

SKRIPSI

DESAIN PROSES PRODUKSI ANTIBODI MONOKLONAL

Disusun Oleh:
Andrean Alfred
NPM: 200802142



UNIVERSITAS ATMA JAYA YOGYAKARTA
FAKULTAS TEKNOBIOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
YOGYAKARTA
2024

DESAIN PROSES PRODUKSI ANTIBODI MONOKLONAL

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Program Studi Biologi
Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta
guna memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh
derajat Sarjana S-1**

Disusun Oleh:
Andrean Alfred
NPM: 200802142



**UNIVERSITAS ATMA JAYA YOGYAKARTA
FAKULTAS TEKNOBIOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN

Mengesahkan Skripsi dengan judul:

DESAIN PROSES PRODUKSI ANTIBODI MONOKLONAL

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Andrean Alfred

NPM: 200802142

Konsentrasi Studi Teknobiologi-Industri

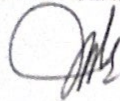
Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

pada hari Senin, 12 Agustus 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

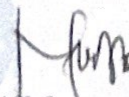
SUSUNAN TIM PENGUJI

Dosen Pembimbing Utama



Dr. apt. Sendy Junedi, S.Farm., M.Sc.

Anggota Penguji,



Dr. Nelsiani To'bungan, S.Pd., M.Sc.

Dosen Pembimbing Pendamping



Apt. Christian Karol Saputra, S.Farm.,

M.Biotek

Yogyakarta, 20 Agustus 2024

UNIVERSITAS ATMA JAYA YOGYAKARTA

FAKULTAS TEKNOBIOLOGI

Dekan,




Apt. Desi Septi Arsiningtyas, Ph.D.

PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andrean Alfred
NPM : 200802142
Judul Skripsi : Desain Proses Produksi Antibodi Monoklonal

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul tersebut di atas adalah benar-benar merupakan hasil karya Saya sendiri dan Saya susun dengan sejujurnya berdasarkan norma akademik dan bukan merupakan hasil plagiat. Adapun semua kutipan di dalam skripsi ini telah Saya sertakan nama penulisnya dan telah Saya cantumkan ke dalam Daftar Pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sebenarnya dan apabila ternyata di kemudian hari ternyata terbukti melanggar pernyataan tersebut, Saya bersedia menerima sanksi akademik yang berlaku (dicabut predikat kelulusan dan gelar kesarjanaaan Saya).

Yogyakarta, 1 Agustus 2024
Yang Menyatakan,



Andrean Alfred
NPM: 200802142

KATA PENGANTAR

Sukhi Hotu,

Puji dan syukur kepada Sang Tiratana, Para Buddha dan Bodhisattva, atas berkah dan anugerah yang telah diberikan sehingga Penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan Judul “Desain Proses Produksi Antibodi Monoklonal”. Skripsi ini merupakan salah satu bentuk pemenuhan syarat kelulusan dan untuk memperoleh gelar sarjana S1 di Program Studi Biologi, Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta. Pengerjaan skripsi ini melibatkan banyak pihak dan oleh karena itu, Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. apt. Sendy Junedi, S. Farm., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Mas Apt. Christian Karol Saputra, S.Farm., M.Biotek selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah mendukung, mengarahkan dan membantu Penulis selama proses penyusunan skripsi.
2. Mbak Lora selaku Supervisor Divisi Proses Departemen *Research and Development* (R&D) PT. Etana Biotechnologies Indonesia yang sudah memperkenalkan, menginduksi, membantu dan mendorong Penulis selama proses penyusunan skripsi.
3. Kak Venski, Kak Awen dan Kak Nining yang banyak membantu Penulis dalam memahami *upstream*, *Quality by Design* (QbD) hingga hal teknis lainnya.
4. Kak Theda, Mbak Ratna dan Kak Dhika yang banyak membantu Penulis dalam memahami *downstream*. Terima kasih untuk Kak Dhika yang telah membantu penulis dalam memahami hal-hal molekuler dan hal teknis lainnya yang berkaitan dengan molekuler. Terima kasih untuk Mbak Ratna yang banyak membantu Penulis dalam memahami *in-process control* (IPC) dan antibodi monoklonal. Terima kasih banyak untuk Kak Theda yang banyak membantu Penulis dalam memahami IPC, kinetika sel, sel CHO, *upstream*, *downstream* hingga *fill and finish*.
5. Kak Vigo dan Kak Jimmy yang telah membantu Penulis dalam memahami *fill and finish*, IPC, penentuan dosis, *drug product* hingga pemasaran.

