

# FLEX **mag**

Avril **N°09** Le magazine du groupe Technoflex  
2015

**La plasturgie et  
le médical unis  
pour le meilleur**

Focus

**“Centre de mise en forme  
pour équipement  
de haute technologie”**

**Connecteur:  
être bien né  
conditionne tout!**

TECHNOFLEX

**P**armi nos deux pôles d'activité, l'injection plastique représente un univers particulier qui vient apporter un complément majeur à notre activité de packaging médical. Si la poche va préserver jusqu'à son utilisation le soluté ou le médicament à injecter, c'est bien la connectique adjointe qui va permettre sa mise en œuvre au lit du patient, avec des contraintes bien spécifiques : voie d'accès au produit, elle doit tout à la fois assurer une parfaite étanchéité pour éviter toute contamination une fois remplie, tout en permettant une utilisation pratique et sûre au moment de l'emploi. Ce sont ces contraintes qui définissent les challenges à relever par nos équipes de conception, en partant toujours des besoins spécifiques de nos clients, comme le souligne Frédéric Bonnet, l'un des chefs de projets de notre équipe R&D.

Si les techniques d'injection sont aujourd'hui bien connues et utilisées dans de nombreuses industries, la particularité dans les activités de Technoflex reste leur application dans le domaine de la Santé, ce qui nous conduit à devoir les mettre en œuvre avec des contraintes bien particulières : les pièces fabriquées doivent non seulement garantir des niveaux de qualité drastiques, d'où leur fabrication en conditions ISO7 et ISO8, mais aussi être capables de résister aux processus de stérilisation, autoclave ou rayonnement pour le remplissage aseptique. D'autres défis pour nos équipes R&D et Production !

Nous vous invitons donc à découvrir ces différents aspects dans ce numéro 9 de Flexmag.



Bonne lecture !

**Olivier Chesnoy**  
Président du Directoire

## FLEXmag un monde d'échanges :

- 2 - Éditorial
- 3 - Brèves - Agenda
- 4 - Focus

### La plasturgie et le médical unis pour le meilleur

- 6 - Business

### Connecteur : être bien né conditionne tout !

- 7 - Perspectives

### Robert Califf à la tête de la FDA ? L'industrie pharmaceutique dans les starting-blocks Antibiotiques, un espoir ?

- 8 - Profils

### "Centre de mise en forme pour équipement de haute technologie"



Photo de couverture : Agent de fabrication

## FLEXmag

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

Site internet : [www.technoflex.net](http://www.technoflex.net)  
E-mail : [flexmag@technoflex.net](mailto:flexmag@technoflex.net)

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

Ont participé à ce numéro : Julien Caveller (Responsable de production connectique), François Capitaine (Directeur R&D), Frédéric Bonnet (Chef de projet), Gilles Tinnes (Responsable atelier pièces de rechange)

Impression : Varela + 34 943 45 89 25

Crédit photos : Brooks Canaday / Northeastern University, Sylvie Ponlot, © Arburg, © Yuri Klochan/123RF.com

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

Traduction : Hancock Hutton

Numéro 09 – Avril 2015

Flexmag est imprimé sur papier certifié FSC® Mix



## Des médicaments orphelins de plus en plus nombreux!

En 2014, 41 nouvelles thérapies ont reçu le feu vert de la FDA. Du jamais vu depuis 1996 où 53 médicaments avaient été autorisés. Parmi elles, 17 sont destinées au traitement de maladies rares, des pathologies touchant moins de 200 000 américains; ce nombre est le plus élevé jamais enregistré. On compte également huit nouvelles molécules pour le traitement de cancers. De plus, près de deux tiers des nouveaux médicaments n'ont pas encore été commercialisés à l'étranger. Certaines de ces autorisations ont bénéficié de processus d'évaluation accélérés comme le "Priority Review Tags" et le "Fast Track Review Route". En Europe, l'EMA a approuvé un nombre conséquent de médicaments orphelins puisque 17 des 82 nouveaux médicaments concernent des maladies où les thérapeutiques sont très limitées voire inexistantes.

