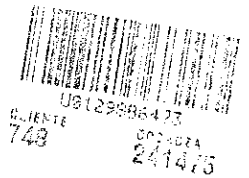
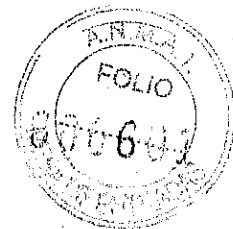


4<sup>o</sup> CUERPO




6823-13-1





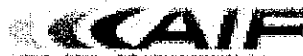
<b>Indicaciones</b>	Inmunización antipoliomielítica activa. Prevención de poliomieltis inyectable.
<b>Dosis</b>	<p>Cada dosis es de 0,5 mililitros tanto para adultos como para niños. La vacuna es de administración subcutánea o intramuscular. En niños lactantes se prefiere la región anterolateral del muslo y en edades posteriores el deltoides.</p> <p>1. <b>Inmunización primaria:</b> 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.</p> <p>2. <b>En adultos no inmunizados,</b> se sugiere a los 0, 1 y 12 meses. En casos de vacunación incompleta se administran las dosis que faltan independientemente del tiempo.</p> <p>3. <b>Revacunación.</b> Las personas con inmunización antipoliomielítica completa que viajen a zonas con una alta incidencia de poliomieltis 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).</p>
<b>Forma farmacéutica y presentación.</b>	<p>Cada dosis de 0,5 mililitros de vacuna antipoliomielítica contiene:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Virus inactivado de la poliomieltis tipo 1(Mahoney)* 40 U.D.;</li><li>• virus inactivado de poliomieltis tipo 2(MEF<sub>1</sub>)* 8 U.D.;</li><li>• virus inactivado de poliomieltis tipo 3(Saukett)* 32 U.D.</li><li>• Excipientes. Formaldehido, 2-fenoxietanol, medio 199, solución diluyente + buffer.</li><li>• Solución diluyente: fosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, rojo fenólico y cloruro de calcio.</li></ul> <p>U.D: unidades de antígeno D. *cultivado en células Vero.</p>
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reacción previa severa luego de vacunación previa con la misma vacuna.</li><li>• Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de esta vacuna.</li><li>• Infección severa, fiebre.</li></ul>

CAIF SA  
Dra. Bernarda Belay  
Co-Directora Técnica  
M.N. 18.148

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

Página 3 de 8  
CAIF S.A.  
Dr. Francisco Fernández  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





**Experiencia pos – autorización. Toxicidades potencialmente serias**

Las principales toxicidades reportadas del medicamento luego de su masificación de uso fueron las siguientes:

**Reacciones Locales.** De incidencia rara (<1 por cada mil expuestos): inflamación, enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección.

**Reacciones sistémicas:**

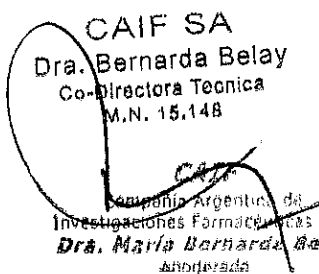
- **Sistema Nervioso.** Neuropatía en menos de 1 caso por cada 10.000 pacientes expuestos.
- **Sistema respiratorio.** apnea en bebés muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación).

**Situaciones especiales de Reacciones Adversas por Vacunas:**

- **Enfermedad por la vacuna.** No hay casos reportados con VAXIPOLIO de enfermedad por vacuna.
- **Patología desmielinizante.** No hay reportados casos de patología desmielinizante del Sistema Nervioso Central asociado con VAXIPOLIO.

**Interacciones identificadas y potenciales con otros productos medicinales, alimentos u otras sustancias.**

No se han encontrado interacciones farmacocinéticas relevantes que alteren la cinética de la vacuna antipoliomielítica. La misma puede administrarse simultáneamente con otras vacunas en diferentes sitios de inyección.

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

Página 4 de 8

CAIF S.A.  
Dr. Francisco Fernández  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 8.476



## Contraindicaciones identificadas

Las contraindicaciones comunes para todas las indicaciones de esta medicación son:

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

## Situaciones particulares – advertencias

- o Debe administrarse con precaución a personas sensibles o alérgicas a neomicina, estreptomycinina o pólimixina B, ya que cada dosis podría contener trazas de estos antibióticos.
- o 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.
- o Está contraindicada la administración intravascular.
- o 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.


## Sobredosificación

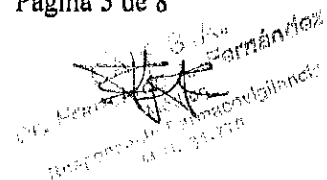
No hay experiencia relacionada a la sobredosis en ensayos clínicos ni en la práctica clínica.

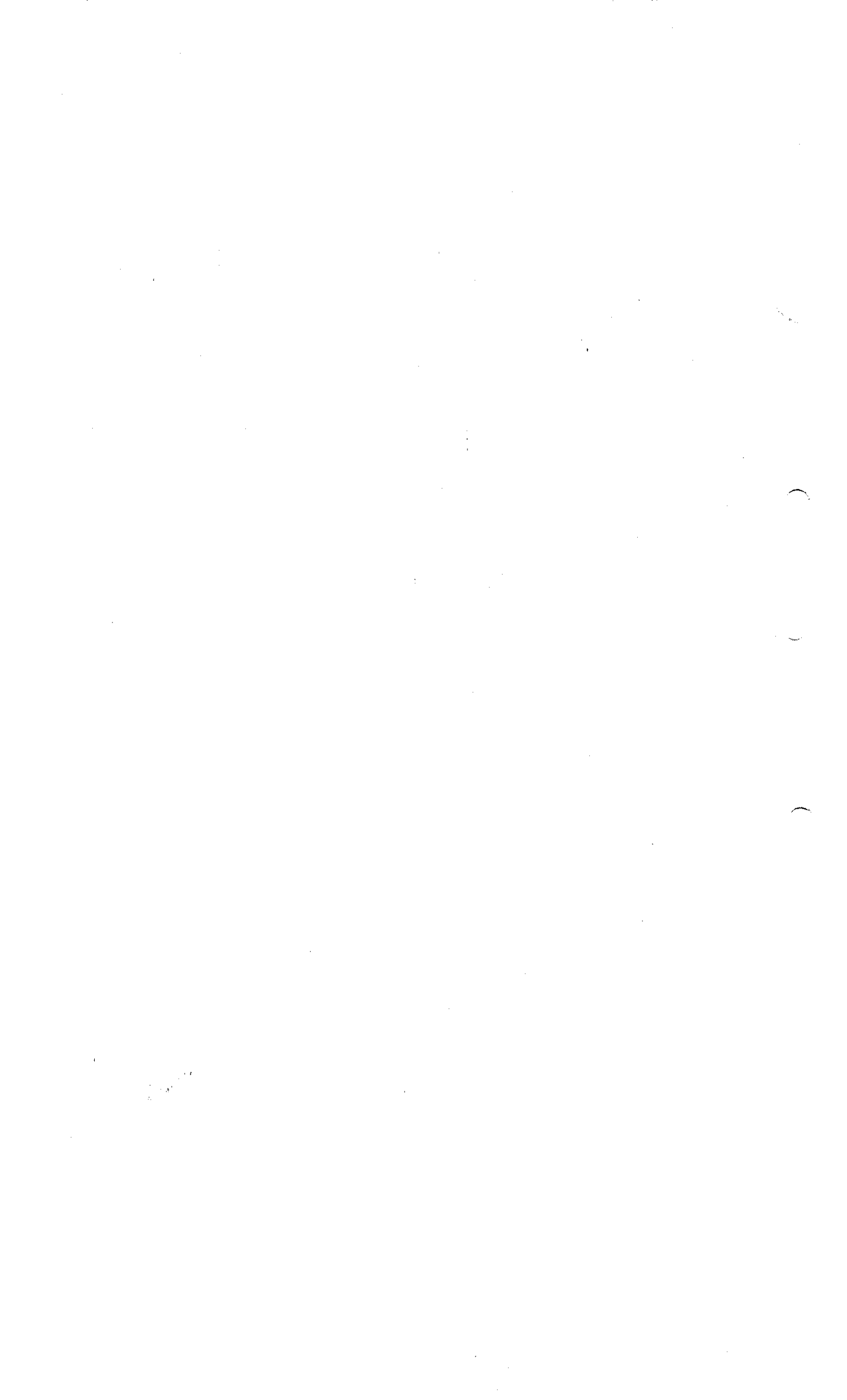
## Epidemiología de las indicaciones

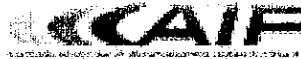
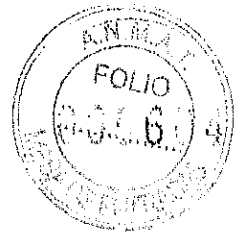
**Poliomielitis.** La poliomielitis es una enfermedad viral ocasionada por un enterovirus. La enfermedad puede manifestarse en cuatro tipos diferentes: infección inaparente; enfermedad frustra; poliomielitis no parálitica y la forma parálitica. Antes del siglo 19 la enfermedad fue esporádica, durante el siglo 19 y 20 se presentó en forma epidémica con el pico de incidencia y prevalencia en la década de 1950. Luego de esto, debido a

Página 5 de 8

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

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





campañas masivas de vacunación promovidas por la Organización Mundial de la Salud la incidencia ha caído drásticamente.

Los Poliovirus son virus ARN que se transmiten por vía fecal- oral por ingestión de agua contaminada. La infección humana puede ser causada por tres serotipos. El período de incubación es de entre 5 y 35 días; los virus se replican inicialmente en la nasofaringe y el tracto gastrointestinal y luego invaden el sistema linfóide con diseminación hematológica. Posterior a un período de viremia, el virus se convierte en neurotrópico y produce una destrucción de las motoneuronas en el asta anterior y médula espinal. Esto lleva clínicamente a parálisis flácida con distribución espinal o bulbar.

No existe ningún tratamiento específico para la poliomielitis. Las terapéuticas disponibles son de sostén, desde analgesia hasta soporte respiratorio mecánico en los casos más severos.

## PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

### Prácticas de farmacovigilancia de rutina

El sistema de farmacovigilancia de rutina recolecta la información de seguridad que el laboratorio recibe desde múltiples fuentes. Las de mayor frecuencia provienen de los reportes espontáneos realizados por los pacientes y/o por los profesionales a través del sistema de atención al cliente y de los realizados por los profesionales médicos a través de canales específicos (e-mail dedicado, fuerza de ventas, etc.).

Esto puede presentar condiciones específicas para el caso de productos como las vacunas que se encuentran dentro del calendario de vacunación, ya que en algunos casos solamente se distribuyen a través del circuito estatal y las notificaciones de eventos no suelen llegar al circuito privado.

Además, para algunos productos, por su naturaleza o novedad, se cuenta con un sistema de seguimiento de mayor detalle del tipo llamado "Farmacovigilancia Estimulada".

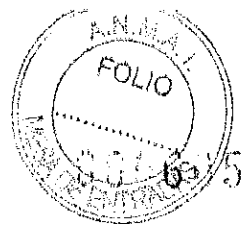
En caso de detectarse un Evento Adverso Serio, el mismo es reportado a la ANMAT en forma expedita dentro de los plazos establecidos por la normativa vigente. Los eventos

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

Página 6 de 8

  
CAIF S.A.  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





**CAIF**

adversos no serios son igualmente informados en forma bimestral en formato tabular establecido para tal fin.

Periódicamente se actualiza la información de seguridad de estos productos a través de los Informes Periódicos de Seguridad (IPAS), los cuales se elevan a la autoridad regulatoria.

### **EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES PARA LA MINIMIZACION DE RIESGOS.**

Por lo expuesto en este reporte podemos resumir los siguientes puntos sobre VAXIPOLIO:

- o Se utiliza para vacunación antipoliomielítica.
- o Es parte del calendario obligatorio nacional de inmunizaciones.
- o El beneficio que aporta esta vacuna, al igual que otras del calendario obligatorio de inmunizaciones es muy alto.
- o Hasta la fecha, un elevado número de pacientes han sido expuestos a la inmunización en el país de origen (Holanda);
- o Las reacciones adversas serias de la droga mencionada son infrecuentes.
- o El uso correcto de la droga y la detección precoz de Reacciones Adversas Medicamentosas puede disminuir el impacto negativo de la droga.
- o El balance riesgo – beneficio de la misma utilizada para las indicaciones de prospecto es muy favorable.

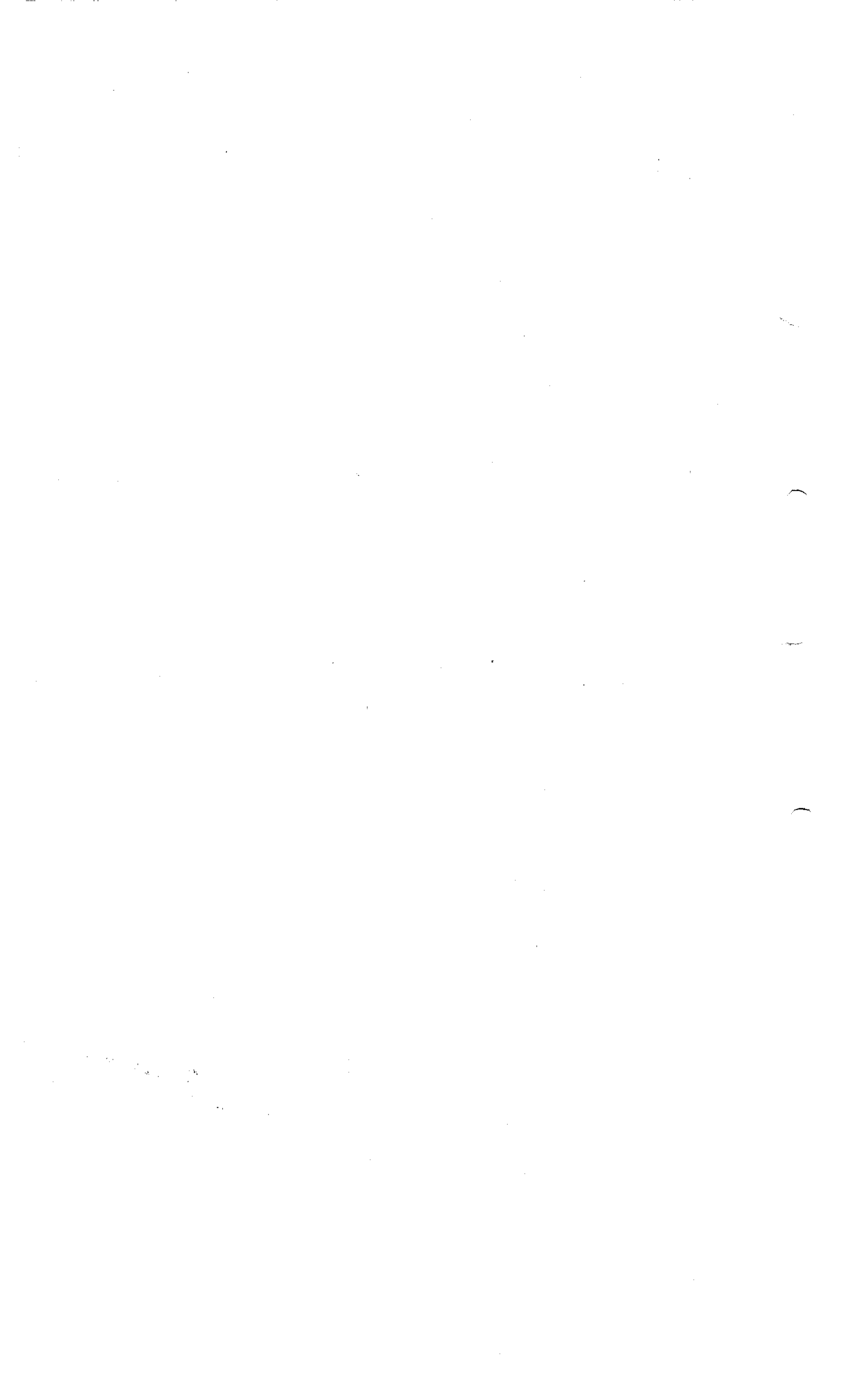
Dado que este producto se encuentra proyectado para su uso dentro del circuito oficial, dentro de campañas o como parte del calendario de vacunación, se espera que la información de seguridad llegue mayoritariamente al ANMAT a través de canales que exceden al laboratorio. Es por ello que se realizarán actividades comprendidas dentro de la Farmacovigilancia de rutina, notificando al ANMAT aquellos casos que excepcionalmente lleguen al laboratorio.

