

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 108

**COMITE DE EXPERTOS
EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA**

Noveno Informe

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

PALAIS DES NATIONS

GINEBRA

OCTUBRE DE 1956

COMITE DE EXPERTOS EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA

Novena Reunión

Ginebra, 10-15 de octubre de 1955

Miembros :

- * Lieutenant-Colonel M. L. Ahuja, Director, Central Research Institute, Kasauli, India
- Dr. A. do Amaral, Director del Instituto Butantan, São Paulo, Brasil
- Dr. J. H. S. Gear, Deputy Director, The South African Institute for Medical Research, Johannesburgo, Unión Sudafricana
- Dr. E. Grasset, Professeur d'Hygiène, Directeur de l'Institut d'Hygiène de l'Université, Ginebra, Suiza
- Dr. S. Kojima, Director del Instituto Nacional de Sanidad, Tokio, Japón
- Dr. P. Lépine, Chef du Service des Virus, Institut Pasteur, Paris, Francia
(*Relator*)
- Dr. O. Maaløe, Jefe del Departamento de Normas Biológicas, Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca
- Dr. G. Olin, Director del Laboratorio Bacteriológico del Estado, Estocolmo, Suecia
- Dr. W. L. M. Perry, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Reino Unido (*Presidente*)
- Dr. R. Prigge, Director del Paul-Ehrlich-Institute, Staatliche Anstalt für Experimentelle Therapie, Francfort del Meno, Alemania
- Dr. C. Puranananda, Director, Queen Saovabha Memorial Institute, Bangkok, Tailandia (*Vicepresidente*)
- Dr. W. G. Workman, Assistant to Director, Division of Biological Standards, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md., Estados Unidos de América

Representante de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación :

Dr. E. C. Hulse

Secretaría :

Dr. W. Aeg. Timmerman, Director de la División de Sustancias Terapéuticas, OMS

Dr. E. M. Lourie, Jefe de la Sección de Estandarización Biológica, OMS

* No pudo asistir a la reunión.

SUMARIO

INMUNOLOGIA		Páginas
1. Sueros antiofídicos		5
2. Sueros para la determinación de grupos sanguíneos		6
3. Antitoxinas de <i>Clostridium</i>		7
4. Anatoxinas y antitoxina diftéricas		8
5. Sueros antigripales		9
6. Vacuna y sueros contra la tos ferina		9
7. Vacunas y sueros antipoliomielíticos		10
8. Vacuna y suero antirrábicos		11
9. Antitoxina del estafilococo β		12
10. Vacunas y suero contra la erisipela porcina		12
11. Reactivos y sueros para el diagnóstico de la sífilis		12
12. Vacunas antitifoideas		13
13. Vacuna contra la fiebre amarilla		13

FARMACOLOGIA

Antibióticos

14. Eritromicina	14
15. Patrón internacional de oxitetraciclina	14
16. Bencilpenicilina procaína en solución oleosa con monostearato de aluminio (PAM).	14
17. Patrón internacional de polimixina B	15
18. Estreptomina	15
19. Tetraciclina	15

Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis

20. Segundo patrón internacional de córticotropina (hormona adrenocorticotropa)	15
21. Patrón internacional de hormona del crecimiento	16
22. Prolactina	16
23. Tirotropina	17

Otras hormonas

24. Insulina	17
25. Hormona del lóbulo posterior de la hipófisis	17
26. Progesterona	17

Otras sustancias	Páginas
27. Sulfato de dextrano	18
28. Heparina	18
29. Patrón internacional de hialuronidasa	18
30. Pirógenos	19
31. Tubocurarina	19

CONSIDERACIONES GENERALES

32. Patrones internacionales, patrones nacionales y « condiciones mínimas para las preparaciones »	19
--	----

COMITE DE EXPERTOS EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA

Noveno Informe *

El Comité de Expertos en Estandarización Biológica celebró su novena reunión en Ginebra, del 10 al 15 de octubre de 1955.