## La FDA dit oui au premier biosimilaire!

Le "Biologics Price Competition and Innovation", inclus dans la loi "Affordable Care Act\*" signée en 2010 par le Président Obama, ouvrait le marché américain aux biosimilaires. La FDA vient d'autoriser la mise sur le marché du premier générique d'un médicament issu des biotechnologies. Les essais cliniques ayant démontré une efficacité et une sécurité identique à celle du biomédicament, il est autorisé pour le traitement de cinq pathologies. Il sera administré notamment aux patients souffrants de leucémie ou de cancer nécessitant une transplantation de moelle osseuse. Coûtant en moyenne 30% de moins que leurs homologues de référence, les biosimilaires permettraient l'économie de plusieurs milliards de dollars.

\*Obamacare

## Changement de statut pour le plasma thérapeutique

Produit de transfusion indispensable, le plasma thérapeutique possédait le statut de produit sanguin labile et était préparé par l'Établissement Français du Sang (EFS). La mise en œuvre d'une jurisprudence de la Cour de Justice de l'Union Européenne lui donne à compter du 31 janvier 2015 le statut de médicament dérivé du sang. N'étant pas considéré comme un établissement pharmaceutique, l'EFS ne sera plus autorisé à le fabriquer.

## Agenda

2<sup>e</sup> trimestre  
2015

Salon / Lieu

Stand  
Technoflex

Du 27 au  
30 mai  
2015



Stand  
4100

Les 9 et  
10 juin  
2015

Drug Delivery & Packaging  
NORTH AMERICA  
New York  
USA

Stand  
615



# La plasturgie et le médical unis pour le meilleur

Sylvie Ponlot

**Le plastique est le matériau le plus utilisé dans le monde. Ses nombreuses qualités lui ont permis de conquérir et de fidéliser de nombreux domaines d'activités : automobile, informatique, aéronautique. Il occupe aussi une place prépondérante dans le monde médical.**

La médecine a trouvé un avantage important à l'utilisation du plastique, grâce à ses caractéristiques fonctionnelles. Très résistant, il peut être tout et son contraire. Inerte, transparent, opaque, léger, flexible, solide, il possède des propriétés barrière et une bonne résistance chimique. Le plastique est facilement façonnable et il existe différentes méthodes de transformation : moulage, calandrage, rotomoulage, thermoformage, extrusion ou encore injection plastique. La sélection du processus de transformation se fait selon la nature des polymères, mais surtout selon la destination et la forme des produits finis. Néanmoins, produire des pièces injectées à usage phar-

maceutique implique de nombreuses obligations.

Première exigence, avoir une stabilité chimique irréprochable. Les packagings plastiques font partie intégrante de l'emballage primaire d'un médicament injectable et leur inertie doit assurer l'intégrité et la pureté de la solution. L'utilisation d'additifs est en grande majorité prohibée malgré leur capacité à accroître les propriétés spécifiques de certains polymères (*protection contre les UV, barrière à l'humidité, clarifiant, etc.*). Le risque d'interaction avec les médicaments est trop important, et l'organisme humain pourrait réagir négativement. Le challenge est donc d'obtenir un produit final répondant à certaines

