



www.esaunggul.ac.id

MIKROBIOLOGI INDUSTRI

IBL 362

By Seprianto S.Pi, M.Si

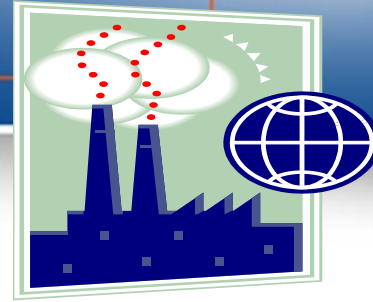


Pertemuan 9

Teknologi Pembuatan Vaksin dan Biofarmasetika

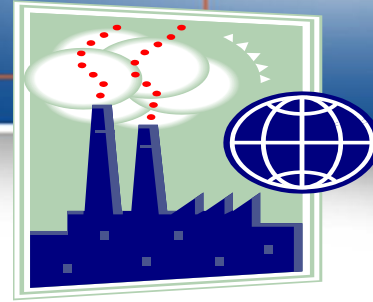
Sasaran Pembelajaran

- Mahasiswa dapat Menjelaskan mengenai vaksin dan biofarmasetika
- Mahasiswa dapat menjelaskan teknologi yang digunakan dalam produksi vaksin dan biofarmasetika dengan pemanfaatan mikroba
- Mahasiswa dapat menjelaskan langkah – langkah dalam memproduksi vaksin
- Mahasiswa mengetahui komponen dalam pembuatan vaksin dan produk biofarmasetika



VAKSIN

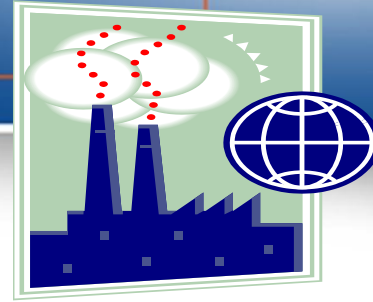




VAKSIN

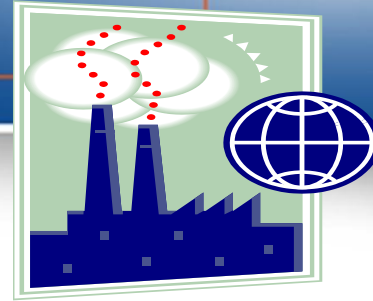
- Vaksin adalah sediaan yang mengandung zat antigenik yang mampu menimbulkan kekebalan aktif dan khas pada manusia
- Produk biologis yang mengandung mikroorganisme/toksoid yang diubah sedemikian rupa sehingga patogenisitas atau toksisitasnya hilang tapi apabila diberikan masih tetap mempunyai sifat antigenisitas



