



	<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 1 de 13</p>
<p>3.2.S.7.3. Datos de estabilidad</p>		

Índice

1 Resultados de estabilidad 2

1.1 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero a escala piloto de 150 litros y a escala de 700 litros..... 2

1.2 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero a escala de 700 litros 4

1.3 Resultados de los estudios de estabilidad en curso para las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero, producidas a escalas de 700 y 1500 litros..... 5

1.4 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células CRM a escala de 700 litros..... 9

2 Procedimientos analíticos 9

2.1 pH..... 9

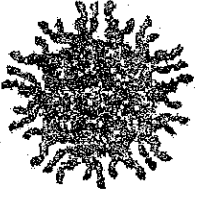
3 Apéndices 10

3.1 Apéndice 1: Resultados de estabilidad de las mezclas monovalentes de la VPI producidas con CRM a escala de 700 litros 10

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 16.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Apéndice
DNI 28278025



	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO	IPV/NC/AR/09-12
	Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	Página 2 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		

1 Resultados de estabilidad

1.1 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero a escala piloto de 150 litros y a escala de 700 litros

Los resultados de las pruebas de estabilidad de las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada con células Vero con respecto al contenido de antígeno D se

Tabla 1: Contenido de antígeno D de las mezclas monovalentes tipo 1 fabricadas con células Vero a escala (piloto) de 150 litros y a escala de 700 litros, almacenadas a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D
PVU 96-01 #	1996	1,1	0	1163 ¹
			52	1119 ¹
PVU 97-101	1997	6,2	1	1850
			28	1638
			44	1681
PVU 98-102	1998	14,8	1	1987
			17	1566
			24	1612

describen en las tablas a continuación.

Producido a escala piloto de 150 litros.

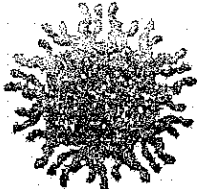
¹ En t=0 el contenido de antígeno D para esta mezcla monovalente del poliovirus tipo 1 ya era demasiado bajo. El contenido de antígeno D no se redujo aún más después de 52 meses de almacenamiento.

Requisito para el poliovirus tipo 1: 1250-3140 UD/ml

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

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacológicas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 M.N. 15.148



	<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/NCIAR/09-12</p> <p>Página 3 de 13</p>
---	---	--



3.2.S.7.3. Datos de estabilidad

Tabla 2: Contenido de antígeno D de las mezclas monovalentes tipo 2 fabricadas con células Vero a escala (piloto) de 150 litros y a escala de 700 litros, almacenadas a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*
PVU 92-07 #	1992	2,7	0	417 ¹
			84	411 ¹
			100	424 ¹
PVU 96-02 #	1996	1,9	0	852
			35	818
			51	901
PVU 97-201	1997	9,7	0	1062
			28	947
			38	1043
			44	958

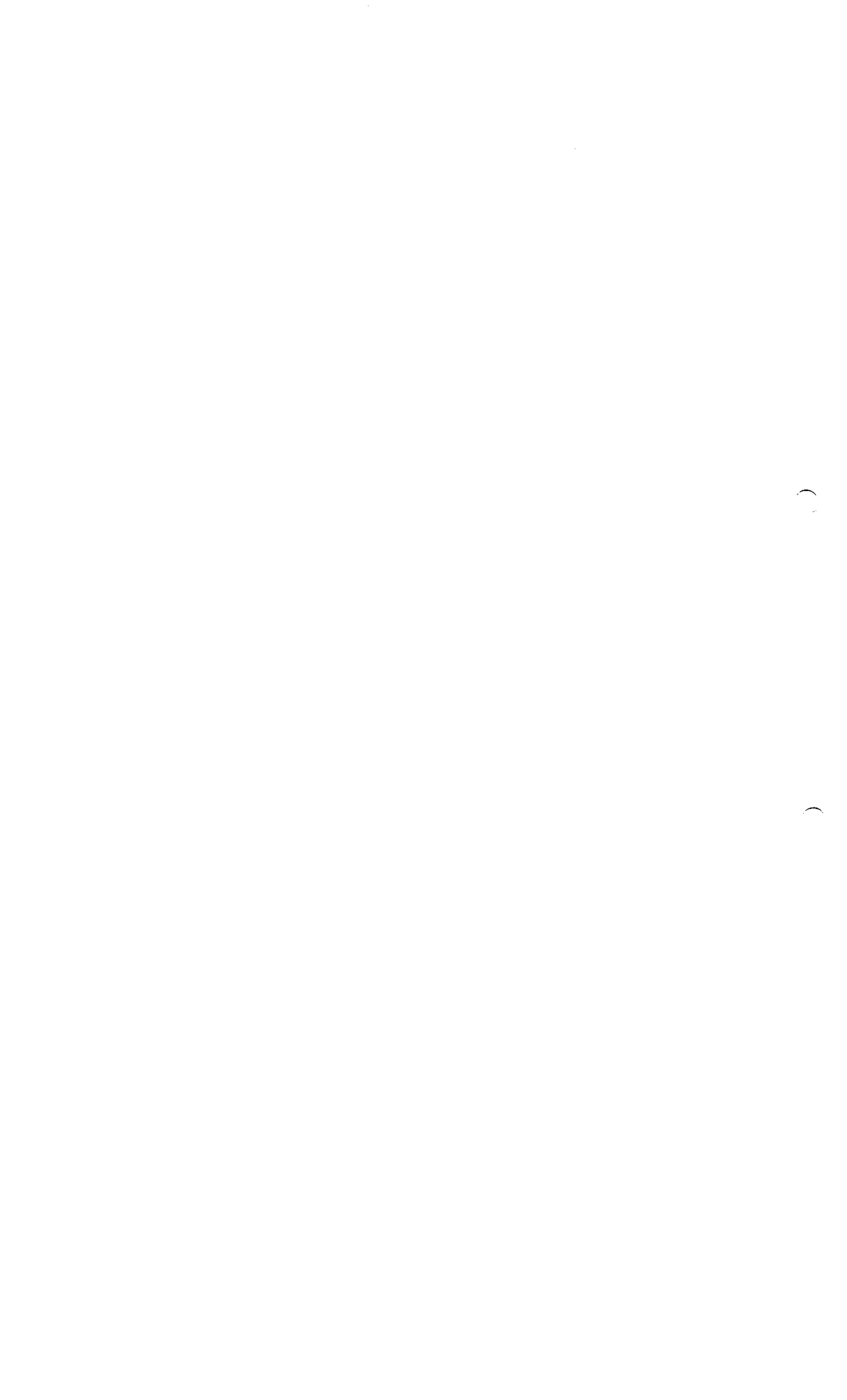
Producido a escala piloto de 150 litros.

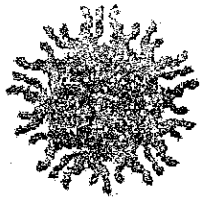
* Requisito para el poliovirus tipo 2: 430-1480 UD/ml

¹ En t=0 el contenido de antígeno D para esta mezcla monovalente del poliovirus tipo 2 ya era demasiado bajo. El contenido de antígeno D no se redujo aún más durante este tiempo ni después de 100 meses de almacenamiento.

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.145

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacológicas S.A.
 Dra. Bernarda Belay





Módulo 3. Calidad

3.2.S PRINCIPIO ACTIVO

Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biiithoven Biologicals B.V.

IPV/NC/AR/09-12

Página 4 de 13



3.2.S.7.3. Datos de estabilidad

Tabla 3: Contenido de antígeno D de las mezclas monovalentes tipo 3 fabricadas con células Vero a escala (piloto) de 150 litros y a escala de 700 litros, almacenadas a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D
PVU 92-08 #	1992	2,2	0	834
			83	435 ¹
			100	317 ¹
PVU 96-03 #	1996	1,5	0	1066
			35	863
			51	548
PVU 97-301	1997	9,7	0	1300
			27	1228
			44	872
PVU 98-302	1998	18,4	2	1687
			16	1382
			24	1162

Producido a escala piloto de 150 litros.

* Requisito para el poliovirus tipo 3: 520-2220 UD/ml

¹ Después de 83 meses, el contenido de antígeno D para esta mezcla monovalente del poliovirus tipo 3 se ha reducido a niveles inaceptables.

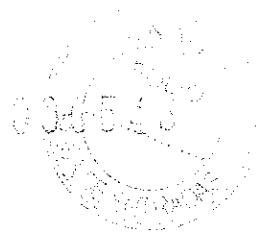
1.2 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero a escala de 700 litros

En las tablas a continuación, se informan los resultados para los lotes a escala de producción de las mezclas monovalentes de la VPI fabricadas con células Vero que se incluyen en el protocolo del estudio de estabilidad en curso.

El diseño de dicho estudio en el Módulo 3.2.S.7.2 (Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad) se modificó en el año 2004 para cumplir con las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Para los lotes almacenados antes de 2004, no se encuentran disponibles los resultados en el punto temporal de 18 meses.

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

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Sub. María Bernarda Belsky
Apoderada
(011) 291 18915



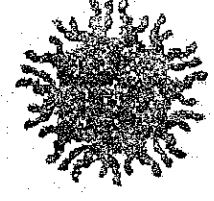
	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 5 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		


Tabla 4: Contenido de antígeno D, esterilidad y pH de las mezclas monovalentes tipo 1 producidas a escala de 700 litros, fabricadas con células Vero y almacenadas a 2-8 °C

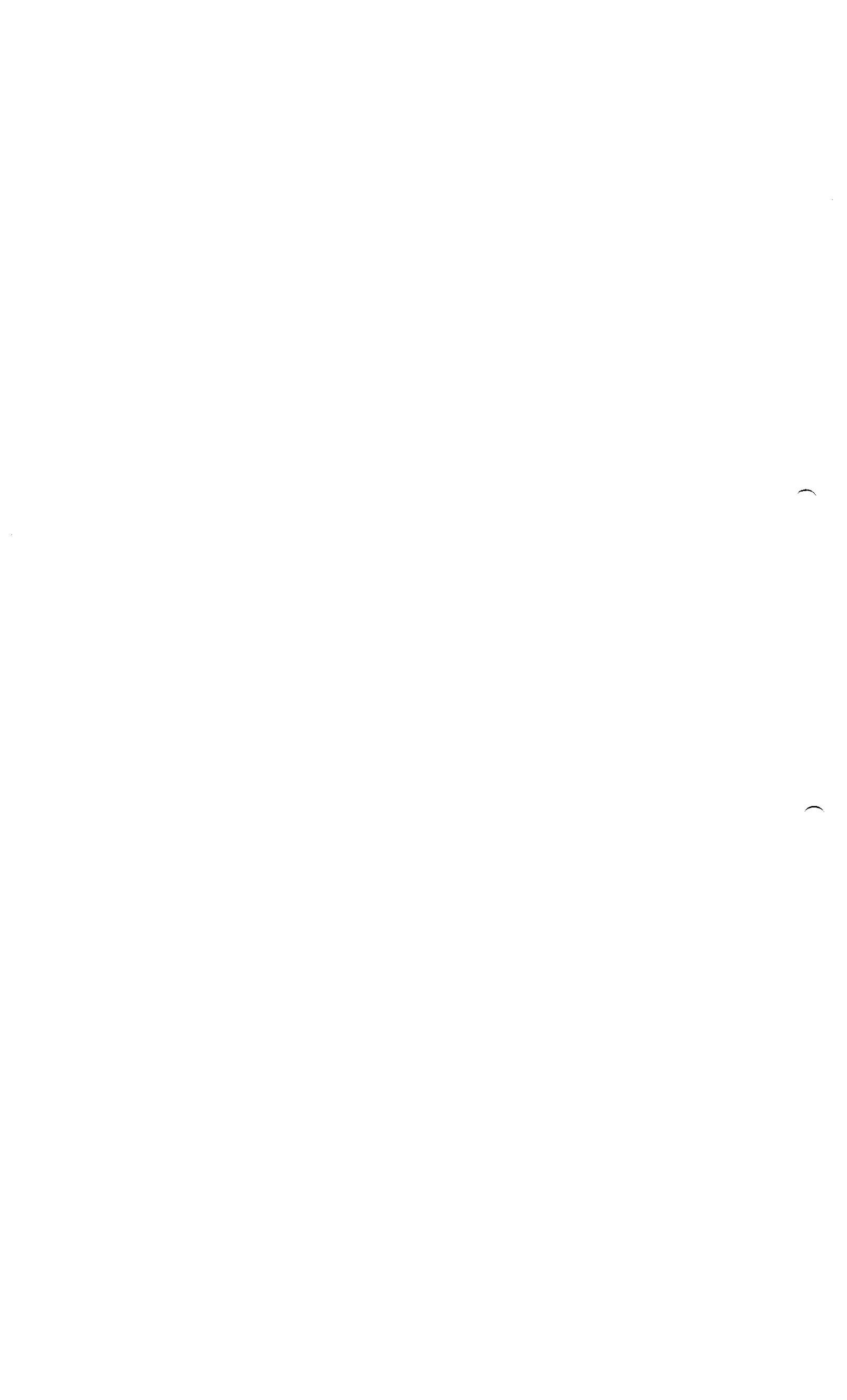
Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*	Esterilidad	pH
PVU 01-103	Ago. 2001	11,9	0	2491	aprobada	N/D
			6	2171	-	N/D
			12	2243	-	6,8
			24	2205	-	6,9
			36	2020	aprobada	6,9
PVU 03-104	Febr. 2003	6,1	0	1614	aprobada	6,9
			6	1591	-	6,8
			12	1547	-	6,8
			24	1525	-	6,8
			36	1667	aprobada	6,8

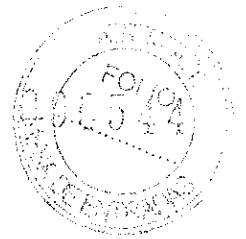
N/D: No disponible.

