

Literatur Review: Evaluasi Perbandingan Metode Filtrasi Dalam Proses Sterilisasi

Putu Nico Januarta Putra¹, Ni Ketut Oktapiani¹, Made Galu Putra Ardiana¹, Ni Made Widya Wulandari¹ dan Maria Esmeralda Elvira Ngedo Reo¹

¹ *Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364*

Reception date of the manuscript: 12 Juni 2024
Acceptance date of the manuscript: 01 September 2024
Publication date: 12 September 2024

Abstract— This article discusses the performance comparison between capsules and cassettes in tangential flow filtration (TFF) technology for the purification of activated polysaccharides used in the production of conjugate vaccines. The study aims to evaluate the feasibility of single-use capsules as an alternative to reusable cassettes. The results indicate that the yield values at large scale are comparable (90% for single-use capsules vs. 91% for reusable cassettes) for both capsule and cassette device formats. Results for small-scale devices with a surface area of 88 cm² also showed similar yields (84%), suggesting that the chemical properties of the membrane and the TFF channel configuration do not affect the purification yield. The lower yield for small-scale modules is likely due to the proportionally larger process volume in the delay system. Overall, the TFF results for all modules demonstrate that single-use capsules can be a suitable alternative to reusable cassettes.

Keywords—filtration; membrane; purification; cassettes, TFF

Abstrak— Artikel ini membahas tentang perbandingan kinerja kapsul dan kaset pada teknologi filtrasi aliran tangensial (tangential flow filtration, TFF) untuk pemurnian polisakarida teraktivasi yang digunakan dalam pembuatan vaksin konjugat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian kapsul sekali pakai sebagai alternatif agar kaset dapat digunakan kembali. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai hasil pada skala besar sebanding (90% untuk kapsul sekali pakai vs 91% untuk kaset multi guna) untuk format perangkat kapsul dan kaset. Hasil untuk perangkat skala kecil dengan luas permukaan 88 cm² juga menunjukkan hasil yang serupa (84%), mengindikasikan bahwa sifat kimia membran dan konfigurasi saluran TFF tidak mempengaruhi hasil pemurnian. Hasil yang lebih rendah untuk modul skala kecil kemungkinan disebabkan oleh proporsi volume proses yang lebih besar dalam sistem penundaan. Secara keseluruhan, hasil TFF untuk semua modul memperlihatkan bahwa kapsul sekali pakai dapat digunakan sebagai alternatif yang sesuai untuk kaset multi guna.

Kata Kunci—filtrasi; membran; pemurnian; kaset, TFF

1. PENDAHULUAN

Sterilisasi adalah proses untuk menghilangkan atau membunuh semua bentuk mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, dan spora bakteri, dari sebuah objek atau area. Sterilisasi merupakan langkah penting dalam pembuatan produk farmasi untuk memastikan keamanan dan kemanjurannya dengan menjaga produk tersebut bebas dari kontaminasi mikroba (Ende et al., 2019). Tujuan dari sterilisasi adalah untuk mencegah kontaminasi, membunuh bakteri, fungi, protozoa, bahkan virus sehingga dapat menjamin sterilitas produk, karakteristik kualitas sediaan, serta kestabilan yang dimiliki oleh produk yang dihasilkan. Penentuan metode sterilisasi yang digunakan juga merupakan hal yang paling penting dalam penentuan tingkat kesterilan dari sediaan akhir yang nantinya

akan dibuat sesuai dengan sifat masing-masing bahan, alat serta wadah yang akan digunakan. Hingga kini, berbagai teknik sterilisasi telah diterapkan dalam industri farmasi, termasuk sterilisasi termal, sterilisasi radiasi, sterilisasi bahan kimia, dan sterilisasi filtrasi. Sterilisasi termal, yang melibatkan pemanasan, adalah metode yang umum digunakan dalam mengolah bahan baku untuk produk steril. Namun, penting untuk dicatat bahwa tidak semua bahan cocok untuk sterilisasi termal, terutama yang rentan terhadap degradasi panas (Tekade, 2018).