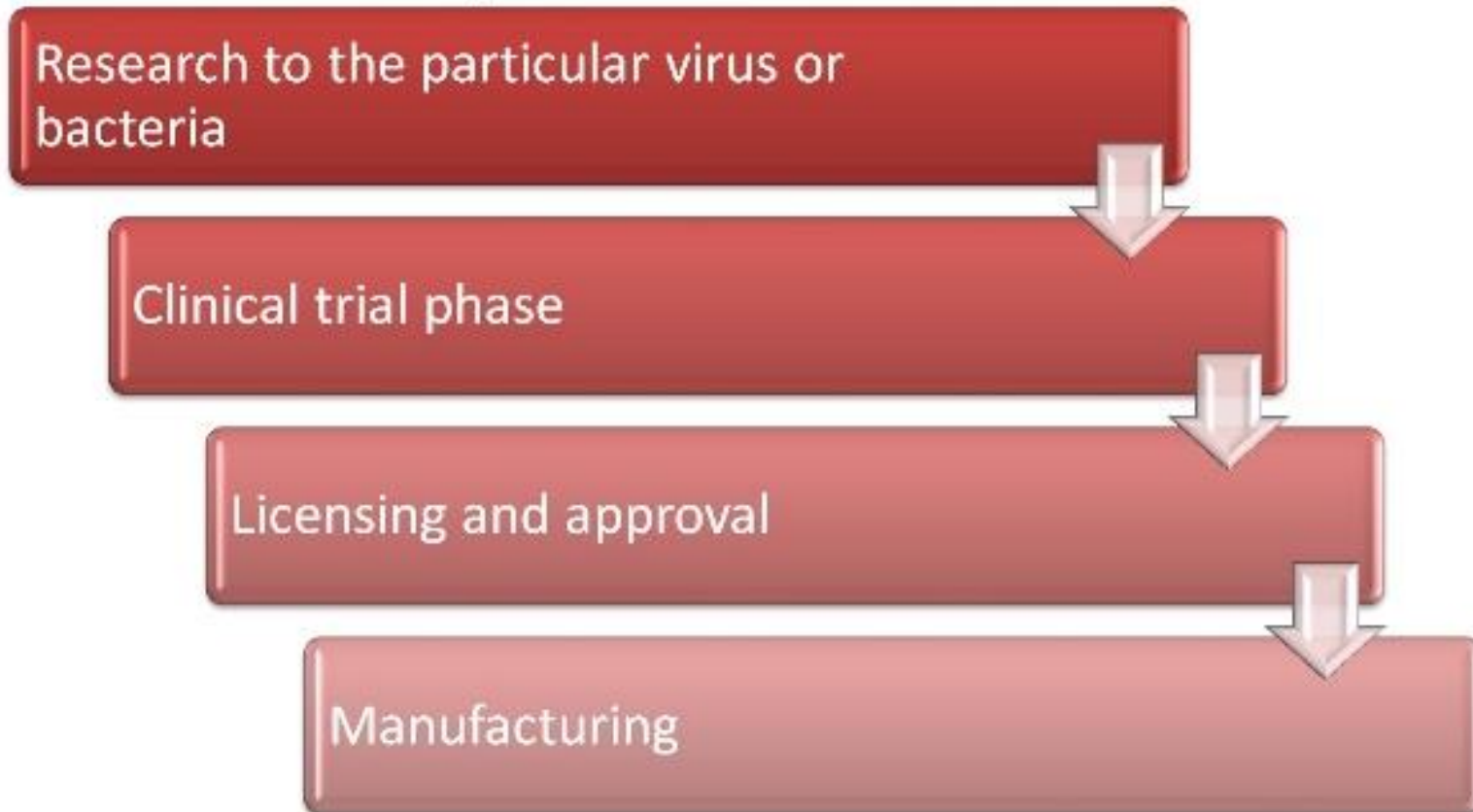


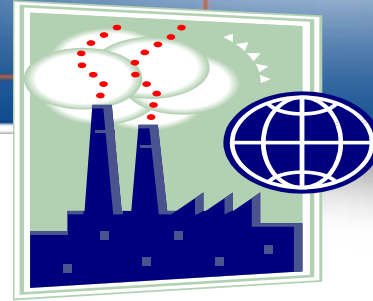
VAKSIN INDUSTRI





Bagaimana Cara Memproduksi VAKSIN

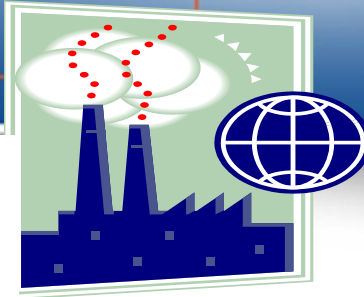




How are bacterial vaccines produced?

- Bacterial vaccines are produced in large bioreactors/fermentors





Proses Produksi Vaksin

Penyiapan Media



- ← Enzim tripsin : pemotongan menjadi monosel
- ← Netralisasi dengan bovine calf serum
- ← Pencucian
- ← Penyaringan/ Pemurnian

Inokulasi & Kultivasi (pada media yg sdh dimurnikan)



