Sistemas KrosFlo®

Guía del usuario

Para su uso con:

- Sistema de filtración de flujo tangencial (FFT) KrosFlo® KTF
- Sistema de filtración de flujo tangencial (FFT) KrosFlo® KPS
- Sistema de filtración de profundidad tangencial (TFDF) KrosFlo® TFDF®





La información contenida en el presente documento está sujeta a cambios sin previo aviso.

Con respecto a la documentación que acompaña al producto, Repligen no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita. Se renuncia expresamente a cualquier garantía relacionada con la documentación que acompaña al producto. El cliente deberá consultar los términos y condiciones de venta que rigen la transacción para acceder a las garantías del producto.

Repligen Corporation no será responsable de los errores que contenga el presente documento ni de los daños fortuitos o que resulten del suministro, el rendimiento o el uso de este material.

Ninguna parte de este documento puede fotocopiarse, reproducirse o traducirse a otro idioma sin el consentimiento previo por escrito de Repligen Corporation.

Los productos no están destinados a un uso diagnóstico o terapéutico, así como tampoco a un uso in vivo con humanos o animales.

Para obtener más información, póngase en contacto con Repligen Corporation a través de www.repligen.com.

© 2020 Repligen Corporation. Todos los derechos reservados. Las marcas comerciales que se mencionan en este documento son propiedad de Repligen Corporation, sus afiliadas o sus respectivos propietarios.

Atención al cliente

<u>customerserviceUS@repligen.com</u> 508-845-3030

Repligen Corporation

111 Locke Drive
Marlborough, Massachusetts 01752
www.repligen.com



Índice

1.	Introducción	6
2.	Precauciones de seguridad	6
	2.1 Mensaje de las señales	6
	2.2 Iconos de los símbolos de seguridad	6
3.	Directrices de seguridad	8
4.	Especificaciones del sistema	9
5.	Componentes principales	9
6.	Instrucciones de uso	
	6.1 Instalación y montaje mecánico	10
	6.2 Instalación eléctrica	
	6.3 Instalación del núcleo de ferrita	11
7.	Funcionamiento del sistema KrosFlo®	14
	7.1 Descripción general del sistema	14
	7.2 Primeros pasos	14
	7.3 Pantalla principal	15
	7.4 Modo automático (proceso)	16
	7.5 Manual Mode	
	7.6 Pantalla de configuración	17
	7.7 Pantalla de configuración de alarma	22
	7.8 Pantalla de alarma	
	7.8.1 Alarmas de advertencia	24
	7.9 Pantalla de gráficos	25
8.	Funcionamiento	27
	8.1 Ejecución de procesos TFF/TFDF®	27
9.	Elaboración de informes	
10.	Seguridad	28
11.		
12.		
	12.1 Acceso a la pantalla de configuración de escala	
	12.2 Permeabilidad al agua normalizada	
12	Indica	



Lista de tablas

Tabla 1. Definiciones y colores de los mensajes de las señales	6
Tabla 2. Iconos de los símbolos de seguridad	7
Tabla 3. Especificaciones de los sistemas KrosFlo®	9
Tabla 4. Parámetros de entrada de la pantalla Main	
Tabla 5. Parámetros de entrada de la pantalla Settings	
Tabla 6. Rango de puntos de referencia de la pantalla Alarm Setup	
Tabla 7. Parámetros de pantalla Chart	
Tabla 8. Fusibles del sistema	
Tabla 9. Componentes principales instalados y etiquetas de identificación	
Tabla 10. Repuestos recomendados	
Lista de ilustraciones	
Figura 1. Ejemplos de precaución y advertencia	8
Figura 2. Ejemplo de sensores de presión de polisulfona	
Figura 3. Núcleo de ferrita instalado en el sensor de presión de la ruta del flujo	
Figura 4. Ejemplo de pantalla Main	
Imagen 55. Pantalla Settings (alimentación desactivada)	
Figura 6. Pantalla emergente de selección de tubo	
Figura 7. Ejemplo de pantalla Alarm Setup	
Figura 8. Ejemplo de pantalla Alarms	
Figura 9. Ejemplo de pantalla Chart	
Figura 10. Ejemplo de pantalla Report	



Abreviaturas

Amp Amperio C Centígrado

CF Factor de concentración

cm Centímetro

VD Volumen de diafiltración

EU Europa F Fahrenheit

ft Pies

HMI Interfaz hombre-máquina

Kg Kilogramos

TFDF Sistema de filtración de profundidad tangencial

Lbs Libras

LCD Pantalla de cristal líquido

lpm Litros por minuto

M Metro

mA Miliamperio

MBT Module Bag Tubing

NWP Permeabilidad del agua normalizada
PLC Controlador lógico programable
Psi Libras por pulgada cuadrada
rpm Revoluciones por minuto
SAS Símbolo estándar de alerta
TFF Filtración de flujo tangencial
TMP Presión transmembrana

VAC Voltios de CA



1. Introducción

Los sistemas KrosFlo® de Repligen proporcionan soluciones de ruta de flujo flexible y listas para usar en operaciones de procesos de microfiltración y ultrafiltración a escala comercial. Los sistemas incluyen uno o dos cabezales de bomba centrífuga impulsadas magnéticamente, rutas de flujo ProConnex® personalizadas, medidores de flujo, bombas peristálticas, filtros de fibra hueca Spectrum®, filtros TFDF® de KrosFlo® y conexiones opcionales para una escala de peso para la supervisión adicional del proceso.

Otros componentes del sistema incluyen los medidores de flujo de retenido, medidor de flujo de permeado, sensores de presión, panel de control Repligen controlado por Allen Bradley PLC, mediante un programa HMI basado en iFIX para iniciar las acciones, una ruta de flujo de tubo flexible y un marco/carro de acero inoxidable Repligen que sirve como estructura de soporte del sistema.

2. Precauciones de seguridad

2.1 Mensaje de las señales

El mensaje y el color de las señales indican el nivel de gravedad del peligro. Las definiciones de los mensajes de las señales y sus colores se explican en la tabla 1.

Tabla 1. Definiciones y colores de los mensajes de las señales

	Descripción
<u> </u>	Símbolo de alerta de seguridad (SAS) : se usa cuando hay un peligro para el personal. El SAS se omite cuando el peligro está relacionado únicamente con daños a la propiedad o el equipo.
▲ DANGER	Una notificación de DANGER indica una situación inminentemente peligrosa que, si no se evita, resultará en muerte o lesiones graves.
∆ WARNING	Una notificación de WARNING indica una situación potencialmente peligrosa que, si no se evita, podría resultar en muerte o lesiones graves.
▲ CAUTION	Una notificación de CAUTION indica una situación potencialmente peligrosa que, si no se evita, puede resultar en lesiones leves o moderadas.
CAUTION	Una notificación de CAUTION sin el símbolo de alerta de seguridad indica una situación potencialmente peligrosa que, si no se evita, podría resultar en daños a la propiedad o el equipo.