En nombre del Director General de la Organización Mundial de la Salud, el Subdirector General encargado de los Servicios Técnicos Centrales dio la bienvenida a los miembros del Comité y al representante de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

INMUNOLOGIA

1. Sueros antiofídicos

El Comité tomó nota de los informes presentados sobre estandarización de sueros antiofídicos, examinó los complicados problemas que esa cuestión suscita¹ y acordó que convenía estudiar más a fondo las sustancias ponzoñosas antes de continuar los trabajos de estandarización. Resolvió, en consecuencia, comenzar por el estudio del veneno de *Bothrops jararaca*, empleando para ello el lote de esa sustancia, ofrecido y debidamente preparado por el Instituto Butantan de São Paulo (Brasil). El Comité acordó pedir a ese Instituto que tomase disposiciones para suministrar el veneno en forma conveniente como preparación de trabajo y lo distribuyese a los laboratorios que han de estudiar conjuntamente si es adecuado

* En el curso de su 17ª reunión, el Consejo Ejecutivo adoptó la siguiente resolución :
El Consejo Ejecutivo

1. TOMA NOTA del noveno informe del Comité de Expertos en Estandarización Biológica ;
 2. DA LAS GRACIAS a los miembros del Comité por su labor ; y
 3. AUTORIZA la publicación del informe.
- (Resolución EB17.R4, *Act. of. Org. mund. Salud*, 1956, 68, 2)

¹ Grasset, E., documento de trabajo inédito WHO/BS/316 (se publicará en el *Bulletin* de la OMS) ; Maaløe, O., documento de trabajo inédito WHO/BS/317 ; Jerne, N. K., documento de trabajo inédito WHO/BS/333 ; Christensen, P. A., documento de trabajo inédito WHO/BS/334

como preparación internacional de referencia. El Comité estimó que el material ofrecido servirá probablemente para realizar ese estudio, que, a su juicio, debe comprender como mínimo :

- 1) un estudio inicial de la toxicidad del veneno, tanto recién obtenido como después de un periodo de conservación a distintas temperaturas ;
- 2) un estudio, efectuado en varios laboratorios, de la toxicidad y la termostabilidad del veneno desecado por congelación, y
- 3) un estudio comparativo, en colaboración con varios laboratorios, de las relaciones inmunológicas que existen entre ese material y los venenos obtenidos de serpientes afines a *Bothrops jararaca* en mayor o menor grado. Los venenos que hayan de emplearse en esta parte de la investigación y los sueros antiofídicos correspondientes serán facilitados asimismo por el Instituto Butantan.

El Comité recomendó que las descripciones de los métodos elaborados por el Instituto Butantan para la selección de ofidios en condiciones ecológicas representativas y para la obtención y conservación de los venenos se pusieran a disposición de los laboratorios de otras regiones del mundo para determinar si es posible obtener muestras de veneno de las especies de ofidios más abundantes en cada región que puedan considerarse igualmente adecuadas para los trabajos de estandarización biológica.

El Comité recomendó, además, que los laboratorios de producción de sueros antiponzoñosos establecidos en esas regiones geográficas tomaran las disposiciones necesarias para la obtención y análisis de los mencionados venenos. Se sugirió que el de *Naja flava* podría emplearse como material para nuevos estudios y se advirtió que el South African Institute for Medical Research de Johannesburgo quizá pudiera facilitar material a su debido tiempo.

2. Sueros para la determinación de grupos sanguíneos ¹

El Comité tomó nota de que se ha distribuido, para emplearlo en trabajos conjuntos de investigación, el patrón internacional propuesto para el suero anti-Rh₀ (anti-D) que se emplea en la determinación de tipos sanguíneos (con objeto de caracterizar los sueros aglutinables en soluciones salinas).

El Comité también tomó nota de que se ha reunido un lote importante de suero anti-D « incompleto » (o aglutinable en presencia de albúmina),

¹ Statens Seruminstitut, Copenhague (Dinamarca), documento de trabajo inédito WHO/BS/328

que será objeto asimismo de una investigación conjunta para determinar su idoneidad como patrón.¹

3. Antitoxinas de Clostridium

3.1 Antitoxinas de Clostridium welchii (perfringens)

El Comité tomó nota del estudio comparativo que se ha hecho del patrón internacional de la antitoxina de la gangrena gaseosa (*perfringens*), que es una antitoxina de tipo A, y de las preparaciones internacionales de referencia,² recientemente establecidas para las antitoxinas de *Clostridium welchii* de los tipos B y D, y de que se han determinado sus contenidos de antitoxina en relación con las toxinas de *Clostridium welchii* de los tipos A, B y D con los siguientes resultados: ³

Tipo del suero patrón o del suero de referencia	Peso (en mg) correspondiente a una unidad de antitoxina de los tipos		
	A	B	D
A	0,1132	Actividad insignificante	Actividad insignificante
B	0,2293	0,0137	Actividad insignificante
D	0,6876	Actividad insignificante	0,0657

El Comité aceptó complacido la propuesta de que el Instituto Paul-Ehrlich de Francfort del Meno (Alemania) y el Laboratorio de Veterinaria de Weybridge, Surrey (Inglaterra), se dediquen conjuntamente a determinar la actividad relativa de varias antitoxinas, utilizando como término de comparación las preparaciones internacionales de referencia establecidas para las antitoxinas de *Clostridium welchii* de los tipos B y D, y empleando para ello una serie de toxinas de ensayo de los mencionados tipos, preparadas por métodos diferentes.