- ← Penanaman virus pada media yang sudah murni
- ← Berkembangbiak

Panen



- ← Penyaringan
- ← Pemurnian

Inaktivasi



- ← Dilemahkan

Formulasi

- ← Penyaringan/ Pemurnian



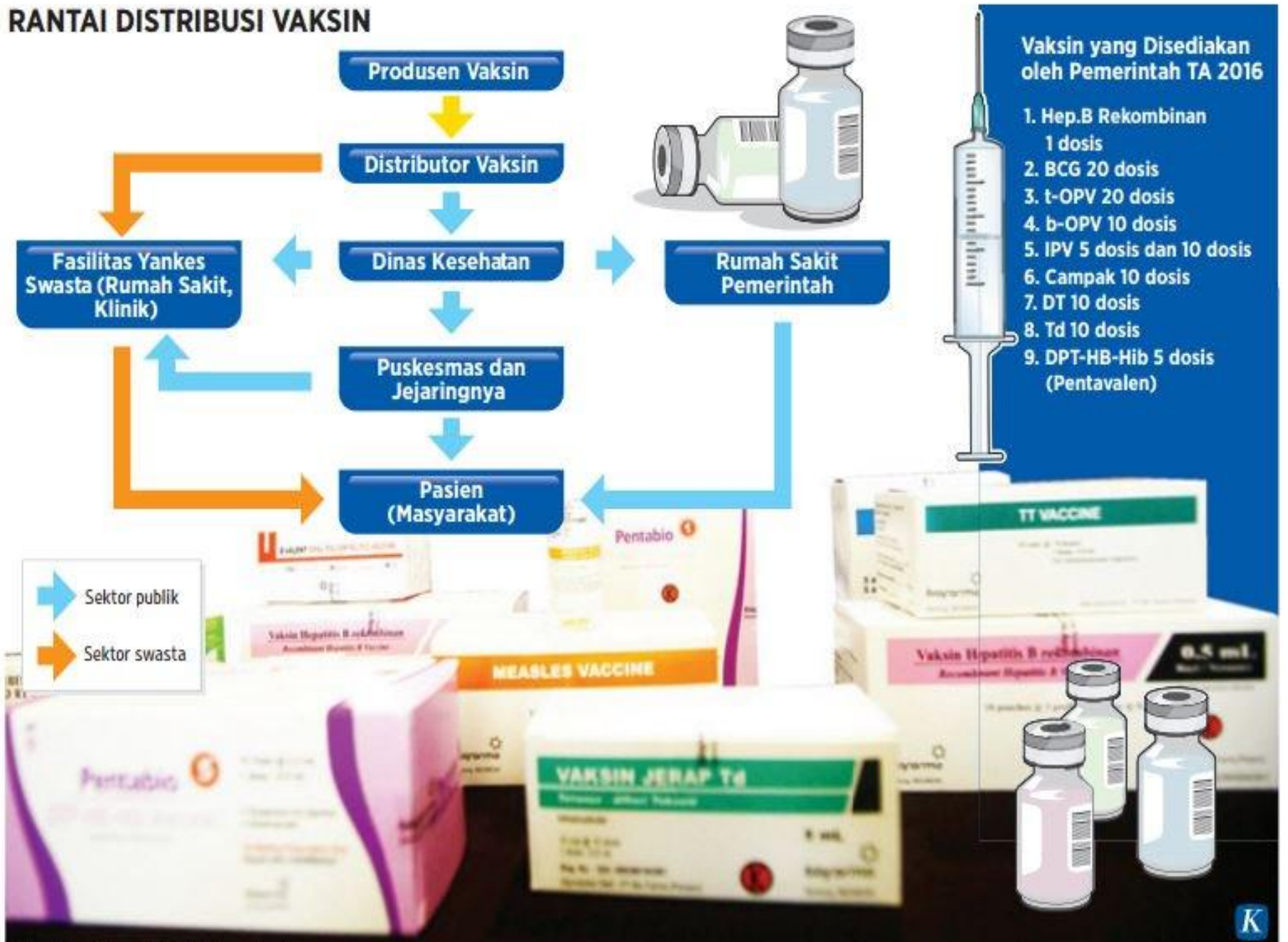
- ← Ditambahkan bahan-bahan lain, spt : sukrosa

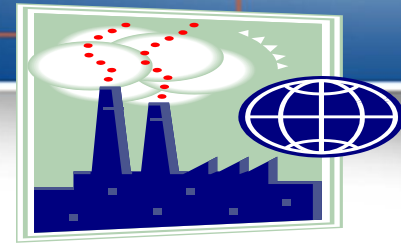
Final Produk

- ← Filling & Packaging

* Setiap tahap melewati in process control

RANTAI DISTRIBUSI VAKSIN





Jenis-jenis vaksin (menurut FI IV)

1. Vaksin Bakteri

dibuat dari biakan galur bakteri yang sesuai dalam media cair atau padat yang mengandung bakteri hidup dg komponen imunogeniknya.

