
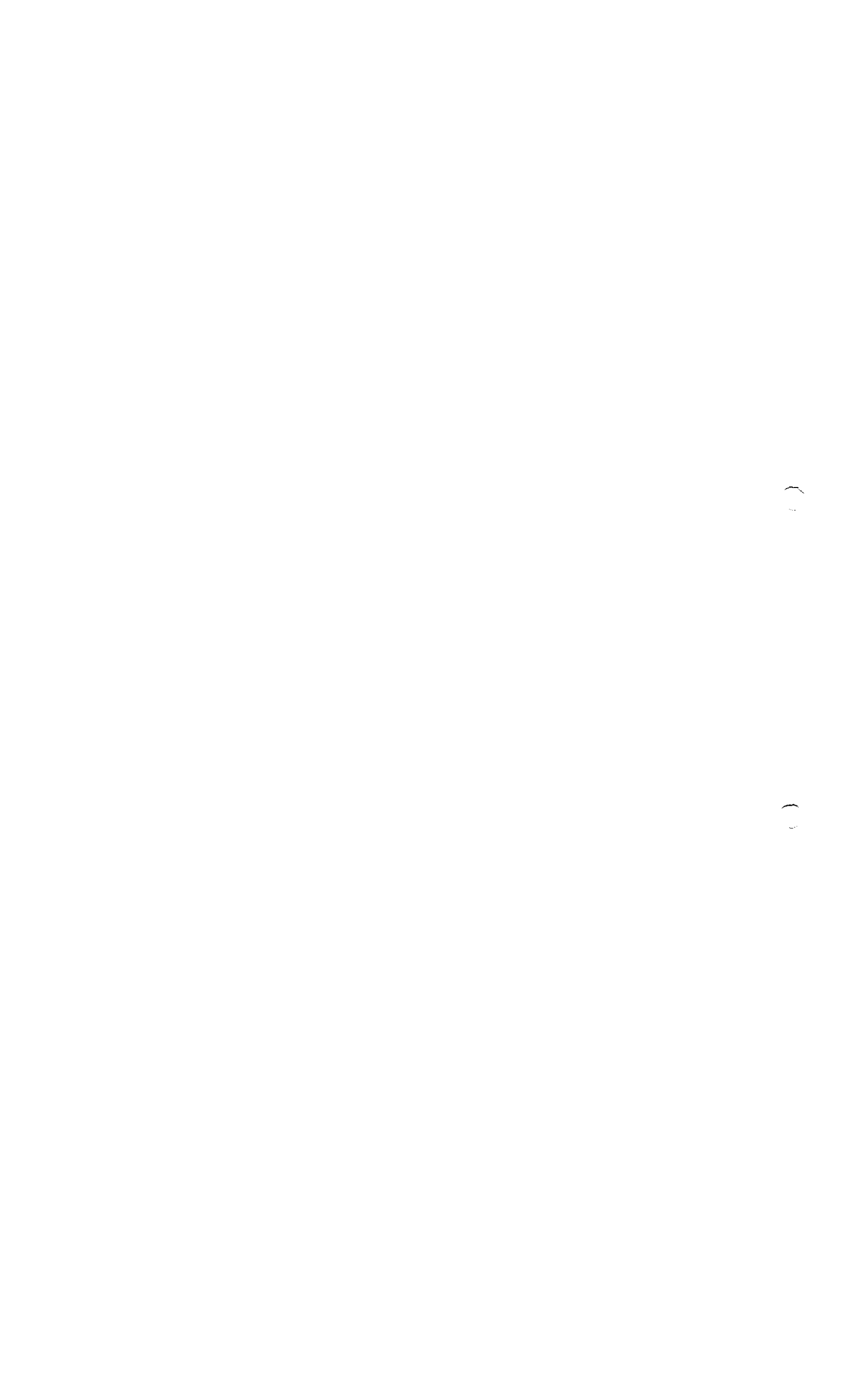
	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biflthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 35 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Ingrediente	Cantidad	Especificación
Sulfato de magnesio, 7H2O	0,20 g	Ph. Eur.
Glucosa	1 g	Ph. Eur.
Rojo de fenol soluble	0,005 g	No Ph. Eur. [#]
Cloruro de calcio	0,1854 g	Ph. Eur.
Solución de hidróxido de sodio 5 M	0,03 ml	Ph. Eur.
i-inositol	0,002 g	Ph. Eur.
Cloruro de colina	0,001 g	Suplemento dietético de la USP
Ácido fólico	0,001 g	Ph. Eur.
Niacinamida	0,001 g	Ph. Eur.
Ácido d-pantoténico (sal de Ca)	0,001 g	Ph. Eur.
Piridoxina. HCL	0,001 g	Especificaciones de reactivos de la USP
Tiamina. HCL	0,001 g	Ph. Eur.
Riboflavina	0,0001 g	Ph. Eur.
L-arginina. HCL	0,126 g	Ph. Eur.
L-histidina- HCL	0,042 g	Ph. Eur.
L-isoleucina	0,052 g	Ph. Eur.
L-leucina	0,052 g	Ph. Eur.
L-lisina. HCL	0,0737 g	Ph. Eur.
L-metionina	0,015 g	Ph. Eur.
L-fenilalanina	0,032 g	Ph. Eur.
L-treonina	0,048 g	Ph. Eur.


CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Académica
DNIC 2115
CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.149





	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 36 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Ingrediente	Cantidad	Especificación
L-triptofano	0,010 g	Ph. Eur.
L-valina	0,046 g	Ph. Eur.
<i>Ingredientes de la solución madre T</i>		
<i>Solución amortiguadora de fosfato</i>		
Fosfato disódico de hidrógeno. 2H ₂ O	0,075 g	Ph. Eur.
Fosfato dihidrógeno de potasio	0,06 g	Ph. Eur.
<i>Ingredientes de la solución madre MEM con aminoácidos no esenciales</i>		
L-alanina	0,0089 g	Ph. Eur.
L-asparagina (watervrij)	0,0132 g	Interna [#]
Ácido L-aspártico	0,0133 g	Ph. Eur.
Ácido L-glutámico	0,0147 g	Ph. Eur.
Glicina (ácido aminoacético)	0,0075 g	Ph. Eur.
L-prolina	0,0115 g	Ph. Eur.
L-serina	0,0105 g	Ph. Eur.
Piruvato de sodio	0,110 g	Interna [#]
<i>Ingredientes de la solución madre con antibióticos</i>		
Sulfato de polimixina B	0,035 x 10 ⁶ U	Ph. Eur.
Sulfato de neomicina	0,014 x 10 ⁶ U	Ph. Eur.
Estreptomina base	0,075 g	Ph. Eur.
<i>Otros ingredientes de la solución madre T</i>		
Bicarbonato de sodio	0,75 g	Ph. Eur.
Suero bovino (inactivado)*	50 ml	Ph. Eur. + información

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Aposedada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 37 de 54
	3.2.S.2.3. Control de materiales	

Ingrediente	Cantidad	Especificación
L-glutamina	0,29 g	USP
Agua para inyectables	ad 1000 ml	Ph. Eur.

* De acuerdo con el paso del proceso de producción, se utiliza 7,5 % de suero de donante bovino[#] Plus, 2,5 % de suero fetal bovino[#] o 5 % de suero de donante bovino[#].
[#] En el apéndice IPVV.3.2.S.2.3, se incluyen las especificaciones para estas materias primas.

3.1.2 Especificaciones del medio de cultivo celular

Tabla 5: Especificaciones del medio de cultivo celular

Especificación	Requisito
Osmolaridad	270-340 mOsmol/kg
pH	7,3-7,8
Endotoxinas	Ninguno (solo informativo)
Esterilidad	Ningún crecimiento
Apariencia	Transparente, rojo

3.2 Medio de cultivo del virus

El medio de cultivo del virus se utiliza en los pasos 7, 10 y 11 del proceso. Consulte el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.