3.2 Antitoxina de Clostridium septicum

El Comité pidió al Statens Seruminstitut de Copenhague que tomase disposiciones para renovar el patrón internacional de la antitoxina de gangrena gaseosa (*vibrión séptico*), cuyas existencias son en la actualidad muy reducidas.⁴

¹ *Org. mund. Salud: Ser. Inform. técn.*, 1955, **96**, 5

² *Org. mund. Salud: Ser. Inform. técn.*, 1955, **96**, 6

³ Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/281; Barr, M. & Hulse, E. C., documento de trabajo inédito WHO/BS/298; Skulberg, A. & Heyningen, W. E. van (1956) *Bull. Org. mond. Santé; Bull. Wld Hlth Org.*, **14**, 557

⁴ Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/318

El Comité examinó, además, varios métodos empleados para obtener y distribuir los patrones internacionales de suero y recomendó que el estudio conjunto sobre la renovación del patrón internacional de la anti-toxina de gangrena gaseosa (*vibrión séptico*) comprenda los análisis del suero desecado por congelación, tanto diluído como sin diluir, y del suero líquido. A reserva de los resultados que se obtengan con esa investigación, el patrón debería prepararse, de ser posible, desecado por congelación, distribuirse en forma de dilución y enviarse a solicitud en lugar de hacer cada seis meses envíos regulares de una solución glicerinada.

El Comité rogó también al Statens Seruminstitut de Copenhague que estudiase la posibilidad de emplear en lo futuro esa forma de distribución para otros patrones de sueros.

4. Anatoxinas y antitoxina diftéricas

4.1 *Patrones internacionales para la anatoxina diftérica preparada por adsorción, y para la anatoxina diftérica simple*

El Comité tomó nota de los informes presentados por el Instituto Paul-Ehrlich de Francfort del Meno,¹ y el Statens Seruminstitut de Copenhague² sobre la estabilidad del patrón internacional propuesto para la anatoxina diftérica preparada por adsorción y sobre la comparación de ese patrón con el vigente en Alemania.³ El Comité resolvió considerar el material presentado como patrón internacional de la anatoxina diftérica preparada por adsorción y, siguiendo su costumbre de igualar, en lo que cabe, la unidad internacional a una unidad nacional ya existente, definió aquélla como la actividad de 0,75 mg de la preparación modelo, cantidad que equivale a una « Schutzinheit » (unidad profiláctica).

El Comité definió asimismo la unidad internacional vigente para la anatoxina diftérica simple como la actividad de 0,5 mg del patrón internacional actual. Esta unidad es arbitraria por no existir unidad nacional alguna para las preparaciones de anatoxina diftérica simple.

4.2 *Antitoxina diftérica para la prueba de floculación*

El Comité pidió al Statens Seruminstitut de Copenhague que tomase disposiciones para renovar el patrón internacional de antitoxina diftérica

¹ Prigge, R., documento de trabajo inédito WHO/BS/330

² Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/331

³ Participaron en el estudio conjunto: Greenberg, L., Laboratorio de Higiene, Ottawa (Canadá); Ikić, K., Instituto Central de Higiene (Yugoslavia); Jerne, N. K., Maaløe, O. & Scheibel, I., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Prigge, R., Paul-Ehrlich-Institut (Alemania)

destinada a la prueba de floculación, por ser muy reducidas las actuales existencias de ese preparado.¹

5. Sueros antigripales

El Comité tomó nota de un informe ² presentado por el Centro Mundial de la Gripe, de Londres, acerca de los reactivos empleados en el diagnóstico de esa enfermedad. El informe en cuestión confirma que la producción de sueros de referencia permitiría establecer una diferenciación preliminar de los distintos tipos de virus gripal, aun cuando su clasificación definitiva exigiría un estudio más completo.

El Comité tomó nota asimismo de que, según ese informe, no se dispone aún del material necesario para establecer, con carácter provisional, preparaciones internacionales de referencia y acordó aplazar cualquier decisión sobre el particular hasta una reunión ulterior.

