

FLEX mag

N°12
Mars 2018

Le magazine du groupe Technoflex



Les injectables :
une maturité lente,
mais sûre

Dual-Mix™, la solution
innovante pour une
reconstitution sans erreurs

Les nouveaux alliés
de la santé

Après plus de deux siècles d'améliorations, les médicaments injectables ont apporté de nombreux progrès thérapeutiques. Cette progression s'est construite par la collaboration des secteurs médicaux, hospitaliers, pharmaceutiques et industriels. Le « Focus » de ce numéro revient sur ce long et incroyable développement.

L'une des difficultés est représentée par les molécules injectables sensibles ou instables en milieu reconstitué, mais indiquées dans de nombreux traitements. Pour faciliter leur reconstitution et leur administration, nos équipes ont conçu et développé une poche à double compartiment qui permet de conditionner dans un même ensemble le principe actif sous forme de poudre ou de lyophilisat et le diluant associé, facilitant ainsi la préparation extemporanée de la perfusion.

Autre évolution récente, l'accès rapide aux produits et aux soins : pour les patients en

attente d'une transplantation d'organe ou pour les personnes à secourir après une catastrophe naturelle, chaque seconde est ainsi cruciale. Controversée dans le domaine militaire, l'utilisation des drones apporte en revanche des pistes innovantes dans le secteur de la santé, comme par exemple dans le transport de poches à sang dans les zones difficiles d'accès. A voir dans nos « Perspectives ».

Enfin, nous gardons toujours à l'esprit que chaque poche est destinée au traitement d'un malade. De ce fait, le packaging primaire des médicaments injectables ne tolère aucun défaut. Chez Technoflex, l'équipe en charge de la libération des produits finis fait subir à nos kits poches/connecteurs de nombreux tests afin d'en éprouver l'excellence et la qualité indispensables pour le patient et pour nos clients. Nous vous invitons à les découvrir en page « Profils ».

Bonne lecture !



Olivier Chesnoy
Président
du Directoire

Flexmag un monde d'échanges

Brèves - Agenda

3

Focus

Les injectables :
une maturité lente, mais sûre



4

Business

Dual-Mix™, la solution innovante
pour une reconstitution sans erreurs



8

Perspectives

Les nouveaux alliés de la santé



10

Profils

Les tests de libération



12

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

Impression : Ulzama Graficas (+34) 948 36 11

Crédit photos :

© Aguetant, © Félix Pergande, © Sean Pavone,
© Auremar, © Bibliothèque Inter Universitaire
de Médecine, © François Caillaud,
© Vadimmmus, © Zipline.

Conception & réalisation :

 + 33 (0)1 47 51 80 07

Traduction : Hancock Hutton

Numéro 12 - Mars 2018

Flexmag est imprimé
sur papier certifié FSC® Mix



Photo de couverture : © Auremar - Supplément de médicament dans solution de dextrose

Chine : Commercialisation accélérée des médicaments importés

La China Food and Drug Administration (CFDA) est disposée à autoriser les laboratoires étrangers à déposer une demande d'AMM dès la fin des études internationales. Les médicaments importés pourraient arriver sur le marché sans repasser de nouveaux essais cliniques en Chine. Une mesure qui permettrait à de nombreux patients de ne plus se tourner vers le marché noir pour accéder à des produits innovants !



allouées aux inspections au sein de l'Union européenne pour déployer davantage de moyens dans d'autres régions du monde.

Boston, capitale mondiale des biotechs !

Chercheurs en R&D, start-up, big pharma, la quasi-totalité de l'industrie pharmaceutique mondiale s'est installée depuis quelques années à Boston. L'intérêt généré par Boston débute à la fin des années 1970 lorsque les centres académiques et les laboratoires commencent à tisser des liens étroits. Aujourd'hui, le secteur biopharmaceutique compte plus de 60 000 salariés, et plus de 1 600 molécules sont en développement dans l'état du Massachusetts.

