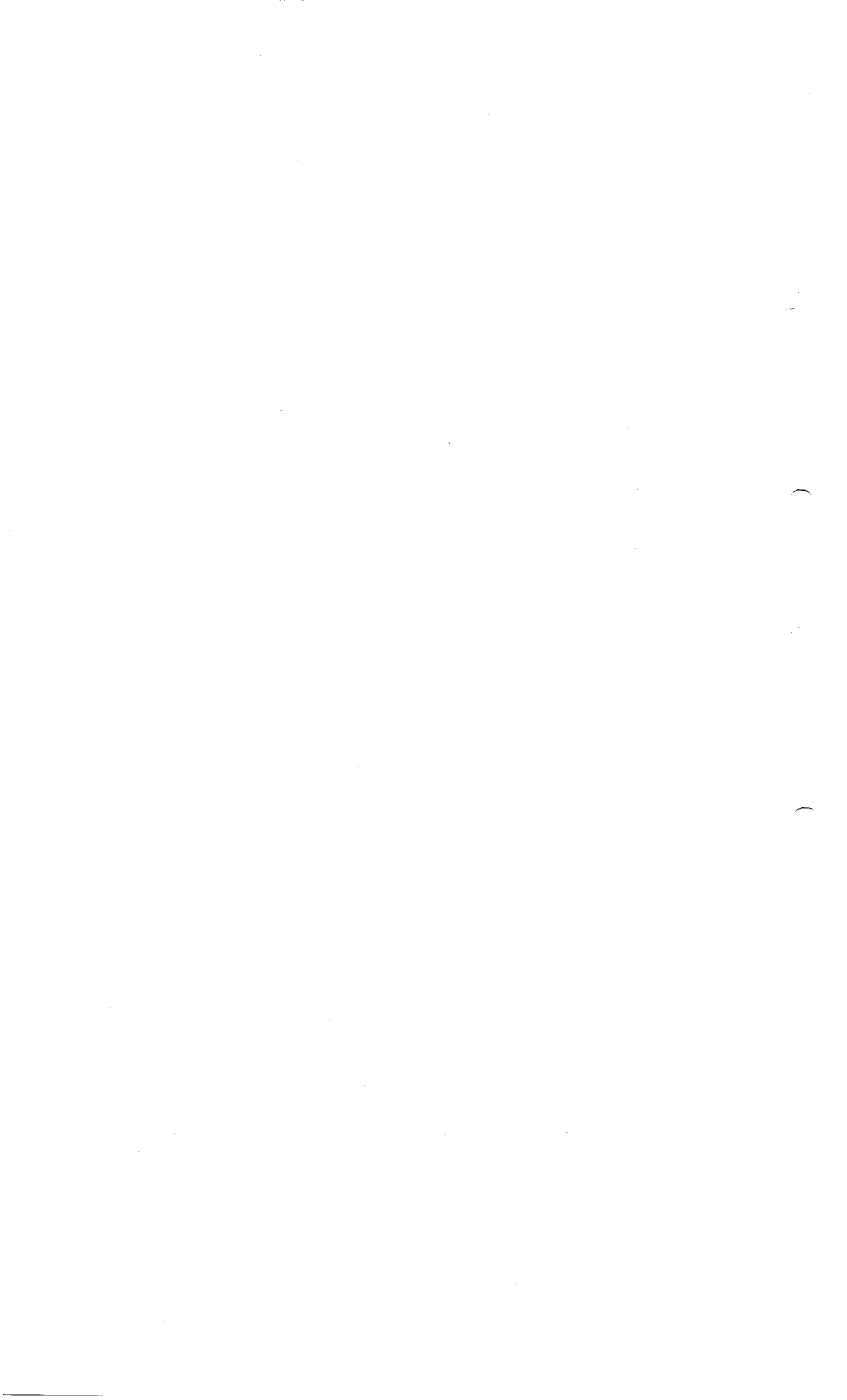
 Bilthoven Biologicals Cyrus Poonawalla Group	Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección
	Bilthoven Biologicals B.V.