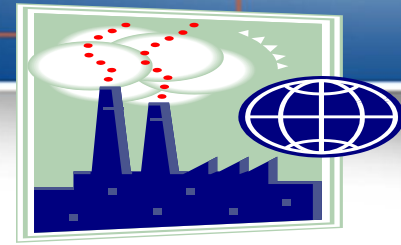
2. Toksoid Bakteri

Toksin yang telah dikurangi atau dihilangkan sifat toksisitasnya hingga mencapai tingkat tidak terdeteksi, tanpa mengurangi sifat imunogenisitas.

3. Vaksin Virus dan Riketsia

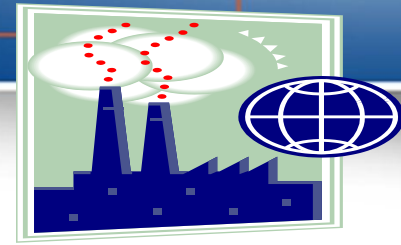
adalah suspensi virus atau riketsia yang ditumbuhkan dalam telur berembrio, dalam biakan sel atau dalam jaringan yang sesuai.

Mengandung virus atau riketsia hidup atau inaktif atau komponen imunogeniknya.



Jenis-jenis vaksin virus menurut Kistner, 2003

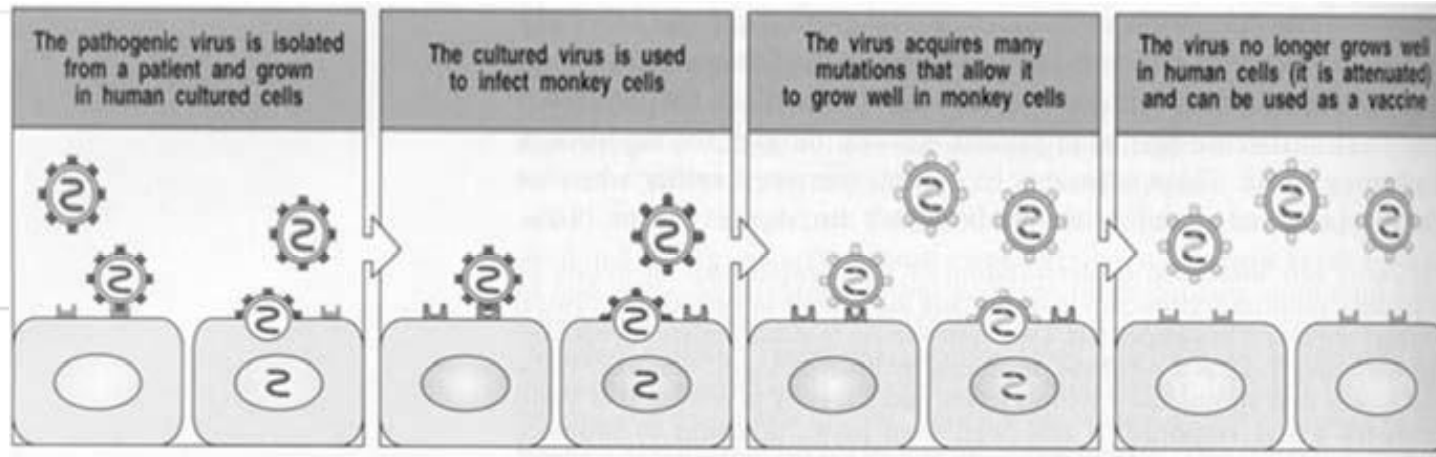
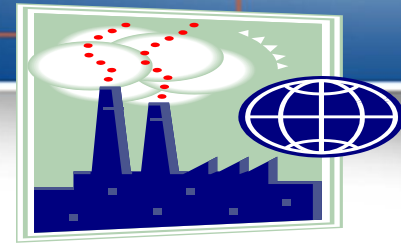
- Vaksin virus hidup yang dilemahkan (*Live Attenuated virus Vaccines*).
- Vaksin virus inaktif/mati (*Inactivated/killed virus Vaccines*).
- Vaksin subunit (*subunit Vaccines*).



