

sanofi pasteur
Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 44: Resultados de estabilidad para el PRP reprocessado almacenado a $\leq -35^{\circ}\text{C}$: Lote Hi2120R

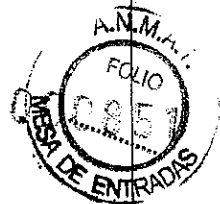
Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	66 meses
Humedad residual	Para cálculo (%)	8,72	NR*	NR	9,22	8,74	8,54	8,32	8,10	9,35	9,09	9,07
Contenido de fósforo	6,8-9 %	7,3	NR	NR	7,0	6,6†	7,7	7,2	7,3	7,1	7,0	7,2
Contenido de ribosa	≥ 32 %	37,7	NR	NR	34,5	32,8	35,4	35,7	34,7	33,4	33,5	36,5
Contenido proteico	$\leq 1,0$ %	$< 0,1$	NR	NR	$< 0,1$	$< 0,06$	$< 0,05$	$< 0,06$	$< 0,06$	$< 0,11$	$< 0,11$	$< 0,11$
Contenido de ácidos nucleicos	$\leq 1,0$ %	0,07	NR	NR	0,07	0,04	0,07	0,09	0,09	0,07	0,07	0,08
Contenido de endotoxinas bacterianas	< 25 UI/ μg	1,2	NR	NR	3,2	3,8	3,7	4,8	6,3	3,1	1,8	6,5
Distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC (% de polisacárido eluido antes de K_D de 0,30)	> 50 % de monómero	67,4	NR	NR	77,2	75,9	76,7	74,8	72,2	71,5	68,2	69,7
Identificación de <i>Haemophilus</i>	Positivo	Positivo	NR	NR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de pirógenos	Cumple con la Ph. Eur. (Δ temperatura $\leq +1,15^{\circ}\text{C}$ para la prueba en 3 conejos)	0,35 - 0,15 - 0,30) 0,80	NR	NR	0,35 - 0,15 - 0,25) 0,75	0,15 - 0,25 - 0,00) 0,40	0,20 - 0,15 - 0,05) 0,40	0,10 - 0,45 - 0,10) 0,65	0,10 - 0,00 - 0,30) 0,40	0,30 - 0,05 - 0,00) 0,35	0,30 - 0,10 - 0,15) 0,55	0,00 - 0,05 - 0,00) 0,05

NR: No se realizó (debido al inicio del almacenamiento de 9 meses después de la elaboración)
Investigación realizada; vea la explicación en el capítulo 8.3.1.5

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302397



sanofi pasteur
Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 45: Resultados de estabilidad para el PRP reprocesado almacenado a ≤ -35 °C: Lote Hi2122R

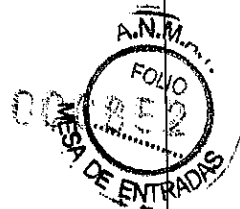
Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	66 meses
Humedad residual	Para cálculo (%)	8,72	NR*	NR	9,22	8,74	8,54	8,32	8,10	9,35	9,09	9,07
Contenido de fósforo	6,8-9%	7,3	NR	NR	7,0	6,6†	7,7	7,2	7,3	7,1	7,0	7,2
Contenido de ribosa	$\geq 32\%$	37,7	NR	NR	34,5	32,8	35,4	35	34,7	33,4	33,5	36,5
Contenido proteico	$\leq 1,0\%$	$< 0,1$	NR	NR	$< 0,1$	$< 0,06$	$< 0,05$	$< 0,06$	$< 0,06$	$< 0,11$	$< 0,11$	$< 0,11$
Contenido de ácidos nucleicos	$\leq 1,0\%$	0,07	NR	NR	0,07	0,04	0,07	0,09	0,09	0,07	0,07	0,08
Contenido de endotoxinas bacterianas	< 25 UI/ μ g	1,2	NR	NR	3,2	3,8	3,7	4,8	6,3	3,1	1,8	6,5
Distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC (% de polisacárido eluido antes de K_p de 0,30)	$> 50\%$ de monómero	67,4	NR	NR	77,2	75,9	76,7	74,8	72,2	71,5	68,2	69,7
Identificación de <i>Haemophilus</i>	Positivo	Positivo	NR	NR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de pirógenos	Cumple con la Ph. Eur. (Δ temperatura $\leq +1,15$ °C para la prueba en 3 conejos)	(0,35 - 0,15 - 0,30) 0,80	NR	NR	(0,35 - 0,15 - 0,25) 0,75	(0,15 - 0,25 - 0,00) 0,40	(0,20 - 0,15 - 0,05) 0,40	(0,10 - 0,45 - 0,10) 0,65	(0,10 - 0,00 - 0,30) 0,40	(0,30 - 0,05 - 0,00) 0,35	(0,30 - 0,10 - 0,15) 0,55	(0,00 - 0,05 - 0,00) 0,05

NR: No se realizó (debido al inicio del almacenamiento de 9 meses después de la elaboración)

Investigación realizada; vea la explicación en el capítulo 8.3.1.5

LOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







9 Procedimiento analítico anterior

9.1 Distribución del tamaño molecular en PRP mediante LP-SEC

La determinación de la distribución del tamaño molecular en el PRP mediante LP-SEC era el método vigente en el momento en que se realizaron los estudios de estabilidad.