Berkaca dari masalah yang dihadapi tersebut maka metode sterilisasi yang dapat dijadikan alternatif untuk bahan yang tidak tahan panas adalah dengan sterilisasi filtrasi dengan menggunakan filtrat. Terdapat dua metode sterilisasi dengan membran filter yakni *through flow filtration* dan *tangential flow filtration*. *Through flow filtration* merupakan metode filtrasi konvensional dimana aliran fluida bergerak searah ke arah membran sehingga partikel tertahan di permukaan

Penulis koresponden: Wulandari, wulandariwidya49@gmail.com

membran. Seiring berjalannya waktu proses, partikel akan menumpuk di permukaan membran membentuk cake layer filter yang semakin tebal. Kelemahan utama dari *dead end filtration* adalah cepatnya penurunan kapasitas filter akibat terbentuknya *cake layer filter*. Namun demikian, metode ini umumnya lebih ekonomis dibandingkan metode lain karena hanya memerlukan membran sederhana tanpa kebutuhan pompa dan alat yang lebih rumit (Thakur et al., 2020). Sedangkan *tangential flow filtration* adalah proses filtrasi dimana fluida di sisi hulu membran bergerak sejajar dengan permukaan membran dan fluida di sisi hilir membran bergerak menjauh dari membran ke arah normal ke permukaan membran. Karena aliran yang searah mencegah penumpukan partikel di membran, *tangential flow filtration* mampu menghindari masalah endapan partikel yang umumnya terjadi pada filtrasi ujung mati dan juga memberikan stabilitas filtrasi yang lebih baik dibandingkan metode lainnya (Musumeci et al., 2018).

2. BAHAN DAN METODE

Artikel ini ditulis melalui kajian pustaka dari artikel yang berasal dari jurnal internasional dan nasional. Pencarian data dilakukan melalui website dan database berbasis ilmiah yaitu Google Scholar, Science Direct, dan PubMed. Artikel yang diperoleh kemudian dirangkum dan dibahas dalam bentuk narasi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian "*Evaluation of single-use tangential flow filtration technology for purification of activated polysaccharides used in conjugate vaccine manufacturing*" ini diketahui bahwa kapsul lebih mudah digunakan jika dibandingkan dengan kaset karena tidak memerlukan bongkar/muat dari dudukan kompresi, mengurangi waktu pemasangan, dan volume pembilasan awal serta menghilangkan kebutuhan akan langkah sebelum proses sanitasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi filtrasi perbandingan kinerja kapsul dan kaset pada skala bench untuk menilai kesesuaian kapsul sekali pakai sebagai alternatif agar kaset dapat digunakan kembali. Berdasarkan penelitian diperoleh nilai hasil pada skala besar sebanding (90% untuk kapsul sekali pakai vs 91% untuk kaset multi guna) untuk kaset dan kapsul format perangkat. Hasil untuk perangkat skala kecil dengan 88 cm² luas permukaan keduanya 84%, menunjukkan sifat kimia membran dan konfigurasi saluran TFF tidak mempengaruhi hasil pemurnian. Hasil yang lebih rendah untuk modul skala kecil mungkin disebabkan karena memiliki proporsi volume proses yang lebih besar dalam sistem penundaan (26% pada skala kecil vs 5% - 6% pada skala besar), maka sebagian besar produk yang dapat diperoleh kembali untuk pembilasan dengan efisiensi tertentu. Hasil dari TFF untuk semua modul dapat dilihat pada Gambar 1.