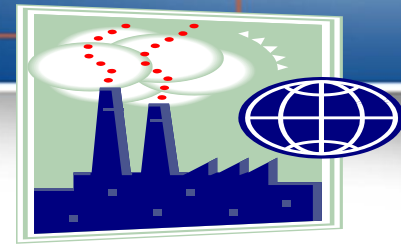
Vaksin virus hidup yang dilemahkan

Proses Pelemahan Virus (Atenuasi Virus) :

- menumbuhkan virus pada sel inang yang berbeda dari sel inang normal atau dengan cara mengembangbiakkan virus tersebut pada suhu non fisiologis.
- Mutan yang mampu berkembang biak lebih baik dibanding virus tipe liar (*wild type*) pada kondisi selektif tersebut akan meningkat selama replikasi virus.
- Jika mutan tersebut diisolasi, dimurnikan, dan diuji patogenisitas pada model yang tepat, beberapa tipe mutan dapat memiliki sifat patogen yang lebih rendah dibandingkan induknya

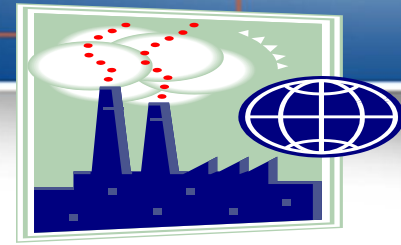


Contoh Vaksin yang dilemahkan (attenuated vaccine) :
Vaksin BCG, Vaksin Sabin (polio), Vaksin campak, Vaksin rubella



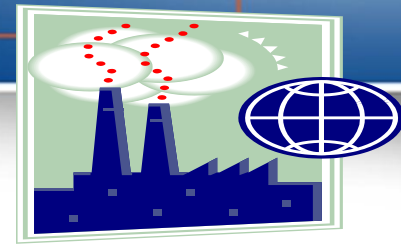
Vaksin virus inaktif/mati

- virus yang secara alami bersifat patogen diproduksi dalam jumlah besar dan diinaktifkan dengan menggunakan bahan kimia dengan formalin atau beta propriolactine atau ekstraksi dari partikel *envelope virus dengan detergen nonionik seperti Triton X-100* tanpa kehilangan sifat antigenisitasnya.
- Jenis vaksin ini relatif tidak memerlukan proses pembuatan yang rumit dan berbiaya murah. Contoh Vaksin virus inaktif : Vaksin Influenza, Poliovirus (Salk Vaccine), Rabies , vaksin untuk hewan (*veterinary*).