* Requisito para el poliovirus tipo 1: 1250-3140 UD/ml

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.146


CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Aprobada
M.N. 20.000.000





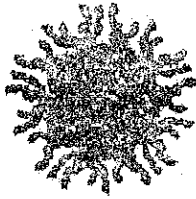
	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 6 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		

Tabla 5: Contenido de antígeno D, esterilidad y pH de las mezclas monovalentes tipo 2 producidas a escala de 700 litros, fabricadas con células Vero y almacenadas a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*	Esterilidad	pH
PVU 01-202	Sept. 2001	6,9	0	1300	aprobada	6,9
			6	1118	-	6,8
			12	1129	-	6,9
			24	1126	-	6,8
			36	1141	aprobada	6,9
PVU 03-203	Febr. 2003	6,0	0	652	aprobada	6,9
			6	659	-	6,7
			12	744	-	6,8
			24	705	-	6,8
			36	773	aprobada	6,8

* Requisito para el poliovirus tipo 2: 430-1480 UD/ml

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Cd-Directora Técnica
M.N. 15.145

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Andrés Bello
ONI 1272015





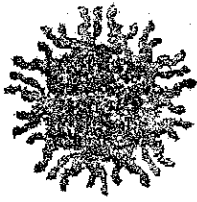
	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 7 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		

Tabla 6: Contenido de antígeno D, esterilidad y pH de las mezclas monovalentes tipo 3 producidas a escala de 700 litros, fabricadas con células Vero y almacenadas a 2-8 °C

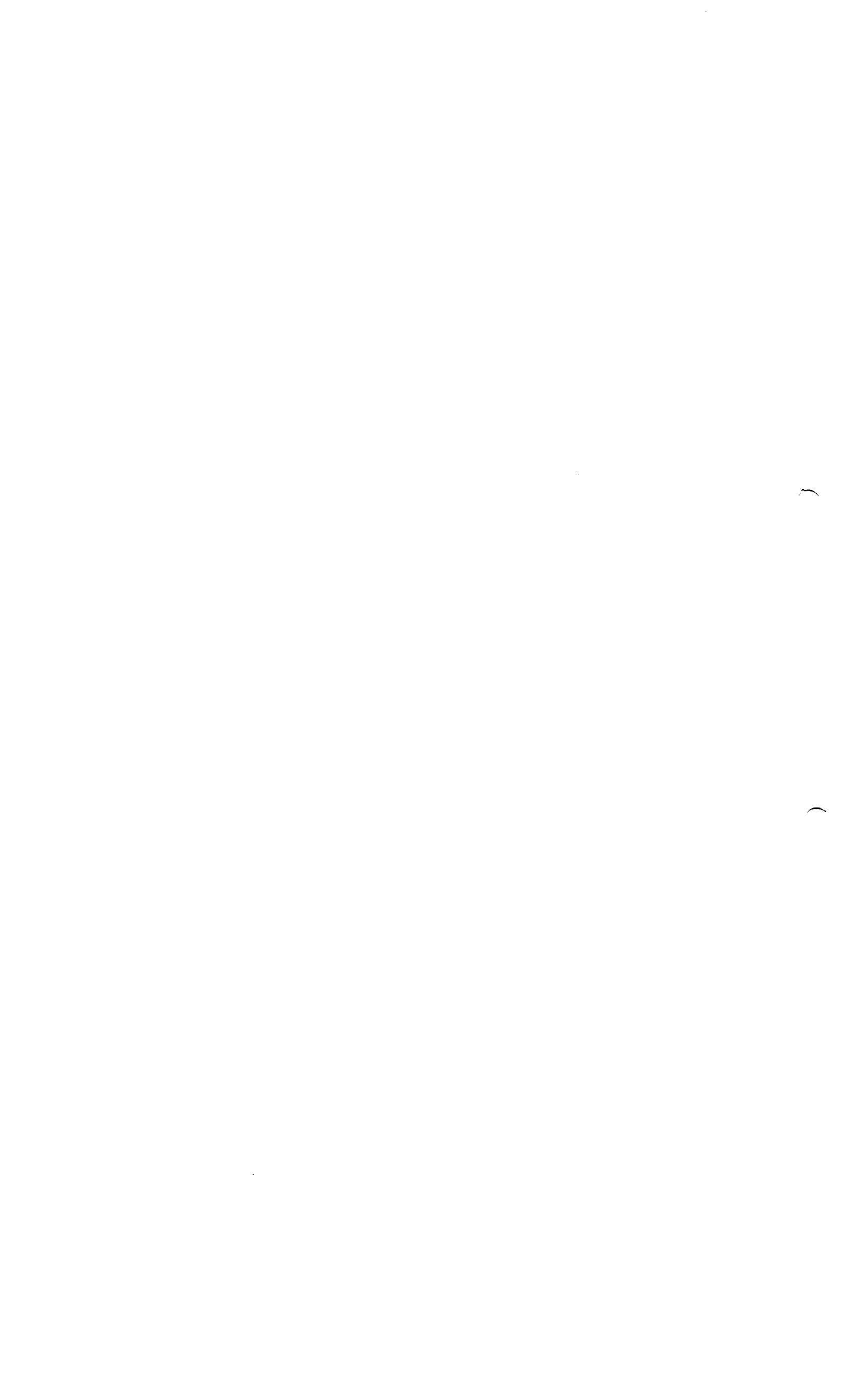
Número de lote	Fecha de producción	Rendimiento (L)	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D	Esterilidad	pH
PVU 01-303	Oct. 2001	6,4	0	1837	aprobada	6,8
			6	1511	-	6,8
			12	1478	-	7,0
			24	1416	-	6,9
			36	1327	aprobada	6,8
PVU 03-304	Mar. 2003	7,2	0	1246	aprobada	6,9
			6	1124	-	6,8
			12	1162	-	6,8
			24	1121	-	6,8
			36	988	N/D	6,8

N/D: No disponible.

* Requisito para el poliovirus tipo 3: 520-2220 UD/ml

CAIF
Dra. Bernarda Bé...
Cb-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. María Bernarda Beizy
Aprobado
DNI 25140925





	<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 8 de 13</p>
<p>3.2.S.7.3. Datos de estabilidad</p>		

- 1.3 Resultados de los estudios de estabilidad en curso para las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células Vero, producidas a escalas de 700 y 1500 litros

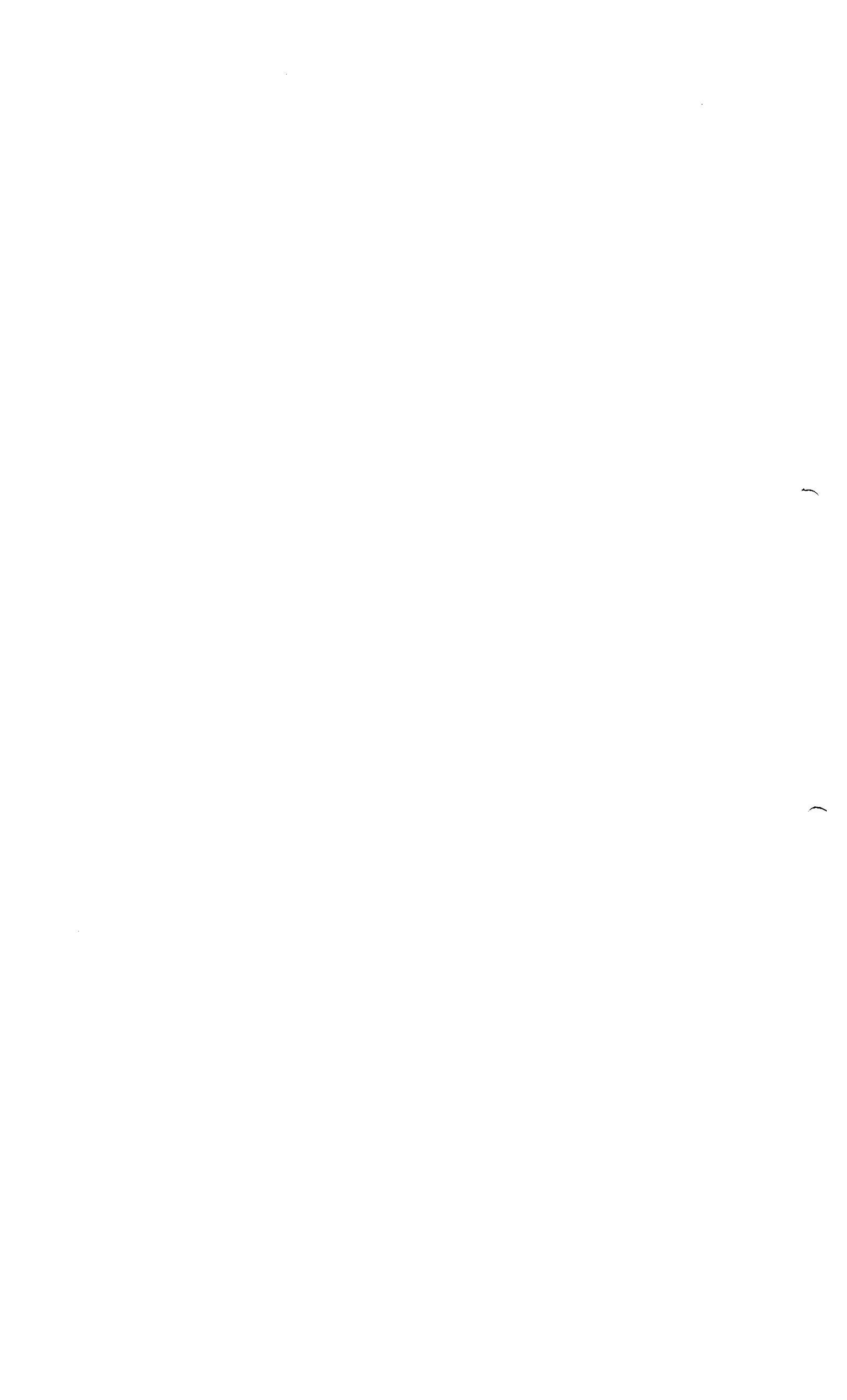
Este estudio se ha realizado para demostrar la estabilidad de la mezcla monovalente tipo 1, 2 y 3 de la VPI con células Vero y producida a escala de 700 y 1500 litros. El informe de estabilidad se incluye como el siguiente documento en el apéndice 3.2.S.7.3: Stability Report monovalent pools.

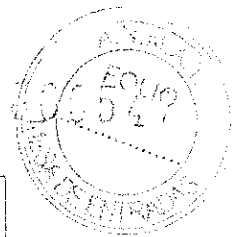
- 1.4 Resultados de los estudios de estabilidad de las mezclas monovalentes tipo 1, 2 y 3 de la VPI fabricadas con células CRM a escala de 700 litros

Los resultados del estudio de estabilidad en curso para las mezclas monovalentes de la VPI fabricadas con células de riñón de mono (CRM) a escala de 700 litros se informan en los Apéndices que siguen.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 115.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29376925





	<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 9 de 13</p>
<p>3.2.S.7.3. Datos de estabilidad</p>		

2 Procedimientos analíticos

Se siguieron los procedimientos analíticos tal como se describen en S.3.4 y S.5.2.