Un accord de reconnaissance mutuelle entre la FDA et l'ANSM

Déjà audité par la FDA en 2015, puis réévaluée en 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé française (ANSM) vient d'être officiellement reconnue par les États-Unis pour inspecter les sites pharmaceutiques français au nom de la FDA. Le nouveau texte entérine définitivement le premier accord signé en 1998 et cible tous les produits pharmaceutiques et biologiques à usage humain et vétérinaire. L'ANSM précise que cette démarche permettra de rationaliser les ressources



© Sean Pavone

Agenda

1^{er} semestre 2018

	CPhI North America	24 - 26 avril	Pennsylvania Convention Center, Philadelphie		Stand 2010	
	ISCT	2 - 5 mai	Palais des Congrès de Montréal, Montréal		Stand 408	
	ISBT	2 - 6 juin	Metro Toronto Convention Center, Toronto		Stand 1315	

L'agenda complet est disponible sur www.technoflex.net/agenda

Les injectables : une maturité lente, mais sûre

Pour traiter une pathologie, l'état de santé du patient et la voie d'administration souhaitée conditionnent le choix du médicament et sa forme galénique¹. La forme injectable, longtemps crainte et dénigrée, connaît une croissance importante à partir de la fin du 19^e siècle. Elle s'impose aujourd'hui parmi les meilleurs atouts de la pharmacie galénique. Une réussite qui tient aussi à l'évolution des contenants. Retour sur plus de 150 ans d'innovation et de développement.

Sylvie Ponlot

L'idée d'utiliser la voie parentérale pour administrer un médicament dans le corps humain n'est pas récente. Elle apparaît dès le 17^e siècle, peu de temps après la découverte de la circulation sanguine.

Mais les résultats peu probants des premières injections (*infections, embolie gazeuse, toxicité des produits*) freinent leur développement. À tel point qu'au début du 19^e siècle, le Dr Barbier, médecin à l'Hôtel-Dieu d'Amiens déclare « *Nous ne ferons ici qu'une simple mention de ce procédé. Il présente trop d'inconvénients, même de danger, pour devenir jamais usuel* ». Pourtant, l'injection intraveineuse réapparaît quelques années plus tard. Elle n'est alors réalisée qu'en dernier recours, lorsque le patient est dans un état critique.