2.2 Iconos de los símbolos de seguridad

Los típicos iconos de símbolos de seguridad (peligro, prohibición y acción obligatoria) utilizados en los sistemas Repligen figuran en la <u>tabla 2</u>. Los iconos son pictogramas que comunican los peligros de forma rápida independientemente del idioma del usuario.



Tabla 2. Iconos de los símbolos de seguridad

Peligro eléctrico	Objeto pesado	Peligro de calor
Riesgo de radiación	Peligro de aplastamiento	Peligro de pinzamiento
Peligro de inhalación	Solo personal autorizado y cualificado	Lea el manual
Peligro acústico		

Directrices de seguridad 3.

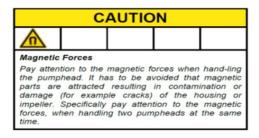
Para garantizar una operación segura:

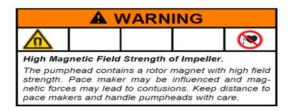
- 1. No utilice el sistema sin leer antes este manual.
- 2. Lea las siguientes declaraciones de precaución y advertencia:



WARNING: Para evitar el riesgo de descarga eléctrica, este equipo solo debe conectarse a una red de suministro eléctrico con toma de tierra. No se permite realizar ninguna

Figura 1. Ejemplos de precaución y advertencia







WARNING: No enchufe el sistema al suministro eléctrico mientras se realiza el procedimiento de conexión eléctrica hasta



WARNING: No enchufe el sistema al suministro eléctrico mientras se realiza el montaje mecánico.



WARNING: El sistema se debe apagar al sustituir los fusibles para evitar riesgos eléctricos. Cualquier trabajo eléctrico diferente al procedimiento de conexión eléctrica y la sustitución de los fusibles debe ser realizado únicamente por parte de personal





WARNING: Las bombas peristálticas se deben apagar al sustituir los tubos o los cabezales de bombeo para evitar el riesgo de anlactamiente/ninzamiente



WARNING: Debido a un nivel de ruido de 80 decibelios o más, se requiere protección auditiva cuando las bombas del sistema funcionen a una velocidad superior a (>) COOO DDK 4



4. Especificaciones del sistema

Tabla 3. Especificaciones de los sistemas KrosFlo®

Peso	300 libras (aprox.) 135 kg	500 libras (aprox.) 225 kg	
Dimensiones (L x An x Al)	32 x 24 x 52,5 pulgadas 81 x 61 x 133 cm	47 x 24 x 80 pulgadas 120 x 61 x 203 cm (con extensión)	
Requisitos de alimentación	200-240 V CA 1 fase 10 A (UE)	200-240 V CA 1 fase 15 A	
Salidas	Bombas: P-01 100 a 9000 RPM P-02 0,1 a 650 RPM P-03 0,1 a 650 RPM	Pantalla: Pantalla táctil LCD de 15"	
Entorno	Armario eléctrico y HMI – IP66	Temperatura de funcionamiento: 0 a 40 °C 32 a 104 °F	
Resistencia a productos químicos	Armazón y armario eléctrico: acero inoxidable-304	Ruedas: acero inoxidable-304 y poliuretano	Componentes de la ruta de flujo ProConnex®: polipropileno, policarbonato, polisulfona y materiales C-Flex®/ Pharmapure®

5. Componentes principales

Los principales componentes utilizados en los sistemas KrosFlo® son:

- Bomba de retenido (recirculación) (P-01): bomba centrífuga de bajo esfuerzo de cizallamiento Levitronix LPM-600.3 10
- Bomba de producto (P-02): bomba peristáltica MasterFlex® 77420-10 I/P
- Bomba de reserva (P-03): bomba peristáltica MasterFlex® 77420-10 I/P
- Medidor de flujo de retenido: Sonotec® FS04.210 C0.55/230 V2.0
- Medidor de flujo de permeado: Levitronix LFS-06SU / LFS-10SU
- Entrada de escala del reactor: de 4 a 20 mA
- Sensores de presión: transductores de presión desechables Repligen
- Controlador: Allen Bradley PLC (controlador lógico programable)
- HMI Ordenador de pantalla de panel integrado Allen-Bradley (interfaz hombre-máquina)
- Ruta de flujo ProConnex®: con el diseño de un tubo flexible de flujo de Repligen
- Estructura de soporte: carro de laboratorio y soporte del filtro de acero inoxidable Repligen



6. Instrucciones de uso

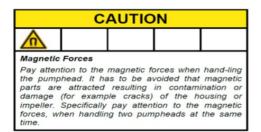
6.1 Instalación y montaje mecánico

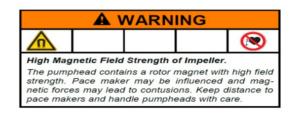
Los sistemas KrosFlo® tienen un tamaño pequeño y solo requieren un área pequeña y limpia (de aprox. 3 x 3 m/10 x 10 pies) para el montaje. No se necesitan herramientas para el montaje del sistema, aunque se necesitan algunas herramientas de mano básicas como una pistola atornilladora, alicates y destornilladores para sacar el sistema del embalaje.

Algunos de los componentes principales mencionados anteriormente están montados en el carro. El resto de componentes se pueden sacar de las cajas e instalar en el carro para su uso en el proceso.



WARNING: No enchufe el sistema al suministro eléctrico mientras se realiza el montaje mecánico.





Siga estos pasos de alto nivel para instalar y montar el sistema:

