

*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 96

**COMITE DE EXPERTOS  
EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA**

**Octavo Informe**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

PALAIS DES NATIONS

GINEBRA

NOVIEMBRE DE 1955

## COMITE DE EXPERTOS EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA

### Octava Reunión

Ginebra, 18-23 de octubre de 1954

#### Miembros :

\*Dr. E. Dussert, Jefe del Departamento de Control y Laboratorios, Instituto Bacteriológico de Chile, Santiago de Chile

Dr. E. Grasset, Director del Instituto de Higiene ; Profesor de Bacteriología e Higiene de la Universidad de Ginebra, Suiza (*Presidente*)

\*Dr. R. Kobayashi, Director del Instituto Nacional de Sanidad, Tokio, Japón

Dr. O. Maaløe, Jefe del Departamento de Normas Biológicas, Statens Serum-institut, Copenhague, Dinamarca (*Relator*)

Profesor A. A. Miles, Director, Lister Institute of Preventive Medicine, Londres, Inglaterra

Dr. C. A. Morrell, Director, Food and Drug Divisions, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá

Profesor A. B. Nichols, Secretary, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

Dr. W. L. M. Perry, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Inglaterra (*Vice-presidente*)

Profesor R. Prigge, Director, Paul-Ehrlich-Institut, Staatliche Anstalt für experimentelle Therapie, Francoforte del Meno, Alemania

Profesor J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, París, Francia

Dr. P. M. Wagle, Director, Haffkine Institute, Bombay, India

Dr. W. G. Workman, Chief, Biologics Control Laboratory, National Microbiological Institute, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md., Estados Unidos de América

#### Representante de la FAO :

Dr. A. W. Stableforth, Consultor Veterinario, Departamento de Zootecnia, División de Agricultura, FAO

#### 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

Este informe se presentó originalmente en forma de documento multicopiado WHO/BS/299, el 15 de noviembre de 1954.

\* No pudo asistir a la reunión.

## SUMARIO

INMUNOLOGÍA		Páginas
1. Sueros para la determinación de los grupos sanguíneos . . . . .		5
2. Preparaciones internacionales de referencia de las vacunas anticoléricas, antígenos y sueros para el diagnóstico del cólera . . . . .		6
3. Preparaciones internacionales de referencia de los sueros anti- <i>Clostridium welchii</i> (perfringens) . . . . .		6
4. Anatoxina diftérica, y toxina diftérica para la reacción de Schick . . . . .		7
5. Vacunas contra la gripe y reactivos para su diagnóstico . . . . .		8
6. Preparación internacional de referencia para la opacidad . . . . .		9
7. Vacuna y suero contra la tos ferina . . . . .		9
8. Vacunas contra la poliomiелitis . . . . .		9
9. Patrón internacional de suero anti-fiebre Q . . . . .		10
10. Suero y vacuna antirrábicos . . . . .		10
11. Patrón internacional de suero anti-N contra la erisipela porcina . . . . .		11
12. Reactivos y sueros para el diagnóstico de la sífilis . . . . .		11
13. Patrón internacional del derivado proteínico purificado de tuberculina aviar . . . . .		12
14. Sueros y vacunas antitífoidicos y antiparatífoidicos . . . . .		12

## FARMACOLOGÍA

### Antibióticos

15. Oxitetraciclina . . . . .	13
16. Nuevos antibióticos (carbomicina, eritromicina, neomicina, polimixina B, tetraciclina, viomicina) . . . . .	13
17. Bencilpenicilina procaínada en aceite con monoestearato de aluminio (PAM) . . . . .	14

### Hormonas (y protamina)

18. Hormonas de la hipófisis anterior (hormona adrenocorticotropa, prolactina, tirotropina) . . . . .	14
19. Insulina . . . . .	15
20. Preparación internacional de referencia de protamina . . . . .	15

### Sustancias diversas

21. Sulfato de dextrano . . . . .	16
22. Hialuronidasa . . . . .	16
23. Helecho macho . . . . .	16
24. Preparaciones internacionales de referencia de tripanocidas a base de melaminilo . . . . .	17
25. Ouabaína . . . . .	17
26. Pirógenos . . . . .	17
27. Vitamina A . . . . .	18

CUESTIONES GENERALES

Páginas

28. Preparaciones de autor . . . . .	18
29. Estabilidad de los patrones internacionales . . . . .	18
30. Métodos de ensayo biológico para la <i>Pharmacopoea Internationalis</i> . . . . .	18
31. Centros internacionales de las shigellas . . . . .	19

ANEXO

Notas sobre las preparaciones de autor . . . . .	19
--	----

## COMITE DE EXPERTOS EN ESTANDARIZACION BIOLOGICA

### Octavo Informe \*

La octava reunión del Comité de Expertos en Estandarización Biológica se celebró en Ginebra, del 18 al 23 de octubre de 1954.