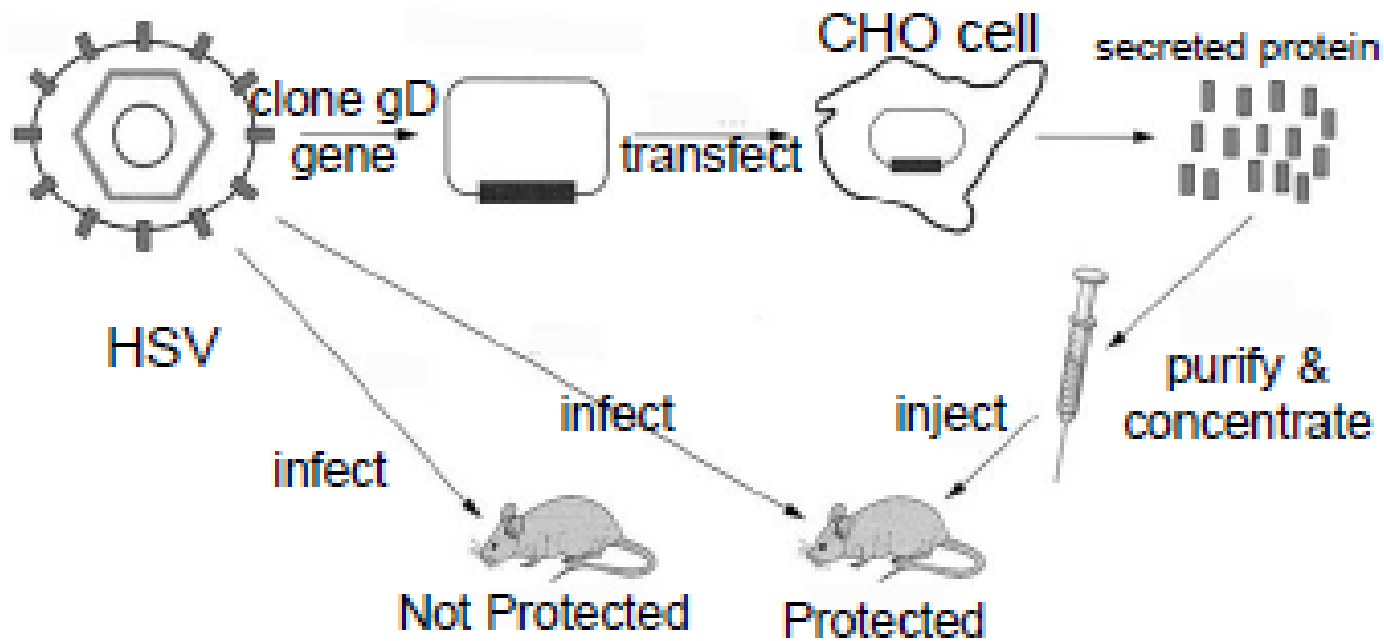
Vaksin Subunit

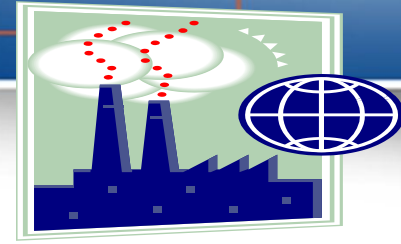
- Mengambil hanya suatu bagian protein virus untuk dibuat menjadi suatu vaksin, contoh : vaksin hepatitis B dan vaksin influenza.
- Atau Vaksin diformulasikan hanya dengan beberapa komponen yang dimurnikan dari virus (tanpa memasukkan seluruh bagian virus) disebut dengan vaksin subunit.
- Komponen virus yang diambil adalah protein virus yang dikenali oleh antibodi. Biasanya menggunakan protein struktural virus yg terdapat di permukaan virion, yang merupakan target utama dari respons imun.



Keuntungan dari Vaksin Subunit :

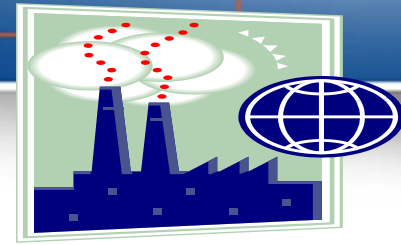
Skema Proses Produksi Vaksin subunit HSV





Keuntungan dari Vaksin Subunit :

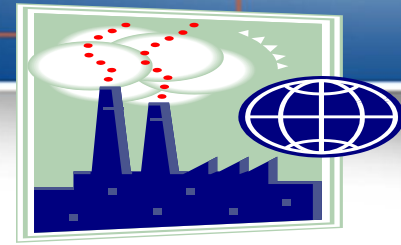
- Hanya genom virus yang digunakan dalam sistem ini, maka tidak ada kemungkinan kontaminasi dari virus terhadap vaksin yang dihasilkan
- Protein virus dapat diproduksi dengan biaya terjangkau dalam jumlah besar dengan rekayasa organisme pada kondisi yang mempermudah pemurnian dan kontrol kualitas



VAKSIN DNA

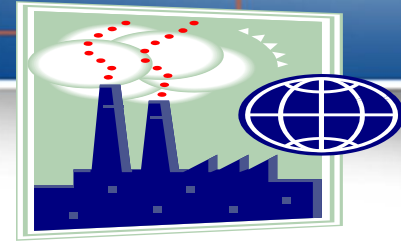


Dengan vaksin DNA, pasien tidak disuntik dengan antigen tetapi dengan DNA yang mengkode suatu antigen.



