

## BIOREAKTOR MEMBRAN UNTUK REAKSI ENZIMATIK PENISILIN G

I G. Wenten\* dan I N. Widiasta\*\*

### ABSTRAK

Bioreaksi kontinu telah diketahui sebagai suatu cara efisien untuk diaplikasikan pada industri. Pada penelitian ini, dua jenis bioreaktor (suatu reaktor enzim yang dilengkapi dengan membran filtrasi aliran melintang bioreaktor dengan serat berongga) digunakan untuk menghidrolisis Penisilin G secara kontinu. Percobaan menggunakan dua membran komersial, yaitu mikrofiltrasi dengan ukuran pori 0,2  $\mu\text{m}$  dari x-flow dan ultrafiltrasi dengan BM 30.000 dari DDSS. Selanjutnya suatu model empiris dikembangkan untuk menggambarkan dinamika fluks pada ultrafiltrasi. Hasil percobaan menunjukkan bahwa membran ultrafiltrasi memberikan rejeksi yang lebih tinggi dan fluks yang rendah ditinjau dari penutupan pori. Sedangkan fluks yang lebih tinggi (15 LMH) dan rejeksi yang lebih tinggi (99,2%) dicapai dengan membran ultrafiltrasi. Secara umum, konversi yang dicapai berada pada kisaran 22 – 99 %, dan ini lebih rendah dari sistem batch. Konversi substrat yang tinggi sangat penting untuk menurunkan kehilangan substrat dan menurunkan biaya proses. Pada sistem bioreaktor dengan serat berongga, hal ini dapat dilakukan dengan menurunkan kecepatan fluks dan mempengaruhi waktu tinggal substrat. Kecepatan fluks yang rendah juga penting untuk menghindari pembentukan gel pada permukaan membran.

**Kata kunci :** reaktor enzim, mikrofiltrasi, ultrafiltrasi, penisilin G

### PENDAHULUAN

Dalam kebanyakan reaksi enzimatis, batch atau kontinu, pemisahan enzim dan/atau substrat dari campuran produk reaksi memegang peranan yang sangat penting. Pemanfaatan enzim secara berulang-ulang tanpa penambahan enzim segar akan sangat mengurangi biaya produksi terutama untuk kasus-kasus yang menggunakan enzim yang sangat mahal. Pemisahan enzim dan produk secara kontinu juga sangat penting untuk kasus-kasus yang melibatkan inhibisi produk. Di lain pihak, pemisahan enzim dapat menjadi tidak efisien jika menggunakan teknik pemisahan konvensional seperti pengendapan secara kimia, sentrifugasi, evaporasi hampa, dsb.

Pemanfaatan teknologi membran merupakan alternatif yang sangat menarik karena memiliki beberapa keunggulan seperti dapat beroperasi pada temperatur ruang, tidak melibatkan perubahan fasa, mampat, dan mudah ditingkatkan kapasitasnya. Pemilihan tipe membran yang tepat memungkinkan untuk menahan enzim dan/atau substrat sedangkan produk dapat dengan mudah melewati pori-pori membran. Dengan cara demikian, produktivitas yang tinggi bisa diperoleh.

Potensi aplikasi membran dalam reaksi enzimatis telah dilaporkan oleh beberapa kelompok peneliti. Blatt dkk. dan Wang dkk [dalam 1] mengemukakan kemungkinan penggunaan membran ultrafiltrasi untuk memekatkan enzim dari larutan encer yang biasanya terdenaturasi jika diisolasi, dipekatkan, dan dimurnikan dengan cara konvensional seperti evaporasi hampa. Williams dkk. [2] menggunakan unit dializer dan reverse osmosis sebagai bagian integral dari reaktor enzim untuk mereduksi inhibisi produk. Kombinasi reaktor enzim teramobilisasi dan unit elektrodialisis dikembangkan oleh Suga dkk. [3] untuk memisahkan asam penilasetat secara kontinu. Hidrolisis protein dengan CSTR *hollow fiber* dilakukan oleh Deeslie dan Cheryan [4,5].

Dalam penelitian ini digunakan dua tipe bioreaktor membran untuk hidrolisis penisilin G dengan enzim penisilin asilase (berat molekul 70.000). Pertama, unit membran dengan mode aliran silang digunakan sebagai bagian integral dari reaktor enzimatis; kedua, unit membran berfungsi sebagai reaktor dan unit pemisahan sekaligus. Percobaan yang dilakukan menggunakan membran mikrofiltrasi (*hollow fiber*) dengan diameter pori 0,2  $\mu\text{m}$ , tebal 0,2 mm,

\* Teknik Kimia ITB, Jl. Ganesha 10, Bandung

\*\*Teknik Kimia UNDIP, Kampus Tembalang, Semarang

diameter dalam 1,5 mm, panjang 10 cm dan membran ultrafiltrasi (*flat sheet*) dengan MWCO 30.000 gram/mol dan luas 100 cm<sup>2</sup>. Suatu model empirik dikembangkan untuk menggambarkan dinamika fluks permeat membran ultrafiltrasi.