2.1 pH

El pH se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Responsable





	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 10 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		

3 Apéndices

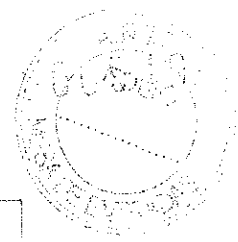
3.1 Apéndice 1: Resultados de estabilidad de las mezclas monovalentes de la VPI producidas con CRM a escala de 700 litros

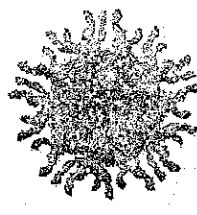
Tabla 7: Datos de estabilidad de la mezcla monovalente tipo 1 fabricada con CRM a escala de 700 litros y almacenada a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*	pH	Esterilidad
PU99-1306	Oct. 1999	0	2498	7,0	aprobada
		12	2225	6,9	N/D
		24	2651	6,9	N/D
		36	1887	7,0	N/D
		48	1920	7,0	N/D
		60	1851	7,0	aprobada
PU99-1307	Dic. 1999	0	1160 ¹	6,9	aprobada
		12	1420	6,8	N/D
		24	1385	6,8	N/D
		36	1077 ¹	6,9	N/D
		48	1075 ¹	6,9	N/D
		60	1080 ¹	6,8	aprobada
PU99-1308	Dic. 1999	0	2184	N/D	aprobada
		12	2180	6,9	N/D
		24	1931	6,9	N/D
		36	2012	7,0	N/D
		48	1618	7,0	N/D
		60	1826	6,9	aprobada
PU00-1311	Jul. 2000	0	2149	6,9	aprobada
		12	1818	6,9	N/D
		24	1778	6,8	N/D
		36	1797	7,0	N/D
		48	1748	6,9	N/D
		60	1695	7,0	aprobada

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 5.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apéndice 1
091-50354910





	<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 11 de 13</p>
<p>3.2.S.7.3. Datos de estabilidad</p>		

PU01-1321	Jul. 2001	0	2033	6,9	aprobada
		12	1579	6,9	N/D
		24	1674	7,0	N/D
		36	1660	6,8	N/D
		48	1699	7,0	N/D
		60	1663	7,0	aprobada

* Requisito para el poliovirus tipo 1: 1250-3140 UD/ml

N/D: No disponible.

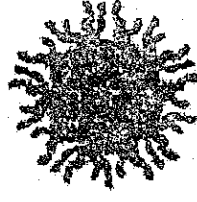
S/D: Sin determinar.

1 El contenido de antígeno D de tipo 1 de la mezcla monovalente PU99-1307 ya se encontraba por debajo del límite inferior de la especificación al comienzo del estudio de estabilidad. El antígeno D no se redujo incluso después de 60 meses de almacenamiento.

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

CAIF
Compañía Anónima de
Investigaciones Científicas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Aprobada
DNI 2013



	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 12 de 13

3.2.S.7.3. Datos de estabilidad

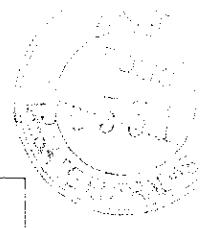
Tabla 8: Datos de estabilidad de la mezcla monovalente tipo 2 fabricada con CRM a escala de 700 litros y almacenada a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*	pH	Esterilidad
PU99-279	Sept. 1999	0	1177	6,9	aprobada
		12	-{-}-1492	6,9	N/D
		24	973	6,9	N/D
		36	943	6,9	N/D
		48	938	6,8	N/D
		60	1013	7,0	aprobada
PU99-280	Nov. 1999	0	782	6,8	aprobada
		12	989	N/D	N/D
		24	779	6,7	N/D
		32	742	6,8	N/D
		48	810	6,8	N/D
		60	768	6,7	aprobada
PU00-282	Jun. 2000	0	777	6,9	aprobada
		12	699	6,8	N/D
		24	703	6,9	N/D
		36	719	6,8	N/D
		48	746	6,9	N/D
		60	725	7,0	aprobada
PU 01-290	May. 2001	0	971	6,9	aprobada
		12	913	6,8	N/D
		24	940	6,9	N/D
		36	1002	6,9	N/D
		48	1088	6,9	N/D
		60	984	6,9	aprobada

* Requisito para el poliovirus tipo 2: 430-1480 UD/ml
 N/D: No disponible.
 S/D: Sin determinar.

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.146

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacológicas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 INI 101/007



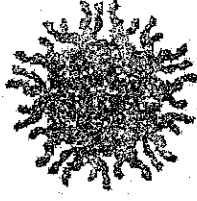
	Módulo 3. Calidad	
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 13 de 13
3.2.S.7.3. Datos de estabilidad		

Tabla 9: Datos de estabilidad de la mezcla monovalente tipo 3 fabricada con CRM a escala de 700 litros y almacenada a 2-8 °C

Número de lote	Fecha de producción	Meses de almacenamiento	Contenido de antígeno D (UD/ml)*	pH	Esterilidad
PU99-3421	Oct. 1999	0	1289	6,8	aprobada
		12	1205	6,7	N/D
		24	1260	6,7	N/D
		36	1029	6,8	N/D
		48	1015	6,7	N/D
		60	980	6,8	aprobada
P99-3422	Nov. 1999	0	1406	6,8	aprobada
		12	1455	N/D	N/D
		24	1124	6,8	N/D
		36	1156	6,9	N/D
		48	992	6,8	N/D
		60	951	6,8	aprobada
PU00-3424	Mar. 2000	0	1236	6,9	aprobada
		12	1299	6,8	N/D
		24	1180	6,8	N/D
		36	1009	6,9	N/D
		48	999	6,9	N/D
		60	1023	6,9	aprobada
PU01-3435	Sept. 2001	0	1229	6,8	aprobada
		12	1062	6,9	N/D
		24	1039	6,8	N/D
		36	870	6,9	N/D
		48	875	6,8	N/D
		60	841	6,8	aprobada

* Requisito para el poliovirus tipo 3: 520-2220 UD/ml
 N/D: No disponible.
 S/D: Sin determinar.

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

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Autorizada
 DNI 29378923



	<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">Pagina 1 de 1</p>
<p>Índice</p>		

Índice

3.2.S Principio activo 4 (Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, NVI)

3.2.S.1 Información general

- 3.2.S.1.1 Nomenclatura
- 3.2.S.1.2 Estructura
- 3.2.S.1.3 Propiedades generales

3.2.S.2 Fabricación

- 3.2.S.2.1 Fabricante(s)
- 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso
- 3.2.S.2.3 Control de materiales
- 3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y productos intermedios
- 3.2.S.2.5 Validación o evaluación del proceso
- 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación

3.2.S.3 Caracterización

- 3.2.S.3.1 Aclaración de la estructura y otras características
- 3.2.S.3.2 Impurezas

3.2.S.4 Control del principio activo

- 3.2.S.4.1 Especificación
- 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos
- 3.2.S.4.3 Validación de procedimientos analíticos
- 3.2.S.4.4 Análisis de lotes
- 3.2.S.4.5 Justificación de la especificación

3.2.S.5 Materiales o estándares de referencia

3.2.S.6 Sistema de cierre de envases

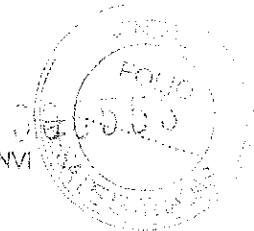
3.2.S.7 Estabilidad

- 3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones
- 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad
- 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

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

Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay





NVI

nederlands vaccin instituut

Rapport
**Interim Stability report monovalent pools
 poliomyelitis produced on Vero cells, produced at
 700 L and 1500 L scale**

RAP-21504

Versie: 1

Blad 1 van 10

Common data

Old code nvt
 Expire period 25 jaar
 Control Documentbeheer
 Key words Stabiliteit, consistency, Vero, 13 straat, 11 straat

Autorisation

This document is authorised by Quality On-line. The authorization process is executed according to procedure SOP-20091.

This document is composed by Naam auteur the function of *regulatory affairs scientist*

	Function	Name	Sign	Date
Sign for correct	Documentation administrator			

Approved by

Distribution
 Hard copy in

History

Version	Date	Modification
1		New document

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

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 15/10/2013



Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 2 of 10

Table of Contents

1 Introduction..... 2

2 Purpose 3

3 Reference 3

4 Materials 3

4.1 Test materials 3

4.2 Tests and methods 3

4.3 Storage conditions 5

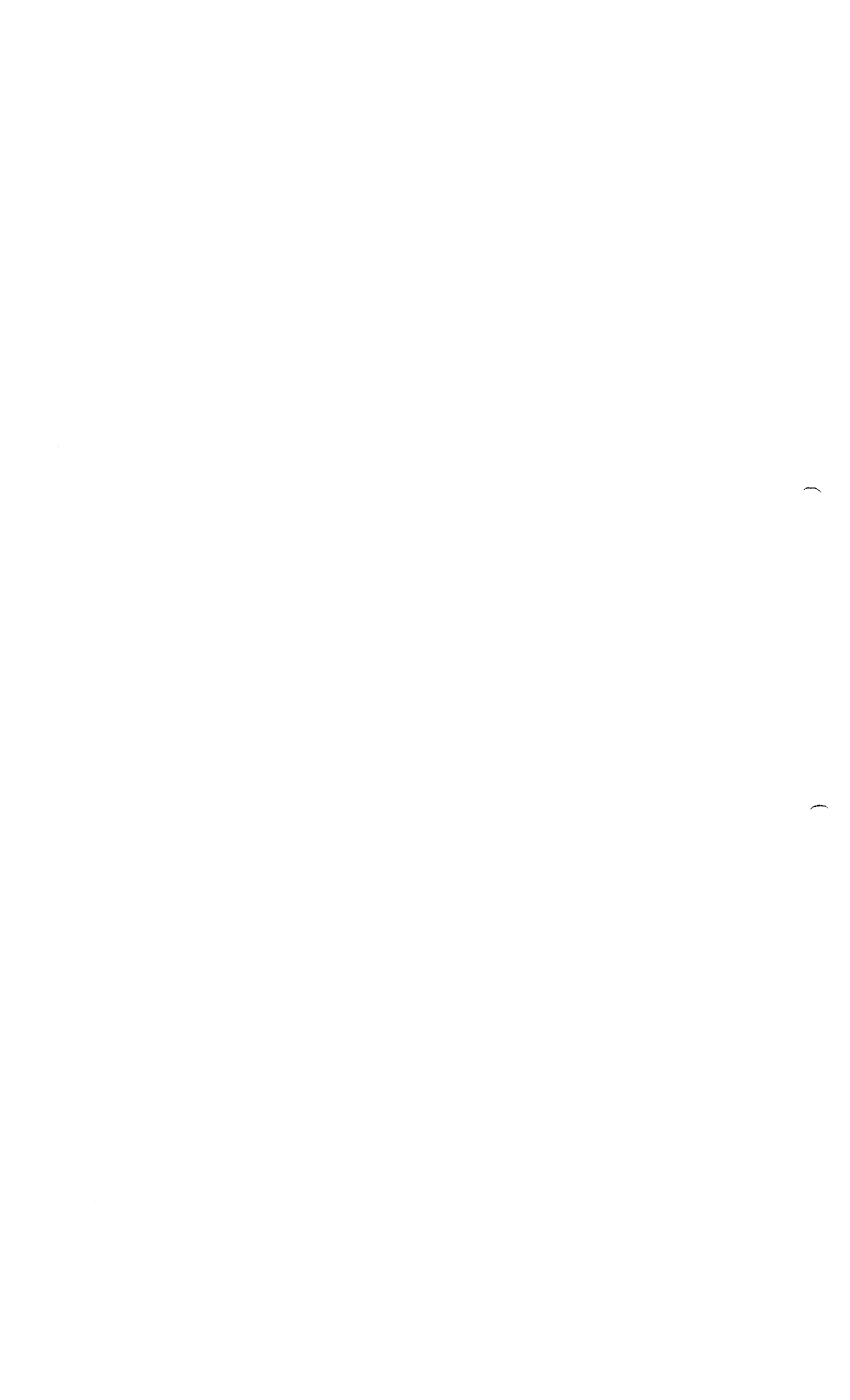
5 Deviations..... 6

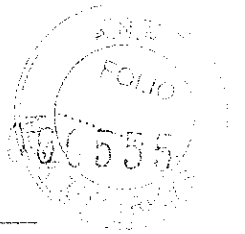
6 Results 6

7 Conclusion 10

8 Archive data 10

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 C. Directora Técnica
 M.N. 13.145
 CAIF
 Comisión Argentina de
 Investigaciones Científicas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Inscripción
 del 22/3/2010





Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 3 of 10

1 Introduction

This interim report describes the results at T = 24 months of a stability study of monovalent pools inactivated poliomyelitis virus during 48 months. The study is performed according to PLN-21010. This plan has been started in order to demonstrate the consistency of stability after introduction of cultivation of inactivated poliomyelitis virus at Vero cells and introduction of an alternative production line. The currently registered shelf life in the Netherlands is 3 years.

The consistent stability of IPV Vero monovalent pool at 2- 8 °C and ambient humidity will be demonstrated by testing three consecutive batches of polio type 1, 2 and 3, produced on VERO cells, in both the 700 L and the 1500 L production line.

All batches included in the stability study are and will be manufactured at NVI.

2 Purpose

The purpose of the study is to demonstrate the consistency of production of IPV Vero monovalent pools of each polio type in the 700 L and the 1500 L production line. This is done by determination of the consistent stability of Polio monovalent pool at 2- 8 °C and ambient humidity of 3 consecutive batches of polio type 1, 2 and 3 produced in both production lines.