6. Vacuna y sueros contra la tos ferina

6.1 *Vacuna contra la tos ferina*

El Comité tomó nota de los progresos realizados por el Statens Serum-institut de Copenhague en el estudio conjunto de la preparación internacional de referencia propuesta para la vacuna contra la tos ferina.³ Acordó continuar estudiando la posibilidad de establecer una preparación internacional de referencia para esa vacuna, cuando se conozcan los resultados del ensayo en colaboración y de las pruebas prácticas de vacunación contra la tos ferina que se están realizando en el Reino Unido.

6.2 *Sueros contra la tos ferina*

El Comité tomó nota de que el Statens Seruminstitut de Copenhague ha hecho una encuesta en cumplimiento de la recomendación formulada por la Conferencia de directores de laboratorios de producción de vacunas contra la difteria y la tos ferina, celebrada en Dubrovnik (Yugoslavia), bajo los auspicios de la OMS, en 1952.⁴ Esa encuesta indicó que aún no se ha llegado a un acuerdo sobre el título de aglutinina de los sueros de niños inmunizados que caracterice la actividad inmunizante de una vacuna.

¹ Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/318

² Andrewes, C. H., documento de trabajo inédito WHO/BS/315

³ Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/302

⁴ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. ; Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1953, **68**, 7

El Comité convino también en que no existe actualmente necesidad de establecer una preparación de referencia para la caracterización de los sueros contra la tos ferina destinados a fines terapéuticos.

7. Vacunas y sueros antipoliomielíticos

7.1 *Vacunas antipoliomielíticas*

El Comité se ocupó de los progresos realizados en esta materia desde su octava reunión, y reiteró que todavía es prematuro el establecimiento de preparaciones internacionales de referencia para las vacunas antipoliomielíticas y que es necesario esperar nuevos estudios.¹

7.2 *Sueros antipoliomielíticos*

El Comité examinó la oportunidad de establecer preparaciones internacionales de referencia para los sueros antipoliomielíticos específicos de cada tipo que se emplean en las pruebas de neutralización y convino en la urgencia de hacerlo. Tomó nota de un informe acerca de los patrones vigentes en Gran Bretaña para esas sustancias, preparadas mediante la hiperinmunización de monos. Decidió aceptar la oferta del National Institute for Medical Research de Londres,² de un lote de sueros idénticos a los empleados para preparar los patrones británicos, a fin de estudiar la posibilidad de utilizarlos como preparaciones internacionales de referencia.

El Comité pidió al National Institute for Medical Research que tomase disposiciones para distribuir esos sueros en forma diluida, y al Statens Seruminstitut de Copenhague que organizase un estudio conjunto sobre ese material. Acordó que, como parte de ese estudio, se hiciera una comparación de las preparaciones de referencia propuestas y de los antisueros de referencia, específicos de los distintos tipos de virus, que facilitarían los National Institutes of Health de Bethesda, Md. (Estados Unidos de América). Además, resolvió pedir a los participantes en ese estudio que comparasen ambos grupos de sueros con cualesquiera otros que habitualmente empleen como referencia en sus respectivos laboratorios. Acordó asimismo que, de ser posible, se realizasen en el curso del estudio comparaciones de antisueros específicos de los distintos tipos obtenidos de diferentes especies de animales. Convendría solicitar la opinión de los participantes sobre la propuesta formulada por el Comité para que se

¹ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/321

² National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/313

considere como unidad de actividad un peso determinado de cada una de las preparaciones internacionales propuestas, a fin de que la valoración cuantitativa de otros sueros pueda expresarse en esas unidades y no en dosis infecciosas de virus.

El Comité autorizó al Statens Seruminstitut de Copenhague para establecer esas sustancias como preparaciones internacionales de referencia, a reserva de obtener la aprobación de los participantes en el estudio conjunto.

El Comité resolvió, por último, que, dadas las reducidas existencias de los antisueros propuestos como preparaciones internacionales de referencia, sería imprescindible limitar su empleo a la valoración cuantitativa de los patrones provisionales empleados en los distintos países o laboratorios. Estimó, asimismo, que podrían emplearse animales de otras especies para la preparación de patrones provisionales, puesto que se considera posible establecer comparaciones válidas entre los antisueros obtenidos de especies distintas.

8. Vacuna y suero antirrábicos

8.1 *Vacuna antirrábica*

El Comité tomó nota de que se está llevando a cabo una investigación conjunta del material facilitado por los National Institutes of Health de Bethesda, Md. (Estados Unidos de América),¹ con objeto de determinar si reúne o no las condiciones necesarias para considerarlo como patrón de la vacuna antirrábica.