DNA digabungkan dalam suatu plasmid

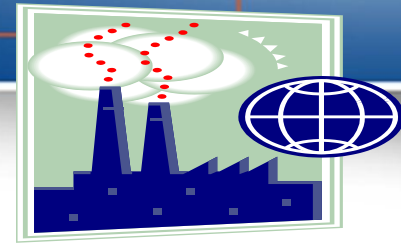
- Sekuens DNA yang mengkode 1 atau lebih antigen protein, seringkali berupa epitope yang sederhana atau antigen lengkap.
- Sekuens DNA bergabung dalam suatu promoter yang akan memungkinkan DNA ini ditranskripsi secara efisien pada sel manusia.
- DNA vaksin dapat diinjeksikan ke otot seperti vaksin konvensional, atau dapat juga diberikan menggunakan pistol gen



Keuntungan Vaksin DNA

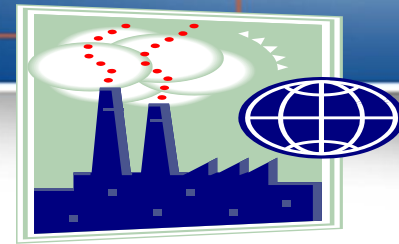
- Relatif murah dan mudah diproduksi : seluruh vaksin DNA memerlukan proses produksi yang identik.
- DNA sangat stabil sehingga tidak memerlukan pendingin selama pengiriman atau penyimpanan Mudah dikloning sehingga memungkinkan vaksin untuk dimodifikasi dengan cepat jika diperlukan.
- Vaksin multivalen dapat disiapkan dengan mudah dengan cara mencampur berbagai plasmid yang berbeda
- Memicu respons imun yang tahan lama tanpa risiko infeksi yang tidak dikehendaki.
- Vaksin DNA yang saat ini sedang dalam tahap uji klinik

Vaksin HIV

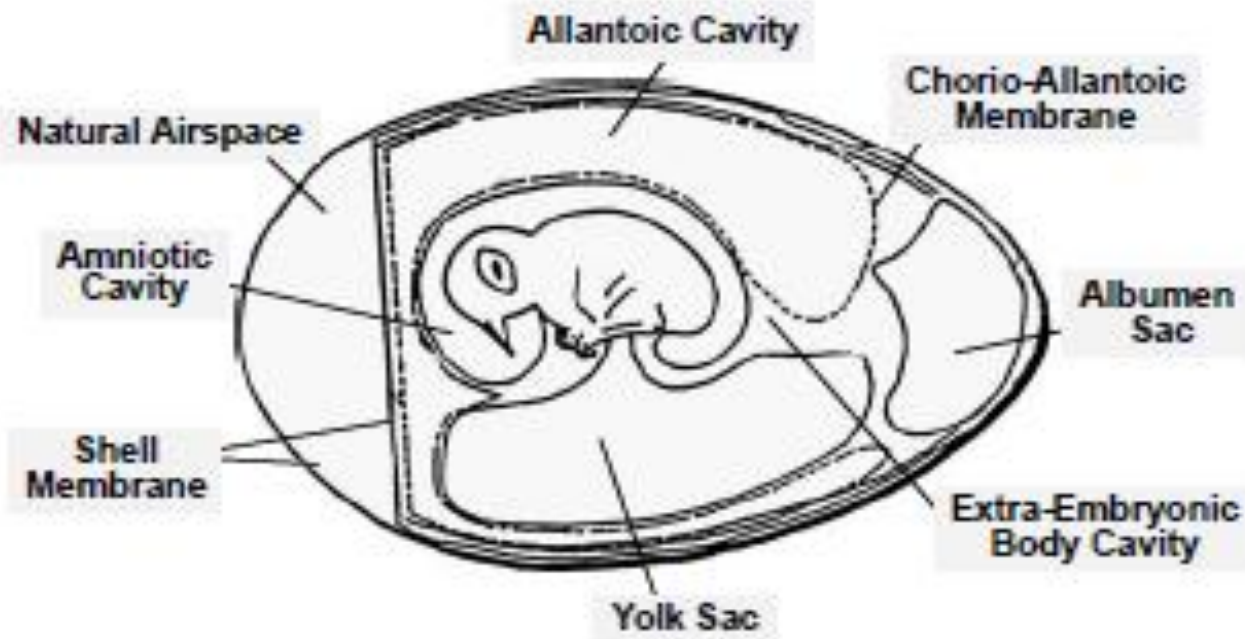


Produksi Vaksin Influenza Inaktif

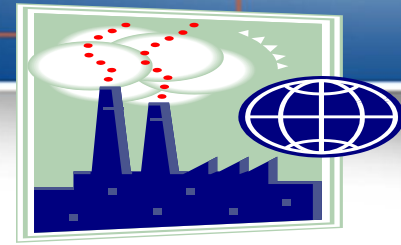
- Secara umum, vaksin Influenza ditumbuhkan pada media telur ayam yang berembrio (*embryonated chicken eggs*), *tetapi* sekitar periode tahun 1990-an telah ada beberapa perusahaan yang mencoba mengembangkan proses pembuatan vaksin influenza dengan menggunakan media kultur jaringan mamalia (*tissue culture*).