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

**CAIF**  
Compañía Argentina de  
Investigaciones Farmacéuticas S.A.  
Dra. María Bernarda Belay  
Aprobada  
DNI/29376925

Página 7 de 8

**CAIF SA**  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





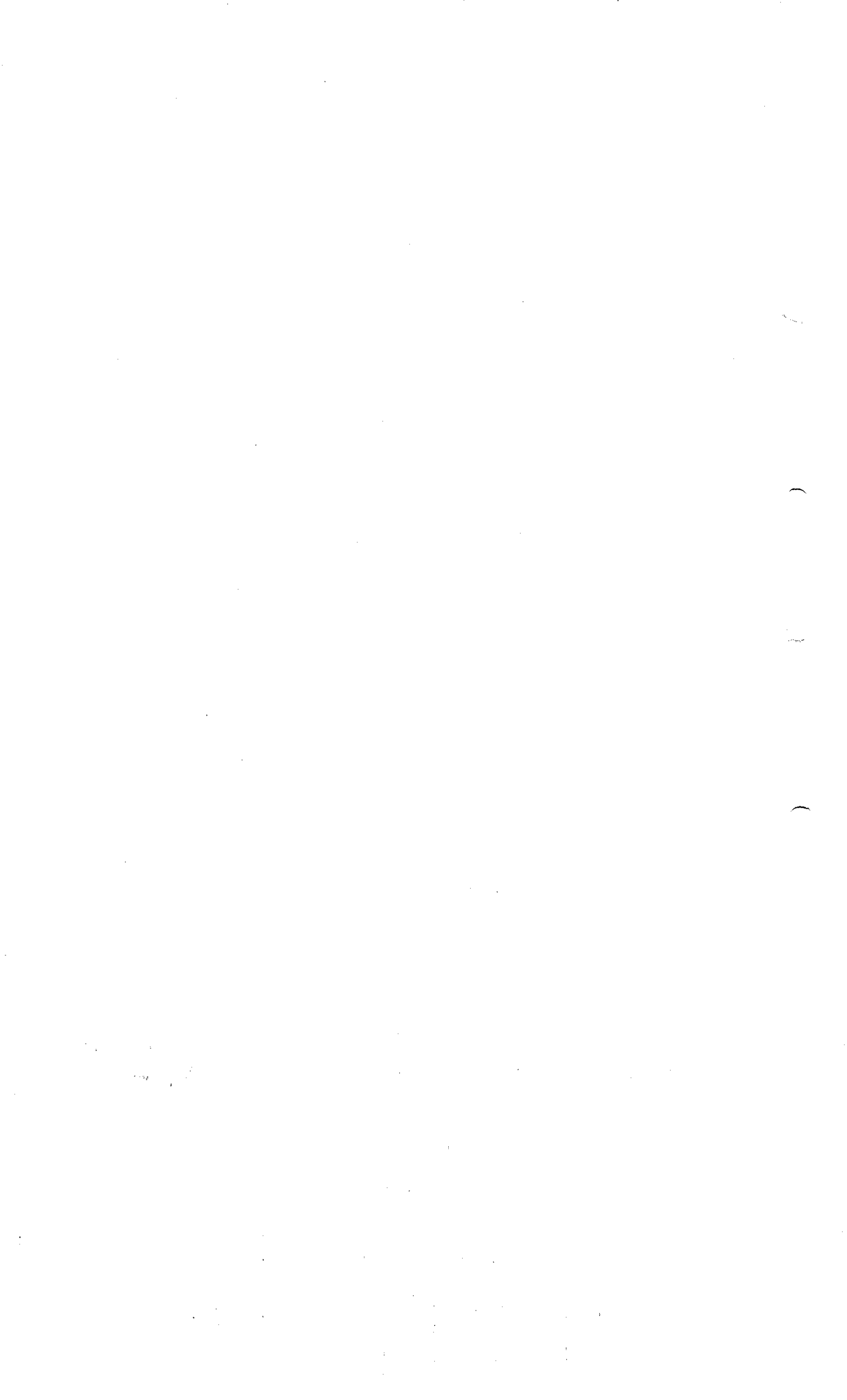
## BIBLIOGRAFÍA ACCESORIA

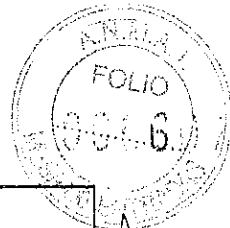
- o Duintjer Tebbens RJ, Pallansch MA, Chumakov KM et al. Review and assessment of poliovirus immunity and transmission: synthesis of knowledge gaps and identification of research needs. Risk Anal. 2013;33(4):606-46.
- o Thompson KM, Pallansch MA, Duintjer Tebbens RJ et al. Preradication vaccine policy options for poliovirus infection and disease control. Risk Anal 2013;33(4):516-43.
- o John TJ. Inactivated poliovirus vaccine, the fog of uncertainty is lifting. Indian Pediatr. 2012;49(10):787.
- o Closser S, Rosenthal A,m Parris T. Methods for evaluating the impact of vertical programs on health systems: protocol for a study on the impact of the global polio eradication initiative on strenghtering routine immunization and primary health care. BMC Public Health. 2012;12:728.
- o Galindo BM, Concepción D, Galindo MA, Pérez A y Saiz J. Vaccine-related adverse events in Cuban children, 1999 – 2008. MEDICC Rev. 2012;14(1):38-43.
- o Cochi SL, Linkins RW. The final phase of polio eradication: new vaccines and complex choices. J Infect Dis. 2012; 205(2):169-71.
- o American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics. 2011;128(4):805-8.

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 2937892

Página 8 de 8

CAIF S.A.  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.776





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

**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(MEF<sub>1</sub>)\* 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.

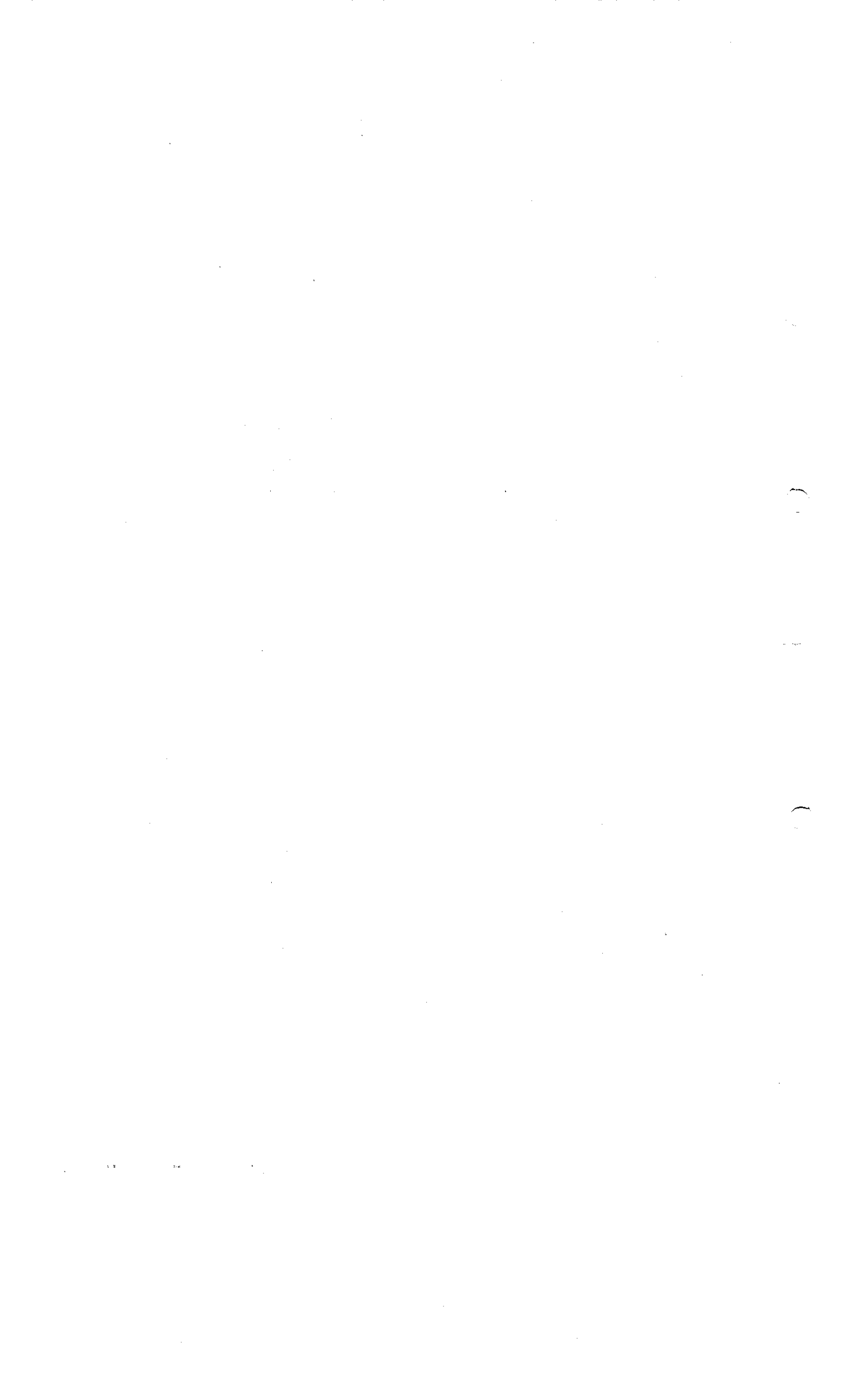
**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.**

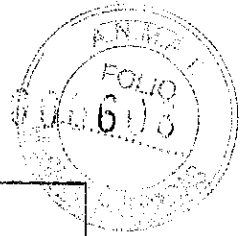
**ACCION FARMACOLOGICA:**

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

CAIF SA  
Dra. Bernarda Belay  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.148  
CAIF  
Compañía Argentina de  
Investigaciones Farmacéuticas S.A.  
Dra. María Bernardita Belay  
Apoderada  
DNI 292789

CAIF S.A.  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





**CAIF**  
 LABORATORIO CAIF, Compañía Argentina de Investigaciones Farmaceuticas S.A  
 VAXIPOLIO, Suspensión para inyectable  
 Vacuna antipoliomielítica inactivada

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)  $\geq 8$  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:**

**POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

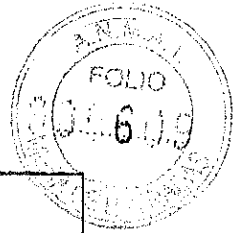
Cada dosis es de 0,5ml, tanto para niños como para adultos. La vacuna es de administración subcutánea o intramuscular. En niños lactantes se prefiere la región anterolateral del muslo y en edades posteriores el deltoides.

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

CAIF SA  
 Dra. Bernarda Belay  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 18.148  
 CAIF  
 Compañía Argentina de  
 Investigaciones Farmaceuticas S.A.  
 Dra. Maria Bernarda Belay  
 Apoderada  
 D.N.I. 200.000.000

CAIF S.A.  
 Dr. Francisco A. Fernández  
 Médico  
 Responsable Farmacovigilancia  
 M.N. 81.778





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

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 coloración es amarillo claro o violeta no debe utilizarse.

Debe administrarse con precaución a personas sensibles o alérgicas a neomicina, estreptomycinina 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.

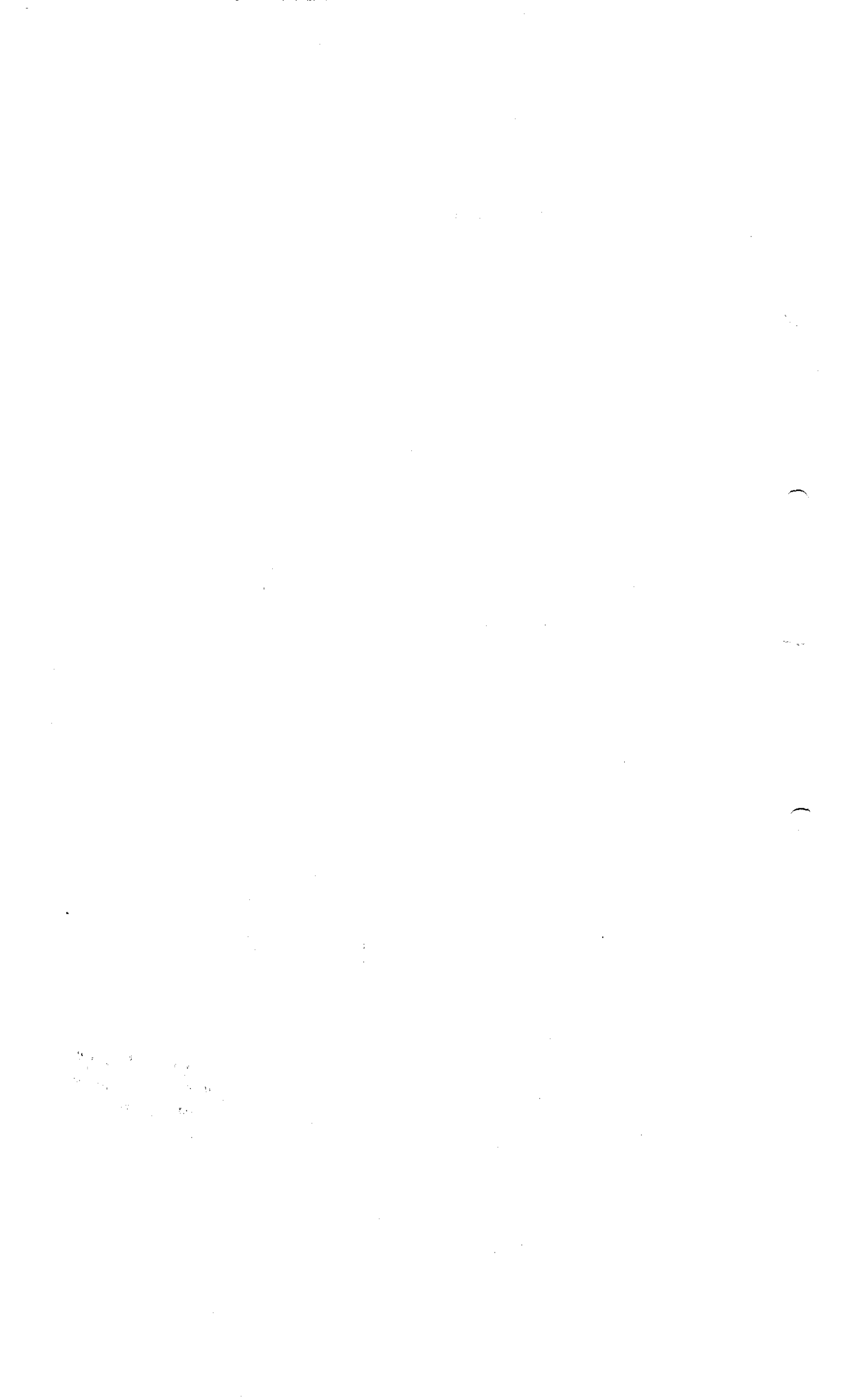
No administrar intravascular.

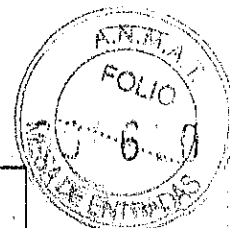
Como con cualquier vacuna, es necesario tener a mano un adecuado aprovisionamiento para el tratamiento del paciente en caso de presentarse una reacción anafiláctica. Si fueran necesarias inyecciones de epinefrina o corticoesteroides, los mismos deberán administrarse según edad y peso corporal.

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 transplante..)

CAIF SA  
Dra. Bernarda Belay  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.148  
CAIF  
Compañía Argentina de  
Investigaciones Farmaceuticas S.A.  
Dra. María Bernarda Belay  
Aptoderada  
CMI 20372815

CAIF S.A.  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





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

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  $\leq 28$  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.

#### **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

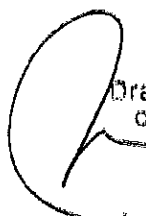
**Sistémicas:** Raras ( $>1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ): fiebre, malestar

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

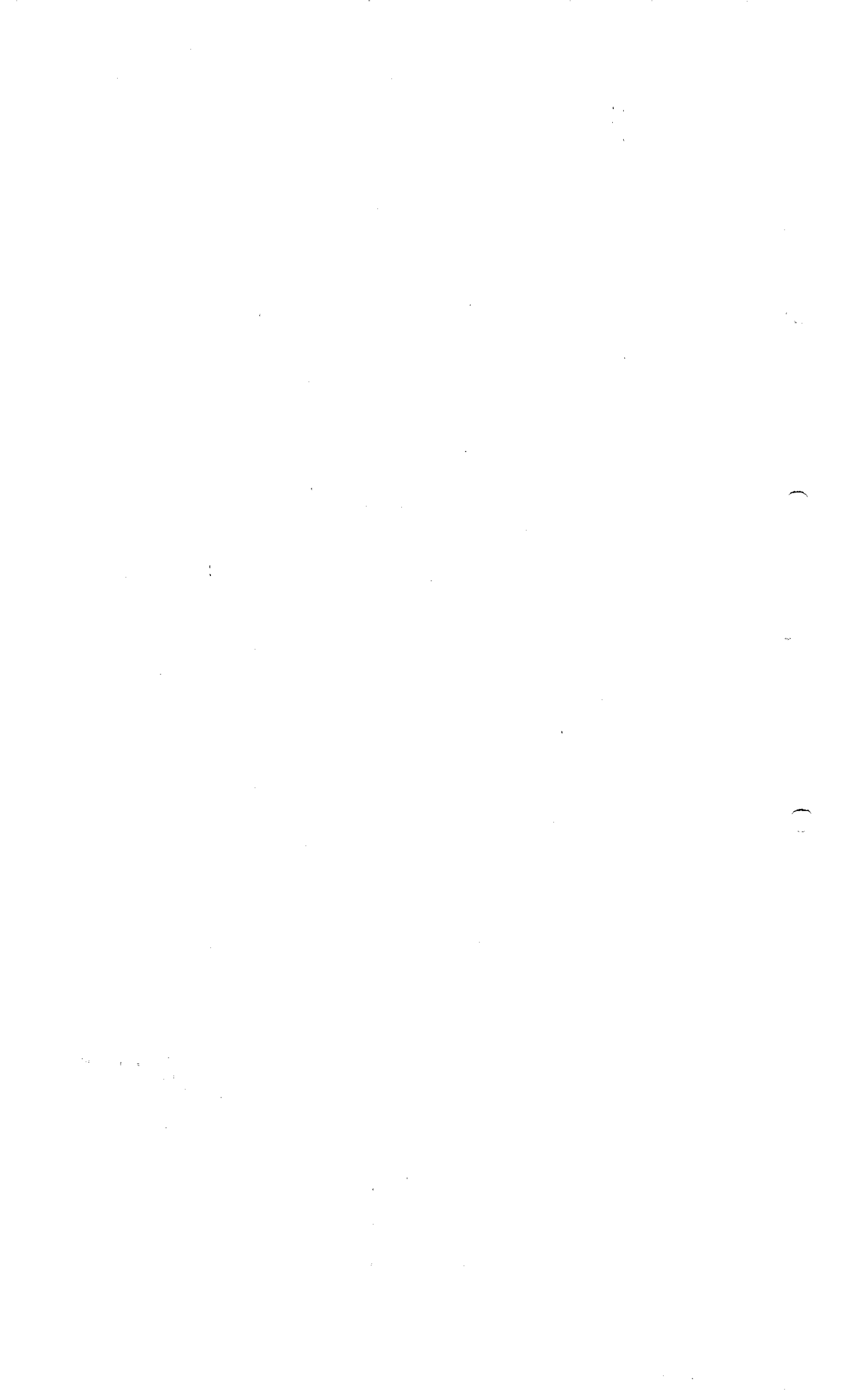
**-Sistema Respiratorio:** apnea en bebés muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación)

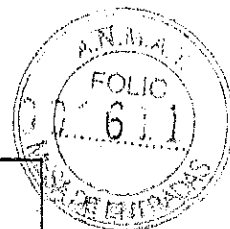
#### **SOBREDOSIFICACION:**

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

  
CAIF S.A.  
Dra. Bernarda Belay  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.148  
CAIF  
Compañía Argentina de  
Investigaciones Farmaceuticas S.A.  
Dra. María Bernarda Belay  
Co-Directora

  
CAIF S.A.  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 81.778





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

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

- 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:**

Ampolla/vial conteniendo 0,5ml de vacuna.