**MATERI DAN METODE**

**Materi**

Penisilin asilase (penisilin amidohidrolase, EC 3.5.1.11) yang digunakan dalam studi ini diperoleh dari Sigma Chemical Company dalam keadaan terlarut di dalam Kalium Fosfat 0,1 M pada pH 7,5. Penisilin asilase merupakan salah satu jenis enzim komersial yang banyak digunakan untuk hidrolisis penisilin G menjadi 6-aminopeccillanic acid (6-APA). Enzim ini bekerja dengan baik pada temperatur 35 - 50 °C dan pH 7 - 9. Untuk mendapatkan hasil eksperimen yang konsisten, penisilin G kualitas p.a digunakan sebagai substrat. Untuk pelarut dan air pencuci digunakan air distilat. Membran yang dipakai adalah membran mikrofiltrasi (*hollow fiber*) polieter sulfon dari X-Flow dengan ukuran pori 0,2 µm (setara dengan 2.000.000 g/mol), tebal 0,2 mm, diameter dalam 1,5 mm, dan panjang 10 cm dan membran ultrafiltrasi (*flat sheet*) PVDF dari DDSS dengan MWCO 30.000 g/mol dan luas 100 cm<sup>2</sup>.

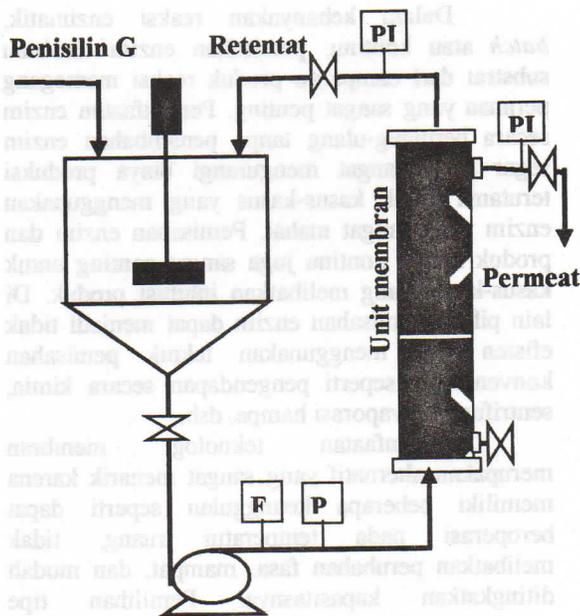
**Metode**

Gambar 1 menunjukkan diagram skematik sistem bioreaktor-membran yang digunakan dalam penelitian ini. Percobaan ini menggunakan tangki berpengaduk dengan volume kerja 200 ml sebagai bioreaktor dan modul membran mikrofiltrasi (*hollow fiber*) dan modul membran ultrafiltrasi sebagai unit pemisah enzim. Percobaan dilakukan dalam dua tahap yaitu reaksi dalam sistem *batch* dan reaksi dalam sistem bioreaktor-membran kontinu. Percobaan *batch* dilakukan dengan mengumpankan penisilin G dan penisilin asilase ke dalam reaktor berpengaduk dan membiarkan keduanya kontak dalam waktu tertentu. Parameter operasi yang divariasikan meliputi konsentrasi substrat (1 - 5 mg/ml) dan konsentrasi enzim (50 - 300 µL per 200 ml).

Percobaan secara kontinu dalam sistem CSTR-membran dilakukan dengan mengalirkan larutan penisilin G ke dalam reaktor berpengaduk yang sebelumnya sudah berisi penisilin asilase. Penisilin G akan tinggal dan kontak dengan penisilin asilase dalam waktu tertentu, bergantung pada laju alir umpan yang ditetapkan. Penisilin G akan terkonversi menjadi 6-APA. Aliran yang

keluar dari reaktor mengandung penisilin asilase, 6-APA, asam penilasetat, dan penisilin G yang tidak terkonversi. Penisilin asilase dipisahkan dengan unit membran dan dikembalikan ke dalam reaktor. Tingkat konversi penisilin G menjadi 6-APA dihitung berdasarkan konsentrasi 6-APA dalam permeat. Analisis 6-APA menggunakan spektrofotometer dengan metode PDAB (paradimetil amino bensaldehida). Senyawa 6-APA akan membentuk senyawa kompleks berwarna merah dengan PDAB. Pengamatan spektrofotometer dilakukan pada panjang gelombang 538 nm.

