Libbre
LMH	litri/metri <sup>2</sup> /ora
LPM	Litri al minuto
PCV	Volume di cellule percentuale
PE	Sensore di pressione
PID	Proporzionale, integrale e derivativo
PSI	Libbre per pollice quadrato
PV	Variabile di processo
giri/min	Giri al minuto
SP	Setpoint desiderato
TFDF	Filtrazione di profondità a flusso tangenziale
TMP	Pressione transmembrana
UL	Underwriters Laboratories
VT	Throughput volumetrico

## 1. Introduzione

Il sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® fornisce una soluzione completa per la separazione delle cellule dai mezzi durante i processi di coltura cellulare. La tecnologia combina hardware, software e un filtro monouso per ottenere il risultato di filtrazione. Rivolgere domande relative ad applicazioni specifiche della tecnologia al rappresentante di vendita regionale o allo specialista applicazioni sul campo.

Questa Guida utente costituisce un documento di riferimento per il sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® e viene aggiornata regolarmente. Per la versione più recente del documento, visitare il sito [www.repligen.com/resources](http://www.repligen.com/resources). Si raccomanda vivamente di far eseguire il processo di installazione da parte di un ingegnere specializzato Repligen. Per ulteriore supporto nella risoluzione dei problemi o per l'ottimizzazione di processo, contattare lo specialista applicazioni sul campo Repligen locale.

## 2. Benvenuto

Grazie per aver scelto il sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® per il vostro laboratorio. L'innovativo sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® fornisce una soluzione completa per la separazione delle cellule dai mezzi durante processi di coltura cellulare con eccellenti capacità di passaggio del flusso, scalabilità e facilità d'uso.

**Figura 1. Sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®**





### 3. Informazioni su questo documento

In questo manuale vengono utilizzate diverse frasi per richiamare l'attenzione dell'utente. Ogni frase dovrebbe attirare il seguente livello di attenzione:

**Tabella 1. Spiegazione delle frasi di attenzione per l'utente**

Frasi	Descrizione
<b>Nota:</b>	Indica informazioni utili
IMPORTANTE	Indica le informazioni necessarie per il corretto funzionamento dello strumento
ATTENZIONE	Segnala agli utenti situazioni potenzialmente pericolose in relazione a lesioni dell'utente o danni allo strumento se le informazioni non sono tenute in considerazione.
AVVERTENZA!	Segnala all'utente che possono verificarsi gravi lesioni fisiche se non vengono osservate le precauzioni di avvertimento

### 4. Precauzioni di sicurezza

**Tabella 2. Spiegazione dei simboli**

















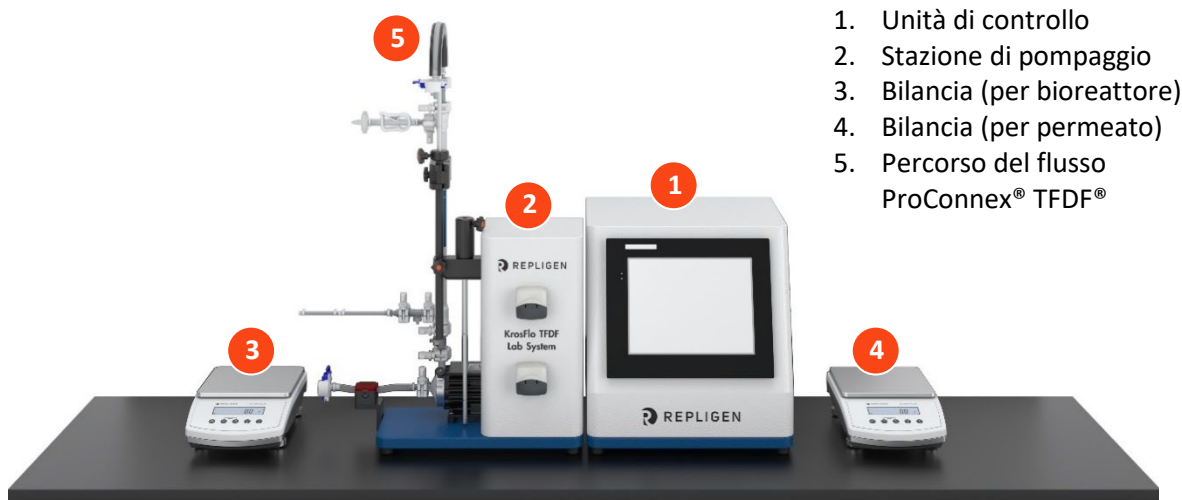
Simbolo	Descrizione
Attenzione 	Rischio di pericolo. Consultare le istruzioni operative per la natura del pericolo e le azioni correttive. Situazione potenzialmente pericolosa che, se non evitata, può provocare danni a proprietà/apparecchiature
Attenzione 	Rischio di schiacciamento. Tenere le dita lontane dal rotore mentre la pompa è in funzione. Arrestare la pompa prima di caricare o scaricare le tubazioni
Attenzione 	Superficie calda. Non toccare
Attenzione 	Rischio di scosse elettriche, consultare le Istruzioni operative per la natura del pericolo e le rispettive azioni correttive
Simbolo di avviso di sicurezza 	È presente un pericolo per il personale. Il simbolo di avviso di sicurezza non è presente se il pericolo riguarda esclusivamente un possibile danneggiamento di beni/apparecchiature
Pericolo 	Imminenza di una situazione pericolosa che, se non viene evitata, causa il decesso o gravi lesioni
Avvertenza 	Prestare attenzione alle forze magnetiche quando si maneggia la testa della pompa centrifuga a levitazione magnetica. Evitare altri magneti o parti metalliche poiché l'attrazione magnetica può dare luogo a contaminazione da danni fisici o a crepe. In particolare, prestare attenzione alle forze magnetiche quando si maneggiano due teste della pompa contemporaneamente

Tabella 3. Etichette di sicurezza dello strumento

Simbolo	Descrizione
Pericolo 	Vi sono elevate tensioni accessibili. Operare con estrema cautela durante la manutenzione dei componenti interni. Togliere l'alimentazione alla pompa prima di iniziare l'operazione di pulizia
Avvertenza 	Rimuovere l'alimentazione dalla pompa prima di effettuare la manutenzione.
Avvertenze 	La rottura delle tubazioni può provocare la spruzzatura di fluido dalla pompa. Utilizzare misure appropriate per proteggere l'operatore e l'attrezzatura  Spegnerne l'unità prima di rimuovere o installare i tubi. Le dita o gli indumenti larghi potrebbero rimanere impigliati nel meccanismo
Attenzione 	L'alimentazione deve essere spenta prima di collegare il cavo di controllo remoto esterno per evitare danni all'unità  Non contaminare il lubrificante nel serbatoio, sull'albero o sulla guarnizione con materiale estraneo. La mancata osservanza di questa precauzione può causare danni alla tenuta e un guasto prematuro della guarnizione  Non è ammessa la presenza di materiale estraneo sotto la guarnizione sul retro della piastra anteriore o sotto le teste delle viti. La mancata osservanza di questa precauzione può provocare perdite durante il lavaggio dell'unità
Attenzione 	Per evitare scosse elettriche, il conduttore di messa a terra di protezione del cavo di alimentazione deve essere collegato a terra. Non adatto al funzionamento in ambienti umidi come definito dalla norma EN61010-1
Avvertenza  	Elevata intensità del campo magnetico della girante  La testa della pompa centrifuga a levitazione magnetica contiene un rotore con un magnete in terre rare ad elevata intensità di campo. Questo può influire sui pacemaker e le forze magnetiche possono portare a contusioni. Mantenere la distanza tra pompa e pacemaker e maneggiare le teste della pompa con cura
Attenzione 	Prestare attenzione alle forze magnetiche quando si maneggia la testa della pompa centrifuga a levitazione magnetica. Evitare altri magneti o parti metalliche poiché l'attrazione magnetica può dare luogo a contaminazione da danni fisici o a crepe. In particolare, prestare attenzione alle forze magnetiche quando si maneggiano due teste della pompa contemporaneamente
Attenzione 	Tenere le dita lontane dal rotore mentre la pompa è in funzione. Arrestare la pompa prima di caricare o scaricare le tubazioni

**Figura 2. Componenti del sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®**

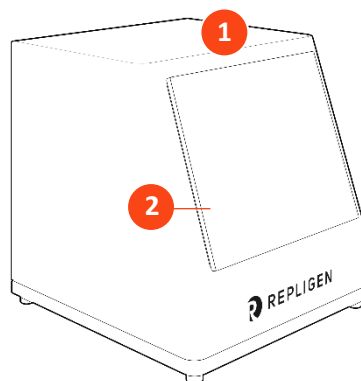
1. Unità di controllo
2. Stazione di pompaggio
3. Bilancia (per bioreattore)
4. Bilancia (per permeato)
5. Percorso del flusso ProConnex® TFDF®

#### 4.1 Unità di controllo

Gli utenti modificano i parametri e monitorano i processi attraverso l'interfaccia del controller. Un touch screen da 12 pollici consente inserimenti da parte dell'utente, ad esempio una modifica della velocità della pompa, e visualizza un diagramma del sistema per l'analisi visiva. La funzione Wizard all'interno del software KrosFlo® TFDF® aiuta a eseguire un processo ottimale. Basata solo su poche specifiche dell'utente, la funzione Wizard KrosFlo® genera parametri di analisi per un funzionamento semplice e preciso.

**Figura 3. Unità di controllo**

1. Interfaccia touchscreen da 12"
2. Pannello di controllo



#### 4.2 Stazione di pompaggio

La stazione di pompaggio trasferisce tutti i liquidi durante il processo TFDF®. Una pompa centrifuga a levitazione magnetica a bassa sollecitazione e controllata digitalmente fornisce il materiale alimentato dal bioreattore verticalmente attraverso l'apertura del filtro TFDF® e quindi di nuovo indietro al bioreattore. La pompa peristaltica del permeato (superiore) trasferisce il permeato dall'involucro del filtro al serbatoio del permeato. La pompa peristaltica di diafiltrazione/ausiliaria (inferiore) trasferisce il tampone da un serbatoio di diafiltrazione al bioreattore durante la fase di diafiltrazione. L'intero processo è monitorato da diversi sensori:

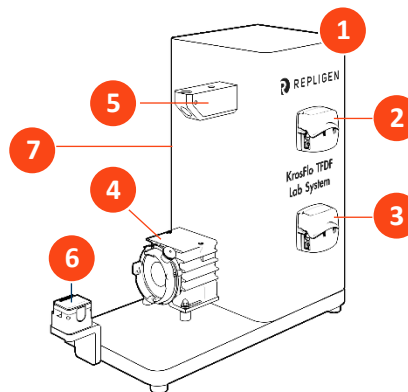
- Tre sensori di pressione monouso in linea per alimentazione, permeato e retentato
- Un flussometro per il retentato a ultrasuoni non invasivo, a incasso

I sensori opzionali (acquistati separatamente dal sistema) includono:

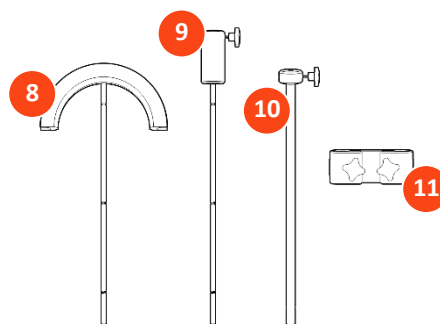
- Un sensore di pressione monouso in linea per un filtro secondario
- Un sensore di pressione monouso in linea per un filtro di protezione/sterile
- Un misuratore di torbidità in linea

**Figura 4. Stazione di pompaggio**

1. Stazione di pompaggio
2. Pompa peristaltica permeato
3. Pompa peristaltica di diafiltrazione/ausiliaria
4. Pompa a levitazione magnetica
5. Supporto verticale
6. Flussometro
7. Pannello di controllo



8. Asta di guida della tubazione
9. Asta di prolunga
10. Manicotto
11. Pinza filtro

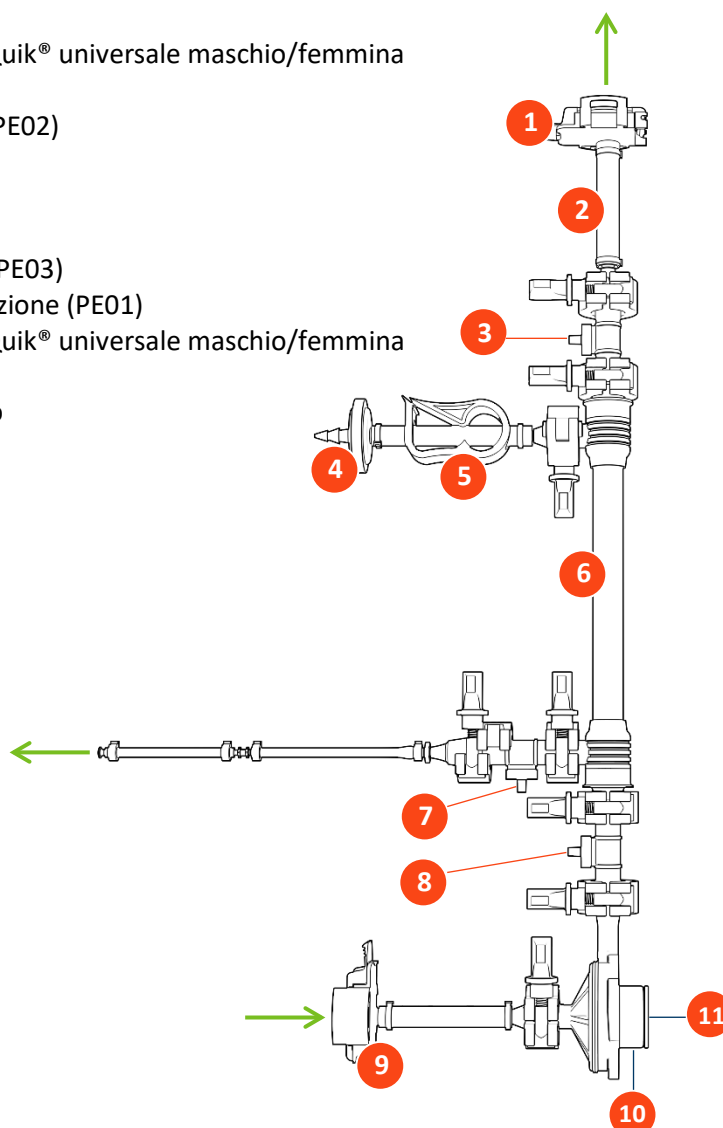


#### 4.3 Filtro TFDF®

Il filtro TFDF® è un filtro a profondità tubolare disponibile nello sviluppo di processi per pilotaggio e bilance di produzione. Il filtro funziona all'interno di un'involucro con attacchi che forniscono il materiale di alimentazione e rimuovono il retentato e il permeato. Tutte le dimensioni di filtro più grandi rispetto alle dimensioni della versione di prova sono disponibili solo come percorsi di flusso ProConnex® TFDF®, che possono essere configurati da una serie di componenti. Ogni percorso di flusso ProConnex® TFDF® è un dispositivo completamente chiuso e irradiato pronto all'uso. Non è richiesto il lavaggio del filtro.

**Figura 5. Percorso del flusso® ProConnex TFDF®**

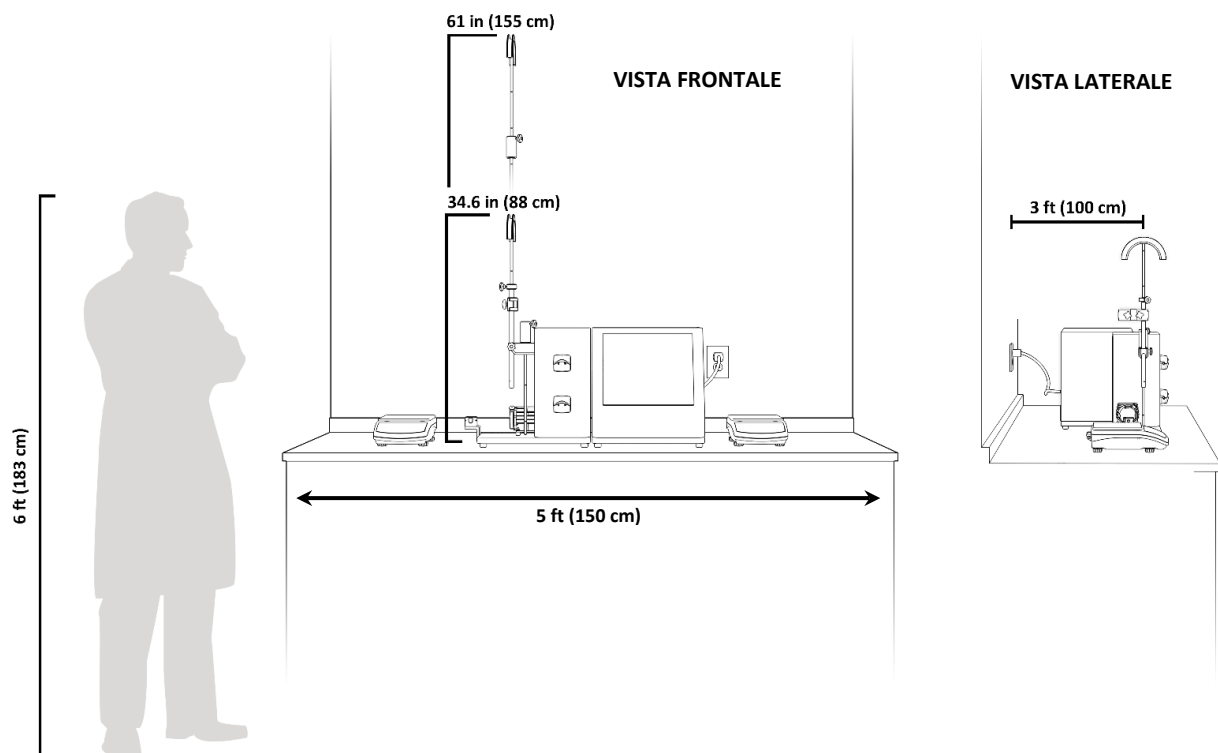
1. Connettore aseptico CPC AseptiQuik® universale maschio/femmina
2. Tubo per retentato
3. Sensore di pressione retentato (PE02)
4. Apertura di sfiato
5. Morsetto
6. Involucro filtro TFDF®
7. Sensore di pressione permeato (PE03)
8. Sensore di pressione di alimentazione (PE01)
9. Connettore aseptico CPC AseptiQuik® universale maschio/femmina
10. Testa della pompa magnetica
11. Disco di fissaggio ferromagnetico



## 5. Configurazione

### 5.1 Requisiti di spazio

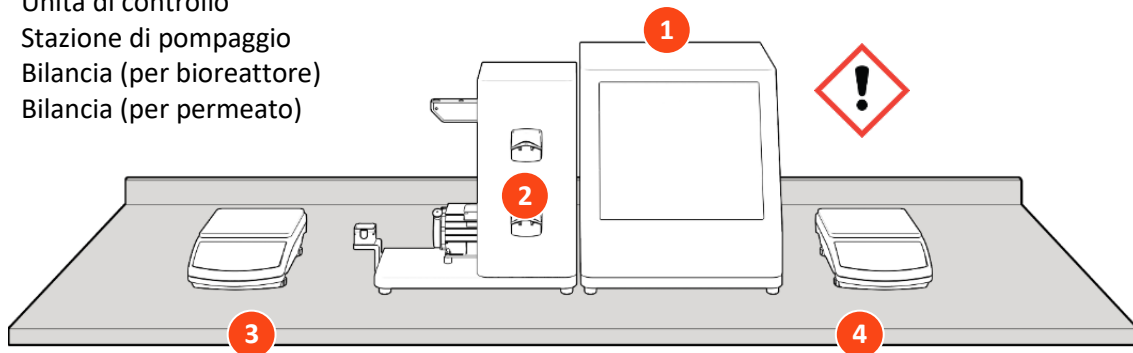
Figura 6. Spazio necessario sul banco



## 5.2 Disposizione del sistema

Figura 7. Disposizione del sistema sul banco

1. Unità di controllo
2. Stazione di pompaggio
3. Bilancia (per bioreattore)
4. Bilancia (per permeato)

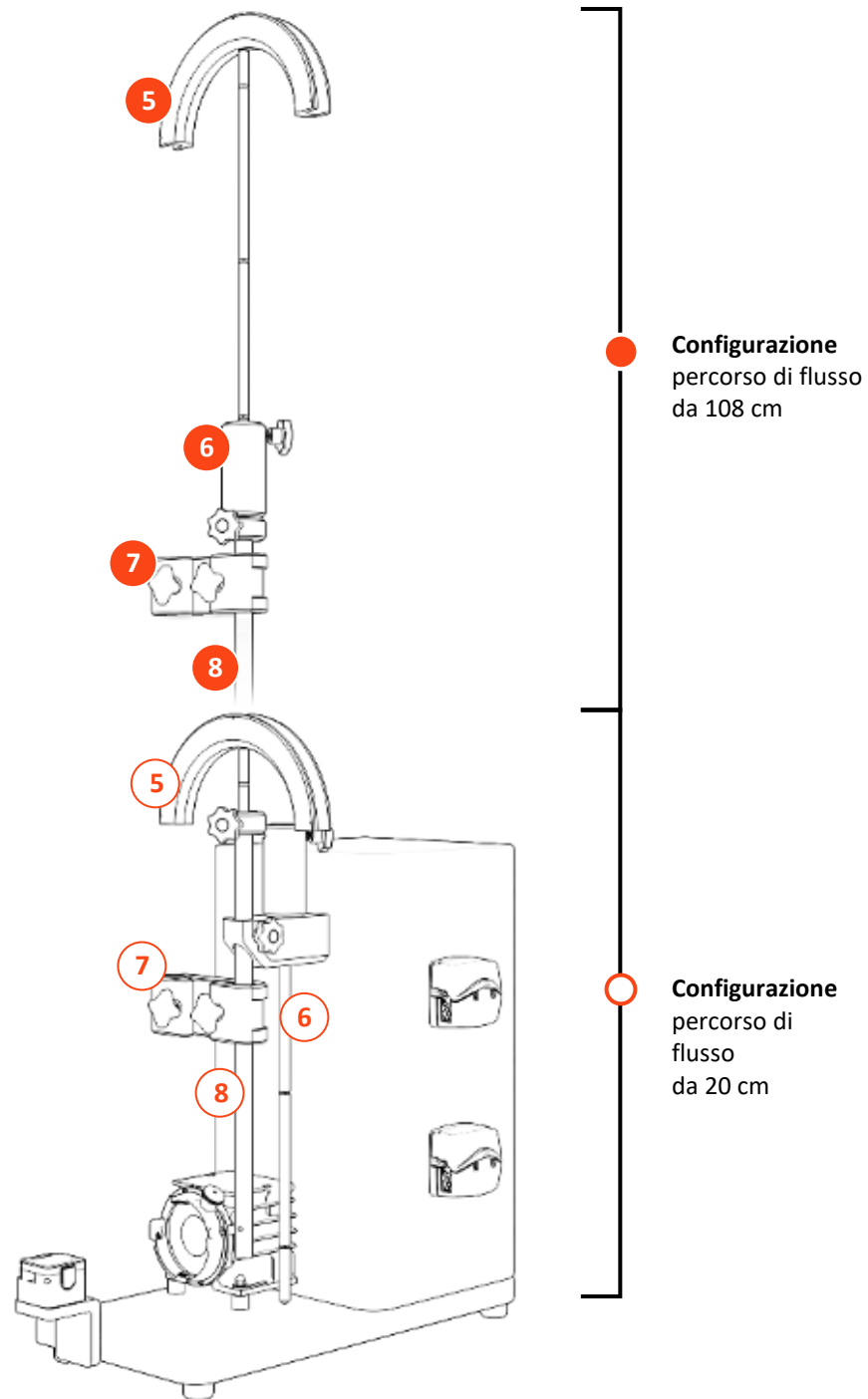


**AVVERTENZA!** Il peso dell'unità di controllo è di 36 libbre. Si raccomanda di far sollevare l'unità di controllo da parte di due persone per estrarla dalla scatola e