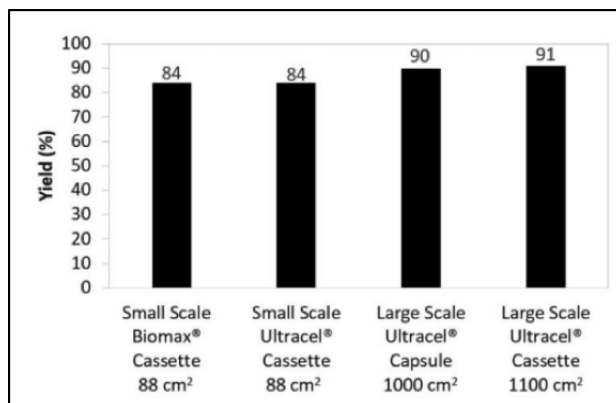
Pada penelitian "*Automation of Dead End Filtration An Enabler for Continuous Processing of Biotherapeutics*" diketahui bahwa studi kekeruhan dan ekskursi tekanan dilakukan untuk berbagai bahan umpan filtrasi kedalaman dan sterilitas. Adapun aliran yang digunakan adalah aliran proses dari sel CHO, platform ekspresi P. pastoris dan E. coli dengan tujuan untuk menunjukkan kekeruhan atau terobosan tekanan pada kedalaman dan/atau filter steril dengan ukuran pori yang sesuai. Berdasarkan kedua kasus tersebut, terobosan kekeruhan pemutusan tekanan tembus. Pemutusan tekanan diper-

timbangkan untuk pengoperasian. Rata-rata standar deviasi kapasitas pada titik batas untuk dua percobaan dihitung dalam setiap kasus adalah sekitar 10% dari kapasitas rata-rata di sebagian besar uji coba, hal ini menunjukkan bahwa memanfaatkan kekeruhan tekanan cut-off untuk penggantian filter tidak mempengaruhi keandalan studi kapasitas yang dilakukan pada tahap penyaringan filter. Nilai batas diprogramkan ke dalam PLC menggunakan logika tangga untuk terus memantau pembacaan dari sensor tekanan dan kekeruhan, dan memicu katup solenoid untuk mengalihkan aliran ke filter baru ketika nilai arus melebihi batas program.

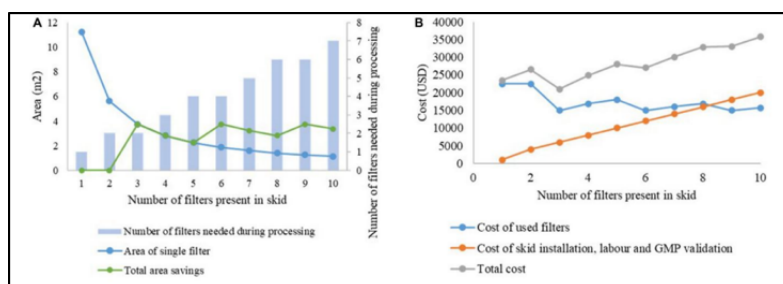
Pada jurnal diusulkan menggunakan skid, dimana skid telah berhasil diuji untuk pembuatan faktor perangsang koloni granulosit dari Escherichia coli, albumin serum manusia dari Pichia pastoris, dan terapi antibodi monoklonal dari sel CHO. Skid yang diusulkan dapat langsung diterapkan untuk aplikasi filtrasi buntu apa pun dengan perhitungan ukuran untuk peningkatan skala. Skid yang diusulkan mampu mengatasi masalah ini tanpa pengetahuan sebelumnya atau karakterisasi potensi penyimpangan, karena hanya akan meningkatkan laju penggantian filter jika pengotoran meningkat, sekaligus memastikan kualitas filtrat yang konsisten pada tahap hilir karena pemantauan tekanan dan tekanan secara real-time. Untuk memproses 2.000 L material dalam fasilitas batch memerlukan area filter seluas 11,25 m². Maka dari itu digunakan skid yang telah diusulkan dengan filter yang ukurannya semakin kecil akan menghasilkan penghematan luas membran hingga nilai batas 7,5 m², sesuai dengan luas yang dibutuhkan berdasarkan perhitungan kapasitas filter dengan faktor keamanan nol, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2A. Sedangkan pada Gambar 2B. asumsi biaya tetap sebesar USD 2.000 per m² untuk media filter, dan biaya tetap sebesar USD 1.000 untuk setiap jalur baru pada skid (termasuk biaya pemasangan, tenaga kerja dan validasi GMP), diperoleh kurva biaya.