Eksperimen untuk sistem bioreaktor hollow fiber (BHF) dilakukan dalam dua tahap yaitu tahap amobilisasi enzim dan tahap reaksi enzimatik yang keduanya dilakukan dengan mode operasi *dead end*. Untuk sistem BHF, tangki berpengaduk berfungsi sebagai tempat substrat dan tidak ada retentat yang dikembalikan ke tangki. Amobilisasi enzim dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi larutan enzim dan waktu amobilisasi. Untuk setiap tempuhan, 90 ml larutan penisilin asilase dialirkan dari bagian dalam menuju bagian luar *hollow fiber*. Kinerja tahap amobilisasi ini diukur berdasarkan besarnya unit aktivitas enzim per m<sup>2</sup> membran yang dapat dicapai. Unit aktivitas/m<sup>2</sup> yang tinggi sangat penting untuk memperoleh konversi yang tinggi.



Gambar 1. Skematik Bioreaktor-Membran Secara Kontinu

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

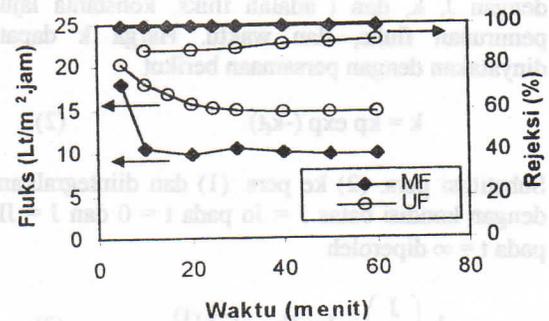
**Kinerja Membran**

Jika menggunakan membran sebagai unit pemisahan enzim dari produk reaksi enzimatik, *molecular weight cut-off* (MWCO) dari membran dan ukuran enzim harus sesuai sehingga enzim yang lolos sesedikit mungkin sementara fluks harus maksimal. Percobaan yang dilakukan mula-mula difokuskan untuk mendapatkan karakteristik fluks dan rejeksi membran mikrofiltrasi dan ultrafiltrasi terhadap enzim penisilin asilase. Dinamika fluks permeat dan rejeksi enzim dengan membran mikrofiltrasi disajikan pada Gambar 2. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa meskipun ukuran pori-pori membran mikrofiltrasi (0,2 μm) jauh lebih besar daripada ukuran penisilin asilase tetapi rejeksi yang diberikan sekitar 90 %. Gambar 2 juga memperlihatkan fluks permeat berkisar 10 LMH (liter/m<sup>2</sup>.jam). Rejeksi yang tinggi dan fluks yang rendah dengan proses mikrofiltrasi disebabkan oleh deposisi pada permukaan membran [6] dan *pore blocking* [7]. Hal ini diperkuat dengan adanya interaksi antara penisilin asilase dan membran. Protein merupakan material adsorptif yang sangat kuat dalam pembentukan *fouling* [8]. Sebagaimana ditegaskan oleh Cheryan [9], interaksi tersebut dapat menghasilkan lapisan membran sekunder yang menyebabkan terbentuknya *fouling*. Dari fenomena di atas, struktur pori *reverse asymmetric* sangat menarik untuk dimanfaatkan sebagai sarana amobilisasi enzim.

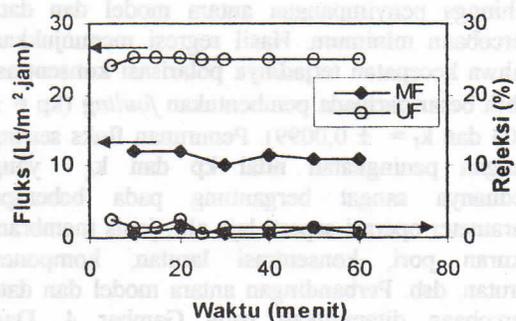
Deposisi *foulant* pada permukaan dapat diperlambat dengan laju aliran silang yang lebih tinggi seperti yang dikemukakan oleh Schmidt dkk. [6]. Dengan ultrafiltrasi diperoleh rejeksi terhadap penisilin asilase hampir 100 % dan fluks stabil lebih tinggi daripada mikrofiltrasi seperti terlihat pada Gambar 2. Perlu ditekankan bahwa fluks yang dapat dicapai dengan membran mikrofiltrasi dan ultrafiltrasi komersial masih bisa ditingkatkan dengan menggunakan desain geometri dan mode operasi yang tepat seperti laju aliran silang yang tinggi.

