

FLEXmag

Avril
2014

N°07

Le magazine du groupe Technoflex

Focus

Le laboratoire interne

Les molécules sensibles
ont trouvé leurs poches

La promesse
des biothérapies

TECHNOFLEX

Vous l'avez vu au fil des précédents numéros de Flexmag : la sécurité pour le patient final, et par conséquent la qualité des packagings que nous proposons, sont au cœur de nos préoccupations à chaque étape de conception et de fabrication. Dans cette approche de "Qualité Globale", le laboratoire d'analyses de Technoflex joue un rôle déterminant : ce sont ainsi plus de 10 000 analyses qui sont effectuées chaque année par Coralie, Florence et Émilie ! Du contrôle de conformité des matières premières, à l'analyse de l'air et aux vérifications en cours de process, toutes les étapes sont ainsi passées au crible de leur surveillance, comme nous vous le présentons dans notre "Focus".

Ce souci de performance se retrouve dans le travail de notre équipe R&D, dont les développements (poche "papiillon", port bateau...) permettent de répondre aux besoins spécifiques pour des produits plus complexes tels que les dérivés sanguins. Ceux-ci nécessitent en effet de pouvoir être remplis en conditions aseptiques, du fait de leur nature thermolabile qui interdit la stérilisation par autoclavage. Un champ tout trouvé pour le développement de solutions innovantes dont Technoflex s'est fait le spécialiste, et que nous appliquons également à de nouvelles approches dans le domaine des biothérapies.

Enfin, si notre activité quotidienne vise à apporter notre contribution au secteur de la Santé, elle peut s'ouvrir aussi parfois à des projets inattendus : fruit d'une rencontre improbable entre l'industrie et l'art conceptuel, nous vous invitons à découvrir la "sculpture vivante" réalisée par Pascale Peyret en utilisant des poches Technoflex. Elle démontre que le rêve et la poésie peuvent se nicher même dans des poches pour produits pharmaceutiques ! Et sa démarche, alliant dimension artistique et préoccupation sociale, reflète des valeurs qui rejoignent celles de Technoflex. Je ne peux que vous inviter à aller découvrir son "Anamorphose" en ligne.



Bonne lecture !

Olivier Chesnoy
Président du Directoire

FLEXmag un monde d'échanges :

2 - Éditorial

3 - Brèves - Agenda

4 - Focus

Le laboratoire interne de Technoflex : une éthique au quotidien

6 - Business

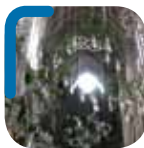
Les molécules sensibles ont trouvé leurs poches

7 - Perspectives

La promesse des biothérapies

8 - Profils

"Anamorphose", pour l'amour de l'homme



*Photo de couverture :
Émilie Cazaux, technicienne de laboratoire*

FLEXmag

Le magazine du groupe Technoflex
Zone Artisanale de Bassilour
64210 BIDART - France

Site internet : www.technoflex.net
E-mail : flexmag@technoflex.net

Directeur de la publication : Olivier Chesnoy
Rédacteur en chef : Sylvie Ponlot

Focus : Avec l'aimable participation de Coralie, Émilie et Florence.

Impression : Varela + 34 943 45 89 25

Crédit photos : Anan Kaewkhammul, Dawna Moore, Molekuul, Foxtermer2005, Alexander Raths, Sylvie Ponlot

Conception, réalisation :
GENEIS + 33 (0)1 47 51 80 07

Traduction : Hancock Hutton
Numéro 07 – avril 2014

Flexmag est imprimé
sur papier certifié FSC® Mix



EMA : nouvelles molécules autorisées

En 2013, l'EMA (European Medicines Agency) a autorisé 38 médicaments contenant des substances actives jamais utilisées auparavant. À noter également que deux nouveaux médicaments de thérapie innovante ont été recommandés pour approbation en 2013. Issus de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire, ils offrent de nouvelles opportunités pour les traitements des maladies et des blessures. Dans un même temps, le nombre de recommandations pour l'approbation à la commercialisation de médicaments destinés aux maladies rares est en augmentation constante (11 en 2013 contre 8 et 4 les années précédentes). L'année 2013 a également vu les deux premiers avis positifs pour les autorisations de commercialisation d'anticorps monoclonaux biosimilaires. Outre-Atlantique, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé 27 nouveaux produits, dont 9 pour le traitement de maladies rares.