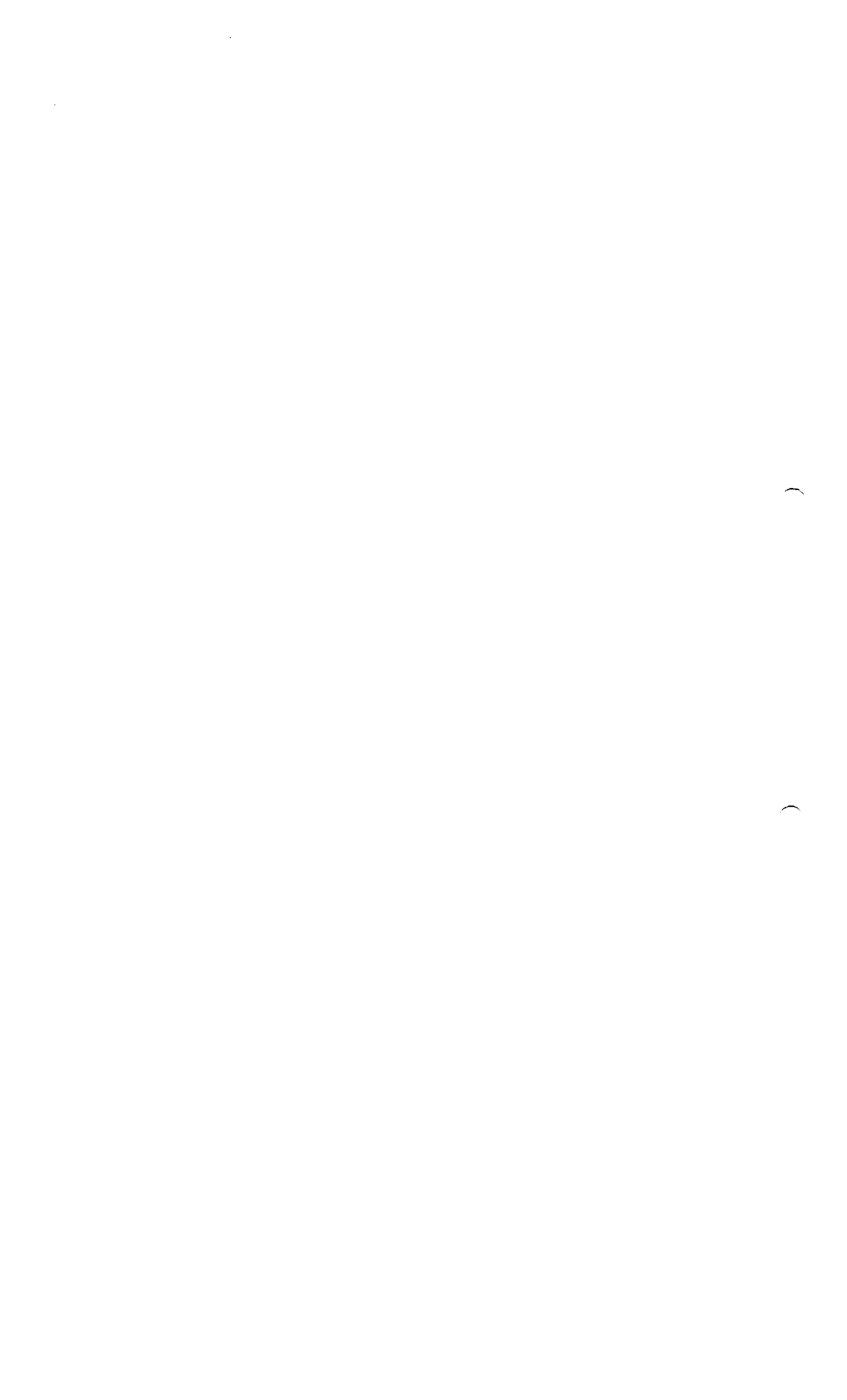
3.2.1 Preparación del medio de cultivo del virus


Preparación del medio de cultivo del virus

El medio de cultivo del virus (con M199) se puede preparar mediante dos procedimientos:

CAIF
 Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. Maria Bernarda Belay
 Apoderada
 ONI 29378925

CAIFISA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148



	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 38 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

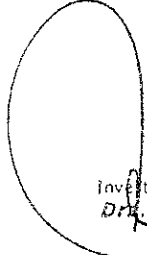
1. El medio 199 se puede presentar como un producto diluido en envases de 60 litros y a cada envase se agregan 0,6 litros de solución antibiótica. Para conocer las concentraciones finales de los antibióticos en el medio, consulte a continuación.
La osmolaridad es controlada (290 ± 20 mOsmol/kg).
Tras 14 días a 30 °C, se comprueba la esterilidad en 250 ml.
2. A partir del medio 199 con concentración 10x, el medio de cultivo del virus se prepara por dilución y la adición de NaHCO₃ y glucosa.
Para esto, se esterilizan 1000 litros de agua para inyectables en un recipiente. Después de dejar enfriar a 20 °C, se agregan el medio 199 concentrado, NaHCO₃ y glucosa, y se mezclan durante 15 minutos a 300 rpm.

El tamaño del lote es de aproximadamente 1000 litros y la composición se describe en la tabla 6.

Tabla 6: Composición del medio de cultivo celular

Ingrediente	Cantidad (L)
Medio 199 (concentración 10x)	100
NaHCO ₃ (7,5 %)	20-40
Glucosa (20 %)	5
Solución madre antibiótica	10
(polimixina B, neomicina, estreptomycin)	
Agua para inyectables	870
Volumen total	aproximadamente 1000 L

Para preparar el medio 199 concentrado (10x), se disuelven todos los ingredientes en agua para inyectables y se revuelve. Una vez agregados todos los componentes, el medio se revuelve durante la noche para garantizar la total disolución. Luego se llena con agua para inyectables hasta alcanzar el peso final de aproximadamente 1000 kg y así se obtiene el volumen final. El medio se esteriliza con un filtro estéril de membrana de 0,22 µm. El medio se coloca en frascos B-20 (20 L) o envases de 50 L.


CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Mariana Bernarda Belay
 Apoderada
 ONI 29378915
CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148




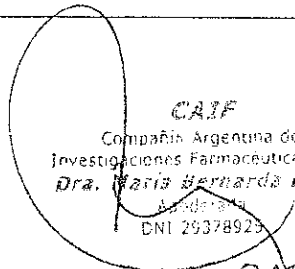
	Módulo 3. Calidad	IPV/NC/AR/09-12 Página 39 de 54
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	
3.2.S.2.3. Control de materiales		


Tabla 7: Composición del medio de cultivo del virus por litro

Ingrediente	Cantidad	Especificaciones
Amoníaco	0,0215 ml	Ph. Eur.
Xantina	0,0003 g	<u>Internas[#]</u>
Hípoxantina	0,0003 g	<u>Internas[#]</u>
Timina	0,0003 g	<u>Internas[#]</u>
Uracilo	0,0003 g	<u>Internas[#]</u>
Guanina. HCL	0,0003 g	<u>Internas[#]</u>
Fosfato hidrógeno de potasio	0,060 g	Ph. Eur.
Fosfato disódico de hidrógeno. 2H2O	0,0750 g	Ph. Eur.
Ácido clorhídrico 25 %	0,20 ml	Ph. Eur.
L-tirosina	0,04 g	Ph. Eur.
L-cistina	0,02 g	Ph. Eur.
Cloruro de sodio	8,0 g	Ph. Eur.
Cloruro de potasio	0,4 g	Ph. Eur.
Sulfato de magnesio. 7H2O	0,2 g	Ph. Eur.
Glucosa	1,0 g	Ph. Eur.
Rojo de fenol soluble	0,02 g	<u>Internas[#]</u>
Cloruro de calcio	0,1855 g	Ph. Eur.
Ácido nicotínico (niacina)	0,000025 g	Ph. Eur.
Niacinamida	0,000025 g	Ph. Eur.
Piridoxal. HCL	0,000025 g	Especificaciones de reactivos de la USP


CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. Bernarda Belay
 DNI 29378923
CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148






	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 40 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Ingrediente	Cantidad	Especificaciones
Tiamina. HCL	0,000010 g	Ph. Eur.
Riboflavina	0,000010 g	Ph. Eur.
Ácido d-pantoténico (sal de Ca)	0,000010 g	Ph. Eur.
Mioinositol	0,000050 g	Ph. Eur.
Ácido 4-aminobenzoico	0,000050 g	Ph. Eur.
Cloruro de colina	0,00050 g	Suplemento dietético de la USP
D-biotina	0,000010 g	Ph. Eur.
Ácido fólico	0,000010 g	Ph. Eur.
Etanol (96 %)	0,202 ml	Ph. Eur.
Acetato de vitamina A (cristal)	0,00010 g	Ph. Eur.
Vitamina D2 (ergocalciferol)	0,00010 g	Ph. Eur.
Colesterol	0,00020 g	Ph. Eur.
Tween 80	0,0250 g	Ph. Eur.
Éster de ácido fosfórico de dl-alfa-tocoferol	0,00001 g	Ph. Eur.
Menadiona (vitamina K3)	0,00001 g	Ph. Eur.
D-ribosa	0,00050 g	Internas [#]
2-desoxirribosa D-ribosa	0,00050 g	Internas [#]
Adenosina-5'-monofosfato	0,00020 g	Internas [#]
Adenosina-5'-trifosfato, sal de Na	0,0010 g	Internas [#]
L-cisteína. HCL	0,000010 g	Ph. Eur.
Glutatión (reducido)	0,00005 g	Ph. Eur.

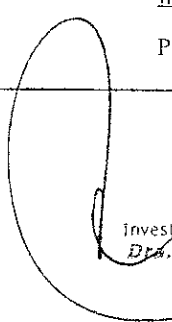

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
ONT 2937892
CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148





	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 41 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		


Ingrediente	Cantidad	Especificaciones
Acido l-ascórbico	0,00005 g	Ph. Eur.
Ácido nítrico (concentrado)	0,00060 ml	Ph. Eur.
Nitrato de hierro (III). 9H2O	0,00010 g	<u>Internas</u> [#]
Sulfato de adenina	0,0100 g	Especificaciones para reactivos de la USP
L-arginina. HCL	0,07 g	Ph. Eur.
L-histidina. HCL	0,02 g	Ph. Eur.
L-lisina. HCL	0,07 g	Ph. Eur.
L-triptofano	0,01 g	Ph. Eur.
L-fenilalanina	0,025 g	Ph. Eur.
L-metionina	0,015 g	Ph. Eur.
L-serina	0,025 g	Ph. Eur.
L-treonina	0,03 g	Ph. Eur.
L-leucina	0,06 g	Ph. Eur.
L-isoleucina	0,02 g	Ph. Eur.
L-valina	0,025 g	Ph. Eur.
Ácido L-glutámico	0,075 g	Ph. Eur.
Ácido L-aspárgico	0,03 g	Ph. Eur.
L-prolina	0,04 g	Ph. Eur.
L-alfa-alanina	0,025 g	Ph. Eur.
L-hidroxiprolina	0,01 g	<u>Internas</u> [#]
Ácido aminoacético (glicina)	0,05 g	Ph. Eur.


CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 42 de 54
	3.2.S.2.3. Control de materiales	

Ingrediente	Cantidad	Especificaciones
L-glutamina	0,1 g	USP
Acetato de sodio, sin agua	0,05 g	Ph. Eur. (trihidrato)
NaHCO3 7,5 %	40 ml	Ph. Eur.
Glucosa 20 %	5 ml	Ph. Eur.
L-glutamina 0,2 M	10 ml	Ph. Eur.
Sulfato de polimixina B	0,035 x 10 ⁶ U	Ph. Eur.
Sulfato de neomicina	0,014 x 10 ⁶ U	Ph. Eur.
Estreptomicina base	0,075 g	Ph. Eur.
Agua para inyectables	ad 1035 ml	Ph. Eur.

* En el apéndice IPVV.3.2.S.2.3, se incluyen las especificaciones para estas materias primas.

3.2.2 Especificaciones del medio de cultivo del virus

Tabla 8: Especificaciones del medio 199 (concentración 10x)

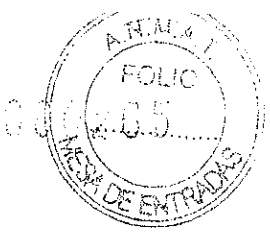
Especificación	Requisito
Osmolaridad	280-320 mOsmol/kg
pH	3,1-3,3
Calidad del crecimiento	El crecimiento celular no es significativamente distinto del de control
Esterilidad	Ningún crecimiento
Prueba de filtrado	Cumple


Tabla 9: Especificaciones del medio de cultivo del virus

Especificación	Requisito
----------------	-----------


CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
 Apod. Ada
 DNI 25370
CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148



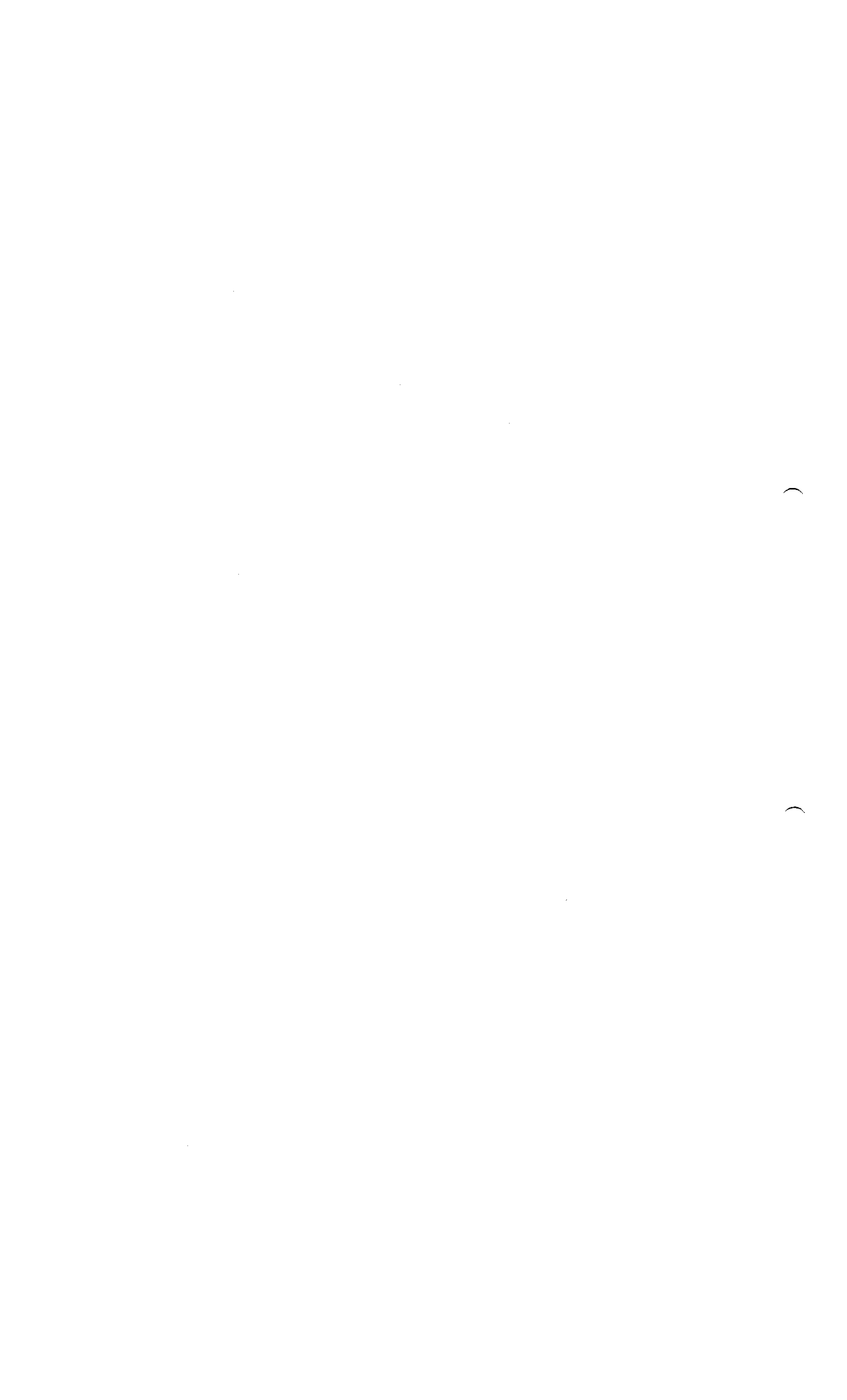


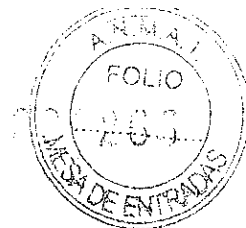
	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 43 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		