Hasil pengujian rejeksi terhadap 6-APA disajikan pada Gambar 3. Menurut Gambar 3 membran mikrofiltrasi dan ultrafiltrasi yang digunakan selama 60 menit operasi tidak memberikan rejeksi terhadap 6-APA dan relatif stabil. Molekul 6-APA yang ukurannya sangat kecil dibandingkan dengan ukuran pori-pori membran dan tidak teradsorpsi pada membran, memungkinkan molekul 6-APA melewati pori-pori membran dengan mudah. Dengan kata lain,

tahanan secara fisik dan kimia membran terhadap molekul 6-APA sangat kecil. Parameter terpenting yang mempengaruhi kinerja membran mikrofiltrasi adalah ukuran partikel, struktur pori-pori membran [10], dan sifat campuran terhadap material membran. Semakin kecil ukuran partikel dibandingkan dengan ukuran pori maka tahanan fisik membran terhadap partikel tersebut semakin kecil.



Gb 2. Dinamika fluks dan rejeksi penisilin asilase



Gb 3. Dinamika fluks dan rejeksi 6-APA

Pada umumnya penurunan fluks selama proses ultrafiltrasi terjadi secara eksponensial. Penurunan fluks seperti diungkapkan oleh von Meien dan Nobrega [11] disebabkan oleh adanya tahanan membran dan tahanan pada permukaan membran (*boundary layer resistance*). Sementara Wu dkk. (dalam 12) mengatakan bahwa tahanan permukaan membran diakibatkan adanya *fouling* dan polarisasi konsentrasi dimana tahanan karena *fouling* terus meningkat selama proses berlangsung. Fluks minimum dalam proses ultrafiltrasi disebut dengan fluks kritis dimana pada kondisi ini kecepatan akumulasi protein pada permukaan membran diimbangi dengan difusi balik ke arah fasa ruah umpan [13]. Informasi fluks kritis sangat penting untuk perancangan dan pengoperasian unit ultrafiltrasi.

Untuk mendapatkan gambaran tentang distribusi tahanan yang disebabkan oleh *fouling* dan polarisasi konsentrasi maka diperlukan suatu model untuk analisis seperti dikemukakan oleh Howell dan Turner [11].

$$\frac{dJ}{dt} = -kJ \quad (1)$$

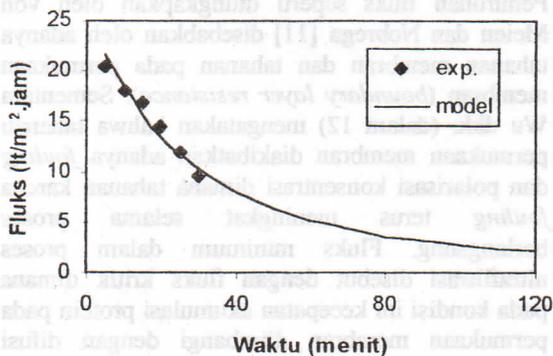
dengan J, k, dan t adalah fluks, konstanta laju penurunan fluks, dan waktu. Harga k dapat dinyatakan dengan persamaan berikut

$$k = k_p \exp(-k_f t) \quad (2)$$

Substitusi pers. (2) ke pers. (1) dan diintegrasikan dengan kondisi batas  $J = J_0$  pada  $t = 0$  dan  $J = J_1$  pada  $t = \infty$  diperoleh

$$\ln\left(\frac{J}{J_1}\right) = k_p/k_f \cdot e^{(-k_f t)} \quad (3)$$

Harga  $k_p$ ,  $k_f$ , dan  $J_1$  (fluks kritik) diregresi sehingga penyimpangan antara model dan data percobaan minimum. Hasil regresi menunjukkan bahwa kecepatan terjadinya polarisasi konsentrasi lebih besar daripada pembentukan *fouling* ( $k_p = \pm 0,03$  dan  $k_f = \pm 0,0099$ ). Penurunan fluks seiring dengan peningkatan nilai  $k_p$  dan  $k_f$  yang keduanya sangat bergantung pada beberapa parameter operasi seperti laju alir, jenis membran, ukuran pori, konsentrasi larutan, komponen larutan, dsb. Perbandingan antara model dan data percobaan ditampilkan pada Gambar 4. Dari gambar tersebut terlihat bahwa model yang digunakan memberikan hasil yang memuaskan dengan deviasi rata-rata mutlak sebesar 6 %.