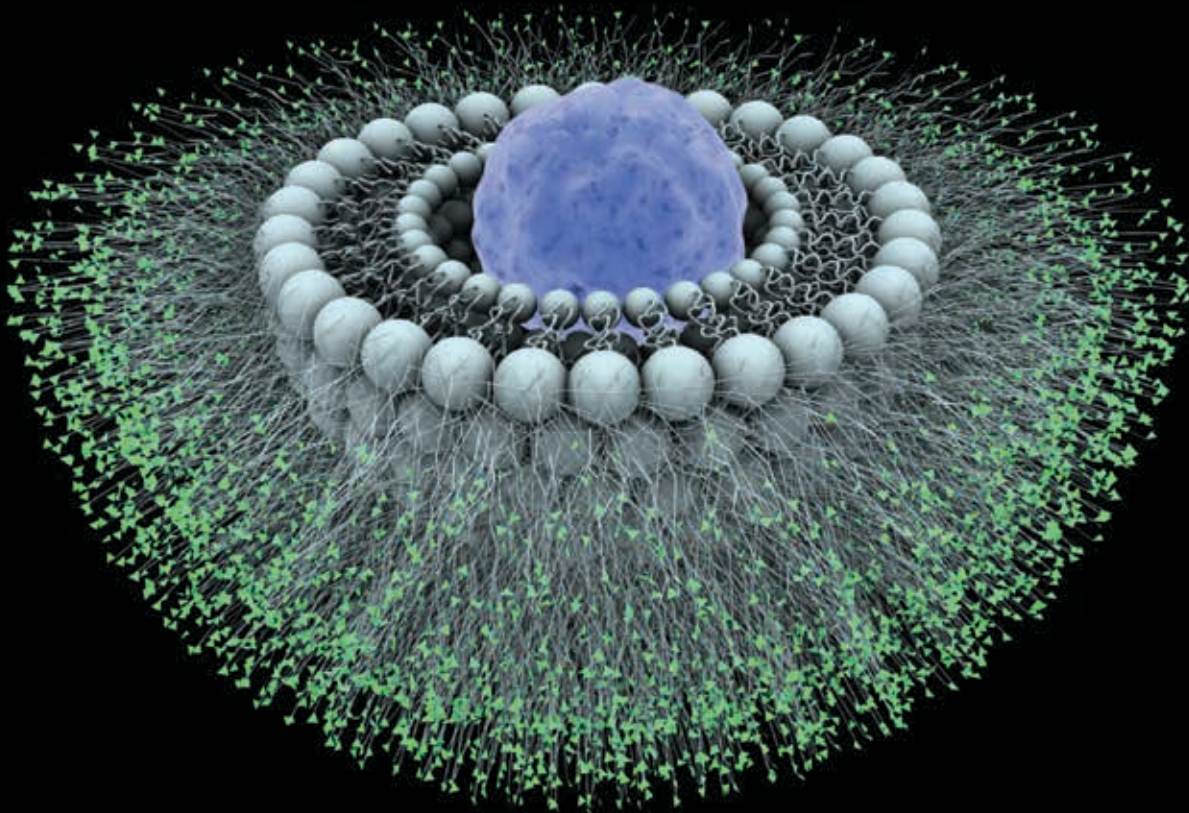
Il faut attendre Pasteur pour comprendre l'origine des nombreux cas d'infections. Ils sont dus à la présence de micro-organismes dans les médicaments injectables et au manque d'asepsie lors des injections. Dès 1895, la pharmacopée française publie une méthode de stérilisation qui devient obligatoire pour les formes galéniques injectables. Grâce à cette mesure et à la mise en place de bonnes pratiques d'administration, les médicaments injectables si longtemps décriés, obtiennent enfin leurs lettres de noblesse. À

l'aube de la Première Guerre mondiale, la première édition du Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques² recense 40 produits injectables.

Des produits injectables de plus en plus élaborés

Au début du 20^e siècle, le recours aux solutés de perfusion va crescendo, en particulier dans le traitement des maladies infectieuses et des hémorragies. En 1926, la pharmacopée française référence les solutions glucosées, puis, dix ans plus tard, les solutions de bicarbonate. Leur utilisation lors des grands conflits mondiaux apporte de nombreuses améliorations, et les préparations deviennent de plus en plus complexes. Les premières émulsions de lipides injectables apparaissent dans les années 60 et sont reconnues comme indispensables en nutrition parentérale. Les hôpitaux se dotent alors d'unités spécialisées pour la préparation de mélanges à la carte³. Sur la même période, une nouvelle technique de conservation voit le jour : la lyophilisation⁴. Issue de l'industrie alimentaire, elle suscite un réel engouement auprès de l'industrie pharmaceutique. Ce procédé qui préserve la structure des



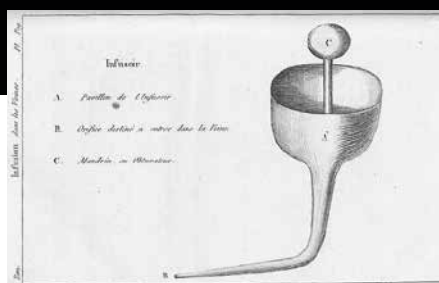


Nanomédicament

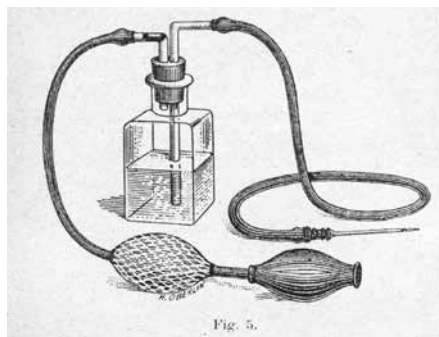


produits est employé pour les sérums, certains vaccins et les produits dérivés du sang comme le plasma humain. Dans les dernières décennies du 20^e siècle, l'éventail des produits pouvant bénéficier de la lyophilisation s'élargit aux molécules instables en solution qui nécessitent une reconstitution avant l'administration au patient.