Osmolaridad 280-320 mOsmol/kg
pH 7,3-7,8
Esterilidad Ningún crecimiento

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M. N. 15.148
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apt. 6erada
DNI 29378925

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apt. 6erada
DNI 29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomiéltica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 44 de 54
	3.2.S.2.3. Control de materiales	

4 **Materiales/reactivos utilizados durante la producción**

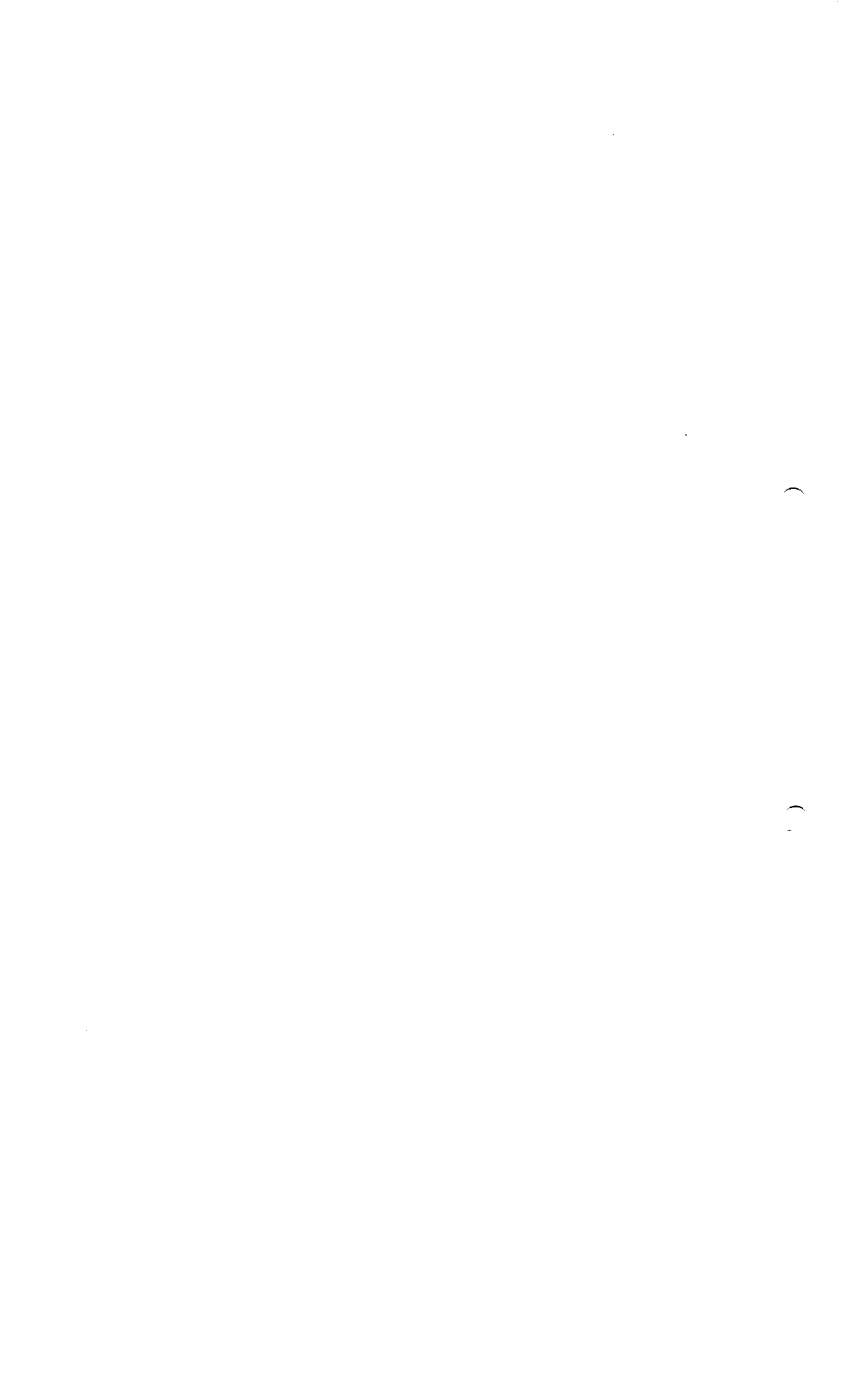
A continuación, se incluye una lista de los materiales/reactivos utilizados durante el proceso de producción. Consulte el Módulo


3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.

Tabla 10: Lista de materiales/reactivos utilizados durante el proceso de producción

Producto	Objetivo	Especificación
Cultivo celular, fermentación y cosecha (pasos 1-9)		
<u>Tripsina 0.25 % en solución amortiguadora de citrato*</u>	Tripsinización de células Vero	Ph. Eur.
<u>Solución amortiguadora de citrato 25 mM, pH 7.3*</u>	Componente para tripsina 0,25 %	Ph. Eur.
<u>Glucosa 20 %*</u>	Ajuste de concentración de glucosa	Ph. Eur.
<u>Solución de bicarbonato de sodio (75 g/L)*</u>	Ajuste de pH	Ph. Eur.
<u>Solución amortiguadora fosfato salina (PBS) 10 mM, pH 7.3*</u>	Lavado del cultivo celular	Ph. Eur.
Microportadores (Cytodex™ 1)	Microportadores	<u>Internas</u> [#]
Purificación e inactivación (pasos 10-13)		
<u>Suspensión Celite 577*</u>	Ayudante de filtración	<u>Internas</u> [#]
<u>Solución salina fisiológica*</u>	Enjuague de la unidad de concentración y de cromatografía	Ph. Eur.
<u>Tripsina 25 g/L*</u>	Limpieza de la unidad de concentración y de	Ph. Eur.
<u>NaOH 1 M*</u>	Limpieza de la unidad de concentración	Ph. Eur.
<u>Solución amortiguadora de fosfato 40 mM, pH 7.0*</u>	Eluyente	Ph. Eur.
<u>NaOH 0.1 M*</u>	Limpieza de la unidad de cromatografía	Ph. Eur.
<u>Solución de cloruro de sodio 1 M*</u>	Limpieza de la unidad de cromatografía	Ph. Eur.

CAIFA SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148
 Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 2937005



	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 45 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Producto	Objetivo	Especificación
Sefarosa CL-6B	Cromatografía de filtración con gel	Internas [#]
<u>DEAE sefarosa de flujo rápido*</u>	Cromatografía de intercambio de aniones	Internas [#]
Agua para inyectables	Dilución	Ph. Eur.
<u>Medio 199 sin bicarbonato de sodio y fosfato, 10x*</u>	Dilución	Ph. Eur.
<u>Glicina 50 g/L*</u>	Dilución	Ph. Eur.
<u>Medio 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio, y con glicina*</u>	Filtración estéril	Ph. Eur.
<u>NaOH 1 M*</u>	Ajuste de pH	Ph. Eur.
<u>Formaldehído 1:10</u>	Inactivación	Ph. Eur.
<u>NaOH 1 M*</u>	Ajuste de pH con inactivación	Ph. Eur.