- Referencia

La prueba se lleva a cabo de acuerdo con la Ph. Eur., 2.2.30. "Size-exclusion chromatography" (cromatografía de exclusión por tamaño).

- Principio

La cromatografía de exclusión por tamaño es un método en el que los componentes de una mezcla se separan según su tamaño molecular, en función del flujo de la muestra a través de un relleno poroso. Las biomoléculas grandes no pueden penetrar los poros del material de relleno; son las primeras que se eluyen de la columna. Las moléculas más pequeñas que pueden ingresar parcial o completamente a las partículas del relleno, son eluidas de la columna después de los componentes de muestra excluidos.

- Equipos y reactivos

- **Equipo:** columna de vidrio para cromatográfica con gel de agarosa al 4 % (por ejemplo: diámetro 1,6 cm, longitud 100 cm) (gel Sepharose CL 4B, o equivalente), recolector de fracciones, bomba peristáltica, refractómetro y grabador; equipo de laboratorio estándar

- **Reactivos:** acetato de amonio, azida sódica, agua ultrapurificada.

- **Kit para calibrar columnas (referencia):** azul dextrano 2000 al 1 % (Vo) y dextrosa al 1 % (Vt) en tampón de la fase móvil o equivalente.

- Soluciones

- **Tampón de la fase móvil:** acetato de amonio 0,2 M y pH 6,8 + azida sódica al 0,02 %, en agua ultrapurificada.

- **Solución de muestra:** se diluyen 5 mg del polisacárido sometido a prueba con 1 mL de agua ultrapurificada. La cantidad del polisacárido inyectado y el volumen correspondiente utilizado para formar la solución se indican sólo con fines informativos. Dado que la técnica es cualitativa, se ajusta el volumen según sea necesario para garantizar la disolución completa de la cantidad disponible de polisacárido.

- **Solución para calibrar la columna:** utilice el kit para calibrar columnas. Se determinan los volúmenes vacío y total (Vo y Vt) con la solución para calibrar columnas.

- Procedimiento operativo

Se realiza la cromatografía con el tampón de fase móvil (velocidad de flujo de 25 a 35 mL/h).

Se equilibra la columna con el tampón de fase móvil durante varias horas. Se conecta el refractómetro al grabador.

1

2

3



Los volúmenes de inyección para calibrar las columnas y las soluciones de muestra corresponden a 1 mL.

Para las soluciones de muestra inyectadas, recolecte un volumen constante y calibrado de fracciones (por ejemplo: 90 gotas de efluente).

- Lectura, cálculo, resultados

Con los valores V_o y V_t , determinar el volumen de elución de K_D 0,30 (para la solución de muestra). El K_D es una medición relativa del tamaño de una molécula y se calcula según la siguiente fórmula:

$$K_D = \frac{V_e - V_o}{V_t - V_o}$$

- V_e = volumen de elución del pico
- V_o = volumen de elución del volumen vacío de la columna (V_o)
- V_t = volumen de elución del volumen total de la columna (V_t)

Prepare un agrupamiento de efluentes antes y después de $K_D = 0,30$.

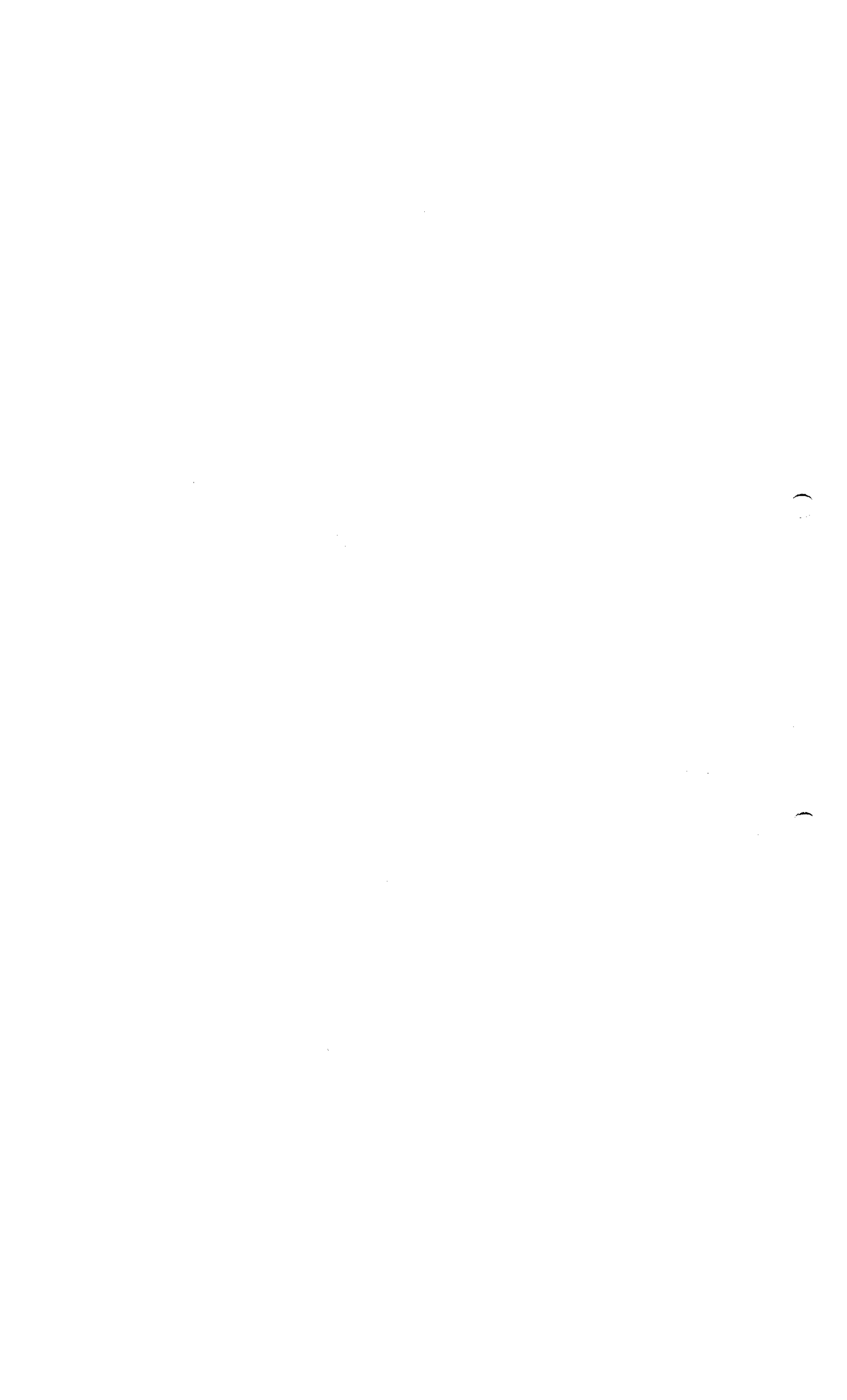
Se determina el contenido de fósforo en cada agrupamiento (antes y después de K_D de 0,30), utilizando el procedimiento analítico descrito en el capítulo 2.4. El volumen de la solución muestra de prueba que se utilizará para la agrupamiento de efluentes antes de K_D de 0,30 es de 0,5 mL y el volumen de la solución muestra de prueba que se utilizará para el agrupamiento de efluentes después de K_D de 0,30 es de 1 mL. Para cada agrupamiento, el contenido de fósforo obtenido se expresa en $\mu\text{g/mL}$. Se determina el porcentaje del polisacárido eluido antes de $K_D = 0,30$ según la siguiente fórmula:

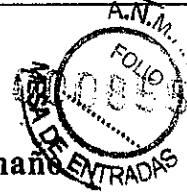
% de polisacárido eluido antes de K_D de

$$0,30 = \frac{C_{\text{agrupamiento1}} \times V_{\text{agrupamiento1}}}{(C_{\text{agrupamiento1}} \times V_{\text{agrupamiento1}}) + (C_{\text{agrupamiento2}} \times V_{\text{agrupamiento2}})} \times 100$$

Donde:

- C agrupamiento 1 = contenido de fósforo del agrupamiento eluido antes de K_D 0,30 ($\mu\text{g/mL}$)
- C agrupamiento 2 = contenido de fósforo del agrupamiento eluido antes de K_D de 0,30 ($\mu\text{g/mL}$)
- V agrupamiento 1 = volumen del agrupamiento 1 (mL)
- V agrupamiento 2 = volumen del agrupamiento 2 (mL)





9.2 Validación del procedimiento analítico para la distribución del tamaño molecular en el PRP mediante LP-SEC

- Resumen

Dado que la prueba corresponde a una medición física, el parámetro estudiado fue la precisión (repetibilidad y precisión intermedia). Se presenta un resumen de la validación en la siguiente tabla.

Tabla 46: Distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC: validación, resumen

Características	Criterios de aceptación	Resultados
Precisión	El coeficiente de variación para la precisión intermedia debe ser inferior o igual al 15 %	Los parámetros de repetibilidad y precisión intermedia son respectivamente iguales a: - Coeficiente de variación: 1,5% y 2,1% - Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para 1 medición que se realiza de la manera habitual: ±3,2 %

- Precisión

Se analizaron seis grupos en condiciones de precisión intermedia: las corridas se llevaron a cabo de manera independiente utilizando el mismo método, en una muestra primaria homogénea y las realizaron 4 operadores en diferentes días.

Dentro de cada grupo, se llevaron a cabo 3 corridas en condiciones que garantizaban la repetibilidad: los análisis se llevaron a cabo de forma independiente utilizando el mismo método, en una muestra primaria homogénea, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y los realizó el mismo operador en un lapso corto de tiempo.

Las moléculas se separan mediante LP-SEC y se detectan por índice de refracción. Se determina el porcentaje del polisacárido eluido antes de K_D de 0,30 mediante la prueba del fósforo, para cada corrida. Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla:

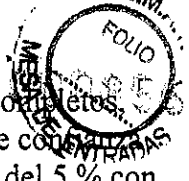
Tabla 47: Distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC: Validación, precisión

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
70,7	68,6	72,1	73,0	71,4	69,3
68,7	71,4	71,3	70,9	70,0	68,0
74,1*	69,3	72,0	72,4	70,3	70,4

* Se descartó este valor del cálculo estadístico para la precisión, ya que no se obtuvo en condiciones de repetibilidad (el operador no era el mismo que los dos primeros del grupo)

Se verifica la homogeneidad de las varianzas intragrupalas mediante una prueba de Cochran a un nivel de significancia del 5 %. Se calcularon los parámetros de repetibilidad y precisión





intermedia mediante el cálculo de varianza (varianza de repetibilidad en los grupos con la misma muestra, varianza intergrupar y varianza de precisión intermedia). Se determinó el intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia con la prueba de la t en un nivel de significancia del 5 % con varianzas de repetibilidad e intergrupales.