- 1. Saque el sistema de la caja y retire todo el material de embalaje de los componentes del sistema..
- 2. Localice y fije al armazón los soportes del filtro correspondientes. La extensión del soporte del filtro se fija al armazón del carro conectándolo al poste del filtro. Asegúrese de colocar una junta de goma negra entre la extensión y el poste del armazón. Asegure la extensión con la abrazadera metálica que se suministra y apriétela a mano o con una llave.
- 3. Coloque la bomba de producto (**P-02**) en el armazón del carro inferior. Conecte los cables de alimentación y control.
- 4. Coloque la bomba de reserva (**P-03**) en el armazón del carro. Conecte los cables de alimentación y control.
- 5. La bomba de recirculación (**P-01**) vendrá ya montada. Consulte el diagrama de diseño que se proporciona en el paquete de documentación.
- 6. Instale y conecte la escala (**WE-01**) o el cable de interfaz de escala. Si hay más de un depósito, conecte las escalas como WE-02, WE-03, etc.
- 7. Enrute y conecte todos los cables. Los cables vienen marcados según su destino. Todos los cables se deben enrutar de manera que se eviten las torceduras y obstrucciones.
- 8. Una vez montado el soporte del filtro y el motor de la bomba, prepare el cabezal de la bomba y los elementos de montaje de la ruta de flujo/MBT. Asegúrese de que todos los componentes necesarios para completar la línea de proceso estén disponibles y listos (reactor, tubos, equipo de soldadura, etc.). Tenga en cuenta que el montaje del proceso se debe diseñar de forma que se minimice el volumen de retención.
- 9. Para preparar el cabezal de la bomba y el montaje de la ruta de flujo/MBT:
 - a. Apoye cuidadosamente el conjunto de MBT/filtro/cabezal de la bomba y manténgalo en un ángulo tal que la descarga del cabezas de la bomba se alinee con la banda de color verde del soporte de la bomba situado en el extremo de la transmisión del motor.
 - b. Instale el cabezal de la bomba en la transmisión del motor de la bomba asegurándose de desenganchar/sacar el pasador de bloqueo para asentar completamente el cabezal de la bomba.
 - c. Gire el puerto de descarga de la bomba y el montaje del filtro hasta la posición vertical y hacia la banda de color rojo que hay en la transmisión de la bomba. El



pasador de bloqueo hará clic en su sitio cuando el cabezal de la bomba alcance su orientación correcta en la transmisión de la bomba.

- d. Sitúe el filtro en las 2 abrazaderas del filtro del poste del armazón, asegurándote de que las abrazaderas se fijan al filtro en la sección transparente de la carcasa (no en los acoples de los extremos). Inspeccione el filtro y la bomba antes de apretar las abrazaderas en su sitio; no debe haber tensión en ninguna de las conexiones del filtro, el sensor de presión o la bomba.
- 10. Con el filtro y la bomba bien colocados, instale el tubo de permeado, asegurándose de que no se dobla ni se tuerce. Ponga tubos adicionales en el recipiente de permeado. Asegúrese de que el sensor de presión de permeado (PE-03) se encuentra entre el puerto de permeado de la carcasa del filtro y todas las válvulas antes de la recolección del permeado.
- 11. Sitúe el medidor de flujo de retenido de abrazadera (**FL-01**) en el soporte del filtro. Instale el tubo de retenido en el medidor de flujo y cierre la abrazadera. Asegúrese de que haya de 10 a 15 cm (4" a 6") de tubo recto a cada lado del medidor. Es posible que el tubo de retorno necesite apoyo auxiliar para evitar que se doble. Sujete con la abrazadera el medidor al tubo. Tenga en cuenta que la flecha de dirección del flujo en el medidor debe apuntar hacia arriba.

6.2 Instalación eléctrica

Todas las conexiones eléctricas se realizan con enchufes y clavijas situados en la parte posterior del panel de control.

Requisitos de alimentación del sistema 200 - 240 V CA, servicio de 10/15 amperios, monofásico.



WARNING: No enchufe el sistema durante el montaje eléctrico hasta que se le indique.

Para completar las conexiones eléctricas del sistema:

- 1. Conecte los conectores P-01, P-02 y P-03 al panel.
- 2. Conecte los conectores de medidor de flujo FL-01 y FL-02 a los medidores de flujo.
- 3. Conecte los tres cables de sensor de presión (**PE-01 alimentación, PE-02 retenido y PE-03 permeado**) a los sensores de presión de la línea de flujo.
- 4. Conecte el **cable de alimentación del panel principal** a la toma de corriente eléctrica adecuada (200-10 V CA, servicio de 10/15 amperios).
- Asegúrese de que el botón de Parada de emergencia (E-Stop) está sacado hacia FUERA (posición inactiva).
- 6. Encienda la corriente principal girando la manilla situada en la parte frontal del armario de control; esto inicia el ordenador y hace que el software de control se cargue automáticamente.
- 7. Presione el botón azul **Reset** del panel de control.

6.3 Instalación del núcleo de ferrita

Los sensores/transmisores de presión de polisulfona se incluyen como parte de la ruta de flujo estéril desechable ProConnex® (Module Bag Tubing [MBT]) que se envía con el sistema KTF KrosFlo®.



Figura 2. Ejemplo de sensores de presión de polisulfona



Se proporciona un núcleo de ferrita (P/N 3000541) para cada sensor de presión de la ruta de flujo con el fin de protegerlo de posibles interferencias electromagnéticas (IEM). Recomendamos la instalación del núcleo de ferrita suministrado en cada cable de sensor de presión de la ruta de flujo para contar con protección EMI en los sensores de presión.

Figura 3. Núcleo de ferrita instalado en el sensor de presión de la ruta del flujo



Para instalar el núcleo de ferrita en el sensor de presión de la ruta del flujo:

- 1. Sitúe el núcleo de ferrita lo más cerca posible del sensor de presión de la ruta del flujo y asegúrese de que haya suficiente cable para pasar alrededor del núcleo de ferrita.
- 2. Abra el núcleo de ferrita.



3. Coloque el cable del sensor de presión de la ruta de flujo en el interior del núcleo.



4. Pase el cable alrededor del núcleo.





5. Cierre el núcleo.





Funcionamiento del sistema KrosFlo® 7.

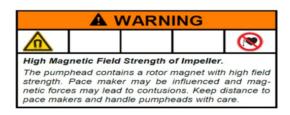
7.1 Descripción general del sistema

Los sistemas operativos KrosFlo® son un programa basado en iFIX instalado en un PC con pantalla táctil. El programa consiste en seis pantallas principales: Main (Principal operativa), Settings, Chart (Tendencia del proceso), Alarm Setup, Alarm y Report. La navegación por las pantallas se realiza con los botones de la parte inferior de cada pantalla. Solo tiene que tocar el botón para ir a la pantalla que desee.

Para finalizar una sesión, vaya a la pantalla Settings. Toque el botón Exit iFIX (Salir de iFIX), situado en la parte inferior derecha de la pantalla, y a continuación cierre el programa iFIX antes de apagar el ordenador.

La pantalla HMI pasará al modo de salvapantallas mientras el sistema esté en funcionamiento o mientras el programa esté abierto, al igual que un PC normal durante los momentos de inactividad. Esto no afectará al funcionamiento y, al tocar la pantalla, aparecerá la pantalla activa actual.

7.2 Primeros pasos



Los sistemas KrosFlo® están listos para funcionar después de que se hayan completado todos los pasos de la instalación mecánica y eléctrica.

Para poner en marcha los sistemas KrosFlo®:

- 1. Tire del botón E-Stop (ubicado en la parte frontal del panel de control) hacia FUERA.
- 2. Ponga el interruptor de alimentación de la parte frontal del panel en la posición ON.
- 3. Pulse el botón de reinicio AZUL del panel de control.