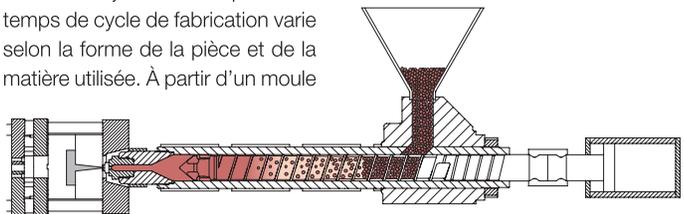
exigences sans utiliser d'additifs. Comment ? En jouant par exemple sur les effets d'épaisseur pour obtenir une plus grande souplesse ou sur les rugosités de surface pour permettre une manipulation plus facile. Autre procédé, mélanger des polymères spéciaux que l'on évalue réglementairement pour obtenir un agrément de l'European Medicines Agency ou de la Food and Drug Administration. Deuxième contrainte, garantir la bonne stabilité physique du matériau. Dans l'environnement médical où la stérilisation est incontournable, le connecteur est soumis à la température élevée d'un cycle de stérilisation terminale<sup>1</sup> et/ou à des irradiations (*Beta ou Gamma*). La matière plastique doit donc pouvoir

## L'injection plastique :

Activité historique de Technoflex, l'injection est une technique de transformation de la matière plastique utilisée depuis 1972 par nos équipes. Ce procédé comporte deux phases. Tout d'abord la plastification : les granulés de matière plastique sont versés dans une trémie qui alimente une vis sans fin placée dans un tube chauffé. Malaxés, les granulés y atteignent leur point de fusion et se transforment en une pâte homogène poussée par la rotation de la vis. La seconde phase est celle de

l'injection. Sous la pression de la vis d'injection, la matière vient remplir un moule fermé et refroidi. Au contact des parois froides, elle prend la forme du moule puis se solidifie. Le moule s'ouvre ensuite permettant ainsi l'éjection de la pièce. Le temps de cycle de fabrication varie selon la forme de la pièce et de la matière utilisée. À partir d'un moule

ouvert, il comprend plusieurs étapes : fermeture du moule, injection de la matière, maintien en pression des empreintes pour éviter les défauts d'aspects, refroidissement, ouverture du moule et éjection de la pièce.



Composants d'une presse à injecter - © ARBURG

résister à la déformation due à la chaleur, aux détériorations visuelles (*jaunissement ou opacité*) et mécanique (*fragilité*) causées par l'irradiation. Enfin, dernier impératif à prendre en compte, l'environnement de production. Pour que la stérilisation soit optimale, de bonnes conditions de fabrications sont impératives. Les presses à injecter les connecteurs sont donc installées dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) classées ISO 7 ou ISO 8 qui permettent de maîtriser les contaminations particulières<sup>2</sup>. Quant au risque de contamination microbiologique, il est réduit par l'automatisation du process de fabrication et par

les procédés d'injection qui portent la matière à des températures allant de 145°C à 300°C. Le port des gants par le personnel de production, la désinfection répétitive des équipements en contact avec le produit et le nettoyage quotidien des ZAC restent primordiaux pour minimiser ces risques. Malgré les innombrables freins liés à l'environnement réglementé du monde médical, le plastique s'est fait une place de premier choix. Consommables, implants, emballages primaires, équipements, dispositifs médicaux, il est omniprésent dans l'industrie pharmaceutique et la médecine. Fiable et innovant, il est porteur

d'avenir et en évolution constante. Chaque année, de nouveaux polymères apparaissent, apportant de précieuses avancées médicales. Le plastique et la plasturgie ont toujours de belles perspectives dans la Santé!

<sup>1</sup> Flexmag 4 - La stérilisation terminale

<sup>2</sup> Flexmag 3 - Lutter contre les particules

**Le saviez-vous: Des nano-polymères sont utilisés pour acheminer des principes actifs directement jusqu'aux cellules endommagées.**

**Des polymères biocompatibles servent également à reconstruire des tendons lésés.**



### TECHNOFLEX :

- **25 presses** à injecter
- Une équipe de **60 personnes** 
- **1 000 000 connecteurs** produits chaque jour 

# Connecteur: être bien né conditionne tout!



**F**rédéric Bonnet, Chef de projet chez Technoflex, dévoile pour Flexmag les dessous de son activité. Et prouve que même pour une pièce de taille modeste, il faut faire preuve d'inventivité, de rigueur et de détermination. Le processus industriel mis en œuvre ne laisse aucune place à l'approximation.