### 5.3 Gruppo verticale

Figura 8. Assemblaggio del supporto

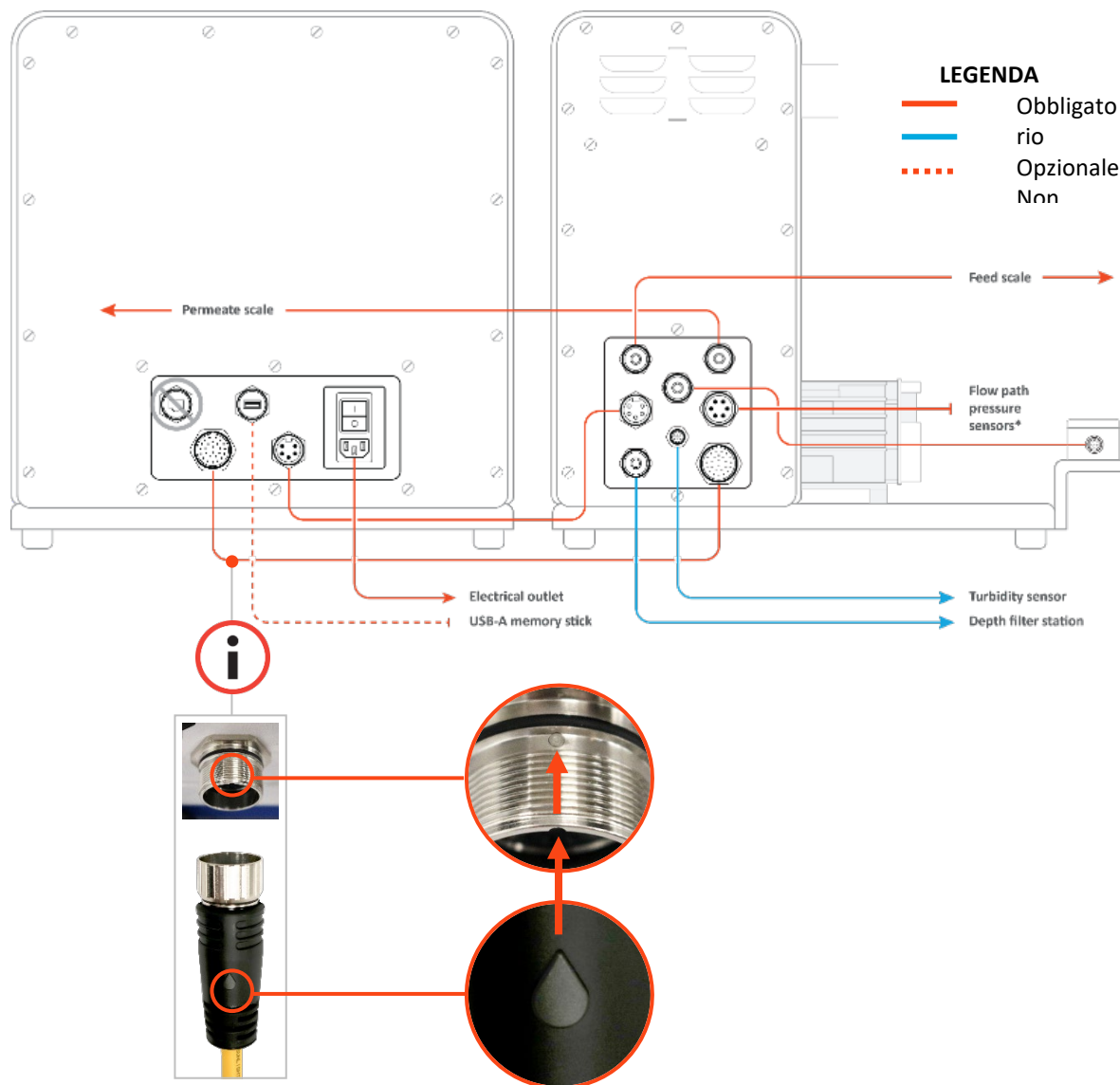
5. Asta di guida della tubazione
6. Asta di prolunga (necessaria solo per percorso del flusso da 108 cm)
7. Pinza filtro
8. Manicotto





## 5.4 Connessioni cablate del sistema

Figura 9. Connessioni del sistema



**NOTA:** Utilizzare i morsetti per allineare i perni di contatto con la presa. I contatti dei cavi di

### 5.4.1 Connessioni opzionali

1. Collegare il **cavo del sensore di torbidità 718 Minifast** tra la stazione di pompaggio e il sensore di torbidità.
2. Collegare il **cavo più lungo del flussometro della stazione di profondità M12 Eurofast** tra la stazione di pompaggio e la stazione di profondità.

## 5.5 Percorso del flusso ProConnex® TFDF®

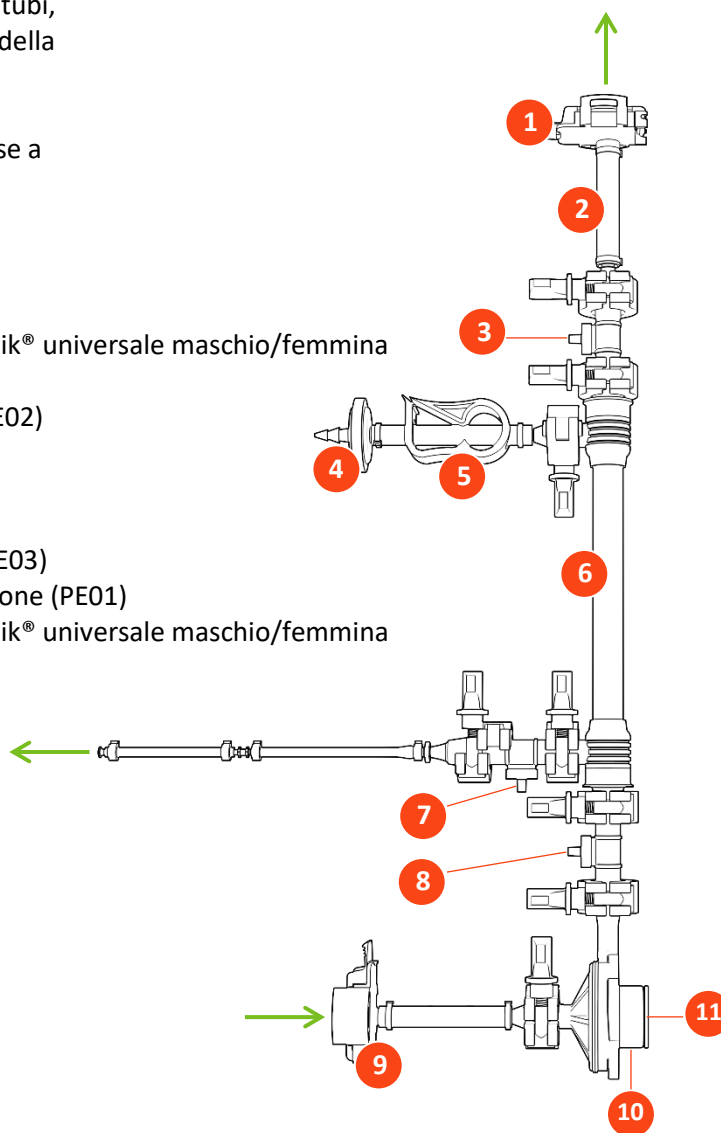
Tabella 4. Specifiche del percorso del flusso ProConnex® TFDF®

Tipo	Filtro	Percorso del flusso	Percorso del flusso	Percorso del flusso	Percorso del flusso
Area superficiale (cm <sup>2</sup> )	3	3	150	1500	6000
Volume di processo consigliato	< 1 L	< 1 L	< 50 L	< 500 L	< 2000 L
Lunghezza filtro (cm)	20	20	108	108	108
Lunghezza effettiva (cm)	2.2	2.2	108	108	108
Numero di tubi	1	1	1	10	40

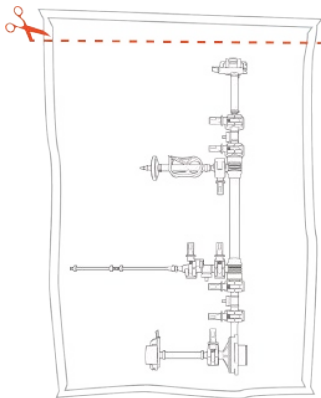
Figura 10. Configurazione del percorso del flusso ProConnex® TFDF®

Esempio di percorso del flusso ProConnex® TFDF® con filtro, involucro del filtro, tubi, morsetti, sensori di pressione, testa della pompa magnetica, filtro di sfiato e connettori AseptiQuik® senza fili. Le configurazioni possono variare in base a seconda delle esigenze.

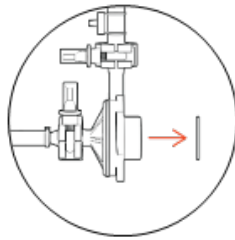
1. Connettore aseptico CPC AseptiQuik® universale maschio/femmina
2. Tubo per retentato
3. Sensore di pressione retentato (PE02)
4. Apertura di sfiato
5. Morsetto
6. Involucro filtro TFDF®
7. Sensore di pressione permeato (PE03)
8. Sensore di pressione di alimentazione (PE01)
9. Connettore aseptico CPC AseptiQuik® universale maschio/femmina
10. Testa della pompa magnetica
11. Disco di fissaggio ferromagnetico



## 5.6 Installazione del percorso del flusso



Disimballare il percorso del flusso e rimuovere il disco ferromagnetico.



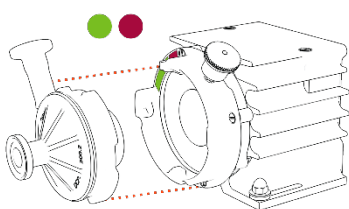
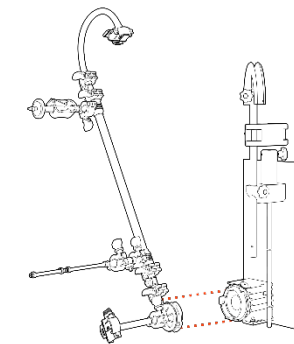
Do not cut any tubing or clamps



**Nota:** Rimuovere il disco ferromagnetico prima di procedere alla fase successiva.

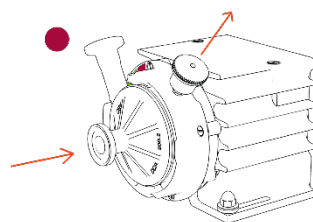
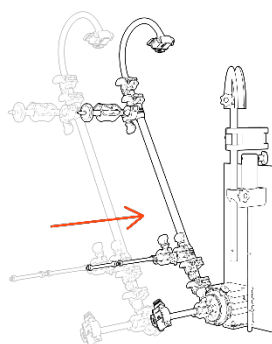
### 5.6.1 Installazione del percorso del flusso da 20 cm

1.



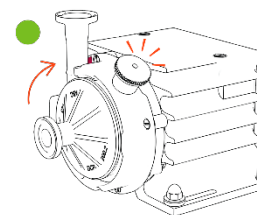
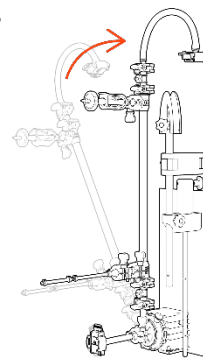
**Allineare** la testa della pompa.

2.



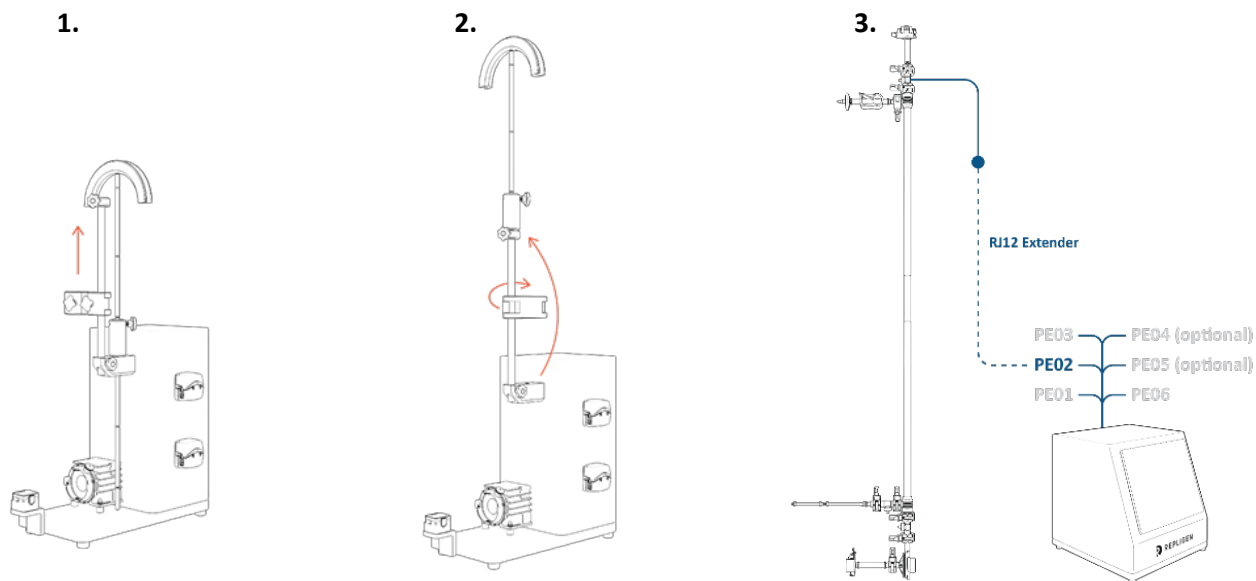
**Tirare** il perno di bloccaggio e **inserire** la

3.



**Ruotare** il filtro in su (il perno di bloccaggio si

## 5.6.2 Installazione del percorso del flusso da 108 cm



**Spostare l'asta di guida della tubazione** verso l'asta di estensione e sollevare il manicotto fino alla massima altezza.

**Spostare l'asta di estensione** (con l'asta di guida della tubazione) verso il manicotto e ruotare il morsetto in modo che sia estratto durante l'installazione.

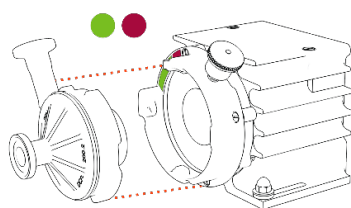
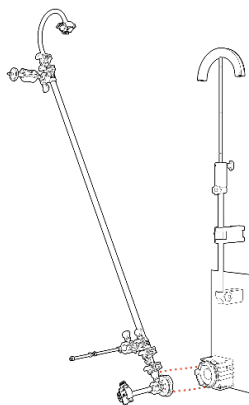
**Collegare il sensore di pressione retentato** con l'estensore RJ12 a PE02  
*Questo è più facile prima dell'installazione del percorso del flusso*



**Nota:** I cavi RJ12 non sono forniti con i gruppi ProConnex® e devono essere acquistati separatamente.

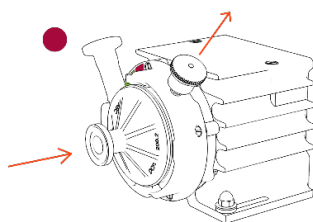
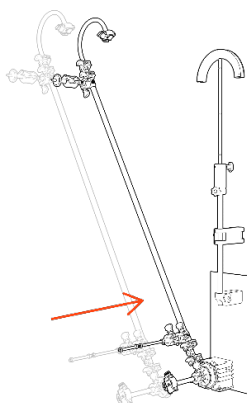
**Nota:** Estensore disponibile tramite il servizio di assistenza Repligen.

4.



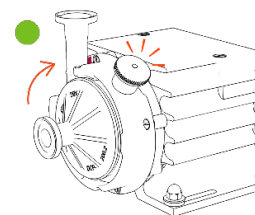
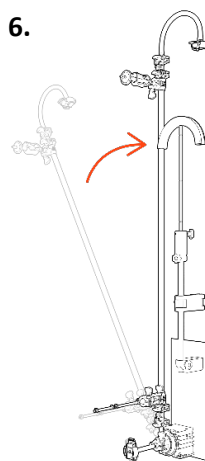
**Allineare** la testa della pompa

5.



**Tirare** il perno di bloccaggio e **inserire** la testa della pompa

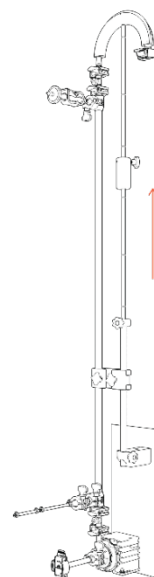
6.



**Ruotare** il filtro in su (il perno di bloccaggio si aggancia)

- 7. Bloccare il percorso del flusso** con il morsetto e sollevare l'asta di estensione in modo che l'asta di guida si trovi all'altezza della tubazione del retentato.

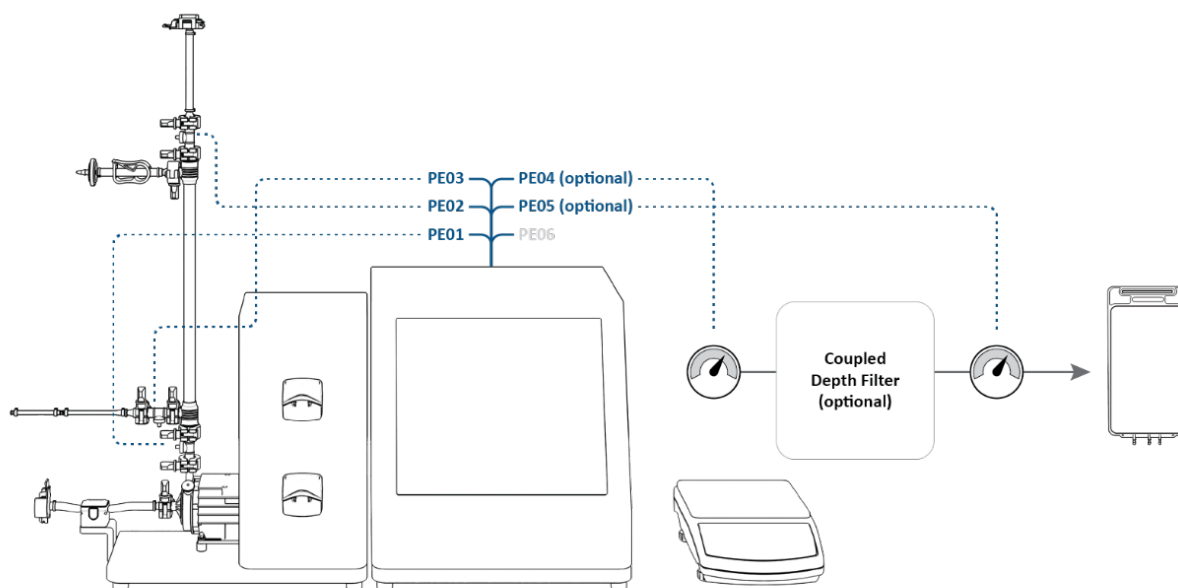
Effettuare le regolazioni finali se necessario.



## 5.7 Sensore di pressione del percorso del flusso e connessioni per tubazioni

### 5.7.1 Connessioni sensori di pressione del percorso del flusso

Figura 11. Connessione dei sensori di pressione



Collegare sensori di pressione:

- **PE01** all'Alimentazione
- **PE02** al Retentato (per il percorso del flusso da 108 cm: già collegato nella fase Installazione 3)
- **PE03** al Permeato
- **PE04** al Filtro secondario (OPZIONALE)
- **PE05** al Filtro di protezione/sterile (OPZIONALE)
- **PE06 NON UTILIZZATO**

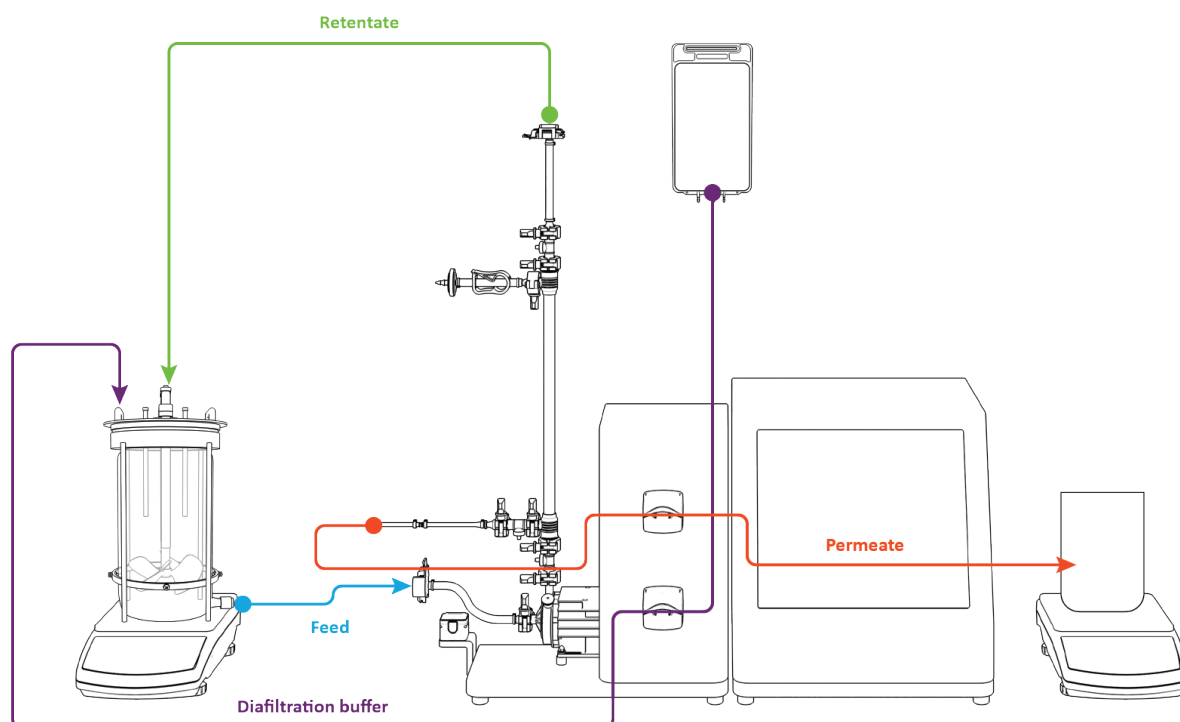
Collegare il sensore di torbidità in linea alla linea del permeato (OPZIONALE).