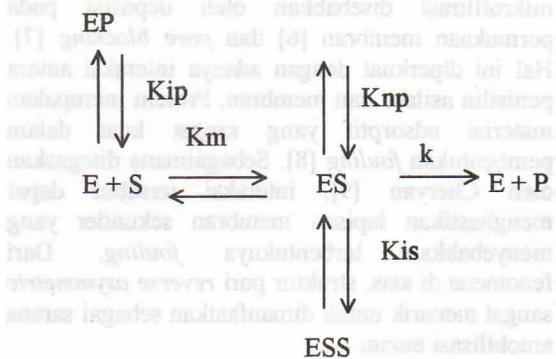


Gb 4. Perbandingan antara model dan data percobaan (kons. P-G = 5 mg/ml, Q = 493,7 ml/mnt)

### Sistem Batch

Biokonversi enzimatik penisilin G menjadi 6-APA dengan penisilin asilase mula-mula dilakukan dalam sistem *batch* pada temperatur 50 °C. Tahap ini dimaksudkan untuk mendapatkan gambaran pengaruh beberapa parameter operasi seperti rasio konsentrasi enzim terhadap konsentrasi substrat.

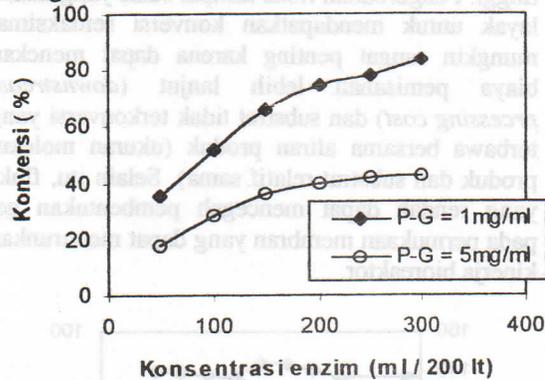
Pengaluran pengaruh konsentrasi penisilin asilase dan penisilin G terhadap konversi ditampilkan pada Gambar 5. Percobaan dilangsungkan pada temperatur 50 °C dan pH 7,6. Gambar 5 menunjukkan bahwa peningkatan rasio konsentrasi enzim terhadap konsentrasi substrat akan meningkatkan konversi. Seperti terlihat pada tersebut, konsentrasi substrat 1 mg/ml memberikan tingkat konversi 2 kali lebih besar daripada konsentrasi substrat 5 mg/ml. Pengaruh rasio konsentrasi enzim terhadap konsentrasi substrat dapat dijelaskan dengan skema berikut [14].



Pada skema tersebut E, S, P adalah enzim bebas, substrat, produk, dan ES, EP, ESS, dan ESP adalah kompleks enzim-substrat, enzim-produk, dan Kip, Knp, Km, dan Kis adalah konstanta kesetimbangan disosiasi untuk masing-masing proses dan k adalah konstanta kecepatan reaksi.

Seperti terlihat pada skema di atas, jika rasio antara enzim (E) dan substrat (S) terlalu besar maka sebagian enzim tidak membentuk kompleks (ES) dengan substrat sehingga tidak mempunyai efek terhadap kinerja sistem. Kondisi yang demikian dapat menjadikan proses tidak ekonomis. Sebaliknya, rasio enzim dan substrat yang terlalu rendah dapat juga menjadikan proses tidak ekonomis. Deesle dan Cheryan [4] membuktikan bahwa peningkatan konsentrasi substrat pada konsentrasi enzim yang sama akan menurunkan tingkat konversi. Substrat yang berlebih dapat mengakibatkan inhibisi substrat (terbentuknya ESS) sehingga aktivitas enzim menurun atau

sebagian substrat tidak membentuk kompleks (ES) dengan enzim.



Gb 5. Pengaruh konsentrasi enzim dan substrat terhadap konversi Sistem Bioreaktor-Membran

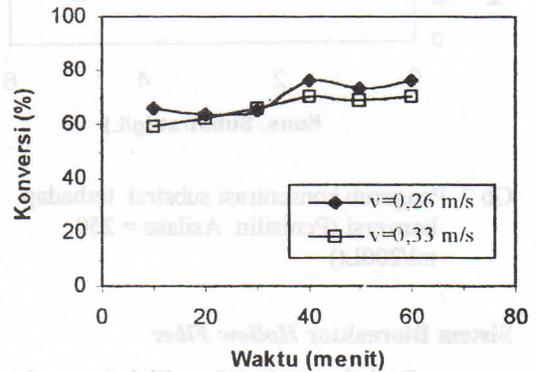
Percobaan secara kontinu dengan sistem bioreaktor-membran mengacu pada kondisi operasi yang diperoleh dari sistem *batch*. Sistem bioreaktor-membran yang digunakan adalah CSTR dengan membran mikrofiltrasi dan ultrafiltrasi berfungsi sebagai unit pemisahan enzim penisilin asilase dari aliran produk. Tahap ini dimaksudkan untuk mendapatkan gambaran pengaruh beberapa parameter operasi seperti laju aliran silang, konsentrasi substrat, dan fluks terhadap konversi.