Vial monodosis de vidrio cerrado con un tapón de goma (libre de latex) y una tapa flip off de aluminio.

**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  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.148  
CAIF  
Compañía Argentina de  
Investigaciones Farmaceuticas S.A.  
Dra. María Bernarda Belay  
Aprobada  
DNI 29370922

CAIF SA  
Dr. Francisco A. Fernández  
Médico  
Responsable Farmacovigilancia  
M.N. 61.770






A efectos de notificarse comparece Sr./Sra.

Fernandez Oscar

desglosa

  
Firma del Interesado

Firma del Empleado

Doc. Ident 24307275

Fecha: 20/05/2013

Autorizado No.



**CAIF**

COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

Buenos Aires, Mayo de 2013

DEPARTAMENTO DE EVALUACION  
ANMAT  
S / D

Referencia: 1-47-6823-13-1  
Producto: VAXIPOLIO

De nuestra mayor consideración,

Por la presente **Laboratorio CAIF S.A.** se dirige al Departamento de Evaluacion, con motivo de dar respuesta al corte de plazo del expediente de referencia adjuntando:

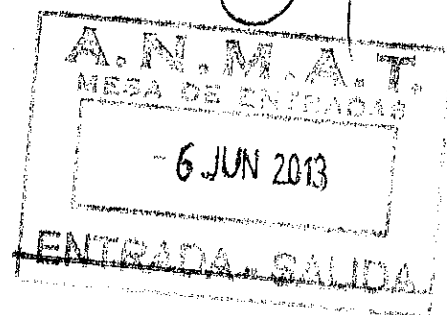
- Copia autenticada del Certificado de Habilitacion de Disprofarma.
- Contrato de Almacenamiento, Distribucion y Transporte.

Sin otro particular, y a la espera de una respuesta favorable.

Saludamos muy atentamente.

CAIF S.A.  
Maria Bernarda Belay  
Farmaceutica  
Co - Directora Técnica  
M.P. 15.148

**CAIF**  
Compañia Argentina de  
Investigaciones Farmacéuticas S.A.  
**Dra. Maria Bernarda Belay**  
Apoderada  
pni 29378925







República Argentina

MINISTERIO DE SALUD

Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos - A.N.M.A.T.  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO**

Certifícase que el establecimiento DISPROFARMA S.A. \_\_\_\_\_  
sito en las calles 1) Mariano Acosta N° 2350/70/90. Castañares N° 3222/28/90. Portela N° 2331/61. Localidad Ciudad Autónoma de Buenos Aires y  
2) Av. Piedrabuena N° 3730/50. Santander N° 6183. Localidad Ciudad Autónoma de Buenos Aires. \_\_\_\_\_  
ha sido habilitado como 1) DISTRIBUIDORA Y OPERADOR LOGÍSTICO DE MEDICAMENTOS, que funcionará como depósito  
complementario a las estructuras habilitadas como Distribuidora, Operador Logístico de Medicamentos en los domicilios de las calles Virrey  
Cevallos N° 1663/39/41/43/45/47/51/53 y N° 1650/62/70, Luis Sáenz Peña N° 1635/57 y Solís N° 1690/96/1700 de la Ciudad Autónoma de Buenos  
Aires y como 2) DEPÓSITO ANEXO DE LA DISTRIBUIDORA Y OPERADOR LOGÍSTICO DE MEDICAMENTOS, que funcionará como  
depósito complementario a las estructuras habilitadas como Distribuidora, Operador Logístico de Medicamentos en los domicilios de las calles  
Virrey Cevallos N° 1633/39/41/43/45/47/51/53 y N° 1650/62/70. Luis Sáenz Peña N° 1635/57 y Solís N° 1690/96/1700 de la Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires. \_\_\_\_\_

encontrándose inscripto en el Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA.-

3.846/09. \_\_\_\_\_

Expedientes N° 1-47-8.394/09-9 y Agregado 3.846/09. \_\_\_\_\_ Disposición N° 6.625/09. \_\_\_\_\_ Legajo N° 002. \_\_\_\_\_

1-47-8.396/09-6. -----  
Buenos Aires, 15 de enero de 2010. --

Dra. SILVIA BONI  
Jefa del Departamento de Registro  
A.N.M.A.T.



P.P

FOTOCOPIA..... CERTIFICADA.....

EN SELLO DE ACTUACION NOTARIAL

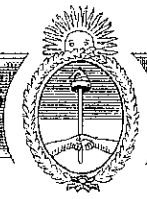
Nº 1014120/29..... CONTE.-

IRENE N. RAINSTEIN  
ESCRIBANA  
Mat. 3113

IRENE N.  
ESCRIBANA



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES  
LEY 404



T 014120729

RAINGSTEIN  
13

Buenos Aires, 27 de mayo de 2013

En mi carácter de escribano / a Titular del Registro Notarial N° 1315 de la C.A.B.A.

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en una.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

La fotocopia adjunta corresponde a Certificado de inscripción de establecimiento de

"Disprofarma S.A." y se solicita su autenticación.- Conste

IRENE M. RAINGSTEIN  
ESCRIBANA  
Mat. 3113





**CONVENIO DE ALMACENAMIENTO , DISTRIBUCION Y TRANSPORTE**

Por una parte **COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A. – CAIF S.A.** habilitado por el Ministerio de Salud de la República Argentina bajo legajo N° 7361, Disposición N° 2547/12, Expte. N° 1-47-3726-11-2 con domicilio legal en Sanabria 2353 y Santo Tomé 4340 y (C1417AZE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en adelante denominado **EL TITULAR** representada en este acto por su Apoderada Legal y Co-Directora Técnica, la Dra. Bernarda Belay, DNI N° 29.378.925 y M.N. N° 15.148, y por otra, **DISPROFARMA S.A.** con domicilio en calle Castañares 3222/28/90 (C1406IHR) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, habilitado como Distribuidor y Operador Logístico de Medicamentos por el Ministerio de Salud bajo Legajo N° 002 Disposición N° 5519/11 de aquí en más **EL DISTRIBUIDOR**, representado por su Apoderado Legal José Chiappetta DNI 92.761.598 y su Director Técnico Dr. Marcelo E. Migliaccio M.N. 13.555 acuerdan realizar el presente **CONVENIO DE ALMACENAMIENTO , DISTRIBUCION Y TRANSPORTE** de acuerdo con las Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Medicamentos Anexo I de la Disposición ANMAT N° 7439-1999 y normativas relacionadas vigentes y de Trazabilidad de Medicamentos Resolución del Ministerio de Salud N° 435-2011 y relacionadas vigentes y bajo las siguientes cláusulas:

- 1.- **EL DISTRIBUIDOR** acepta Almacenar, Distribuir y Transportar, de acuerdo a su habilitación Legajo N° 002 Disposición N° 5519/11 los productos terminados autorizados y registrados por **EL TITULAR** ante las autoridades competentes correspondientes.-----
- 2.- **EL DISTRIBUIDOR** y **EL TITULAR** asumen las responsabilidades de acuerdo a la tabla que se detalla en el Anexo I del presente Convenio, mencionado en el punto 1 precedente.-----
- 3.- El Almacenamiento, Distribución y Transporte de los productos terminados de **EL TITULAR** es responsabilidad exclusiva de **EL DISTRIBUIDOR**.-----
- 4.- Conforme al alcance previsto en la ley 24.766, **EL TITULAR** y **EL DISTRIBUIDOR** se comprometen a tratar de modo estrictamente confidencial toda la documentación técnica científica o comercial que se haya intercambiado a los efectos del Almacenamiento, Distribución y Transporte de los productos de **EL TITULAR** por **EL DISTRIBUIDOR** y restringirá su divulgación solamente a aquellos empleados que por la índole de sus tareas requieran estar al conocimiento de todo o parte de la misma y no la utilizará con fines distintos a los previstos en el presente acuerdo.-----

CONVENIO ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION y TRANSPORTE

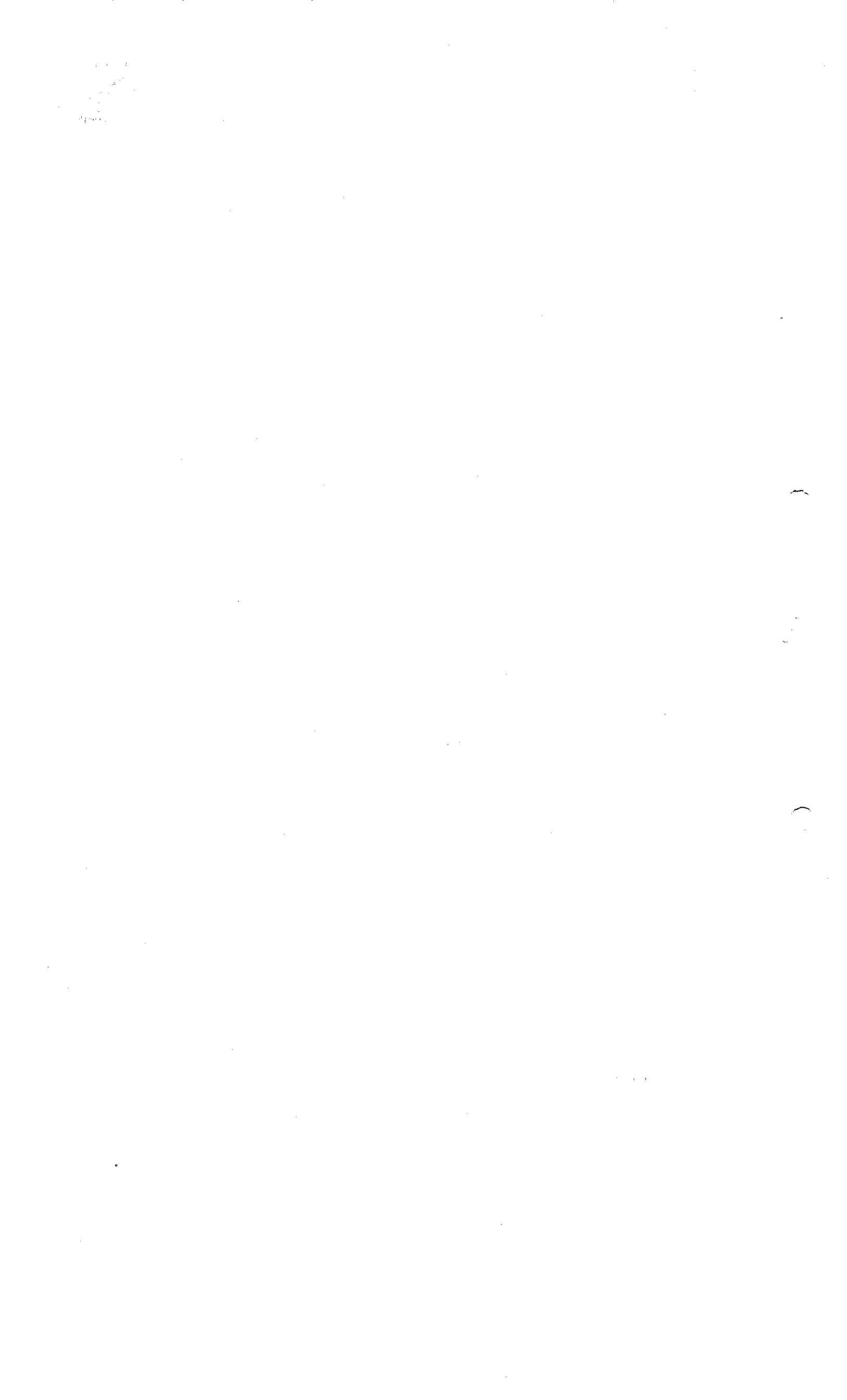
Página 1 de 4

CAIF S.A.-DISPROFARMA  
CAIF

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

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

DISPROFARMA S.A.  
EDUARDO M. ...  
...





5.- El Almacenamiento, Distribución y Transporte de los productos terminados de **EL TITULAR** citado en el punto 1 del presente, se realizará en y desde los depósitos habilitados en las distintas locaciones a tal efecto por la autoridad competente a **EL DISTRIBUIDOR**. Dicha actividad se llevará a cabo bajo la supervisión de su Director Técnico. Se adjunta al presente convenio las disposiciones habilitantes de los depósitos y de designación de Director Técnico emitidas por la A.N.M.A.T. -----

6.- **EL DISTRIBUIDOR** permitirá auditar por parte de **EL TITULAR** las actividades desarrolladas de almacenamiento, distribución y transporte de sus productos, tales auditorias deberán ser previamente acordadas y planeadas.-----

7.- **EL TITULAR** se compromete a atender las siguientes obligaciones: -----

- Informar a **EL DISTRIBUIDOR** las condiciones de conservación y de almacenamiento de los productos terminados enviados a sus depósitos. -----
- Notificar fehacientemente a **EL DISTRIBUIDOR**, el estado de disponibilidad como Aprobado para su distribución a los niveles siguientes de la cadena de distribución, o el caso contrario de estado de Cuarentena y no disponibilidad de distribución-----
- Notificar fehacientemente a **EL DISTRIBUIDOR** del Retiro o Corrección del mercado de lotes de productos, solicitados por la autoridad competente o por decisión voluntaria de **EL TITULAR**.-----

8.- El transporte de los productos hacia los depósitos de **EL DISTRIBUIDOR** estará a cargo de **EL TITULAR**.-----

9.- **EL DISTRIBUIDOR** se compromete a atender las siguientes obligaciones:-----

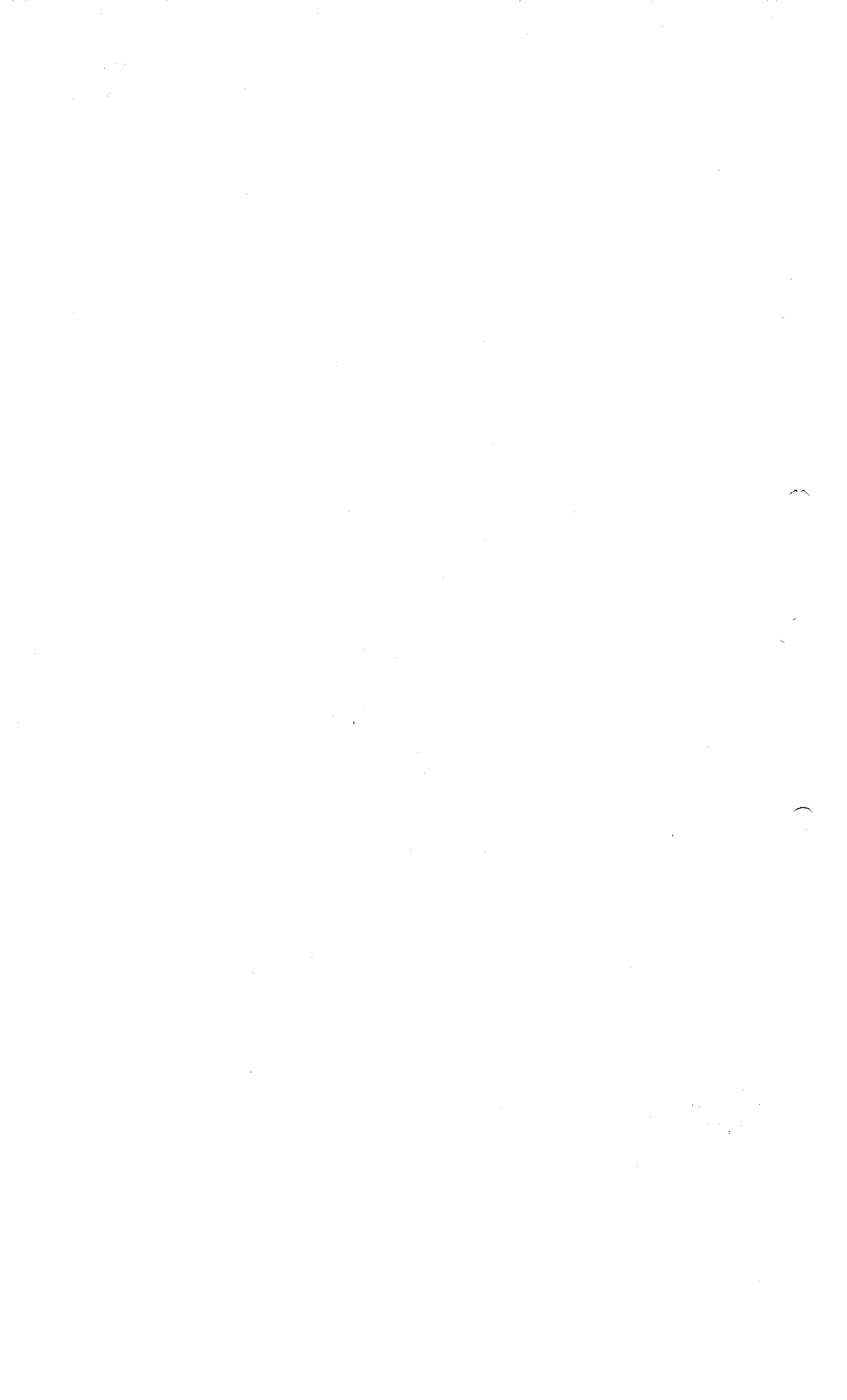
- Almacenar, Distribuir y Transportar los productos terminados de **EL TITULAR** con procesos operativos que aseguren un correcto cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte en vigencia en nuestro país, mencionados al inicio del presente convenio. -----
- Seguir fielmente los Procedimientos Operativos Estándar vigentes, que hallan sido comunicados y consensuados con **EL TITULAR**. Todo cambio crítico, modificación o desvío deberá ser notificado fehacientemente a **EL TITULAR**. -----

DISPROFARMA  
Dr. EDUARDO MARIANO  
DIRECTOR TECNICO  
MESA DE ENTRADAS

CONVENIO ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION y TRANSPORTE  
CAIF S.A. - DISPROFARMA

Página 2 de 4

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





- Efectuar a pedido de **EL TITULAR**, simulacros de Retiro de Mercado de productos terminados para corroborar la trazabilidad y efectividad en la recuperación de productos distribuidos.-----
- Mantener segregados del resto, aquellos productos ingresados como devolución, recupero de mercado, o vencidos para su comercialización -----
- Mantener con acceso restringido y segregados del resto de los productos, aquellos productos que por su condición de controlados (psicotrópicos y otros) por la autoridad de aplicación-----
- Tener disponible los registros y documentación de almacenamiento, distribución y transporte de cada operación realizada -----
- Realizar verificaciones físicas periódicas del stock de productos de **EL TITULAR**, para el control y segregado de productos deteriorados y de conciliación de ingresos y egresos, las diferencias deberán ser notificadas fehacientemente a **EL TITULAR**
- Tener vigente en forma ininterrumpida la habilitación que otorga la autoridad competente sobre sus instalaciones y recursos humanos. -----
- Someterse a los controles y verificaciones que **EL TITULAR** defina realizar en sus depósitos y las que efectúe la Autoridad Sanitaria como consecuencia de inspecciones realizadas a **EL TITULAR**. -----

10.- La duración del presente convenio se establece por el término de un año prorrogable automáticamente por períodos iguales mientras continúen en vigencia las autorizaciones emitidas por la autoridad competente, y en donde se establezca en los respectivos registros el carácter vinculante entre **EL TITULAR** y **EL DISTRIBUIDOR**, y en tanto ninguna de las partes notifique a la otra de no prorrogarlo, con una anticipación de 30 días corridos de manera fehaciente, debiendo en tal supuesto de corresponder dar comunicación a la autoridad competente para que se realicen las atestaciones y correcciones que correspondan. -----

De conformidad, se firman tres ejemplares del mismo tenor y a un solo efecto, en Buenos Aires, a los 23 días del mes de mayo de 2013.