**Nota:** i cavi dei sensori di torbidità in linea non sono forniti insieme al sistema e devono essere acquistati separatamente.

## 5.7.2 Connessioni delle tubazioni

Figura 12. Connessioni per tubazioni



Connessioni per tubazioni:

1. Disporre il **tubo per retentato** al di sopra della **guida del tubo** (potrebbero essere necessarie regolazioni del supporto).
2. Disporre il **tubo per permeato** attraverso la **pompa peristaltica superiore**.
3. Disporre il **tubo tampone di diafiltrazione** attraverso la **pompa peristaltica inferiore**.
4. **Tubazione di alimentazione non installata** nel flussometro (facilita l'adescamento).

## 6. Primi passi

### 6.1 Avvio iniziale

Accendere il sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF® utilizzando l'interruttore di alimentazione situato sul pannello posteriore sinistro dell'involucro principale. Una volta avviato il sistema, verrà visualizzata la seguente schermata informativa. Toccare lo schermo per continuare.

Figura 13. Schermo touchscreen

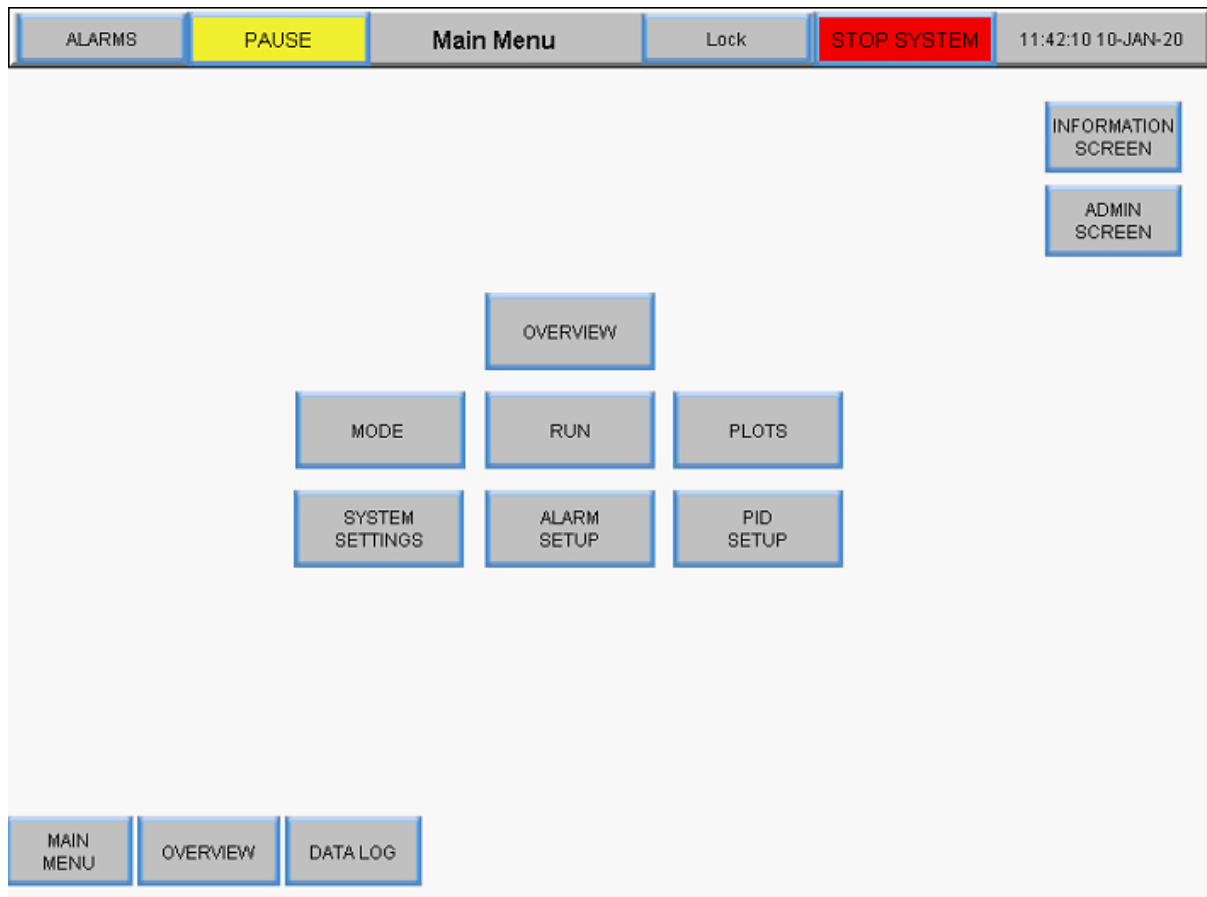




## 6.2 Touchscreen

Il sistema di laboratorio KrosFlo® TFD® è controllato e comandato tramite touchscreen. Dopo l'avvio iniziale del sistema, viene visualizzata la schermata Main Menu:

Figura 14. Schermata Main Menu

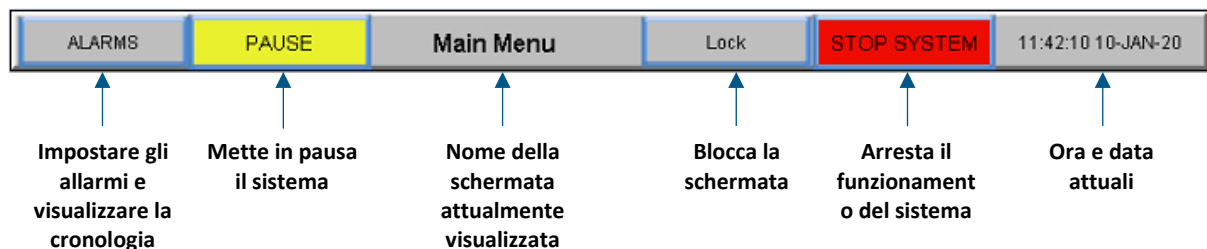


I pulsanti nella schermata Main Menu consentono di accedere a diverse schermate operative e di configurazione. Per passare a una schermata diversa, è sufficiente toccare il pulsante.

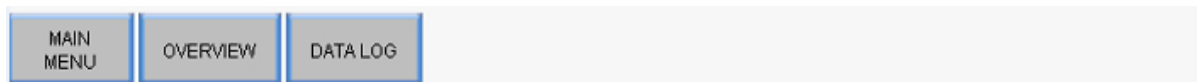
## 6.3 Navigazione schermate

La barra dei menu viene visualizzata nella parte superiore di tutte le schermate del sistema.

Figura 15. Barra dei menu



Le opzioni di navigazione schermate vengono visualizzate nella parte inferiore di tutte le schermate del sistema. Le opzioni visualizzate variano da una schermata all'altra.

**Figura 16. Schermata Navigation**

#### 6.4 Screen saver

Il sistema è programmato per attivare uno screen saver dopo 30 minuti di inattività. Ciò non influisce in alcun modo sul funzionamento. Quando lo screen saver è attivo, il display sarà nero. Basta toccare lo schermo del display per visualizzare lo schermo del sistema attivo.

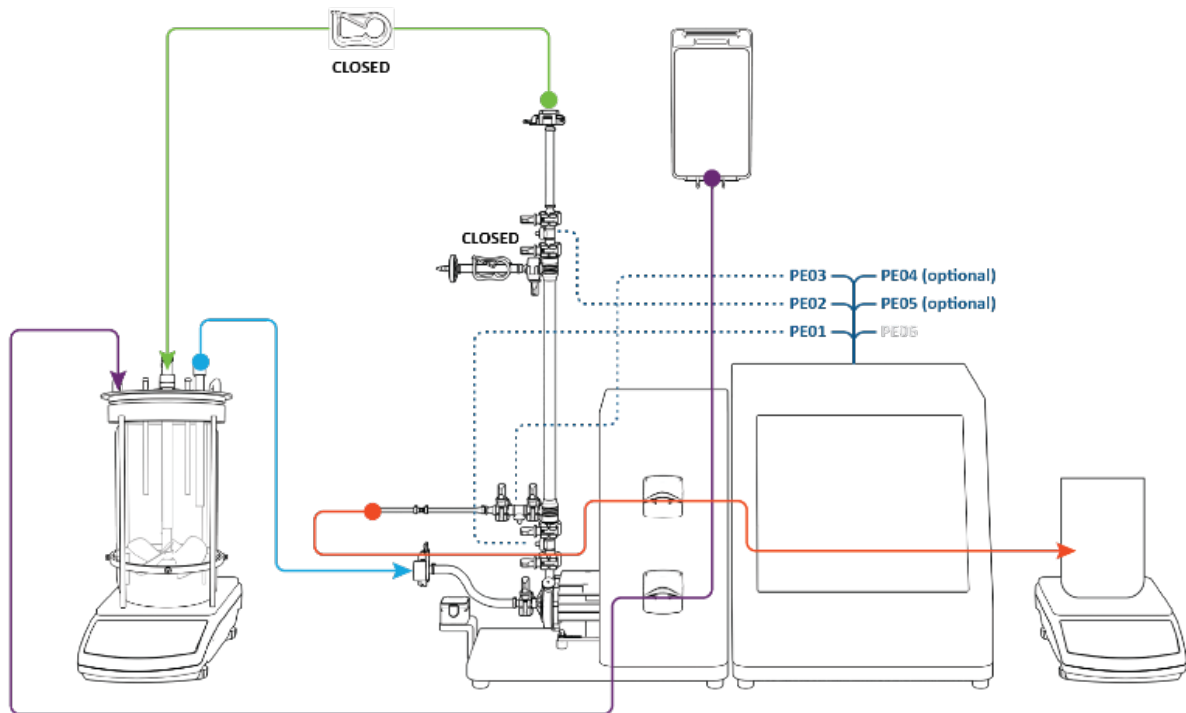
## 7. Utilizzo del sistema

### 7.1 Adescamento della pompa di levitazione magnetica

L'adescamento della pompa di levitazione magnetica è **necessario per i bioreattori alimentati dall'alto** perché è necessaria una forza esterna per trasportare il liquido verso l'alto, fuori dal bioreattore, attraverso la tubazione e dentro la pompa di levitazione magnetica. In genere, l'adescamento non è necessario per i bioreattori alimentati dal basso.

#### 7.1.1 Configurazione dell'adescamento della pompa

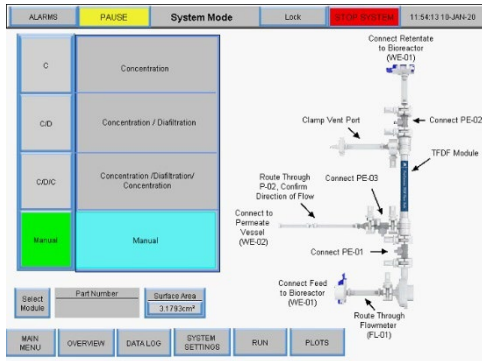
Figura 17. Configurazione prima dell'adescamento



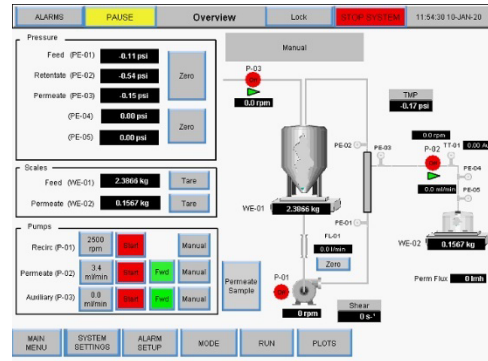
Verificare che siano stati eseguiti i seguenti passaggi di configurazione prima dell'adescamento della pompa:

- **Sensore di pressione di alimentazione** collegato a **PE01**
- **Sensore di pressione retentato** collegato a **PE02**
- **Sensore di pressione permeato** collegato a **PE03**
- **Tubazione di sfiato** attaccata **chiusa**
- **Tubazione del retentato** attaccata **chiusa**
- **Tubazione di alimentazione** *non installata* nel flussometro
- **Tubazione del permeato** disposta attraverso la **pompa peristaltica superiore**

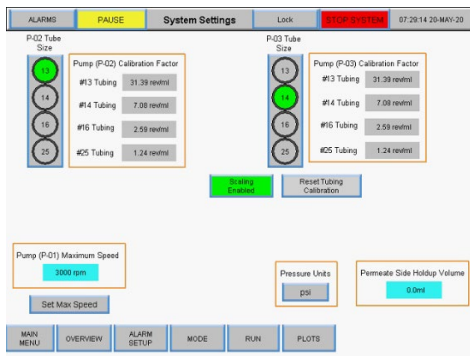
### 7.1.2 Processo di adescamento della pompa



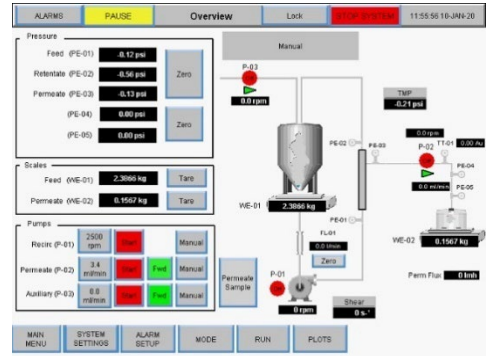
1. Premere **Manual**  
Premere **Overview**
2. Impostare la pompa del permeato P-02 su **FWD**



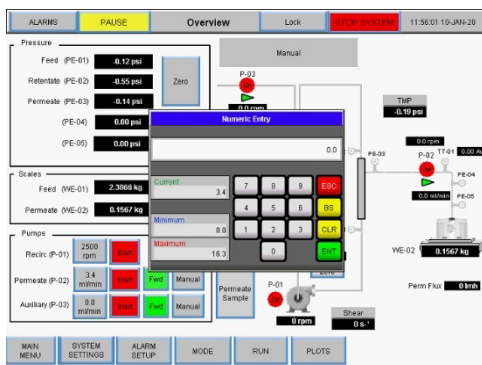
*Il pulsante diventerà verde*  
Premere **System Settings**



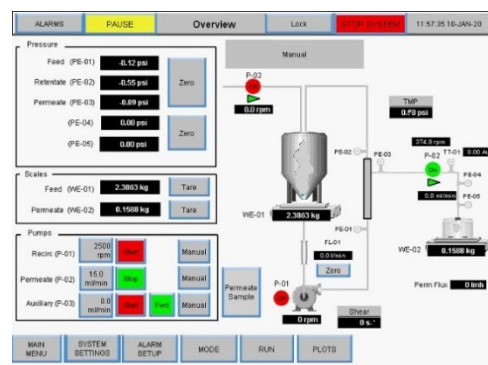
3. Selezionare le **dimensioni delle tubazioni peristaltiche**  
*Esempio con il numero 13 visualizzato*  
Premere **Overview**



4. Premere **P-02 flow rate** per la pompa permeato



5. Inserire il **valore di portata** in mL/min  
Premere **ENT**



6. Premere **P-02 Start**  
*Il simbolo del processo lampeggerà in verde*

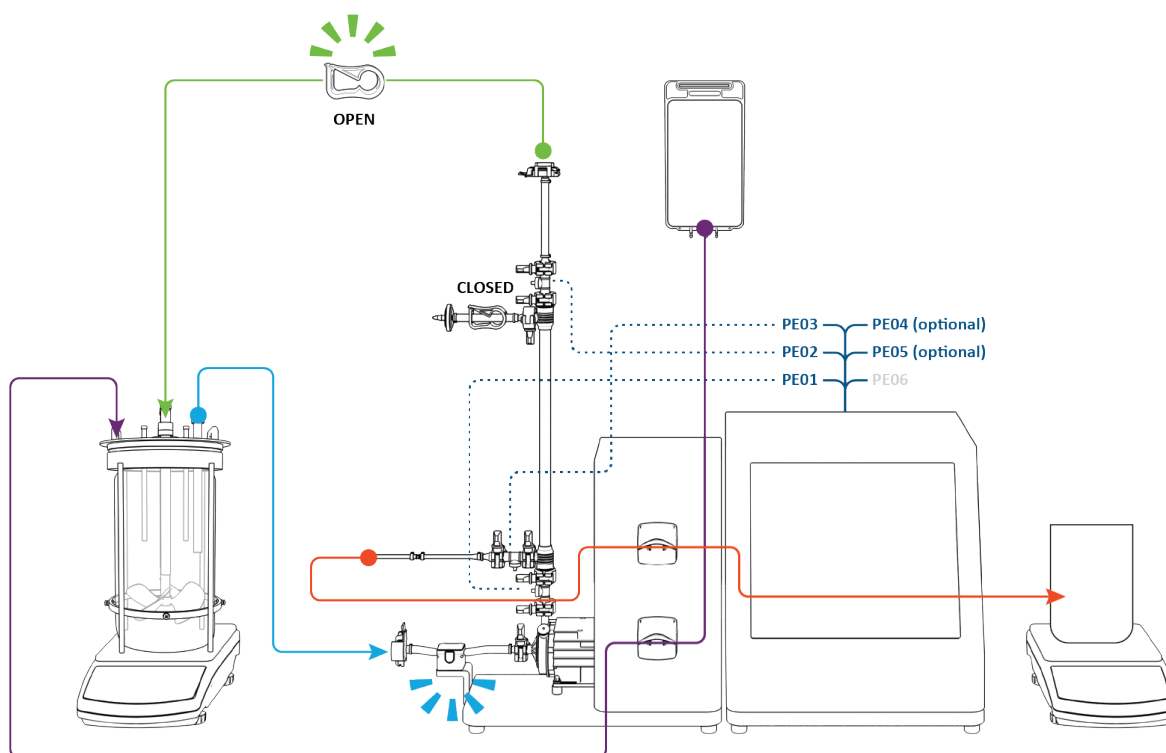
7. La pompa peristaltica del permeato P-02 si accende. Il fluido fluisce dal bioreattore nella tubazione di alimentazione e nella camera di pompaggio. **Arrestare la pompa peristaltica del permeato P-02 quando il fluido è visibile nel sensore di pressione di alimentazione sopra la camera di pompaggio.**

**i** **IMPORTANTE** È fondamentale che non penetrino liquidi nell'elemento filtrante TFDF® durante l'adescamento.

8. Aprire il morsetto sulla tubazione del retentato.
9. Disporre la **tubazione di alimentazione** attraverso il **flussometro**.

L'adescamento è completato.

**Figura 18. Sistema adescato**



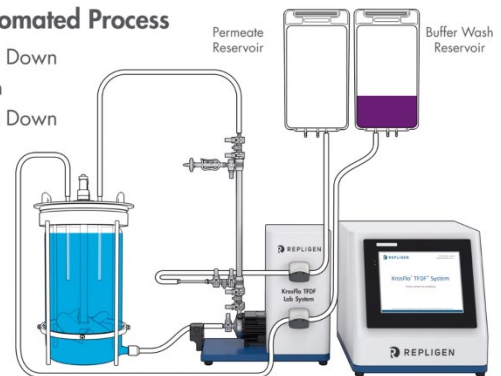
## 7.2 Processo KrosFlo® TDFD®

Il tipico esperimento KrosFlo® TDFD® è un processo in tre fasi composto da una fase di riduzione, una fase di lavaggio e una seconda fase di riduzione finale.

**Configurazione:** Alla configurazione, il materiale di coltura cellulare alimentato si attiva nel bioreattore (blu). Il serbatoio del permeato è vuoto e il serbatoio del lavaggio tampone (viola) contiene un volume corrispondente a circa il **50%** del volume di coltura cellulare alimentata.

### 3-Step Automated Process

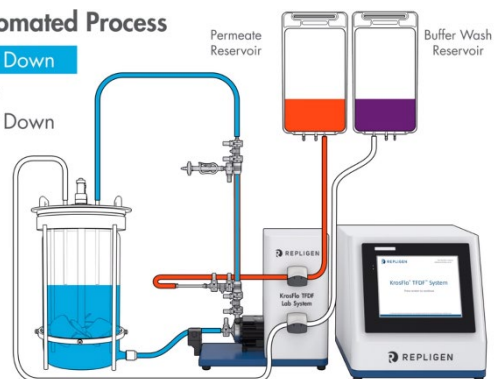
- Step 1: Draw Down
- Step 2: Wash
- Step 3: Draw Down



**Fase 1, riduzione:** la coltura cellulare di alimentazione viene pompata dal bioreattore attraverso l'apertura del filtro TDFD®. Il retentato proveniente dal filtro (blu) torna al bioreattore mentre il permeato proveniente dal filtro (rosso) viene convogliato nel serbatoio del permeato (rosso) con la pompa peristaltica del permeato in senso orario. Alla fine della Fase 1, circa il **50%** del volume della coltura cellulare originale è stato trasferito al serbatoio del permeato e il materiale di alimentazione della coltura cellulare è stato concentrato in modo efficace.

### 3-Step Automated Process

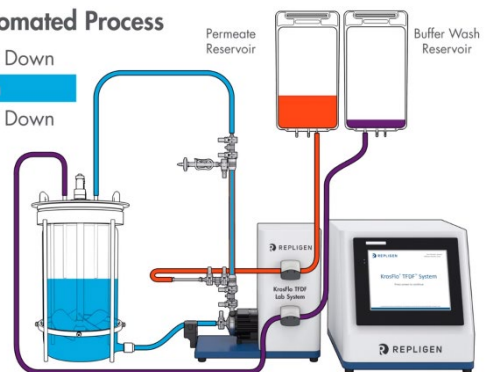
- Step 1: Draw Down
- Step 2: Wash
- Step 3: Draw Down



**Fase 2, lavaggio:** il tampone di diafiltrazione/lavaggio (viola) viene pompato nel bioreattore mentre continua la circolazione della coltura circolare di alimentazione. Il permeato continua ad accumularsi nel serbatoio del permeato. Al termine della fase 2, il volume del serbatoio del permeato raggiunge circa il **100%** del volume della coltura cellulare iniziale. Il TMP dovrebbe diminuire

### 3-Step Automated Process

- Step 1: Draw Down
- Step 2: Wash
- Step 3: Draw Down



**Fase 3, riduzione:** l'introduzione del tampone di lavaggio viene interrotta e la coltura cellulare alimentata continua a circolare attraverso il filtro, il retentato ritorna al bioreattore e il permeato viene convogliato all'apposito serbatoio. Alla fine della Fase 3, la chiarificazione del materiale di alimentazione iniziale del bioreattore risultava completata e il volume del serbatoio del permeato aveva raggiunto approssimativamente il 110-120% del volume iniziale della coltura cellulare alimentata.

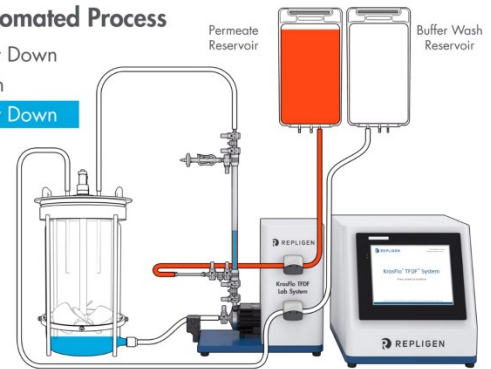
**Completamento:** misurare la torbidità e la concentrazione del prodotto nel serbatoio del permeato per calcolare la riduzione della torbidità e la resa. Scollegare il serbatoio del permeato e conservarlo per l'operazione successiva. Smaltire il filtro e il percorso del flusso in base alle esigenze interne.