Diagrama de flujo del proceso de fabricación del fármaco

Paso	Equipo técnico	Paso/producto del proceso	Elemento de entrada	Controles <small>(*fundamental en los controles del proceso)</small>
1		Preparación de la suspensión de células Vero	ampolla del banco de células de trabajo, medio de cultivo celular	Esterilidad (prueba HPD ¹), conteo celular, viabilidad
2	Biorreactor	Cultivo celular, 1er. pasaje	medio de cultivo celular, microcarriers, glucosa 20 %, bicarbonato de sodio	Esterilidad (prueba HPD) antes y después del inicio, conteo celular después del inicio Todos los días: conteo de núcleos celulares, examen microscópico, glucosa, pH, osmolaridad
3	Aparato de triptinización o biorreactor	triptinización, 1er. pasaje	Tripsina 0,25 % en citrato de sodio, PBS 10 mM, pH 7,3; medio de cultivo celular, microcarriers	
4	Biorreactor	Cultivo celular, 2do. pasaje	glucosa 20 %, bicarbonato de sodio	Esterilidad (prueba HPD) antes y después del inicio, conteo celular después del inicio Todos los días: conteo de núcleos celulares, examen microscópico, glucosa, pH, osmolaridad
5	Aparato de triptinización o biorreactor	triptinización, 2do. pasaje y recolección de células de control	Tripsina 0,25 % en citrato de sodio, medio de cultivo celular, microcarriers, PBS	micoplasma*, agentes extraños*, identidad de células Vero*

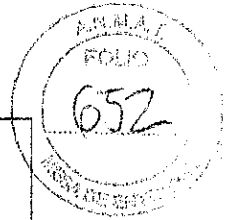




Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección

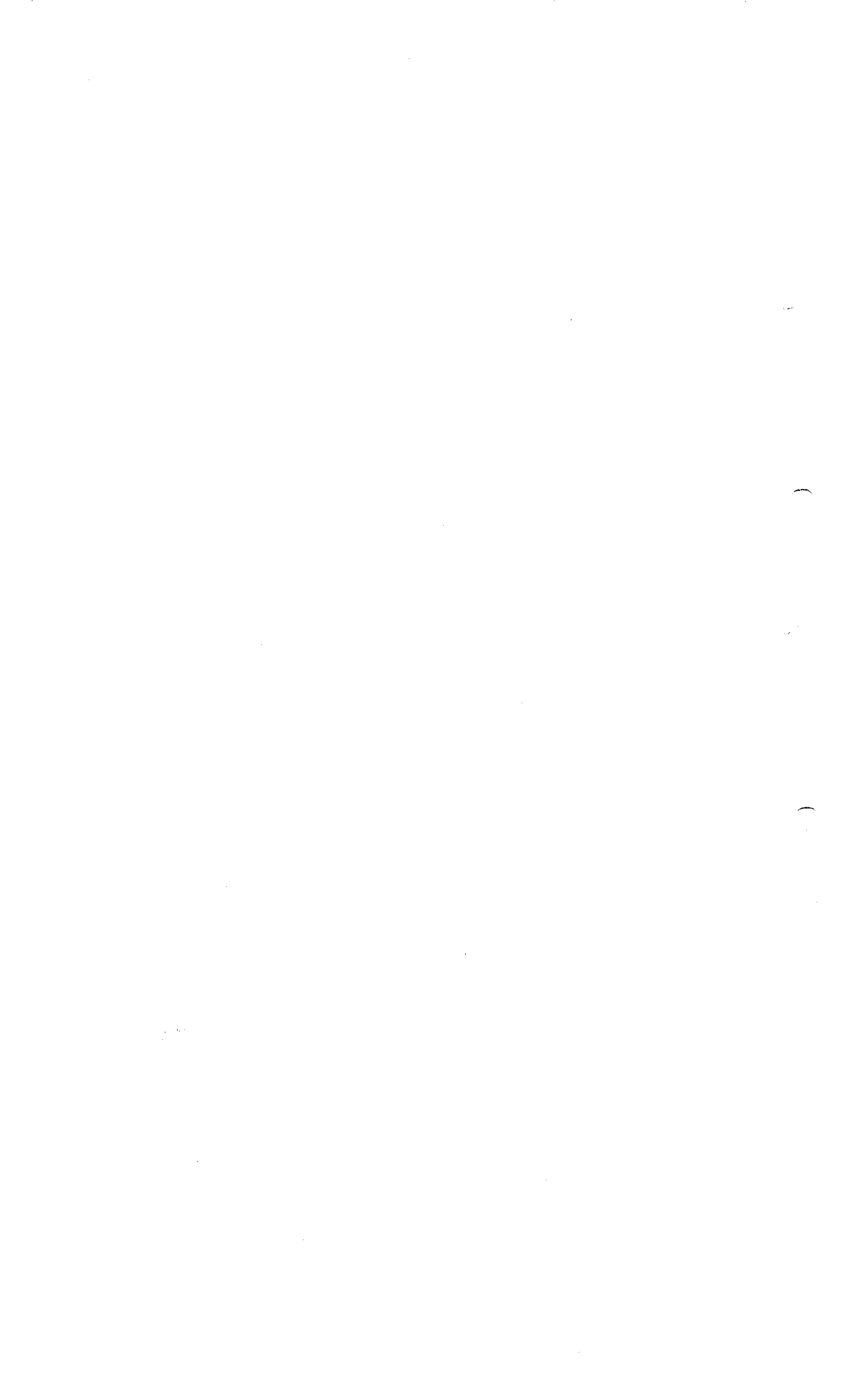
Bilthoven Biologicals B.V.