**Sylvie Ponlot: Chaque connecteur répond à une fonction précise. Comment concevez-vous le développement d'un produit aussi distinctif?**

**Frédéric Bonnet:** Être chef de projet, c'est avant tout savoir organiser, planifier, animer le suivi d'un projet et le mener à bien pendant la phase de développement. La conception d'un connecteur englobe une multitude d'étapes. Elles vont se succéder depuis la demande spécifique d'un client (*son "cahier des charges"*) jusqu'à aboutir à l'industrialisation du produit.

La première étape, primordiale, c'est l'analyse de risque. Il s'agit d'identifier et d'estimer les points critiques du connecteur qui pourraient influencer sa sécurité lors de son utilisation. Nous menons une analyse sans concession pour identifier tout risque potentiel. Passé ce stade, nous pouvons

alors organiser un brainstorming pour générer de nouvelles idées. Elles prennent forme sur CAO (*Conception Assistée par Ordinateur*). Le dessin 3D donne corps au produit, et la modélisation nous permet aussi d'explorer plusieurs pistes. Avec les modèles les plus prometteurs, nous concevons les prototypes d'essai par stéréolithographie<sup>1</sup>. Leur comparaison nous aide à privilégier un développement plutôt qu'un autre. L'étape de la CAO représente environ 30 % du temps de la conception. Lorsque le meilleur axe de développement est sélectionné, nous démarrons la cotation (*tolérances, cotes, etc.*).

**SP: Et cette phase fait alors l'objet de la plus grande attention, non ?**

**FB:** C'est de loin l'étape la plus importante. Elle concrétise l'idée et nécessite une vigilance absolue. À ce stade, il faut tenir compte de tous les paramètres qui pourraient impacter le produit final lors de son industrialisation. Cela inclut la mise en plan, les tolérances dimensionnelles et géométriques à appliquer sur la pièce. La conception ne se résume pas à dessiner un plan, faire un dessin 3D ou réaliser un prototype. Il faut penser à plusieurs paramètres comme par exemple la méthode d'injection. La position du point d'injection peut entraîner un mauvais remplissage et avoir des répercussions sur la pièce : traces de flux et lignes de soudures visibles, bavures... Des défauts qu'il faut absolument éviter! La fin du remplissage et le risque d'éventation méritent toute notre attention, car l'évacuation des gaz présents dans l'empreinte engendre des traces de brûlures sur le connecteur. Il est également indispensable

de définir la façon dont la pièce sera éjectée du moule. On doit donc générer des zones précises pour les éjecteurs. Enfin, la personne qui assure la conception d'une pièce doit indiquer à l'outilleur le retrait à appliquer sur le moule. Le retrait, c'est la contraction de la matière pendant le refroidissement. Une erreur de dimension sur le retrait peut fausser toute la pièce!

**SP: Et puis vient le temps du contrôle et de la conformation. Comment procédez-vous ?**

**FB:** Le cahier des charges est notre base. On en tire toutes les données d'entrée de la conception. À l'issue du processus, il est impératif de faire ce que l'on appelle la "vérification de la conception". À chaque donnée d'entrée correspond une donnée de sortie. On démontre ainsi que le produit final est totalement conforme à la demande du client. Nous réalisons alors les prototypes finaux que l'on présente au client pour validation. Ils sont fabriqués en conditions réelles. Un moule est créé et nous injectons la matière première demandée par le client. Il arrive parfois que des modifications mineures soient nécessaires. Nous reprenons à nouveau la cotation pour faire les corrections adéquates. In fine, selon la complexité du projet, du cahier des charges à la validation finale, 6 mois à 2 ans auront été nécessaires.

<sup>1</sup> La stéréolithographie est une méthode inventée dans les années 80. Cette technique de prototypage rapide est très courante chez Technoflex pour les prototypes d'essai. Elle permet de fabriquer des pièces à partir d'un fichier numérique en polymérisant une résine à l'aide d'un laser.