8.2 *Patrón internacional de suero antirrábico*

El Comité tomó asimismo nota de nuevos informes² sobre el estudio conjunto³ del patrón internacional propuesto para el suero antirrábico. Estimó que el material en cuestión es aceptable y lo estableció, en consecuencia, como patrón internacional de suero antirrábico. La unidad internacional se definió como la actividad contenida en 1 mg del patrón internacional. Esta definición de la unidad internacional se ajusta al

¹ *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1955, **96**, 10

² Maaløe, O., documento de trabajo inédito WHO/BS/329 y Add.1; Kaplan, M. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/335. En *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1955, **96**, 10, aparecen referencias a informes anteriores.

³ Participantes : Koprowski, L., Lederle Laboratories (Estados Unidos de América); Lépine, P., Institut Pasteur, París (Francia); Maaløe, O., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Pérez-Gallardo, F., Universidad de Madrid (España); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture, Fisheries and Food Veterinary Laboratory (Inglaterra y Gales)

precedente, establecido por el Comité, de igualar las unidades internacionales, en lo que cabe, a las unidades nacionales existentes y, en este caso, a la empleada por los National Institutes of Health de Bethesda, Md. (Estados Unidos de América).

9. Antitoxina del estafilococo β

El Comité tomó nota de que las existencias del patrón internacional de antitoxina del estafilococo β son muy reducidas, pero acordó que no se renovaran si el Statens Seruminstitut de Copenhague confirma que la demanda de esta preparación es muy pequeña o nula.

10. Vacunas y suero contra la erisipela porcina

10.1 *Vacunas contra la erisipela porcina*

El Comité rogó al Veterinary Laboratory de Weybridge, Surrey (Inglaterra), que investigara, en colaboración con el Instituto Paul-Ehrlich de Francfort del Meno, la posibilidad de emplear las preparaciones de referencia para la estandarización de las vacunas contra la erisipela porcina (mal rojo).

10.2 *Patrón internacional del suero anti-N contra la erisipela porcina*

El Comité tomó nota de un informe presentado por el Instituto Paul-Ehrlich de Francfort del Meno y el Laboratorio de Veterinaria de Weybridge, acerca de los estudios realizados en colaboración sobre el patrón internacional del suero anti-N contra la erisipela porcina.¹ El Comité definió la unidad internacional como la actividad de 0,14 mg del patrón internacional, valor equivalente a la unidad nacional establecida con anterioridad en Alemania.

11. Reactivos y sueros para el diagnóstico de la sífilis

11.1 *Cardiolipina y lecitinas*

El Comité tomó nota de que el Statens Seruminstitut de Copenhague está llevando a cabo exámenes serológicos y químicos de varios lotes de cardiolipina y de lecitinas con objeto de emplearlos, cuando sea preciso, para renovar las actuales preparaciones internacionales de referencia.²

¹ Paul-Ehrlich-Institut, Francfort del Meno, documento de trabajo inédito WHO/BS/300

² Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/305

11.2 *Sueros sifilíticos*

El Comité tomó nota de un informe presentado por el Statens Serum-institut de Copenhague, en el que se indica que las ventajas de emplear sueros de varias procedencias como patrón internacional de referencia para las sustancias empleadas en el diagnóstico de la sífilis compensan con creces sus desventajas.¹ El Comité autorizó al Statens Seruminstitut a continuar el estudio conjunto de un importante lote de sueros de distintas procedencias, para determinar si reúnen o no las condiciones necesarias para considerarlos como preparación internacional de referencia.

12. Vacunas antitifoideas

El Comité tomó nota de que se han enviado al Statens Seruminstitut de Copenhague muestras de las vacunas antitifoideas alcoholizadas y fenoladas que se emplean en los experimentos prácticos emprendidos en Yugoslavia y que ha distribuido el mencionado Instituto para iniciar la investigación conjunta propuesta en la última reunión del Comité.² Este examinó asimismo informes sobre otros estudios³ realizados en los mismos lotes de vacuna.

El Comité reiteró su convicción de que la experimentación que se está efectuando constituye una ocasión única para comparar los resultados de las pruebas de laboratorio y los obtenidos en una colectividad dada con los mismos lotes de vacuna. Recomendó que se tomasen todas las precauciones para que las pruebas de laboratorio fuesen practicadas con muestras de vacunas conservadas por los mismos procedimientos que las vacunas empleadas en los trabajos sobre el terreno.