Paso	Equipo técnico	Paso/producto del	Elemento de entrada	Control (*fundamental en los controles del proceso)
			10 mM, pH 7,3	
6	Biorreactor	Cultivo celular, 3er. pasaje	microtransportadores, medio de cultivo celular, glucosa 20 %, bicarbonato de sodio	Esterilidad (prueba HPD) antes y después del inicio, conteo celular después del inicio Todos los días: conteo de núcleos celulares, examen microscópico, glucosa, pti, osmolaridad Fin: esterilidad*, conteo de núcleos celulares, cálculo de divisiones celulares*
7	Biorreactor	lavado de microcarriers e incorporación del medio de cultivo del virus	Medio de cultivo del virus	Conteo de núcleos celulares, osmolaridad, pH, esterilidad (prueba HPD)
			Descongelamiento de la cepa adecuada de la semilla del virus (WSL): Semilla de virus de tipo 1 Cepa Mahoney o: Semilla de virus de tipo 2 cepa MEF o: Cepa de semilla de virus de tipo 3 Cepa Saukett	
8	Biorreactor	Inoculación y cultivo de virus		Después del inicio: esterilidad (prueba HPD) Todos los días: pH
9		Única cosecha de virus		Esterilidad (prueba HPD), agentes extraños*, antígeno D. valoración del virus

CONFIDENCIAL

CAIF S.A.
Dra. Verónica Grimaldi
Directora Técnica y Apoderada
Versión 001
13.475
Octubre de 2013
Página 2 de 6

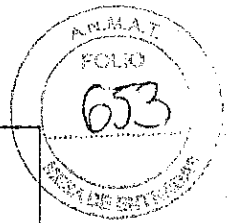




Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección

Bilthoven Biologicals B.V.



Paso	Equipo técnico	Paso/producto del	Elemento de entrada	Controle (*fundamental en los controles del proceso)
10	Unidad de filtración	Filtración	Medio de cultivo del virus, auxiliar de filtro	Carga biológica, antígeno D
		↓		
11	Unidad de concentración	Concentración	Medio de cultivo del virus	Carga biológica, antígeno D
		↓		
12a	Unidad de cromatografía	Filtración por gel	Material de columnas, Buffer de fosfato 40 mM, pH 7.0	Carga biológica, nitrógeno proteico, antígeno D, E260, E260/E280
		↓		
12b	Unidad de cromatografía	Cromatografía por intercambio de iones	Material de columnas, Buffer de fosfato 40 mM, pH 7.0	Carga biológica, actividad específica* (antígeno D y nitrógeno proteico), E260, E260/E280*
		↓		
13		Dilución	Agua para inyección, Medium 199 sin bicarbonato de sodio y fosfato 10x, glicina 50 g/l	
		↓		
14	Unidad de filtración estéril	Filtración estéril	Filtro 0,22 µm, Millipak 200, o equivalente, Medium 199 sin fosfato y bicarbonato de sodio y con glicina, NaOH 1 M	Esterilidad*, valoración de virus*, identidad de virus*, antígeno D, pH
		↓		
15a	Frasco/incubadora	Inicio de inactivación	formaldehído	pH, curva de inactivación*
		↓		
		Adjuste del pH	NaOH 1 M	

CONFIDENCIAL

Dr. Verónica Grinoldi
Versión: 00 Reducida y Apoderada
Octubre de 2013. 13.075
Página 3 de 6





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección

Bilthoven Biologicals B.V.