[#] En el apéndice IPVV.3.2.S.2.3, se incluyen las especificaciones para estas materias primas.

* Para conocer más información sobre estos materiales, consulte el texto a continuación.

Tripsina 0,25 % en solución amortiguadora de citrato

Tripsina 25 g/L en PBS

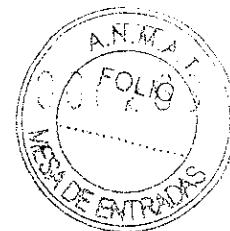
En agua para inyectables, se disuelven cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico de hidrógeno 2H₂O, fosfato dihidrógeno de potasio, glucosa y citrato trisódico. Todos estos componentes cumplen con la Farmacopea Europea. Luego se agrega y se disuelve una mezcla de antibióticos y tripsina 1:250.


Tripsina 0,25 % en solución amortiguadora de citrato

La tripsina 0,25 % se prepara a partir de tripsina (25 g/L en PBS) con solución amortiguadora de citrato 25 mM, de pH 7,3. Poco antes de su uso, la tripsina (25 g/L en PBS) se mezcla solución amortiguadora de citrato 25 mM, de pH 7,3, en una proporción de 1:9.

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148
 CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925





	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 46 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

Solución amortiguadora de citrato 25 mM, de pH 7,3

La solución amortiguadora de citrato 25 mM, de pH 7,3, contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico de hidrógeno 2H₂O, fosfato dihidrógeno de potasio y citrato trisódico. Todos los componentes cumplen con la Farmacopea Europea.

Solución amortiguadora fosfato salina (PBS) 10 mM, de pH 7,3

La solución amortiguadora fosfato salina (PBS) 10 mM, de pH 7,3, contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico de hidrógeno 2H₂O y fosfato dihidrógeno de potasio. Todos los componentes cumplen con la Farmacopea Europea.

Glucosa 20 %

En agua para inyectables (Ph. Eur.) (1 L), se disuelven 200 g de anhidroglucosa (Ph. Eur.).

Solución de bicarbonato de sodio (75 g/L)

En agua para inyectables (Ph. Eur.) (1 L), se disuelven 75 g de hidrogenocarbonato de sodio (Ph. Eur.).

Suspensión Celite 577

Se agrega Celite 577 (60 g) a 1 L de agua para inyectables (Ph. Eur.).


Solución salina fisiológica

La solución salina fisiológica que se utiliza para enjuagar la unidad de concentración se amortigua con fosfato 17,1 mM, de pH 7,3. Todos los componentes utilizados en esta solución amortiguadora (cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico de hidrógeno 2H₂O y fosfato dihidrógeno de potasio) cumplen con la Farmacopea Europea.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

~~CAIF~~
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Buenos Aires
DNI 29378825



	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 47 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Tripsina 25 g/L en agua para inyectables

Se disuelve tripsina 1:250 (25 g) en agua para inyectables (1 L) (Ph. Eur.). La mezcla se utiliza para limpiar la unidad de concentración.

NaOH 1 M

Se disuelve hidróxido de sodio (Ph. Eur., 40 g) en 1 L de agua para inyectables (Ph. Eur.).

Solución amortiguadora de fosfato 40 mM, de pH 7,0

En agua para inyectables (1 L), se disuelven fosfato disódico de hidrógeno 2H₂O (4,27 g) y fosfato dihidrógeno de potasio (2,18 g). Todos los componentes cumplen con la Farmacopea Europea.

NaOH 0,1 M

Se disuelve hidróxido de sodio (Ph. Eur., 4 g) en 1 L de agua para inyectables (Ph. Eur.).

Solución de cloruro de sodio 1 M

Se disuelve cloruro de sodio (Ph. Eur., 58,5 g) en 1 L de agua para inyectables (Ph. Eur.).

DEAE sefarosa de flujo rápido

Para la DEAE sefarosa de flujo rápido, se ha incluido información adicional acerca de la estabilidad y las características del producto en el Módulo 3.3: Referencias bibliográficas (Andersson, 1993 y Archivo de Respaldo Reglamentario de Amersham Pharmacia Biotech).

Medio 199 sin bicarbonato de sodio y fosfato, 10x

Se disuelve Tween-80 (Ph. Eur., 0,2 g) en 1 L de medio 199 (consulte Medio 199 más abajo).

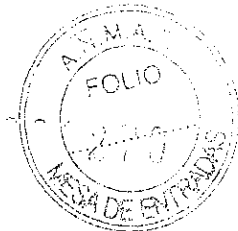
Glicina 50 g/L


Se disuelve glicina (Ph. Eur., 50 g) en 1 L de agua para inyectables (Ph. Eur., 1 L).

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 N.º 15.148

 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. *Maria Bernarda Belay*
 Apoderada
 CUIT 202-8925





	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 48 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

Medio 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio, y con glicina

Glicina (Ph. Eur., 5 g) y Tween-80 (Ph. Eur., 0,02 g), 100 ml de medio 199 (consulte Medio 199 a continuación) y 900 ml de agua para inyectables (Ph. Eur.).

Medio 199

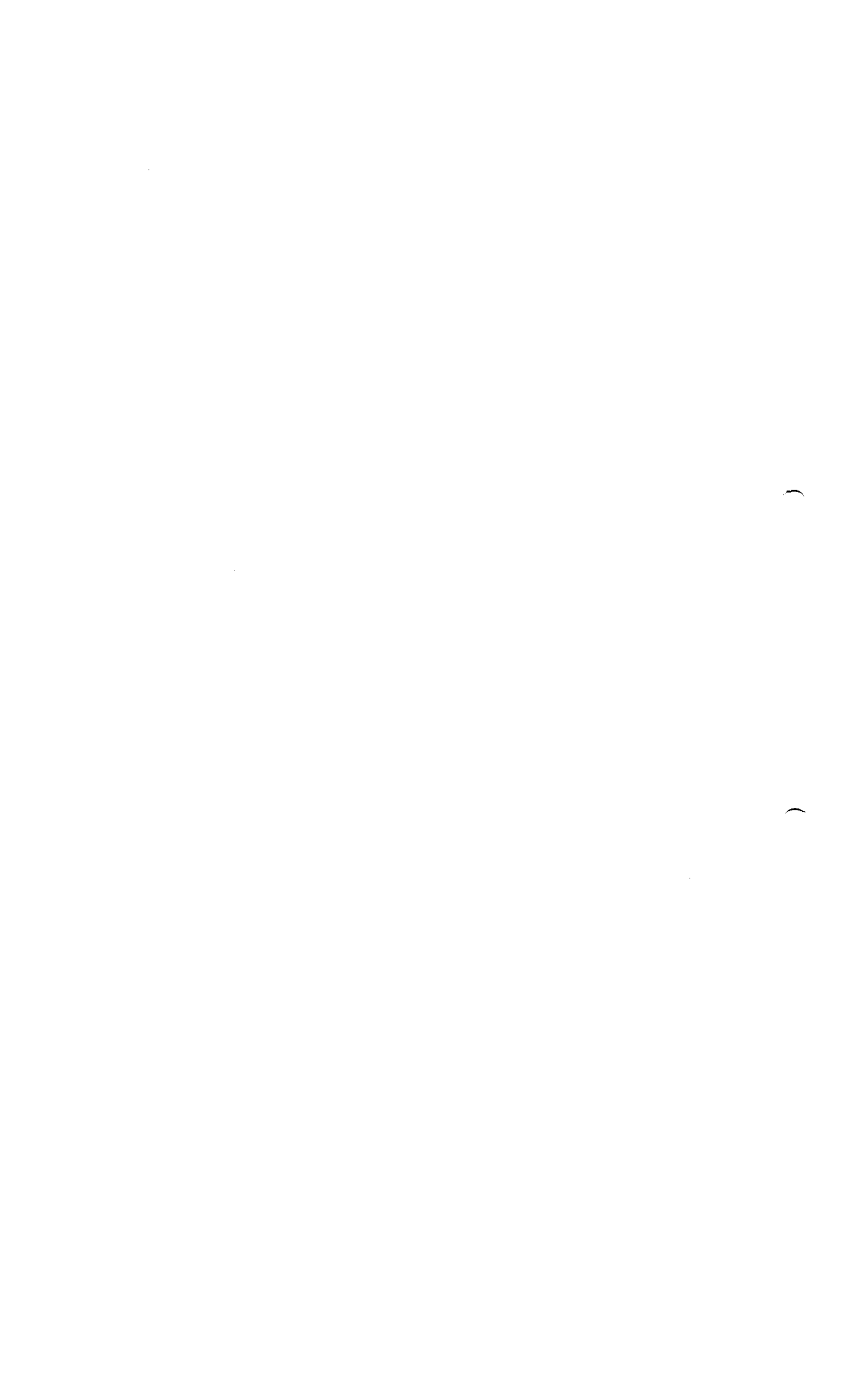
Para conocer todos los componentes del medio 199, consulte la tabla 7 en este módulo: Composición del medio de cultivo del virus por litro.