6. Kak Adit dan Kak Fahmi yang memperkenalkan Penulis dengan R&D, manufaktur hingga hal teknis lainnya yang berkaitan dengan proses produksi biofarmasetika.
7. Orang tua dan William Juvent selaku Saudara Penulis yang selalu memberikan masukan, dukungan, bantuan, doa hingga restu.
8. Aji dan Hafidz selaku teman sekaligus sahabat yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan “*back on track*”.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna dengan pelbagai kekurangan sehingga Penulis terbuka dengan semua kritik, saran dan masukan. Kritik, saran dan masukan diharapkan dapat menyempurnakan skripsi ini. Skripsi ini juga diharapkan dapat bermanfaat untuk khalayak dan masyarakat umum.

Yogyakarta, 1 Agustus 2024

Andrean Alfred

DAFTAR ISI

DESAIN PROSES PRODUKSI ANTIBODI MONOKLONAL	ii
PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
INTISARI.....	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Antibodi	6
B. Antibodi monoklonal.....	9
C. <i>Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell</i>	15
D. <i>Drug Substance</i> dan <i>Drug Product</i>	16
E. Desain Proses Produksi Antibodi monoklonal	16
F. Kontrol Kualitas.....	18
G. Neraca Massa	18
H. Hipotesis	19
III. METODE PENELITIAN	21
A. Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
B. Alat dan Bahan	21
C. Rancangan Penelitian	22
D. Cara Kerja.....	22
1. Pembuatan Desain Proses Produksi Produk Antibodi monoklonal	23

2. Pemantauan Kualitas Antibodi monoklonal	23
3. Neraca Massa	24
4. Keseimbangan Neraca Massa	25
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	26
A. Desain Proses Produksi	26
1. <i>Cell Line Development</i>	26
2. Proses Hulu (<i>Upstream</i>)	36
3. Proses Hilir (<i>Downstream</i>)	45
4. <i>Fill and Finish</i>	50
B. Pemantauan Kualitas Antibodi monoklonal	56
1. <i>Cell Line Development</i>	56
2. Proses Hulu	57
3. Proses Hilir	60
4. <i>Fill and Finish</i>	67
C. Perhitungan Neraca Massa.....	73
1. Proses <i>Fill Finish</i>	79
2. Proses Hilir	85
3. Proses Hulu	91
D. Keseimbangan Neraca Massa	98
1. Proses Hilir (<i>Downstream</i>)	98
2. Proses <i>Fill and Finish</i>	99
V. SIMPULAN DAN SARAN.....	101
A. Simpulan.....	101
B. Saran	103
DAFTAR PUSTAKA	104