Las características de repetibilidad y precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para 1 medición se encuentran en la tabla 48.

Tabla 48: Características de repetibilidad y precisión intermedia

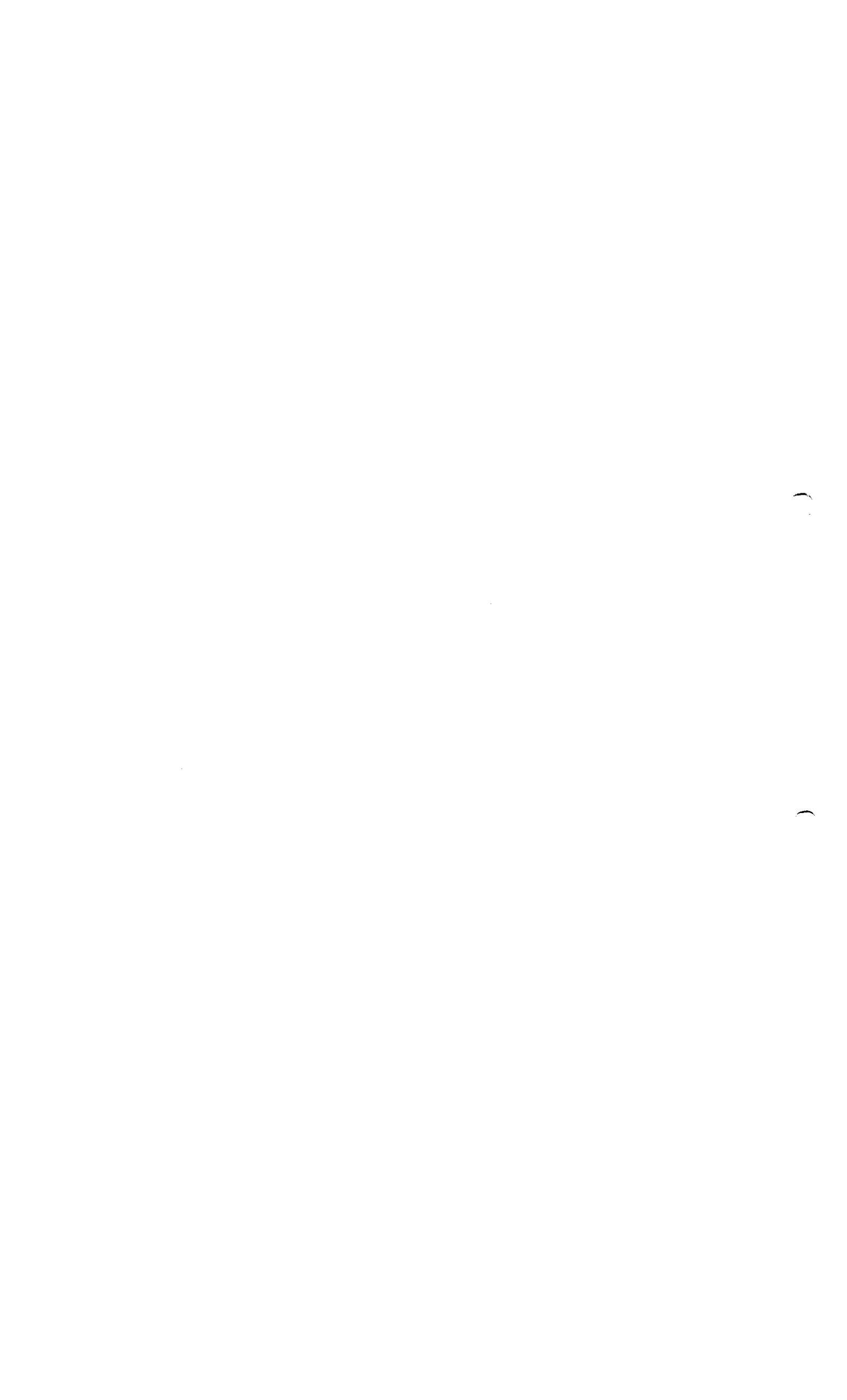
Características	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza del 95 %
Características de repetibilidad	1,09	1,54%	/
Características de precisión intermedia	1,48	2,10%	±3,15%

El coeficiente de variación de la precisión intermedia es inferior al 15 %.

• **Conclusión**

Se valida la precisión del método, dado que los coeficientes de variación de repetibilidad y precisión intermedia son, aproximadamente, de 1,54 % y 2,10 %, respectivamente, y el intervalo de confianza de la precisión intermedia es de ±3,15 % para 1 corrida.

El método para determinar la distribución del tamaño molecular (porcentaje del polisacárido eluido antes de K_D de 0,30) en el PRP mediante LP-SEC y la detección por índice de refracción es válido.