Dalam bidang farmasi pemurnian merupakan langkah penting dan perlu untuk mengendalikan kualitas produk akhir. Dalam bidang penelitian dan pengembangan obat nano, beberapa teknik digunakan untuk memurnikan dan/atau mengkonsentrasikan batch untuk aplikasi in vitro dan in vivo. Pada penelitian "*Tangential Flow Filtration Technique: An Overview on Nanomedicine Applications*" ditemukan bahwa penggunaan teknik pemurnian TFF atau *tangential flow filtration* menunjukkan hasil yang menjanjikan, meskipun saat penggunaannya jarang jika dibandingkan dengan teknik pemurnian lain. TFF menunjukkan potensi besar untuk pemurnian nanopartikel yang efisien dan nyaman, memungkinkan penghilangan pengotor yakni kelebihan surfaktan, dan kelebihan bahan awal. Metode berbeda juga telah digunakan untuk memurnikan nanopartikel. Pada Gambar 3. diketahui bahwa presentasi metode yang digunakan untuk pemurnian sistem nanopartikel dari tahun 1995 hingga 2005 dan dari tahun 2006 dan 2016.

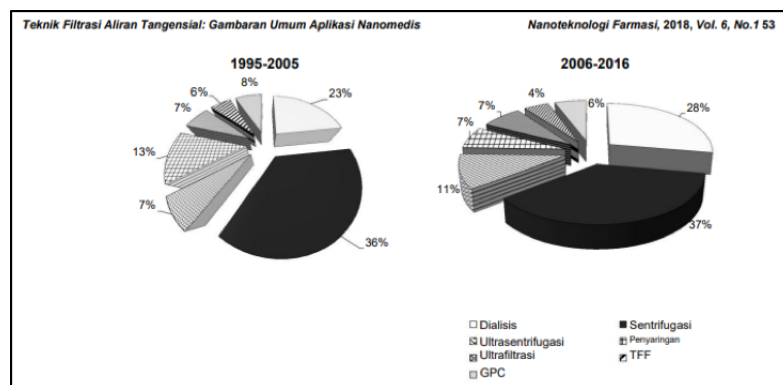
Data menunjukkan diantara semua teknik pemurnian, sentrifugasi adalah metode yang paling banyak digunakan untuk menghilangkan obat bebas atau penstabil bebas. Namun, sentrifugasi menyebabkan penggumpalan, kesulitan dalam mendispersi kembali partikel nani dan hilangnya nanopartikel ke dalam supernatan. Hal ini menimbulkan masalah yakni nanopartikel dapat menempel pada permukaan membran sehingga menyebabkan penurunan fluks infiltrasi dan menyebab-



Gambar. 1: Hasil TFF untuk semua modul



Gambar. 2: Analisis biaya untuk pemilihan jumlah filter pada skid yang diusulkan. (A) Analisis penghematan area, (B) Variasi biaya keseluruhan dengan bertambahnya jumlah filter pada skid