Encadrement des biosimilaires au Brésil:

Dans un récent communiqué, l'Agence Nationale de Surveillance Sanitaire brésilienne (ANSIVA*) annonce qu'avant la fin de l'année, les laboratoires auront l'obligation de soumettre les médicaments dits "similaires" aux mêmes tests de bioéquivalence que les génériques afin de garantir leur qualité.

* Flexmag 03 - Page 7

Nouvelle collaboration entre l'EMA et la FDA:

Les deux organismes réglementaires ont décidé de lancer une initiative conjointe pour partager des informations sur les inspections des études de bioéquivalence des médicaments génériques. Une phase pilote de 18 mois permettra d'effectuer des inspections communes pour les demandes d'approbation soumises aux deux organismes. Une précédente collaboration entre l'EMA et la FDA concernant les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) avait déjà été menée avec succès en 2009.

Agenda

2^e trimestre
2014



Du 31 mai
au 05 juin
2014


**ISBT - Séoul,
Corée du Sud**

**Stand
605**

Du 10 au
12 juin
2014


**New York
USA**

**Stand
3544**

Le laboratoire interne de Technoflex : une éthique au quotidien

Sylvie Ponlot

L'industrie pharmaceutique a une exigence fondamentale : fournir des médicaments de qualité pour garantir la sécurité des patients. Répondre à ce besoin exige une qualité irréprochable des produits, et en particulier une totale maîtrise de la contamination particulaire¹ et bactérienne. Chez Technoflex, c'est une priorité. Contrôles des matières premières, de l'environnement et des produits, telles sont les missions du laboratoire interne d'analyses physico-chimiques et microbiologiques.

C'est un processus de contrôle immuable qui n'accepte aucune exception. Les matières premières, réceptionnées sous forme de granulés, films, tubes ou gaines, sont l'objet de toutes les attentions. Une première vérification se fait par comparaison des lots reçus avec un lot de référence. Seuls les résultats de l'analyse par spectrophotomètre et de l'ana-

lyse calorimétrique différentielle par DSC (Differential Scanning Calorimetry) établissent la conformité des matériaux. Libérés, ils intègrent alors la fabrication. Au cours de l'analyse calorimétrique différentielle, les températures de fusion et de cristallisation des polymères sont évaluées avec précision. Ces résultats seront utiles pour optimiser les paramètres de soudure des poches et représentent également un atout non négligeable pour les développements de la R&D (nouveaux projets, nouvelles formulations).

Personnel, outils et procédés de fabrication pourraient contaminer les produits. La vérification régulière de l'environnement s'avère donc essentielle et obligatoire pour éviter toute contamination, qu'elle soit particulaire ou bactérienne. Objets de contrôles récurrents, l'air et les surfaces de travail, notamment les zones critiques, font l'objet d'attentions particulières en raison de leur proximité avec les produits fabriqués.

Prélevés en début, milieu et fin de cycle de fabrication – et après un strict contrôle environnemental –, les connecteurs et les poches subissent des examens pour garantir leur pureté et leur intégrité. Premier suspect : les particules non visibles. Elles représentent un risque majeur pour la sécurité des patients, leur présence pouvant entraîner des chocs anaphylactiques. Le laboratoire utilise un compteur de particules par blocage de la lumière qui calcule leur nombre, mais aussi leur dimension, conformément à la pharmacopée européenne 2.9.19. Autres coupables potentiels, les endotoxines bactériennes, substances pyrogènes qui ont la particularité de résister à une stérilisation terminale. Pour vérifier que les produits fabriqués en sont exempts, le laboratoire utilise un réactif de LAL (Lysat d'Amébocyte de Limule – voir encadré). Cette

Lysat d'Amébocyte de Limule

Morphologiquement, la limule n'a pas évolué depuis 500 millions d'années. Sa particularité est d'être dépourvue de système immunitaire. Pour pallier ce manque, les cellules de la limule produisent une protéine qui transforme l'hémolymphe (équivalent du sang) en gel. Celle-ci bloque tout simplement les infections bactériennes. Depuis les années 70, l'hémolymphe de limule est utilisée

pour produire un réactif appelé Lysat d'Amébocyte de Limule. Il a la propriété de coaguler instantanément lorsqu'il entre en contact avec des agents pathogènes.