El Director General Adjunto de la Organización Mundial de la Salud dió la bienvenida a los miembros así como las gracias por los trabajos preparatorios ya realizados y por hallarse dispuestos a seguir laborando para lograr el éxito de la reunión. También expresó su agradecimiento por la continua y valiosa colaboración de la FAO en aquellos aspectos de los trabajos del Comité que interesan conjuntamente a los veterinarios y a los médicos.

### INMUNOLOGIA

#### 1. Sueros para la determinación de los grupos sanguíneos

##### 1.1 Suero para la determinación del grupo sanguíneo anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D)

El patrón internacional de suero, propuesto para la determinación del grupo sanguíneo anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D), se preparó para lograr la caracterización de los sueros que han de servir en la práctica corriente para determinar el grupo sanguíneo citado, mediante aglutinación en suero fisiológico. En vista de las dificultades experimentadas por los investigadores para obtener dichos sueros y de la relativa facilidad con que, en cambio, pueden obtenerse sueros anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D) para aglutinación en presencia de albúmina, el Comité autorizó al Statens Seruminstitut de Copenhague para que, de común acuerdo con el Laboratorio Internacional de Referencia de Grupos Sanguíneos, de Londres, determinase la posibilidad de

---

\* En el curso de su 15ª reunión, el Consejo Ejecutivo adoptó la siguiente resolución :  
El Consejo Ejecutivo

1. TOMA NOTA del octavo 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 EB15.R4, *Act. of. Org. mund. Salud*, 1955, 60, 2)

preparar un patrón de suero anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D) que pueda emplearse con albúmina o con otras sustancias activadoras.

1.2 *Sueros para la determinación de los grupos sanguíneos anti-Rh' (anti-C) y anti-Rh'' (anti-E)*

El Comité tomó nota de que los pocos lotes de sueros para la determinación de grupos sanguíneos anti-Rh' (anti-C) y anti-Rh'' (anti-E), enviados al Laboratorio Internacional de Referencia de Grupos Sanguíneos, de Londres, como patrones internacionales de estos dos sueros, eran insuficientes para hacer preparaciones-patrón. Como la determinación de dichos patrones requiere naturalmente algún tiempo, el Comité estimó conveniente indicar otro método de caracterizar los sueros anti-Rh' (anti-C) y anti-Rh'' (anti-E), mediante el cual los laboratorios interesados podrían obtener sangre de sujetos del tipo adecuado fácilmente asequibles, cuyos glóbulos rojos serían identificados por el Laboratorio Internacional de Referencia de Grupos Sanguíneos, y que utilizarían como antígenos-patrón para la titulación de los sueros empleados en la práctica diaria a fin de determinar los grupos sanguíneos anti-Rh' (anti-C) y anti-Rh'' (anti-E).

**2. Preparaciones internacionales de referencia de las vacunas anticoléricas, antígenos y sueros para el diagnóstico del cólera**

El Comité pidió al Dr. P. M. Wagle, del Haffkine Institute, de Bombay, que, en colaboración con el Dr. M. L. Ahuja, del Central Research Institute, de Kasauli (India), y en consulta con el Statens Seruminstitut de Copenhague, iniciara los nuevos estudios comparativos sobre las preparaciones internacionales de referencia de las vacunas anticoléricas.<sup>1</sup>

El Comité aprobó la publicación de una memoria sobre las preparaciones, sus propiedades y la forma en que pueden emplearse.<sup>2</sup>

**3. Preparaciones internacionales de referencia de los sueros anti-Clostridium welchii (perfringens)**

El Comité tomó nota de que el Laboratorio de Veterinaria de Weybridge (Surrey, Inglaterra) había obtenido un lote de suero correspondiente a cada uno de los nuevos patrones internacionales propuestos para los

<sup>1</sup> Véase *Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn.; Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1954, 86, 7.

<sup>2</sup> Maaløe, O., documento de trabajo inédito WHO/BS/255

sueros anti-*Clostridium welchii*, tipos B y D, y de que había llevado a cabo un estudio comparativo<sup>1</sup> para determinar si esos lotes serían adecuados como patrones internacionales.<sup>2</sup> El Comité adoptó estas sustancias como preparaciones internacionales de referencia de los sueros anti-*Clostridium welchii*, tipos B y D. Decidió, por otra parte, que 0,0137 mg de la preparación del tipo B representan una unidad provisional de actividad de suero antitóxico beta y que 0,0657 mg de la preparación del tipo D representan una unidad provisional de actividad de suero antitóxico épsilon. Mientras no se disponga de mayor información sobre las propiedades de dichos sueros, se espera que éstas se utilicen para la titulación de sueros terapéuticos y no para la identificación de tipos de *Cl. welchii*.