Una vez que el ordenador haya arrancado, utilice la pantalla táctil para navegar hasta el icono TFF que aparece en pantalla. Haga doble clic sobre él para entrar en el sistema operativo KrosFlo®. El sistema de control se abrirá en la pantalla Introductory, que contiene el número de referencia del sistema e información de la versión de software instalada. Toque esta pantalla en cualquier sitio para ir a la pantalla Main.

Al iniciarse, el sistema KrosFlo® mostrará todas las alarmas como activas; deben anularse antes de utilizar el sistema KrosFlo®. Desde la pantalla Main (Principal), vaya a la pantalla Alarms. Una vez allí, toque el botón Reset Alarm en la pantalla táctil y, a continuación, el botón Ack Alarms. Todas las alarmas se borrarán.

NOTA: Se debe pulsar el botón de reinicio AZUL de la carcasa del panel de control para restablecer el control principal.

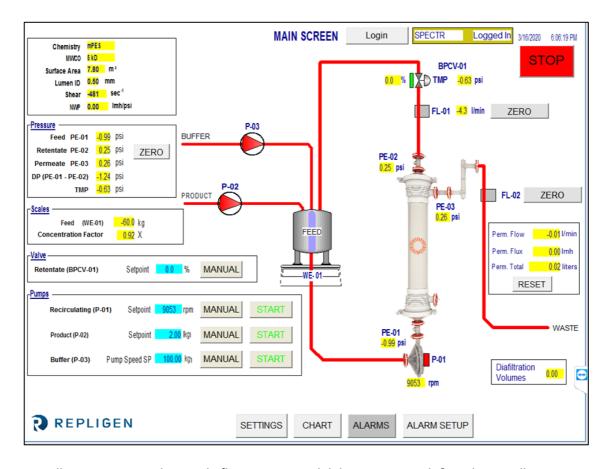
Durante el arranque, un corte de energía o la parada de emergencia únicamente. Todas las demás condiciones de alarma se restablecen desde la pantalla Alarms del PC/HMI.

Asegúrese de salir de iFix y de cerrar Windows antes de apagar el sistema KrosFlo®.



Pantalla principal 7.3

Figura 4. Ejemplo de pantalla Main



La pantalla Main muestra la ruta de flujo operacional del sistema KrosFlo®. En la pantalla Main se pueden observar las características de funcionamiento y control del sistema. Los datos del proceso (flujo, presión y volumen) se muestran en la pantalla en tiempo real. Las SALIDAS de datos de proceso se muestran en cuadros resaltados en AMARILLO. Los datos de entrada de referencia se muestran en cuadros resaltados en AZUL.

Los modos de funcionamiento Auto y Manual de las bombas de recirculación y de producto se seleccionan aguí. El sistema puede funcionar de forma independiente (fuera de una secuencia de proceso automatizada), lo que permite al usuario una mayor flexibilidad en la realización de pruebas para optimizar el rendimiento del filtro antes de pasar al funcionamiento real.

Los datos de referencia se introducen tocando un cuadro de enrada AZUL. Escriba los nuevos datos de referencia y pulse el botón ENTER en el teclado emergente. El botón ENTER DEBE pulsarse después de introducir datos para que se guarde el nuevo valor de referencia.



Tabla 4. Parámetros de entrada de la pantalla Main

Parámetro	Rango	Unidades
VÁLVULA BPCV-01:		
Manual Mode	0 - 100	%
Auto Mode	0 - 30	psi
Bombas:		
P-01 Manual Mode	0 - 9000	rpm
P-01 Auto Mode	0 - 10/45/85	lpm
P-02 Manual Mode	0 - 650	rpm
P-02 Auto Mode	0 - 20	lpm
P-03 Manual Mode	0 - 650	rpm
P-03 Auto Mode	0 - 20	lpm
P-01, P-02 y P-03 pueden cambiar según el diseño del sistema, los modelos de bombas y las etiquetas de		

identificación utilizadas.

7.4 Modo automático (proceso)

Los sistemas KrosFlo® están diseñados con una secuencia de proceso automatizada que controla un paso de concentración de producto seguido de un paso de diafiltración (lavado) y, a continuación, un paso de concentración final. El modo de proceso incluye una opción para el uso del modo Fed Batch.

Los pasos de CONCENTRACIÓN permiten que el sistema funcione a una presión transmembrana (TMP) y un flujo de recirculación (P-01 LPM) constantes mientras se concentra el volumen inicial de la muestra de producto en una reducción de volumen predeterminada. La reducción de volumen, o factor de concentración (FC), la determina el usuario.

La **DIAFILTRACIÓN** establece que el sistema funcione a una presión transmembrana (TMP) y un flujo de recirculación (P-01 LPM) constantes mientras se lava el volumen de producto de la muestra concentrada (diafiltración) con tampón. La cantidad de lavado (Volumen de diafiltración o VD) la determina el usuario. DV Setpoint se utiliza como punto final de la secuencia de diafiltración. Este número indica el número de volúmenes de diafiltración que se procesarán.

La CONCENTRACIÓN DE ALIMENTACIÓN permite que el paso de concentración inicial incluya el volumen adicional de un recipiente externo diferente al recipiente de recirculación principal que se está utilizando. Los cálculos del proceso estiman el volumen restante basándose en el flujo de permeado y la lectura de la escala del recipiente principal. Cuando el peso del recipiente principal se reduce por debajo del valor de referencia Level Setpoint During Concentration para el tiempo definido mediante el valor de referencia Sample Feed Pump Stop Delay, el sistema KrosFlo® asumirá que el recipiente de alimentación está vacío y cambiará el cálculo de volumen para controlar únicamente la escala.

El paso de CONCENTRACIÓN FINAL tiene lugar una vez que se ha alcanzado el punto de referencia del diavolumen para el paso de diafiltración. El factor de concentración se establece en la pantalla de configuración del proceso y se puede observar desde la pantalla Main.

Se accede a los pasos del proceso desde la pantalla Settings (consulte la sección 7.6). El botón Reset Windup está disponible en la pantalla Settings para restablecer los parámetros de control de PID después de que el sistema se haya detenido. Esta función permite un reinicio más suave del sistema en los parámetros del proceso automático. Cuando no se pulsa el botón Reset Windup, el bucle de control se iniciará a la velocidad de la bomba que ya había llegado a la salida.



7.5 Manual Mode

Los sistemas KrosFlo® pueden funcionar en un modo manual que hará funcionar la válvula de control de contrapresión (% cerrado), la bomba de permeado (RPM), la bomba de alimentación (RPM) y la bomba de recirculación (RPM) con ajustes constantes sin control del proceso.