13. Vacuna contra la fiebre amarilla

El Comité examinó un informe⁴ sobre la necesidad de caracterizar varios lotes para siembra de la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla, empleados en la producción de vacunas contra esa enfermedad, y acordó remitir el estudio de esta cuestión al Comité de Expertos en Fiebre Amarilla. Resolvió asimismo señalar a la atención de la Organización Mundial de la Salud la urgencia del problema y recomendar que se adopten, lo antes posible, las medidas oportunas.

¹ Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/304

² *Org. mund. Salud: Ser. Inform. técn.*, 1955, 96, 12; Statens Seruminstitut, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/301

³ Documento de trabajo inédito WHO/Typhoid Vaccination/1

⁴ Institut Pasteur, París, documento de trabajo inédito WHO/BS/332

FARMACOLOGIA

ANTIBIOTICOS

14. Eritromicina

El Comité tomó nota de que el National Institute for Medical Research de Londres, ha obtenido material para preparar el patrón internacional propuesto para la eritromicina y de que se está estudiando, en colaboración, la aceptabilidad de ese material.¹

15. Patrón internacional de oxitetraciclina

El Comité tomó nota de que se ha establecido el patrón internacional de la oxitetraciclina, con arreglo a la autorización concedida en su octava reunión.² La unidad internacional se define como la actividad de 0,00111 mg del patrón internacional. El patrón internacional contiene, pues, 900 unidades por miligramo. En la práctica, una unidad internacional puede considerarse equivalente a 1 microgramo de oxitetraciclina básica pura. El Comité aprobó un nuevo memorándum ³ que se remitirá con los envíos de ese patrón.

16. Bencilpenicilina procaína en solución oleosa con monostearato de aluminio (PAM)

El Comité tomó nota de un informe ⁴ presentado por el National Institute for Medical Research de Londres, en el que se da cuenta de un método de ensayo ideado para medir con precisión pequeñas cantidades de penicilina, pero que presenta dificultades para la determinación de la penicilina que hay en el suero por las acciones recíprocas que se desarrollan entre éste y el antibiótico. El Comité pidió al National Institute for Medical Research de Londres que continuase las investigaciones emprendidas sobre el particular, recomendando que se investigara también la posibilidad de emplear animales de laboratorio, en vez de seres humanos, para determinar el grado de persistencia de la penicilina en la sangre

¹ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/322

² *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1955, 96, 13

³ Humphrey, J. H. et al. (1955) *Bull. Org. mond. Santé ; Bull. Wld Hlth Org.*, 13, 903 (este texto sustituye al documento de trabajo inédito WHO/BS/285)

⁴ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/324

después de la inyección de PAM, utilizando a tal fin, si fuere necesario, una preparación de referencia.

17. Patrón internacional de polimixina B

El Comité tomó nota de un informe¹ acerca de la investigación conjunta² llevada a cabo sobre el patrón vigente en Inglaterra para la polimixina B, parte del cual ha sido ofrecida como patrón internacional. El Comité estimó que la sustancia en cuestión reúne las condiciones necesarias y la estableció, en consecuencia, como patrón internacional de polimixina B. La unidad internacional se define como la actividad contenida en 0,000127 mg del patrón internacional.

18. Estreptomicina

El Comité quedó enterado de la necesidad de renovar las existencias del patrón internacional de estreptomicina³ y pidió al National Institute for Medical Research de Londres que procediera a la continuación y caracterización de un lote que pueda servir para reemplazar el mencionado patrón.

19. Tetraciclina

El Comité tomó nota de que, en respuesta a su petición, el National Institute for Medical Research de Londres está obteniendo una sustancia que, tan pronto como se reciba, será sometida a un estudio conjunto para determinar su aceptabilidad como patrón internacional de tetraciclina.⁴

HORMONAS DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

20. Segundo patrón internacional de córticotropina (hormona adrenocorticotropa)

El Comité tomó nota de que, con arreglo a la autorización concedida en su octava reunión,⁵ se ha establecido el segundo patrón internacional

¹ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/326

² Participantes : Chattwood, J. G., Distillers Co. Ltd (Inglaterra); Grove, D. C., Food and Drug Administration (Estados Unidos de América); Humphrey, J. H. & Lightbown, J. W., National Institute for Medical Research (Reino Unido); Stewart, G. A., Burroughs Wellcome & Co. (Inglaterra)

³ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/314

⁴ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/323

⁵ *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1955, **96**, 14

de córticotropina y se ha definido la unidad internacional como la actividad contenida en 0,88 mg del patrón internacional.¹ El Comité aprobó un informe² que se enviará como memorándum con lotes de ese patrón.