Formaldehído 1:10

Diluido en medio 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio, y con glicina

Antes de su uso: una solución de formalina se diluye en medio 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio, y con glicina (consulte la sección Medio 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio, y con glicina), en proporción 1:10.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apodada
DNI 29374925



	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 49 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

5 Repaso de los reactivos biológicos utilizados en la producción

5.1 Reactivos biológicos

Los siguientes materiales y reactivos utilizados para la producción de mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada son de origen biológico.

5.1.1 Banco de células Vero

El banco de células utilizado para la multiplicación del virus de siembra es el banco de células Vero de la Organización Mundial de la Salud (OMS), suministrado por la Colección Europea de Cultivos Celulares Animales (ECACC, lote 10-87, pasaje 134) en 1990. Este lote se considera la semilla celular para la producción de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI). La línea de células Vero ha sido ampliamente investigada con respecto a agentes extraños. Consulte el Módulo 3.3: Referencias bibliográficas (Heraud, 1992). La información sobre la preparación de este banco de células y sobre los resultados de pruebas con este lote se ha incluido en este expediente dentro del apéndice IPVV.3.2.S.2.3:

Banco de células de la OMS

Tumorigenicidad del banco de células Vero

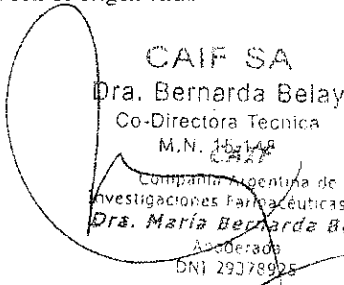
Sustrato de células Vero de la OMS

Datos de análisis de lotes de los bancos maestros de células Vero

El banco celular maestro cumple las especificaciones enumeradas dentro del presente módulo de este expediente. El banco celular de trabajo cumple las especificaciones enumeradas en este módulo. Los bancos de células cumplen con las monografías de la Farmacopea Europea sobre la vacuna antipoliomielítica inactivada y sobre sustratos celulares para la producción de vacunas de uso humano.

5.1.2 Lotes semilla maestros y lotes semilla de trabajo

Las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada son de origen viral. Se utilizan tres cepas de virus: virus poliomiélfico tipo 1, 2 y 3.



CAIF SA

Dra. Bernarda Belay

 Co-Directora Técnica

 M.N. 182148

 Compañía Argentina de

 Investigaciones Farmacéuticas S.A.


Dra. María Bernarda Belay

 Asociada

 DNI 29278925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 50 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Los lotes semilla de trabajo del virus poliomiélfítico cumplen las especificaciones enumeradas en este expediente, en el Módulo 3.2.S.2.3: Control de materiales, sección 2.3.

Virus poliomiélfítico tipo 1

Cepa	Mahoney
Origen y fuente	Dr. J. Salk (compañía Pitman & Moore)
Lote semilla maestro	PM14
Fecha de preparación	6-2-1958
Primer pasaje:	58/3/B1
Segundo pasaje:	77/3/B2 (01-12-1977)
Tercer pasaje:	79/2/B3 (13-07-1979)
Cuarto pasaje (primero en células Vero):	79/2/B3+1 o UPC 91-06 (08-1991)
Quinto pasaje:	03/1/B5 (02-2003)

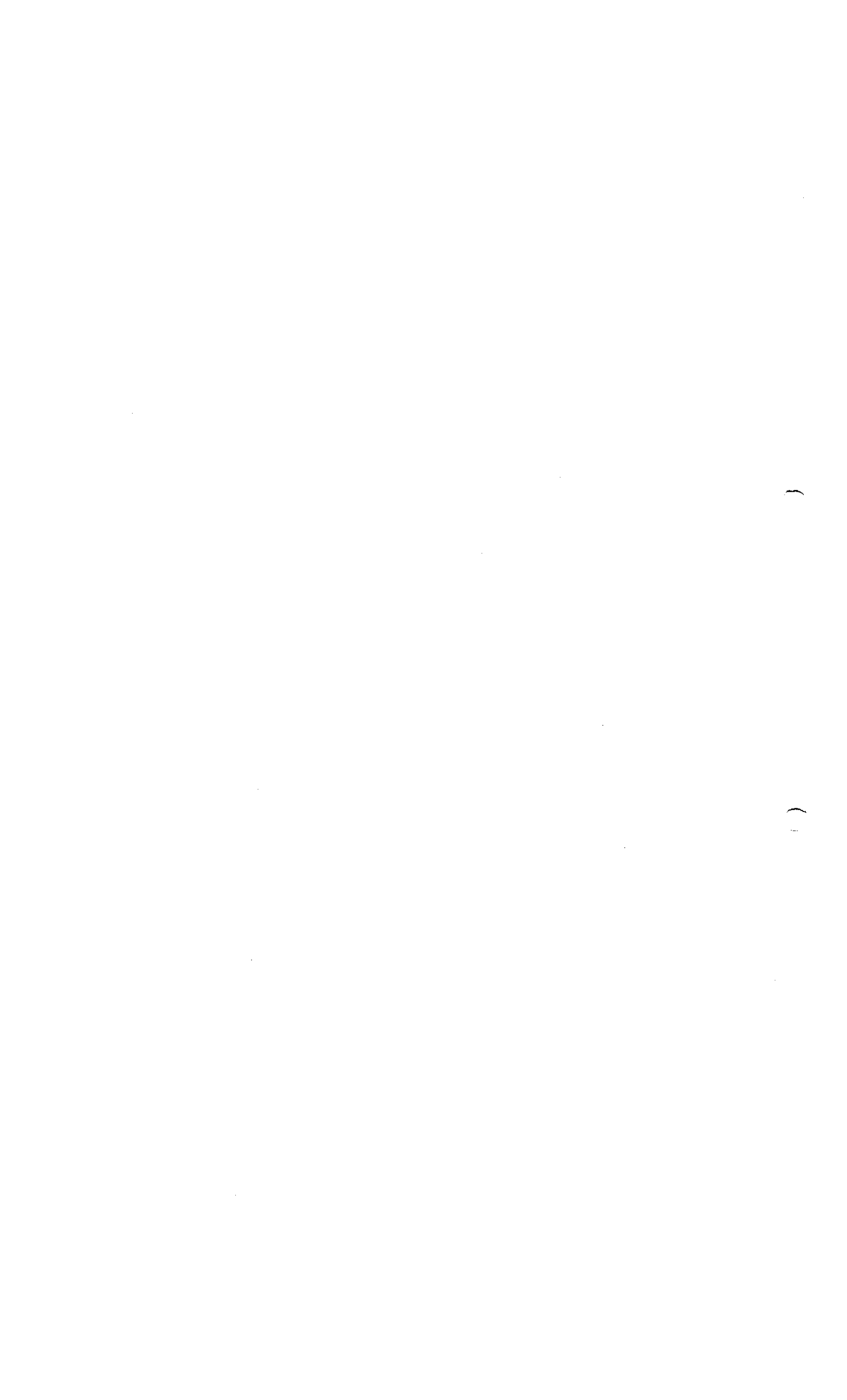
Los tres primeros pasajes se realizaron en cultivos de células de riñón de mono (CRM). El cuarto y quinto pasajes se realizaron en células Vero. El quinto pasaje está diseñado como un lote semilla de trabajo. El material viral se almacena a -70 °C.