**CAIF**

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

Apoderada  
DNI 29378925

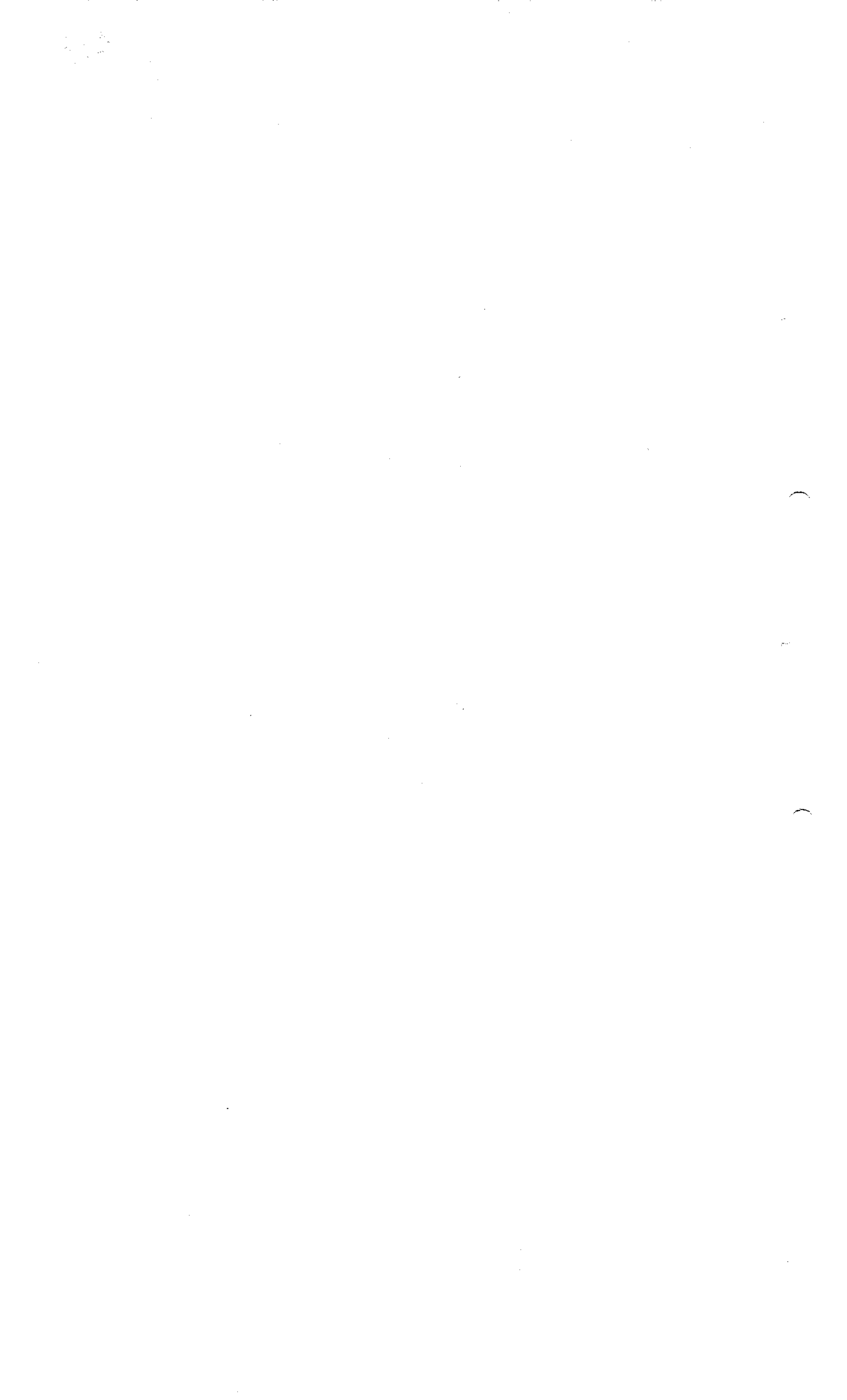
**CAIF S.A.**

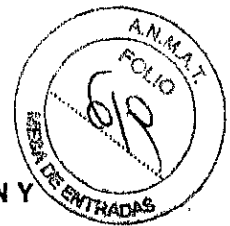
Dra. Bernarda Belay  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.148

**CONVENIO ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION y TRANSPORTE**  
**CAIF S.A.-DISPROFARMA**

**DISPROFARMA S.A.**

Dr. **EDUARDO M. MIGLIACCIO**  
DIRECTOR TECNICO  
M.P. 15.532





**MATRIZ DE RESPONSABILIDADES EN EL ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCION Y TRANSPORTE**

**ANEXO I**

<b>RESPONSABILIDADES</b>	<b>DISPROFARMA S.A.</b>	<b>CAIF S.A.</b>
<b>INTRODUCCION Y ALCANCE</b>		
Adaptación y Control de revisión de los documentos	X	X
Obtención y mantenimiento de las Aprobaciones Regulatorias	X	X
<b>GENERAL</b>		
Educación y capacitación.	X	
Almacenamiento, segregación y posterior transporte del producto.	X	
Preparación para transporte y posterior transporte	X	
Validación o calificación ó calibración del equipamiento, instalaciones, procesos, computadoras y limpieza.	X	
Control y Monitoreo Ambiental	X	
Distribución de acuerdo a las FEFO (Primero que vence, primero que sale)	X	
Retención de la documentación	X	
<b>RECEPCION, IDENTIFICACION E INSPECCION DEL PRODUCTO QUE INGRESA.</b>		
Entrega del producto al distribuidor.		X
Identificación e inspección del producto.	X	
Confirmación de la identidad, lote cantidad del producto, condición de almacenamiento	X	
<b>DEVOLUCIONES DE PRODUCTOS</b>		
Manejo de las devoluciones de Productos de acuerdo a los procedimientos de LABORATORIO ELEA	X	
<b>SISTEMA NACIONAL DE TRAZABILIDAD</b>		
Notificación al SNT del envío a la Distribuidora		X
Notificación al SNT de la Recepción desde el Titular	X	

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

**CAIF S.A.**  
 Bernarda Belay  
 Apoderada y Co-Directora Técnica  
 DNI N° 29.378.925 y M.N. N° 15.148

**Disprofarma S.A.**  
 José Chiappetta  
 Apoderado  
 DNI N° 92.761.598

**DISPROFARMA S.A.**  
  
 Dr. EDUARDO M. MIGLIACCIO  
 DIRECTOR TÉCNICO

**Disprofarma S.A.**  
 Marcelo E. Migliaccio  
 Director Técnico  
 M.N. N° 13.555



3

*Lario*



## MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *CAIF COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FA*  
en relación al expediente 1-0047-0000-006823-13-1  
presentado en un Formulario 1.2 5  
para el producto: VAXIPOLIO

Que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto  
150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS  
y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los  
motivos que se detallan a continuación:

### DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

De las Composiciones

VIRUS DE POLIO INACTIVADO TIPO 1 40,00000 UNIDADES D

: aportar test de reactividad biológica de tapones del vial s/usp con resultados. De  
realizarlo en un tercero, convenio con el mismo

### DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

Condiciones a las que fue sometido el producto: Presentar resultados de estudio de  
estabilidad de PT a tiempo real

Frecuencia de valoración: Presentar resultados de estudio de estabilidad de PT a tiempo  
real

Productos de degradación y límites de detección: Presentar resultados de estudio de  
estabilidad de PT a tiempo real

Métodos de valoración específicos: Presentar resultados de estudio de estabilidad de PT  
a tiempo real

Número de lotes estudiados: Presentar resultados de estudio de estabilidad de PT a





tiempo real

Productos biológicos: Presentar modelo de Protocolo resumido de Prod y Control, Proc. de cadena de frío, Listado de SOPs, Información sitio elaborador: Localización plantas, lay out, instalaciones animales, Sistema documentación

Técnicas de muestreo: Las especificaciones de PT presentadas a folio 427 no coinciden con lo establecido en Farmacopea Europea

Valoración y límites de aceptabilidad: Las especificaciones de PT presentadas a folio 427 no coinciden con lo establecido en Farmacopea Europea

#### DEPARTAMENTO DE GALENICA

Forma Farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

ESTABILIDAD DEL PROD TERM.: controles farmacéuticos y de liberación: Aportar datos de por lo menos doce meses que demuestren la estabilidad en el envase propuesto.

#### De los Envases

FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL:

Aportar los controles fisicoquímicos y funcionales que se le realizan al envase.

Lic. MARTA E. SPINETTE  
JEFA SERVICIO  
Estabilidad Drogas y Medicamentos  
Farm. Rodolfo H. Mocchetto  
-----  
Director Nacional  
Instituto Nacional de Medicamentos  
Firma y Sello

#### DIRECCION INAME

Buenos Aires, 3 de Octubre de 2013

Ulises Giudice  
DNI. 25677944



Ulises Giudice  
DNI. 25677944

04/10/13



Buenos Aires, Noviembre de 2013

INAME  
S / D

Ref: Expte: 1-47-006823-13-1  
Producto: VAXIPOLIO, Suspension  
Inyectable

De nuestra mayor consideración:

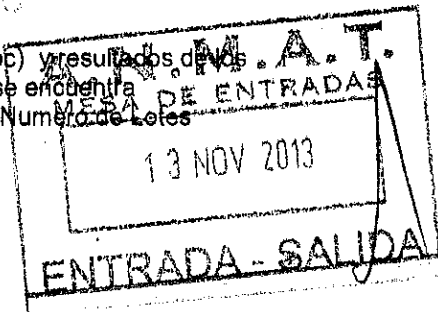
Por medio de la presente, Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A. se dirige a Uds. a los efectos de adjuntar lo detallado a continuación:

**Departamento de Farmacología**

- Se adjunta : Procotolo Analítico Vigente (SOP -- 01-012-038-1) y Copia de resultados de ensayo sobre lote IPV820ED (Resultados Reactividad Biologica IPV820ED.pdf). Asimismo, se informa que los ensayos se realizan en laboratorio de Analisis Biologicos (Laboratorio ELEA).

**Departamento de Microbiología**

- Se adjunta protocolo (stability report batch 814A-815A-818B.doc) y resultados de los Estudios de Estabilidad del Producto Terminado, en el mismo se encuentra especificada la frecuencia de valoración, Metodos especificos, Numero de Lotes Estudiados.



**Departamento Productos Biologicos**

- Se adjunta Protocolo resumido de Produccion y Control (Flow chart manufacturing process IPV.doc)
- Informacion de Sitio Elaborador, sistema de Documentacion y Lay-Out, sera provisto por el Elaborador directamente al Departamento de Productos Biologicos del INAME.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimojón  
Directora Técnica y Apoderada  
N.N. 13.075





**Departamento de Galenica**

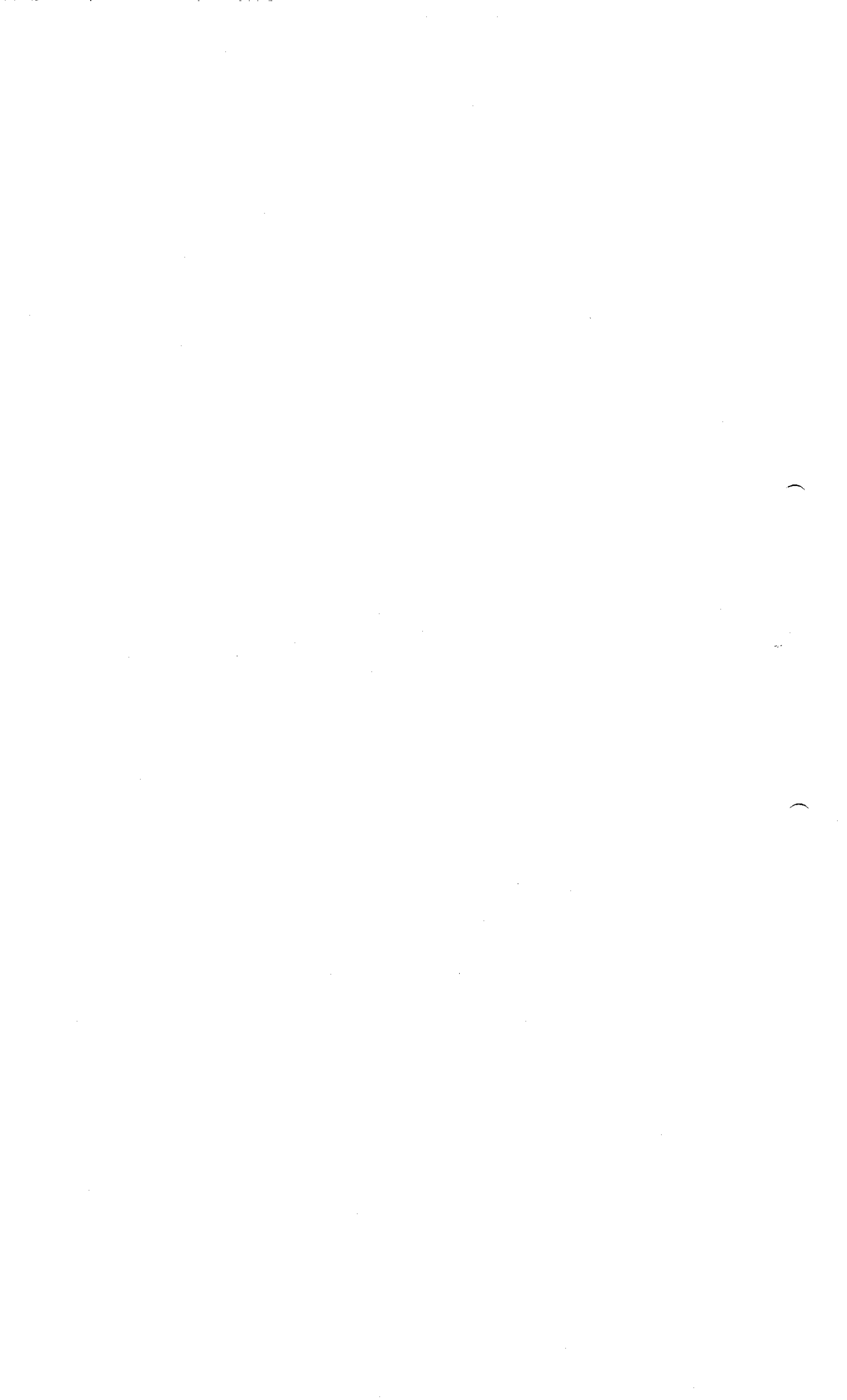
- Se adjunta protocolo (stability report batch 814A-815A-818B.doc).

De los envases, se adjunta:

- Especificaciones y controles de Ampolla de Virio de 3.0 ml (IPVV 3 2 P 7 ampoule 01.doc)
- Especificaciones y controles de Flip-Off de Vial (IPVV 3 2 P 7 flip-off cap 01.doc)
- Especificaciones y controles sobre Tapon Elastomerico (IPVV 3 2 P 7 rubber stopper 01.doc)

Sin otro particular, saludamos cordialmente

CAIF S.A.  
Dra. Veronica Grimaldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

<p><b>EMITE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jefatura de Laboratorio de Análisis Biológicos</li> </ul> <p><b>EVALUA IMPACTO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jefatura de Laboratorio de Análisis Biológicos</li> </ul> <p><b>VERIFICA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirección de Investigación y Desarrollo</li> </ul> <p><b>PONE EN VIGENCIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerencia de Gestión de la Calidad</li> <li>• Dirección técnica</li> </ul> <p><b>FECHA DE VIGENCIA:</b></p>
--

<b>1° REVISION:</b>	<b>5° REVISION:</b>
<b>2° REVISION:</b>	<b>6° REVISION:</b>
<b>3° REVISION:</b>	<b>7° REVISION:</b>
<b>4° REVISION:</b>	<b>8° REVISION:</b>

**CAIF S.A.**  
 Dra. Verónica Grimaldi  
 Directora Técnica y Apoderada  
 M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

**INTRODUCCIÓN:**

La prueba de reactividad biológica in vivo es de suma importancia para garantizar la seguridad de los productos farmacéuticos.

**FUNDAMENTO:**

A fin de garantizar la seguridad de los insumos plásticos utilizados en dispositivos para inyectables u oftálmicos, como los tapones de goma y elastómeros, se realiza una extracción de los posibles sustancias irritantes que podrían estar presentes en estos insumos en un medio apropiado, la cuál es inoculada subcutáneamente en dos conejos y endovenosamente en 5 ratones.