Se debe seleccionar el botón de modo Manual (Manual) de cada dispositivo (bombas y válvula de control de contrapresión) y seleccionar los puntos de referencia correspondientes. Los puntos de referencia se introducen en los cuadros AZULES. Una vez iniciados, los sistemas KrosFlo® mantendrán el control del punto de referencia; sin embargo, en el modo manual, utilizará una velocidad de bomba (RPM) o un ajuste de válvula (% cerrado) constantes, y NO un control variable del proceso. Una vez iniciados, los sistemas KrosFlo® mantendrán el control del punto de referencia durante el funcionamiento. Los puntos de referencia pueden cambiarse durante las operaciones del proceso TFF.

7.6 Pantalla de configuración

En la pantalla Settings se proporcionan los ajustes para el **Filter Model**. Al seleccionar un modelo de filtro, se rellenarán los campos **Fiber Count**, **Lumen ID**y **Surface Area**. Estos parámetros se utilizan para el cálculo de cizallamiento y flujo. En el caso de que un filtro no aparezca en la lista, el conteo de fibras y el ID de lumen deben introducirse en los cuadros **AZULES** que aparecen en el cuadro Filter Model para garantizar los datos de se muestran en el cuadro de Modelo de Filtro para garantizar que los datos de esfuerzo de cizallamiento son correctos.

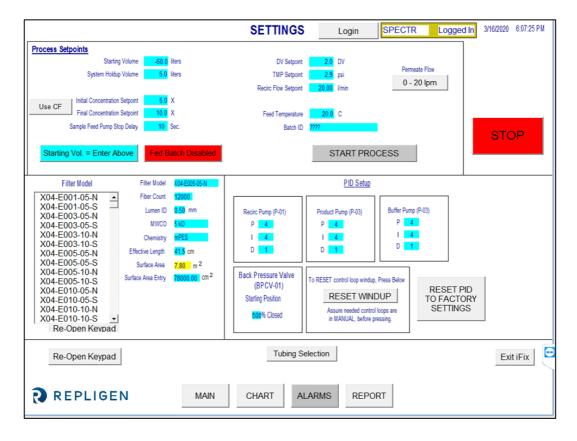


Imagen 55. Pantalla Settings (alimentación desactivada)

La pantalla Settings también permite el ajuste del bucle PID de la respuesta de bomba para todas las bombas. La respuesta de bomba al arranque y al cambio de punto de referencia se puede adaptar mediante la configuración de PID. Los datos del punto de referencia se introducen como se ha descrito anteriormente: vaya al cuadro azul correspondientes y toque el cuadro de punto de referencia; escriba los datos y pulse el botón ENTER en el teclado emergente. Todos los datos de

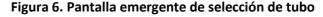


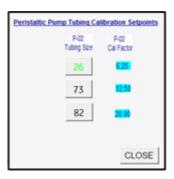
punto de referencia deben introducirse antes del funcionamiento. Pulse RESET PID TO FACTORY SETTINGS para restablecer todas las bombas a sus valores predeterminados de ajuste de PID.

Pulse el botón interruptor Use Weight/Use CF para especificar si los puntos de referencia de la concentración inicial y final se basan en el peso especificado (kg) o en el factor de concentración.

Pulse el botón interruptor 0-20 lpm/0-8 lpm para especificar el rango del medidor de flujo de permeado.

Pulse Tubing Selection para seleccionar el tamaño del tubo que se utilizará con la bomba peristáltica KTF/KPS/TFDF® (Bomba de producto [P-02]). También puede introducir un factor de calibración para el tubo seleccionado en esta pantalla emergente.





Pulse el botón interruptor Fed Batch Enabled / Fed Batch Disabled para activar o desactivar el proceso de alimentación.

Con la alimentación desactivada, puede pulsar el botón interruptor Starting Vol = Enter Above/Starting Vol. = Use Scale para especificar si el volumen inicial (es decir, el volumen del depósito de alimentación al inicio del proceso de concentración) se introduce como punto de referencia o se basa en el peso del depósito (WE-01).

Con la alimentación activada, los puntos de referencia Level Setpoint During Concentration y Sample Feed Pump Stop Delay están disponibles para su configuración.

Los puntos de referencia del proceso que se pueden configurar en la pantalla Settings se definen de la siguiente manera:

- Starting Volume: el volumen del depósito de alimentación al inicio del proceso de concentración. Esta configuración se utilizará para calcular el factor de concentración a lo largo del tiempo basado en el volumen restante después del inicio del proceso.
- System Holdup Volume: se utiliza para compensar el volumen de líquido que se encuentra en la ruta de flujo durante el proceso de concentración.
- Level Setpoint During Concentration: el nivel que el sistema mantendrá en el recipiente de alimentación mientras esté en el modo de concentración de alimentación.
- Initial Concentration Setpoint: punto de referencia para el inicio de la secuencia Initial Concentration Sequence (Secuencia de concentración inicial), si se ejecuta.
- Final Concentration Setpoint: punto de referencia para la finalización de la secuencia de concentración final.
- Sample Feed Pump Stop Delay: la cantidad de tiempo que la bomba de muestra funcionará después de que el peso del depósito de alimentación disminuya por debajo del volumen del punto de referencia.
- DV Setpoint: final de la secuencia de diafiltración. Este número indica el número de volúmenes de diafiltración que se procesarán.
- **TMP Setpoint**: configuración de presión transmembrana constante para los procesos TFF.
- Recirc Flow Setpoint: controla la velocidad de la bomba de recirculación (P-01).



18

Feed Temp: se utiliza en el cálculo de la permeabilidad al agua normalizada (PAN). En la sección <u>12.5</u>, al final de este manual, se puede encontrar una descripción de la PAN.

En la tabla 5 aparecen los rangos de valores de todos los parámetros de entrada de la pantalla Settings.



19

Tabla 5. Parámetros de entrada de la pantalla Settings

Parámetro	Rango	Unidades
Process Setpoints (Puntos de referencia de proceso): volumen inicial		
System Holdup Volume (Volumen de		
retención del sistema)		
Level Setpoint During Concentration		
(Punto de referencia del nivel durante la		
concentración) Initial Concentration Setpoint		
Final Concentration Setpoint (Punto de		
referencia de la concentración final)		
Sample Feed Pump Stop Delay (Retardo	0 - 1600	litros
de parada de la bomba de alimentación	0 - 100	litros
de muestra)	0-600	litros
DV Setpoint (Punto de referencia de VD)	0 - 600/0 - 100	kg/X
TMP Setpoint (Punto de referencia de	0 - 600/0 - 100	kg/X
TMP) Regire Flow Satnaint (Bunta da	0 - 300 0 - 100	segundos VD
Recirc Flow Setpoint (Punto de referencia de flujo de recirculación)	0 - 30	psi
Feed Temp (Temperatura de	0 - 85	lpm
alimentación)	0 - 100	°C
Batch ID (ID de lote)	Hasta 20	caracteres

NOTA: Los valores que se muestran en la columna "Rango" son ejemplos y pueden variar según el sistema y el proceso.