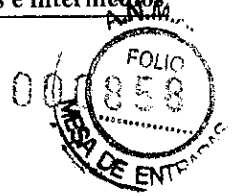
3.2.S.2.4

Control de los Pasos Críticos e Intermedios - Intermedio PRP-AH - PRP-T


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTOR
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

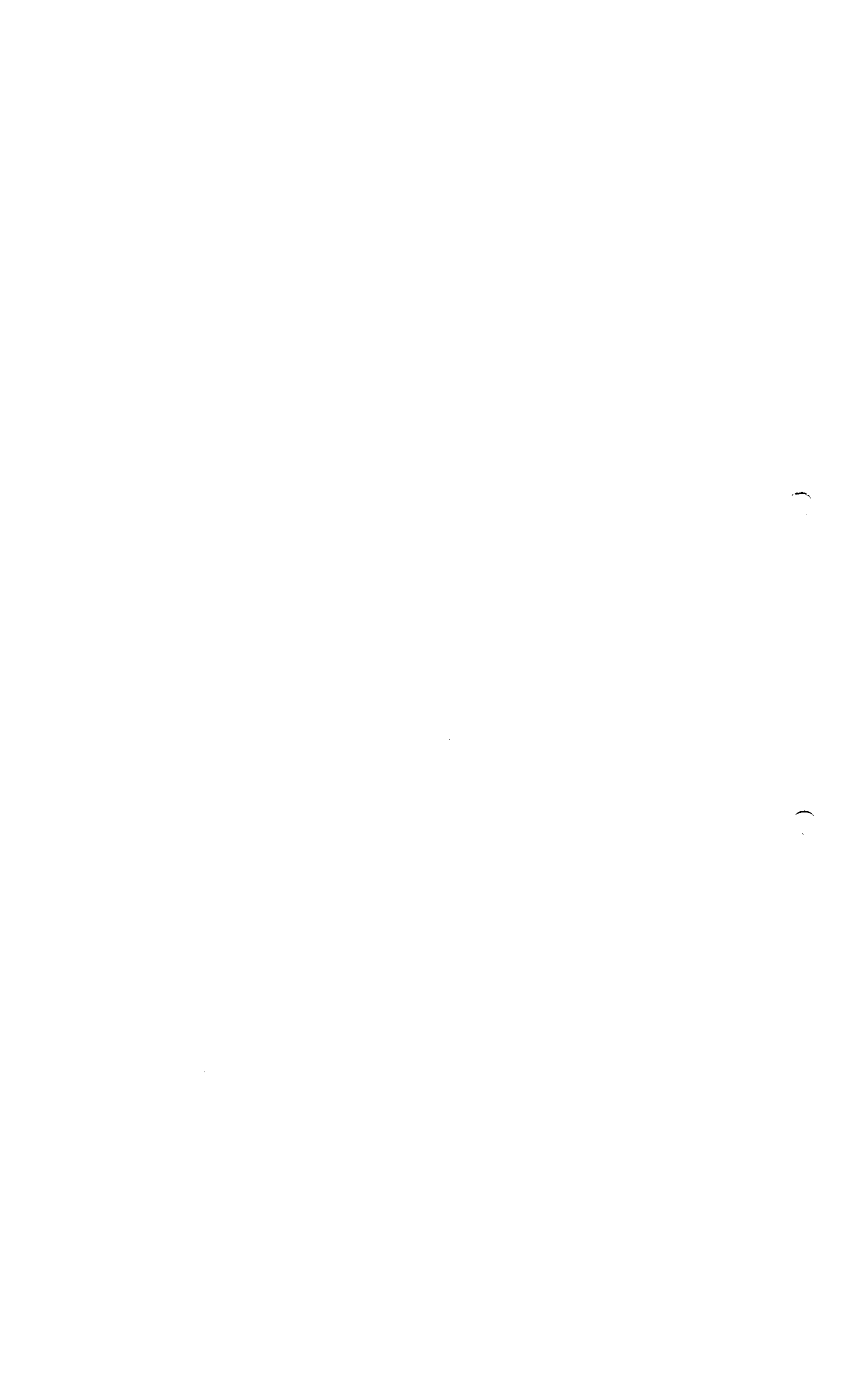


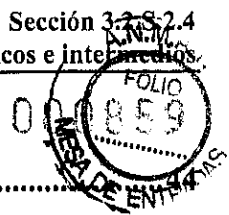


Sección 3.2.S.2.4 - Control de los pasos críticos e intermedios Intermedio PRP-AH

Índice

Lista de tablas	3
Lista de figuras	6
1 Especificaciones	7
2 Procedimientos analíticos	8
2.1 Prueba límite de cianuros residuales.....	8
2.2 Contenido de polisacárido.....	9
2.3 Porcentaje de polisacárido unido a ADH.....	10
2.4 Proporción ADH libre / ADH total.....	11
2.5 Distribución de tamaño molecular por HP-SEC.....	17
2.6 Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	21
3 Validación de los procedimientos analíticos	22
3.1 Prueba límite de cianuros residuales.....	22
3.2 Contenido de ADH total	26
3.3 Contenido de ADH libre por HPLC.....	30
3.4 Proporción de ADH libre en comparación con ADH total y % de ADH unida a polisacárido	36
3.5 Distribución del tamaño molecular por HP-SEC.....	38
3.6 Identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b.....	39
4 Análisis de lotes.....	40
5 Justificación de las especificaciones.....	41
6 Sistema de cierre del envase	43