Paso	Equipo técnico	Paso/producto del	Elemento de entrada	Controle (*fundamental en los controles del proceso)
		↓		
15b	Unidad de filtración	Filtración	Filtro de 0.22 µm. Millipak 200 o equivalente	Antes y después: pH, antígeno D
		↓		
15od	Frasco/incubadora	Continuación de inactivación		Inactivación* (día 10)
		↓		
16		Verificación de conjuntos monovalentes de vacunas antipoliomielíticas inactivadas Conservación entre 2 y 8 °C		esterilidad*, antígeno D*, inactivación (día 13)*, formaldehído*, proteínas séricas, endotoxina bacteriana, pH, osmolaridad

1) Prueba HPD = Prueba de rendimiento difásica Hémoline®

Diagrama de flujo del proceso de fabricación de conjunto trivalente

Paso	Equipo técnico	Paso/producto del proceso	Elemento de entrada	Controles dentro del proceso (*fundamental en los controles del proceso)
1	Vibromixer	Mezcla de conjuntos monovalentes	Poliomielitis monovalente de tipo 1, 2 o 3	
		↓		
2		Dilución	Medium 199 + Tween 80 (25 mg/ml), pH 7,0	Antígeno D*, carga biológica*
		↓		
3	Sistema de filtración	Filtración estéril		Inactivación*, antígeno D, formaldehído libre*, suero bovino albúmina*, proteínas, nitrógeno*, endotoxina*
		↓		
4		Llenado en envase B10/B20		pH, osmolaridad, antígeno D*, esterilidad*

CONFIDENCIAL

CAIF S.A.
Dra. Verónica Grifoidi
Dirección Técnica y Asesorada
Versión: 0013.07
Octubre de 2013
Página 4 de 6





5

Verificación de las especificaciones del conjunto final trivalente

Diagrama de flujo del proceso de fabricación de conjunto final

Paso	Equipo técnico	Paso/producto del proceso	Elemento de entrada	Controles dentro del proceso (*fundamental en los controles del proceso)
1	Vaso, Vibromixer	Calibración e instalación del medidor de pH Llenado del vaso con WFI	WFI	
2		Esterilización del vaso		
3	Vibromixer	Incorporación de Buffer de fosfato de sodio concentrado y diluyente concentrado	Buffer de fosfato de sodio concentrado y diluyente concentrado	pH*, esterilidad
4		Ajuste del pH a 6,9 (según fuera necesario)	NaOH, HCL	
5	Vibromixer	Incorporación de 2-fenoxietanol y mezcla	2-fenoxietanol	
6	Vibromixer	Incorporación de formaldehído y mezcla	Solución de formaldehído	
7		Incorporación del conjunto trivalente	Conjunto de virus de la poliomielitis trivalente	
8		Incorporación de WFI	WFI	
9		Ajuste del pH a 7,05 ± 0,05 (cuando fuera necesario)	NaOH, HCL	pH*, antígeno D*, Osmolaridad*, contenido de cloro*

CAIF S.A.
Dra. Verónica Grimoldi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 13475





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poohawalla Group

Vacuna antipoliomielítica inactivada, suspensión para inyección

Bilthoven Biologicals B.V.

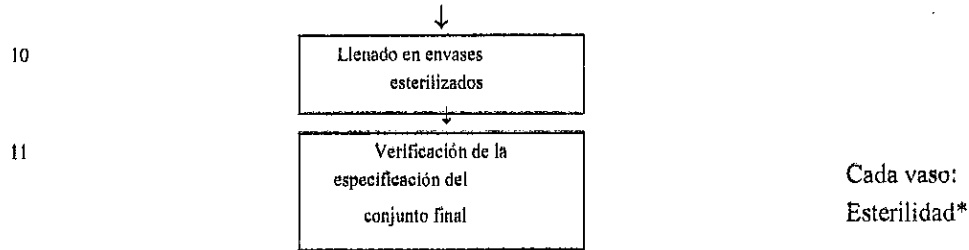
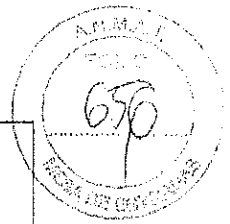


Diagrama de flujo del proceso de fabricación de lote final

Pasos de producción		Controles dentro del proceso (*fundamental en los controles del proceso)
1 Antes del llenado ↓	<p>Esterilización de envases</p> <p>Pre-gasificación de los envases con nitrógeno</p> <p>Ajuste del pH a 7.05 ± 0.05 (cuando fuera necesario)</p>	pH, carga biológica*
2 Filtración del conjunto Proceso de llenado ↓	<p>Al inicio</p> <p>Al final</p> <p>Cada 30 minutos</p> <p>De forma aleatoria</p>	Esterilidad, esterilidad del pH, control de volumen del pH* Esterilidad, pH
3 Después del llenado		Inspección visual del envase*

Después de la inspección y aprobación, los lotes están listos para enviar a los clientes.