Analyse de la biocharge

méthode alternative, rapide et fiable, est agréée par la FDA. Faite en routine sur l'ensemble de la production, elle conditionne toute validation. En effet, chaque changement de matière première, d'environnement, ou l'arrivée d'une nouvelle machine impacte l'ensemble du processus. Dernière traque, l'analyse de la charge microbienne ou "bioburden". On sait que la stérilisation terminale seule d'un médicament n'apporte pas forcément la garantie que le produit soit totalement stérile. Son efficacité

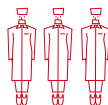
dépend de la charge initiale en micro organismes sur l'emballage primaire. Pour en déterminer le nombre et la nature, les essais de biocharge sont impératifs. Entièrement réalisée sous hotte à flux laminaire de classe A (ISO 5), cette surveillance assure l'efficacité de la future stérilisation terminale. Avec plus de 10 000 analyses annuelles, l'expertise du laboratoire d'analyses physico-chimiques n'est plus à démontrer. Son intégration a non seulement accru la connaissance des matières premières et des procédés de fabrication, mais a également entraîné une meilleure réactivité face à une éventuelle contamination, comme la mise en place rapide d'investigations. L'ensemble de ces contrôles permet à Technoflex de garantir la pureté et l'intégrité de sa production.



Le laboratoire en quelques chiffres:

• Effectif:

3 personnes



• Plus de

10 000 analyses annuelles



• **12 contrôles**

- DSC
- IR
- UV
- Particules non visibles
- Bioburden
- Identification des micro-organismes
- LAL
- Mesure du pH
- Métaux lourds
- Résidus de calcination
- Recherche des substances réductrices
- Résidus non volatils



¹Flexmag 03 - Page 4 & 5
La contamination particulaire

Analyse de la biocharge
Bain à ultrason

Les molécules sensibles ont trouvé leurs poches

Sylvie Ponlot

Les produits dérivés du sang comme l'albumine ou les immunoglobulines, molécules sensibles et indispensables dans le traitement de plus de 70 pathologies, ne supportent pas la chaleur. Par ailleurs, leur poids moléculaire élevé n'autorise pas une administration orale. Les voies injectables sont donc privilégiées. Un remplissage aseptique du produit est alors impératif. Il implique une stérilisation séparée de l'emballage primaire.

Avec l'augmentation des produits biologiques, Technoflex a développé une gamme standard de poches stériles en polypropylène Inerta® réunissant les récentes innovations de la R&D. Munies d'un ou deux tubes, ces poches sont spécialement dédiées au remplissage aseptique. Leur design "Papillon"¹ réduit les plis formés pendant le remplissage et facilite l'écoulement de la solution. Des "ports bateau"² directement soudés au corps de poche remplacent les tubes standards. Ils garantissent l'étanchéité tout en évitant les risques de déchirement lors de l'ouverture du suremballage. Un twist off est soudé à la partie tubulaire du premier port bateau, et le second est clos par une soudure. Ce dispositif maintient la poche étanche aux micro-organismes après irradiation. Pour simplifier la traçabilité des produits

fabriqués, une zone spécifique située sur la partie supérieure de la poche

facilite un marquage au laser. Enfin, le volume des poches (de 50 à 500 ml) permet l'injection de gaz (azote ou argon) pour les produits

sensibles à l'oxygène comme les immunoglobulines ou l'albumine.