7 **Estabilidad** 44

7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad 44

7.2 Datos de estabilidad 47

8 **Procedimientos analíticos anteriores** 55

8.1 Distribución del tamaño molecular en PRP-AH mediante LP-SEC 55

8.2 ADH libre en el PRP-AH mediante colorimetría 57

8.3 Contenido de cianuro residual 59

8.4 Validación del procedimiento analítico para la distribución por tamaño molecular en el PRP-AH mediante LP-SEC 60

8.5 Validación del procedimiento analítico para la ADH libre en PRP-AH mediante colorimetría 63

8.6 Validación del procedimiento analítico para el contenido de cianuro residual 69

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1: Especificaciones del polisacárido-AH activado de <i>Haemophilus</i> (PRP-AH).....	7
Tabla 2: Preparaciones para análisis.....	12
Tabla 3: Condiciones cromatográficas	15
Tabla 4: Descripción del gradiente de fase móvil	15
Tabla 5: Condiciones cromatográficas	18
Tabla 6: Solución que se analizará	19
Tabla 7: Prueba límite de cianuro residual en el PRP-AH: Validación, resumen.....	22
Tabla 8: Prueba límite de cianuros residuales: Especificidad; resultados correspondientes a los picos interferentes.....	23
Tabla 9: Prueba límite de cianuros residuales: Especificidad; Áreas medidas para el método de recuperación ($\mu\text{V/s}$).....	24
Tabla 10: Prueba límite de cianuros residuales: recuperaciones de especificidad (%).....	25
Tabla 11: Prueba límite de cianuros residuales: resultados del límite de detección	25
Tabla 12: Contenido de ADH total en el PRP-AH: resumen del procedimiento de validación.....	26
Tabla 13: Contenido de ADH total en el PRP-AH: Validación, linealidad; cantidad de ADH total presente en la muestra ($\text{nEq NH}_2/\text{mL}$).....	27
Tabla 14: Contenido de ADH total en el PRP-AH, exactitud, resultados: factor de concentración calculado a partir del análisis (%)	28
Tabla 15: Recuperación porcentual promedio.....	29
Tabla 16: Contenido de ADH total en el PRP-AH, validación, precisión: cantidad de ADH total presente en la muestra ($\text{nEq NH}_2/\text{mL}$).....	29
Tabla 17: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....	30
Tabla 18: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación, resumen.....	30
Tabla 19: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación; linealidad/exactitud; contenido de ADH en soluciones de PRP-AH diluidas o con agregado	33
Tabla 20: Recuperación porcentual promedio.....	34
Tabla 21: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación, precisión; contenido de ADH libre ($\mu\text{mol/L}$)	35
Tabla 22: Características de precisión intermedia.....	35
Tabla 23: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación, límite inferior de cuantificación	35



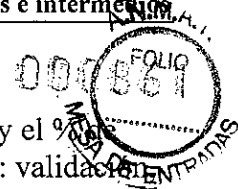


Tabla 24: Proporción de ADH libre en comparación con la proporción de ADH total y el % de ADH unida a polisacárido en PRP-AH, con contenido de ADH libre mediante HPLC: validación, resumen36

Tabla 25: Proporción de ADH libre en comparación con la ADH total y % de ADH unida a polisacárido en el PRP-AH, con contenido de ADH libre mediante HPLC: validación, precisión 37

Tabla 26: Características de precisión intermedia.....37

Tabla 27: Distribución del tamaño molecular mediante HP-SEC en PRP-AH: validación, resumen38

Tabla 28: Distribución del tamaño molecular mediante HP-SEC en el PRP-AH (K_D): validación, precisión38

Tabla 29: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....39

Tabla 30: Resultados de los análisis de lotes para el polisacárido-AH activado de *Haemophilus* .40

Tabla 31: Composición del sistema de cierre del envase para el almacenamiento de los intermedios43

Tabla 32: Panorama de los estudios de estabilidad del PRP-AH44

Tabla 33: Información general del producto de los lotes de PRP-AH45

Tabla 34: Información general del producto de los lotes de PRP-AH obtenidos a partir de PRP reprocesado.....45