**OBJETIVO:**

Tener un Protocolo estandarizado para evaluar la respuesta biológica de animales a elastómeros, plásticos y otros materiales poliméricos que están en contacto directo o indirecto con el paciente o por la inyección de extractos específicos preparados a partir del material en análisis.

**ALCANCE:**

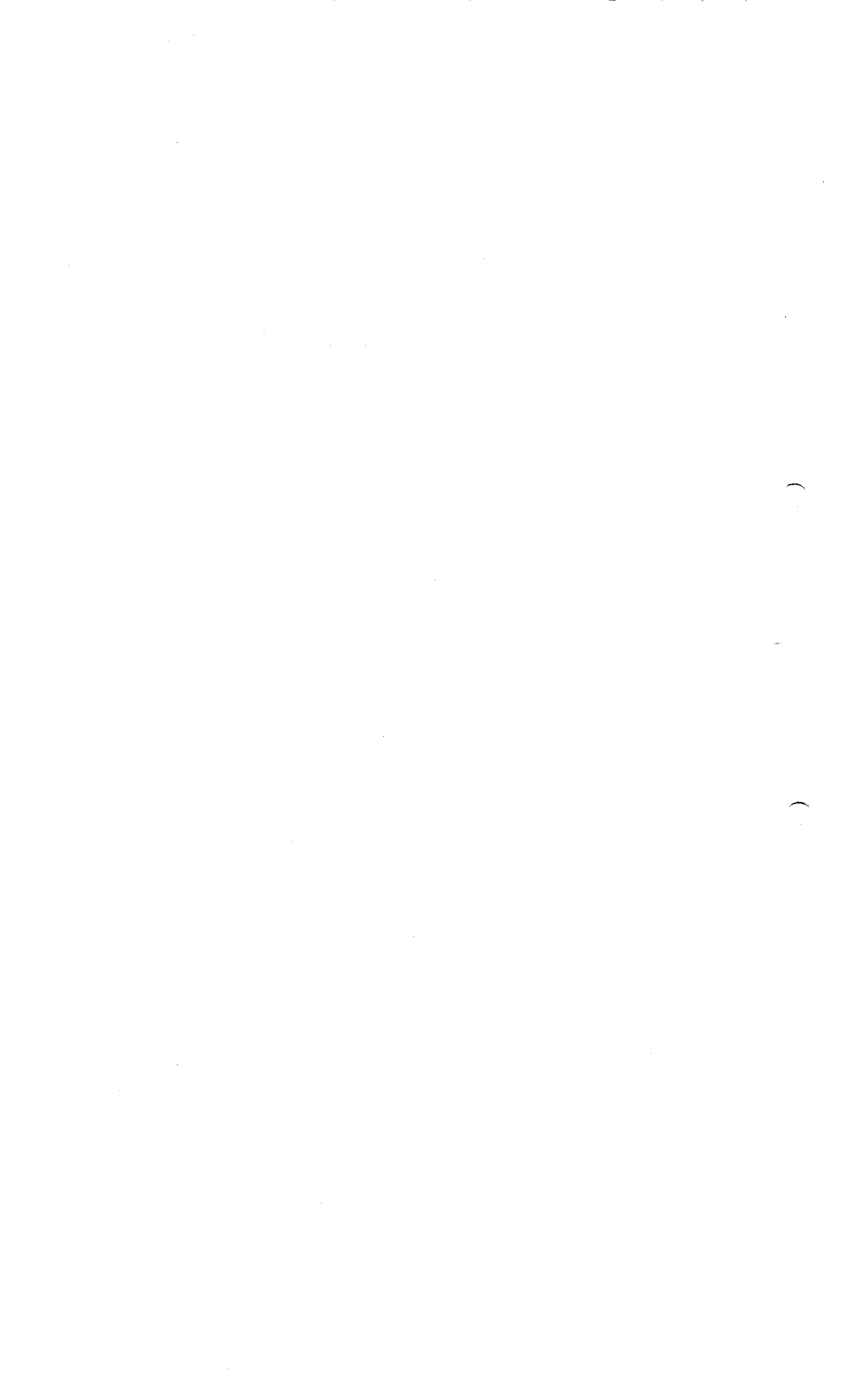
Laboratorio de Análisis Biológicos

**RESPONSABILIDADES:**

Es responsabilidad del personal del Laboratorio de Análisis Biológicos el conocer y aplicar lo expresado en este sop.

Es responsabilidad del Jefe del Laboratorio de Análisis Biológicos aplicar y entrenar al personal en todo lo referente a este Sop.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01 <b>Departamento de Aplicación:</b> 12	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

**PROCEDIMIENTO:**

**Aparatos y reactivos:**

- Sustancia de referencia: SR Polietileno de alta densidad USP.
- Cloruro de sodio p.a
- Solución 1 en 20 de alcohol etílico en solución de cloruro de sodio al 0.9 %
- Polietilenglicol 400
- Aceite vegetal: Aceite de sésamo refinado y recién preparado, o aceite de semilla de algodón u otro aceite vegetal adecuado.

El aceite de sésamo o de semillas de algodón deben cumplir con los siguientes requisitos: obtenerlo, si es posible, recientemente preparado y refinado. Utilizar tres animales e inyectarles aceite por vía intracutánea en una dosis de 0.2 ml en 10 sitios diferentes del animal y observarlos a las 24, 48 y 72 hs posteriores a la inyección.

La observación cuantitativa de cada sitio se indica en la tabla 5 de la USP XXIII NF18. Para 3 conejos, en cualquier período de observación, el promedio de la respuesta eritematosa no debe superar 0.5, para edema no mayor de 10 mm de diámetro externo. La acumulación de aceite en el sitio de la inyección no debe mal interpretarse como edema. El tejido edematoso se blanquea cuando se presiona suavemente.

- Agua para inyectables
- Estufa con circulación forzada que mantenga la temperatura de operación a 50 o 70°
- Recipientes de extracción: Emplear solamente ampollas o tubos de cultivo provistos de una tapa a rosca o tubos de vidrio Tipo I Los tubos de cultivo con tapa a rosca deben tener un disco de material elastomérico que ajuste el cierre de la tapa. El disco de ajuste cuya superficie está expuesta al contenido del tubo debe estar cubierto por un disco inerte de 0.05 a 0.075 mm de espesor. Los discos inertes pueden fabricarse de resina de politetrafluoretileno (polytef).

**Preparación del material:**

Lave el material cuidadosamente, dejar secar y esterilizar los materiales y equipos empleados en el procedimiento extractivo por medio de un proceso adecuado.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Gimoldi  
Directora Técnica y Asesora  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

**PROCEDIMIENTO:**

**Preparación de la muestra:**

La prueba de inyección sistémica y la prueba intracutánea se llevan a cabo utilizando el mismo extracto o, si se prefiere, se preparan extractos individuales para cada prueba. Seleccione y subdivida en porciones una muestra del tamaño indicado en la Tabla 2. Retire el material en forma de fibras o partículas tratando por separado la muestra y el control negativo de la manera siguiente: Coloque la muestra en un cilindro de vidrio Tipo I graduado de 100 ml provisto de un tapón de vidrio y agregue 70 ml de agua para inyección. Agite 30 segundos, decante el agua, repita la operación y seque las piezas destinadas a la extracción con aceite vegetal en una estufa que no exceda los 50° C. La muestra no se debe limpiar o secar con paño húmedo ni tampoco lavar o enjuagar con solventes orgánicos, detergentes, etc.

**Preparación de los extractos:**

La elección de los solventes de extracción es representativa de los vehículos de las preparaciones con las cuales posiblemente vaya a estar en contacto el material de prueba. Si el material previo a su uso, recibe un tratamiento de lavado o esterilización, las pruebas deben aplicarse a muestras tratadas en las mismas condiciones.

Para los objetivos establecidos se aplican las siguientes definiciones:

Muestra es un espécimen en ensayo o un extracto preparado a partir de tal espécimen.

Blanco: consiste en utilizar la misma cantidad del mismo medio empleado en la extracción del espécimen de prueba, tratándolo de la misma forma que el medio que contiene el espécimen analizado. Control negativo: es un espécimen que no produce reacción en las condiciones de la prueba.

- Coloque una muestra adecuadamente preparada para el ensayo, en un recipiente de extracción.
- Agregue 20 ml del medio de extracción indicado.
- Repita este procedimiento con cada medio extractivo de prueba cuando esto así lo requiera.
- Separe 20 ml de cada medio de extracción para inyecciones paralelas o comparaciones (blanco).
- Agregue los trozos lavados por separado al medio de extracción.
- Si la extracción se realiza en autoclave y el medio es aceite vegetal sellar los tubos con tapa a rosca protegida con cinta resistente a la presión.
- Extraiga por calentamiento en un autoclave a 121°C durante 60 minutos, o en una estufa a

Dra. Verónica Grimaldi  
 Directora Técnica y Apodada  
 M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01 <b>Departamento de Aplicación:</b> 12	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

70°C durante 24 hs o a 50° C durante 72 hs.

- Considere el tiempo adicional requerido por el medio extractivo para alcanzar la temperatura operativa. NOTA: En ninguna instancia, las condiciones de extracción deben producir cambios físicos en la muestra tales como fusión, o fundición que disminuyan la superficie utilizada para la extracción; se acepta solo una ligera adherencia de las piezas del material a extraer.
- Enfríe a temperatura ambiente, no menos de 20 °C, agite vigorosamente durante varios minutos y recoja los extractos inmediatamente, usando técnicas asépticas, en recipientes secos y estériles.
- Conserve los extractos entre 20 y 30 °C y no los use en las pruebas después de 24 hs. de preparados.
- Varios factores de importancia influyen en la extracción. Tiempo, temperatura, íntimo contacto entre la superficie expuesta de la pieza y el medio de extracción, enfriamiento, agitación y recolección, manipuleo aséptico y conservación de los extractos.

**Prueba de inyección sistémica:**

Este ensayo se ha diseñado para evaluar las respuestas sistémicas a los extractos de materiales en estudio, cuando se inyectan a ratones.

**Animales de prueba:**

Utilice ratones albinos sanos que no hayan sido previamente usados, con un peso aproximado entre 17 y 23 gr.

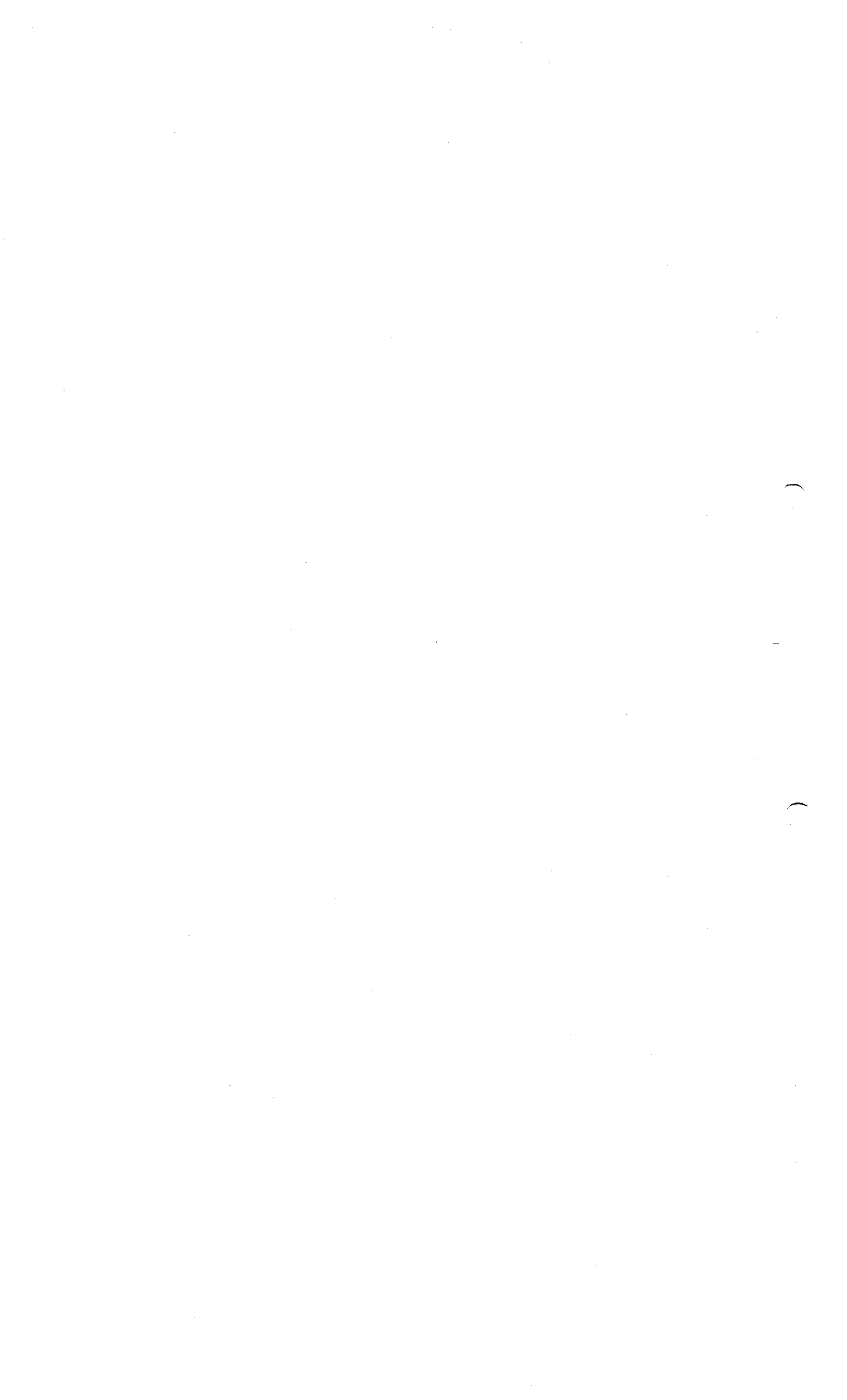
Para cada grupo de ensayo utilice la misma partida de animales. Manténgalos con agua y comida ad libitum.

**PROCEDIMIENTO:**

Nota: Agitar el extracto vigorosamente antes de extraer la dosis que se va a inyectar, asegurando de esa manera una perfecta homogeneización del extracto; las partículas visibles no deben inyectarse por vía intravenosa.

- Trate cada grupo de 5 ratones con la muestra o el blanco según se indica en la tabla 3, pero diluya cada g de extracto de muestra preparada con polietilenglicol 400 y su correspondiente blanco con 4,1 volúmenes de solución inyectable de cloruro de sodio, hasta obtener una solución que contenga 200 mg de polietilenglicol 400 por ml,

CAFE S.A.  
Dra. Verónica Grimoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.076



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

aproximadamente.

- Observe los animales inmediatamente después de la inyección, y a las 4; 24; 48 y 72 hs.
- Si durante el período de observación ningún animal tratado con la muestra denota una reactividad biológica mayor que los animales tratados con el blanco, la muestra cumple con los requisitos de la prueba.
- Si dos o más ratones mueren, o si se observa un comportamiento anormal, como por ejemplo, convulsiones o postración en dos o más ratones, o si se observa una pérdida de peso superior a 2 g en tres o más ratones, la muestra no cumple con los requisitos de la prueba.
- Si los animales tratados con la muestra sola presentan ligeros signos de reactividad biológica y no más de un animal muestra marcados síntomas de reactividad o muere, repetir la prueba con 10 animales.
- Estos 10 animales tratados con la muestra no deben presentar, durante el periodo de observación una reactividad biológica mayor que el grupo de animales controles.

**Prueba intracutánea:**

Este ensayo se ha diseñado para evaluar respuestas locales a los extractos de materiales de prueba, después de la inyección intracutánea en conejos.

**Animales de prueba:**

Seleccione conejos albinos de piel fina, cuyo pelaje pueda ser cortado sin provocar irritación o trauma mecánico en la piel. En el manipuleo de los animales evite tocar el lugar de la inyección, salvo para discriminar entre edema y acumulación de aceite.

**NOTA:**

Pueden usarse conejos, que hayan sido utilizados previamente en pruebas no relacionadas, como la prueba de pirógenos, y hayan permanecido sin tratar durante el período de recuperación indicado, además de presentar la piel totalmente limpia y sin manchas.

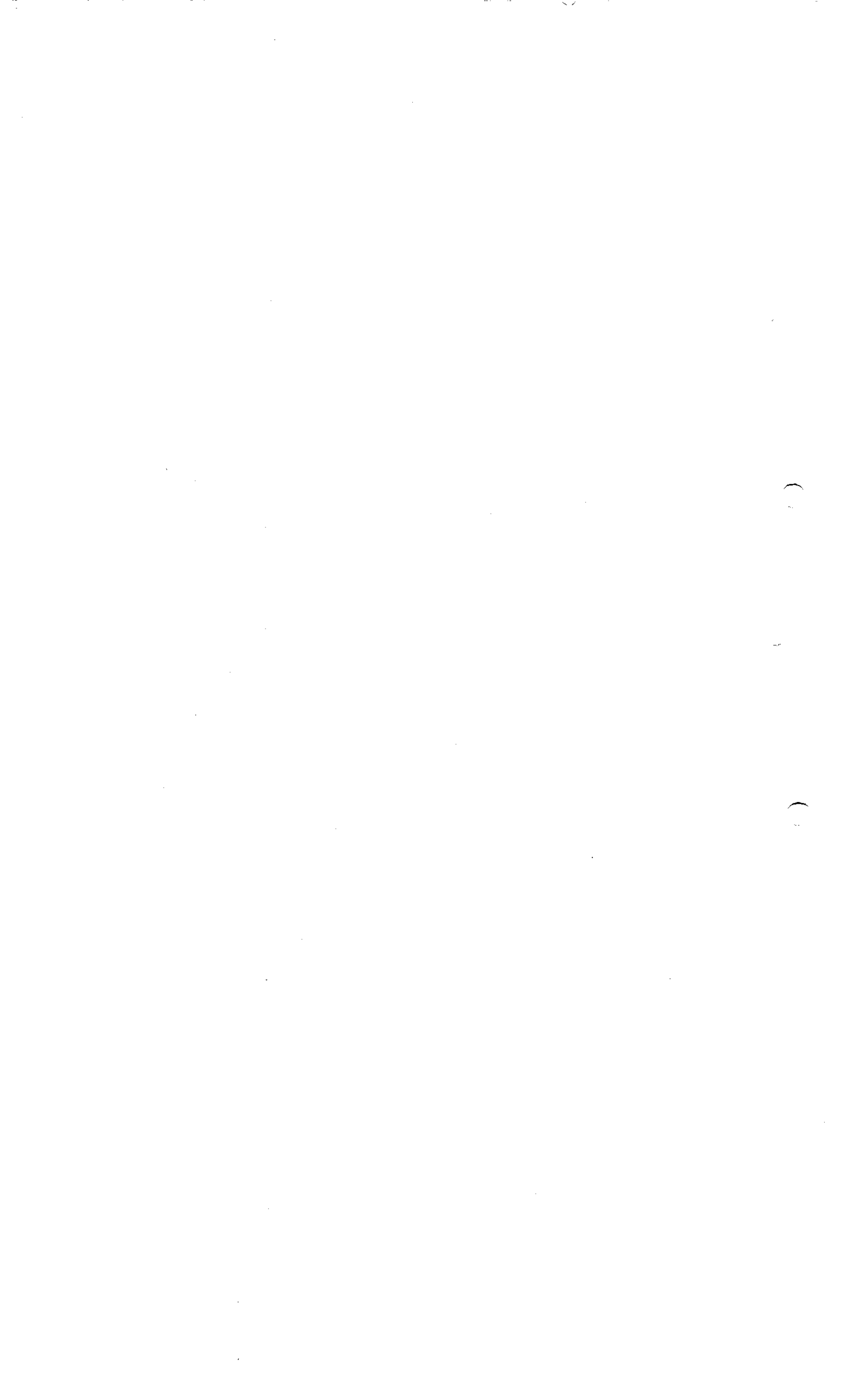
**PROCEDIMIENTO**

**NOTA:**

Agite vigorosamente cada extracto antes de extraer la dosis que se va a inyectar para asegurar una perfecta homogeneización de la muestra.