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

CONFIDENCIAL

Versión: 001
Octubre de 2013
Página 6 de 6



3
Raminio



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

: test de reactividad biológica: Especificar condiciones del ensayo ya que el protocolo aportado es general. Aportar resultados del ensayo y convenio con tercerista


Farm. Rodolfo H. Mocchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos
Firma y Sello

DIRECCION INAME

Buenos Aires, 13 de Enero de 2014

①

Ramin



Buenos Aires, Febrero de 2014

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:

LF

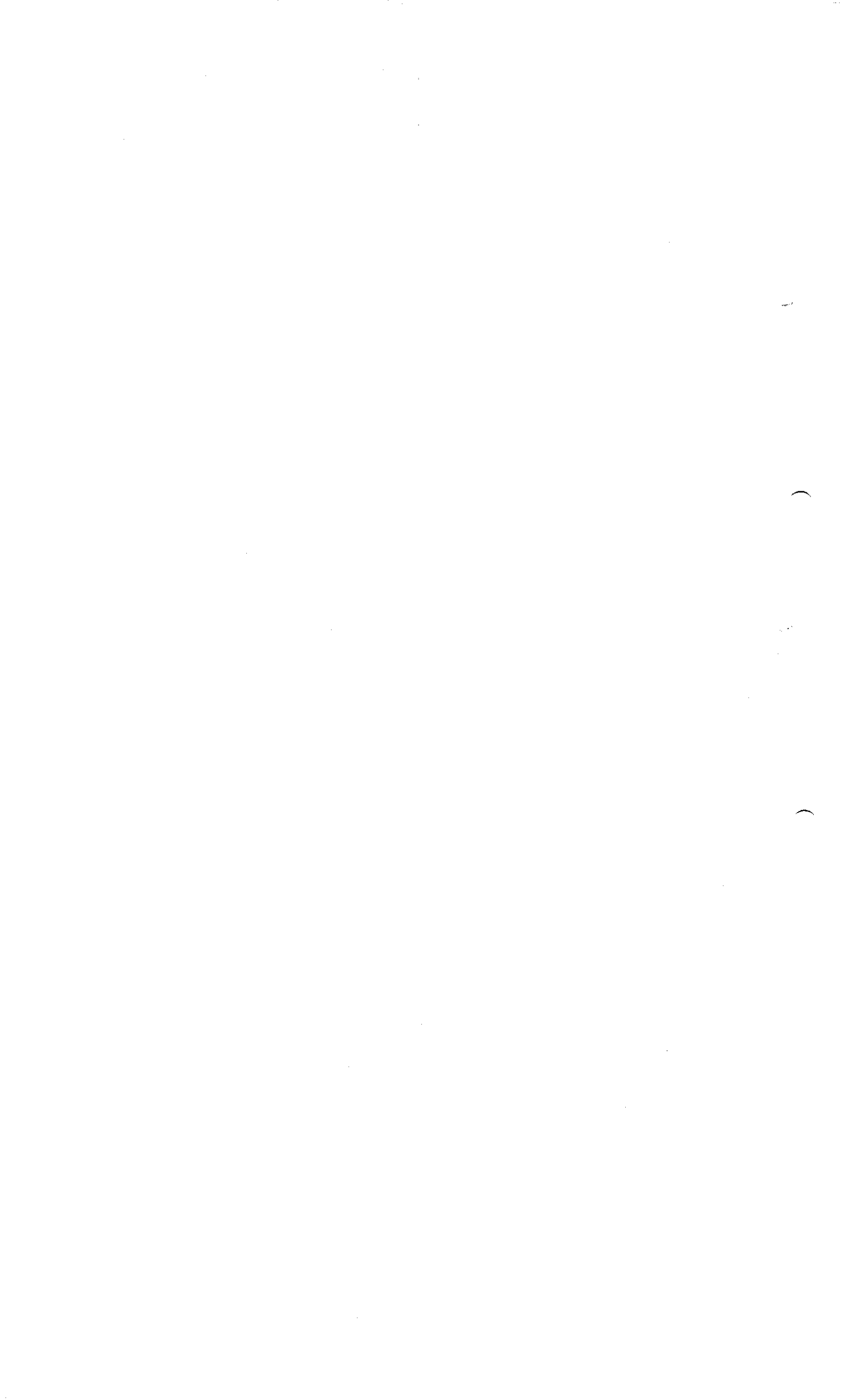
Departamento de Farmacología

- Se adjunta : Copia de resultados de ensayo sobre lote IPV820ED (Resultados Reactividad Biológica IPV820ED.pdf) y se informa nuevamente que los ensayos se realizan en laboratorio de Analisis Biologicos (Laboratorio ELEA).