Tabla 35: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA023616.....48

Tabla 36: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA02361749

Tabla 37: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA023666.....50

Tabla 38: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA005263.....52

Tabla 39: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA007600.....53

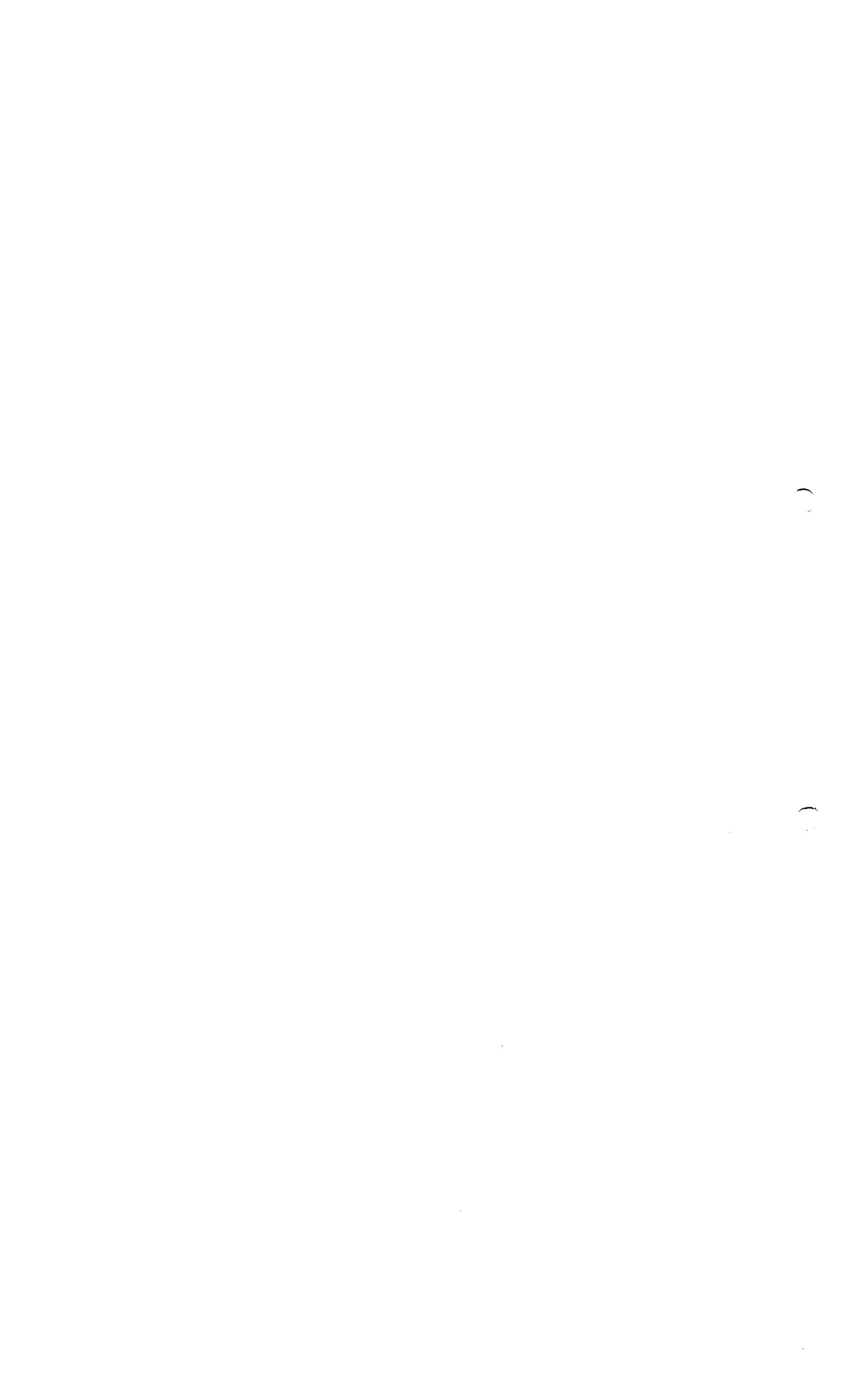
Tabla 40: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP reprocesado, almacenado a ≤ -35 °C: Lote FA007602.....54

Tabla 41: Distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC: validación, resumen.....61

Tabla 42: Distribución por tamaño molecular mediante LP-SEC: validación, precisión en la determinación de K_D61

Tabla 43: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....62

Tabla 44: Distribución por tamaño molecular mediante LP-SEC: validación, precisión en el % de polisacárido eluido antes de K_D 0,20.....62



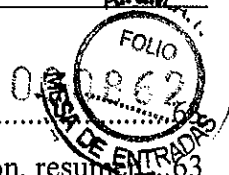


Tabla 45: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....63

Tabla 46: Contenido de ADH libre en el PRP-AH mediante colorimetría: validación, resumen.....63

Tabla 47: Contenido de ADH libre en el PRP-AH mediante colorimetría: validación, linealidad.....64

Tabla 48: Recuperación porcentual promedio.....66

Tabla 49: Contenido de ADH total en el PRP-AH: validación, precisión:66

Tabla 50: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....66

Tabla 51: Contenido de ADH en el PRP-AH: validación, límite inferior de cuantificación68

Tabla 52: Contenido de cianuro residual en el PRP-AH: validación, resumen.....69

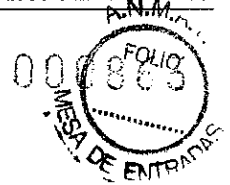
Tabla 53: Contenido de cianuro residual en el PRP-AH: validación, linealidad; Agregado medido de cianuros ($\mu\text{g/L}$)70

Tabla 54: Homogeneidad de las varianzas interniveles71

Tabla 55: Contenido de cianuro residual en el PRP-AH: validación, precisión: Contenido de cianuros presente en el producto ($\mu\text{g/L}$).....72