Aujourd'hui, les médicaments injectables sont quasi exclusivement fabriqués par l'industrie pharmaceutique. La recherche scientifique menée au sein des laboratoires développe des produits toujours plus novateurs et efficaces. Les nouvelles formes galéniques sont majoritairement administrées par voie intraveineuse, les solutés servant de véhicule thérapeutique. C'est le cas par exemple pour les nanomédicaments⁵.



Infusoir - début 19^e



Appareil à perfusion - fin 19^e



De la plume d'oie à l'aiguille, des contenants réutilisables à l'usage unique

La montée en puissance des solutions injectables est indissociable de l'évolution des moyens d'administration et des contenants. L'arrivée de nouvelles matières premières bouscule en effet les pratiques d'administration et de conservation des produits intraveineux. Au 17^e siècle, il faut dénuder la veine et l'inciser avant de pratiquer l'injection avec... une plume d'oie ! Quant aux médicaments injectables, ils sont conditionnés dans un récipient réutilisable prolongé d'un



Seringue de Pravaz

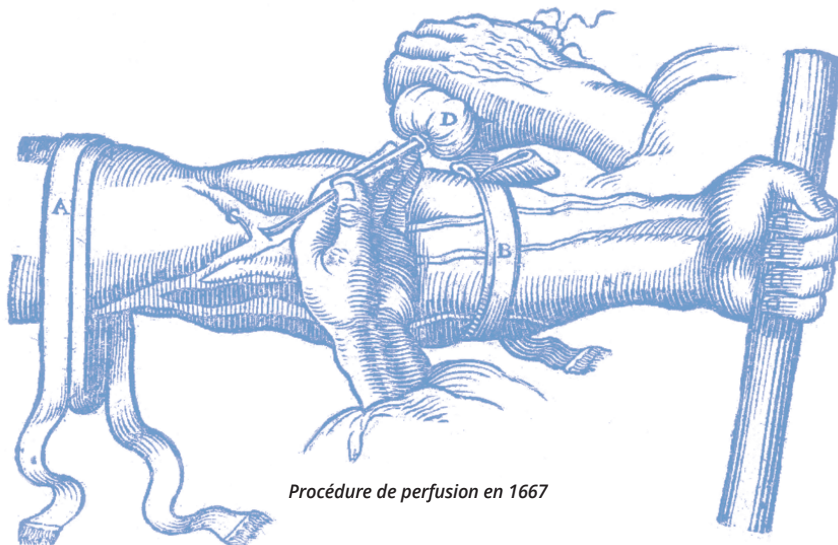
tuyau. Peu avant 1850, Charles Pravaz révolutionne l'administration des injectables en inventant une aiguille creuse en argent. Innovant, le corps en verre de la seringue Pravaz permet de contrôler la

quantité de médicament injecté. Peu à peu, les seringues à usage unique détrônent les seringues traditionnelles en verre.

Fin 19^e, les premières ampoules unidoses, qui peuvent contenir jusqu'à 1 000 ml de solution,

font leur apparition. Il n'est plus nécessaire de transvaser le liquide, elles sont prêtes à l'emploi ! La partie supérieure de l'ampoule en forme de crochet est suspendue tandis que la pointe inférieure, une fois cassée, est reliée au patient par un tube muni d'une aiguille. La perfusion se réalise ainsi par gravité. Les flacons de verre gradués (*réutilisables*) dotés d'une chambre compte-gouttes leur succèdent jusqu'à l'arrivée des matières plastiques. À partir des années 1970, les polymères de synthèses sont utilisés pour la fabrication de nouveaux contenants : les poches souples. Résistantes et légères, elles se déclinent dans une large gamme de volumes. D'abord fabriquées en PVC, puis en PP, EVA ou FEP, les poches souples permettent, en fonction de leur nature, la compatibilité avec la majorité des médicaments injectables. Et les avantages sont considérables : système clos, transparence, inertie du matériau, multi-compartiments, tolérance aux températures négatives, barrière aux UV, etc. Elles sont également utilisées pour des produits instables tels que les mélanges ternaires de nutrition parentérale, certains antibiotiques et anticancéreux, en préparation au moment de l'utilisation.