21. Patrón internacional de hormona del crecimiento

El Comité tomó nota de un informe³ acerca del estudio realizado sobre el patrón internacional propuesto para la hormona del crecimiento y estableció ese material como patrón internacional para dicha hormona. Como quiera que no existe unidad nacional alguna para esta hormona, la única consideración que ha de tenerse en cuenta para definir la magnitud de la unidad internacional es la comodidad de su empleo, tanto en los trabajos clínicos como en los de laboratorio. Previo acuerdo con los participantes en el estudio conjunto del patrón propuesto,⁴ la unidad internacional quedó, en consecuencia, definida como la actividad que contiene 1 mg del patrón internacional.

22. Prolactina

El Comité tomó nota de que se han encontrado, desde su última reunión, otras dos fuentes posibles de material apropiado para renovar el patrón internacional de prolactina.⁵ El Comité pidió al National Institute for Medical Research de Londres que examinase el material procedente de una o de ambas fuentes, con objeto de constituir existencias en cantidad suficiente para la adecuada renovación del patrón internacional.

¹ Participantes en el estudio comparativo : Bond, G., The Upjohn Company (EE. UU. de América); Brown, R. A. & Pascoe, M. R., Parke, Davis & Co. (EE. UU. de América); Chapman, R. N. & Dekanski, J. B., The Organon Laboratories (Inglaterra); Curtis, J., Food and Drug Administration (EE. UU. de América); Hamburger, C. & Thing, E., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Hier, S. W., The Wilson Laboratories (EE. UU. de América); Jones, J. I. M. & Lock, J. A., The Crookes Laboratories (Inglaterra); Lens, J., N. V. Organon (Países Bajos); McCall, P. J., The Armour Laboratories (EE. UU. de América); Parrott, D. M. V., National Institute for Medical Research (Reino Unido); Porter, K. C. & Mengoni, A. H., Commonwealth Serum Laboratories (Australia); Varney, R., E. R. Squibb & Sons (EE. UU. de América)

² Mussett, M. V. & Perry, W. L. M. (1956) *Bull. Org. mond. Santé; Bull. Wld Hlth Org.*, **14**, 543

³ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/320

⁴ Participantes : Hamburger, C., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Steelman, S. L., The Armour Laboratories (EE. UU. de América); Young, F. G., Universidad de Cambridge (Inglaterra)

⁵ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/310

23. Tirotropina

El Comité tomó nota de que, con arreglo a la autorización concedida en su octava reunión,¹ se ha definido la unidad internacional de tirotropina como la actividad que contienen 13,5 mg del patrón internacional. El Comité aprobó un informe² que se enviará como memorándum con lotes de ese patrón.

OTRAS HORMONAS

24. Insulina

El Comité tomó nota de los progresos³ realizados por el National Institute for Medical Research de Londres en el establecimiento del cuarto patrón internacional de insulina. Tomó nota asimismo de que la cantidad total de insulina disponible para el nuevo patrón es del orden de 1 kg.

25. Hormona del lóbulo posterior de la hipófisis

El Comité tomó nota de que las existencias del patrón internacional del lóbulo posterior de la hipófisis son muy reducidas.⁴ El Comité estimó que, a pesar de los recientes progresos realizados en la síntesis de los principios activos del lóbulo posterior de la hipófisis, es probable que persista la necesidad de un patrón biológico durante algunos años. Pidió, en consecuencia, al National Institute for Medical Research de Londres que continuase reuniendo material adecuado para renovar el patrón y que tomase disposiciones para emprender una valoración conjunta de su actividad, tanto por lo que respecta a la oxitocina como a la vasopresina, refiriendo los valores obtenidos al patrón vigente.

26. Progesterona

El Comité tomó nota de que las existencias del patrón internacional de progesterona son muy reducidas.⁴ Como esa hormona puede obtenerse

¹ *Org. mund. Salud: Ser. Inform. técn.*, 1955, 96, 15

² Mussett, M. V. & Perry, W. L. M. (1955) *Bull. Org. mond. Santé; Bull. Wld Hlth Org.*, 13, 917

³ Nichols, A. B. & National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/311

⁴ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/314

ya por síntesis en estado puro y puede caracterizarse adecuadamente por métodos químicos y físicos, el Comité decidió no renovar el patrón y pedir, en cambio, al Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional que incluyese una muestra de progesterona en la colección de sustancias químicas de referencia que la OMS ha constituido en Estocolmo.