### 3-Step Automated Process

Step 1: Draw Down

Step 2: Wash

Step 3: Draw Down



### Process Complete!



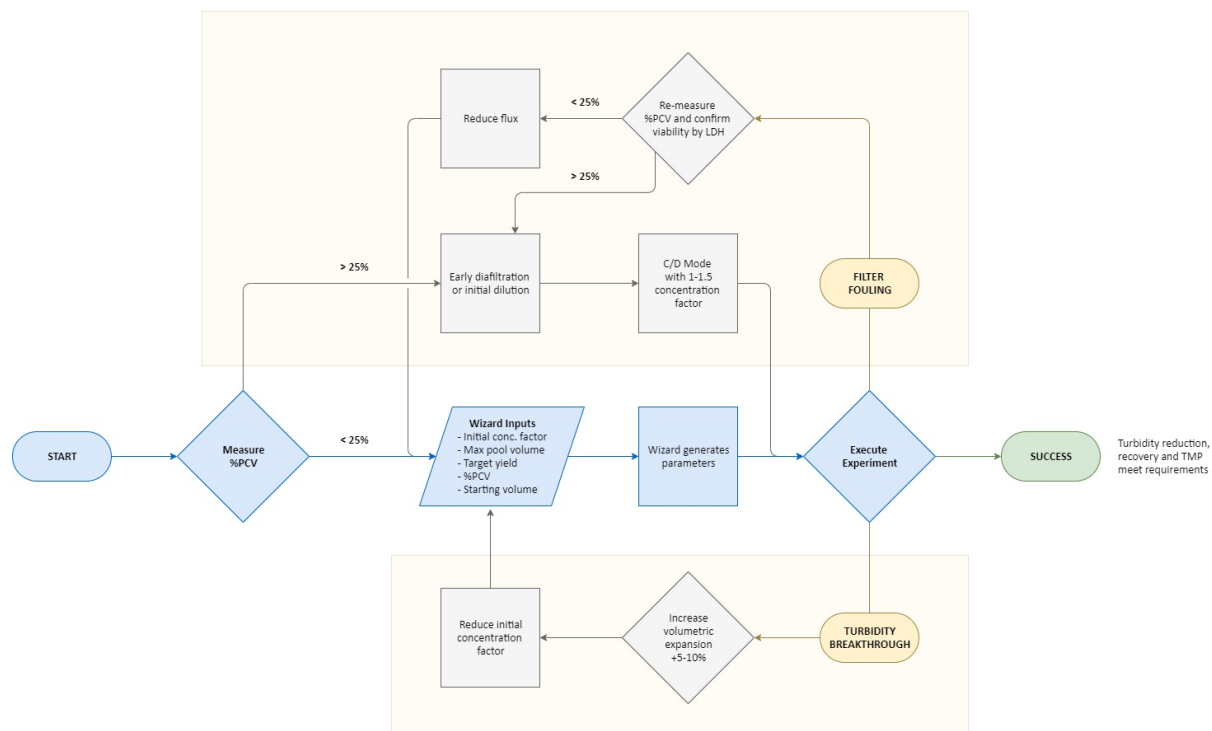
### 7.3 Informazioni su campioni e processi

Tabella 5. Campione e processo

Parametro	Requisiti funzione Wizard	Descrizione
Volume di cellule percentuale (%PCV)	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valori ~&gt;20% potrebbero richiedere una diafiltrazione estesa o la diluizione iniziale del materiale alimentato con un tampone/mezzo.</li> <li>Valore massimo ~35 - 40%</li> </ul>
Starting Volume	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Scegliere un volume rappresentativo del processo misurato/misurabile</li> </ul>
Area superficiale del filtro		<ul style="list-style-type: none"> <li>Scegliere dimensioni rappresentative del processo misurato/misurabile</li> </ul>
Densità cellulare		<ul style="list-style-type: none"> <li>Impatto minimo sulla qualità del permeato quando la vitalità è &gt;75%</li> <li>Maggiore impatto al diminuire della vitalità</li> </ul>
Percentuale di vitalità		<ul style="list-style-type: none"> <li>Valori &lt;75% possono aumentare la torbidità del permeato</li> <li>Valori &lt;75% possono richiedere una maggiore diafiltrazione</li> </ul>
Torbidità del materiale alimentato		<ul style="list-style-type: none"> <li>Misurazione critica per la caratteristica dell'alimentazione iniziale</li> <li>Utilizzato per determinare la riduzione della torbidità TFDF®</li> </ul>
Portata flusso incrociato	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valore fisso a 2L/min/fibra</li> </ul>
Rendimento obiettivo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>In genere 90 - 95%</li> <li>Obiettivi di rendimento più elevati possono aumentare la torbidità del permeato</li> <li>Obiettivi di rendimento più elevati possono aumentare il fabbisogno di soluzione tampone di diafiltrazione</li> </ul>
Volume massimo del pool finale	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>In genere, dal 110 al 120% del volume di alimentazione della coltura cellulare iniziale</li> <li>Un aumento può accrescere il rendimento con campioni difficili</li> </ul>
Fattore di concentrazione iniziale	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentrazione multipla della coltura cellulare alimentata iniziale</li> <li>Normalmente 2X quando %PCV &lt; 15%</li> <li>Una diminuzione può migliorare la resa o la penetrazione con campioni difficili</li> </ul>
Tempo massimo		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo di processo massimo consentito</li> <li>Normalmente calcolato con la funzione Wizard o in modalità automatica</li> </ul>
Portata permeato		<ul style="list-style-type: none"> <li>650 LMH valore standard consigliato</li> <li>Può essere ottimizzato in base a caratteristiche specifiche del materiale alimentato</li> <li>&gt; 650 LMH possibile con elevata vitalità e bassa %PCV</li> </ul>
Volume tampone di diafiltrazione		<ul style="list-style-type: none"> <li>Volume del tampone di diafiltrazione di lavaggio in litri</li> <li>Un aumento del volume può ridurre l'inbrattamento e aumentare la resa con campioni difficili</li> </ul>



Figura 19. Flusso di lavoro esperimento



L'esecuzione di un esperimento KrosFlo® TFDF® è semplificata dalla funzione Wizard. Basta effettuare 5 inserimenti per generare automaticamente dei parametri di analisi:

- %PCV
- Volume max del pool
- Rendimento obiettivo
- Volume iniziale
- Fattore di concentrazione iniziale

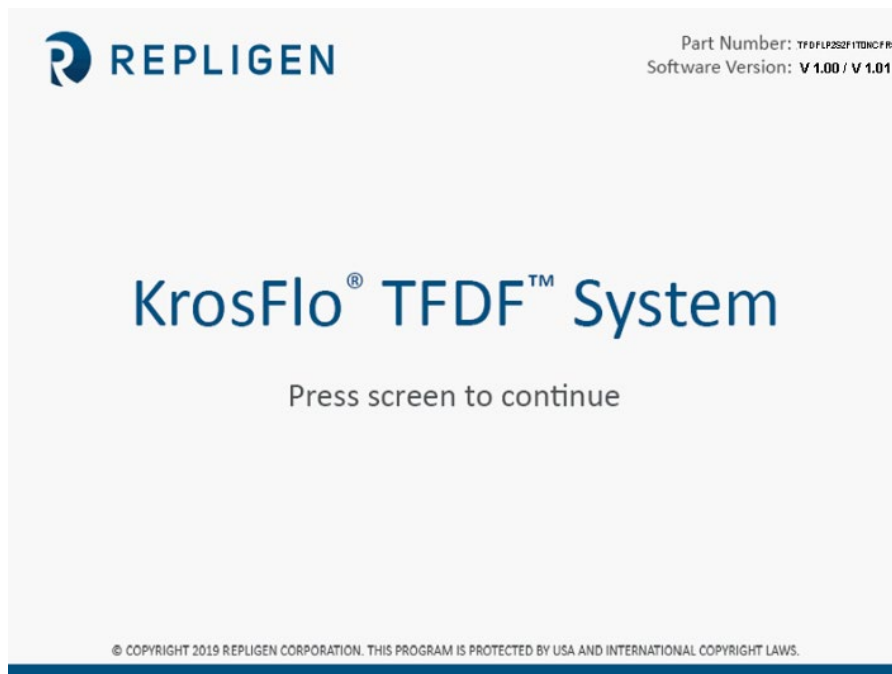
In genere, il parametro sperimentale più importante è il %PCV. Anche se tutti i campioni hanno proprietà uniche, in genere si riscontra che i campioni con un %PCV inferiore al 25% possono essere analizzati direttamente. I campioni con %PCV > 25 possono richiedere una diafiltrazione preventiva o una diluizione iniziale del materiale alimentato nel tampone o nel mezzo. La maggior parte dei campioni soddisfa i requisiti di recupero e torbidità con parametri derivati dalla funzione Wizard e senza ottimizzazione. Se si osserva una penetrazione della torbidità, si consiglia di aumentare l'espansione volumetrica del 5 - 10% e di ridurre il fattore di concentrazione iniziale. Se si osserva l'incrostazione del filtro, si consiglia di verificare la misura %PCV. Se viene confermato che il %PCV è < 25%, si può considerare la riduzione della velocità del flusso. Se il %PCV è superiore al 25%, potenziali misure per il miglioramento sono costituite da prove con diafiltrazione preventiva o diluizione iniziale. Se si usa la diafiltrazione preventiva, i parametri iniziali consigliati sono in modalità C/D con un fattore di concentrazione tra 1 e 1,5.

## 8. Panoramica delle schermate e delle funzioni del sistema

### 8.1 Schermata Information

La schermata Information viene visualizzata all'accensione del sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®. Fornisce alcune informazioni, tra cui il codice del sistema e la versione software.

Figura 20. Schermata Information



### 8.2 Schemata Main Menu

I pulsanti nella schermata Main Menu consentono di accedere a tutte le schermate operative e di configurazione del sistema. Per passare a una schermata specifica, è sufficiente toccare il pulsante.

- **Overview:** Mostra tutti gli ingressi ausiliari disponibili (pompe ausiliarie, sensori di pressione, bilance, flussometri, turbidimetro) e i loro valori in tempo reale, le opzioni disponibili nelle schermate variano a seconda della modalità di automazione selezionata
- **Mode:** Consente all'utente di selezionare una modalità di automazione e un codice filtro
- **Run:** Consente all'utente di inserire valori di riferimento di analisi, parametri, e di utilizzare la funzione Wizard
- **Plots:** Mostra grafici e diagrammi in tempo reale dell'esperimento
- **System Settings:** Consente all'utente di impostare unità di pressione, fattori di calibrazione, giri/min massimi della pompa principale
- **Alarm Setup:** Consente all'utente di impostare allarmi acustici e arrestare i punti di impostazione degli allarmi
- **PID Setup:** Consente all'utente di modificare i valori PID per la pompa principale e le pompe ausiliarie

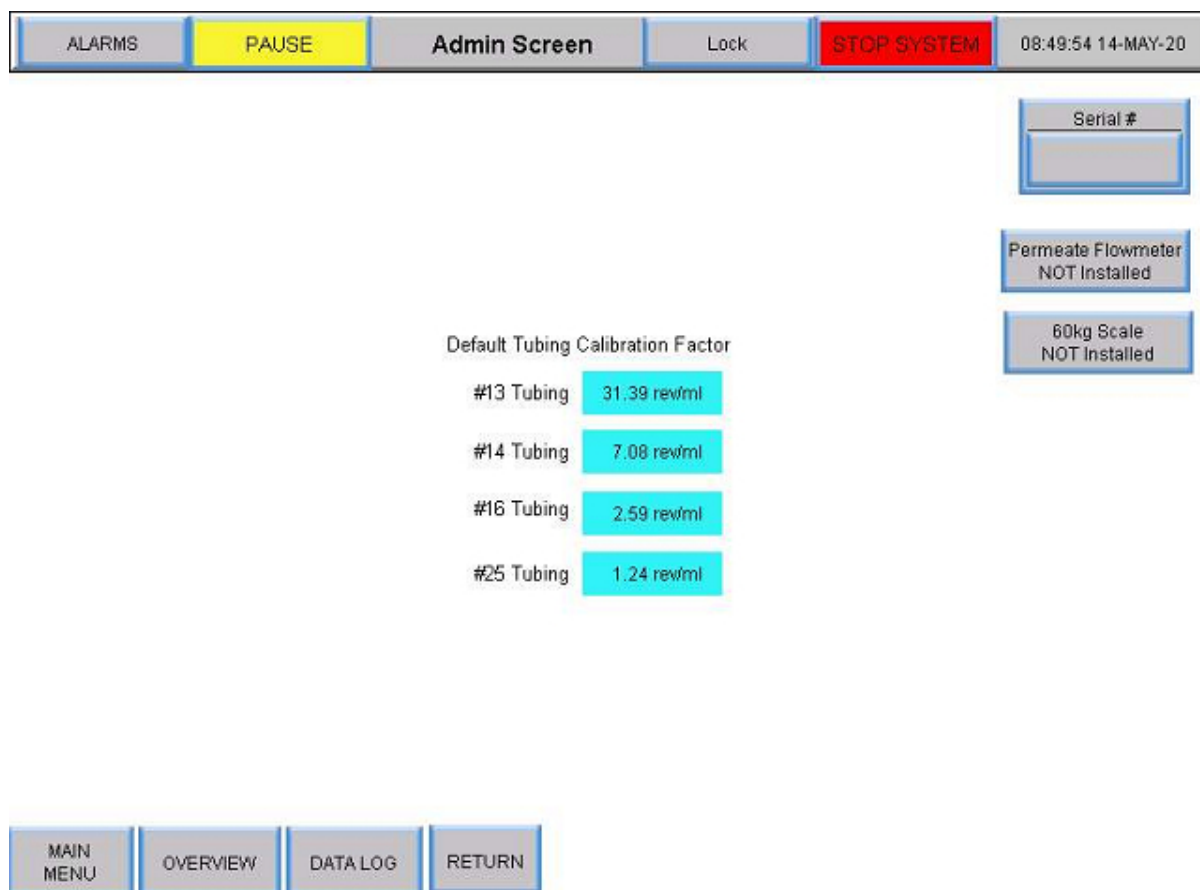
Figura 21. Schermata Main Menu



### 8.3 Schermata Admin

La schermata Admin permette all'utente di regolare i fattori di calibrazione predefiniti per le tubazioni, cambiare il numero seriale del sistema e aggiornare lo stato di installazione del flussometro del permeato. Per accedere a questa schermata, selezionare il pulsante della **schermata Admin** nella schermata Main Menu.

Figura 22. Schermata Admin



### 8.3.1 Modifica dei fattori di calibrazione delle tubazioni predefiniti

Il fattore di calibrazione converte le rotazioni della pompa in una portata volumetrica. I valori predefiniti sono inclusi nel sistema. I valori specifici per l'unità e la tubazione richiedono la misurazione del trasferimento di volume in un periodo di tempo ad un determinato numero di giri della pompa. La modifica dei valori predefiniti viene effettuata solo a livello di amministratore. Per modificare l'impostazione di un fattore di calibrazione della tubazione, selezionare uno dei campi blu e immettere un nuovo valore predefinito. Impostare qui il fattore di calibrazione imposta il valore predefinito per l'operazione.

Gli utenti possono ripristinare i fattori di calibrazione dei tubi ai valori predefiniti usando il pulsante **Reset Tubing Calibration** nella schermata System Settings. Per maggiori informazioni, vedere la sezione Schermata System Settings.

### 8.3.2 Modifica del codice seriale del sistema

Selezionare **Serial #** e inserire il nuovo codice seriale del sistema. Una volta che il numero è aggiornato, il nuovo valore viene visualizzato sotto Serial #.

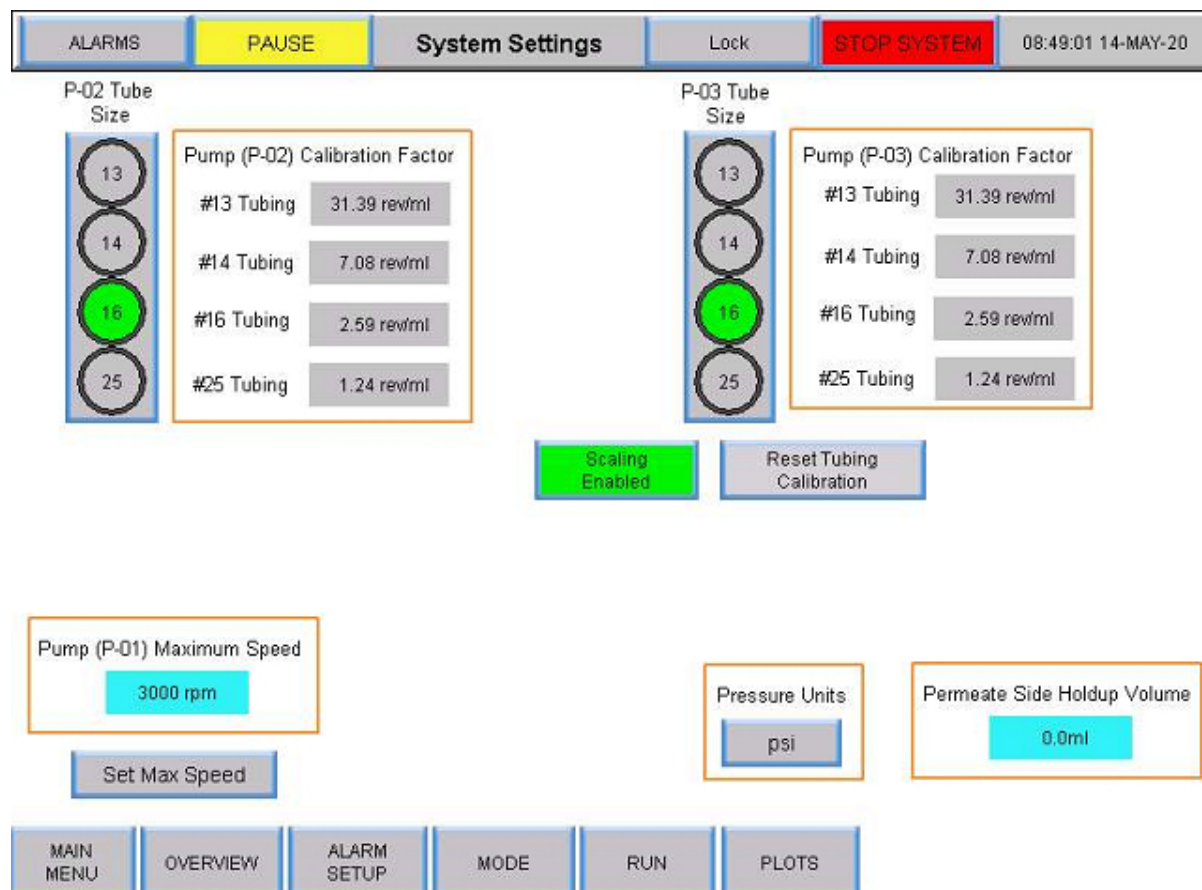
### 8.3.3 Aggiornamento dello stato di installazione del flussometro permeato

Per modificare lo stato di installazione del flussometro, attivare il pulsante **Permeate Flow meter** tra Installed e NOT Installed.

### 8.4 Schermata System Settings

La schermata System Settings consente all'utente di impostare unità di pressione, dimensione dei tubi e fattori di calibrazione, capacità del recipiente del prodotto e velocità della pompa. Per accedere a questa schermata, selezionare il pulsante **System Settings** nella schermata Main Menu.

Figura 23. Schermata System Settings



#### 8.4.1 Impostazione delle dimensioni delle tubazioni

1. Confermare le dimensioni dei tubi che verranno utilizzati verificando le dimensioni stampate direttamente sulla tubazione stessa.
2. Selezionare uno dei pulsanti circolari sotto la colonna P-02 Tube Size o P-03 Tube Size per visualizzare le opzioni relative alle dimensioni. Il pulsante diventa verde.
3. Le opzioni da cui selezionare iniziano automaticamente dalla tubazione #13. Selezionare la dimensione di tubo desiderata.

### 8.4.2 Scala

Selezionare il pulsante **Scaling** per passare da Scaling Enabled a Scaling Disabled.

- Quando è abilitata la scala (verde), vengono applicati i fattori di calibrazione e l'utente può inserire la portata.
- Quando la scala è disabilitata (rosso), il sistema comanda la velocità della pompa. L'utente può inserire un numero di giri anziché una portata. L'utente può anche selezionare i fattori di calibrazione dei tubi nella schermata System Settings e inserire valori che verranno utilizzati al posto dei valori predefiniti

### 8.4.3 Modifica dei fattori di calibrazione dei tubi per un'analisi (non predefinita)

1. Selezionare una casella grigia accanto a una dimensione di tubo sotto Pump (P-02) o Pump (P-03).
2. Scegliere una portata/numero di giri e misurare l'uscita su una bilancia.
3. Aggiungere il numero giri/min/ml nella rispettiva casella per la calibrazione.

La tabella seguente mostra le portate disponibili per il sistema di laboratorio KrosFlo® TDF®.

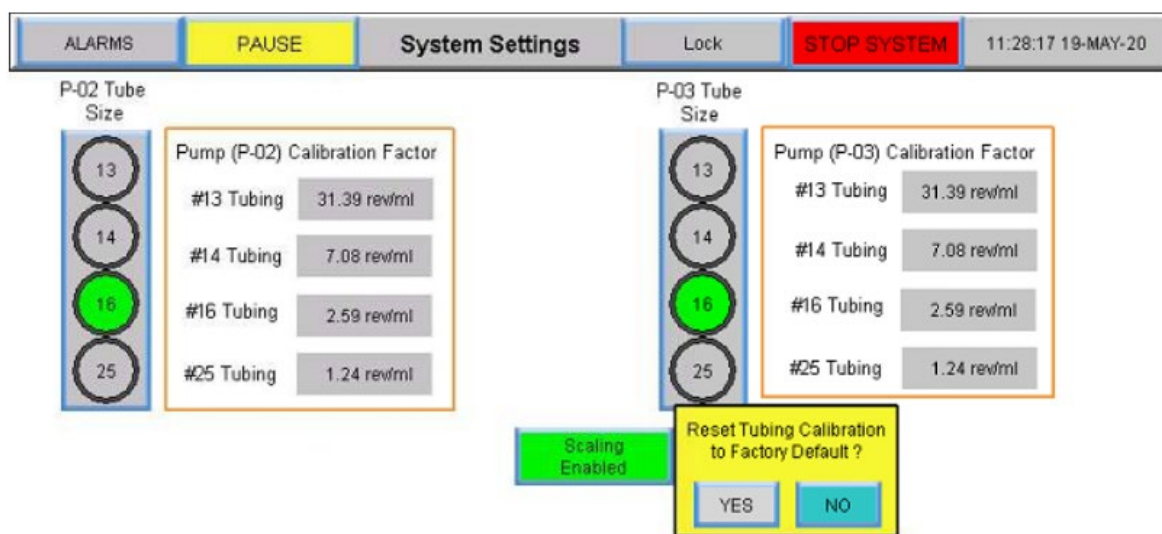
**Tabella 6. Portate tubazione del permeato del sistema di laboratorio KrosFlo® TDF®**

Dimensione della tubazione	Campo basso (ml/min)	Campo alto (ml/min)
#13, 0,76 mm	0	16,3
#14, 0,89 mm	0	57,0
#16, 1,52 mm	0	190,0
#25, 2,79 mm	0	340,0

### 8.4.4 Ripristino dei fattori di calibrazione dei tubi

1. Selezionare il pulsante **Reset Tubing Calibration**.
2. Selezionare **YES** per riportare i fattori di calibrazione dei tubi alle impostazioni di fabbrica.