3 Reference

PLN-21010	: Stability plan monovalent pools poliomyelitis produced on Vero Cells, produced at 700 L and 1500 L scale
CPMP/ICH/380/95	: Note for guidance on stability testing of new drug substances and products
CPMP/QWP/558/96	: Not for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products
CPMP/ICH/138/95	: Note for Guidance on quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

4 Materials

4.1 Test materials

To demonstrate consistency, three consecutive batches of each type monovalent pool IPV Vero produced at 700 L and 1500 L scale are necessary.

From each batch 150 ml of the monovalent pool IPV Vero is sampled. This is distributed into 30 ml bottles with screw cap, in which a connection is welded. A silicon tube (5.7 mm thickness) with a sterile filter is placed on this connection.

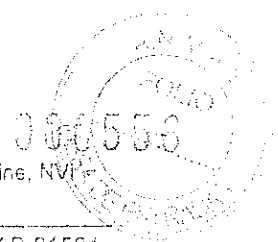
Batches monovalent poliomyelitis intended for production of final product are normally stored in 20 L bottles. Both, the 30 ml bottle and the 20 L bottle are made of type I hydrolytic glass and have the same connection with open air. As the surface area of the product in the 30 ml bottle is relatively larger as within the B20 bottle, the 30 ml bottle can be regarded as worst case.

4.2 Tests and methods

The following tests are carried out on the inactivated monovalent pool according the NVI release specifications for Polio Vero, monovalent pool SPC-10025. The test methods are described in the NVI analytical instructions.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Asesorada
CMI 29778925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 16.148



Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 4 of 10

Table 1 Overview of the used methods and requirements

Test	Method	Requirement
D-antigen	ANA 10102	Type 1: 1250 – 3140 DE/ml Type 2: 430 – 1480 DE/ml Type 3: 520 – 2220 DE/ml
pH	ANA 20103	No requirement ^x
Sterility	ANA 10158	no growth

^x If the pH value is not within the range 5- 7.5, an investigation will be started.

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

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Bejay
Acreditada
DNI 2033942



Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 5 of 10

Table 2 Test schedule

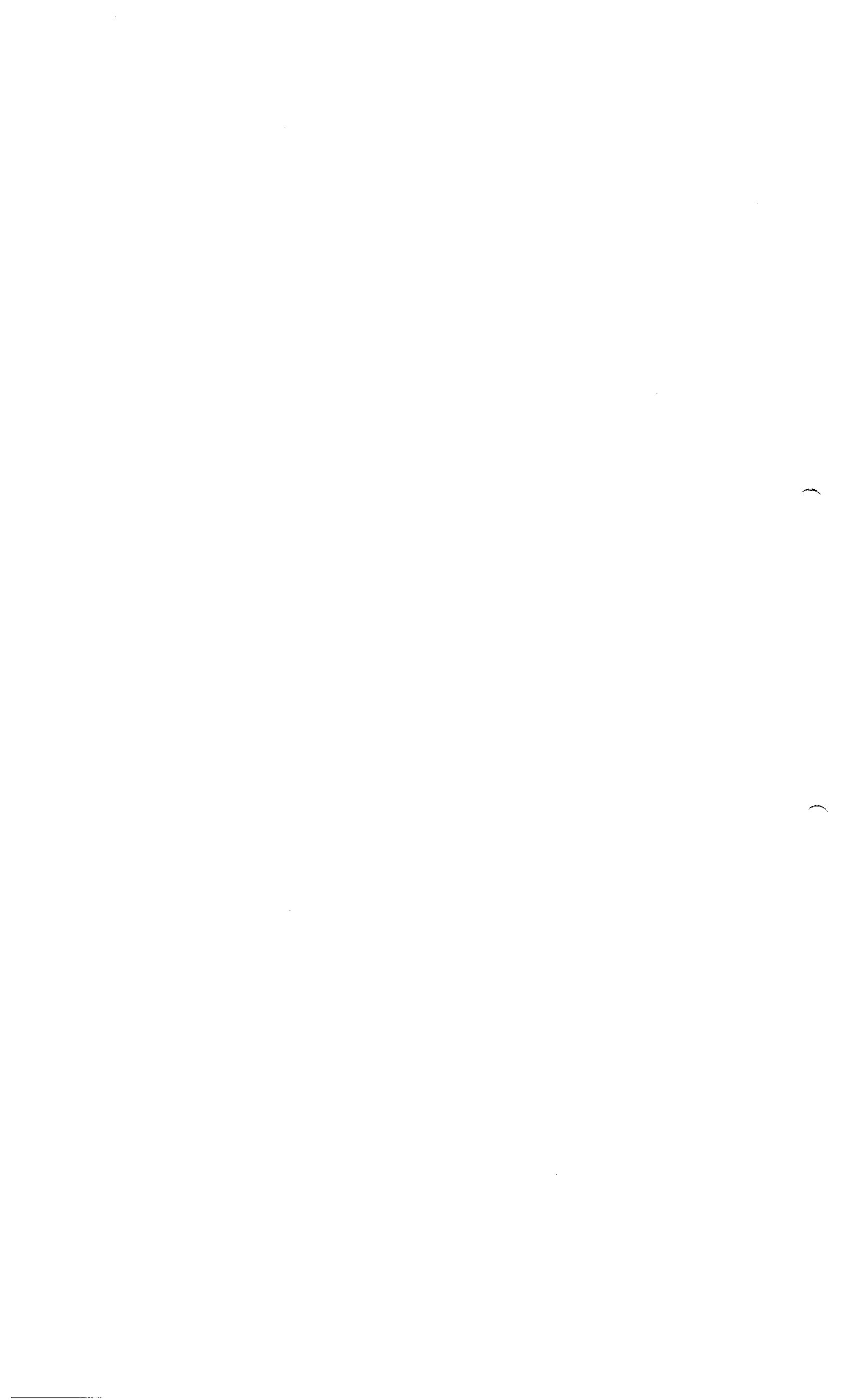
Test	T in months						
	T = 0	T = 6	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
D-antigen content	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X
Sterility	X					X	X

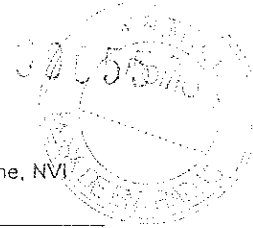
4.3 Storage conditions

During the study the samples are stored cool (2 - 8°C) and at ambient humidity at the site of NVI.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.147

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
19/11/2005





Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 5 of 10

Table 2 Test schedule

Test	T in months						
	T = 0	T = 6	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
D-antigen content	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X
Sterility	X					X	X

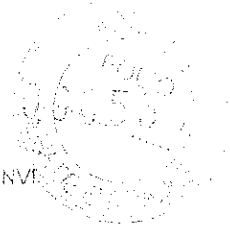
4.3 Storage conditions

During the study the samples are stored cool (2 - 8°C) and at ambient humidity at the site of NVI.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.14R

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
1995





Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 6 of 10

5 Deviations

- No stability samples for the 350 L production scale have been taken at 18 months, as at that moment the stability plan (PLN-21010) was not familiarised yet. As from April 2007, the 18 months point are incorporated in the ongoing stability program for polio monovalent pools.
- For the 1500 L production scale polio type 3, it was not possible to put three consecutive batches into this stability study so far, as not all batches have been released. However, for information, stability results of two individual batches of monovalent pool poliomyelitis type 3 virus produced on Vero cells at 1500 L scale, the stability results are reported. It is planned to incorporate three new consecutive batches in this stability study.
- Batch PV06-128 will not be released, as at t= 0 of the polio type 1 D-antigen level is above the registered specification. The out of specification procedure will be followed. No effect on product stability is expected. The higher start level will be taken into account in the final stability evaluation.

6 Results

The monovalent pools are put on stability study by NVI at the site at Bilthoven (Netherlands). The tests as mentioned in table 1 are executed by NVI.

The results of the tests so far are represented in table 3, 4 and 5.

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

CAIF
 Comisión Argentina de
 Investigaciones Científicas y Asesorías
 Dra. María Bernarda Belay
 2007



Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 7 of 10

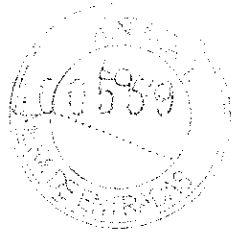
Table 3: Results stability testing of type 1 monovalent pools

Scale size	Type 1	Test /specification	0	6	12	18	24	36	48
700 L 2x350 L	PV04-118	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,9 passed 1796	6,8 n.a 1842	6,8 n.a 1822	nd n.a nd	6,8 n.a 1905		
700 L 2x350 L	PV04-119	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,9 passed 1897	6,8 n.a 1795	6,9 n.a 1680	nd n.a nd	6,9 n.a 1670		
700 L 2x350 L	PV04-120	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,9 passed 1985	6,8 n.a 1841	nd n.a nd	nd n.a nd	6,9 n.a 1783		
1500 L 2x750 L	PV06-127	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,8 passed 2702	6,9 n.a 2511					
1500 L 2x750 L	PV06-128	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,8 passed 3223	6,9 n.a 3019					
1500 L 2x750 L	PV06-129	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (1250-3140 DE/ml)	6,8 passed 2660						

Discussed under Chapter 5 Deviations

not done
n.a not applicable

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Remedios Kelly
15.11.18





Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 8 of 10

Table 4: Results stability testing of type 2 monovalent pools

Scale size	Type 2	Test /specification	0	6	12	18	24	36	48
700 L 2x350 L	PV04- 209	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (430-1480 DE/ml)	6,9 passed 1132	6,8 n.a 1139	6,9 n.a 1425	nd n.a. nd	6,6 n.a 1149		
700 L 2x350 L	PV04- 210	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (430-1480 DE/ml)	6,9 passed 1121	6,9 n.a 1030	6,9 n.a 1136	nd n.a. nd	6,9 n.a 1038		
700 L 2x350 L	PV04- 211	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (430-1480 DE/ml)	6,9 passed 878	6,8 n.a 858	6,8 n.a 1041	nd n.a. nd	6,8 n.a 863		
1500 L 2x750 L	PV06- 213	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (430-1480 DE/ml)	6,8 passed 1115	6,9 n.a 1178					

Nd : not done

n.a :not applicable

CAIF SA
Comisión Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Aprobada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 16.148

000560
FOLIO
N.º 16.148

Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis
produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 9 of 10



Table 5: Results stability testing of type 3 monovalent pools

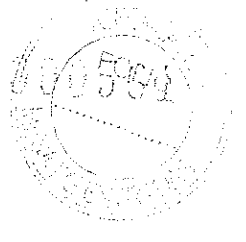
Scale size	Type 3	Test /specification	0	6	12	18	24	36	48
700 L 2x350 L	PV04-308	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (520-2220 DE/ml)	6,9 passed 1499	6,9 n.a 1411	6,9 n.a 1307	nd n.a. nd	6,9 n.a 1241		
700 L 2x350 L	PV04-309	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (520-2220 DE/ml)	6,9 passed 1530	6,9 n.a 1583	6,8 n.a 1357	nd n.a. nd	6,8 n.a 1288		
700 L 2x350 L	PV04-310	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (520-2220 DE/ml)	6,9 passed 1316	6,9 n.a 1274	6,8 n.a 1083	nd n.a. nd	6,8 n.a 1164		
1500 L 2x750 L	PV05-311	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (520-2220 DE/ml)	6,8 passed 1704	6,9 n.a 1571	6,9 n.a 1378				
1500 L 2x750 L	PV06-314	pH (for information) sterility (no growth) D-antigen (520-2220 DE/ml)	6,8 passed 1661	7,0 n.a 1500					

Nd : not done

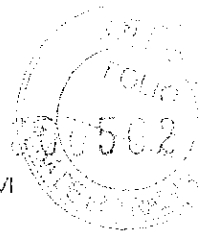
n.a : not applicable

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

CAIF
Con Calle / Avenida de
Investigaciones y Experimentación S.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
01/10/2014







Report

RAP-21504

Version: 1

Interim Stability report monovalent pools poliomyelitis produced on Vero cells, produced at 700 L and 1500 L scale

Page 10 of 10

7 Conclusion

For the 700 L production scale data are available up to 24 months and for the 1500 L production scale data up to six months. Except for batch PV06-128 for which the type 1 D-antigen level is above the registered specification, it can be concluded that the stability results of all type of monovalent pools produced on Vero cells comply with the specifications as far as data are available.