Produksi Vaksin Influenza Inaktif



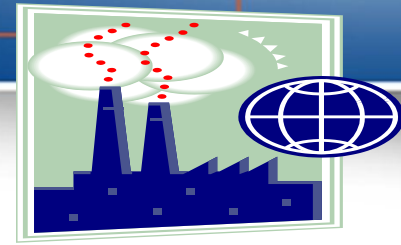
embryonated chicken eggs



Proses produksi vaksin Influenza menggunakan telur ayam berembrio

Tahap 1 : Telur ditaruh dalam inkubator hingga usia yang tepat (embrio berumur 9-11 hari). Kemudian telur dilihat dibawah lampu untuk memisahkan telur yang mengandung embrio dan telur yang embrionya tidak tumbuh.

Tahap 2 : Setelah cangkang telur disterilkan, Telur diinokulasi dengan cara menyuntikkan virus influenza spesifik ke dalam bagian cairan allantoic telur



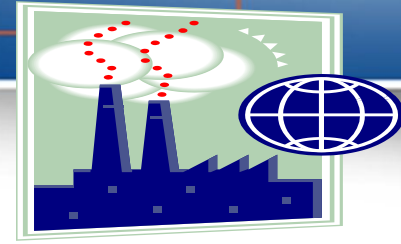
Lanjutan

Tahap 3 : Telur diinkubasi untuk waktu yang optimal (biasanya 48-96 jam) pada suhu optimal (33-36 C) dan kemudian dilihat lagi dibawah lampu untuk memisahkan telur yang mati (nonviable eggs).

Tahap 4 : Telur didinginkan (*chilled*)

dalam lemari pendingin untuk meningkatkan hasil pada saat pemanenan cairan allantoic yang terinfeksi.

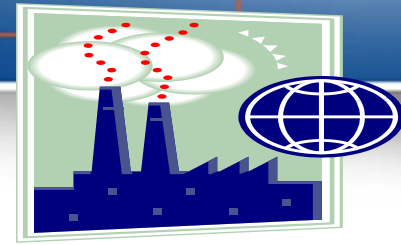
Cairan allantoic diproses lebih lanjut untuk menghilangkan protein telur atau protein sel dan sisa-sisa sel, kemudian diinaktivasi secara kimia, dan disimpan sebagai bulk vaccines hingga proses formulasi berlangsung



Lanjutan

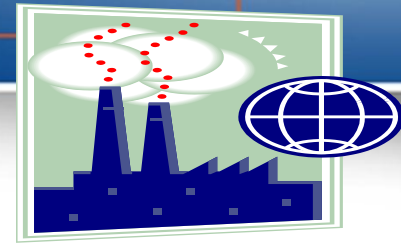
Tahap 5 : Cairan allantoic yang dipanen harus dijernihkan dengan cara filtrasi dan/ atau sentrifugasi sebelum proses pemurnian lebih lanjut.

Tahap 6 : Penetapan potensi dilakukan pada setiap kelompok vaksin monovalen menggunakan antigen standar yang diketahui jumlah HA (Hemagglutinin)-nya dan suatu antiserum HA spesifik.



Kekurangan sistem produksi menggunakan telur berembrio

- Perlu lebih dari 1 juta telur berembrio yang harus diolah
- Pada prosesnya, telur harus disinari satu per satu untuk melihat pertumbuhan embrio.
- Cangkang telur harus disterilkan, dan setiap telur harus diinokulasi dengan menyuntikkan sejumlah virus ke dalam bagian allantoic telur
- membutuhkan waktu yang lama pada saat penyinaran untuk menentukan embrionya tumbuh dan yang mati.
- Memiliki potensi risiko alergi pada pasien terhadap protein



Industri Vaksin di Indonesia