C'est à l'issue d'un long périple de près de deux cents ans que les produits injectables atteignent le niveau de qualité que l'on connaît aujourd'hui. Leur développement, étroitement lié à celui des moyens d'administration et des contenants, a rendu la perfusion simple et sécurisée. Car en dépit de leur maturité tardive, les médicaments



Procédure de perfusion en 1667



Ampoule de solution intraveineuse - © Aguettant



injectables occupent désormais, dans la thérapeutique moderne, une place prépondérante. Ce que le médecin physicien allemand Michael Etmüller pronostiquait dès 1668 : « *Il n'y a point de secours plus prompt que l'infusion dans les maladies subites et aiguës* ».

¹ La forme galénique d'un médicament correspond à la forme physique sous laquelle il sera administré.

² Le Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques a été publié par Louis Vidal et Henri George en 1914. Rapidement, seul le nom de Vidal reste. En 1976 il est devenu l'ouvrage de référence des monographies de médicaments.

³ Flexmag 05 – La nutrition parentérale

⁴ La lyophilisation ou cryodessiccation consiste à éliminer progressivement l'eau d'un produit préalablement congelé en abaissant la pression de l'enceinte où il se trouve. L'eau passe ainsi de l'état solide à la vapeur sans passer par la phase liquide.

⁵ Flexmag 10 – L'infiniment petit révolutionne la médecine

Poches souples pour médicaments injectables



Poche EVA CryoCell®



Poche Dual-Mix™



Poche FEP - SafeCell®



Poche Sterile - 2T



Poche EVA - 3T



**Poche PP - MultiC
3 compartiments**

Dual-Mix™, la solution innovante pour une reconstitution sans erreurs

Les médicaments injectables en solution sont, jusqu'à aujourd'hui, conditionnés sous forme de poudre ou lyophilisat en flacon verre. Ils exigent une reconstitution préparée au lit du malade, ou à la pharmacie hospitalière en condition aseptique. Les erreurs et accidents liés aux reconstitutions sont nombreux et représentent un risque réel pour les patients et le personnel soignant : erreur de diluant, erreur de dosage, piqûre par aiguille¹, contamination, etc. Pour diminuer ces dangers, Technoflex a développé Dual-Mix™, un emballage primaire innovant qui relève trois challenges : conserver le médicament à reconstituer, sécuriser sa reconstitution et garantir la sécurité du personnel soignant et du patient.

Sylvie Ponlot

Dual-Mix™ est une poche brevetée regroupant dans un même emballage primaire à deux compartiments un médicament en poudre/lyophilisat et le diluant associé. Elle facilite et sécurise le conditionnement de molécules très instables qui nécessitent une reconstitution juste avant administration au patient. Conçue en polypropylène Inerta®², le matériau en contact avec le principe actif et le diluant est en totale conformité avec les pharmacopées européenne et américaine³.

Livrée stérile, la poche est composée d'un compartiment inférieur pour le diluant et d'un compartiment supérieur pour le principe actif. Ce dernier est le composant qui exige la plus haute protection. Une étiquette pelable en aluminium, disposée sur chaque face de la poche, protège ainsi la poudre ou le lyophilisat de la lumière et de l'humidité. Facilement détachable au moment de l'utilisation, l'infirmière peut d'un simple geste

vérifier aisément l'intégrité du produit avant sa reconstitution. Une soudure pelable sépare les deux compartiments. Suffisamment résistante pour ne pas se casser spontanément pendant le transport ou le stockage, elle est cependant facile à rompre par une simple pression adaptée sur le compartiment inférieur pour assurer le mélange du principe actif et de son diluant juste avant la perfusion. La reconstitution se fait en moins de 10 secondes et de façon totalement sécurisée. Le système clos de la poche garantit la stérilité du produit et évite les risques de contamination lors des manipulations. Enfin, Dual-Mix™ est doté d'un twist-off compatible avec la majorité des trocarts et sets de perfusion utilisés en Europe et aux États-Unis.