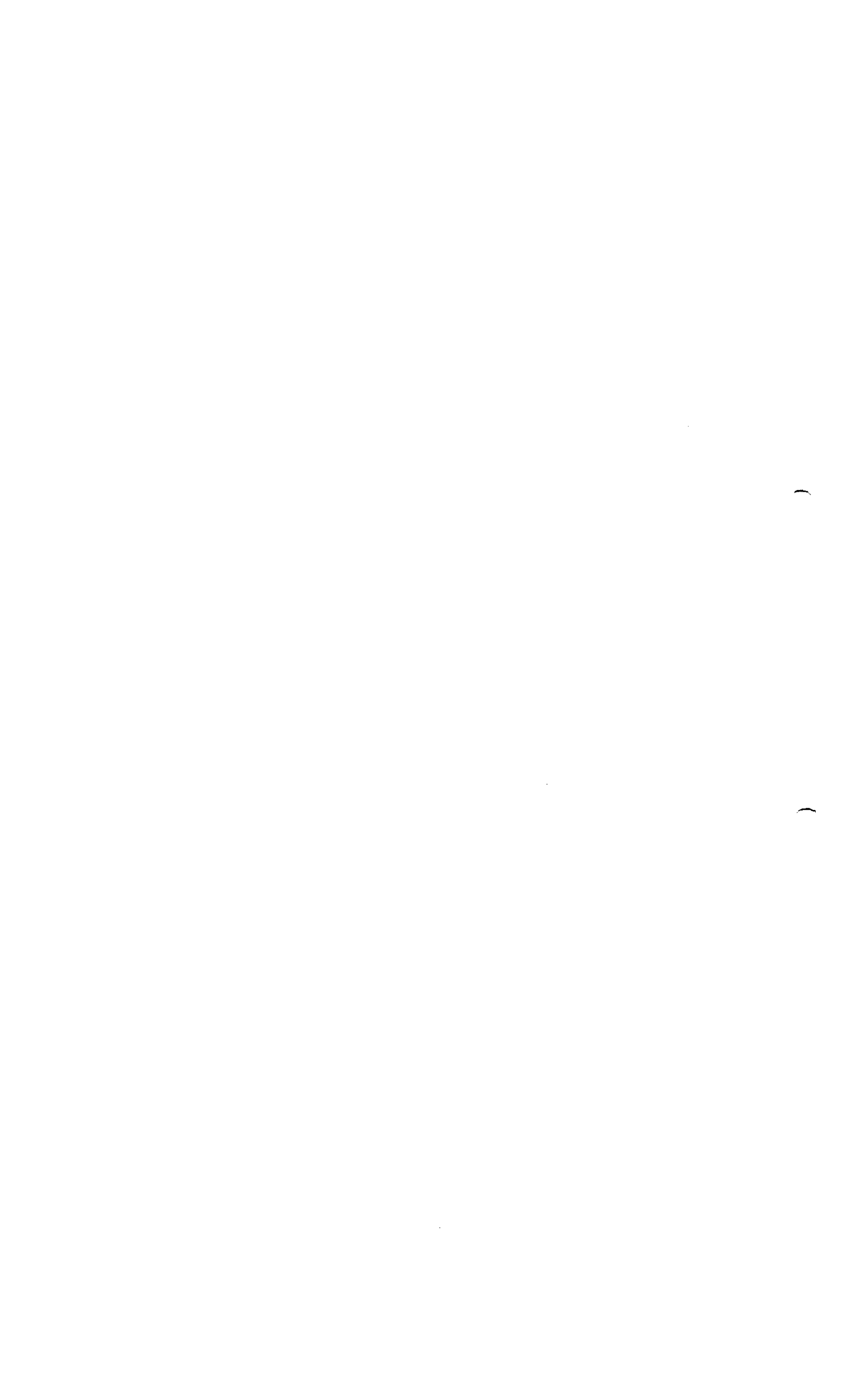
Tabla 56: Características de repetibilidad y precisión intermedia.....72

Tabla 57: Contenido de cianuro residual en el PRP-AH: validación, límite inferior de cuantificación; altura de los picos del testigo.....73



Lista de figuras

Figura 1: Cromatograma típico de la solución de referencia Vo.....	20
Figura 2: Cromatograma típico de la solución de referencia Vd.....	20
Figura 3: Cromatograma típico de la solución de referencia Vt	20
Figura 4: Cromatograma típico del PRP-AH sometido a prueba	21
Figura 5: Contenido de ADH total en el PRP-AH: validación, gráfico de linealidad.....	28
Figura 6: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación, cromatograma.....	32
Figura 7: Contenido de ADH libre por HPLC en el PRP-AH: validación, gráfico de linealidad ...	34
Figura 8: Contenido de ADH libre en el PRP-AH: validación, gráfica de linealidad.....	65
Figura 9: Contenido de cianuro residual en el PRP-AH: validación, gráfica de linealidad	71





Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Especificaciones

Tabla 1: Especificaciones del polisacárido-AH activado de *Haemophilus* (PRP-AH)

Pruebas	Requeridas por	Métodos	Criterios de aceptación
Prueba límite de cianuros residuales	Ph. Eur. 1219, edición actual	Cromatografía de gases	$\leq 5 \mu\text{g/mL}$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Ph. Eur. 1219, edición actual	Según la Ph. Eur. 2.5.18, edición actual Medición del contenido de fósforo según el método de Chen	Para calcular el porcentaje de ADH unida al polisacárido
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	/	Cálculo a partir de la ADH total (ensayo colorimétrico de la función amino del grupo hidrazida después de la derivatización), ADH libre (HPLC con detección por fluorescencia) y contenido de polisacárido	1,8-2,9%
Proporción de ADH libre y de ADH total	/	Cálculo de ADH total (ensayo colorimétrico de la función amino del grupo hidrazida después de la derivatización) y ADH libre (HPLC con detección por fluorescencia)	$< 0,1$
Distribución del tamaño molecular: coeficiente de partición K_D	Ph. Eur. 1219, edición actual TRS 897	Ph. Eur. 2.2.30, edición actual y USP <621> cromatografía de exclusión por tamaño Cromatografía de exclusión por tamaño de alta presión con detección UV	$0,50 \leq K_D \leq 0,61$
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Ph. Eur. 1219, edición actual	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Doble difusión según Ouchterlony (método inmunoquímico)	Positivo