Parámetro	Rango	Unidades
Filter Model (Modelo de filtro): número del modelo de filtro		
Fiber Count (Recuento de fibras)	Hasta 13	caracteres
Lumen ID (ID de lumen)	0 - 50 000	fibras
MWCO	0 - 100	lumen
Chemistry (Química)	Hasta 10	caracteres
Effective Length (Longitud efectiva)	Hasta 10	caracteres
Surface Area Entry (Entrada de área de	Hasta 5	caracteres
superficie)	Hasta 200 000	cm2
Qty of Modules (Cantidad de módulos)	Hasta 1	caracteres

PID Setup (Configuración PID)	Rango	Unidades
Recirculation Pump (P-01): bomba de recirculación (P-01) P Recirculation Pump (P-01) (Bomba de recirculación [P-01]) I Recirculation Pump (P-01) (Bomba de	0 - 1000 0 - 1000 0 - 1000	4 4 1
recirculación [P-01]) D Product Pump (P-02): Product Pump (P-02) (Bomba de producto [P-02])P Product Pump (P-02) (Bomba de producto [P-02])I Product Pump (P-02) (Bomba de producto [P-02])D	0 - 1000 0 - 1000 0 - 1000	4 4 1



Bomba de reserva (P-03):		
Buffer Pump (P-03) (Bomba de reserva	0 - 1000	9
[P-03]) P	0 - 1000	5
Buffer Pump (P-03) (Bomba de reserva	0 - 1000	1
[P-03])I		
Buffer Pump (P-03) (Bomba de reserva		
[P-03]) D		

Pulse el botón **Exit iFix** situado en la esquina inferior derecha de la pantalla Settings para salir del programa.



7.7 Pantalla de configuración de alarma

Figura 7. Ejemplo de pantalla Alarm Setup



La pantalla Alarm Setup contiene 16 condiciones de alarma del proceso para ayudar a proteger el proceso de condiciones desfavorables. Quince (15) de las alarmas tienen la opción de activarse y desactivarse. La única condición de alarma que no se puede desactivar es la duración de Feed High Pressure, porque indica cuánto tiempo puede durar una condición de sobrepresión sin que se active la alarma de apagado.

Tabla 6. Rango de puntos de referencia de la pantalla Alarm Setup

Puntos de referencia de alarma	Rango	Unidades
Low Feed Pressure (PE-01) (Baja presión		
de alimentación [PE-01])		
High Feed Pressure (PE-01) (Alta presión		
de alimentación [PE-01])	0 - 30	psi
Feed High Pressure Shutdown (PE-01)	0 - 30	psi
(Apagado de alta presión de	0 - 30	psi
alimentación [PE-01])	300	segundos
Feed High Pressure Duration (Duración	0 - 30	psi
de alta presión de alimentación)	0 - 30	psi
Low Retentate Pressure (PE-02) (Baja	0 - 30	psi
presión de retenido [PE-02])	0 - 30	psi
High Retentate Pressure (PE-02) (Alta	0 - 10 000	1
presión de retenido [PE-02])	0 - 20,0	lpm
Low Permeate Pressure (PE-03) (Baja	0 - 20,0	lpm
presión de permeado [PE-03])	0 - 85	lpm
High Permeate Pressure (PE-03) (Alta	0 - 85	lpm
presión de permeado [PE-03])	0 - 200	kg
High Permeate Volume (FL-02) (Alto	0 - 12 000	seg ⁻¹
volumen de permeado [FL-02])	0 - 12 000	seg ⁻¹



Low Permeate Flow (FL-02) (Bajo flujo de permeado [FL-02]) High Permeate Flow (FL-02) (Alto flujo de permeado [FL-02]) Low Recirc Flow (FL-01) (Bajo flujo de recirculación [FL-01]) High Recirc Flow (FL-01) (Alto flujo de recirculación [FL-01]) High Feed Tank Level (FL-01) (Alto nivel del depósito de alimentación [FL-01])	
Corte alto Bajo corte	



7.8 Pantalla de alarma

Figura 8. Ejemplo de pantalla Alarms



La pantalla Alarms se utiliza para ver, confirmar, borrar y restablecer todas las alarmas. En la <u>tabla 7</u> se proporciona una lista de todas las alarmas, los rangos de alarma y las etiquetas (sensor o dispositivo responsable del punto de referencia de alarma).

NOTA: Para la puesta en marcha inicial (conectar el sistema a la corriente), o en caso de corte de corriente o de parada de emergencia, pulse el botón de restablecimiento azul situado en la carcasa del panel de control para restablecer las alarmas. El resto de condiciones de alarma se restablece en la pantalla Alarms.

El botón **Ack Alarm** confirmará la alarma y la borrará de la pantalla si no está activa en ese momento.

El botón **RESET ALARM** silenciará la alarma y restablecerá el botón intermitente ALARM una vez que el sistema esté funcionando en el rango normal.

Las alarmas pueden activarse o desactivarse manualmente mediante la pantalla **ALARM SETUP**. Para desactivar o prevenir una alarma, seleccione el botón Disabled. Para que la alarma se desactive, debe aparecer el mensaje "Disabled". Del mismo modo, "Enabled" se mostrará si la alarma está activada.

Las alarmas altas se activarán cuando el valor del proceso suba hasta el punto de referencia o más; las alarmas bajas se activarán cuando el valor del proceso caiga hasta el punto de referencia o menos. El sistema está equipado con un retardo corto para evitar las alarmas bajas durante las condiciones de arranque. Existen dos categorías de alarmas, Warning Alarms y Shutdown Alarms.

7.8.1 Alarmas de advertencia



El botón intermitente y el pitido se activarán cuando se alcance el punto de referencia de la alarma. El sistema seguirá funcionando durante las condiciones de alarma e indicará la alarma activa. Las alarmas se pueden confirmar y borrar cuando se cumplen las condiciones de la alarma (es decir, se restaura el funcionamiento del sistema dentro de los límites de alarma).

El sistema se apagará cuando se alcance un punto de referencia de apagado. La única alarma de apagado es Feed High Pressure Shutdown (PE-01) (Apagado de alta presión de alimentación [PE-01]).

Seleccione el botón Chart en la pantalla Main para que se muestre un gráfico y pueda revisar detenidamente todos los valores de TMP y presión. La pantalla Chart está configurada de manera que se muestran los parámetros que figuran en la tabla 7.