Disponible en trois volumes de 50, 100 et 250 ml, Dual-Mix™ ouvre la porte à des doses standardisées de médicaments prêts à l'emploi.



En s'affranchissant pour certains cas d'une préparation au sein de la pharmacie hospitalière, en éliminant les risques dus aux manipulations avec seringues et aiguilles pour la reconstitution, Dual-Mix™ optimise la préparation et l'administration par le personnel médical. Un avantage non négligeable et une grande avancée qui permettent une reconstitution et une administration simples, rapides et totalement sécurisées en milieu hospitalier, mais aussi en hospitalisation à domicile ou encore dans les zones d'urgence ou de conflits.

¹ Aux États-Unis, 1 000 personnes, dont 58% d'infirmières, sont affectées chaque jour par les piqûres d'aiguilles, générant 1 milliard de dollars de surcoûts. (Source: Becker Hospital Review)

² Flexmag 01 - Extractibles: garantir la conservation du médicament jusqu'à l'administration

³ EP 3.1.1 & EP 3.1.6 / 21 CFR 77.18.10 / USP class VI; DMF #19057; DMF #2007-070

Poches Dual-Mix™

Les nouveaux alliés de la santé

Régions rurales ou montagneuses, routes inexistantes ou impraticables : l'approvisionnement de matériel médical ou de médicaments dans les zones les plus reculées est un problème qui touche de nombreux pays. Près de 750 millions de patients à travers le monde ont un accès limité aux infrastructures de la santé. Utilisés depuis plusieurs années dans le domaine militaire ou plus récemment dans le commerce en ligne, les drones représentent une solution. Appliqués au secteur de la santé, ils démontrent leur efficacité en livrant médicaments et matériel médical.

Dès 2016, le Rwanda a inauguré sa première base de drones dans les environs de la capitale Kigali. Pouvant atteindre 70 km/h, les drones assurent 150 livraisons quotidiennes de poches de sang aux cliniques de campagne. Les résultats positifs de cette opération ont entraîné la création d'une seconde base. Elle devrait voir le jour dans le courant de l'année 2018, couvrant ainsi la totalité du territoire Rwandais.

La même année, le transport de cœur par les drones est expérimenté en Inde. Ils permettent de s'affranchir des trajets fortement ralentis par les embouteillages des mégapoles ou les routes impraticables des campagnes. Pour les patients en attente de greffe, chaque minute s'avère précieuse. La réussite d'une greffe dépend en grande partie de la qualité du greffon, et donc de la rapidité du transport de l'organe après prélèvement. Réduire le délai de livraison des organes les plus fragiles est le pari relevé par l'Inde.



Sylvie Ponlot

Dernière en date à se lancer dans un tel projet, la Tanzanie. Avec moins d'un docteur pour 1 000 personnes et seulement 5 640 centres médicaux pour une population de 56 millions de personnes, l'accès aux soins n'est pas aisé. Pour y remédier, le pays s'apprête à lancer le plus important réseau de distribution de médicaments par drones. Dès 2018, pas moins de 120 drones effectueront jusqu'à 2000 livraisons de vaccins, de médicaments et d'équipement de transfusion sanguine par jour. Le premier des quatre centres de distribution sera installé dans la capitale Dodoma. Chaque centre sera doté de 30 drones qui assureront des livraisons sur un rayon de 100 miles (160 km).