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Syarat WCB	57
Tabel 2. IPC <i>Working Cell Bank</i> (WCB)	58
Tabel 3. IPC Ekspansi Sel dan <i>Seed Training</i>	59
Tabel 4. IPC Produksi	60
Tabel 5. IPC <i>Harvesting</i>	61
Tabel 6. IPC Kromatografi Protein A	62
Tabel 7. IPC Kromatografi Penukar Kation	63
Tabel 8. IPC Kromatografi Penukar Anion	64
Tabel 9. IPC Filtrasi Virus	64
Tabel 10. IPC UF/DF	65
Tabel 11. IPC <i>Final Filtration</i>	66
Tabel 12. Spesifikasi <i>Drug Substance</i> Produk Antibodi Monoklonal	66
Tabel 13. IPC <i>Final Mixing</i>	68
Tabel 14. IPC Filtrasi Steril	68
Tabel 15. IPC Pengisian Aseptik	69
Tabel 16. IPC <i>Stoppering</i> dan <i>Sealing</i>	69
Tabel 17. IPC Inspeksi Visual	70
Tabel 18. IPC Pengemasan	71
Tabel 19. Formulasi 1 mL Rituxan	73
Tabel 20. Perhitungan Jumlah Produksi Rituximab oleh Lambda Manufacturing	76
Tabel 21. Perhitungan Komposisi Untuk Rituxan 50 mL	77
Tabel 22. Perhitungan Keperluan Komposisi Rituxan 1 Tahun	78
Tabel 23. Perhitungan <i>Yield</i> dan Total Produk <i>Fill and Finish</i>	79
Tabel 24. <i>Yield Loss</i> (%) dan <i>Total Product Loss</i> (kg) <i>Fill and Finish</i>	84
Tabel 25. Proses Hilir dan Perhitungan <i>Process Loss</i>	85
Tabel 26. <i>Total Yield Loss</i> (%) dan <i>Total Product Loss</i> (kg) <i>Downstream</i>	91
Tabel 27. Kapasitas Produksi Lambda Manufacturing	91
Tabel 28. Kebutuhan <i>Batch</i> Produksi	93
Tabel 29. Perhitungan <i>Batch</i> Tahunan	94
Tabel 30. Rangkuman Perhitungan <i>Yield</i> , <i>Losses</i> dan Kapasitas Produksi	96
Tabel 31. Kesenjangan Neraca Massa <i>Downstream</i>	98
Tabel 32. Kesenjangan Neraca Massa <i>Fill and Finish</i>	99

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Lima Kelas Utama Antibodi.....	7
Gambar 2. Jenis Antibodi monoklonal dan Mekanisme Kerja	9
Gambar 3. Struktur Antibodi monoklonal	11
Gambar 4. Jenis Antibodi monoklonal Berdasarkan Asalnya.....	12
Gambar 5. Skema Cara Kerja Antibodi monoklonal Terhadap Sel Target.....	14
Gambar 6. Tipikal Tahapan Proses Produksi Antibodi monoklonal	17
Gambar 7. Proses Kultur Sel	28
Gambar 8. Sekuens Asam Amino (a) <i>Heavy Chain</i> dan (b) <i>Light Chain Rituximab</i>	30
Gambar 9. Proses Konstruksi Plasmid.....	31
Gambar 10. Proses Transfeksi Sel.....	33
Gambar 11. Proses Seleksi Sel	35
Gambar 12. Proses Penyiapan WCB	37
Gambar 13. Proses Kultur WCB	38
Gambar 14. Proses Ekspansi Sel	40
Gambar 15. <i>Seed Training</i>	41
Gambar 16. Proses Produksi (<i>Fed-batch</i>).....	44
Gambar 17. Alur Proses Hulu Produksi Lambda Manufacturing	45
Gambar 18. Alur Proses Hilir Produksi Lambda Manufacturing.....	50
Gambar 19. Alur Proses <i>Fill and Finish</i> Lambda Manufacturing.....	54
Gambar 20. Keseluruhan Proses Produksi Lambda Manufacturing.....	55
Gambar 21. Keseluruhan Proses dan IPC Lambda Manufacturing	72
Gambar 22. Perhitungan <i>Body Surface Area</i>	74
Gambar 23. Perhitungan Dosis Rituxan berdasarkan BSA.....	75
Gambar 24. <i>Final Mixing</i> dan <i>Sterile Filtration</i> di Proses <i>Fill and Finish</i>	80
Gambar 25. <i>Aseptic Filling and Stoppering</i> di Proses <i>Fill and Finish</i>	82
Gambar 26. <i>Sealing</i> di Proses <i>Fill and Finish</i>	83
Gambar 27. <i>Visual Inspection, Packaging</i> dan <i>Storage</i> di Proses <i>Fill and Finish</i>	83
Gambar 28. Rangkuman Neraca Massa Proses <i>Fill and Finish</i>	84