Virus poliomiélfítico tipo 2


Cepa	MEF1
Origen y fuente	Statens Serum Institute, Copenhagen
Lote semilla maestro	F451
Fecha de preparación	16-03-1956
Primer pasaje:	58/3/B1
Segundo pasaje:	64/2/B2 (31-05-1964)
Tercer pasaje:	68/2/B3 (06-06-1968)
Cuarto pasaje (primero en células Vero):	68/2/B3+1 o UPC-91-07 (08-1991)
Quinto pasaje:	01/2/B5 (09-2001)

Los tres primeros pasajes se realizaron en cultivos de CRM. El cuarto y quinto pasajes se realizaron en células Vero. El quinto pasaje está diseñado como un lote semilla de trabajo. El material viral se almacena a -70 °C.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29278925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 51 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Virus poliomielítico tipo 3

Cepa	Saukett
Origen y fuente	Statens Serum Institute, Copenhagen
Lote semilla maestro	7 TV261
Fecha de preparación	30-11-1964
Primer pasaje:	64/7/B1
Segundo pasaje:	71/2/B2 (27-01-1971)
Tercer pasaje:	83/11/B3 (21-12-1983)
Cuarto pasaje:	83/11/B3+1 o UPC 91-08 (septiembre de 1991)
Quinto pasaje:	01/3/B5 (09-2001)

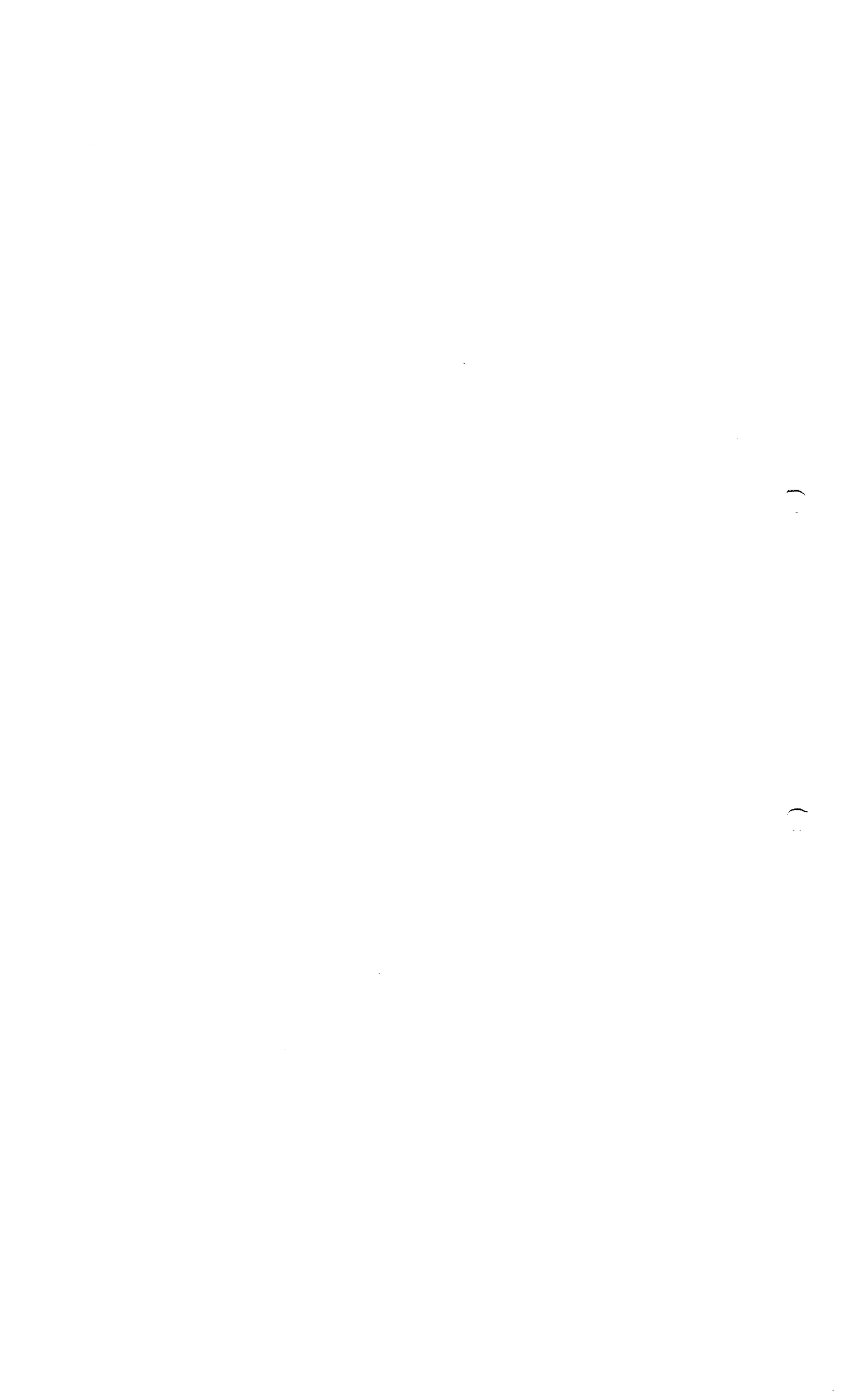
Los tres primeros pasajes se realizaron en cultivos de CRM. El cuarto y quinto pasajes se realizaron en células Vero. El quinto pasaje está diseñado como un lote semilla de trabajo. El material viral se almacena a -70 °C.

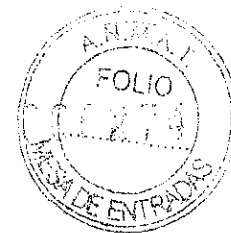
5.1.3 Suero de donante bovino


El suero de donante bovino se utiliza en el medio de cultivo celular (pasos 2 a 7 del proceso de producción; consulte el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso). El propio medio de cultivo del virus no contiene suero.

Toda la documentación sobre el suero de donante bovino se incluye en el anexo IPVV.3.2.S.2.3: Suero de donante bovino, irradiado con rayos gamma, 25 kGy. La documentación consiste en certificados de origen, declaraciones sanitarias, certificados veterinarios y especificaciones. Se incluye más información acerca de los agentes adventicios en el Módulo 3.2.A.2: Información de seguridad acerca de agentes adventicios. La información sobre el riesgo de encefalopatía espongiforme transmisible (EET) del suero de donante bovino, incluidos los certificados de idoneidad EET, se incluye en el Módulo 3.2.R.4: Productos medicinales que contienen o utilizan en el proceso de fabricación materiales de origen animal o humano.


CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15448
Compañía Argentina de
Investigación Farmacéutica S.A.
Dra. Bernarda Belay
Apothecaria
DNI 29376925





	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p align="center">IPV/NC/AR/09-12</p> <p align="center">Página 52 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

5.1.4 Suero fetal de ternera

El suero fetal de ternera se utiliza en el medio de cultivo celular (pasos 2 a 7 del proceso de producción; consulte el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso). El propio medio de cultivo del virus no contiene suero.