7.9 Pantalla de gráficos

Alarmas de apagado



Figura 9. Ejemplo de pantalla Chart

Tabla 7. Parámetros de pantalla Chart

N.º de etiqueta	Rango	Unidades
FL-01	Feed Flow Rate (Velocidad de flujo de alimentación) Permeate Flow Rate (Velocidad de flujo de	lpm
FL-02 PE-01	permeado) Feed Pressure (Presión de	lpm psi
PE-02	alimentación)	psi
PE-03 P-01	Retentate Pressure (Presión de retenido)	psi rpm
TMP Shear Rate (Tasa de cizallamiento)	Permeate Pressure (Presión de permeado)	psi seg ⁻¹



Guía del usuario Sistemas KrosFlo®

Recirc Pump Setpoint (Punto	
de referencia de la bomba de	
recirculación)	
Calculated TMP (TMP	
calculado)	
Shear Rate (Tasa de	
cizallamiento)	

Alarm	. 14, 23, 25, 26, 28, 29, 33	Safety	6, 7, 8, 29
Caution	6, 8	Setup	14, 23, 28, 33
Components	6, 9, 10, 28, 29, 30, 31	System overview	14
Instructions for use	10	System specifications	9
Maintenance	30	Warning	8, 10, 11, 14, 30
Note	14, 21, 28		

Los datos pueden verse en el gráfico en tiempo real o pueden revisarse de un período de tiempo anterior. Algunas características del gráfico se pueden personalizar utilizando el menú del gráfico. Se puede acceder al menú del gráfico colocando el cursor en el gráfico y haciendo doble clic con el botón izquierdo.



8. Funcionamiento

8.1 Ejecución de procesos TFF/TFDF®

Nota: Introduzca todos los parámetros de TFF/TFDF® en la pantalla Settings y seleccione todas las opciones de Alarm Settings en la pantalla Alarm Setup antes de iniciar una secuencia. El sistema debe estar completamente montado, los depósitos y los componentes deben estar en su lugar, y todo debe estar listo para funcionar.

Los sistemas KrosFlo® están diseñados para ejecutar procesos de TFF (Filtración de flujo tangencial) controlados y TFDF® (Filtración de profundidad tangencial) con una intervención mínima por parte del operador. Los parámetros del proceso para Retentate flow rate y Permeate flow rate se introducen en la pantalla Sequences. Los puntos de referencia de Feed Vessel Volume y Permeate Volume también se introducen en la pantalla Sequences. El campo Filter Model se selecciona en la pantalla Settings a partir de la base de datos instalada.

Después de introducir todos los datos de configuración, vaya a la pantalla Main para iniciar una ejecución del proceso. La técnica de arranque preferida es iniciar el proceso TFF1 con Pump P-01 (Bomba P-01) en el Manual Mode en los puntos de referencia por debajo de los parámetros del Auto Mode seleccionado.

Una vez iniciado, ponga en funcionamiento el sistema en el Manual Mode durante unos minutos hasta inundar completamente el MBT y asegurarse de que el aire se ha desplazado. Una vez finalizado, detenga el sistema y ejecute las secuencias automatizadas desde la pantalla Sequences.

Una vez en el Auto Mode, los sistemas KrosFlo® se mantendrán en el control del punto de referencia durante el funcionamiento. Los puntos de referencia se pueden cambiar mientras se ejecuta el sistema con el funcionamiento Auto.

El proceso TFF/TFDF® admite el uso de un proceso Fed Batch. Pulse el botón **Fed Batch Enabled** en la pantalla Settings para activar/desactivar el proceso Fed Batch.

Pulse **STOP** en las pantallas Settings o Main para detener el proceso en marcha.

9. Elaboración de informes

Haga clic en REPORT en la pantalla Settings para acceder a la pantalla Report .



TranslateBio

TranslateBio

Teleports List

TFF Batch Report

Batch ID N/A

Module P/N N/A

Audit Start: 12-11-2019 16-43-56 PM

End: 12/11/2019

Timestamp PERF.FL91_SCALEDJ_CV PERF.PE92_SCALEDJ_CV PERF.PE92_SCALEDJ_CV

Figura 10. Ejemplo de pantalla Report

Los sistemas KrosFlo® registran continuamente los datos recogidos. A partir de estos datos registrados, se pueden generar informes de la siguiente manera:

- 1. Haga clic en el icono "WEB" debajo de "Reports List". Se abrirá el gráfico que se muestra a continuación.
- 2. Introduzca la hora de inicio del informe en el campo **Start**.
- 3. Introduzca la hora de finalización del informe en el campo **End**.
- 4. Haga clic en **Refresh** para mostrar los datos registrados recogidos durante el intervalo de tiempo especificado que se muestra en la pantalla.
- 5. Haga clic en **PDF** para generar un formato de documento portátil (.PDF) del informe. Este archivo se abrirá cuando finalice la generación del informe.
- 6. Haga clic en MAIN para volver a la pantalla Main.

Seleccione **Batch Report** e introduzca un intervalo de tiempo general para mostrar los detalles de lotes para ese periodo de tiempo.

Seleccione **Time Report** e introduzca un intervalo de tiempo general para mostrar los detalles del sistema para ese periodo de tiempo.

10. Seguridad

En la carcasa del panel de control se encuentra el botón Production Stop. Al pulsar el botón Production Stop se detendrá toda la operación inmediatamente y se impedirá el funcionamiento de todos los componentes. El funcionamiento del sistema puede restaurarse tirando del botón Production Stop hacia fuera, pulsando el botón azul de restablecimiento y, a continuación, navegando a la pantalla Alarms para accionar la función Acknowledge o Reset para la alarma Production Stop Alarm. El operador tendrá que iniciar/reiniciar la secuencia deseada.

11. Mantenimiento

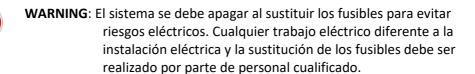
Los sistemas KrosFlo® cuentan con un diseño resistente y están pensados para ser utilizados con equipos de proceso. Como tales, la limpieza y el cuidado del laboratorio o de la planta es todo lo que se necesita para garantizar un funcionamiento de calidad cuando se utilizan los sistemas de la forma



prevista. El armazón, el armario y las bombas pueden limpiarse a mano con agentes de limpieza suaves o agua tibia y un paño húmedo o toallitas de laboratorio. La HMI/pantalla táctil debe limpiarse con un limpiador de pantallas de ordenador y toallitas para pantallas de ordenador. Los productos de limpieza se pueden conseguir fácilmente en grandes almacenes y el usuario debe asegurarse de que el agente o agentes seleccionados son aceptables en sus instalaciones y son aptos para los materiales de fabricación del sistema, tal como se especifica en <u>la sección 3</u>. Los manuales de los fabricantes de equipos originales de los principales componentes se incluyen en el paquete de documentación como referencia.