OTRAS SUSTANCIAS

27. Sulfato de dextrano

El Comité tomó nota de que, en uso de la autorización concedida en su octava reunión,¹ se ha definido la unidad internacional de sulfato de dextrano como la actividad de 0,04 mg de la preparación de autor existente. El Comité quedó enterado de que el National Institute for Medical Research de Londres está obteniendo una sustancia que podría servir de patrón internacional para el sulfato de dextrano cuando se haya llevado a cabo una investigación conjunta en relación con la preparación de autor existente.

28. Heparina

El Comité tomó nota de la necesidad de renovar el patrón internacional de heparina² y pidió al National Institute for Medical Research de Londres que continuase los trabajos de obtención y caracterización de un lote adecuado, con objeto de estudiar la posibilidad de emplearlo para renovar el referido patrón.

29. Patrón internacional de hialuronidasa

El Comité tomó nota de que el National Institute for Medical Research de Londres ha obtenido cierta cantidad de hialuronidasa que reúne las condiciones necesarias para servir de patrón internacional. El material en cuestión ha sido analizado en los Estados Unidos de América para determinar la cantidad equivalente a la «unidad de reducción de la turbiedad» empleada en aquel país. Siguiendo la costumbre establecida, el Comité acordó igualar, en lo posible, la unidad internacional con la de «reducción de la turbiedad», por ser esta última la unidad nacional de

¹ *Org. mund. Salud : Ser. Inform. técn.*, 1955, 96, 16

² National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/314

uso más corriente. Por tanto, el Comité adoptó ese material como patrón internacional de hialuronidasa y definió la unidad internacional como la actividad contenida en 0,1 mg del patrón internacional.¹

30. Pirógenos

El Comité tomó nota de los progresos realizados en el estudio conjunto de las preparaciones pirógenas² y acordó que el National Institute for Medical Research de Londres reuniese un lote suficiente de un pirógeno adecuado, para su caracterización ulterior como preparación internacional de referencia.

31. Tubocurarina

El Comité tomó nota de que las existencias del patrón internacional de tubocurarina son reducidas³ y acordó que no es preciso renovarlas, ya que este material puede adquirirse en la actualidad como sustancia química definida y puede caracterizarse adecuadamente por métodos físicos y químicos. El Comité pidió al Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional que incluyese una muestra de cloruro de tubocurarina en la colección de sustancias químicas de referencia, establecida en Estocolmo y tomó nota de que una muestra de la sustancia, que se conserva en el National Institute for Medical Research de Londres ha sido puesta a disposición de la OMS para esa colección.

CONSIDERACIONES GENERALES

32. Patrones internacionales, patrones nacionales y « condiciones mínimas para las preparaciones »

El Comité examinó la necesidad de facilitar a los usuarios de los patrones internacionales nuevas y más detalladas recomendaciones sobre los métodos que deben emplearse en la preparación y valoración de los patrones nacionales. Acordó que, siempre que sea posible, se incluyan en cada memo-

¹ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/306

² National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/312

³ National Institute for Medical Research, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/314

rándum sobre los patrones internacionales una sección dedicada específicamente a estas cuestiones.

El Comité reconoció que, en muchos países, continúa deseándose vivamente que la OMS formule recomendaciones sobre las condiciones mínimas que deben reunir las sustancias terapéuticas y profilácticas y examinó los posibles métodos de satisfacer esa necesidad. Hizo hincapié en que los términos « patrones biológicos » y « estandarización biológica » se refieren exclusivamente a la institución y empleo de preparaciones *materiales* que sirvan de patrón para las sustancias terapéuticas y profilácticas que requieren un bioensayo y no a la exposición de las especificaciones que deban reunir esas sustancias. El Comité, reiterando la decisión adoptada en su séptima reunión, hizo constar que la determinación de esas condiciones mínimas no es asunto de su competencia.¹ Ello no obstante, y teniendo en cuenta que las preparaciones patrón se emplean como términos de referencia para señalar algunas de esas condiciones mínimas, el Comité acordó continuar asesorando sobre el empleo de los patrones biológicos en los ensayos comparativos y decidió puntualizar que muchas de las técnicas necesarias para emplear adecuadamente los patrones internacionales ya se han descrito en publicaciones de la OMS, tales como la Farmacopea Internacional, el *Bulletin* de la Organización Mundial de la Salud, la *Serie de Monografías* y la *Serie de Informes Técnicos*.

¹ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1954, 86, 21 ; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1954, 86, 20