L'emballage primaire doit garantir la stabilité et l'intégrité du médicament. Pour répondre aux exigences de ces molécules complexes et sensibles, les poches sont stérilisées par irradiation Beta, puis conditionnées dans un double emballage conformément à la norme ISO 11607. Cette précaution maintient l'état de stérilité des poches jusqu'à leur point d'utilisation en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) ISO 5. N'oublions pas que si la ZAC ISO 5 ne rend rien stérile, elle permet aux produits et matériels de le rester!



¹ Flexmag 03 - Page 6

² Flexmag 04 - Page 6 & 7

La promesse des biothérapies

Sylvie Ponlot

Depuis la mise sur le marché de l'insuline — premier biomédicament — dans les années 80, l'industrie biopharmaceutique a parcouru un long chemin. Les biomédicaments ont fait avancer la prévention de maladies graves, améliorant la vie de nombreux patients. Nouvelles voies thérapeutiques, ils ouvrent des perspectives sur une médecine de plus en plus personnalisée. Un espoir contre les pathologies graves et parfois mortelles ?

La bioproduction se base sur l'ingénierie du vivant. Les biomédicaments, à l'inverse des médicaments classiques issus de la synthèse chimique, sont en effet produits à partir de cellules vivantes ou de dérivés d'organismes vivants. On parle alors de biosynthèse. Les médicaments biologiques présentent des caractéristiques moléculaires complexes par leur taille, leur conformation spatiale et leur formule chimique. La famille des biomédicaments compte trois principales catégories : les protéines de substitutions qui comblent un déficit du corps humain, les vaccins et les anticorps thérapeutiques. Ces derniers représentent à eux seuls près de la moitié des biomédicaments. En 2013, plus de 168 biomédicaments ont été commercialisés en France dont 9 nouvelles molécules.

Finis les biomédicaments obtenus par extraction d'organes ou de tissus vivants : aujourd'hui, ils sont produits dans un milieu confiné et contrôlé

appelé "bioréacteur". L'enjeu ? Éviter les risques de dispersion pour l'environnement. Grâce aux organismes génétiquement modifiés appelés "cellules usines", on s'affranchit des matières premières biologiques humaines et animales. Un procédé qui permet de produire des biomédicaments sophistiqués à l'échelle industrielle. C'est le cas des vaccins, des protéines...

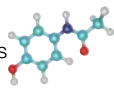
Autre produits biologiques, les dérivés sanguins. Par leur origine humaine, ils sont une source possible de transmission d'agents pathogènes. Mais les progrès réalisés dans les technologies d'extraction et de purification ont accru le niveau de pureté et de qualité de ces produits, leur ouvrant de nouvelles perspectives. Les médicaments dérivés du sang (immunoglobuline, albumine, etc.) répondent à des besoins thérapeutiques importants et leur demande ne cesse de croître.

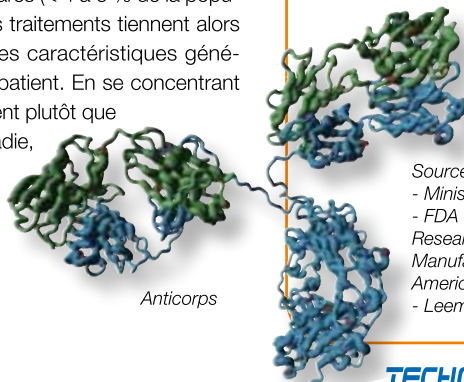
Vers une thérapie "sur mesure"

Les biomédicaments sont particulièrement efficaces dans le cas des maladies rares (< 4 à 6 % de la population). Les traitements tiennent alors compte des caractéristiques génétiques du patient. En se concentrant sur le patient plutôt que sur la maladie,

cette approche thérapeutique représente une nouvelle conception de la médecine et de la santé. Il ne s'agit plus d'observer les effets d'un nouveau traitement sur le malade, mais de trouver un remède pour corriger un dysfonctionnement identifié. Avec plus de 800 molécules en développement en 2013, les biomédicaments sont amenés à occuper une place croissante dans le traitement thérapeutique. Un avenir prometteur !