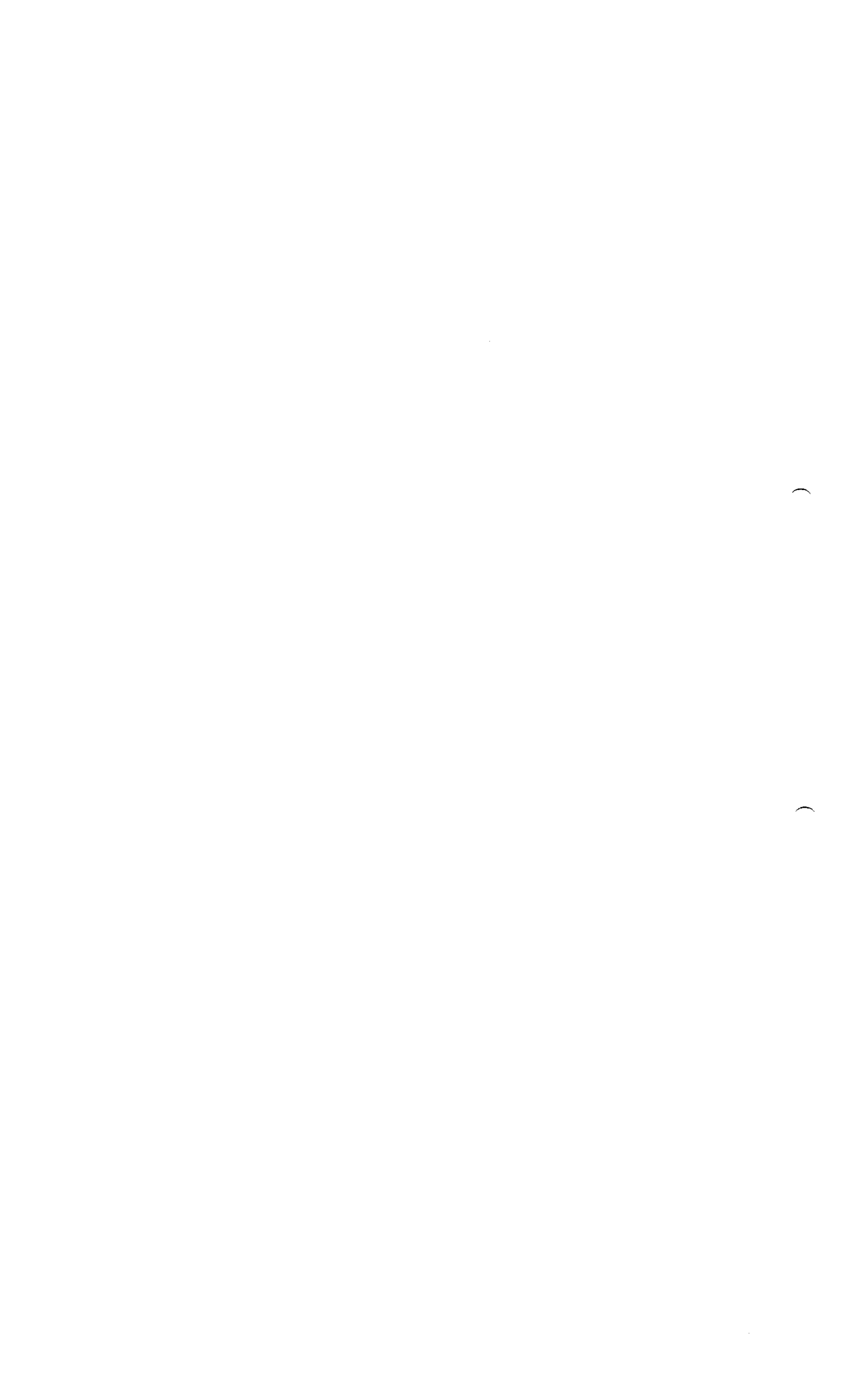
Current batches in the stability study will be followed up to 48 months. To complete the study, two consecutive batches for type 2 polio produced in the 1500 L production line and 3 new consecutive patches for type 3 polio produced in the 1500 L production line will be placed into the stability study.

8 Archive data

The data are archived at NVI (Bilthoven, the Netherlands), department QC.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.145

CAIF
Compañía S.A. de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Avenida
CMI 10120025



030508

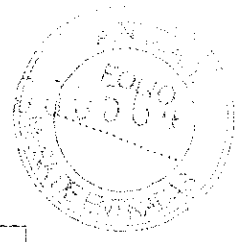
10.4 Consistencia de Produccion



CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.143

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. *Maria Bernarda Belay*
Aprobada
DDP 15/12/2014





	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 1 de 6
3.2.S.4.4. Análisis de lotes		

1 Análisis de lotes de mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada producidas con células Vero

Los resultados de los análisis de lotes de mezclas monovalentes de la VPI fabricadas con células Vero a escalas de 700 y 1500 litros se incluyen en las tablas a continuación.

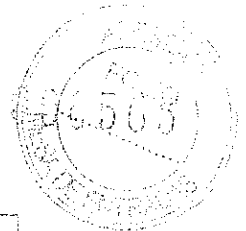
1.1 Escala de producción de 700 litros

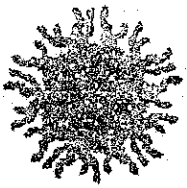
Tabla 1: Datos de análisis de lotes de mezclas monovalentes de la VPI tipo 1, 2 y 3 fabricadas con células Vero a una escala de 700 litros, producidas entre 1997 y 2001

Especificación	Requisito			
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 1</i>		PVU 97-101	PVU 98-102	PVU 01-103
Contenido de antígeno D	1250-3140 UD/ml	1850	1987	2491
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,55	2,64	2,75
ADN residual de células huésped	≤ 1 ng/ml	< 0,16 ng/ml	< 0,08 ng/ml	< 0,08 ng/ml

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.144
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. Maria Bernarda Belay





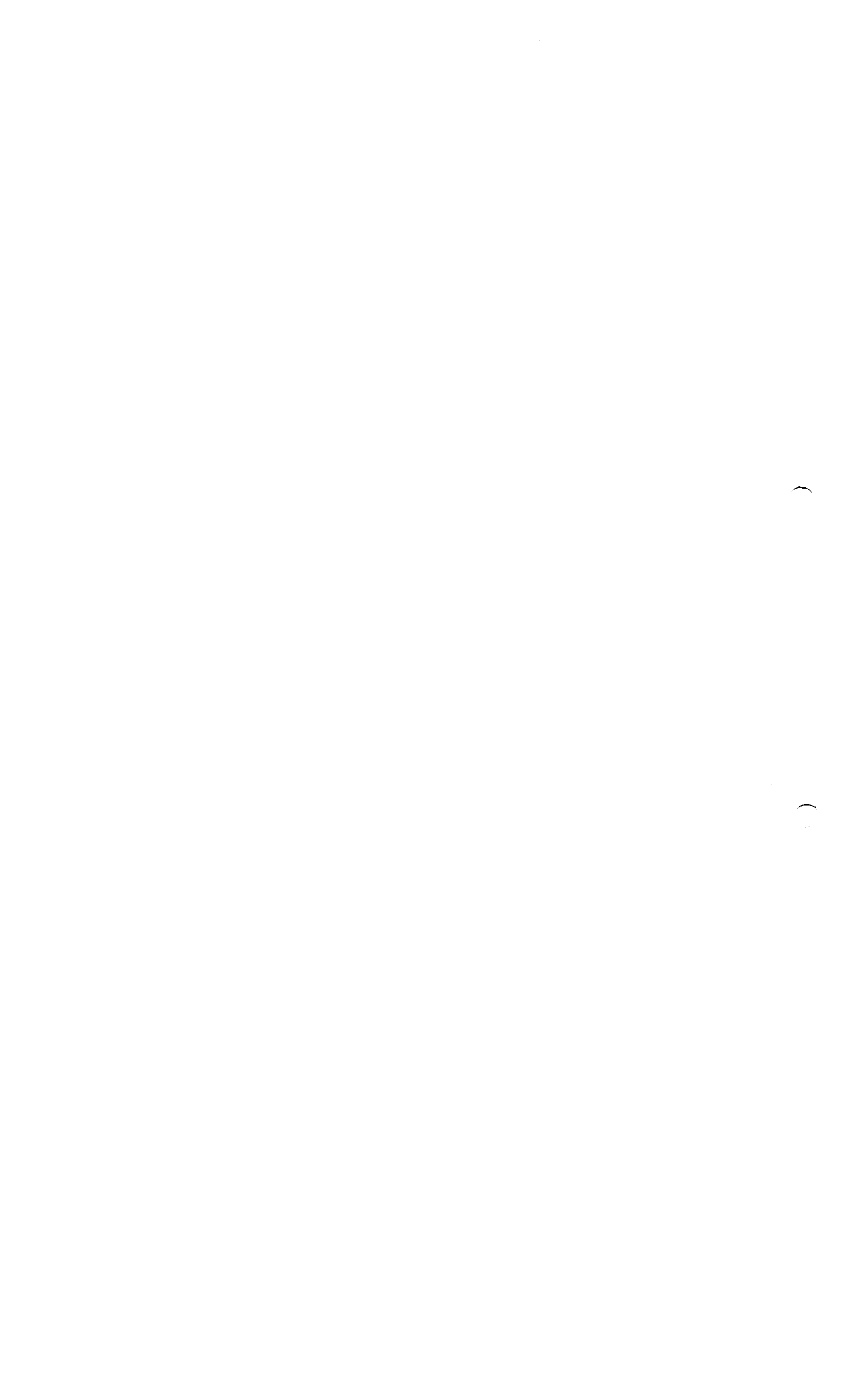
	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologics B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 2 de 6
3.2.S.4.4. Análisis de lotes		

<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 2</i>	PVU 97-201	PVU01-202
Contenido de antígeno D	430-1480 UD/ml	1062 1300
Inactivación	pasa la prueba	aprobada aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,55 2,90
ADN residual de células huésped	≤ 1 ng/ml	< 0,16 ng/ml < 0,08 ng/ml

Solo se produjeron dos lotes de poliovirus tipo 2.

<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 3</i>	PVU 97-301	PVU 98-302	PVU01-303
Contenido de antígeno D	520-2220 UD/ml	1300 1687 1837	
Inactivación	pasa la prueba	aprobada aprobada aprobada	
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril Estéril Estéril	
Formaldehído	> 2 mM	2,56 2,73 2,66	
ADN residual de células huésped	≤ 1 ng/ml	< 0,16 ng/ml < 0,08 ng/ml < 0,08 ng/ml	

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148
CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacológicas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Acreditada
 ONI 2226925





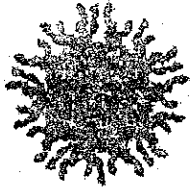
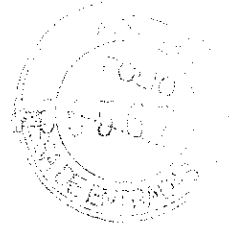
	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 3 de 6
	3.2.S.4.4. Análisis de lotes	

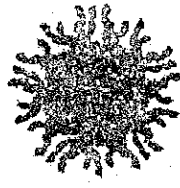
Tabla 2: Datos de análisis de lotes de mezclas monovalentes de la VPI tipo 1, 2 y 3 fabricadas con células Vero a una escala de producción de 700 litros en 2004

Especificación	Requisito			
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 1</i>		PV04-118	PV04-119	PV04-120
Contenido de antígeno D	1250-3140 UD/ml	1796	1897	1985
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,72	2,87	2,87
ADN residual de células huésped	≤ 100 pg/dh (calculada)	< 45 *	< 42 *	< 40 *
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 2</i>		PV04-209	PV04-210	PV04-211
Contenido de antígeno D	450-1480 UD/ml	1132	1121	876
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,54	2,73	2,83
ADN residual de células huésped	≤ 100 pg/dh (calculada)	< 71 *	< 71 *	< 91 *

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.146

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. Bernarda Belay
 Apod. 72
 D.N. 15.146



	Módulo 3. Calidad	IPV/NC/AR/09-12
	3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	Página 4 de 6
3.2.S.4.4. Análisis de lotes		

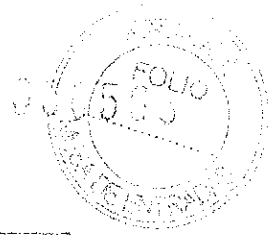
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 3</i>		PV04-308	PV04-309	PV04-310
Contenido de antígeno D	520-2220 UD/ml	1499	1530	1316
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,70	2,81	2,77
ADN residual de células huésped	≤ 100 pg/dh (calculada)	< 53,4 *	< 52,3 *	< 61 *

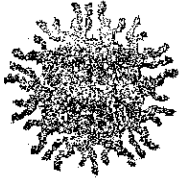
* En los lotes producidos hasta 2003, el residuo de ADN se determinaba con una prueba sensible que utilizaba rayos X para la detección. El requisito era ≤ 1 ng/ml. Los lotes producidos después de 2003 se han analizado con una prueba mucho más ahorradora, pero mucho menos sensible, que utiliza fosfatasa alcalina para la detección. El límite de calificación de esta prueba es de 250 pg/ml. Se puede encontrar una explicación más detallada acerca del requisito en el Informe de validación de la prueba del límite de ADN residual de células Vero, en el Módulo 3.2.S.4.3. Temporalmente, los datos se recalcularon por dosis para humanos (una dosis para humanos debía tener 80 unidades de antígeno D para cumplir con el requisito de la Farmacopea Europea de 100 pg/dosis para humanos).