También se proporciona un esquema eléctrico y una lista de instalación de todos los componentes principales (elementos del panel de proceso y control) en caso de que se requiera algún servicio.









WARNING: Las bombas peristálticas se deben apagar al sustituir los tubos o los cabezales de bombeo para evitar el riesgo de aplastamiento/pinzamiento.



Nota: Los usuarios pueden introducir valores para uno, varios o todos los ajustes en la función Asistente.



12. Apéndice

Tabla 8. Fusibles del sistema

N.º de etiqueta	Descripción	Tipo/tamaño de fusible
FU-1 (Modelo de 120 V CA) FU-1 (Modelo de 220 V CA) FU-2 FU-2A FU-2B FU-3 FU-4 FU-5	Alimentación principal 120 V CA Alimentación principal 220/240 V CA Vacío P-03 Vacío PS-2 Alimentación de entrada 120-240 V CA PLC Alimentación de entrada 120- 240 V CA PS-1 Alimentación de entrada 120-240 V CA PS-3 Alimentación de entrada	Buss AGC-20 20 A Buss AGC-10 10 A Ninguno Buss AGC-5 5 A Ninguno Buss AGC-5 5 A Buss AGC-2 2 A Buss AGC-5 5 A
FU-6	120-240 V CA	Buss AGC-10 10 A
FU-13	BPCV-01, BPCV-02	Buss AGC-1 1 A
FU-17	PS-1 Salida 24 V CC	Buss AGC-5 5 A

Tabla 9. Componentes principales instalados y etiquetas de identificación

N.º de etiqueta	Elemento	Fabricación/modelo
Sistema:		
P-01	Motor de bomba de recirculación	Levitronix LPM-600.3-10
	Cabezal de bomba de recirculación	Levitronix DCP-600
P-02	Motor de bomba de producto	Bomba peristáltica MasterFlex® 77420-10 I/P
	Cabezal de bomba de producto	MasterFlex®
P-03	Motor de bomba de producto	Bomba peristáltica MasterFlex® 77420-10 I/P
FI -01	Cabezal de bomba de producto Medidor de flujo de retenido	MasterFlex® Sonotec® FS04.210 CO.55/230 V2.0
FL-01 FL-02	Medidor de flujo de	Levitronix LFC-1C-PC
PE-01/02/03	permeado/conversor de flujo	Repligen ACPM-799-01N
0_, 0_, 00	Sensores de presión	
Panel:		
HMI	HMI/ordenador	Ordenador con pantalla de panel integrado
		Allen-Bradley 6181P15C2MWX1AC
PLC	PLC	Allen-Bradley 1766-L32BWA MicroLogix 1400
PE-01 a PE-03	Acondicionador de señal PE-01/PE-02/PE-03	Allen-Bradley 931S-B1C6D-DC
MCR-100	Relé de control principal	Allen-Bradley 700-HF34Z24-4
	Interruptor Ethernet	N-Tron 104TX
PS-1	Fuente de alimentación de 48 V CC	Traco Power TSP600-148
PS-2	Fuente de alimentación de 24 V CC	MEAN WELL SDR-240-24
PS-3	Fuente de alimentación de 12 V CC	MEAN WELL MDR-20-12
PC-1	Controlador de bomba	Levitronix LPC 600.2-01

Las piezas de repuesto que figuran en la <u>tabla 10</u> se recomiendan para evitar cualquier periodo de inactividad del sistema en caso de que se produzca un fallo menor.



Tabla 10. Repuestos recomendados

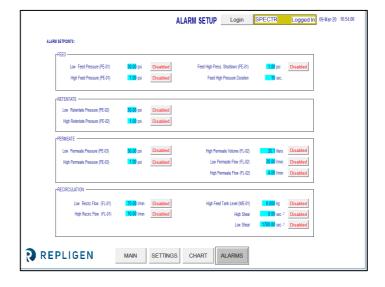
Elemento	Descripción	Cantidad
1	FU-1, Alimentación principal 220 V CA	AGC-10 10 A
2	FU-2, Repuesto	
3	FU-2A, Bomba P-03	AGC-5 5 A
4	FU-2B, Respuesto	
5	FU-3, PS-2 Alimentación de entrada 220 V CA	AGC-5 5 A
6	FU-4, PLC Alimentación de entrada 220 V CA	AGC-2 2 A
7	FU-5, PS-1 Alimentación de entrada 220 V CA	AGC-5 5 A
8	FU-6, PS-3 Alimentación de entrada 220 V CA	AGC-10 10 A
9	FU-13, BPCV-01	AGC-1 1 A
10	FU-17, PS-1 Salida 24 V CC	AGC-5 5 A
11	Kit de conexiones Repligen	1
12	Abrazadera triple 1 ½"	2
13	Junta de abrazadera triple 1 ½"	5
14	Junta de abrazadera triple 1"	5
15	Tubo de permeado	5 m
16	Tubo de retenido	5 m

12.1 Acceso a la pantalla de configuración de escala

La pantalla Scale Settings (Configuración de escala) es una pantalla "oculta" que permite configurar el valor de peso máximo de la escala (**WE-01**) conectado al sistema KrosFlo®.

Para acceder a la pantalla Scale Settings y configurar el valor de peso máximo para la escala (WE-01):

1. Pulse la esquina inferior derecha en la pantalla Alarm Setup.





Aparece la pantalla Scale Settings.



- 1. Toque el campo AZUL para configurar el campo Maximum Value (0 a XXXX kg) para el punto de referencia
 - WE-01 Scale Range.
- 2. Toque el botón **Main** para volver a la pantalla Main.

12.2 Permeabilidad al agua normalizada

PAN (inicial)

La Permeabilidad al agua de la membrana limpia inicial se define como la tasa de flujo del filtrado de agua limpia DI sobre un rango dado de presión transmembrana (5-15 PSIG típico para las membranas UF o 2-5 PSIG para las membranas MF) para un área de membrana determinada donde el flujo se normaliza según la temperatura y se expresa como LMH/PSIG @ 20C. Esta información se utiliza para determinar la productividad o el impacto en la productividad, así como la efectividad de la solución de limpieza si la membrana va a ser reutilizada.

PAN (después de la limpieza)

La Recuperación de la membrana se define como la relación porcentual de la PAN (Permeabilidad al agua normalizada) inicial de agua DI después de la limpieza en relación con la PAN inicial que se midió antes de que la membrana entrara en contacto con cualquier fluido de proceso.



13. Índice

Alarm	5, 7, 8, 12
Caution	5
Components	5, 7, 8, 9, 10
Instructions for use	5
Maintenance	9
Note	5.7

Safety	5 <i>,</i> 8
Setup	5, 7, 12
System overview	5
System specifications	5
Warning	5, 9