- Antes del día de la prueba, corte el pelaje del animal, lo más cerca posible de la piel a ambos lados de la columna vertebral (lomo del animal) en una extensión suficientemente

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grinoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> <b>PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO</b>	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

- amplia para el ensayo.
- Evite irritación o traumatismo mecánico. Extraer el pelo remanente por aspiración. Si fuera necesario, limpiar la piel suavemente con alcohol y secarla antes de la inyección. Puede emplearse más de un extracto por conejo, si se determina que no se altera la prueba.
  - Usar dos animales para cada muestra e inyectarlos intracutáneamente empleando un lado para la muestra y el opuesto para el blanco o control, según se indica en la tabla 4.
  - **NOTA:** Diluir cada g del extracto de muestra preparado con polietilenglicol 400 y el control correspondiente, con 7.4 volúmenes de cloruro de sodio, Solución inyectable, hasta obtener una concentración de polietilenglicol de 120 mg por ml aproximadamente.
  - Examinar la presencia de eritema, edema y necrosis como reacciones del tejido en los sitios de inyección. Lavar la piel suavemente, si fuera necesario, con alcohol diluido para facilitar la observación de los sitios de inyección.
  - Observar todos los animales a las 24; 48 y 72 hs posteriores a la inyección.
  - Clasificar las observaciones en una escala numérica para la muestra y el control o blanco según se indica en la Tabla 5. Recortar el pelo lo necesario para facilitar la observación.
  - La clasificación promedio para eritema y edema en los sitios de inyección de blanco y muestra se determina en cada período de clasificación (24; 48 y 72 hs) para cada conejo.
  - Una vez transcurrido las 72 hs, todas las calificaciones para eritema más todas las calificaciones para edema se totalizan separadamente para muestra y blanco.
  - Dividir cada total por 12 ( 2 animales x 3 períodos de calificación x 2 categorías de calificación) para determinar la calificación promedio total de cada muestra frente a su correspondiente blanco.
  - Se cumplen los requisitos de la prueba si la diferencia entre la calificación promedio total de la muestra y la del blanco es inferior a 1,0 o menor.
  - Si en algún período de observación la reacción promedio de la muestra es cuestionablemente mayor a la reacción promedio del blanco, repetir la prueba utilizando tres conejos adicionales.
  - Se cumplen los requisitos de la prueba si la diferencia entre la clasificación promedio de la muestra y el blanco es 1,0 o menor.

**NOTA :** Se adjunta:

Tabla 1: Clasificación de plásticos

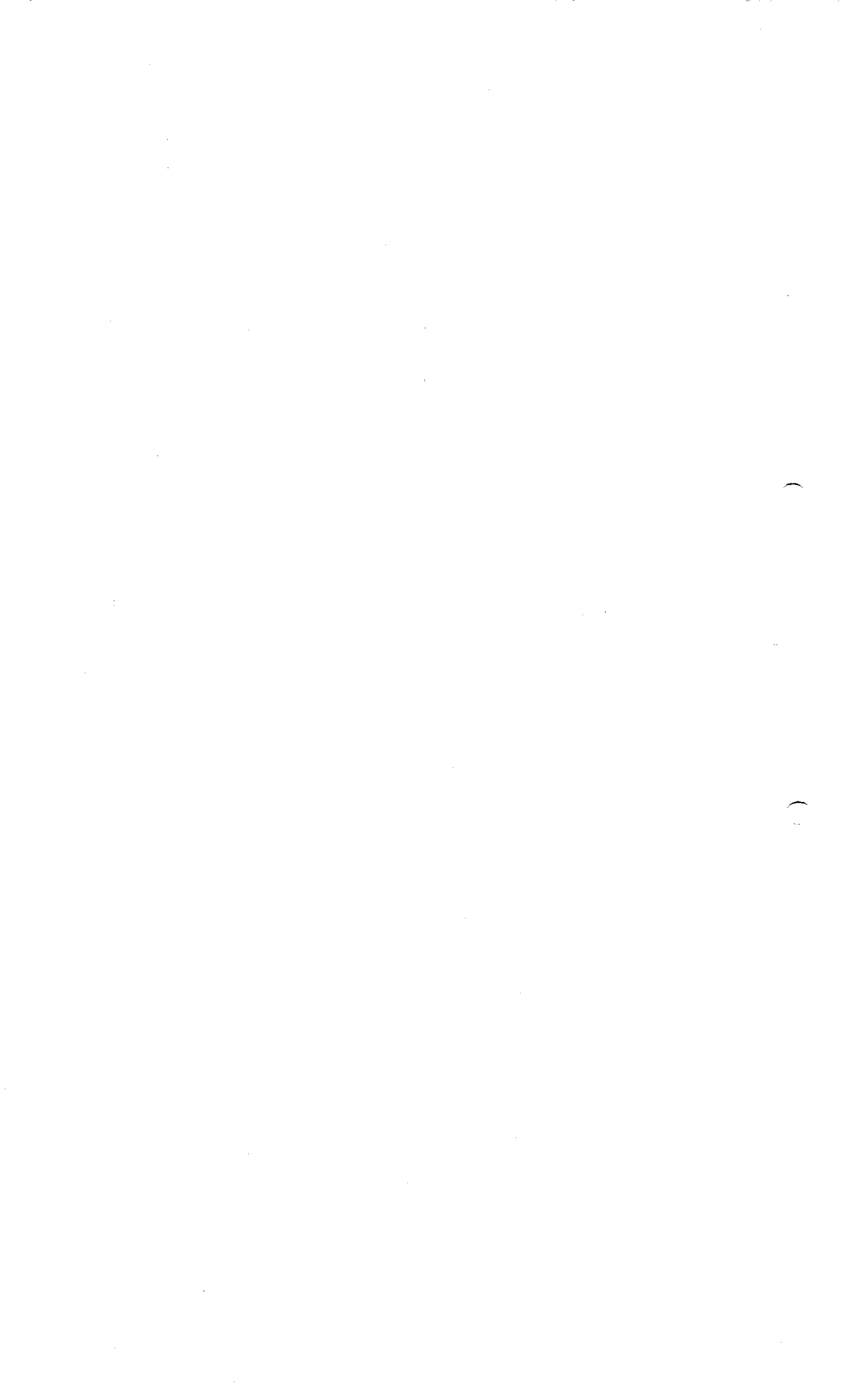
Tabla 2: Superficie de muestras a ser usada

Tabla 3: Procedimiento de inyección-Test de inyección sistémica

Tabla 4: Test intracutáneo

Tabla 5: Evaluación de reacciones en piel.

**CAIF S.A.**  
Dra. Verónica Grimaldi  
Directora Técnica y Apoyada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

G-901

Table 1. Classification of Plastics.

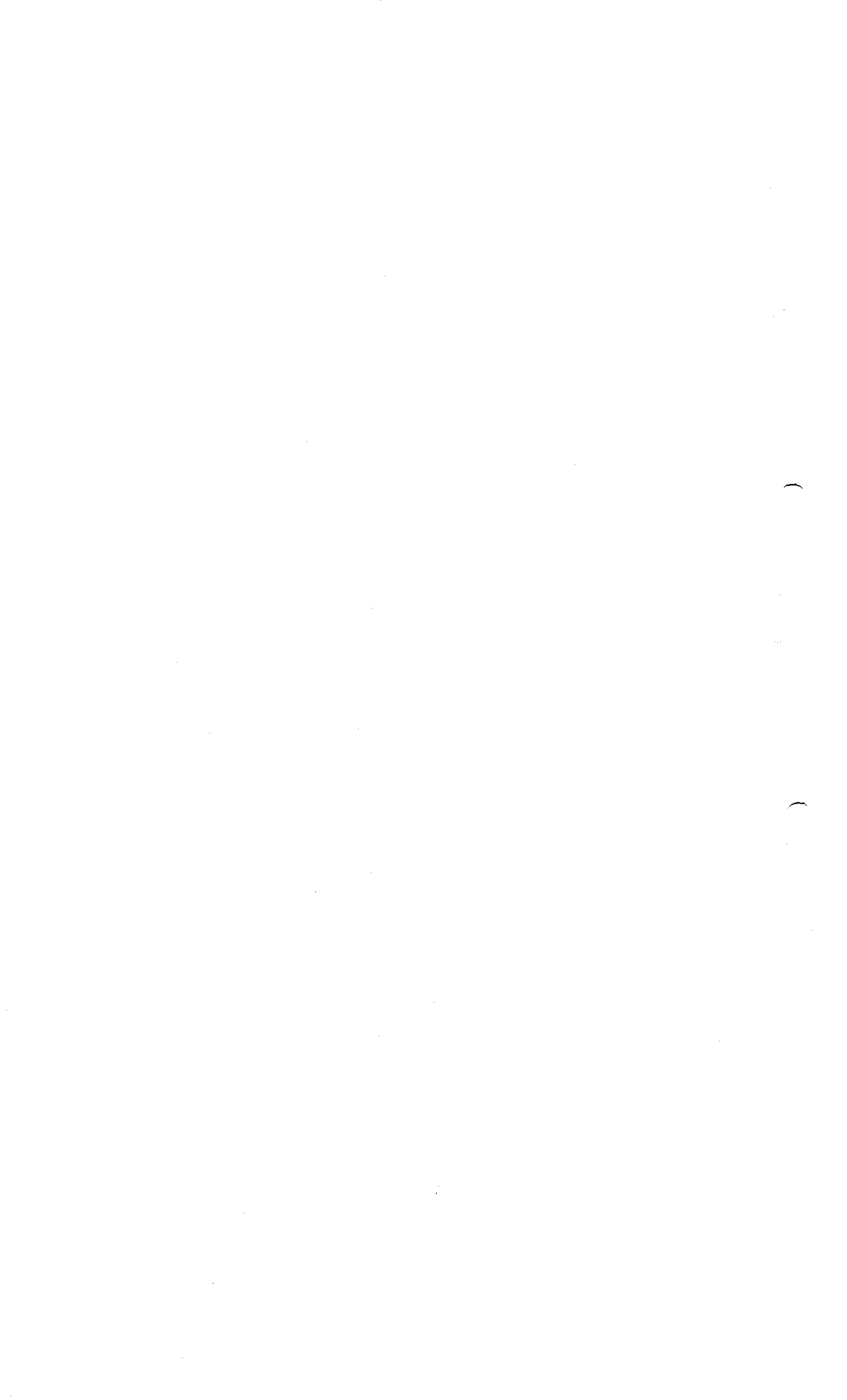
Plastic Classes <sup>a</sup>						Tests To Be Conducted			
I	II	III	IV	V	VI	Test Material	Animal	Dose	Procedure <sup>b</sup>
x	x	x	x	x	x	Extract of Sample in Sodium Chloride Injection	Mouse	50 mL/kg	A (iv)
x	x	x	x	x	x		Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
	x	x	x	x	x	Extract of Sample in 1 in 20 Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection	Mouse	50 mL/kg	A (iv)
	x	x	x	x	x		Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
		x		x	x	Extract of Sample in Polyethylene Glycol 400	Mouse	10 g/kg	A (ip)
				x	x		Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
	x	x	x	x		Extract of Sample in Vegetable Oil	Mouse	50 mL/kg	A (ip)
		x	x	x			Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
		x		x		Implant strips of Sample	Rabbit	4 strips/animal	C

<sup>a</sup> Tests required for each class are indicated by "x" in appropriate columns.

<sup>b</sup> Legend: A (ip) Systemic Injection Test (intraperitoneal); A (iv)—Systemic Injection Test (intravenous); B—Intracutaneous Test (intracutaneous); C—Implantation Test (intramuscular implantation).

© The United States Pharmacopial Convention, Inc. All rights reserved.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Giménez  
Directora Técnica y Apoderada  
M. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

G-902

**Table 2. Surface Area of Specimen To Be Used.<sup>1</sup>**

Form of Material	Thickness	Amount of Sample for Each 20 mL of Extracting Medium	Subdivided into
Film or sheet	<0.5 mm	Equivalent of 120 cm <sup>2</sup> total surface area (both sides combined)	Strips of about 5 × 0.3 cm
	0.5 to 1 mm	Equivalent of 60 cm <sup>2</sup> total surface area (both sides combined)	
Tubing	<0.5 mm (wall)	Length (in cm) = 120 cm <sup>2</sup> / (sum of ID and OD circumferences)	Sections of about 5 × 0.3 cm
	0.5 to 1 mm (wall)	Length (in cm) = 60 cm <sup>2</sup> / (sum of ID and OD circumferences)	
Slabs, tubing, and molded forms	≥ 1 mm	Equivalent of 60 cm <sup>2</sup> total surface area (all exposed surfaces combined)	Pieces up to about 5 × 0.3 cm
Elastomers	≥ 1 mm	Equivalent of 25 cm <sup>2</sup> total surface area (all exposed surfaces combined)	Do not subdivide <sup>2</sup>

<sup>1</sup> When surface area cannot be determined due to the configuration of the specimen, use 0.1 g of elastomer or 0.2 g of plastic or other polymers for every 1 mL of extracting fluid.

<sup>2</sup> Molded elastomeric closures are tested intact.

© The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. All rights reserved.

G-903

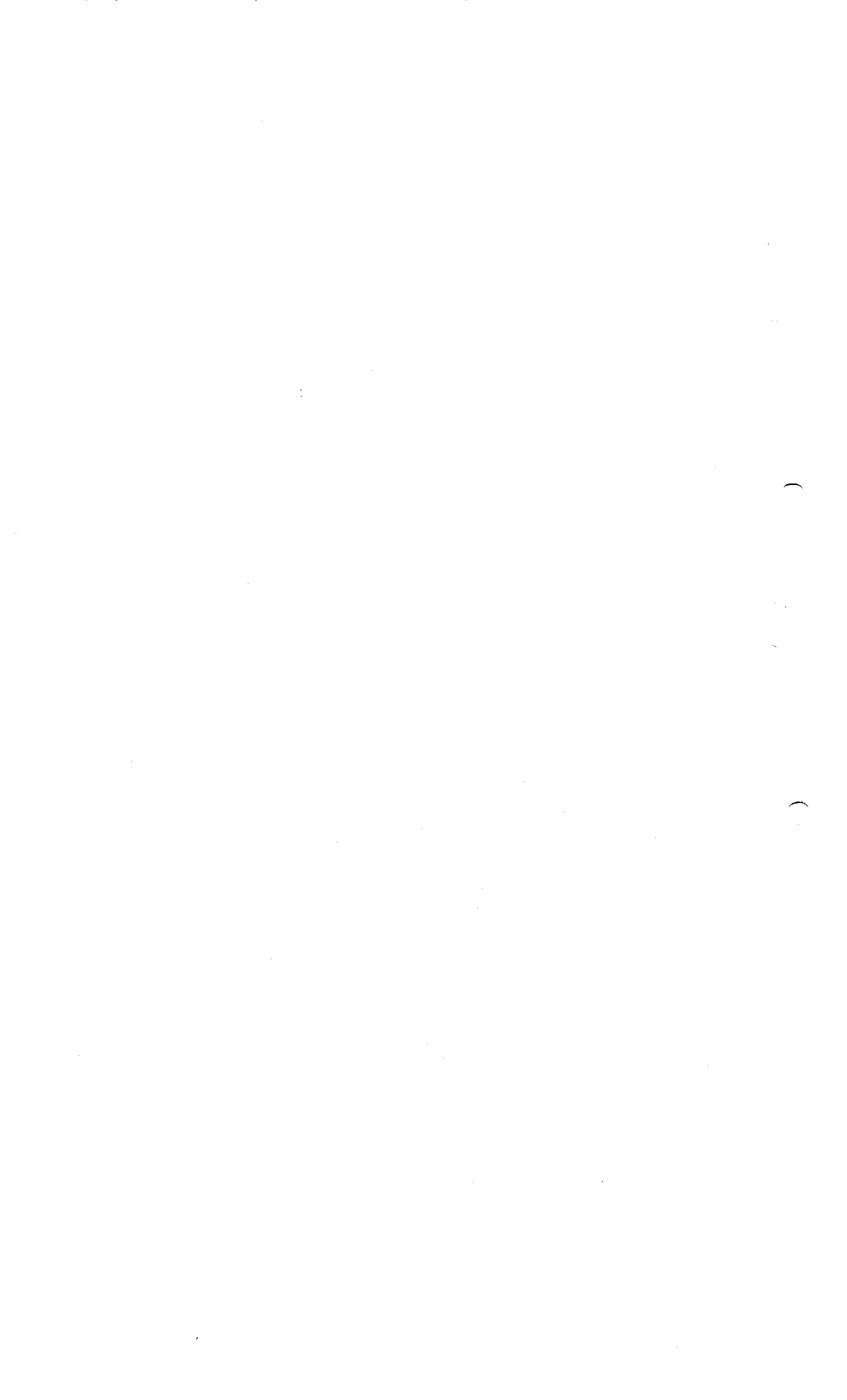
**Table 3. Injection Procedure—Systemic Injection Test.**

Extract or Blank	Dose per kg	Route*	Injection Rate, μL per second
Sodium Chloride Injection	50 mL	IV	100
1 in 20 solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection	50 mL	IV	100
Polyethylene Glycol 400	10 g	IP	—
Drug product vehicle (where applicable)	50 mL	IV	100
Vegetable Oil	50 mL	IP	—

\* IV = intravenous (aqueous sample and blank); IP = intraperitoneal (oleaginous sample and blank).