Gambar. 3: A Data pemeriksaan metode pemurnian dan evaluasi yang telah dilakukan pada jurnal bidang nanoteknologi dari tahun 1995 hingga 2005 dan dari tahun 2006 dan 2016

kan hilangnya obat. TFF bisa menjadi pendekatan yang berguna untuk pembuatan nanopartikel yang sangat murni jika dibandingkan dengan metode pemurnian konvensional lainnya. Perbandingan TFF dengan metode pemurnian konvensional lain menunjukkan bahwa kelemahan yang terkait dengan teknik teknik terkenal ini dapat diatasi dengan sistem TFF. Oleh karena itu, salah satu bidang terpenting di mana unit TFF dapat berfungsi sebagai alat yang ampuh adalah dalam aplikasi nanoteknologi, seperti konsentrasi, pemisahan, dan pemurnian partikel nano. Selain itu TFF memiliki persyaratan peralatan yang sederhana dan skalabilitas tekniknya, TFF bisa terjangkau, nyaman, dan aman dimana kesalahan operator atau acak dihilangkan.

Tangential Flow Filtration (TFF) adalah aliran melalui modul membran dimana fluida di sisi hulu membran ber-

gerak sejajar dengan permukaan membran dan fluida di sisi hilir membran bergerak menjauh dari membran ke arah normal ke permukaan membran. Karena alasan ini, TFF adalah proses yang ideal untuk pemisahan atau sterilisasi berbasis ukuran yang lebih halus. TFF adalah teknologi yang dengan cepat muncul sebagai langkah kunci dalam semua proses makanan, farmasi, dan bioteknologi. Bahkan, TFF dapat digunakan sebagai metode pemurnian sistem koloid berukuran mikro dan nano. Contohnya TFF menunjukkan potensi besar untuk pemurnian nanopartikel yang efisien dan nyaman, memungkinkan penghilangan pengotor, seperti kelebihan surfaktan atau kelebihan bahan awal. Pengotor ini dapat menjadi penyebab intoleransi biologis dan juga dapat mempengaruhi karakteristik fisiko-kimia dan pelepasan sistem nanopartikel. Oleh karena itu, pemurnian nanopartikel yang efektif diper-

lukan untuk mengendalikan kualitas dan karakteristik produk akhir. TFF difokuskan pada bidang *Drug Delivery System* (DDS) atau sistem penghantaran obat, seperti mikro dan nanopartikel polimer, lipid, dan logam. Secara garis besar, di bidang DDS, aplikasi TFF dapat dibagi menjadi tiga kelompok utama yaitu, pemurnian, konsentrasi, dan pemisahan ukuran. Dalam pemurnian DDS, TFF digunakan pertama kali pada tahun 1993, untuk memurnikan nanopartikel poli (D,L-asam laktat) (PLA) yang mengandung savoxepine. Beberapa tahun kemudian tepatnya pada tahun 1999, nanopartikel poli (asam laktat-ko-etilen oksida) (PLA-PEO) dimurnikan bahkan menggunakan TFF. Pemurnian nanopartikel PLA oleh TFF juga dijelaskan pada tahun 2009 oleh Hirsjärvi. Pada artikel ini nanopartikel PLA dimurnikan dari surfaktan Poloxamer 188 karena dalam proses pengeringan beku mengubah sifat fisiko-kimia sistem nano. Aplikasi TFF juga dapat digunakan dalam pemilihan ukuran dan pemisahan nanopartikel dengan indeks polidispersi tinggi. Pada proses persiapan sistem nano kemungkinan untuk memperoleh koloid poli-tersebar dengan populasi nanopartikel yang berbeda dan harus dipisahkan. Penerapan pertama TFF di bidang ini dijelaskan pada tahun 2005 dan nanopartikel emas difraksinasi ukurannya. Selanjutnya dilakukan juga penelitian oleh Motevalian et al (2021) tentang penerapan dan skalabilitas teknologi TFF kapsul sekali pakai dalam sterilisasi polisakarida yang diaktivasi untuk pembuatan vaksin konjugat.

