

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Antibodi monoklonal (mAb atau moAb) adalah antibodi artifisial yang sangat spesifik (monospesifik) karena memiliki kemampuan untuk berikatan dengan epitop (bagian dari antigen) yang sama dan tunggal. Antibodi monoklonal akan berikatan dengan protein spesifik dari suatu patogen atau sel abnormal (sel kanker) kemudian akan menonaktifkan kemampuan patogen atau sel abnormal tersebut untuk mengikat atau menyerang sel sehat dan baru lainnya. Antibodi monoklonal diketahui juga mampu untuk mendekatkan sel T dengan sel kanker atau membantu sel imun untuk membunuh sel kanker (Wexler, 2023).

Antibodi monoklonal pertama kali diinisiasi oleh Drs. Kohler dan Milstein pada tahun 1970. Pengembangan antibodi monoklonal tahap awal memicu beberapa permasalahan jika digunakan berulang seperti imunogenisitas dan adanya potensi anafilaksis karena bahan baku yang berasal dari tikus. Tidak hanya proses pengembangan yang bermasalah, proses produksi antibodi monoklonal juga menghadapi beberapa permasalahan seperti susahnyanya untuk diproduksi dalam skala besar (Malik dan Ghatol, 2023). Beberapa permasalahan yang dihadapi saat proses produksi antibodi monoklonal dalam skala besar adalah purifikasi antibodi monoklonal hingga mempertahankan sifat fisiologis antibodi monoklonal (stabilitas, kelarutan, viskositas) (Das dkk., 2024).

Kesulitan atau kendala yang dihadapi ketika proses pengembangan atau produksi antibodi monoklonal tidak membuat antibodi monoklonal mengalami stagnansi. Hingga saat ini, antibodi monoklonal terus dikembangkan dan diproduksi dalam skala besar karena efek terapeutik yang besar dengan spesifisitas tinggi serta efek samping yang lebih minor jika dibandingkan dengan pengobatan konvensional lainnya (Wexler, 2023). Kesulitan atau tantangan yang ada selama proses pengembangan atau produksi antibodi monoklonal menjadikan proses produksi harus dilakukan dengan baik dan kontrol yang ketat agar kegagalan dapat diminimalisir. Untuk memastikan proses produksi antibodi monoklonal memiliki tingkat efisiensi yang tinggi, maka dilakukan desain atau perancangan proses produksi sebelum proses produksi aktual dilakukan. Desain atau perancangan proses produksi antibodi monoklonal adalah suatu kegiatan merancang atau menentukan bagaimana alur atau bagaimana antibodi monoklonal dapat diproduksi dengan tetap memperhatikan kualitas antibodi monoklonal yang diproduksi. Desain proses produksi juga memastikan bahwa proses produksi layak dijalankan dan dapat berjalan secara efisien dengan produktivitas yang tinggi, fasilitas dan instrumen produksi yang akan digunakan dapat ditentukan, serta menentukan apakah suatu produk yang dihasilkan telah memenuhi syarat atau tidak, dan terjamin kualitasnya (Yang dan Ierapetritou, 2021).

Desain proses produksi antibodi monoklonal melibatkan neraca massa, sebuah alat bantu yang digunakan untuk menentukan berapa banyak material yang diperlukan, berapa banyak material yang masuk dan keluar, berapa

banyak produk yang dihasilkan, ukuran instrumen yang digunakan hingga skala produksi. Prinsip dari neraca massa adalah aliran material yang masuk akan sama dengan aliran material yang keluar. Kondisi ini disebut dengan kesetimbangan dan nilai dari akumulasi menunjukkan angka 0. Neraca massa pada dasarnya hanya terdiri dari 3 komponen yakni masukan (bahan baku, media kultur, pelarut atau bahan kimia lainnya), keluaran (produk, antibodi yang dihasilkan) dan akumulasi (produk samping atau sisa buangan) (Toledo, 2007).

Penelitian sebelumnya dengan topik serupa hanya berfokus membahas perbandingan metode produksi antibodi monoklonal (*batch*, *continuous*, *hybrid*), analisis waktu dan biaya, skala produksi, penggunaan peralatan sekali pakai, karakterisasi dan optimasi proses upstream, kontribusi PSE (*process system engineering*), serta identifikasi *blind spot* dalam model produksi. Selain itu, penelitian juga mencakup pemodelan bioproses untuk mempercepat biomanufaktur dan penerapan QbD (*quality by design*) untuk meningkatkan efisiensi serta produktivitas protein (Badr dkk., 2021; Badr dan Sugiyama, 2020; Kelley, 2009; Kornecki dkk., 2019; Wohlenberg dkk., 2022; Yang dan Ierapetritou, 2021). Belum ada penelitian mengenai desain proses produksi produk antibodi monoklonal yang dikonfirmasi menggunakan neraca massa. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan 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 tahapan proses produksi antibodi monoklonal berdasarkan konsep kesetimbangan massa.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana desain proses produksi *drug substance* dan *drug product* antibodi monoklonal?
2. Bagaimana pemantauan kualitas antibodi monoklonal selama proses produksi?
3. Bagaimana pengaruh neraca massa terhadap penentuan desain proses produksi antibodi monoklonal?
4. Apakah tahapan proses produksi antibodi monoklonal telah memenuhi konsep kesetimbangan massa?

C. Tujuan Penelitian

1. Menentukan desain proses produksi *drug substance* dan *drug product* antibodi monoklonal.
2. Menentukan cara pemantauan kualitas antibodi monoklonal selama proses produksi.
3. Menentukan pengaruh neraca massa terhadap penentuan desain proses produksi antibodi monoklonal.
4. Menentukan apakah tahapan proses produksi antibodi monoklonal telah memenuhi konsep kesetimbangan massa atau tidak.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi kepada industri biofarmasi mengenai bagaimana desain proses produksi *drug substance* dan *drug product* antibodi monoklonal dengan memanfaatkan konsep neraca massa. Tidak hanya itu, penelitian ini juga dilakukan untuk memberikan informasi kepada industri biofarmasi mengenai bagaimana pemantauan kualitas antibodi monoklonal selama proses produksi dilakukan. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan informasi atau menambah literatur kepada seluruh akademisi sehingga dapat dijadikan landasan bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian serupa di masa yang akan datang, khususnya penelitian yang berfokus pada desain proses produksi antibodi monoklonal namun dengan produk antibodi monoklonal yang lebih spesifik.