© The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. All rights reserved.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimoldi  
Coordinadora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Departamento de Aplicación:</b> 12	
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

**G-904**

**Table 4. Intracutaneous Test.**

Extract or Blank	Number of Sites (per animal)	Dose, $\mu$ L per site
Sample	5	200
Blank	5	200

© The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. All rights reserved.

**G-905**

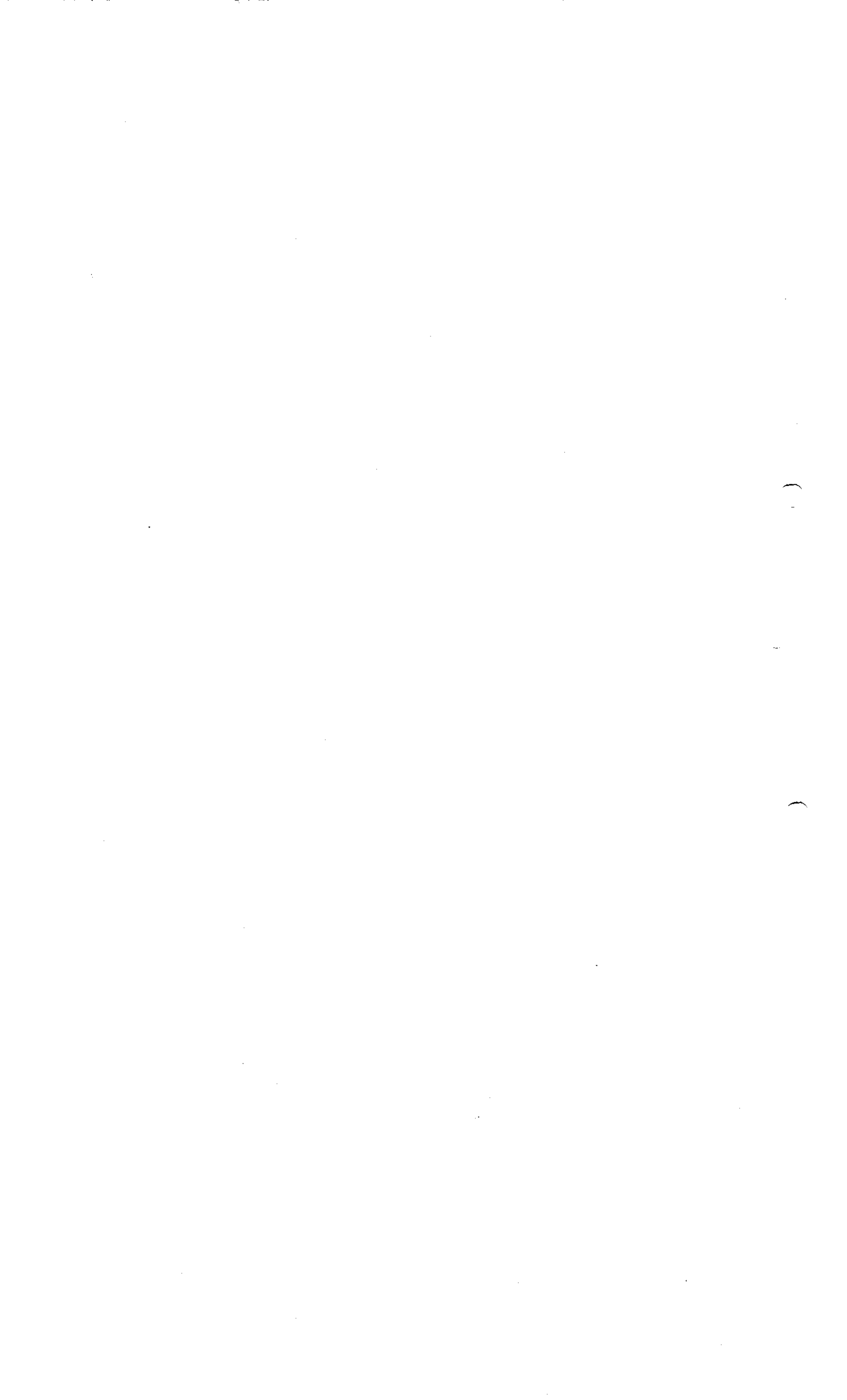
**Table 5. Evaluation of Skin Reactions.**

Erythema and Eschar Formation	Score
No erythema	0
Very slight erythema (barely perceptible)	1
Well-defined erythema	2
Moderate to severe erythema	3
Severe erythema (beet-redness) to slight eschar formation (injuries in depth)	4
Edema Formation*	Score
No edema	0
Very slight edema (barely perceptible)	1
Slight edema (edges of area well defined by definite raising)	2
Moderate edema (raised approximately 1 mm)	3
Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure)	4

\*Excludes noninflammatory (mechanical) edema from the blank or extraction fluid.

© The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. All rights reserved.

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grimaldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075



<b>Procedimiento Operativo Estandar</b>	
<b>TITULO:</b> <b>PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO</b>	
<b>Numero:</b> 01-12-038-01 <b>Departamento de Aplicación:</b> 12	<b>Reemplaza a:</b> 04-012-038-01
<b>Fecha de emisión:</b> 07/05/07	<b>Dto:</b> Investigación y Desarrollo.

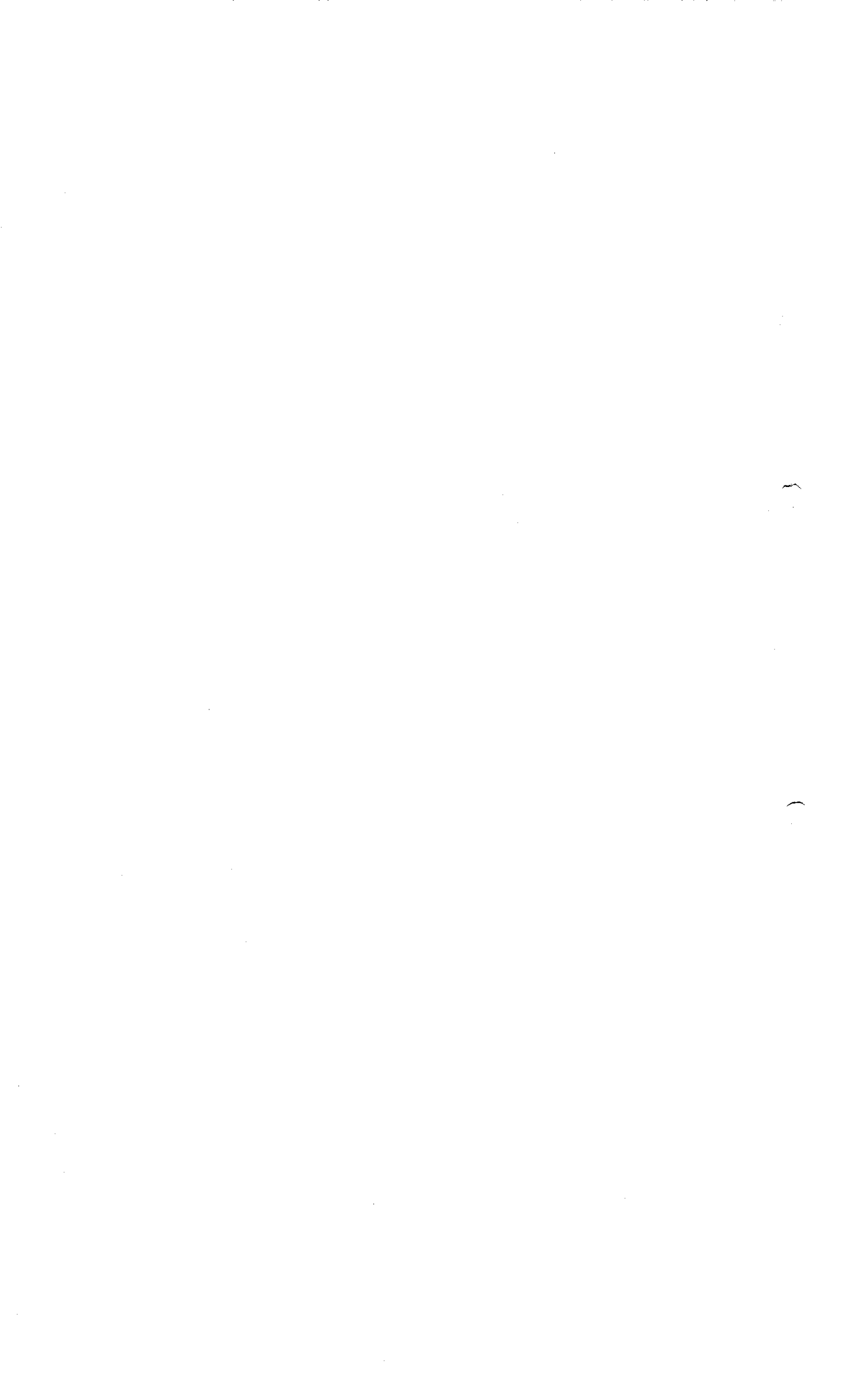
**Referencias:**

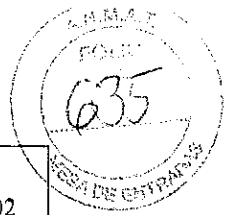
- USP.


**MOTIVO DEL CAMBIO:**

04-012-038-01 Según Solicitud de cambios 0420/06. Adaptar EL formato del sop a lo establecido en el sop 01-06-030 vigente.

C.A.F. S.A.  
Dra. ~~Norma~~ Grimaldi  
Gerente Técnica y Apoderada  
M.N. 13.078



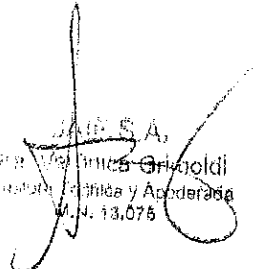


 <p><b>NVI</b> nederlands vaccin instituut</p>	<p><b>Módulo 3: Calidad</b> <b>3.2.P FÁRMACO</b> Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección, NVI</p>	<p>Doc.: IPVV.3.2.P.7.03 Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.02 Fecha: 9 feb 2011 Confeccionado por: IG Página 1 de 1</p>
<p><b>3.2.P.7 – Sistema de cierre del envase</b></p>		

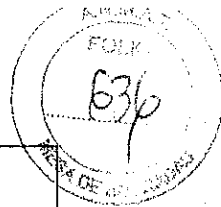
**1 Sistema de cierre del envase**

*Tabla 1 Tipos de sistemas de cierre del envase*

<b>Material del envase</b>	<b>Referencia</b>
<i>Viales:</i>	
Vial 3 ml (vidrio hidrolítico neutro de tipo 1)	apéndice 1
Vial de 3 ml con tapón de goma	apéndice 2
Vial de 3 ml con tapón a presión	apéndice 3
<i>Ampollas:</i>	
Ampolla de 1 ml (vidrio hidrolítico neutro de tipo 1)	apéndice 4

  
I.V. S.A.  
Dr. José Carlos Ordoñez  
Instituto Científico y Académico  
M.J. 13.075





**Módulo 3: Calidad**  
**3.2.P FÁRMACO**  
Vacuna antipoliomielítica inactivada,  
suspensión para inyección, NVI

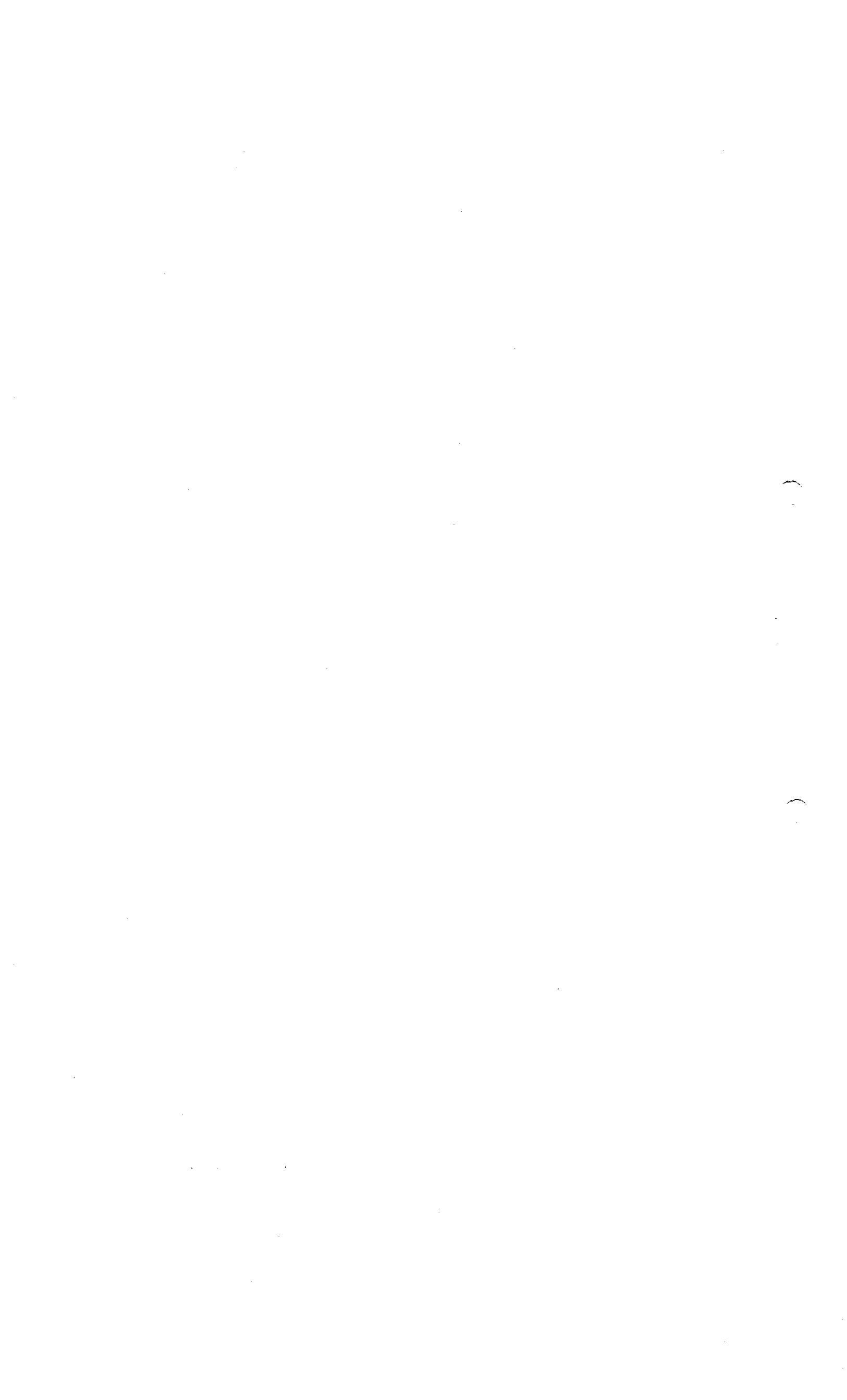
Doc.:  
IPVV.3.2.P.7ampoule.01  
Sustituye a:  
IPVV.3.2.P.7.appendix 4  
Fecha: 25 feb 2011  
Confeccionado por: LP  
Página 1 de 2

**Ampolla de 1ml (vidrio hidrolítico neutro de tipo 1)**

La ampolla de 1 ml con VAPI con células Vero utilizada para la NVI está hecha con vidrio hidrolítico neutro de tipo 1 con las siguientes especificaciones (cumple con la norma ISO 9187-1:2003):

Especificación	Requisito
<b>Identidad</b>	
Apariencia	Cumple
<b>Pruebas químicas</b>	
Resistencia hidrolítica (prueba en superficie)	Cumple con la monografía actual de la Ph. Eur.
Resistencia hidrolítica (prueba de granos de vidrio)	Cumple con la monografía actual de la Ph. Eur.
Arsénico	$\leq 0,1$ ppm
<b>Dimensiones</b>	
Altura	$\geq 69,5$ y $\leq 70,5$ mm
Diámetro	$\geq 10,60$ y $\leq 10,90$ mm
Altura hasta el anillo de quiebre	$\geq 25,0$ y $\leq 26$ mm

IAIF S.A.  
Dra. Verónica Gimoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075





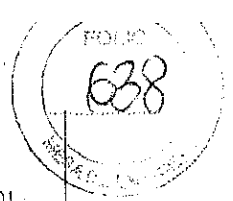




### Módulo 3: Calidad 3.2.P FÁRMACO

Vacuna antipoliomielítica inactivada,  
suspensión para inyección, NVI

Doc.: IPVV.3.2.P.7 flip-off cap.01  
Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.appendix 3  
Fecha: 04 sep 2009  
Confeccionado por: IG  
Página 1 de 1




## Vial de 3 ml con tapón a presión

Los tapones a presión para la ampolla de 3 ml con la VAPI con células Vero utilizada en la NVI están compuestos por una tapa engarzada de aluminio con tapa a presión de polipropileno y las siguientes especificaciones:

Especificación	Requisito
<b>Dimensiones</b>	
Diámetro externo de la tapa engarzada	$\geq 13,35$ y $\leq 13,85$ mm
Diámetro interno de la tapa engarzada	$\geq 13,35$ y $\leq 13,45$ mm
Altura externa de la tapa engarzada	$\geq 7,85$ y $\leq 8,35$ mm
Altura interna de la tapa engarzada	$\geq 6,15$ y $\leq 6,65$ mm
Grosor del aluminio	$\geq 0,19$ y $\leq 0,21$ mm
Grosor del tapón a presión	$\geq 1,65$ y $\leq 2,05$ mm