Dead end filtration adalah suatu proses filtrasi dimana partikel ditahan pada permukaan membran filter. Dalam proses filtrasi *dead-end*, zat padat yang tidak melalui membran akan terkumpul di dalam membran dan harus dikeluarkan secara manual setelah proses filtrasi selesai. Proses filtrasi *dead-end* biasanya digunakan dalam aplikasi yang memerlukan filtrasi yang lebih kasar atau yang tidak membutuhkan produk yang sangat bersih. *Dead-end filtrasi* biasanya digunakan dalam proses pemurnian, pengumpulan, dan pengolahan cairan, seperti dalam pemurnian air, pemurnian cairan kimia, atau pemurnian cairan farmasi. Pemanfaatan *dead-end filtration* dalam industri farmasi mencakup berbagai aplikasi penting, termasuk pemurnian larutan obat dari kontaminan kasar atau mikroba, pemisahan biomolekul dari kontaminan seperti sel-sel *host* atau residu media kultur dalam produksi obat biologi, sterilisasi larutan farmasi untuk menghilangkan mikroba dan endotoksin, serta pembersihan wadah dan peralatan farmasi sebelum digunakan dalam proses produksi. Dalam setiap aplikasinya, pemilihan filter dengan ukuran pori yang tepat menjadi kunci, memungkinkan untuk memisahkan bahan-bahan yang diinginkan sambil mempertahankan kualitas dan keamanan produk farmasi. Dengan demikian, *dead-end filtration* memiliki peran yang krusial dalam memastikan kualitas, keamanan, dan efikasi produk farmasi yang dihasilkan.

Penelitian oleh Thakur et al (2020) menjelaskan tentang pengembangan teknologi otomasi *dead-end flow filtration* (DFF) guna mendukung pemrosesan bioterapeutik secara berkelanjutan. Artikel tersebut menyajikan solusi otomasi yang dapat diterapkan dalam proses *dead-end filtration*, khususnya dalam konteks pemrosesan bioterapeutik secara berkelanjutan. Saat ini, proses *dead-end filtration* masih sering dilakukan secara batch, yang tidak optimal untuk operasi berkelanjutan yang memerlukan filtrasi yang berlangsung dalam jangka waktu berminggu-minggu atau bahkan bulan.

Dalam artikel tersebut, penulis mengusulkan pengembangan skid *dead-end filtration* yang dilengkapi dengan sensor tekanan dan turbiditas, serta sistem switching filter otomatis. Hal tersebut bertujuan untuk mengatasi tantangan variasi umpan dan kesulitan dalam memprediksi ukuran filter yang dibutuhkan dalam proses berkelanjutan. Dilakukan juga penerapan skid yang diusulkan pada berbagai langkah filtrasi untuk berbagai jenis produk bioterapeutik. *Skid dead-end filtration* sebagai solusi yang dapat langsung diterapkan pada proses apa pun tanpa perlu melakukan studi eksplorasi filter skala kecil terlebih dahulu. Perbedaan dari masing-masing metode filtrasi tersebut dapat dianalisis melalui mekanisme retensinya. Pada metode TFF sampel akan bergerak sejajar dengan media filter untuk menghasilkan tegangan geser untuk melewati permukaan, tekanan yang diberikan berfungsi untuk mendorong sebagian fluida melalui membran ke sisi filtrat. Pada metode TFF Molekul yang terlalu besar untuk melewati pori-pori membran akan tertahan di sisi hulu. Tetapi, komponen yang tertahan tidak akan menumpuk di permukaan membran karena akan dibersihkan oleh aliran tangensial. Metode filtrasi TFF sangat efektif ketika air sampel membawa kotoran tingkat tinggi seperti padatan tersuspensi dan makromolekul. TFF merupakan metode yang memperhitungkan ukuran dan muatan suatu molekul dimana penggunaan membran bermuatan menghasilkan proses yang sangat selektif untuk retensi produk dan memungkinkan pengotor melewatinya. Metode TFF banyak dieksploitasi dan optimalisasi buffer dan dinamika fluida secara cermat. Untuk beberapa aplikasi seperti pemurnian protein, sel, virus, siRNA karena memiliki potensi untuk mengatasi semua kelemahan yang terkait dengan metode konvensional.