## Robert Califf à la tête de la FDA?



Créée en 1906 sous la présidence de Théodore Roosevelt, la Food and Drug Administration est l'organisme de réglementation des produits alimentaires et médicamenteux. Dans l'objectif de libéraliser le système d'approbation des médicaments et des dispositifs médicaux, le Congrès américain s'apprête aujourd'hui à en redessiner les contours. Pour mener à bien ces réformes, Robert Califf est bien placé. Récemment nommé en tant que Commissaire Adjoint du Bureau des produits Médicaux et du Tabac, il pourrait succéder à Margaret Hamburg à la tête de la FDA. En mai 2014, il avait notamment dénoncé un système réglementaire en plein marasme, car trop long et trop coûteux pour les entreprises. Cardiologue et professeur de cardiologie à l'Université de Médecine de Duke, Robert Califf est fondateur du Duke Clinical Research Institute et a conduit de nombreux essais cliniques. Une nomination officielle de la Maison Blanche est attendue.

## L'industrie pharmaceutique dans les starting-blocks

Nouvelle année, nouveaux défis. L'industrie pharmaceutique n'est pas en reste! Ralentissement des fins de brevets, nouvelles molécules anticancéreuses, généralisation de l'accès aux médicaments, croissance spectaculaire des pays dits "pharmerging", le marché pharmaceutique mondial s'annonce prometteur. La progression de 2014 lui a permis de dépasser les 1 000 milliards de dollars, soit 924 milliards d'euros. Les fusions-acquisitions de laboratoires ont atteint des sommets avec un chiffre record de 208 milliards de dollars. Les expirations de brevets incitant les laboratoires à regarnir leurs pipelines de produits en développement, ces opérations devraient se maintenir en 2015. Une récente étude de Thomson Reuters Cortellis estime que 11 nouveaux médicaments arrivant sur le marché en 2015 seraient susceptibles de générer des chiffres d'affaires annuels de plus d'un milliard de dollars dans les cinq ans à venir. Parmi eux, un anticancéreux, un anticorps monoclonal et un traitement des insuffisances cardiaques. Dans le même temps aux États-Unis, le marché des génériques devrait augmenter. Près de 3500 demandes d'autorisations de mise sur le marché sont en attente d'approbation par la Food and Drug Administration. Quant aux biosimilaires, leur présence va se renforcer, l'approbation récente du premier par la FDA ayant entrouvert la porte. Enfin, les médicaments dits "orphelins" sont amenés à poursuivre leur ascension grâce à des délais d'obtention d'AMM raccourcis et des essais cliniques ne nécessitant pas plusieurs milliers de volontaires. Selon l'IMS Health, le marché pharmaceutique pourrait s'envoler de 7% à l'horizon 2018. Le changement viendra surtout d'un retour de l'innovation avec des produits performants pour de larges populations. La Chine pourrait enregistrer une croissance interne de plus de 70% grâce au développement de son système de santé, et atteindre 19% du marché mondial. Malgré cette hausse, les États-Unis resteraient le leader du marché pharmaceutique mondial.



## Antibiotiques, un espoir?

Si les principaux antibiotiques ont été développés entre les années 40 et 60, les recherches depuis les années 80 se sont essentiellement concentrées sur des molécules de synthèse provenant ou pas d'antibiotiques naturels. Le nombre croissant d'échecs thérapeutiques témoigne de la perte d'efficacité de ces traitements. En cause, l'ingéniosité des bactéries



qui ne cessent de s'adapter et d'inventer des parades. Une nouvelle molécule naturelle trouvée par le Docteur Kim Lewis et son équipe (*Université Northeastern de Boston*) laisse envisager un espoir. Baptisé "Teixobactin", ce nouvel antibiotique pourrait devenir le premier membre d'une nouvelle classe. Efficace et sans effets secondaires sur des souris, il serait à même d'enrayer de graves infections humaines. Des études d'une durée de deux ans sur l'homme devraient prochainement commencer.