Pengaruh Laju Alir terhadap Konversi

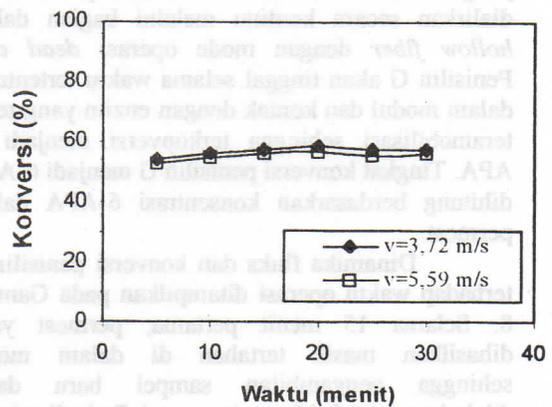
Untuk proses mikrofiltrasi, pengaluran dinamika konversi pada laju aliran silang 0,33 dan 0,26 m/s di tampilkan pada Gambar 6a. Secara umum diperoleh bahwa konversi meningkat tajam pada menit-menit awal yang tidak teramati. Pengambilan data baru dapat dilakukan mulai menit ke-10. Pada percobaan ini, kestabilan konversi baru tercapai setelah beroperasi selama 20 - 30 menit. Setelah keadaan tunak tercapai, kedua laju alir di atas memberikan tingkat konversi yang relatif sama. Gambar 6a juga menunjukkan bahwa pada laju aliran silang tersebut di atas, konversi yang diperoleh relatif sama. Dengan perbedaan laju aliran silang yang relatif kecil maka polarisasi konsentrasi yang terjadi tidak signifikan. Tingkat konversi yang dapat dicapai dengan sistem bioreaktor-membran (35%) sedikit lebih rendah daripada sistem *batch* (42%) pada konsentrasi substrat 5 mg/ml, konsentrasi enzim 250 ml/200 ml, pH 7,6 dan temperatur 50 °C. Perlu diperhatikan bahwa enzim dapat terperangkap pada pori-pori membran dan tidak dapat diatasi dengan laju aliran silang yang lebih tinggi. Karena mode operasinya *cross flow* maka pembentukan kompleks antara enzim yang teramobilisasi pada

membran dikendalikan oleh difusi substrat menuju enzim.

Fenomena yang serupa juga terjadi untuk proses ultrafiltrasi. Pengaluran dinamika konversi pada laju aliran 5,59 dan 3,72 m/s ditampilkan pada Gambar 6b menunjukkan bahwa peningkatan laju alir sampai 5,6 m/s masih memberikan konversi yang stabil minimal selama 30 menit. Hal ini berarti aktivitas enzim tetap stabil (tidak terdenaturasi).



(a) Mikrofiltrasi



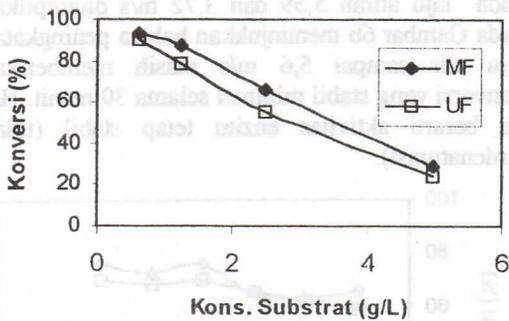
(b) Ultrafiltrasi

Gb 6. Pengaruh laju alir terhadap konversi

Pengaruh Konsentrasi Substrat terhadap Konversi.

Konsentrasi substrat divariasikan dari 0,625 mg/ml sampai 5 mg/ml. Pengaluran konversi penisilin G terhadap waktu untuk berbagai konsentrasi umpan ditampilkan pada Gambar 7. Hasil yang diperoleh sama dengan sistem *batch* bahwa semakin rendah konsentrasi substrat konversi semakin tinggi. Bahkan, pada konsentrasi substrat 0,625 mg/ml konversi bisa mencapai lebih dari 99%. Konversi yang tinggi memang sangat penting karena proses pemisahan selanjutnya akan jauh lebih mudah. Namun di sisi lain, konsentrasi

umpan yang terlalu rendah juga akan meningkatkan biaya untuk pemisahan produk.