**Figura 24. Ripristino calibrazione tubazione**



**Nota:** Le impostazioni predefinite del fattore di calibrazione tubazione possono essere definite nella schermata di amministrazione.

#### 8.4.5 Impostazione della velocità massima della pompa di alimentazione/di ricircolo a levitazione magnetica (P-01)

Selezionare la casella **blu** sotto Pump (P-01) Maximum Speed e inserire un valore. Si consiglia 2500 giri/min per la maggior parte delle applicazioni.

#### 8.4.6 Impostazione dell'unità di pressione

Selezionare la casella sotto le unità di pressione per passare da psi a mBar.

#### 8.4.7 Impostazione del volume di accumulo laterale del permeato

Selezionare la casella **blu** sotto Permeate Side Hold-up Volume e inserire un valore.

### 8.5 Impostazione del loop PID

Il **controller proporzionale integrale derivativo (controller PID o controller a tre termini)** è un meccanismo di controllo in loop che utilizza un feedback tra la pompa del sistema e i suoi sensori. Un controller PID calcola in modo continuo un *valore di errore* come differenza tra un valore di riferimento desiderato (SP) e una variabile di processo misurata (PV) e applica una correzione basata su termini proporzionali, integrali e derivativi (denominati rispettivamente *P*, *I*, e *D*).

La caratteristica distintiva del controller PID è la possibilità di utilizzare i tre *termini di controllo* dell'influenza proporzionale, integrale e derivata sul risultato del controller per applicare un controllo accurato e ottimale. Il controller tenta di ridurre al minimo l'errore nel tempo regolando una *variabile di controllo*, ad esempio la velocità di una pompa, a un nuovo valore determinato da una somma ponderata dei termini di controllo.

In questo modello:

1. **Term P** è proporzionale al valore corrente dell'errore SP - PV  $e(t)$ . Ad esempio, se l'errore è grande e positivo, il risultato del controller sarà proporzionalmente grande e positivo, tenendo conto del fattore di guadagno "K". Utilizzando solo il controllo proporzionale si otterrà un errore tra il valore di riferimento e il valore di processo effettivo, poiché è necessario un errore per generare la risposta proporzionale. Se non c'è alcun errore, non c'è una risposta correttiva.
2. **Term I** tiene conto dei valori passati dell'errore SP - PV e li integra nel tempo per produrre il termine **I**. Ad esempio, se c'è un errore residuo SP - PV dopo l'applicazione del controllo proporzionale, il termine integrale cerca di eliminare l'errore residuo aggiungendo un effetto di controllo in base al valore cumulativo storico dell'errore. Quando l'errore viene eliminato, il termine integrale smette di crescere. Questo provoca la diminuzione dell'effetto proporzionale alla riduzione dell'errore, ma è compensato dal crescere dell'effetto integrale.
3. **Term D** è la stima migliore per la tendenza futura dell'errore SP - PV, basata sul suo attuale tasso di variazione. A volte è chiamato "controllo anticipatorio", poiché cerca effettivamente di ridurre l'effetto dell'errore SP - PV esercitando un'influenza di controllo generata dalla variazione del tasso di errore. Più la variazione è rapida, più è efficace l'effetto di controllo o di riduzione.
4. **Tuning** - Il bilanciamento di questi effetti viene raggiunto attraverso la regolazione a ciclo per produrre una funzione di controllo ottimale. Le costanti di regolazione sono mostrate di seguito come "K" e devono essere derivate per ogni applicazione di controllo, poiché dipendono dalle caratteristiche di risposta del ciclo completo esterno al controller. Queste

dipendono dal comportamento del sensore che effettua la misurazione, dall'elemento di controllo finale (ad esempio una valvola di controllo), dai ritardi del segnale di controllo e dal processo stesso. Di solito è inizialmente possibile inserire valori approssimativi delle costanti conoscendo il tipo di applicazione, ma in genere vengono raffinati o regolati "entrando" nel processo attraverso l'inserimento di una modifica del valore di riferimento e l'osservazione della risposta del sistema.

Per accedere a questa schermata, selezionare il pulsante **PID Setup** nella schermata Main Menu.

È possibile aggiungere i valori delle impostazioni di loop proporzionali, integrali e/o derivative per il comando della pompa di ricircolo/di alimentazione, del comando del volume del reattore e del comando del flusso del permeato. I valori predefiniti sono ottimizzati per un comando stabile e sono consigliati. Per aggiungere o modificare i valori, selezionare una casella blu e immettere un valore.

**Figura 25. Schermata di impostazione loop PID loop**

The screenshot displays the 'PID Loop Settings' screen with a top navigation bar containing 'ALARMS', 'PAUSE', 'PID Loop Settings', 'Lock', 'STOP SYSTEM', and a timestamp '12:05:45 10-JAN-20'. The main area features three panels, each with a title and three adjustable parameters (Proportional, Integral, Derivative) shown in cyan boxes:

Control Loop	Proportional	Integral	Derivative
Recirc Pump Control	0.50	0.30	0.10
Permeate Flow Control (P-02)	1.00	15.00	4.00
Reactor Weight Control (P-03)	0.25	0.02	3.00

At the bottom, a navigation bar includes buttons for 'MAIN MENU', 'OVERVIEW', 'DATA LOG', 'MODE', 'RUN', and 'PLOTS'.



## 8.6 Allarmi

### 8.6.1 Schermata Alarm Setup

La schermata Alarm Setup visualizza tutti gli allarmi configurabili per il sistema di laboratorio KrosFlo® TFDF®. Questi allarmi sono progettati per aiutare a proteggere il sistema e gli utenti durante il funzionamento. Per accedere a questa schermata, selezionare **Alarms** nella barra dei menu.

Figura 26. Schermata Alarm Setup

ALARMS	PAUSE	Alarm Setup	Lock	STOP SYSTEM	12:09:20 10-JAN-20
Alarm	Warning Setpoint	Warning Enable	Shutdown Setpoint	Shutdown Enable	
High Feed Pressure (PE-01) :	0.0 psi	Disabled	0.0 psi	Disabled	
High Retentate Pressure (PE-02) :	0.0 psi	Disabled	0.0 psi	Disabled	
High Permeate Pressure (PE-03) :	0.0psi	Disabled	0.0 psi	Disabled	
Low Permeate Pressure (PE-03) :	0.0psi	Disabled	0.0psi	Disabled	
High Pressure (PE-04) :	0.0psi	Disabled	0.0 psi	Disabled	
High Pressure (PE-05) :	0.0psi	Disabled	0.0psi	Disabled	
High Feed Weight (WE-01) :	0.0000kg	Disabled	0.0000kg	Disabled	
Low Feed Weight (WE-01) :	0.0000kg	Disabled	0.0000kg	Disabled	
High Permeate Weight (WE-02) :	0.0000kg	Disabled	0.0000kg	Disabled	
Low Feed Flow Rate (FL-01) :	0.00l/min	Disabled	0.00l/min	Disabled	
High Permeate Flow Rate (FL-02) :	0.00ml/min	Disabled	0.00ml/min	Disabled	
Low Permeate Flow Rate (FL-02) :	0.00ml/min	Disabled	0.00ml/min	Disabled	

MAIN MENU   OVERVIEW   SYSTEM SETTINGS   MODE   RUN

Sono disponibili i seguenti allarmi di sistema:

1. High Feed Pressure (PE-01): Controlla se la pressione di alimentazione nel filtro è aumentata a causa di un'ostruzione nelle fibre nel filtro o per l'ingresso nel filtro della tubazione. Controllare il piegamento della tubazione.
2. High Retentate Pressure (PE-02): Controlla se la pressione del retentato sulla tubazione in uscita dal filtro è aumentata. Controllare il piegamento o l'ostruzione delle linee di tubazione di ritorno verso il recipiente di ricircolo.
3. High Permeate Pressure (PE-03): Controlla se la pressione del permeato a lato del filtrato è elevata a causa di un'ostruzione o un piegamento della tubazione.
4. Low Permeate Pressure (PE-03): Indica l'inbrattamento del filtro. Terminare l'analisi se vicina al completamento o ridurre il flusso per finire l'analisi.
5. High Pressure (PE-04) – Indica l'imbrattamento di un filtro secondario. Sostituire il filtro
6. High Pressure (PE-05) – Indica l'imbrattamento di un filtro secondario (ad esempio il filtro di protezione sterile). Sostituire il filtro.

7. High Feed Weight (WE-01): Utilizzato per evitare il riempimento eccessivo del recipiente di ricircolo.
8. Low Feed Weight (WE-01): Utilizzato per evitare lo svuotamento del recipiente di ricircolo.
9. High Permeate Weight (WE-02) – Utilizzato per evitare il riempimento eccessivo del recipiente del permeato.
10. High Feed Flow Rate (FL-01) – Indica una portata elevata che può sollecitare le celle.
11. Low Feed Flow Rate (FL-01) – Indica un problema di basso flusso che può rapidamente sporcare il filtro a causa di un flusso incrociato insufficiente.
12. High Permeate Flow Rate (FL-02) – Indica che il flusso è troppo veloce e può sporcare il filtro.
13. Low Permeate Flow Rate (FL-02) – Indica che il flusso è troppo lento, il che potrebbe essere indicativo di un imbrattamento del filtro o di un'ostruzione nella linea del permeato.

Gli allarmi hanno due categorie:

1. **Allarmi di avviso** – Compaiono come un lampeggio arancione circa una volta al secondo. Viene anche emesso un segnale acustico quando viene raggiunto un valore di riferimento di allarme. Il sistema può continuare a funzionare quando si attiva l'allarme di avviso, ma viene indicato che l'allarme è attivo.
2. **Allarmi di arresto** – Interrompono la sequenza, ma non l'intero sistema. Ad esempio, la pompa di ricircolo/di alimentazione rimane accesa, la pompa permeato si arresta e la pompa diafiltrazione si arresta per massimizzare l'opportunità di recuperare l'analisi.

Gli allarmi di valore elevato si attivano quando i valori del processo aumentano fino al valore di riferimento memorizzato o lo superano. Gli allarmi di valore basso si attivano quando il valore del processo scende fino al valore di riferimento memorizzato o ne passa al di sotto. Il sistema è progettato con un breve ritardo per evitare che gli allarmi di valore basso scattino a causa delle condizioni presenti in fase di avvio.

Per modificare un valore di soglia di allarme, selezionare la rispettiva casella blu nella colonna Warning Setpoint o Shutdown Setpoint e inserire il valore desiderato. L'utente può abilitare o disabilitare un allarme attivando i pulsanti grigi **Warning Enable** o **Shutdown Enable**.

Se si attiva un allarme, viene visualizzato un pulsante rosso lampeggiante Alarm Reset in basso a destra nella schermata del sistema che rimarrà fino a che non viene risolto il problema. Può anche essere eliminato una volta che il sistema riprende a funzionare al di sotto delle condizioni di allarme. Selezionando il pulsante **Alarm Reset** l'allarme viene silenziato e viene resettato il pulsante lampeggiante.

**Figura 27. Pulsante Alarm Reset**

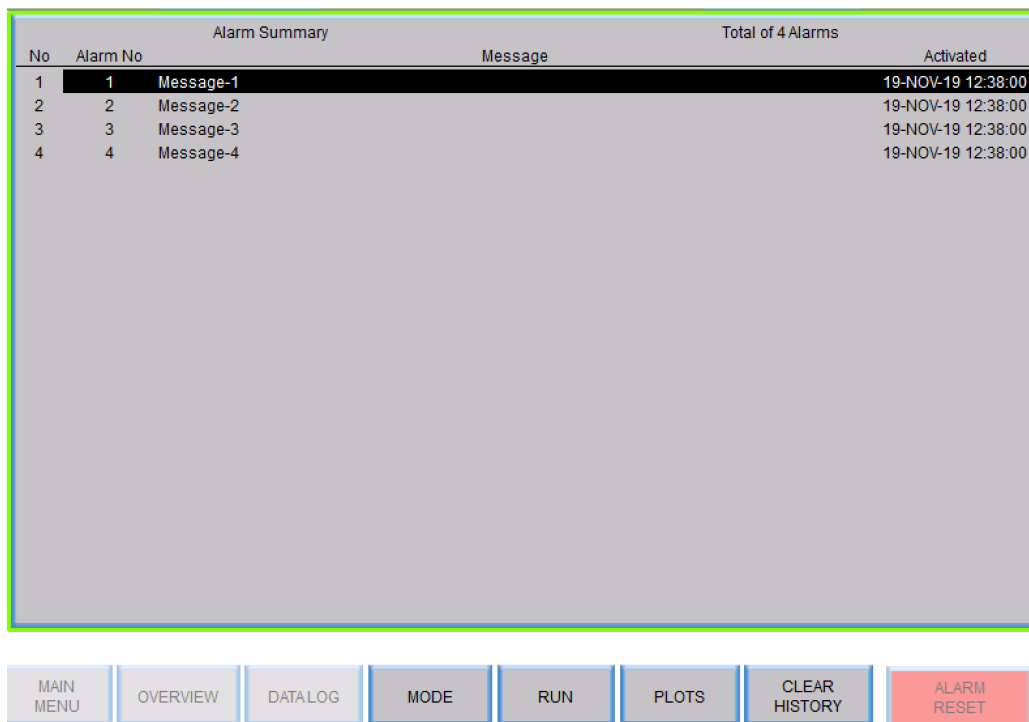


### 8.6.2 Alarm History

La schermata Alarm History registra una cronologia completa di ogni allarme configurato che è stato attivato dal sistema. Per accedere a questa schermata, selezionare **Alarms** nella barra dei menu.

Per cancellare l'elenco degli allarmi precedenti, selezionare il pulsante **Clear History**.

**Figura 28. Schermata Alarm History**



No	Alarm No	Alarm Summary	Message	Total of 4 Alarms	Activated
1	1	Message-1			19-NOV-19 12:38:00
2	2	Message-2			19-NOV-19 12:38:00
3	3	Message-3			19-NOV-19 12:38:00
4	4	Message-4			19-NOV-19 12:38:00

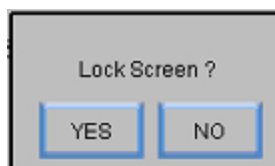
MAIN MENU OVERVIEW DATALOG MODE RUN PLOTS CLEAR HISTORY ALARM RESET

### 8.7 Schermata Lock

L'opzione di blocco nel sistema KrosFlo® TFD® consente all'utente di bloccare lo schermo per la pulizia senza influire inavvertitamente sul funzionamento del sistema.

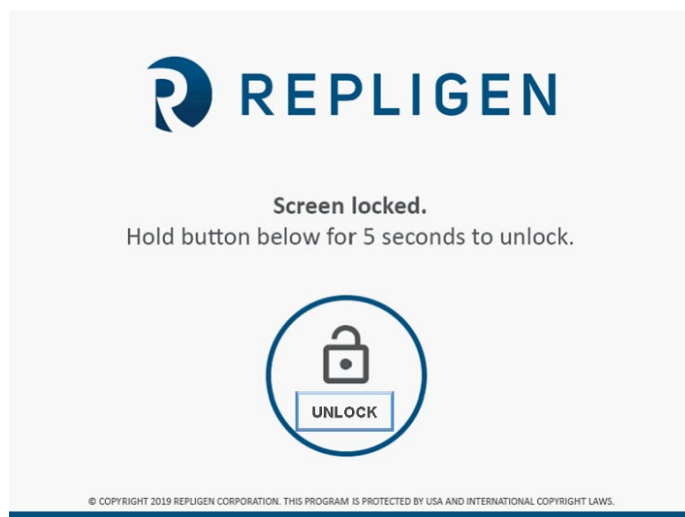
1. Selezionare Lock nella barra dei menu. Verrà visualizzato il seguente messaggio:

**Figura 29. Messaggio schermata Lock**



2. Selezionare **Yes**. La schermata Lock visualizzerà:

Figura 30. Schermata Lock



Per sbloccare lo schermo, tenere premuto il pulsante **Unlock** per cinque secondi.

## 8.8 Data logging

Questa schermata consente agli utenti di trasferire dati dal sistema KrosFlo® TFDF® a un'unità USB. Per accedere a questa schermata, selezionare **Data Log** dalla schermata Main Menu.

Figura 31. Schermata Data logging



Per registrare i dati di processo, inserire un'unità USB nella porta USB del controller. La registrazione dei dati si attiva automaticamente con il rilevamento di un'unità USB.

Quando i dati vengono registrati, il pulsante USB Ready sarà verde e visualizzerà "On". Quando i dati sono in scrittura, il pulsante USB Writing sarà verde e visualizzerà brevemente "On". Quando la

registrazione dei dati è attiva e non è installata un'unità USB, nella parte superiore della schermata verrà visualizzato il seguente messaggio di errore: **RTE-004: Log buffer memory is full.**

Per rimuovere l'unità USB, selezionare il pulsante **USB Eject**.



**IMPORTANTE:** Inserire l'unità USB nel sistema prima dell'analisi. L'analisi dei dati non verrà registrata se l'unità USB non è presente all'avvio dell'analisi.

### 8.8.1 Dati sperimentali

Impostazioni sperimentali e valori misurati sono memorizzati su USB per tutte le modalità. La risoluzione con cui viene salvato un parametro misurato è di 30 secondi. Il registro dati viene salvato ogni giorno con la data (AAMMGG) alla fine del nome del file.

**Figura 32. File di registro dati**

Name	Date modified	Type	Size
Plots_Datalog_Data_190405	5/2/2019 8:28 AM	Text Document	30 KB
Plots_Datalog_Data_190916	10/11/2019 9:24 AM	Text Document	26 KB
Plots_Datalog_Data_191011	10/15/2019 2:55 PM	Text Document	220 KB
Plots_Datalog_Data_191015	10/16/2019 12:00 ...	Text Document	480 KB
Plots_Datalog_Data_191016	10/16/2019 2:31 PM	Text Document	775 KB

I dati registrati includono le seguenti colonne:

- Ora (hh:mm:ss)
- Sensori di pressione (PSI)
  - PE01 (alimentazione)
  - PE02 (Retentato)
  - PE03 (Permeato)
  - PE04 (Filtro secondario)
  - PE05 (filtro sterile/di protezione)
- TMP Calcolato: (pressione di alimentazione + pressione retentato)/2 - pressione permeato
- Letture della bilancia (kg)
  - Bilancia di alimentazione
  - Bilancia retentato
- Area superficiale del modulo (calcolata in base al codice filtro selezionato): (Numero fibre \* Pi \* Lunghezza effettiva \* Dimensione delle fibre)
- Flussometri
  - Misurazione del flusso di alimentazione
  - Misurazione del flusso di permeato (opzionale)
  - Totalizzatore del permeato (opzionale, calcolato utilizzando la portata/durata di funzionamento rilevata)
- Misuratore di torbidità (opzionale)
- Calcolo del fattore di concentrazione (CF):  $\text{vol. iniziale} / (\text{Vol. iniziale} - (\text{Peso alimentazione all'inizio} - (\text{Peso alimentazione attuale} - \text{accumulo di permeato})))$
- Calcolo volume di diafiltrazione (DV):  $(\text{permeato totale} - \text{pes perm all'inizio della modalità di D}) / (\text{vol. iniz} - (\text{pes alim all'inizio} - \text{pes alim all'inizio della modalità D}))$

Figura 33. Esempio di dati registrati

### 8.9 Modalità System

La schermata System Mode consente agli utenti di utilizzare e monitorare il sistema e selezionare la modalità operativa. Per accedere a questa schermata, selezionare **Mode** dalla schermata Main Menu.

Figura 34. Schermata System Mode

Il sistema KrosFlo® TDF® ha quattro modalità operative:

1. **Modalità di concentrazione:** modalità di filtraggio automatizzata in cui il retentato viene concentrato a un determinato fattore di concentrazione.
2. **Concentration/Diafiltration Mode:** modalità di filtrazione automatizzata in cui il retentato è concentrato a un determinato fattore di concentrazione, seguita dalla modalità di diafiltrazione in cui il volume del retentato viene mantenuto costante attraverso l'aggiunta di un tampone/mezzo.
3. **Concentration/Diafiltration/Concentration Mode:** modalità di filtrazione automatica in cui il retentato è concentrato a un determinato fattore di concentrazione, seguita dalla modalità di diafiltrazione in cui il volume del retentato viene mantenuto costante attraverso

l'aggiunta di un tampone/mezzo; infine, il retentato è concentrato nuovamente a un fattore di concentrazione finale.

4. **Modalità manuale:** modalità aperta in cui l'utente può avviare/arrestare qualsiasi pompa, bilancia con tara, sensore.

Per selezionare una modalità operativa, seleziona un pulsante di modalità. La modalità attualmente selezionata sarà verde. Ogni modalità dispone di una schermata Run Setpoints e Overview.

## 8.10 Modalità di concentrazione, concentrazione/diafiltrazione e concentrazione/diafiltrazione/concentrazione

### 8.10.1 Schermata Run Setpoints

Per le modalità automatiche, la schermata Run Setpoints consente di modificare determinati valori di riferimento o opzioni per la modalità operativa. Per accedere a questa schermata, selezionare il pulsante **Run** in basso nella schermata System Mode.

- **Modalità di concentrazione:** schermata Run Setpoints utilizzata per configurare un semplice processo di riduzione. Gli utenti possono selezionare il fattore di concentrazione (CF) o il peso del permeato come valore di riferimento

Figura 35. Modalità Concentration schermata Run Setpoints

The screenshot displays the 'Run Setpoints' screen for the 'Concentration Mode'. At the top, there is a navigation bar with buttons for 'ALARMS', 'PAUSE', 'Run Setpoints' (highlighted), 'Lock', 'STOP SYSTEM', and a timestamp '12:17:29 10-JAN-20'. Below this, the 'Initial Concentration' section is highlighted with an orange box and contains the following parameters:

- Starting Feed Volume: 1.000L (with 'Press to Read Scale' button)
- Target Speed of Feed pump (P-01): 2.00 l/min
- Target Speed of Permeate pump (P-02): 15.0 ml/min (with '2830.82LMH' value)
- Initial Concentration SP (CF1): 1.88 (with 'Press to Enter Permeate Weight' button)
- Permeate Weight: 0.467kg

To the right of these parameters is a 'Concentration Mode' section with 'Start Concentration' and 'STOP' buttons. At the bottom of the screen, there is a navigation bar with buttons for 'MAIN MENU', 'OVERVIEW', 'SYSTEM SETTINGS', 'MODE', 'ALARM SETUP', and 'PLOTS'.