Toda la documentación sobre el suero fetal de ternera se incluye en el anexo IPVV.3.2.S.2.3: Suero fetal bovino, irradiado con rayos gamma, 25 kGy. La documentación consiste en el certificado de origen, la declaración sanitaria, el certificado veterinario y las especificaciones. Se incluye más información acerca de los agentes adventicios en el Módulo 3.2.A.2: Información de seguridad acerca de agentes adventicios. La información sobre el riesgo de EET del suero fetal de ternera, incluidos los certificados de idoneidad EET, se incluye en el Módulo 3.2.R.4: Productos medicinales que contienen o utilizan en el proceso de fabricación materiales de origen animal o humano.

5.1.5 Tripsina

La tripsina es de origen porcino, pero también contiene lactosa bovina. Se utiliza para la tripsinización celular en los primeros pasos del proceso de producción (pasos 1, 4 y 6 del proceso de producción; consulte el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso). Se certifica que la tripsina no contiene parvovirus porcino, de acuerdo con los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea. Consulte el anexo IPVV.3.2.S.2.3: Tripsina. Se incluye más información acerca de los agentes adventicios en el Módulo 3.2.A.2: Información de seguridad acerca de agentes adventicios. La información acerca de la inactivación viral con tripsina se incluye en el apéndice 4 del Módulo 3.2.A.2. La información sobre el riesgo de EET de la tripsina se encuentra en el Módulo 3.2.R.4: Productos medicinales que contienen o utilizan en el proceso de fabricación materiales de origen animal o humano.

5.2 Pasos de la producción que reducen el riesgo de agentes adventicios

El organigrama del proceso de producción de mezclas monovalentes inactivadas del virus poliomielítico tipo 1, 2 y 3 se incluye en el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.140.077
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apostada
DNI 29378925





	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 53 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

5.2.1 Eliminación del virus por purificación

Los virus externos que puedan estar presentes se eliminan de la suspensión en la etapa de purificación (paso 12a, filtración con gel) de la producción de la mezcla monovalente.

En un estudio realizado en las instalaciones de un contratista independiente, se investigó la capacidad de la filtración con gel y sefrosa CL-6B para reducir los virus externos. Como virus modelo se utilizaron el poliomavirus del simio (SV40), el parvovirus porcino (PVP) y el virus del herpes simple tipo 1 (VHS1). Para los tres virus, se pudo mostrar una reducción de 4-6 log₁₀. Los resultados de este estudio se incluyen en el apéndice 5 del Módulo 3.2.A.2.

5.2.2 Inactivación del virus con formaldehído

En el paso 15 del proceso de producción de la mezcla monovalente, se lleva a cabo un paso de inactivación con formaldehído, que reduce el riesgo de contaminación con agentes adventicios.

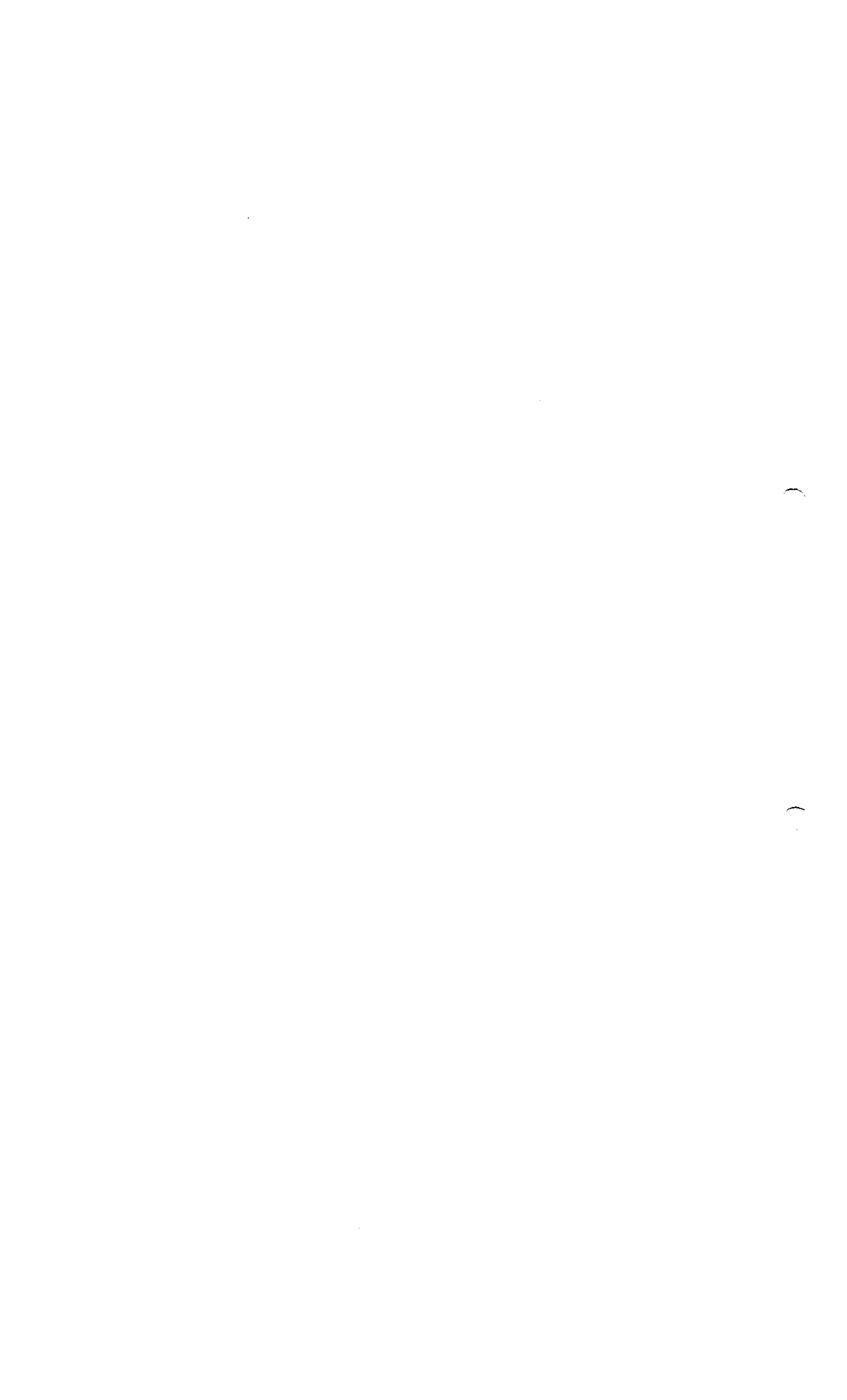
Un informe de validación retrospectivo del paso de inactivación utilizado durante la fabricación de las mezclas monovalentes de la VPI con células Vero se incluye en este expediente como el apéndice 1 del Módulo 3.2.S.2.5: Validación o evaluación del proceso.

Además, se ha realizado un estudio en las instalaciones de un contratista independiente para demostrar de capacidad del paso de inactivación para eliminar o inactivar posibles agentes extraños. Al igual que el estudio del paso de purificación, la capacidad del formaldehído para reducir los virus externos se simuló con el poliomavirus del simio (SV40), el parvovirus porcino (PVP) y el virus del herpes simple tipo 1 (VHS1). Para los tres virus, se pudo mostrar una reducción de 5,7-6,3 log₁₀. Los resultados de este estudio se incluyen en el apéndice 5 del Módulo 2.3.A.2.


5.3 Pruebas de control

Durante la producción de las mezclas monovalentes, se llevan a cabo numerosas pruebas para controlar la ausencia de agentes o virus extraños. El organigrama del proceso de producción de

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIA
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29278923






	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 54 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

mezclas monovalentes inactivadas del virus poliomiéltico tipo 1, 2 y 3 se incluye en el Módulo 3.2.S.2.2: Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.

En el cultivo celular (paso 6 del organigrama de producción) se realiza la prueba de detección de agentes extraños.

En la cosecha única (paso 9 del organigrama de producción) también se realiza la prueba de detección de agentes extraños.

Las pruebas se describen en este expediente, en el Módulo 3.2.S.2.4: Control de pasos críticos y productos intermedios.


CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI: 29378925