Si les atouts des drones ne sont plus à démontrer, des obstacles de taille restent à surmonter en Europe. Parmi eux, les réglementations qui encadrent le trafic aérien. Très strictes, elles requièrent l'attribution de couloir aérien et imposent des autorisations et des formations spéciales. La sécurité est elle aussi au cœur des

préoccupations. Les risques de crash (*réseaux électriques aériens, défaillance mécanique, etc.*) n'étant pas inexistant, les drones se voient pour l'instant régulièrement refuser le survol des agglomérations. Le Parlement européen devrait cependant rapidement harmoniser les législations concernant leur utilisation.



Drone livrant du matériel médical

Les tests de libération

Chaque jour, l'équipe Technoflex en charge des tests de libération veille à la bonne conformité des produits. Huit personnes contrôlent un échantillon représentatif des lots de poches et accessoires fabriqués. Minutieux, ces tests sont réalisés en conditions extrêmes d'utilisation.



Valérie Pichon - Mise en place des poches sur les paniers avant autoclavage.

Qu'elles soient fabriquées en PP, PVC, EVA ou FEP, les poches sont mises à rude épreuve au cours des derniers contrôles. Ils ont pour objectif de garantir l'intégrité, l'innocuité et la fiabilité de l'emballage primaire. Premiers points vérifiés, l'étanchéité et la résistance à la pression du système poche-connectique. Après avoir été remplies puis bouchées par un site d'injection, un bouchon ou un twist-off, les poches simples ou multi-compartiments, sont stérilisées dans un autoclave (122°C pour le PVC, 125°C pour le polypropylène). L'absence de micro-fuites est ensuite vérifiée lorsque les poches sont mises sous presses à 0,5 bar de pression. Soudures des tubes, des poches, des accessoires, tout est minutieusement inspecté.

Les poches en EVA, matériau qui ne supporte pas la chaleur d'une stérilisation par autoclave, sont directement remplies d'eau puis placée sous presse. La même procédure s'applique pour les poches FEP destinées à la culture de cellules vivantes.

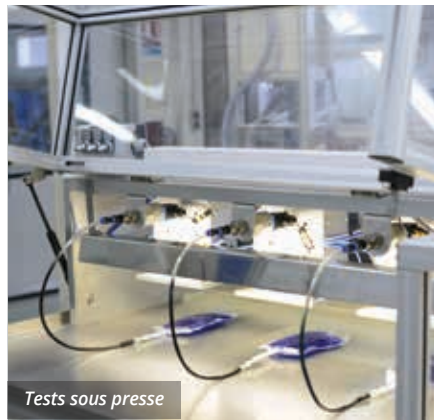
Deuxième contrôle, l'auto-obturation du site d'injection. Il s'agit ici de vérifier que l'élastomère du site reste bien étanche après plusieurs perforations par aiguille ou trocars.

Une résistance physique à toute épreuve

Au cours de leur utilisation en milieu hospitalier, les poches doivent résister lors des multiples manipulations : stockage, acheminement dans la chambre du patient, chutes éventuelles, etc. Elles subissent donc des tests de résistance physique. La première vérification concerne l'oeillet de suspension de la poche. Afin de prévenir tout risque de rupture en cours d'utilisation au chevet du patient, les poches sont suspendues pendant une heure pour les volumes inférieures à 500 ml, deux heures pour les volumes allant au-delà. À ce test fait en routine, vient se rajouter un second test conforme à la norme ISO 15747. Il impose la suspension de la poche pendant une heure avec un poids de 1,5 kg accroché au twist-off. Le Drop Test quant à lui garantit la résistance de la poche à la chute. Une fois remplie, elle est élevée à un mètre de hauteur puis lâchée sur une surface rigide, dure et lisse à une température ambiante comprise entre 20 et 30°C.

Le packaging primaire des solutions injectables par voie intraveineuse ne tolère aucun défaut. Seule la complète réussite de ces tests incontournables permet la libération des lots produits.

¹ Flexmag 4 - Stérilisation terminale : un processus jamais anodin !



Tests sous presse

FLEXmag

Le magazine
du groupe Technoflex

Zone Artisanale de Bassilour
64210 BIDART - France

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