Gb 7. Pengaruh konsentrasi substrat terhadap konversi (Penisilin Asilase = 250 ml/200Lt)

**Sistem Bioreaktor Hollow Fiber**

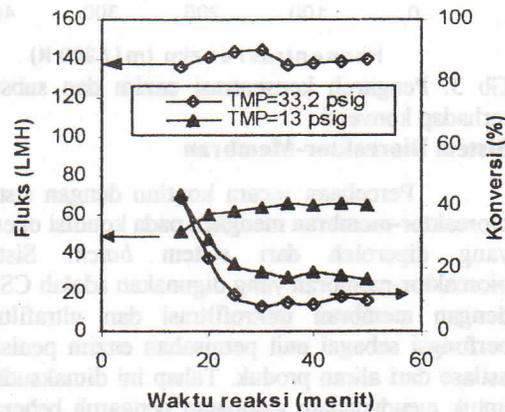
Reaksi enzimatik dilakukan dengan mengalirkan larutan penisilin G melalui membran yang telah diamobilisasi. Larutan penisilin G dialirkan secara kontinu melalui bagian dalam hollow fiber dengan mode operasi dead end. Penisilin G akan tinggal selama waktu tertentu di dalam modul dan kontak dengan enzim yang telah teramobilisasi sehingga terkonversi menjadi 6-APA. Tingkat konversi penisilin G menjadi 6-APA dihitung berdasarkan konsentrasi 6-APA dalam permeat.

Dinamika fluks dan konversi penisilin G terhadap waktu operasi ditampilkan pada Gambar 8. Selama 15 menit pertama, permeat yang dihasilkan masih tertahan di dalam modul sehingga pengambilan sampel baru dapat dilakukan setelah 15 menit operasi. Pada Gambar 8 dapat dilihat bahwa fluks relatif stabil sedangkan konversi cenderung menurun kemudian stabil sekitar 20 %. Fluks yang relatif stabil pada nilai yang tinggi menunjukkan bahwa tidak ada pemampatan protein (enzim) sehingga terhindar dari terjadinya pembentukan gel.

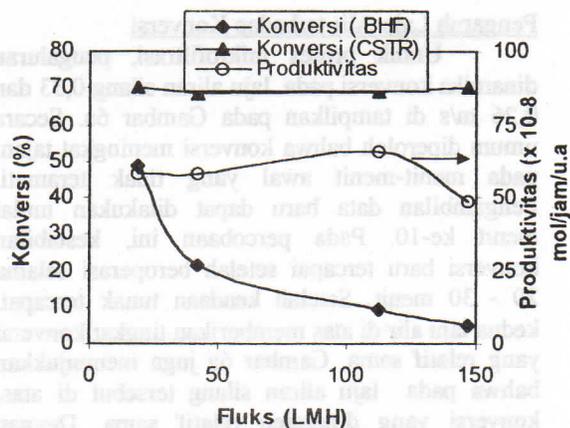
Pengaruh fluks terhadap konversi dan produktivitas untuk konsentrasi penisilin G 2,5 g/l ditampilkan pada Gambar 9. Gambar tersebut memperlihatkan bahwa penurunan fluks ternyata meningkatkan konversi secara eksponensial.

Fenomena di atas sangat berbeda dengan sistem CSTR-membran dimana konversi stabil terhadap fluks. Pada gambar tersebut juga terlihat bahwa pengaruh fluks terhadap produktivitas tidak signifikan. Fluks yang rendah akan memberikan

waktu kontak antara substrat dan enzim yang tinggi. Pengorbanan fluks sampai batas yang masih layak untuk mendapatkan konversi semaksimal mungkin sangat penting karena dapat menekan biaya pemisahan lebih lanjut (downstream processing cost) dan substrat tidak terkonversi yang terbawa bersama aliran produk (ukuran molekul produk dan substrat relatif sama). Selain itu, fluks yang rendah dapat mencegah pembentukan gel pada permukaan membran yang dapat menurunkan kinerja bioreaktor.



Gb.8. Dinamika fluks dan konversi untuk konsentrasi penisilin G 2,5 g/l



Gb 9. Pengaruh fluks terhadap konversi ( Penisilin G = 2,5 g/Lt )

**KESIMPULAN**

Percobaan tentang reaksi enzimatik dalam sistem bioreaktor-membran dilakukan dengan menggunakan membran mikrofiltrasi (hollow fiber) polieter sulfon dengan ukuran pori 0,2 µm, tebal 0,2 mm, diameter dalam 1,5 mm, dan panjang 10 cm dan membran ultrafiltrasi (flat sheet) dengan MWCO 30.000 gram/mol dan luas 100 cm<sup>2</sup>. Hidrolisis penisilin G menjadi 6-APA dan asam penilasetat dengan penisilin asilase

digunakan sebagai model sistem. Suatu model empirik juga dikembangkan untuk menggambarkan dinamika fluks permeat membran ultrafiltrasi.