Quelques chiffres :

- **7000 à 8000** maladies orphelines dont la moitié touche des enfants de moins de 5 ans 
- Un marché de **5.3** milliards d'euros en France en 2013 
- Un marché mondial estimé à près de **500** milliards de dollars en 2020



Anticorps

Sources :
- Ministère de la Santé
- FDA - Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
- Leem - IMS



"Anamorphose", pour l'amour de l'homme!

Rencontre
avec Pascale Peyret,
photographe-plasticienne

Le 10 octobre dernier, l'art contemporain investissait Paris avec la 12^e Nuit Blanche dédiée à l'art et la culture. Dans la nef de l'église Saint-Merry, poches de perfusion, boutures de *Tradescantia*, eau, lumière et chants... C'est "Anamorphose", une sculpture vivante de Pascale Peyret. Originaire de Lyon, Pascale vit et travaille à Paris. Nous l'avons rencontrée dans son atelier du 10^e arrondissement.

Sylvie Ponlot: Pour ceux qui n'ont pas visité l'exposition, pourriez-vous raconter "Anamorphose" ?

Pascale Peyret: L'œuvre était composée de cadres en bois formant des cellules végétales suspendues sous la voûte de l'église. Il a fallu 17 km de fil de nylon pour y accrocher 1100 poches de perfusion remplies d'eau. Éclairées par des diodes électroluminescentes (LED), elles laissaient échapper les boutures de *Tradescantia*. Les poches disposées en spirales ascendantes s'élevaient de 50 cm à 2,50 m, telle une chaîne d'ADN. Il régnait une véritable harmonie entre l'installation et l'église, les cellules végétales et la rosace, les plantes et la frise végétale.

SP: 26 000 personnes sont venues admirer "Anamorphose". Comment ce public l'a-t-il accueillie ?

PP: La nuit, l'ensemble se transformait en voûte étoilée. Il y eut des moments magiques lorsque les visiteurs s'approprièrent l'installation. Les gens touchaient les poches. Une visiteuse, cantatrice de métier, a chanté par deux fois. Un jeune homme voulait danser ; un membre de l'équipe a eu l'idée de coller des LED sur son tee-shirt. Le résultat était magique. Et puis, le bouche-à-oreille a fait son effet ! L'œuvre a rassemblé le plus grand nombre de visiteurs de cette nuit culturelle.

SP: Pourquoi avoir choisi cette plante en particulier ?

PP: On la connaît en France sous le nom de "Misère", mais la *Tradescantia* est considérée par les Espagnols comme un porte-bonheur. Ils l'appellent *Amor de Hombre*, l'amour de l'homme. Belle symbolique, car pendant les 10 jours de montage, nous avons travaillé avec sept SDF accueillis par l'association *Aux captifs, la libération*. Ils ont participé avec une assiduité exemplaire à la mise en œuvre d'*Anamorphose*. Nous voulions les impliquer pour leur redonner l'estime d'eux-mêmes à travers l'art. L'art est une passerelle, c'est un moyen de guérir. Si on ne s'engage pas dans ce qu'on fait, la couleur que l'on veut donner au monde, à notre vie, alors on passe à côté de quelque chose. On n'a plus rien à dire. Cette œuvre est l'expression d'un véritable lien social, celui de mon engagement.

SP: Une belle réussite pour une installation éphémère, non ?

PP: En fait, elle est restée jusqu'au 17 octobre, "Journée mondiale du refus de la misère". Nous avons alors procédé à sa dispersion. Chaque visiteur était invité à emporter, transmettre et prendre soin de son brin d'*Amor de Hombre*. Les lucioles se sont essaimées dans la ville, éveillant la curiosité des passants. *Anamorphose* métamorphosée ! J'ai recueilli beaucoup de témoignages qui soulignent la dimension humaniste de l'œuvre. Les discours sur le refus de la misère, les gestes de transmission — les sept bénévoles de l'association remettaient chaque luciole —, et le banquet que nous avons partagé ont permis d'inscrire singulièrement "Anamorphose" dans le temps et dans l'espace. Encore aujourd'hui, je reçois des "nouvelles" des pousses qui font leurs racines.



Scannez le code QR pour
accéder à la vidéo en ligne.



Anamorphose



La dispersion