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.140

CAIF
Compañía Argentina de
Investigación Farmacéutica S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Co-Directora
Técnica





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Billthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 5 de 6
3.2.S.4.4. Análisis de lotes		

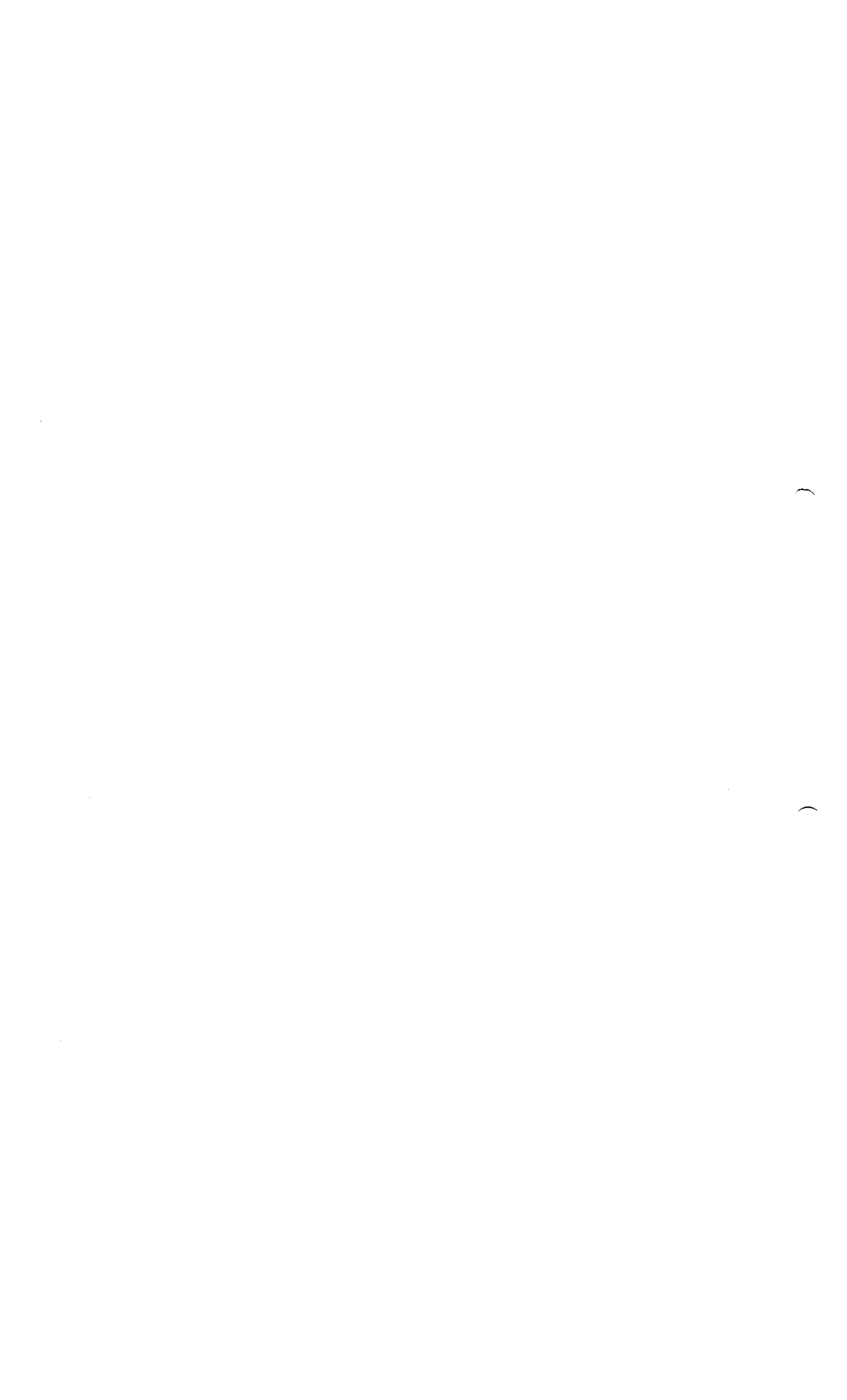
1.2 Escala de producción de 1500 litros

Tabla 3: Datos de análisis de lotes de mezclas monovalentes de la VPI tipo 1, 2 y 3 fabricadas con células Vero a una escala de producción de 1500 litros

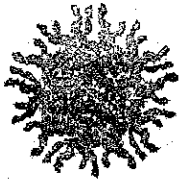
Especificación	Requisito			
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 1</i>		PV06-127	PV06-129	PV07-131
Contenido de antígeno D	1250-3140 UD/ml	2702	2660	2480
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	3,0	2,8	2,8
ADN residual de células huésped	≤ 1000 pg/ml	< 7,4 *	< 7,5 *	< 250
<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 2</i>		PV06-213	PV07-216	PV07-217
Contenido de antígeno D	430-1480 UD/ml	1115	1048	1054
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,8	3,0	2,7
ADN residual de células huésped	≤ 1000 pg/ml	< 72 *	< 250	< 250

CAIF SA
Dra. Bernarda Delay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.146

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Delay
Apostada
DNI 23370015





	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 6 de 6
3.2.S.4.4. Análisis de lotes		

<i>Mezcla monovalente, inactivada tipo 3</i>		PV07-323	PV07-324	PV07-325
Contenido de antígeno D	520-2220 UD/ml	1498	1403	1520
Inactivación	pasa la prueba	aprobada	aprobada	aprobada
Esterilidad	pasa la prueba	Estéril	Estéril	Estéril
Formaldehído	> 2 mM	2,8	3,0	2,8
ADN residual de células huésped	≤ 1000 pg/ml	< 250	< 250	< 250

* En los lotes producidos hasta 2003, el residuo de ADN se determinaba con una prueba sensible que utilizaba rayos X para la detección. El requisito era ≤ 1 ng/ml. Los lotes producidos después de 2003 se han analizado con una prueba mucho más ahorradora, pero mucho menos sensible, que utiliza fosfatasa alcalina para la detección. El límite de calificación de esta prueba es de 250 pg/ml. Se puede encontrar una explicación más detallada acerca del requisito en el Informe de validación de la prueba del límite de ADN residual de células Vero, en el Módulo 3.2.S.4.3. Temporalmente, los datos se recalcularon por dosis para humanos (una dosis para humanos debía tener 80 unidades de antígeno D para cumplir con el requisito de la Farmacopea Europea de 100 pg/dosis para humanos). En los lotes producidos después de 2007, el requisito se fija en ≤ 1000 pg/ml.

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

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. ~~Marta~~ Bernarda Belay
Acreditada
DNI 29.73218

000570

10.6 PROYECTO DE ROTULOS



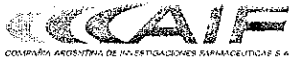
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.140

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apdo. 15140

1

2



Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
VAXIPOLIO, Suspensión inyectable
Vacuna antipoliomielítica inactivada



PROYECTO DE ROTULO

VAXIPOLIO

VACUNA ANTIPOLIOMELITICA INACTIVADA (VPI)

Suspensión Inyectable

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada dosis de 0,5ml de vacuna antipoliomielítica (VPI) contiene:

Virus inactivado de la poliomielitis tipo 1(Mahoney)* 40 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 2(MEF₁)* 8 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 3(Saukett)* 32 U.D.

Excipientes. Formaldehido, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.

Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.

U.D: unidades de antígeno D.

*cultivado en células Vero.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

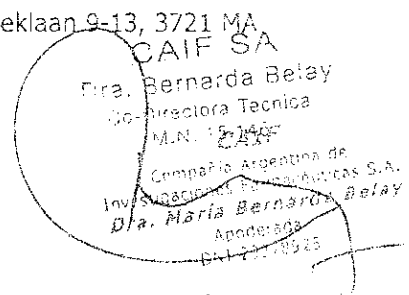
Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13, 3721 MA
Bilthoven, Holanda.

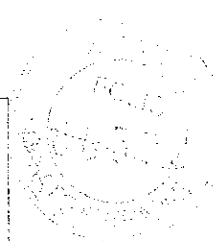
Lote:

Última revisión:/..../.....





Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
VAXIPOLIO, Suspensión Inyectable
Vacuna antipoliomielítica inactivada



PROYECTO DE ROTULO

VAXIPOLIO

VACUNA ANTIPOLIOMELITICA INACTIVADA (VPI)

Suspensión Inyectable

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada dosis de 0,5ml de vacuna antipoliomielítica (VPI) contiene:

Virus inactivado de la poliomielitis tipo 1(Mahoney)* 40 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 2(MEF₁)* 8 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 3(Saukett)* 32 U.D.

Excipientes. Formaldehido, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.

Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.

U.D: unidades de antígeno D.

*cultivado en células Vero.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

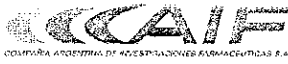
Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13, 3720 LM

Bilthoven, Holanda.

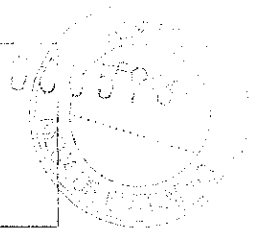
Lote:

Última revisión:/..../.....

CAIF S.A.
Dra. Bernarda Belay
CA-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. ~~Bernarda Belay~~
Acada. ...
UNI 20-1234



Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A
 VAXIPOLIO, Suspension inyectable
 Vacuna antipoliomielítica inactivada



PROYECTO DE ROTULO
VAXIPOLIO
VACUNA ANTIPOLIOMELITICA INACTIVADA (VPI)
Suspension Inyectable

Industria Holandesa **Venta Bajo Receta**

FÓRMULA:

Cada dosis de 0,5ml de vacuna antipoliomielítica (VPI) contiene:

Virus inactivado de la poliomielitis tipo 1(Mahoney)* 40 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 2(MEF₁)* 8 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 3(Saukett)* 32 U.D.

Excipientes. Formaldehido, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.

Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.

U.D: unidades de antígeno D.

*cultivado en células Vero.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 49, 3720 MB, Utrecht, Holanda.

Bilthoven, Holanda.

Lote:

Última revisión:/..../.....

CAIF SA
 Dra. Mariana Belay
 Directora de Marketing
 Cc. 3721, 14 de Mayo
 M.N. 15.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmaceuticas S.A.
 Dra. Mariana Belay
 Adm. 1900
 DNI 20.100.221

1100
574

10. 7 PROYECTO DE PROSPECTO



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

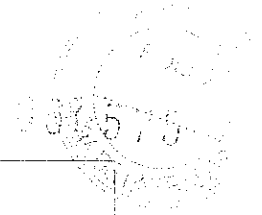
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay

001 200025





Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
Suspensión inyectable
Proyecto de Prospecto



PROYECTO DE PROSPECTO

VAXIPOLIO

VACUNA ANTIPOLIOMELITICA INACTIVADA (VPI)

Suspensión Inyectable

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada dosis de 0,5ml de vacuna antipoliomielítica (VPI) contiene:

Virus inactivado de la poliomielitis tipo 1(Mahoney)* 40 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 2(MEF₁)* 8 U.D.; virus inactivado de poliomielitis tipo 3(Saukett)* 32 U.D.

Excipientes. Formaldehído, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.

Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.

U.D: unidades de antígeno D.

*cultivado en células Vero.

ACCION TERAPÉUTICA:

Inmunización activa contra la poliomielitis, inyectable. Vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada, inyectable.

Código ATC J07BF03

INDICACIONES:

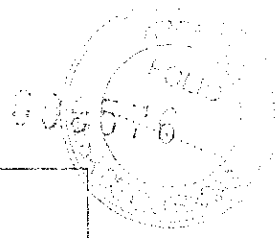
Inmunización antipoliomielítica activa. Prevención de poliomielitis inyectable.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

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

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. *Bernarda Belay*
Aprobada
DNI 29372





CAIF
 COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.
Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A
 VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
 Suspension inyectable
 Proyecto de Prospecto

ACCION FARMACOLOGICA:

La administración de la vacuna a animales (monos o ratas) resulta en la formación de anticuerpos neutralizantes.

La administración de la vacuna a humanos produce la formación de anticuerpos y memoria inmunológica. La administración de una segunda dosis de vacuna produce una respuesta secundaria caracterizada por un incremento rápido de los niveles de anticuerpos que indican la presencia de memoria inmunológica.

Generalmente los niveles de anticuerpo son indicadores de protección. Para poliomielitis un título (dilución recíproca en ensayos de neutralización) ≥ 8 es indicador de protección. Un esquema de vacunación completo en general resulta en títulos protectores contra los virus de poliomielitis 1, 2 y 3.