CAIF S.A.  
Dra. Verónica Grmold  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075

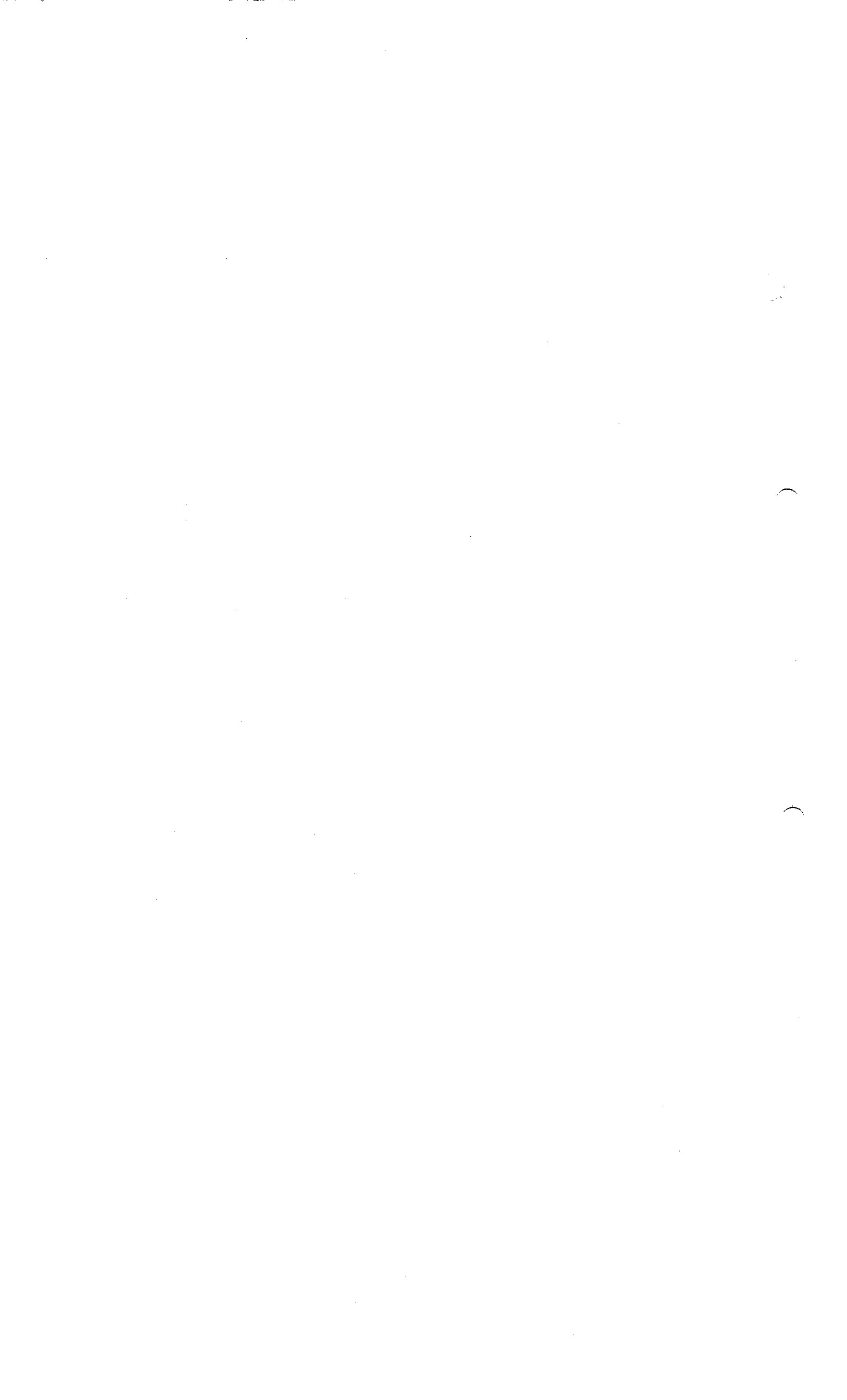


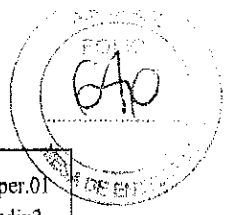
 <p><b>NVI</b> nederlands vaccin instituut</p>	<p><b>Módulo 3: Calidad</b></p> <p><b>3.2.P FÁRMACO</b></p> <p>Vacuna antipoliomiélfica inactivada, suspensión para inyección, NVI</p>	<p>Doc.: IPVV.3.2.P.7 rubber stopper.01 Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.appendix2 Fecha: 04 sep 2009 Confeccionado por: IG Página 1 de 3</p>
<p><b>Ampolla de 3 ml con tapón de goma</b></p>		

El tapón de goma para la ampolla de 3 ml con la VAPI con células Vero utilizada en la NVI está hecho de goma de bromobutilo siliconizado, con las siguientes especificaciones:

Especificación	Requisito
<b>Identidad</b>	Cumple con la norma 3.2.9 de la Farmacopea Europea.
<b>Pruebas químicas</b>	Cumple con la norma 3.2.9 de la Farmacopea Europea.
<b>Propiedades microbiológicas</b>	
Endotoxina	≤ 1 EU/tapón
Carga biológica	≤ 2 CFU/tapón
<b>Dimensiones</b>	
Diámetro externo superior	≥ 12,3 y ≤ 12,7 mm
Altura superior	≥ 1,75 y ≤ 2,25 mm
Diámetro externo del cuello	≥ 7,4 y ≤ 7,6 mm
Superficie de contacto del cuello	2,5 mm
<b>Propiedades físico-mecánicas</b>	
Densidad	≥ 1,240 y ≤ 1,290 g/cm <sup>3</sup>
Solidez	≥ 42 y ≤ 52 ° Shore A

*[Handwritten Signature]*  
 Dra. Antonia Grimoldi  
 Oficina Técnica Apoderada  
 M.N. 12.078





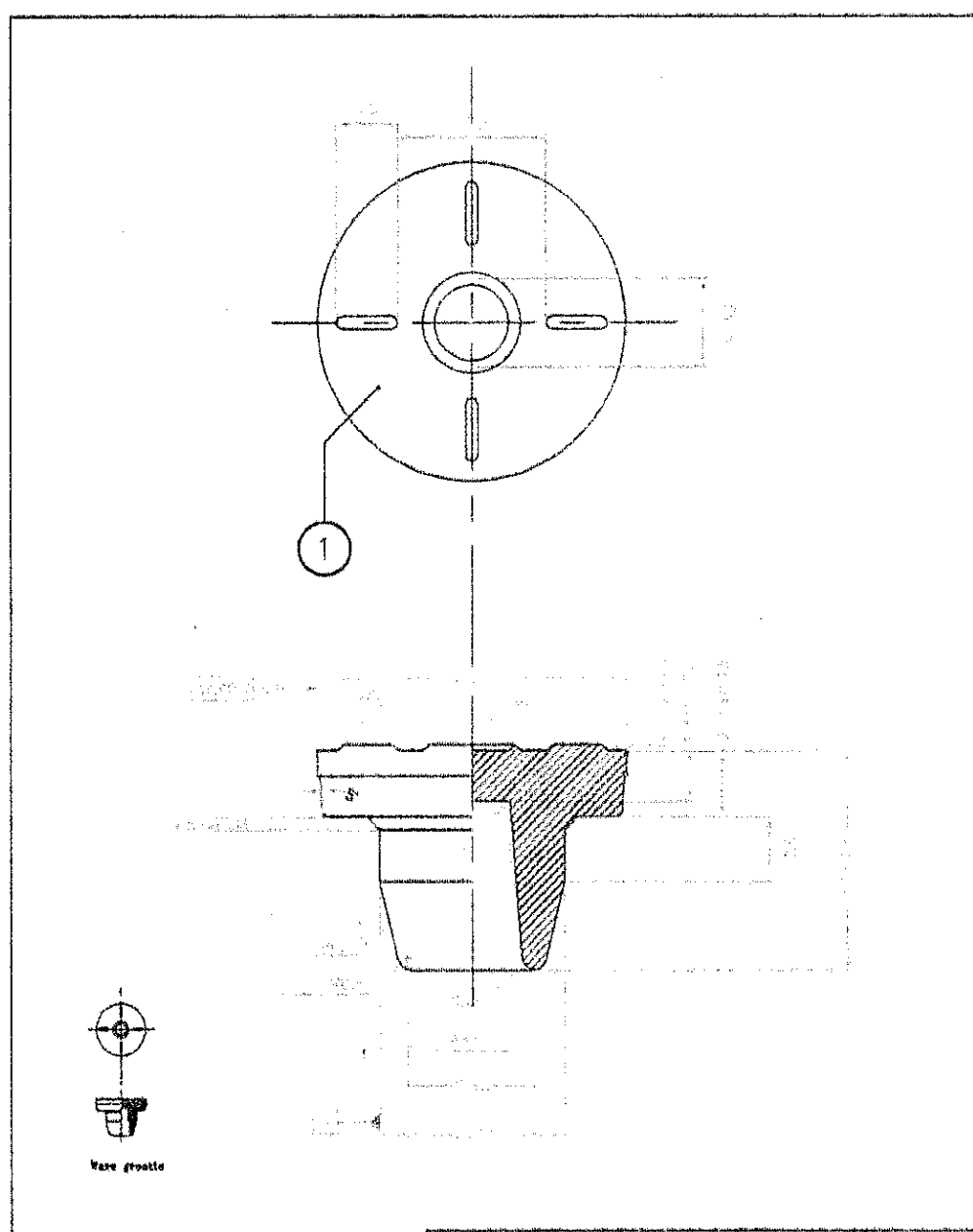
**Módulo 3: Calidad**

**3.2.P FÁRMACO**

Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección, NVI

Doc.: IPVV.3.2.P.7 rubber stopper.01  
 Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.appendix2  
 Fecha: 04 sep 2009  
 Confeccionado por: IG  
 Página 2 de 3

**Ampolla de 3 ml con tapón de goma**



1	Rubber stop	Ø12.5x7.0	FM457	Omschrijving <b>Rubber stop 13 mm</b>		Afgeleid van: Melvoet V9024
				Bedeeld voor:	Gegeef door: GS	Datum: 26-AUG-2009
				Revisie nr.:	Besluit door: GD	Buikart: nvt
				Project nr.:	IM-Nr.: 30019-2	
				Rev. nr.:	Fijnheid: A4p	
Pos	Benaming	Afmeting	Materiaal	<b>NVI</b>		

CAIF S.A.  
 Dra. Verónica Grimoldi  
 Directora Técnica y Apoderada  
 M.N. 13.075





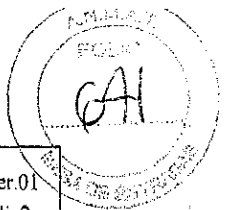
**NVI**  
nederlands  
vaccin  
instituut

### Módulo 3: Calidad

#### 3.2.P FÁRMACO

Vacuna antipoliomielítica  
inactivada, suspensión para  
inyección, NVI

Doc.: IPVV.3.2.P.7 rubber stopper.01  
Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.appendix2  
Fecha: 04 sep 2009  
Confeccionado por: IG  
Página 3 de 3



**Ampolla de 3 ml con tapón de goma**

**Helvoet Pharma**

## CONFIRMACIÓN

La empresa Helvoet Pharma Belgium N.V. garantiza que sus productos presentes en el compuesto:

- FM457

no contienen ninguna goma natural ni látex de goma natural.

Alken, 30 de enero de 2009

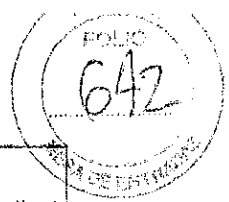
**Bram Jongen**  
Gerente de soporte técnico

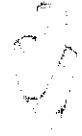
---

Helvoet Pharma Belgium N.V.  
Industriepark 1519, B-3570 Alken, Belgium  
Tel.: +32 11 59 08 11 Fax: +32 11 40 86 – E-mail: info@helvoetpharma.be

CAK S.A.  
Dra. Verónica Grinoldi  
Directora Técnica y Asesorada  
M.N. 13.075

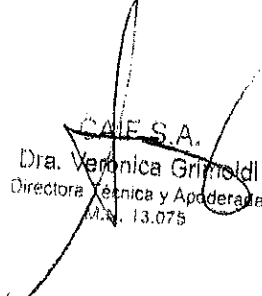




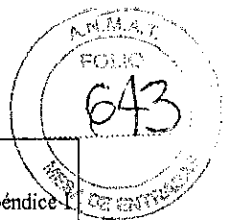
 <b>NVI</b> nederlands vaccin instituut	<b>Módulo 3: Calidad</b> <b>3.2.P FÁRMACO</b> Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección, NVI	Doc.: IPVV.3.2.P.7 vial.01 Sustituye a: IPVV.3.2.P.7, apéndice 1 Fecha: 25 feb 2011 Confeccionado por: IG Página 1 de 2
<b>Ampolla de 3 ml (vidrio hidrolítico neutro de tipo 1)</b>		

Las ampollas de 3 ml para la VAPI con células Vero empleadas en la NVI están hechas de vidrio hidrolítico, neutro y siliconizado de tipo 1, con las siguientes especificaciones (conforme a la norma ISO 8362-1:2004):

Especificación	Requisito
<b>Identidad</b>	
Apariencia	Cumple
<b>Pruebas químicas</b>	
Resistencia hidrolítica (prueba en superficie)	Cumple con la monografía actual de la Ph. Eur.
Resistencia hidrolítica (prueba de granos de vidrio)	Cumple con la monografía actual de la Ph. Eur.
Arsénico	≤ 0,1 ppm
<b>Dimensiones</b>	
Altura total	≥ 35,0 y ≤ 36,0 mm
Diámetro externo	≥ 14,55 y ≤ 14,95 mm
Diámetro externo superior	≥ 12,7 y ≤ 13,2 mm
Diámetro externo del cuello	≥ 9,25 y ≤ 10,5 mm
Diámetro interno del cuello	≥ 6,8 y ≤ 7,2 mm
Altura del cuello	≥ 3,4 y ≤ 3,8 mm

  
C.A.I.E. S.A.  
Dra. Verónica Grinoldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075





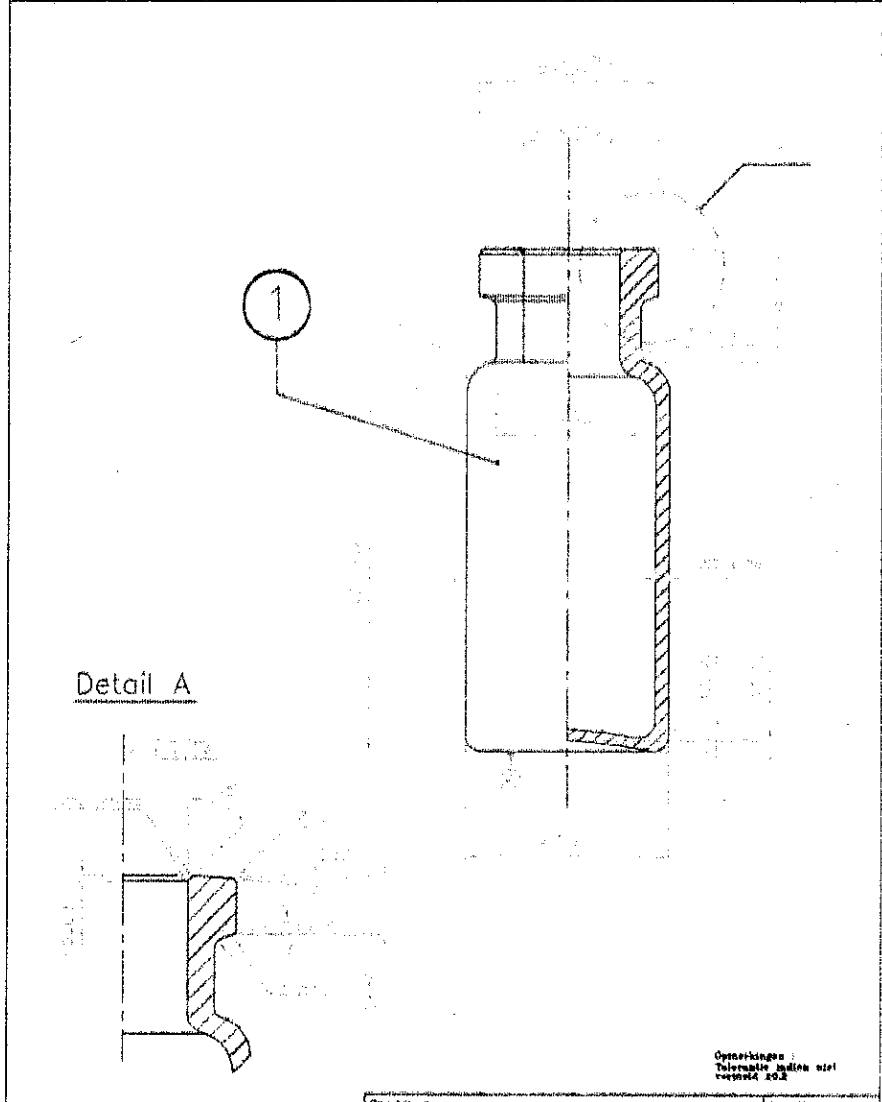
**Módulo 3: Calidad**

**3.2.P FÁRMACO**

Vacuna antipoliomielítica inactivada,  
suspensión para inyección, NVI

Doc.: IPVV.3.2.P.7 vial.01  
Sustituye a: IPVV.3.2.P.7.apéndice 1  
Fecha: 25 feb 2011  
Confeccionado por: IG  
Página 2 de 2

**Ampolla de 3 ml (vidrio hidrolítico neutro de tipo 1)**



Dimensiones:  
Tolerancias según serie  
verdad 20.2

				<b>Flesje 3 ml</b>		Algodón ISO 8362-1 2R-cl-1	
				Grado de vidrio	GD	Dimensión	01MRT06
				Material	FJS	Empresa	nvi
				Clase de vidrio	Glas Klasse 1		
Pos	Denominación	Medida	Materiales				

**CAV S.A.**  
Dra. Verónica Grimaldi  
Directora Técnica y Apoderada  
M.N. 13.075