# “Centre de mise en forme pour équipement de haute technologie”

**Pour répondre aux attentes élevées de l'industrie pharmaceutique, Technoflex s'est doté d'un parc de machines de haute technologie qui nécessite une maintenance régulière. Entretien avec Cédric Vassal et Thierry Crabos, deux collaborateurs de l'atelier de maintenance de Technoflex.**

**Sylvie Ponlot: Cédric et Thierry, entre réparation et maintenance, vous devez avoir fort à faire ?**

**Cédric Vassal:** Oui, les tâches dont j'ai la charge sont assez variées ! Cela va de l'identification et la préparation d'outils divers aux réparations des équipements de production : les axes linéaires permettant l'évacuation des poches, les pinces d'alimentation des tubes ou les mandrins expansibles qui tiennent les bobines de films d'impression sur les lignes de production. Ces équipements sont démontés puis acheminés vers l'atelier où ils sont réparés. J'assure le suivi de la filtration de l'eau pour l'autoclave et je participe aussi à l'amélioration des postes de travail : faciliter la manutention des chariots d'autoclave ou des tables de contrôles pour le nettoyage.

**Thierry Crabos:** De mon côté, mon activité est centrée sur l'injection plastique. J'assure la maintenance préventive des équipements. L'entretien des presses à injecter (*vidanges, changement de tuyaux hydrauliques, etc.*) est fait pendant la fermeture annuelle du site. Nous assurons également le démontage et le montage des moules à chaque changement de production. Il arrive parfois que des zones de brûlures apparaissent sur les pièces PVC lorsque la matière reste trop long-

temps dans la vis d'injection. Il faut alors la démonter et la nettoyer complètement. J'interviens sur les réparations de certains périphériques tels que les tapis, les broyeurs ou le système de refroidissement des moules.

**SP: Comment prévenez-vous les risques de contamination lors des interventions en salle ?**

**TC:** Toutes les précautions sont prises pour minimiser les risques de contamination. Lorsque nous intervenons en ZAC (*Zone à Atmosphère Contrôlée*), nous n'apportons pas d'outils extérieurs. Nous en avons à disposition à l'intérieur et ils sont systématiquement nettoyés après utilisation. À chaque changement de production, nous nettoyons les moules avant de les installer sur les presses. Ils entrent et sortent par un sas spécialement aménagé qui fait le lien entre l'extérieur et la salle blanche. Quant aux productions qui tournent en continu, nous programmons des arrêts préventifs à intervalles réguliers pour le nettoyage des moules.

**SP: Vos connaissances techniques vous amènent-elles à intervenir dans des domaines autres que la maintenance ?**

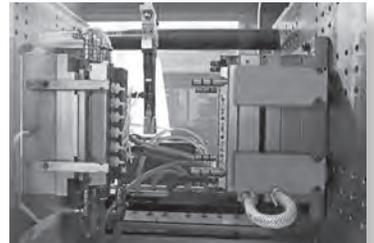
**CV:** Oui, il arrive parfois que différents services de Technoflex sollicitent nos compétences en mécanique. Nous mettons au point des prototypes pour le service industriel ou le service qualité. Ces appareils sont généralement conçus pour effectuer des tests sur les poches et la connectique associée.



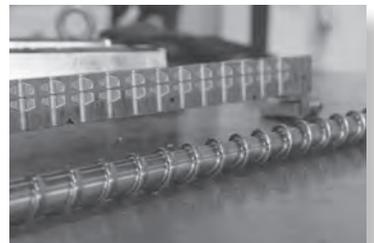
Cédric Vassal



Thierry Crabos



Presse à injecter en fonctionnement



Moule de twist-off et vis d'injection