Gambar 29. <i>Harvesting</i> di Proses Hilir	86
Gambar 30. <i>Clarification</i> dan <i>Protein A Affinity Chromatography</i> di Proses Hilir	87
Gambar 31. <i>Virus Inactivation</i> dan <i>Cation Exchange Chromatography</i> di Proses Hilir	88
Gambar 32. <i>Anion Exchange Chromatography</i> dan <i>Virus Filtration</i> di Proses Hilir	89
Gambar 33. <i>Ultrafiltration/Diafiltration</i> di Proses Hilir	89
Gambar 34. Rangkuman Neraca Massa Proses Hilir.....	90
Gambar 35. Rangkuman Neraca Massa Proses Hulu	92
Gambar 36. Rangkuman Neraca Massa Keseluruhan Proses Satu <i>Batch</i>	95
Gambar 37. Keseluruhan Neraca Massa Lambda Manufacturing.....	97

INTISARI

Antibodi monoklonal adalah jenis antibodi yang sangat spesifik berikatan dengan satu jenis epitop. Desain dilakukan agar proses produksi antibodi monoklonal dapat berjalan dengan efisien dan jumlah yang diperoleh tinggi. Penelitian ini berbasis studi literatur yang dilakukan dengan pembuatan desain proses produksi produk antibodi monoklonal, pemantauan kualitas antibodi monoklonal, perhitungan neraca massa dan penentuan kesetimbangan neraca massa. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui desain proses produksi *drug substance* dan *drug product* antibodi monoklonal, mengetahui cara pemantauan kualitas antibodi monoklonal selama proses produksi, mengetahui pengaruh neraca massa terhadap penentuan desain proses produksi antibodi monoklonal dan mengetahui apakah tahapan proses produksi antibodi monoklonal telah memenuhi konsep kesetimbangan massa atau tidak. Penelitian ini menunjukkan bahwa proses produksi produk *drug substance* dan *drug product* antibodi monoklonal terdiri atas 3 proses utama yakni proses hulu, proses hilir serta *fill and finish* dan 1 proses tambahan yakni *cell line development* yang terbagi menjadi 21 tahapan, proses pemantauan kualitas yang dilakukan adalah IPC yang terdiri atas 12 parameter IPC untuk proses hulu, 10 parameter IPC untuk proses hilir serta 18 parameter IPC untuk *fill and finish* dan pengaruh neraca massa terhadap penentuan desain proses produksi antibodi monoklonal adalah berapa banyak material yang akan digunakan, berapa banyak produk yang dihasilkan, berapa banyak produk yang hilang selama proses produksi, jumlah *batch* produksi per tahun (6 *batch*), skala produksi (1.500 L) hingga ukuran instrumen produksi yang akan digunakan (ukuran bioreaktor dan kapasitas filter). Penelitian juga menunjukkan bahwa proses produksi telah mencapai kesetimbangan neraca massa.

Kata Kunci: Desain Proses, Antibodi Monoklonal, Kualitas, Neraca Massa, Kesetimbangan

ABSTRACT

Monoclonal antibodies are a type of antibody that specifically binds to a single epitope. The design process ensures efficient production and high yield of monoclonal antibodies. This study is a literatur review based project that involves designing the production process of monoclonal antibody products, monitoring their quality, calculating the mass balance, and determining the equilibrium of the mass balance. The aim is to understand the design of the production process for both drug substances and drug products of monoclonal antibodies, the methods for monitoring their quality during production, the impact of the mass balance on the production process design, and whether the production stages meet the mass balance equilibrium. The study shows that the production process for drug substances and drug products involves three main stages: upstream, downstream, and fill and finish, along with an additional cell line development stage, comprising 21 steps. Quality monitoring, or IPC, includes 12 IPC parameters for the upstream process, 10 for the downstream process, and 18 for the fill and finish stage. The mass balance affects production design by determining material usage, product yield, losses during production, the number of production batches per year (6 batches), production scale (1,500 L), and the size of production equipment (bioreactor size and filter capacity). The study also indicates that the production process has achieved mass balance equilibrium.

Keywords: Process Design, Monoclonal Antibody, Quality, Mass Balance, Equilibrium