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa membran mikrofiltrasi yang digunakan memberikan rejeksi yang cukup tinggi dan fluks yang cukup rendah sebagai akibat dari adanya penyumbatan pori, akan tetapi fluks relatif lebih stabil (15 LMH) dan rejeksi jauh lebih besar (99,2%) diperoleh dengan membran ultrafiltrasi. Rejeksi biokatalis yang lebih tinggi dari sistem kontinu terutama dengan membran ultrafiltrasi mempunyai arti yang sangat penting terhadap kinerja sistem keseluruhan. Lebih lanjut, konversi yang diperoleh dengan sistem bioreaktor-membran yang digunakan berkisar antara 22% - 99%, akan tetapi, umumnya lebih rendah daripada sistem *batch*.

Untuk sistem bioreaktor hollow fiber, peningkatan konversi dapat dilakukan dengan mengorbankan fluks sampai batas yang masih layak. Konversi yang tinggi sangat penting untuk menekan biaya pemisahan lebih lanjut (*downstream processing cost*) dan jumlah substrat tidak terkonversi yang terbawa bersama aliran produk.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana dengan dana Riset Unggulan Terpadu (RUT) IV. Penulis berterima kasih kepada Saudara Budiraharjo dan Soelistono, X-Flow, dan DDSS yang telah banyak membantu dalam penelitian ini. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Proses Hilir PPAU Bioteknologi ITB.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Butterworth, T.A., Wang, D.I.C., dan Sinskey, A.J., 1970, *Application of Ultrafiltration for Enzyme Retention During Continuous Enzymatic Reaction*, *Biotech and Bioeng.*, 12
- [2]. Williams, T.E., Catapano, G., Klein, E., dan Ward, R.A., 1989, *Reduction of Product Inhibition by Use of an Enzyme Membrane Reactor in the Processing of Natural Substrats*, *AIChE Symposium Series*, 85
- [3]. Suga, K-I, Sorai, T., dan Shioya, S., 1990, *Hydrolysis of Penicillin by Combination of Immobilized Penicillin Acylase and Electrodialysis*
- [4]. Deeslie dan Cheryan, M., 1981, *A CSTR Hollow Fiber System for Continuous Hydrolysis of Proteins. Performance and Kinetics*, *Biotech and Bioeng.*, 23
- [5]. Deeslie dan Cheryan, M., 1982, *A CSTR Hollow Fiber System for Continuous Hydrolysis of Proteins. Factors Affecting Long Term Stability of the Reaction*, *Biotech and Bioeng.*, 24
- [6]. Schmitz, P., Houi, D., dan Wandelt, B., 1992, *Hydrodynamics Aspects of Crossflow Microfiltration. Analysis of Particle Deposition at the Membrane Surface*, *J. Membrane Science*, 71
- [7]. Wenten, I G., 1995, *Mechanisms and Control of Fouling in Crossflow Microfiltration*, *Filtration and Separation*
- [8]. Bowen, R., 1993, *Understanding Flux Patterns in Membrane Processing of Protein Solutions and Suspensions*, *Tibtech*, 11
- [9]. Cheryan, M., *Ultrafiltration Handbook*, 1986, 1<sup>st</sup> ed., Technomic Publishing Co., Lanchester, Pennsylvania
- [10]. Tarleton, E.S. dan Wakeman, R.J., 1993, *Understanding Flux Decline in Crossflow Microfiltration: Effect of Particle and Pore Size*, *Trans IchemE*, 71
- [11]. vonMeien, O.F. dan Nobrega, R., 1994, *Ultrafiltration Model for Partial Solute Rejection in the Limiting Flux Region*, *J. Membrane Science*, 95
- [12]. Howell, D. dan Turner, N., 1991, *A New Method for Modelling the Time Dependence of Permeation Flux in Ultrafiltration*, *TransIChem*, 69
- [13]. Wenten, I G. dan Adityawarman, D., 1998, *Kajian Awal Transmisi Protein Dalam Membran Mikrofiltrasi*, *Prosiding Seminar Teknik Kimia Soehadi Reksowardojo, ITB, Bandung*
- [14]. Shao, X, Feng, Y., Hu, S., dan Govind, R., 1989, *Pectin Degradation in A Spiral Membrane Reactor*, *AIChE Symposium Series*, 85