Sin otro particular, saludamos cordialmente

[Signature]
CAIF S.A.
Dra. Verónica Grimoldi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 19.073





**LABORATORIO DE ANÁLISIS BIOLÓGICOS
REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO**



Elea

CODIGO	PRODUCTO		
****	IPV		
PRESENTACION	Nº LOTE	IR:	Nº LOTE PRODUCTOR
****	IPV820ED	****	*****
Nº DE ANALISIS	Nº DE CUADERNO	Nº DE FOLIO	FECHA DE ANALISIS
807	22	52	07/10/2013

SOP Nº: 01-012-038-01

ANALISTAS: MEDRANO-TEXEIRA.MOGG

CUMPLE ENSAYO:

SI	NO
----	---------------

OBSERVACIONES: ****

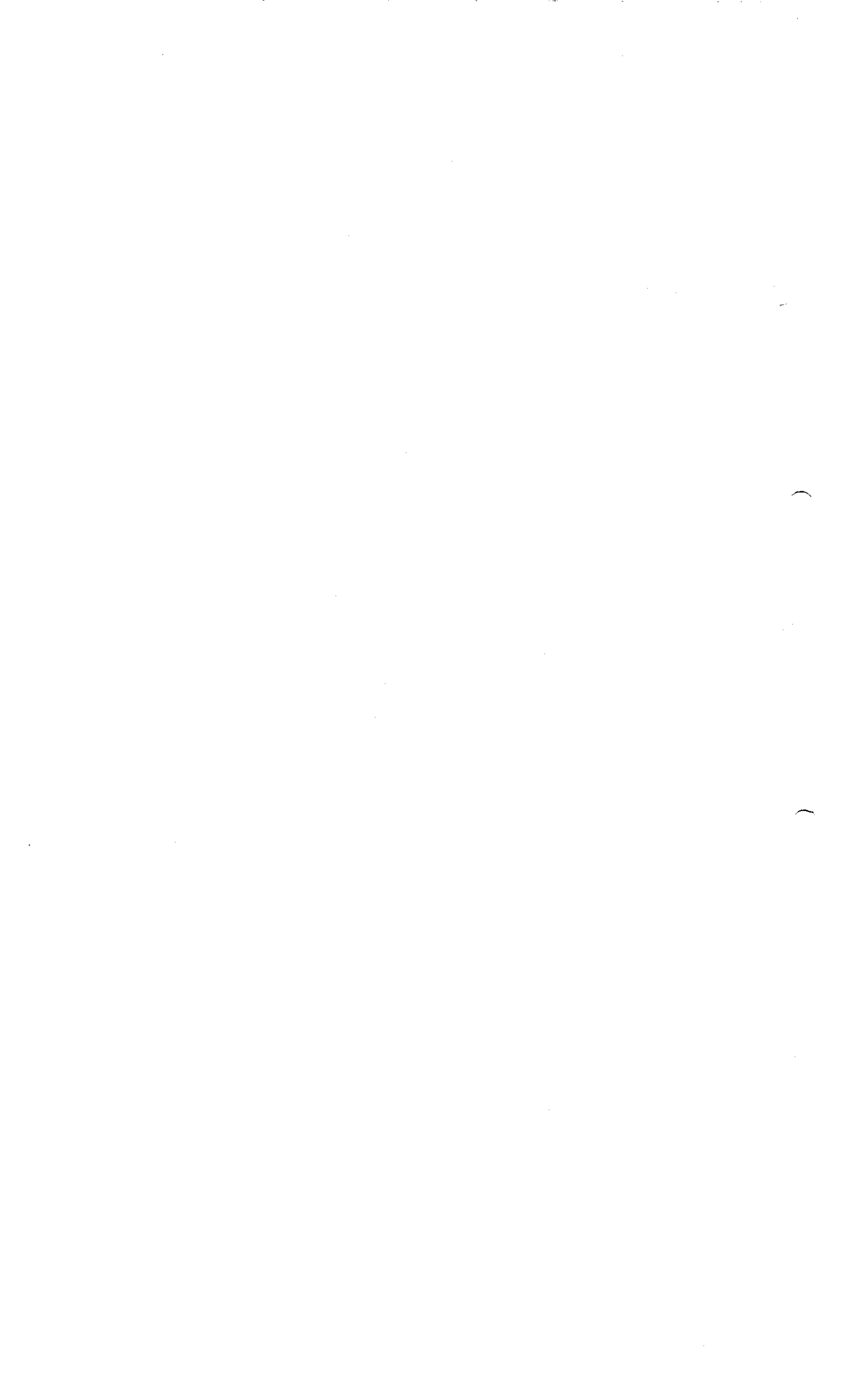
FECHA INFORME: 15/10/2013 FIRMA RESPONSABLE:

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

Lic. Eduardo Spitzer
 Gerente de Investigación y Desarrollo
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.E. S.A.









PRUEBA DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO

PRUEBA INTRACUTÁNEA EN CONEJOS

Nº DE ENSAYO: 807

FECHA: 22/10/13

Nº DE CONEJOS 2

VOLUMEN INYECTADO: 1 ML

Nº DE SITIOS 5

VIA: INTRACUTÁNEA

PRODUCTO: LOTE:
IR:

	ERITEMA Y ESCARAS		EDEMA	
	CONEJO 1	CONEJO 2	CONEJO 1	CONEJO 2
24 hs.	0	0	0	0
48 hs.	0	0	0	0
72 hs.	0	0	0	0

CALIFICACION PROMEDIO PRODUCTO: 0

CONTROL:

VOLUMEN INYECTADO: 1 ML

Nº DE SITIOS 5

VIA: INTRACUTÁNEA

	ERITEMA Y ESCARAS		EDEMA	
	CONEJO 1	CONEJO 2	CONEJO 1	CONEJO 2
24 hs.	0	0	0	0
48 hs.	0	0	0	0
72 hs.	0	0	0	0

CALIFICACION PROMEDIO CONTROL: 0

OBSERVACIONES:

RESULTADOS: *comple*

FIRMA RESPONSABLE: *[Signature]*

[Signature]
Lic. Eduardo Spitzer
Gerente de Investigación y Desarrollo
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

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





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

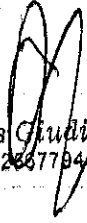
: test de reactividad biológica: falta aportar convenio con tercerista (lab. elea)

Farm. Rodolfo H. Moechello
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos
Firma y Sello

DIRECCION INAME

Buenos Aires, 7 de Abril de 2014

Ulises Giudice
DNI. 28677944



19/04/14

Ulises Giudice
DNI. 28677944



Buenos Aires, Abril de 2014

DIRECCION
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

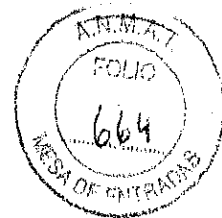
- Se adjunta : Convenio de Analisis entre Laboratorio Elea y CAIF S.A.



Sin otro particular, saludamos cordialmente

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





CONVENIO DE ANALISIS

Por una parte **CAIF (Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.)** habilitado por el Ministerio de Salud de la República Argentina con domicilio legal en Sanabria 2353 (C1417AZE), Ciudad de Buenos Aires, en adelante denominado **EL TITULAR** representada en este acto por su Apoderada Legal y Directora Técnica, la Dra. Verónica Paula Grimoldi, D.N.I. N° 22.695.275, y por otra, **LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.** con domicilio legal en Santo Tomé 4340 (C1417AZE), Ciudad de Buenos Aires habilitado por el Ministerio de Salud bajo Legajo N° 6.137, Disposición N° 7.273/05 y 7.821 de aquí en más **EL LABORATORIO**, representada por su Apoderado Legal Bernarda Belay, DNI N° 29.378.925 y por su Director Técnico, Farmacéutico, Dr. Isaac Nisenbaum, M.N 9.313, acuerdan realizar el presente **CONVENIO DE ANALISIS**, de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Disposición ANMAT N° 2819/04, bajo las siguientes cláusulas:

1. **EL TITULAR** declara encontrarse inscripto como titular, a la fecha del presente convenio, ante las Autoridades Sanitarias, de los productos sobre los que desee realizar los análisis correspondientes.
2. Siendo intención de **EL TITULAR** encomendar al **EL LABORATORIO** la realización de algunos ensayos que oportunamente solicite a El Laboratorio (análisis Biológicos, físico químicos y/o microbiológicos), se suscribe el presente estableciéndose las características de la/s tarea/s encomendada/s.
3. A los fines del cumplimiento de la/s tarea/s encomendada/s, **EL TITULAR** declara conocer las condiciones y características de las instalaciones y procedimientos del Laboratorio, los que estima adecuados y convenientes para los fines propuestos al momento de la firma del convenio.
4. **EL TITULAR** brindará a **EL LABORATORIO** la información técnica suficiente requerida para la/s tarea/s encomendadas/s.-
5. El análisis de el/los producto/s, se realizará sobre la base de las determinaciones que **EL TITULAR** considere convenientes, suficientes y adecuadas para los fines indicados.
6. **EL LABORATORIO** se compromete a seguir fielmente las técnicas analíticas indicadas por **EL TITULAR**, y solo podrá efectuar cambio y/o modificaciones sólo si **EL TITULAR** lo autoriza previamente.
7. **EL TITULAR**, conserva la dirección del procedimiento en orden al cumplimiento de las especificaciones de los análisis.
8. **EL LABORATORIO** declara que la realización de los análisis o ensayos que oportunamente le encomiende **EL TITULAR** implicará que ha tenido pleno conocimiento previo de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo y las pruebas que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.
9. Los aranceles serán pactados libremente por los contratantes en cada oportunidad, con antelación y en forma fehaciente (Presupuesto, Orden de Compra, otros mecanismos).



10. Las muestras serán entregadas en el domicilio del Laboratorio por el medio que **EL TITULAR** estime seguro y adecuado, y en cantidad suficiente para el/los proceso/s pactado/s. El material sobrante, conjuntamente con los resultados, será retirado en el mismo Laboratorio. **EL LABORATORIO** no conservará muestras de contraprueba, excepto en el/los caso/s que **EL TITULAR** y/o la Autoridad Sanitaria así lo solicite/n.
11. **EL TITULAR** se reserva el derecho de auditar al Laboratorio en forma preacordada o espontánea.
12. Junto con el certificado de análisis, **EL LABORATORIO** deberá entregar a **EL TITULAR** la documentación que permita la reconstrucción de los cálculos y la trazabilidad a los elementos involucrados en el análisis, y todo registro relacionado con la evaluación de calidad del producto analizado.
13. **EL LABORATORIO** deberá conservar la documentación generada por los análisis realizados por un plazo no menor a 2 años.
14. **EL LABORATORIO** se compromete a mantener confidencialidad sobre los materiales analizados para Caif, sus resultados, especificaciones y las metodologías analíticas empleadas para tal fin.
15. Deberán acordarse los plazos para la realización de los análisis. Los mismos deberán ser cumplidos inexorablemente.
16. Toda vez que **EL TITULAR** requiera de un análisis, junto con la/s muestra/s deberá ser remitida una solicitud de análisis en donde conste: fecha de envío, descripción, identificación y cantidad del material, ensayos solicitados, especificaciones de los mismos y fecha requerida de los resultados.
17. En caso de obtenerse un resultado fuera de especificación, **EL LABORATORIO** deberá notificar del mismo a **EL TITULAR** y repetir el ensayo contra una muestra de referencia. Por la ratificación del resultado fuera de especificación el cargo del análisis correrá por cuenta de **EL TITULAR**. Si el resultado no fuera ratificado, el cargo del reanálisis correrá por cuenta de **EL LABORATORIO**. Deberán registrarse y documentarse los resultados fuera de especificación.
18. Los instrumentos analíticos utilizados en los análisis deberán estar debidamente calificados y con calibración vigente a la fecha del análisis.
19. El personal de **EL LABORATORIO** interviniente en los análisis deberá encontrarse entrenado y capacitado para la tarea a realizar. Dicha capacitación deberá estar apropiadamente documentada.
20. Los reactivos empleados en los análisis deberán ser del grado analítico adecuado.
21. Los estándares utilizados en el análisis deberán contar con la trazabilidad adecuada a estándares de referencia.
22. La ejecución de los análisis deberá ser realizada bajo los lineamientos de las normas cGLP.
23. **EL LABORATORIO** deberá abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto analizado para Caif.
24. No existiendo exclusividad de contratación de los análisis solicitados por **EL TITULAR**, **EL LABORATORIO** quedará exento de toda responsabilidad por los análisis realizados por terceros.