El porcentaje de seroprotección en la población general holandesa ha sido estudiado entre 1995 y 1996 (Immunity to Poliomyelitis in the Netherlands, *AM J. Epid.*, 2001:153,3). Durante la década anterior a esta investigación, el nivel de vacunación para inmunización primaria de DTP IPV (3 dosis a los 3, 4 y 5 meses de edad) en el programa de inmunización holandés era del 97%. Las edades de la población estudiada iban de 1 a 79 años. El nivel de seroprotección puede depender del momento de la toma de la muestra sanguínea luego de la vacunación, que no fue como en muchos otros trabajos al mes luego de la vacunación. El intervalo de recolección de muestras sanguíneas luego de la vacunación varió dependiendo de la edad de la persona. Además debe mencionarse que el dato fue obtenido usando la vacuna antipoliomielítica inactivada o la combinación de la vacuna antipolio con otros componentes. EL porcentaje de seroprotección medurado en este estudio se muestra en la siguiente tabla:

	seroprotección	Intervalo de confianza 95%
Polio tipo 1	96,6%	95,9-97,2%
Polio tipo 2	93,4%	92,3-94,5%
Polio tipo 3	89,7%	88,3-91,0%

FARMACOCINETICA:

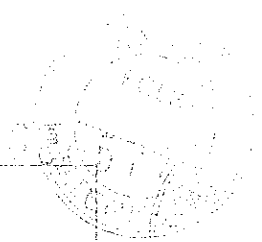
CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.C. 15.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmaceuticas S.A.
 Dra. Maria Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI: 15.148.100





Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
Suspensión inyectable
Proyecto de Prospecto



POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

Cada dosis es de 0,5ml, tanto para niños como para adultos. La vacuna es de administración subcutánea o intramuscular. En niños lactantes se prefiere la región anterolateral del muslo y en edades posteriores el deltoides.

Inmunización primaria: 3 dosis administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas (interdosis). Los niños deberán ser inmunizados con las 3 primeras dosis en los 6 primeros meses de vida. (Ej: 2º mes, 4º mes, 6º mes de vida). Luego de completar el esquema inicial (3 dosis) el primer refuerzo puede administrarse a partir del 6º mes (de la última dosis) Si las autoridades locales recomiendan un esquema de vacunación que comienza antes de los 2 meses de vida y/o si el intervalo interdosis fue menor a 8 semanas debiera darse un refuerzo, sin embargo no antes de los 9 meses de vida. En Argentina el esquema de vacunación antipoliomielítica sugerido según las guías nacionales es a los 2, 4 y 6 meses de vida, con un refuerzo a los 18 meses de vida. Con esto se cumple un esquema básico. Se aplicará la quinta dosis (segundo refuerzo) a los 5 o 6 años (es decir, al ingreso escolar a primer grado). Esta quinta dosis completa el esquema de vacunación antipoliomielítica

En adultos no inmunizados, se sugiere a los 0, 1 y 12 meses. En casos de vacunación incompleta se administran las dosis que faltan independientemente del tiempo.

Las personas con inmunización antipoliomielítica completa que viajen a zonas con una alta incidencia de poliomielitis serán candidatos a la revacunación con una única dosis de vacuna antipoliomielítica aproximadamente 1 mes antes de la partida (especialmente si hace más de 10 años de su última dosis).

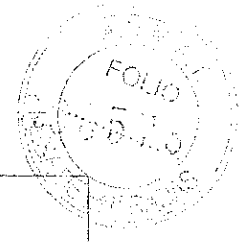
CONTRAINDICACIONES:

- Reacción previa severa luego de vacunación previa con la misma vacuna.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de esta vacuna.
- Infección severa, fiebre.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS:

El color de la vacuna puede variar de amarillo-anaranjado a rojo-anaranjado. Si la suspensión es amarillo claro o violeta no debe utilizarse.

CAIF S.A.
Dña. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 10.348
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dña. María Bernadita Belay
Argentina
BVI 10000000



CAIF
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.
Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
Suspension inyectable
Proyecto de Prospecto

Debe administrarse con precaución a personas sensibles o alérgicas a neomicina, estreptomina o polimixina B, ya que cada dosis podría contener trazas de estos antibióticos.

Niños mayores y adultos podrían desmayarse luego de la vacunación. Este evento generalmente sucede poco después de la vacunación y puede ocurrir simultáneamente con náuseas y vómitos. Si el paciente se hubiera desvanecido en una vacunación previa o se observaron síntomas indicadores de desmayo, la persona deberá ser vacunada sentada o acostada.

No administrar intravascular.

Como con cualquier vacuna, es necesario tener a mano un adecuado aprovisionamiento para el tratamiento del paciente en caso de presentarse una reacción anafiláctica. Si fueran necesarias inyecciones de epinefrina o corticosteroides, los mismos deberán administrarse según edad y peso corporal.

Si esta vacuna es administrada a personas con una inmunodeficiencia o bajo algún tipo de terapia inmunosupresora la respuesta inmune esperada podría fallar, por lo tanto se sugiere consultar las recomendaciones/consensos nacionales de vacunación vigentes para conocer las sugerencias locales en cuanto a tiempo posterior a la terapia inmunosupresora para comenzar esquema de vacunación (ej. esperar 1 mes para iniciar vacunación con PVI luego de haberse sometido a radioterapia total o corticoterapia, 3 meses luego de QT, 6 a 12 meses luego de trasplante..)

El riesgo potencial de apnea y la necesidad para monitoreo respiratorio por 24 a 48hs debe considerarse al administrar la primer serie de inmunización a cualquier bebé prematuro (nacido con ≤ 28 semanas de gestación) y particularmente en aquellos con una historia previa de inmadurez pulmonar. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no debiera postponerse ni suspenderse.

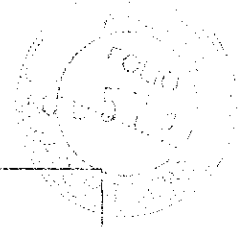
Interacciones:

La vacuna antipoliomielítica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas en diferentes sitios de inyección.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
N.I.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmaceuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Asociada
DNI 20122975



Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
Suspension inyectable
Proyecto de Prospecto



Embarazo:

Información de un gran número de mujeres expuestas durante el embarazo indican que no existen efectos adversos de la vacuna antipoliomielítica en embarazo sobre la salud del feto o niño recién nacido. Sin embargo la vacuna sólo debiera utilizarse en mujeres embarazadas si hay un claro riesgo de infección.

Lactancia: esta vacuna antipoliomielítica puede administrarse durante la lactancia.

Efecto en conducción/manejo o habilidad para operar máquinas: es poco probable que la vacuna antipoliomielítica afecte la capacidad de conducir o de operar máquinas que requieran estado de alerta adecuado.

REACCIONES ADVERSAS:

Según la información post marketing, es decir según los reportes voluntarios generados tras la comercialización del producto, se ha establecido que las siguientes reacciones adversas podrían suceder. Éstas ocurrieron mayormente dentro de los 3 días siguientes a la vacunación y fueron temporarias.

-Desórdenes generales y reacciones:

Locales: Raras ($>1/10.000$ y $< 1/1.000$): inflamación, enrojecimiento y dolor en sitio de inyección

Sistémicas: Raras ($>1/10.000$ y $< 1/1.000$): fiebre, malestar

-Sistema Nervioso : Muy Raro ($<1/10.000$): (poli)neuropatía

-Sistema Respiratorio: apnea en bebés muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

SOBREDOSIFICACION:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmaceuticas S.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apudada
CMT 2004/271



FOLIO
530

CAIF
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.
Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A.
VAXIPOLIO, Vacuna antipoliomielítica inactivada
Suspension inyectable
Proyecto de Prospecto

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

PRESENTACION:

1 vial de 3 ml conteniendo 0.5 ml de la vacuna antipoliomielítica inactivada.

Contiene una sola dosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No congelar.

No utilizar si el color de la suspensión es amarillo o violeta. El color habitual es naranja o naranja/rojizo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A

Director Técnico: Veronica Paula Grimoldi

Elaborado por Bilthoven Biologicals BV, Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13, 3721 MA Bilthoven, Holanda.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Dra. Directora Técnica
M.N. 16.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmaceuticas S.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Año 1988
Dra. Belay



MINISTERIO DE SALUD

CONSTANCIA DE DESGLOSE

Dependencia que desglosa: HESA

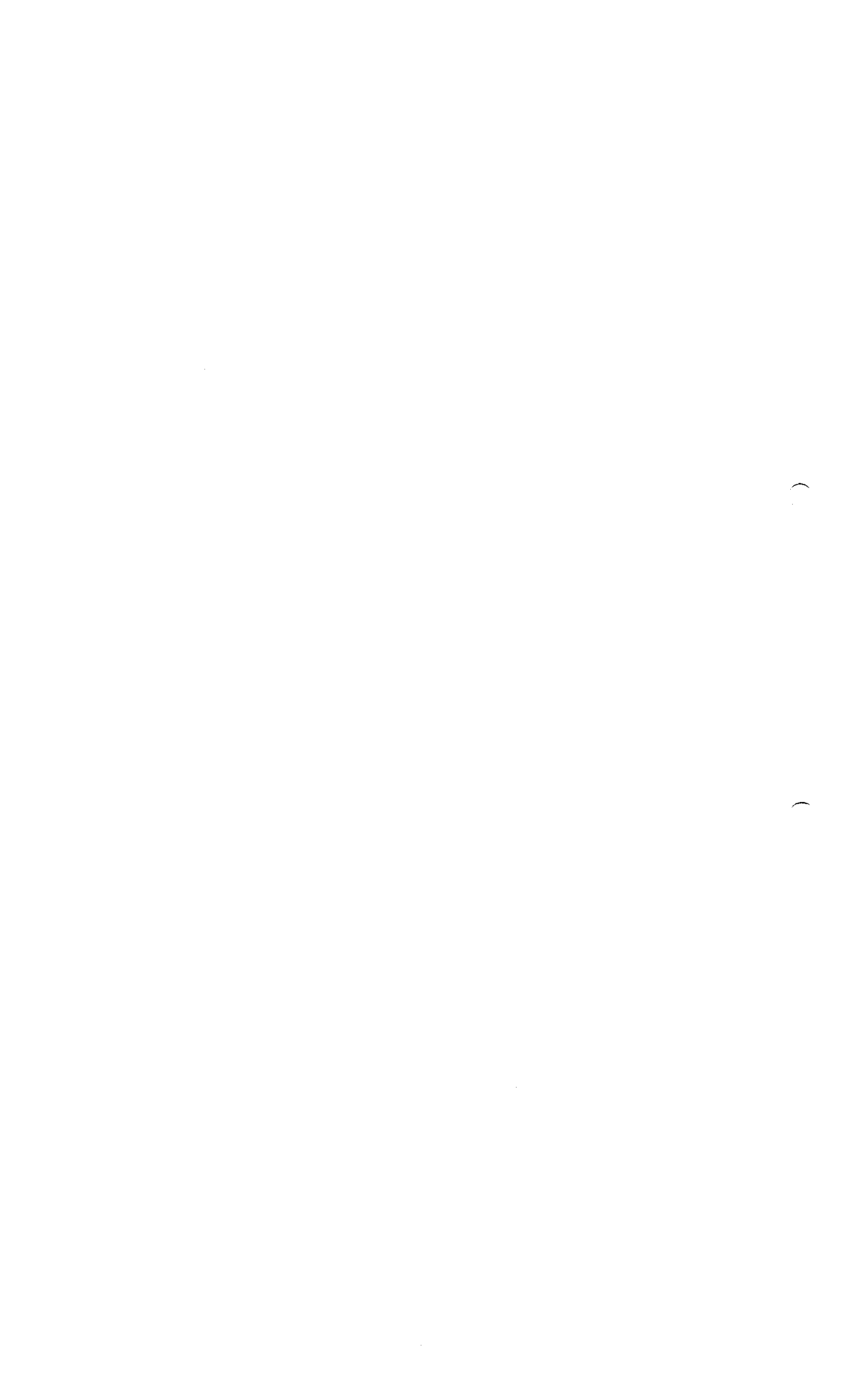
Expediente
Trámite interno N°: 6820-13-1

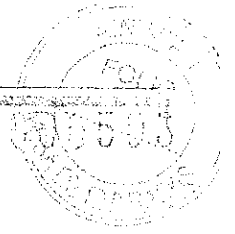
Se deja constancia del desglose de la(s) foja(s) y del motivo que originó el mismo según detalle que se consigna a continuación:

Folio N°	Extracto del contenido de la foja desglosada	Destino
581-582	DUP. Y TRIP. DE PROSPECTO	

02-5-2013
Fecha

[Signature]
Firma y Aclaración





II. INFORMACION SOBRE EL ESTABLECIMIENTO

ELABORADOR



COMPANIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

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

CAIF
Compania Argentina de
Investigaciones Farmaceuticas S.A.
Dra. *Maria Bernarda Belay*
Apoderada
C.N.I. 29378015



Bilthoven Biologicals B.V.