- **Modalità di concentrazione/diafiltrazione:** la schermata Run Setpoints viene utilizzata per configurare una fase di riduzione seguita da una di aggiunta del tampone, gli utenti possono anche utilizzare il fattore di concentrazione (CF) o il peso del permeato come valore finale per la fase di concentrazione

Figura 36. Modalità Concentration/Diafiltration Schermata Run Setpoints

ALARMS	PAUSE	Run Setpoints	Lock	STOP SYSTEM	12:17:52 10-JAN-20
<p><b>Initial Concentration</b></p> <p>Starting Feed Volume: 1.000L <span>Press to Read Scale</span></p> <p>Target Speed of Feed pump (P-01): 2.00 l/min</p> <p>Target Speed of Permeate pump (P-02): 15.0 ml/min <span>2830.82LMH</span></p> <p>Initial Concentration SP (CF1): 1.88 <span>Press to Enter Permeate Weight</span></p> <p>Permeate Weight: 0.467kg</p>				<p>Conc/Diaf Mode</p> <p><span>Start Concentration / Diafiltration</span> <span>STOP</span></p> <p>Buffer Volume Needed (L)</p> <p><b>0.58 L</b></p>	
<p><b>Diafiltration</b></p> <p>Diafiltration 1 Setpoint (DV1): 1.09 DV</p> <p>Permeate Weight: 1.049kg</p>					
MAIN MENU	OVERVIEW	SYSTEM SETTINGS	MODE	ALARM SETUP	PLOTS

- Modalità di concentrazione/diafiltrazione/concentrazione:** la schermata Run Setpoints viene utilizzata per configurare una fase di riduzione iniziale, di aggiunta del tampone e di riduzione finale. Gli utenti hanno le stesse opzioni per i valori di riferimento delle modalità precedenti, selezionando il pulsante **Start Concentration/Diafiltration/Concentration** in questa modalità si avvia la funzione Wizard che esegue automaticamente i calcoli per determinare vari valori di riferimento; per maggiori informazioni, fare riferimento alla sezione relativa alla funzione Wizard



Figura 37. Modalità Concentration/Diafiltration/Concentration Schermata Run Setpoints

The screenshot shows the 'Run Setpoints' interface with the following data:

Section	Parameter	Value	Action
Initial Concentration	Starting Feed Volume	1.000L	Press to Read Scale
	Target Speed of Feed pump (P-01)	2.00 l/min	
	Target Speed of Permeate pump (P-02)	15.0 ml/min	2830.82LMH
	Initial Concentration SP (CF1)	1.88	Press to Enter Permeate Weight
	Permeate Weight	0.467kg	
Diafiltration	Diafiltration 1 Setpoint (DV1)	1.09 DV	
	Permeate Weight	1.049kg	
Final Concentration	Final Concentration SP (CF2)	1.96	
	Permeate Weight	1.072kg	

Wizard Output:

Time for Reference	Value
Diaf Pump Start	0.56hrs
Diaf Pump Stop	3.59hrs
Run End	4.68hrs
Permeate Volume	
Diaf Pump Start	0.167L
Diaf Pump Stop	1.076L
Run End	1.399L

Comandi:

- **Start:** avvia l'esecuzione automatica in base ai valori di riferimento inseriti
- **Stop:** interrompe l'analisi
- **Enter:** questo pulsante viene visualizzato sia nella schermata Overview che nella schermata Run Setpoints. Una volta completata la modalità selezionare il pulsante **Enter** per confermare che la modalità di automazione è stata completata

Valori di riferimento per la concentrazione iniziale (tutte le modalità):

- **Velocità target della pompa di alimentazione (P-01):** la velocità target della pompa di alimentazione/di ricircolo a levitazione magnetica controlla i giri al minuto della pompa con un feedback dal flussometro a incasso (FL-01)
- **Velocità target della pompa del permeato (P-02):** immettere la velocità target della pompa del permeato in ml/min o VVD, il sistema misura la variazione di peso sulla bilancia del permeato e controlla il numero di giri della pompa del permeato in modo che corrisponda alla velocità target del permeato
- **Concentrazione iniziale SP (CF1):** un fattore di concentrazione adimensionale utilizzato per quantificare la concentrazione del materiale alimentato; è il volume di cui il materiale alimentato è stato ridotto rispetto a quello iniziale. Ad esempio: se 1 l di materiale viene concentrato a 0,25L con un padding di 0,75 L attraverso il filtro come permeato, è stato concentrato di 4 volte; il fattore di concentrazione sarà quindi di 4
- **Peso del permeato:** questo valore si riferisce al peso totale cumulativo del permeato alla fine della fase di concentrazione finale, immettere il peso target per la massa delle cellule sulla bilancia WE-01, il sistema controlla il numero di giri di P-03 per mantenere la massa al peso target, eseguire la tara con il recipiente del prodotto vuoto in modo che venga letto

solo il peso del campione; il target dovrebbe quindi essere il peso del campione una volta riempite le tubazioni di ricircolo

Valori di riferimento Diafiltration (modalità Concentration/Diafiltration e Concentration/Diafiltration/ Concentration):

- **Valore di riferimento di diafiltrazione 1 (DV1):** un diavolume (DV) è una misura del volume che passa attraverso il filtro come permeato durante la fase di diafiltrazione, si basa sul volume del tampone di diafiltrazione introdotto nel funzionamento dell'unità rispetto al volume del retentato all'inizio del funzionamento. Ad esempio, se sono presenti 5 L di materiale di alimentazione all'inizio della diafiltrazione e il funzionamento richiede 2 DV, 10 L passeranno attraverso il filtro come permeato, con un'aggiunta continua di sostanza tampone per mantenere 5 L di retentato

Valori di riferimento Concentration finali (solo modalità Concentration/Diafiltration/Concentration):

- **Final Concentration SP (CF2):** Un fattore di concentrazione adimensionale utilizzato per quantificare la concentrazione del materiale alimentato dopo l'esecuzione di una diafiltrazione; è il fattore di riduzione del volume del materiale alimentato relativo al volume iniziale, non dall'inizio della seconda concentrazione; ad esempio, se viene processato 1 L di materiale e fino a 0,75 L passano attraverso il filtrato e 0,25 L rimangono nel retentato, avviene una concentrazione di 4 volte, perciò il fattore di concentrazione è quadruplicato e l'inserimento corrisponde a 4
- **Permeate Weight:** Questo valore si riferisce al peso totale cumulativo del permeato al termine del passaggio di concentrazione finale

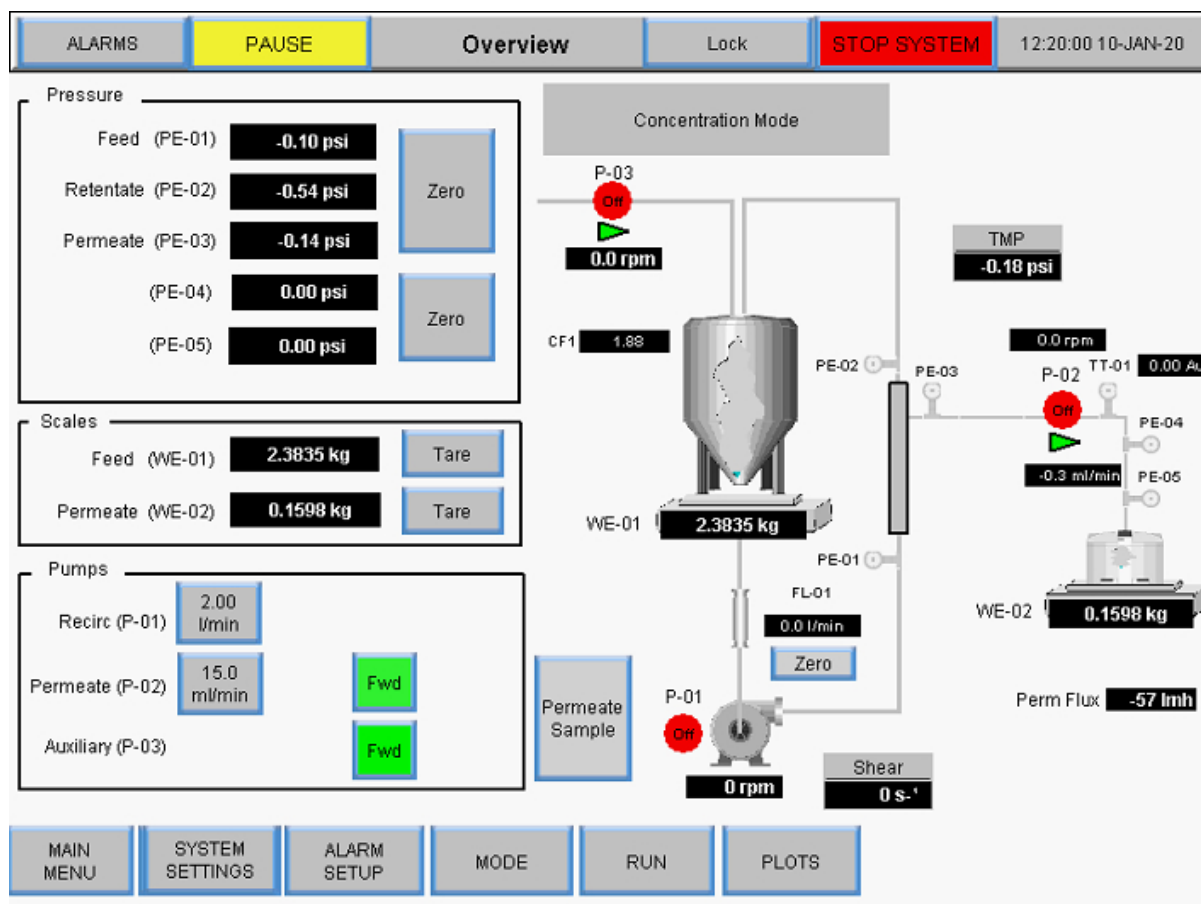
### 8.10.2 Schermata Overview

La schermata Overview mostra il percorso del flusso operativo del sistema di laboratorio KrosFlo® TDF® e la sua strumentazione. I dati di processo (flusso, pressione, volume) vengono visualizzati sullo schermo in tempo reale. L'output dei dati di processo viene visualizzato nelle caselle nere. I dati di input dei valori di riferimento vengono visualizzati nelle caselle grigie. Per accedere a questa schermata, selezionare il pulsante **Overview** in basso nella schermata System Mode.

#### Funzioni della modalità Concentration:

- Inserimento da parte dell'utente del fattore di concentrazione o del peso del permeato nella fase di concentrazione
- Cambio di direzione delle pompe ausiliarie (P-02 e P-03)
- Bilance con tara (WE-01 e WE-02)
- Sensori di pressione tara (PE-01, PE-02, PE-03, PE-04, PE-05 e PE-06)
- Flussometro con tara (FL-01 e FL-02)

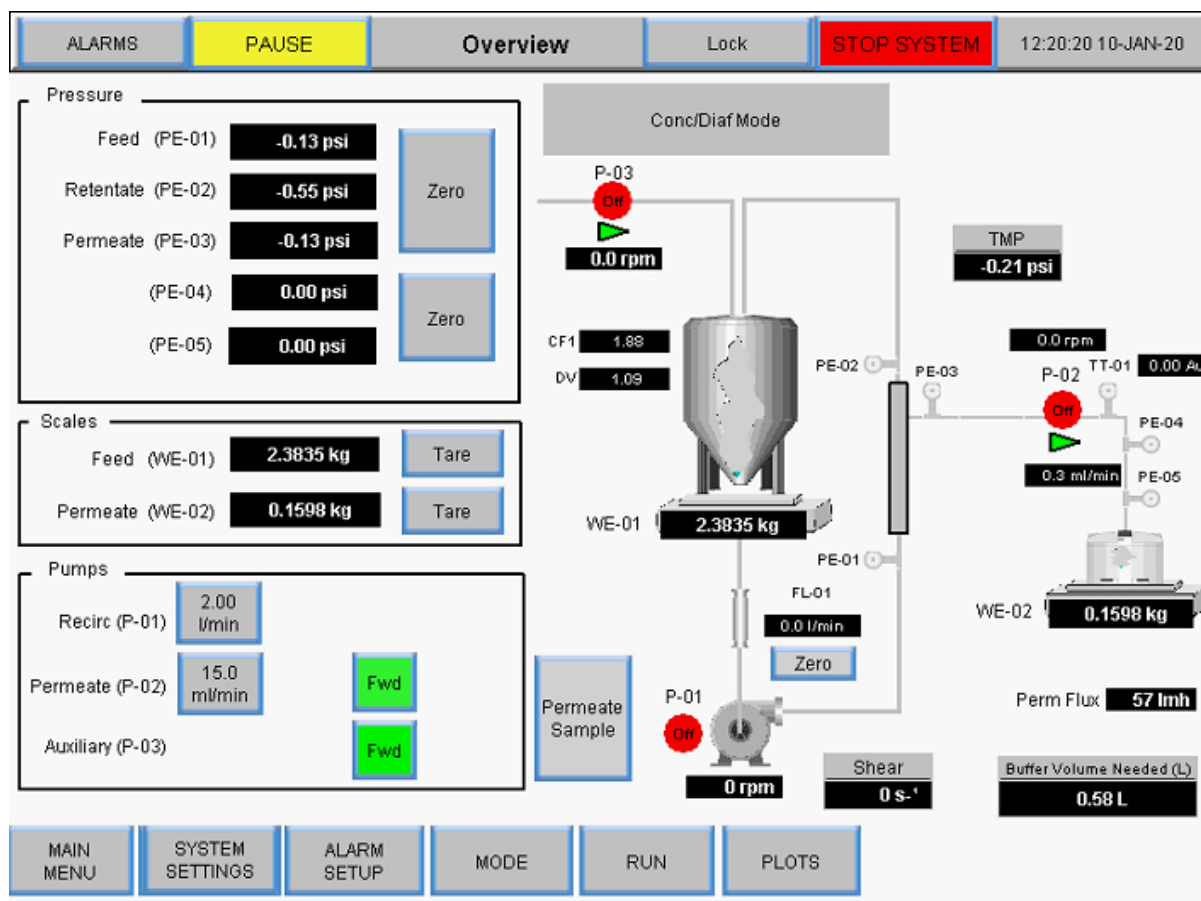
Figura 38. Schermata Concentration Mode Overview



#### Funzioni della modalità **Concentration/Diafiltration**:

- Inserimento da parte dell'utente del fattore di concentrazione o del peso del permeato nella fase di concentrazione
- Inserimento da parte dell'utente del volume di diafiltrazione o del peso del permeato nella fase di diafiltrazione
- Cambio di direzione delle pompe ausiliarie (P-02 e P-03)
- Bilance con tara (WE-01 e WE-02)
- Sensori di pressione tara (PE-01, PE-02, PE-03, PE-04, PE-05 e PE-06)
- Flussometro zero (FL-01 e FL-02)

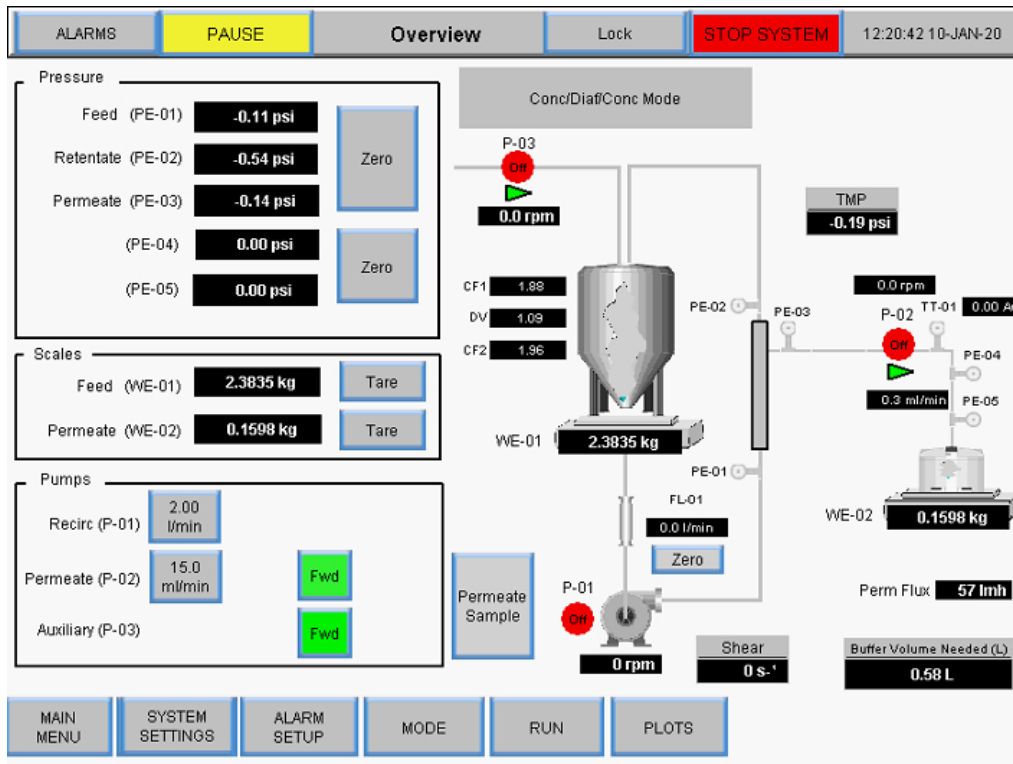
Figura 39. Modalità Concentration/Diafiltration Schermata Overview



#### Funzioni della modalità **Concentration/Diafiltration/Concentration**:

- Inserimento da parte dell'utente del fattore di concentrazione o del peso del permeato nella fase di concentrazione 1
- Inserimento da parte dell'utente del volume di diafiltrazione o del peso del permeato nella fase di diafiltrazione
- Inserimento da parte dell'utente del fattore di concentrazione o del peso del permeato nella fase di concentrazione 2
- Cambio di direzione delle pompe ausiliarie (P-02 e P-03)
- Bilance con tara (WE-01 e WE-02)
- Sensori di pressione tara (PE-01, PE-02, PE-03, PE-04, PE-05 e PE-06)
- Flussometro con tara (FL-01 e FL-02)

Figura 40. Modalità Concentration/Diafiltration/Concentration Schermata Overview



### 8.11 Funzione Wizard

La funzione Wizard permette al sistema di eseguire l'analisi automaticamente con valori di riferimento predefiniti. L'utente inserisce cinque parametri e i valori di riferimento per le fasi Concentration 1, Diafiltration e Concentration 2 vengono calcolati automaticamente:

- Volume di processo
- PCV (Volume di cellule impaccate)
- Fattore di concentrazione iniziale (CF 1)
- Rendimento finale previsto
- Volume di permeato finale

La funzione Wizard è accessibile nella schermata Run Setpoints quando è selezionata la modalità Concentration/ Diafiltration/ Concentration. I calcoli determinano:

- Volume tampone di diafiltrazione necessario
- Volume del permeato all'avvio della pompa di diafiltrazione
- Volume del permeato all'arresto della pompa di diafiltrazione
- Volume del permeato al termine dell'analisi
- Tempo di riferimento all'avvio della pompa di diafiltrazione
- Tempo di riferimento all'arresto della pompa di diafiltrazione
- Tempo di riferimento al termine dell'analisi

Per eseguire la funzione Wizard:

1. Selezionare il pulsante **Start Conc. /Diaf. /Conc.** nella schermata Run Setpoints.

Figura 41. Avvio della funzione Wizard

Viene visualizzata la schermata iniziale della funzione Wizard:

Figura 42. Schermata iniziale

- La funzione Wizard visualizza inizialmente valori predefiniti. Per inserire un valore ed eseguire un calcolo, selezionare un pulsante delle impostazioni e immettere il valore appropriato. Ripetere questo passaggio per tutte le altre impostazioni che devono essere calcolate.



**Nota:** gli utenti possono immettere i valori per uno, alcuni o tutti i parametri di impostazione utilizzando la procedura guidata Wizard.

Figura 43. Schermata iniziale funzione Wizard

TFDF Wizard

Process Volume : 1.000L

PCV (Packed Cell Volume): 18.00%

Initial Concentration Factor CF1: 1.200

Expected Final Yield: 90.00%

Final Permeate Pool Volume: 1.40L

Enter Parameters and Press Start to Begin Calculation.

RESET

Start Calculation

CLOSE

La casella di stato mostra i messaggi e i progressi

Preparare Wizard per nuovi

Selezionare per avviare i calcoli

Selezionare un pulsante per inserire un valore

3. Seleziona il pulsante **Start Calculation**. Il pulsante diventerà verde mentre il calcolo è in corso e tutte le notifiche verranno visualizzate nella casella di stato.

Figura 44. Calcolo in corso

TFDF Wizard

Process Volume : 1.000L

PCV (Packed Cell Volume): 18.00%

Initial Concentration Factor CF1: 1.200

Expected Final Yield: 90.00%

Final Permeate Pool Volume: 1.40L

Calculation In Progress

Calculation Started

CLOSE

Una volta che il calcolo è completo viene visualizzato il messaggio Calculation successful.

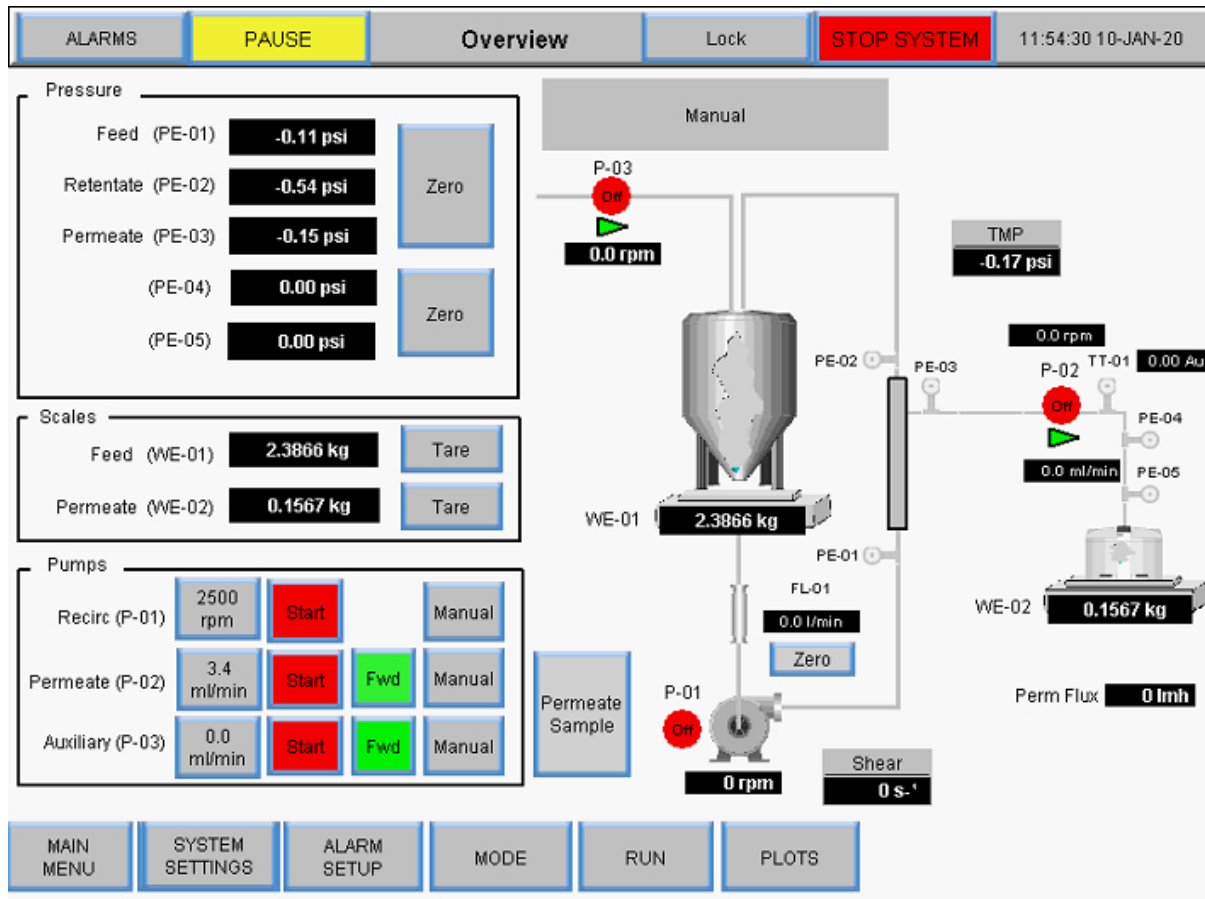
- Se viene visualizzato il messaggio Calculation Failure, non è possibile determinare criteri validi dei valori di riferimento in base a quanto immesso. Modificare i valori immessi e riavviare il calcolo.
- Se viene visualizzato il messaggio Calculation Timeout, selezionare **RESET** e riavviare il calcolo

Per uscire dalla funzione Wizard, selezionare **Close**.