Sedangkan, filtrasi dengan DFF tidak terdapat aliran silang dan sampel langsung diarahkan menuju media filter di bawah tekanan yang diberikan. Partikel yang terlalu besar untuk melewati pori-pori membran akan terakumulasi di permukaan membran atau di kedalaman media filtrasi, sedangkan molekul yang lebih kecil akan melewati sisi hilir. Pada metode DFF filtrasi tidak dapat berlanjut jika akumulasi padatan belum hilang dan pencucian balik akan dilakukan secara berkala dan/atau media pada filter dapat diganti. Metode filtrasi ini sangat efektif ketika air sampel membawa tingkat foulant yang rendah. Dalam filtrasi DFF, tekanan yang diberikan mendorong seluruh sampel melalui filter membran menghasilkan filtrat yang biasanya bebas partikel sedangkan partikel yang terpisah membentuk filter kue. Sampel dan filtrat akan bergerak secara bersamaan sepanjang filter dan menghasilkan satu aliran produk untuk setiap sampel. Selain itu, pada filtrasi DFF, seiring berlangsungnya filtrasi, filter kue akan menjadi semakin tebal hal tersebut mengakibatkan laju filtrasi berkurang (pada tekanan transmembran yang konstan). Ketika aliran atau tekanan transmembran mendekati nilai batas, filtrasi harus dihentikan untuk membersihkan atau mengganti filter membran. Metode filtrasi yang terputus-putus dapat menjadi kerugian besar ketika menangani aliran proses dengan kandungan padat yang relatif tinggi.

4. KESIMPULAN

Terdapat dua metode sterilisasi filtrasi yakni *through flow filtration* dan *tangential flow filtration*. *Through flow filtration* merupakan metode filtrasi konvensional dimana aliran fluida bergerak searah ke arah membran sehing-

ga partikel tertahan di permukaan membran dan tangential flow filtration adalah proses filtrasi dimana fluida di sisi hulu membran bergerak sejajar dengan permukaan membran dan fluida di sisi hilir membran bergerak menjauh dari membran ke arah normal ke permukaan membran. Dalam proses pada metode *through flow filtration* tekanan diterapkan ke feed untuk memfilter cairan melalui pori membran, sementara partikel yang lebih besar tertahan. Seiring berjalannya waktu proses, partikel akan menumpuk di permukaan membran membentuk cake layer filter yang semakin tebal. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan aliran filtrat dan peningkatan kebutuhan tekanan untuk mencapai aliran yang sama. Sedangkan pada metode tangential flow filtration merupakan metode filtrasi dimana fluida yang disaring mengalir secara tangensial ke permukaan filter, yang terdiri dari membran permselectif. Karena aliran yang searah mencegah penumpukan partikel di membran, TFF mampu menghindari masalah endapan partikel yang umumnya terjadi pada metode filtrasi ujung mati TFF juga memberikan stabilitas filtrasi yang lebih baik.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada pemberi dana serta personal yang mendukung penelitian dan penulisan karya tulis ilmiah. Di bagian ini penulis dapat menyatakan tentang sumber pendanaan penelitian dan lebih spesifik sampai pada nomor kontrak.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Ende, M. T. and Ende, D.J. (2019). *Chemical Engineering in The Pharmaceutical Industry*. John Wiley & Sons. Newark.
- Musumeci, T., Leonardi, A., Bonaccorso, A., Pignatello, R., & Puglisi, G. (2018). Tangential Flow Filtration Technique: An Overview on Nanomedicine Applications. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 6(1): 48-60.
- Thakur, G., Hebhi, V., Parida, S., & Rathore, A. S. (2020). Automation of dead end filtration: an enabler for continuous processing of biotherapeutics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 8: 758.
- Tekade, R. K. (2018). *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research, Dosage Form Design Parameters*. Volume II. Academic Press.