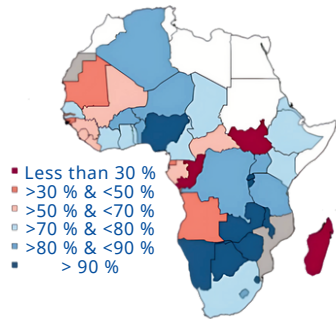


## 01. Inleiding

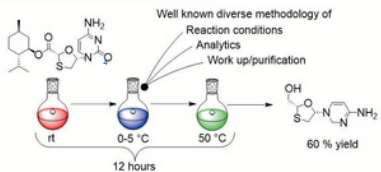
- Hoë aanvraag na antiretrovirale terapie (ARVs) in Sub-Sahara Afrika.
- Aktiewe farmaseutiese bestanddele (APIs) beslaan ~80% van ARV-koste.
- Suid-Afrika voer 100% van APIs in met 'n jaarlikse totale waarde van ~\$800 miljoen.
- Plaaslike produksie van APIs kan:
  - voorraadvoorsieningskettings versterk;
  - koste verminder;
  - die bekendstelling van nuwe behandelings bespoedig;
  - HIV-programme uitbrei.



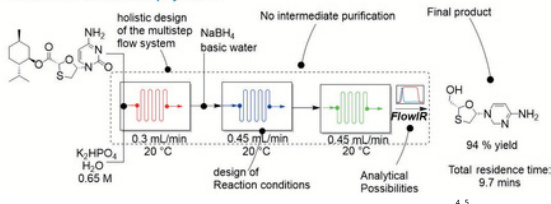
Figuur 1: Persentasie mense in Afrika op ARVs, 2021

- Bondelchemie / "batch"-chemie is die standaardmetode van medikasiesintese, maar deurlopende vloeisintese, soos vir lamivudine, is 'n lewensvatbare alternatief (Fig. 2).

### a. Classical multistep batch synthesis



### b. Continuous flow multistep synthesis



Figuur 2: Vergelyking tussen bondelsintese / "batch"-sintese en kontinue API-vloeisintese

## 02. Doel

In hierdie projek poog ons om kontinue vloeisintese te benut om koste-effektiewe, omgewingsvriendeliker prosesse vir die vervaardiging van geselekteerde ARVs relevant tot Suid-Afrika te ontwikkel.

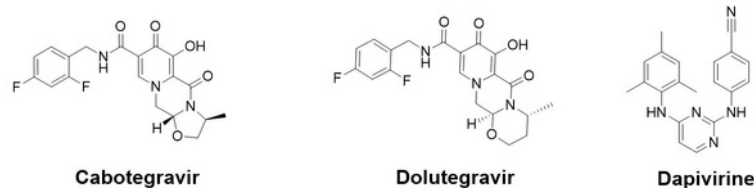
## 03. Metodologie

- Bondelsintese / "batch"-sintese van die ARV-medikasie hieronder (Fig. 3).
- LC-MS en NMR is vir die karakterisering van intermediêre en finale medikasie aangewend.
- Ter wille van groter doeltreffendheid en skaalbaarheid is die bondel in kontinue vloei omgeskakel.
- Die Synthetron Reactor (Fig. 4) is weens onderstaande unieke voordele verkies:

- kompakte grootte,
- veelsydigheid in reaksie-omstandighede,
- kostebesparing weens hoër konsentrasies,
- die innoverende draaiskyf wat vermenging bevorder.



Figuur 4: Synthetron kontinue vloei reaktor



Figuur 3: API-strukture van die ARV-middels onder ontwikkeling in kontinue vloei

## 04. Bespreking

### Sintetiese Roete-aanpassings:

- 'n koste-effektiewe algemene tussentydse middel vir cabotegravir en dolutegravir is vervaardig deur duur reagente te verwyder.
- 'n nuwe sintetiese roete vir al drie APIs deur middel van bondelchemie is gevalideer.

### Optimalisering van Vloeicheemie het:

- cabotegravir/dolutegravir vloeisintese verbeter, sodat 100% omskakeling tot sleutel-intermediêre middele bereik is.
- 'n omgewingsvriendeliker, meer koste-effektiewe metode tot stand gebring.
- verhoogde deurvloei bewerkstellig.

### Goederekestemodell:

- Het 'n intydse moniteringsmodel vir vervaardigingskoste is ontwikkel, met gevolglike verbeterde finansiële bestuur.

## 05. Gevolgtrekking

### ARV API kontinue vloeisintese voorsien:

- verhoogde effektiwiteit,
- skaalbaarheid, en
- kosteverlaging.

### Plaaslike API-vervaardiging is noodsaaklik vir:

- die volhoubaarheid van die voorraadketting, en
- Vermindering van invoerafhanklikheid.

### Hierdie benadering is noodsaaklik vir voldoening aan Afrika se ARV-aanvraag, en die uitbreiding van toegang tot HIV-behandeling.

### Die volgende fase van hierdie projek behels:

- finalisering van vloei optimalisering, en
- die oordrag van hierdie tegnologie aan CPT Pharma vir bewys-van-konseptoetsing teen kg-skaal.

## 06. Verwante literatuur

1. Fact sheet 2024 - Latest global and regional HIV statistics on the status of the AIDS epidemic, UNAIDS 2024
2. The Department of Trade, Industry and Competition (DTIC) Annual Report 2022/23
3. Thomas R. et al., Lancet Glob Health, Volume 9, Issue 5, 2021
4. Mandala, D. et al., Organic & Biomolecular Chemistry, Volume 15, Issue 16, 2017
5. Ramshaw C. et al., US Patents 7,125,527, 2006
6. Holl R.A. et al., US Patents 7,534,404, 2009

## 07. Erkennings



'Hierdie program is moontlik gemaak deur die ruimhartige ondersteuning vanuit Amerika deur die U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) en die U.S. Agency for International Development (USAID). Die inhoud vervaar in hierdie aanbidding is dié van die aanbieder, en reflekteer nie noodwendig die opinie van die President's Emergency Plan for AIDS Relief van die VSA, die Agency for International Development van die V.S.A. of die VSA-regering nie.'