## 8.12 Modalità Manual

Nella schermata Overview in modalità Manual, le pompe possono essere avviate manualmente premendo il pulsante rosso **Start**. In alternativa, le pompe di alimentazione (P-01) e del permeato (P-03) possono essere inserite in un ciclo di automazione individuale in cui i dati dei flussometri modulano la velocità della pompa. Accedere a questa funzione impostando il pulsante **Manual** su **Auto**. Viene attivato solo il ciclo di controllo individuale per quella pompa che funzionerà al valore di riferimento inserito in base al feedback ricevuto dal flussometro (FL-01) per il controllo della pompa di alimentazione (P-01) o dalla bilancia (WE-01) per il controllo della pompa ausiliaria/di diafiltrazione (P-03).

Figura 45. Schermata Manual Mode Overview



Qualsiasi combinazione di componenti ausiliari di analisi è possibile in modalità Manual, non vi sono valori di impostazione da automatizzare:

- Avvio/arresto pompa principale (P-01)
- Avvio/arresto pompe ausiliarie (P-02 e P-03)
- Cambio di direzione delle pompe ausiliarie (P-02 e P-03)
- Bilance con tara (WE-01 e WE-02)
- Sensori di pressione tara (PE-01, PE-02, PE-03, PE-04, PE-05 e PE-06)
- Flussometro con tara (FL-01 e FL-02)

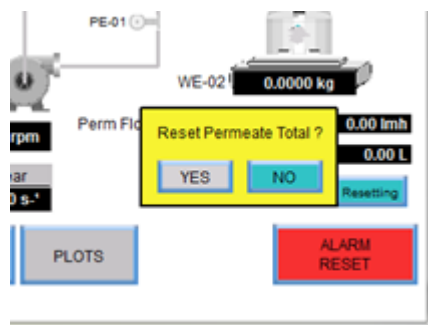
Descrizione dei termini:

- **Perm Flow:** Flusso di permeato calcolato in base al numero di giri della pompa permeato
- **VT:** Throughput volumetrico - Massa/volume totale di permeato diviso per l'area superficiale del filtro



- **Perm Total:** Volume totale del permeato calcolato in base al numero di giri della pompa
- **Reset:** Ripristina il totale del permeato a 0,00 L. Viene visualizzato il seguente messaggio:

Figura 46. Messaggio Reset



- **Pause:** Premere il pulsante **Pause** durante il cambio del recipiente del permeato per arrestare il calcolo totale del permeato. Una volta sostituito il recipiente del permeato, fare clic sul pulsante **Pause** per riprendere il calcolo totale del permeato e il funzionamento della pompa permeato
- **Shear Rate:** Calcolo del tasso di sollecitazione sulla parete della fibra in base al numero delle fibre, al diametro interno delle fibre e alla portata del ricircolo

### 8.12.1 Strumentazione

- P-01: Pompa di ricircolo/di alimentazione a levitazione magnetica
- P-02: Pompa permeato (pompa peristaltica superiore sulla stazione di pompaggio).



**Nota:** La direzione in avanti del flusso corrisponde al senso orario e alla destra della stazione di pompaggio.

- P-03: Pompa di diafiltrazione/ausiliaria (pompa peristaltica inferiore sulla stazione di pompaggio)



**Nota:** Confermare la direzione del flusso.

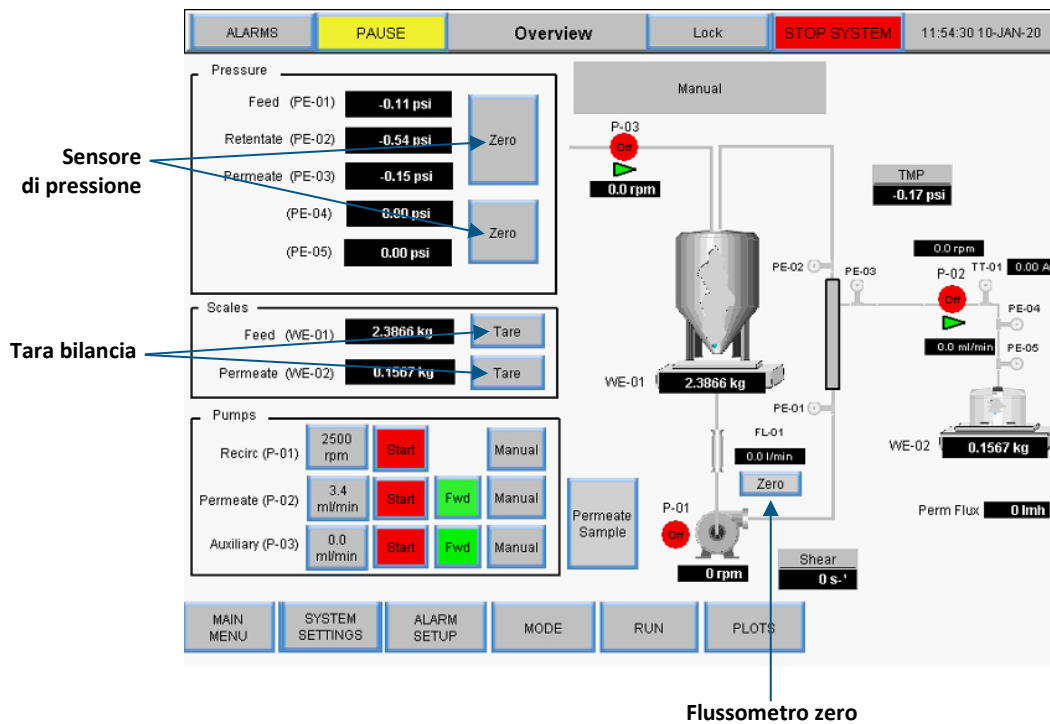
Per informazioni più dettagliate sulle funzionalità delle schermate di panoramica fare riferimento alla sezione Modalità Systems a pagina 46.



**Nota:** Tutti i dati inseriti e salvati in questo sistema devono essere inseriti in questo modo

## 8.12.2 Taratura

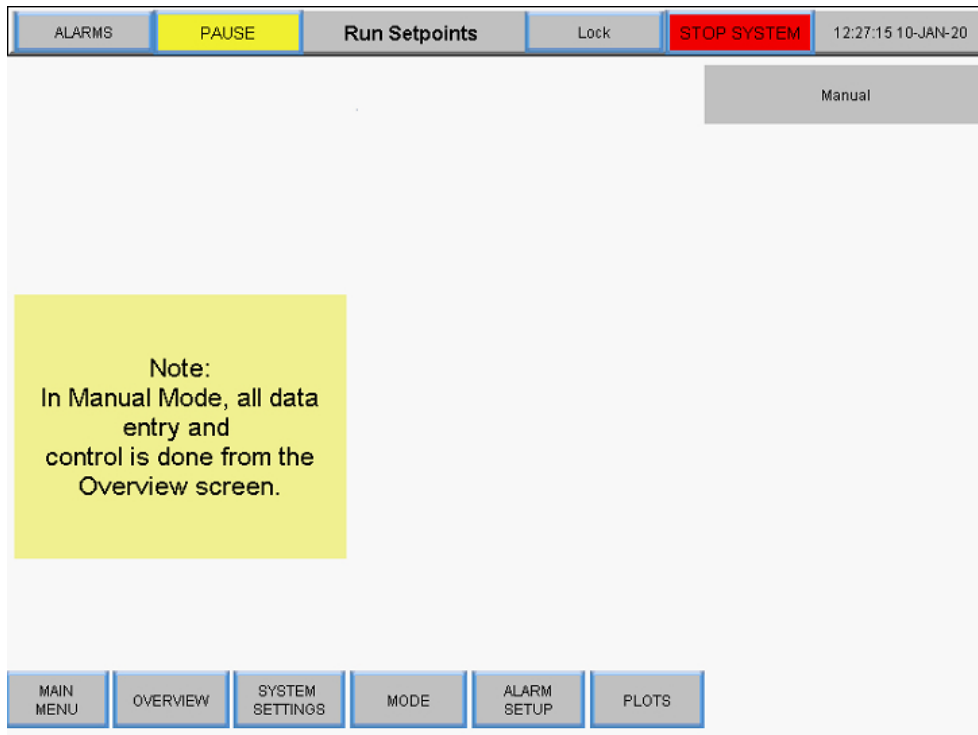
Figura 47. Schermata Manual Mode Overview



- **Pressure Sensor Zero:** Azzerare la lettura del sensore di pressione a 0,0 psi o bar. Il pulsante zero non è presente durante le sequenze di automazione per prevenire l'azzeramento accidentale.
- **Scale Taring:** Tara la lettura delle bilance a 0,0000 kg, il pulsante zero non è presente durante le sequenze di automazione per prevenire l'azzeramento accidentale, altri elementi funzionali sono specifici per la schermata Overview e descritti nella sezione della rispettiva modalità.
- **Flow meter Zero:** Azzerare il flussometro posizionato tra il bioreattore e il filtro; *azzerare il flussometro solo dopo che il percorso del flusso è stato adescato*, il pulsante zero non è presente durante le sequenze di automazione per prevenire l'azzeramento accidentale
- **Reset Totalizer:** Mentre il permeato scorre il totalizzatore somma il volume totale. Per maggiore precisione, resettare il totalizzatore prima di iniziare un processo

Selezionare **Manual** nella schermata Run Setpoints per passare alla modalità manuale. In modalità manuale, i valori di riferimento TDF® non sono disponibili. Per operare in modalità manuale, ritornare alla schermata Overview.

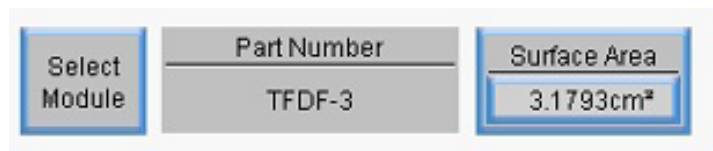
Figura 48. Modalità Manual Schermata Run Setpoints



### 8.13 Selezione di un modulo filtro

Le opzioni di filtro nella schermata System Mode consentono all'utente di selezionare diversi moduli di filtro per il funzionamento e visualizzano la selezione corrente.

Figura 49. Impostazioni filtro



- **Select Module** – visualizza i moduli di filtro attualmente disponibili e consente all'utente di selezionare il modulo di filtro più adatto per l'applicazione
- **Part Number** – mostra il codice del modulo di filtro attualmente selezionato
- **Surface Area** – indica l'area superficiale della membrana calcolata moltiplicando la circonferenza interna per la lunghezza della fibra

Per visualizzare i moduli di filtro disponibili e selezionare una delle modalità operative, toccare il pulsante Select Module. Viene visualizzata la schermata Filter List.

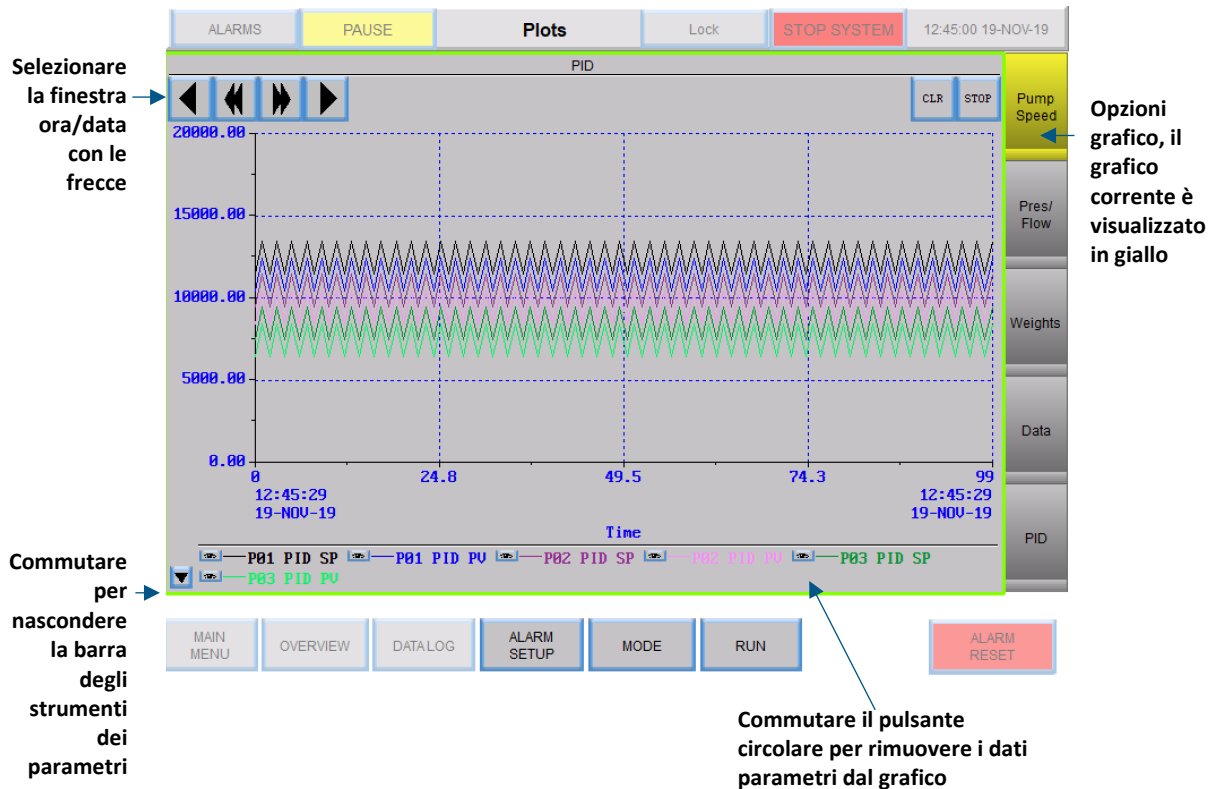




## 8.14 Schermate pilota

Gli utenti possono visualizzare i grafici di tendenza di velocità della pompa, pressione/flusso, pesi, dati e PID nella schermata Plot. Per accedere a questa schermata, selezionare **Plots** dalla schermata Main Menu.

Figura 53. Schemata Plot



- Per visualizzare il grafico per uno specifico set di dati di tendenza, selezionare un pulsante a destra nella schermata e il pulsante per il grafico attualmente visualizzato diventerà giallo
- Selezionare un intervallo temporale di date dei dati storici utilizzando le frecce avanti e indietro in alto a sinistra nella schermata
- Ogni grafico ha una serie di "penne" visualizzate nella barra degli strumenti in basso nella schermata, ogni penna rappresenta i dati per uno specifico parametro di sistema e ha un colore di traccia univoco nel grafico; per rimuovere un parametro dalla visualizzazione del grafico, attivare il pulsante circolare accanto al parametro. Vedere la Tabella 13 per un elenco di tutti i parametri tracciabili
- Per nascondere la barra degli strumenti delle penne, attivare o disattivare il pulsante delle frecce in basso a sinistra nella schermata

Tabella 7. Dati dei parametri

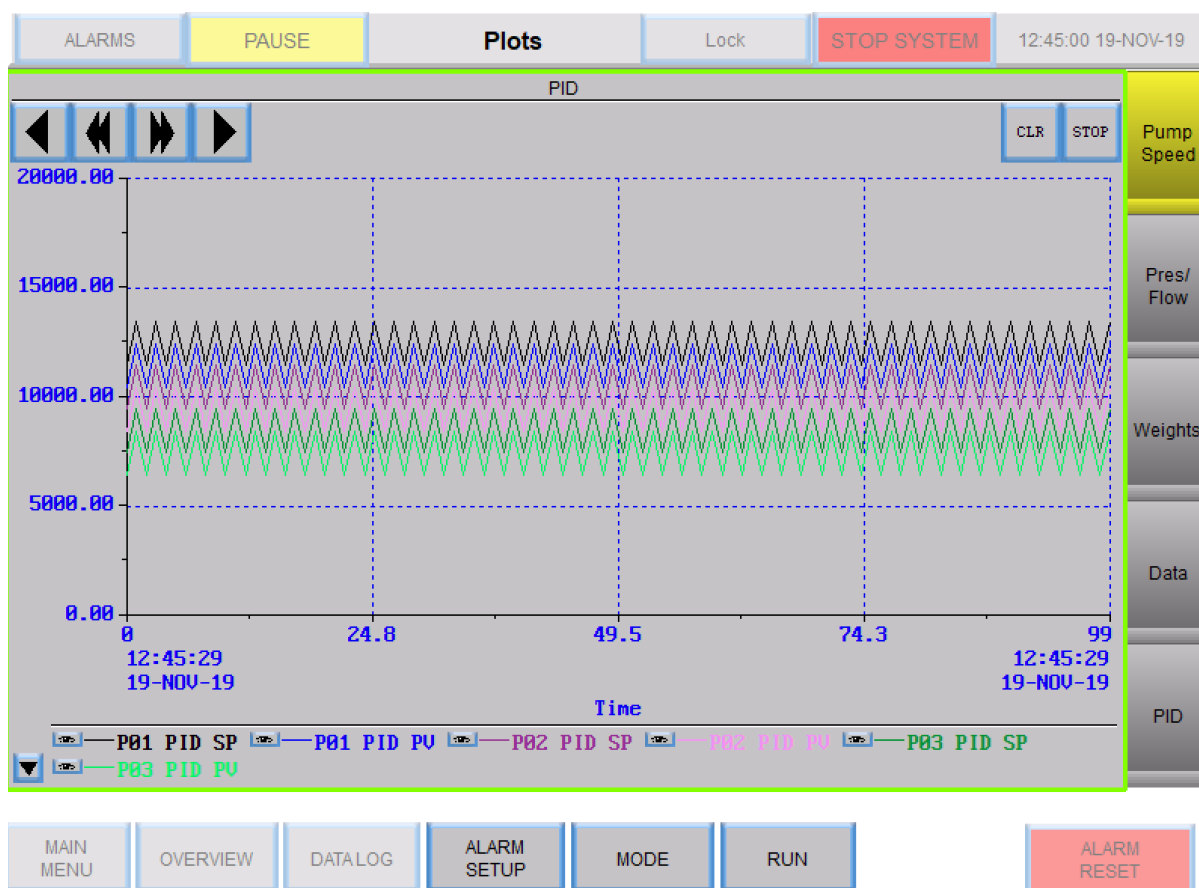
Codice identificativo	Parametro	Unità
FL-01	Frequenza di flusso di alimentazione	LPM
FL-02	Flusso del permeato	ml/min
WE-01	Peso del recipiente del prodotto	kg
WE-02	Peso del recipiente del permeato	kg
PE-01	Pressione di alimentazione	Psig o mbar
PE-02	Pressione del retentato	Psig o mbar
PE-03	Pressione del permeato	Psig o mbar
P-01	Valore di riferimento pompa di alimentazione	giri/min o LPM
P-02	Velocità pompa P-02	giri/min o ml/min
P-03	Velocità pompa P-03	giri/min o ml/min

### 8.14.1 Velocità pompa

I tracciati nel grafico della velocità della pompa mostrano i dati di tendenza per quanto segue:

- Valore di riferimento P-01 PID
- P-01 PID PV
- Valore di riferimento P-02 PID
- P-02 PID PV
- Valore di riferimento P-03 PID
- P-03 PD PV

Figura 54. Grafico della velocità della pompa



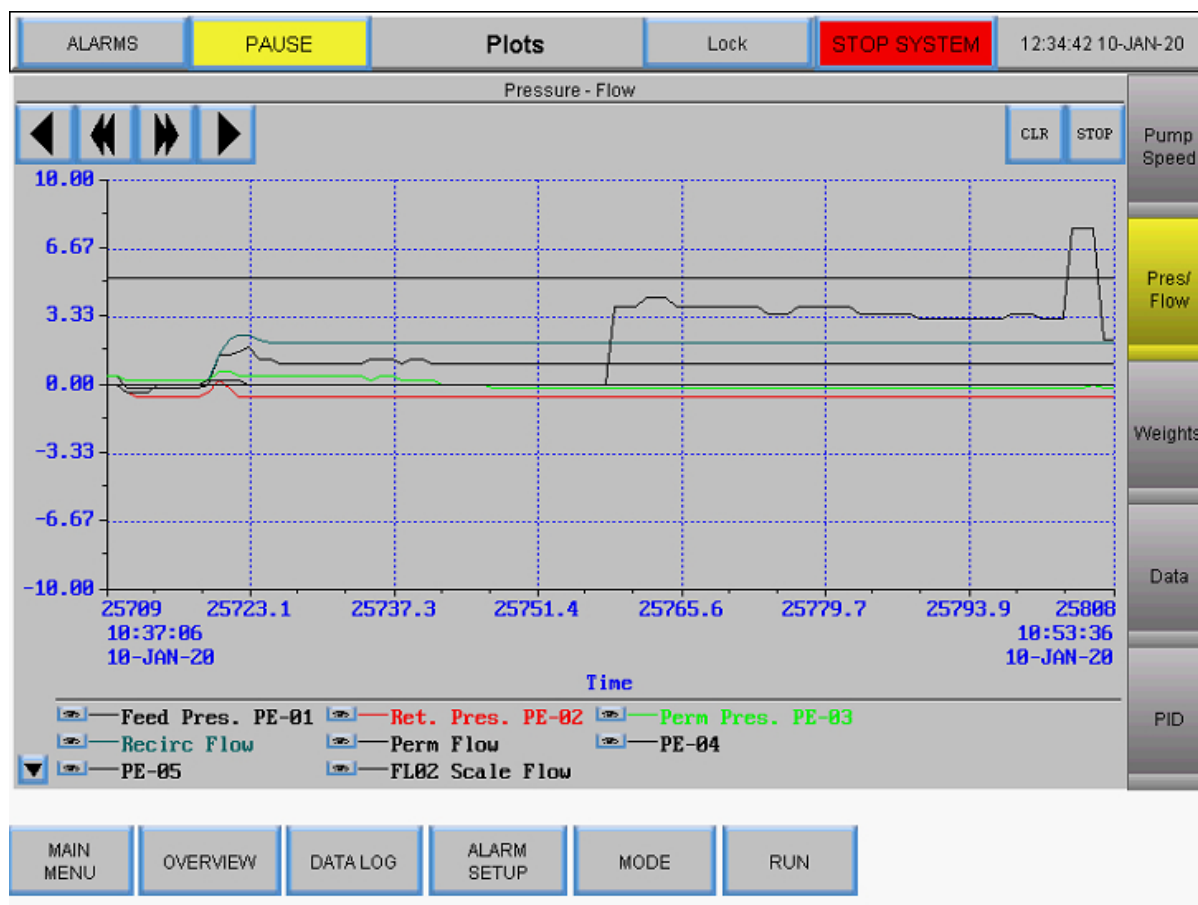


### 8.14.2 Pressione/flusso

I tracciati nel grafico della pressione/del flusso mostrano i dati di tendenza per quanto segue:

- Pressione di alimentazione PE-01
- Pressione del retentato PE-02
- Pressione del permeato PE-03
- Flusso di ricircolo/di alimentazione
- Flusso del permeato
- Filtro presterile PE-04
- Filtro poststerile PE-05
- Flusso bilancia FL-02

Figura 55. Grafico della pressione/del flusso

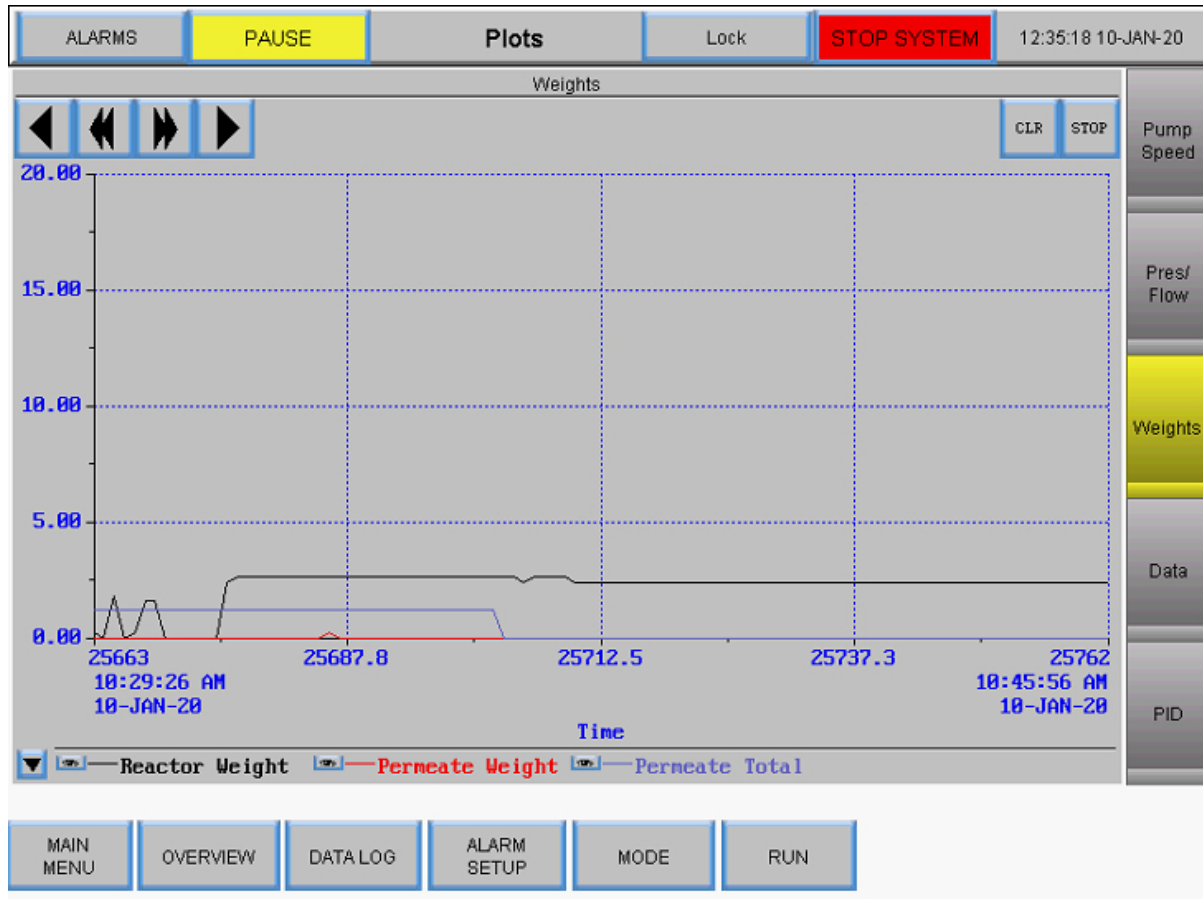


### 8.14.3 Pesi

I tracciati nel grafico dei pesi mostrano i dati di tendenza per quanto segue:

- Peso reattore
- Peso permeato
- Permeato totale

Figura 56. Grafico dei pesi

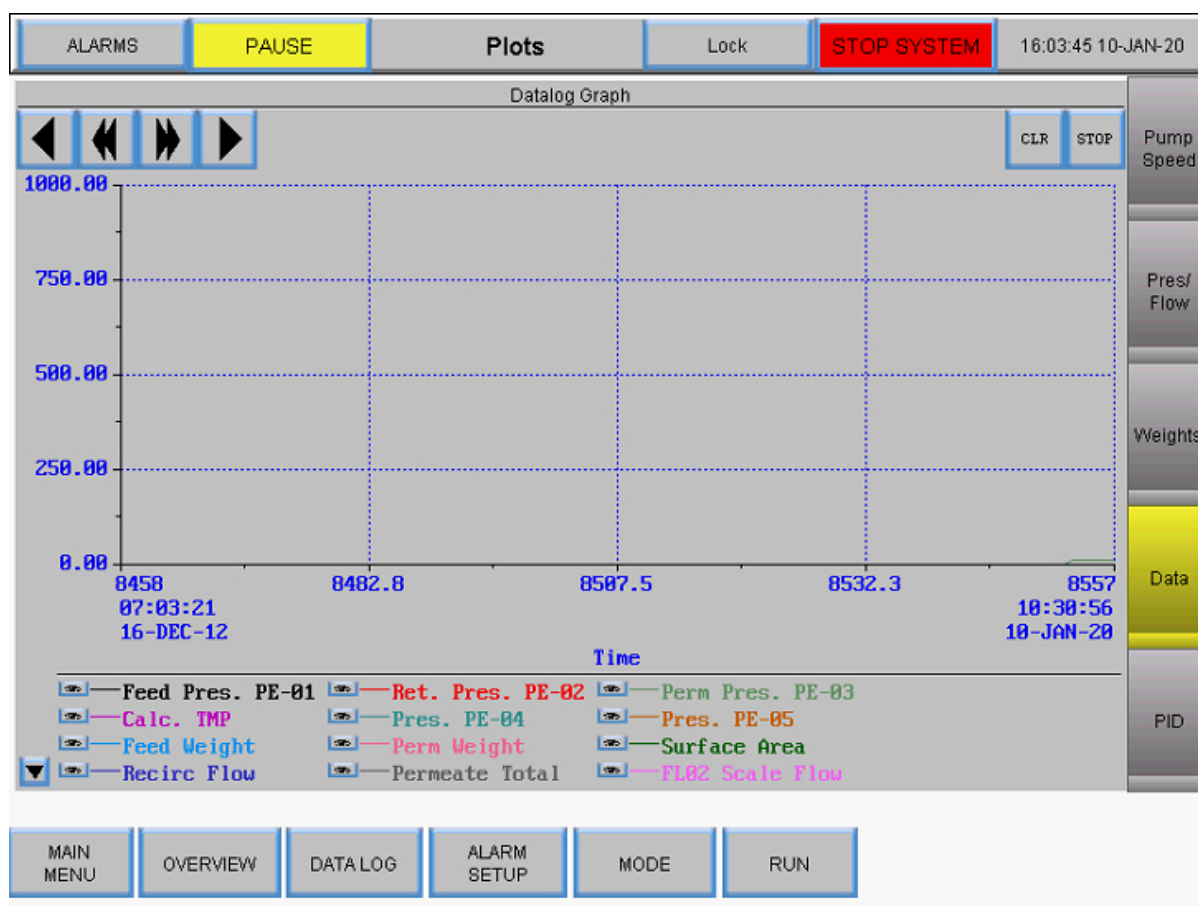


### 8.14.4 Dati

I tracciati nel grafico dei dati mostrano i dati di tendenza di tutti i parametri tracciati:

- Pressione di alimentazione PE-01
- Pressione del retentato PE-02
- Pressione del permeato PE-03
- Calculated TMP
- Pressione filtro presterile PE-04
- Pressione filtro poststerile PE-05
- Peso materiale alimentato
- Peso permeato
- Area superficiale
- Flusso di ricircolo/di alimentazione
- Permeato totale
- Flusso bilancia FL-02

Figura 57. Grafico dei dati

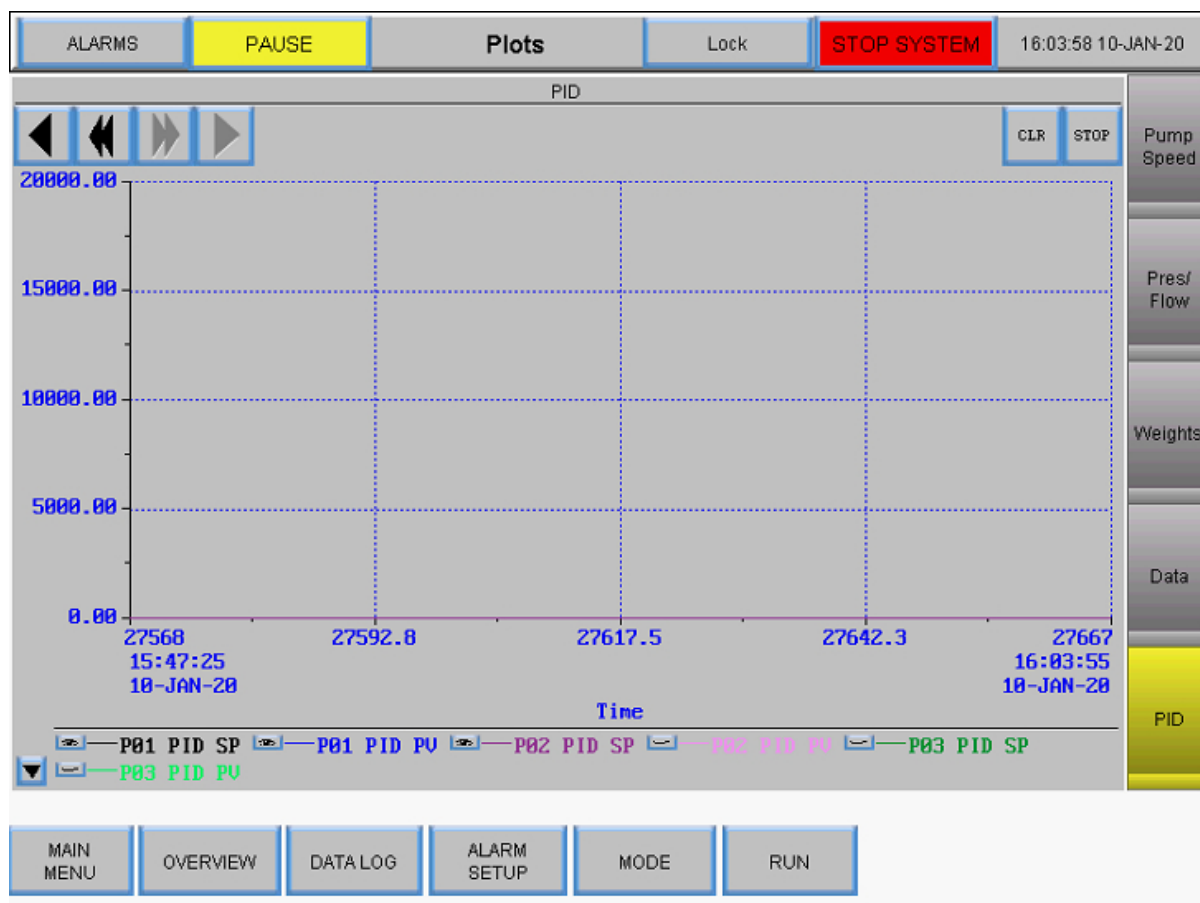


### 8.14.5 PID

I tracciati nel grafico del PID mostrano i dati di tendenza per quanto segue:

- Valore di riferimento P-01 PID
- P-01 PID PV
- Valore di riferimento P-02 PID
- P-02 PID PV
- Valore di riferimento P-03 PID
- P-03 PD PV

Figura 58. Grafico PID



## 9. Risoluzione problemi

### Il sistema non si accende

Accertarsi che il cavo di alimentazione dell'unità principale sia collegato, completamente inserito in una presa di corrente e nella presa sull'alloggiamento.

### Il flusso di alimentazione del permeato e/o del mezzo/tampone è molto più alto/basso del previsto

1. Verificare che la codifica a colori sul tubo peristaltico corrisponda a quello della selezione nella schermata Settings.
2. Verificare che la tubazione sia alimentata e posizionata correttamente nella testa della pompa peristaltica.
3. Verificare che la dimensione di tubazione selezionata sia appropriata per la portata del permeato e di diafiltrazione.

### Il flusso del retentato è troppo lento o non si muove

1. Verificare che la testa della pompa a levitazione magnetica sia adescata e che non vi sia aria all'interno.
2. Assicurarsi che la testa della pompa sia inserita correttamente nella pompa a levitazione magnetica.
3. Controllare che la testa della pompa non presenti ostruzioni.
4. Controllare che il filtro non presenti ostruzioni.

### La stazione di pompaggio non risponde

Ci sono vari protocolli di comunicazione per la stazione di pompaggio. Per risolvere la maggior parte dei problemi, spegnere il sistema e scollegare e ricollegare il cavo di comunicazione a 26 pin dalla stazione di pompaggio verso l'alloggiamento principale (vedere la sezione di collegamento dei cavi del sistema).

**Nota:** le pompe peristaltiche (P-02 and P-03) funzionano indipendentemente dall'attacco al quale è collegato il cavo ombelicale della stazione nell'involucro principale. Tuttavia, la pompa di ricircolo/di alimentazione deve essere collegata all'attacco corretto per funzionare.

### Messaggio di registrazione dati "buffer full"

Questo messaggio indica che l'unità USB non è inserita o non funziona.

1. Assicurarsi che l'unità USB sia inserita nella porta USB sul lato destro dell'involucro principale.
2. Se è già presente un'unità USB, provare con un'altra unità.
3. Andare alla schermata Data Logging e assicurarsi che sia impostata per registrare.

## 10. Manutenzione

Il design del sistema di laboratorio KrosFlo® TDF® è robusto e destinato all'uso insieme ad altre apparecchiature di laboratorio e di processo. Il telaio, il quadro e le pompe possono essere puliti strofinando le superfici con un panno o salviette da laboratorio inumidite con agenti detergenti delicati e/o acqua tiepida. Pulire il display con un detergente per monitor da computer e salviette per monitor da computer.

Tutte le riparazioni del sistema devono essere eseguite da un tecnico di assistenza qualificato Repligen. L'apertura del sistema e il tentativo di riparazione da parte dell'utente o di terzi annulleranno la garanzia del prodotto.

Il sistema di laboratorio KrosFlo® TDF® è fabbricato a Marlborough, Massachusetts, USA.

## 11. Informazioni generali

### 11.1 Norme di sicurezza

Figura 59. Prestare attenzione e cautela a causa delle forze magnetiche

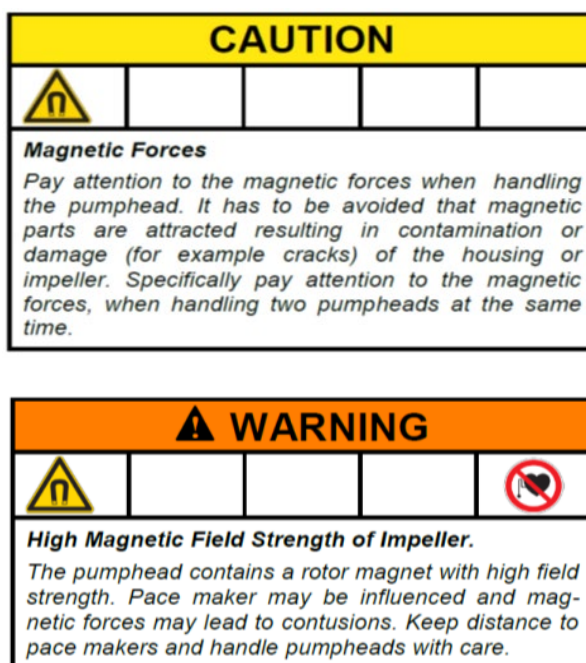



Tabella 8. Avviso: limitazione dell'uso del prodotto

Simbolo	Descrizione
Attenzione 	<p>Rischio di pericolo. Consultare le Istruzioni operative per la natura del pericolo e le rispettive azioni correttive</p> <p>Questo prodotto non è progettato né destinato all'uso per applicazioni collegate al paziente; tra cui, a titolo esemplificativo, l'uso medico e odontoiatrico, e di conseguenza non ne è stata richiesta l'approvazione della FDA</p> <p>Questo prodotto non è progettato né destinato all'uso in zone di lavoro pericolose come definito da ATEX o NEC (National Electrical Code); tra cui, a titolo esemplificativo, l'uso con liquidi infiammabili. Consultare il produttore per conoscere i prodotti adatti per questo tipo di applicazioni</p>

## 11.2 Specifiche del sistema

Tabella 9. Uscita del sistema

Descrizione	Specifiche
Pompa di alimentazione / di ricircolo	Pompa a levitazione magnetica
Capacità pompa di alimentazione / di ricircolo	0 - 11000 giri/min, 0 - 10 LPM @ 0,0 bar, 0.0 - 21,8 psi (1,5 bar)
Pompe per diafiltrazione e permeato	Peristaltiche
Capacità pompe per diafiltrazione e permeato	0,1 - 100 giri/min (risoluzione 0,01 giri/min) Massimo 340 ml/min (4,8 mm diametro interno e 1.6 mm spessore) 0,0002 - 35 ml/min/canale 3 canali, 8 rulli Pressione differenziale max 14,5 psi (1,0 bar)
Schermo	Automazione diretta touch screen LCD da 12"
Flussometro retentato	Flussometro a ultrasuoni a incasso 0 - 8000 ml/min, precisione 2% ( $\pm 16$ ml/min) Calibrato per tubazioni #15 PharmaPure®
Volume di processo consigliato	1 - 50 L
Numero di sensori di pressione supportati	5
Campo dei sensori di pressione	-14 - 30 psi (-1 - 2 bar)
Area di superficie del filtro TDF® supportata	2 - 150 cm <sup>2</sup>
Numero di bilance supportate	2

Tabella 10. Ingresso del sistema

Descrizione	Specifiche
Requisiti alimentazione	120 VAC, 10 A 230 VAC, 5 A, 50/60 Hz

**Tabella 11. Costruzione del sistema**

Descrizione	Peso
Peso dell'unità di controllo	36 lbs (16,2 kg)
Dimensioni dell'unità di controllo	16 x 13 x 21" (40 x 33 x 53 cm)
Peso della stazione di pompaggio	16 lbs (7,3 kg)
Dimensioni della stazione di pompaggio	11 x 11 x 19" (min)/39" (max) (28 x 28 x 48/99 cm)
Tipo di unità di controllo	PLC
Classe unità di controllo e stazione di pompaggio	IP20
Materiale di costruzione involucro	Delrin e alluminio verniciato a polvere/anodizzato



Tabella 12. Ambiente del sistema

Descrizione	Specifiche
Temperatura di esercizio	da 4° a 40° C (da 39° a 104° F)
Umidità (senza condensa)	15% - 95% 10% - 50%
Altitudine	Meno di 2000 m
Livello di rumore	< 75 dBa a 1 metro
Livello di inquinamento	Livello di inquinamento 2
Resistenza chimica	Alloggiamento: Alluminio verniciato a polvere Supporto filtro: Delrin e alluminio verniciato a polvere/anodizzato Componenti del percorso del flusso: polipropilene, policarbonato, polisolfone e materiali C-Flex/PharmaPure®

### 11.3 Componenti del sistema

Tabella 13. Elenco componenti del sistema

Numero	Componenti inclusi
Unità di controllo	Unità di controllo con cavi collegati all'alloggiamento
Stazione di pompaggio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elementi della stazione di pompaggio               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pompe peristaltiche x2</li> <li>○ Pompa a levitazione magnetica</li> <li>○ Supporto verticale con manopola di bloccaggio</li> <li>○ Flussometro</li> </ul> </li> <li>• Cavi di alimentazione A/C (versioni per Stati Uniti, Regno Unito, UE e Cina)</li> <li>• Cavo di alimentazione della stazione di pompaggio (5 pin)</li> <li>• Cavo di comunicazione stazione di pompaggio/unità di controllo (26 pin)</li> <li>• Asta di guida della tubazione</li> <li>• Asta di prolunga con manopola di bloccaggio</li> <li>• Manicotto asta con manopola di bloccaggio</li> <li>• Pinza filtro con 2 manopole di bloccaggio</li> </ul>
Bilance	Bilance digitali x2 Cavi di comunicazione RS232 alimentati x2

## 12. Indice

Alarm.....	34, 41, 42, 43	Precautions.....	9
Calibration.....	34, 35, 36, 37, 38	Pressure sensor .....	12, 13, 18, 22, 27, 58
Caution.....	9, 10, 71	ProConnex .....	12, 13, 18
CF .....	7, 45, 47, 53	Pump control .....	40
Components.....	10, 12, 56, 73	Pump Station .....	11, 12, 15, 17, 57, 69, 72, 73
Concentration .....	32, 33, 46, 49, 50	Requirements .....	14, 71
Connections .....	17, 22, 23	Safety .....	9, 70
Danger.....	9, 71	Scale.....	38, 45, 49, 56
Diafiltration....	7, 11, 12, 32, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 71	Set-up .....	25, 27, 34
Flow path .....	12, 16, 19, 20, 22, 50, 58	Shear .....	11, 42, 57
Installation .....	8, 19, 20, 35, 37	Specifications.....	11, 18, 71
LMH.....	32	TMP.....	45
Mode.....	32, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 58, 59	Warning .....	9, 42
		Wizard.....	11, 32, 33, 34, 48, 53, 54, 55