Area de produccion

Numero y calificacion del personal trabajando en el area productiva	93 personas variando entre baja y alta educacion , la mayoría con experiencia en el area de laboratorio sumado a la capacitacion interna : 6 Gerentes 1 Farmaceutico 3 Ingenieros de Proceso 2 Empleados de Compras 7 Empleados de Logistica y Deposito 17 Lideres de produccion 57 Operarios
---	--

Control de Calidad

Numero y calificacion del personal trabajando en estos laboratorios?	40 analistas con experiencia y entrenamiento completo con especialidad en laboratorio en : (PhD 1 ,BSc 5of which ,28)microbiology (1) (BSc 4of which ,8)chemistry (2) (BSc)experts (vaccine) 4 (3)
--	---

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 16.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Acción
M.N. 29.102.0





INFORMATION ON WATER SYSTEMS

General description

Potable water and company water, used as input to prepare purified water, comply with the requirements of the European "Drinkwaterbesluit". The water for pharmaceutical applications (Water for injection, Purified water and clean steam) complies with the chemical and microbiological requirements described in the Ph.Eur. These requirements are laid down in specifications.

Purified water for building U4 is produced in building U3. The purified water from U3 is used as input for the production of WFI (Water For Injection) and clean steam in building U4.

The production of this WFI consists of five steps:

1. De-mineralizing of the company water, resulting in softened water
2. Reversed osmosis to obtain purified water
3. Production of WFI in a multiple column distiller using steam (needing pressure 3 - 8 bar)
4. Storage of WFI in a tank where the water is kept at > 80 °C
5. Distribution system consisting of AISA 316L stainless steel piping (DIN 50049/3.1B certificated) with inside grit finish, degreased and blinded. Welding is done using the TiG method with an orbital welding machine as much as possible. In all other cases certified welders are contracted. The WFI distribution system has a loop (> 80 °C); returning water is checked for conductivity and temperature before being returned into the storage tank. The loop runs uninterrupted along all tap-points.

Validation summary

The qualification and validation of the water system includes Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) and Performance Qualification (PQ).

The necessary qualification documentation for IQ and OQ is available. The PQ of the systems for clean steam and WFI consists of continuous quality control by means of water monitoring.

Revalidation

Since 1998 the water system is controlled continuously by monitoring the water quality according to the program described in 1.4. In 2003 the WFI/CS installation is evaluated by means of a limited IOQ. Inspection of the installation and calibration of the instruments is done at a yearly basis.

Routine monitoring program

Daily, the Inlet and return of these water systems are tested for conductivity and TOC. In an alternating schedule, all points in use are weekly tested for conductivity, TOC, bioburden (excluding clean steam) and endotoxin. Monthly, heavy metals and nitrates are measured. Yearly, PF-steam is tested according to EN-285 (superheating, non-condensable gases, dryness).

for Bilthoven Biologicals B.V.
A.M. Bouwstra-Vinken
Director
Quality & Regulatory Department

Signed by A.M. Bouwstra Vinken
Director Quality and Regulatory Department

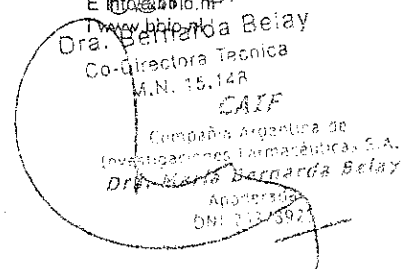
Date: 19 NOV 2012

Visiting Address:
Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9- 13
3721 MA. BILTHOVEN, THE NETHERLANDS

Postal address:
P.O.-Box 457
3720 AL BILTHOVEN
KvK 53751221

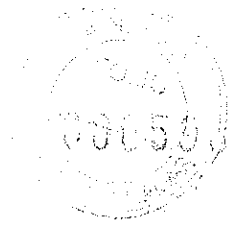
T +31 (0)30 274 2740
F +31 (0)30 274 4425
E info@bilto.nl

Rabobank:
IBAN: NL22 RABO0161126359
BIC: RABONL2U


 Dra. Bernarda Bejay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148
 CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Bejay
 Apoderada
 ONI 313/392



Bilthoven Biologicals B.V.



INFORMATION ON HEATING, VENTILATING, AND AIR CONDITIONING (HVAC)

General description

Bilthoven Biologicals B.V. uses Heating, Ventilating, and Air Conditioning (HVAC) systems to maintain temperature, humidity, under- or overpressure quantity and quality of the air in production facilities. There are various measuring methods for the production facilities of Bilthoven Biologicals B.V. for the revalidation of HVAC systems for the relevant Class A, B, C or D areas. These are described below.

The HVAC is designed specifically for each building depending on the grade per room. Also, depending on the product produced, different specifications can be set for temperature, pressure and humidity. The HVAC and clean rooms are revalidated once a year. See pVMP (= plant Validation Master Plan) and other applicable documents for more details.

Manufacturing of monovalent pools type 1, 2, and 3 takes place in Building U4. Blending of trivalent bulk and final bulk and filling of the final lot take place in Building G1.

A. Vaccine bulk manufacturing area

Manufacturing of monovalent pools type 1, 2 and 3 is carried out in class D areas in closed systems. The different manufacturing activities take place in different areas of U4 (separation between active and inactive materials). The standard conditions in the D area's are as follows:

- Room temperature: NMT 20 °C
- Relative humidity: NMT 60% RH
- Minimum air changes: NLT 20 per hour and the air changes vary according to the area classification
- Pressure gradients are maintained in critical and controlled areas
- Filtered air supply is subjected to 20 µm and 5µm prefiltration and finally through terminal HEPA filters Of 99.997% efficiency.

B. Vaccine blending areas

Blending of trivalent bulk and final bulk takes place in closed systems in class D in Building G1.

These areas are designed to have the following conditions for all controlled areas:

- Room temperature: NMT 20 °C
- Relative humidity: NMT 60% RH
- Minimum air changes: NLT 20 per hour and the air changes vary according to the area classification
- Pressure gradients are maintained in critical and controlled areas
- Filtered air supply is subjected to 20 µm and 5µm prefiltration and finally through terminal HEPA filters Of 99.997% efficiency.

C. Aseptic filling of vaccine

Aseptic filling takes place under class A conditions in a B area.

Temperature en relative air humidity measurement

Bilthoven Biologicals B.V. measures and controls temperature and air humidity and adjusts them accordingly so that every production facility meets its requirements.

Visiting Address:
Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13
3721 MA BILTHOVEN, THE NETHERLANDS

Postal address:
P.O.-Box 457
3720 AL BILTHOVEN
Kvk 53751221

Rabobank:
IBAN: NL22 RABO0161126359
BIC: RABONL2U

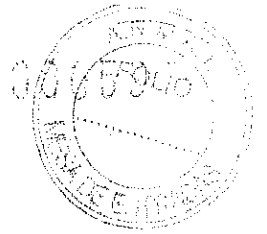
T +31 (0)30 274 2740
F +31 (0)30 274 4425
E info@bilo.nl
I www.bilo.nl

Dra. Bernardecia Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.143
CAIF

Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernardecia Belay
Apod. 112
DNI 28145345



Bilthoven Biologicals B.V.



Air pressure measurement

Bilthoven Biologicals measures and maintains specified air pressures of production facilities to meet the specific requirements. Pressure measurement of an area can be performed per area, in relation to measured pressure to the adjacent areas or by the pressure measurement of these areas in relation to a central area of the production facilities.

Measurement of airflow rate, quantity of air and air circulations

Bilthoven Biologicals B.V. measures airflow rate with a hot-wire anemometer or a tubular airflow meter. There are no requirements for this air velocity and / or volume. This data is used to determine the amount of air circulations. Each area Class A, B, C or D has its own specifications on the amount air circulations or number of air changes per time unit.

Integrity test on High Efficiency Particulate Air (HEPA) filter(s)

Bilthoven Biologicals tests the Integrity of HEPA filters by checking for leaks from both the filter itself and the filter mounting-frame and determining the correct surface area of the repaired filter and filter suitability for required specifications.

Partical concentration measurement

Bilthoven Biologicals B.V. measures partical concentration with an air-particle counter, whether the particle level in an area of Class A, B, C or D meets the pre-specified substance classification. The particle concentration measurement is performed according to EN ISO 14644-1:1999 (E). Measurement is performed in idle state of production facilities.



for Bilthoven Biologicals B.V.

A.M. Bouwstra-Vinken
Director

Quality & Regulatory Department

Signed by A.M. Bouwstra Vinken
Director Quality and Regulatory Department

Date: 19 nov 2012

Visiting Address:
Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9-13
3721 MA BILTHOVEN, THE NETHERLANDS

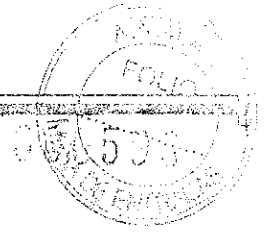
Postal address:
P.O.-Box 457
3720 AL BILTHOVEN
KvK 53751221

T +31 (0)30 274 2740
F +31 (0)30 274 4425
E info@bbio.nl
I www.bbio.nl

Rabobank:
IBAN: NL22 RABO0161126359
BIC: RABONL2U

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15. CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Asociada
DNI 29178925



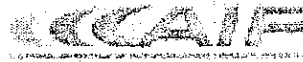


13. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA



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

~~CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Avenida
Univ. 1000~~



PLAN DE GESTION DE RIESGO PARA EL PRODUCTO

VAXIPOLIO

VACUNA ANTIPOLIOMIELITICA INACTIVADA (VPI)

Suspensión inyectable

TITULAR QUE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio CAIF S.A.

COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS

Castañares 3222/28/90 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Laboratorio Farmacéutico

FECHA Y PAIS DE NACIMIENTO INTERNACIONAL

25 de Agosto de 1994

Países Bajos

FECHA DEL INFORME

Abril de 2013

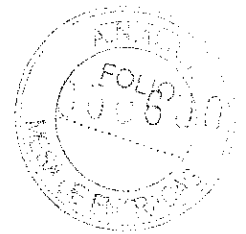
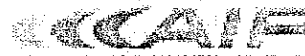
CAIF S.A.
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.146

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 2937854

Página 1 de 8

CAIF S.A.
Dr. Francisco J. Fernández
Médico
Responsable Farmacovigilancia
M.N. 61.778





DETALLES DEL PRODUCTO

Nombre comercial	VAXIPOLIO												
Sustancia Activa	Vacuna antipoliomielítica inactivada												
Procedimiento de autorización	Vacuna												
Nombre del Titular de Autorización de Comercialización o Aplicante	Laboratorio CAIF S.A.												
Fecha y País de primera autorización mundial	25 de Agosto de 1994 Holanda												
Fecha de primer autorización en Argentina	En trámite de autorización												
Fecha de primer lanzamiento en Argentina	No corresponde												
Breve descripción del producto	<p>VAXIPOLIO es una vacuna formada por virus inactivado de la poliomielitis del tipo 1, 2 y 3. Al administrarla a humanos produce la formación de anticuerpos y memoria inmunológica. La administración de una segunda dosis de vacuna produce una respuesta secundaria caracterizada por un incremento rápido de los niveles de anticuerpos que indican la presencia de memoria inmunológica.</p> <p>Generalmente los niveles de anticuerpo son indicadores de protección. Para poliomielitis un título (dilución recíproca en ensayos de neutralización) ≥ 8 es indicador de protección. Un esquema de vacunación completo en general resulta en títulos protectores contra los virus de poliomielitis 1, 2 y 3.</p> <p>El porcentaje de seroprotección en la población general holandesa ha sido estudiado entre 1995 y 1996 (Immunity to Poliomyelitis in the Netherlands, <i>AM J. Epid.</i>, 2001.153(3): 207 – 14. El rango de edad de la población estudiada fue de 1 a 79 años. El porcentaje de seroprotección obtenido en este estudio se muestra en la siguiente tabla:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>seroprotección</th> <th>Intervalo de confianza 95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Polio tipo 1</td> <td>96,6%</td> <td>95,9-97,2%</td> </tr> <tr> <td>Polio tipo 2</td> <td>93,4%</td> <td>92,3-94,5%</td> </tr> <tr> <td>Polio tipo 3</td> <td>89,7%</td> <td>88,3-91,0%</td> </tr> </tbody> </table>		seroprotección	Intervalo de confianza 95%	Polio tipo 1	96,6%	95,9-97,2%	Polio tipo 2	93,4%	92,3-94,5%	Polio tipo 3	89,7%	88,3-91,0%
	seroprotección	Intervalo de confianza 95%											
Polio tipo 1	96,6%	95,9-97,2%											
Polio tipo 2	93,4%	92,3-94,5%											
Polio tipo 3	89,7%	88,3-91,0%											

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacológicas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Responsable
 DNI: 20.709.420

Página 2 de 8

CAIF S.A.
 Dr. Francisco Fernández
 Médico
 Responsable Farmacovigilancia
 M.N. 31.778