El Comité hizo constar que el actual patrón internacional de suero antigangrena gaseosa (*perfringens*) es de hecho un suero anti-*Cl. welchii* tipo A, y recomienda que se estudie simultáneamente con las preparaciones internacionales de referencia, con objeto de asignar unidades de actividad a las tres preparaciones de sueros antitóxicos correspondientes a los componentes tóxicos conocidos de *Cl. welchii*. El Comité autorizó al Laboratorio de Veterinaria de Weybridge y al Statens Seruminstitut de Copenhague a emprender este examen comparativo.

#### 4. Anatoxina diftérica, y toxina diftérica para la reacción de Schick

##### 4.1 Anatoxina diftérica adsorbida

El Comité tomó nota de que el lote de anatoxina diftérica en adsorción en hidróxido de aluminio, preparada por el Instituto Paul-Ehrlich, de Francoforte del Meno, se había enviado al Statens Seruminstitut de Copenhague y autorizó a dicho instituto a implantar esta preparación como patrón internacional, a reserva de la aprobación de los participantes en un estudio comparativo sobre su potencia y su termostabilidad.

El Comité confirmó, además, la necesidad de establecer un patrón internacional de este tipo, según se desprende de un informe sobre la titulación de gran número de preparaciones de anatoxina diftérica.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Participantes: Maaløe, O., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Mason, J. H., South African Institute for Medical Research (Unión Sudafricana); Morgan, F. G., Commonwealth Serum Laboratories (Australia); Prigge, R., Instituto Paul-Ehrlich (Alemania); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Inglaterra y País de Gales); Wellcome Research Laboratories (Inglaterra)

<sup>2</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/281; Stableforth, A. W., documento de trabajo inédito WHO/BS/283

<sup>3</sup> Greenberg, L. (1955) *Bull. Org. mond. Santé; Bull. Wld Hlth Org.*, 12, 751

#### 4.2 Patrón internacional de toxina diftérica para la reacción de Schick

El Comité examinó informes<sup>1</sup> sobre estudios comparativos<sup>2</sup> de una preparación desecada de toxina diftérica y la adoptó como patrón internacional de toxina diftérica para la reacción de Schick. El Comité asignó a dicho patrón una concentración tal que 900 unidades internacionales constituyen el contenido de una ampolla de la preparación tipo actual.

El Comité convino en que no era necesario establecer patrones internacionales para las soluciones-testigo de la reacción de Schick.

### 5. Vacunas contra la gripe y reactivos para su diagnóstico

#### 5.1 Vacunas contra la gripe

El Comité examinó las posibilidades que hay de implantar una preparación estable de referencia para la vacuna contra la gripe, pero destacó las dificultades técnicas con que se tropieza y que en la actualidad parecen insuperables.<sup>3, 4</sup>

El Comité recomendó, sin embargo, que, en todo ensayo práctico que en lo futuro se haga de las vacunas contra la gripe, no dejen de realizarse simultáneamente en el laboratorio titulaciones de las vacunas utilizadas.

#### 5.2 Reactivos para el diagnóstico de la gripe

El Comité examinó la cuestión planteada por el Comité de Expertos en Influenza, sobre la conveniencia de establecer reactivos-patrón para la diferenciación de tipos de virus de gripe,<sup>5</sup> e indicó que el Comité de Expertos en Influenza podría confirmar si utilizando solamente sueros de referencia es posible conseguir con suficiente exactitud la determinación de tipos. De ser así, el Comité se complacerá en prestar toda la ayuda posible para establecer y distribuir sueros diagnósticos de referencia destinados a determinar los tipos de virus de gripe.

<sup>1</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/274; Prigge, R., documento de trabajo inédito WHO/BS/275 y Add.1 y 2

<sup>2</sup> Participantes: Barr, M., Wellcome Research Laboratories (Inglaterra); Greenberg, L., Biologics Control Laboratories (Canadá); Prigge, R., Instituto Paul-Ehrlich (Alemania); Rostock, O. y Schiebel, I., Statens Seruminstitut (Dinamarca)

<sup>3</sup> National Institute for Medical Research, Centro Mundial de la Gripe y Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/258

<sup>4</sup> Documento de trabajo inédito WHO/Influenza/18

<sup>5</sup> *Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn.*, 1953, **64**, 11; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1953, **64**, 10; Payne, A. M.-M., documento de trabajo inédito WHO/BS/290

## 6. Preparación internacional de referencia para la opacidad

El Comité adoptó un informe<sup>1</sup> sobre la preparación internacional de referencia para la opacidad, que habrá de acompañar, como nota explicativa, a los envíos de esta preparación.

## 7. Vacuna y suero contra la tos ferina

### 7.1 Vacuna contra la tos ferina

El Comité tomó nota de que el National Institute for Medical Research, de Londres, había obtenido y desecado una fracción de una de las vacunas que se espera utilizar en los ensayos prácticos que se realizan actualmente en Inglaterra. Si se comprueba que tiene valor inmunizante, esta vacuna, compuesta por elementos de comprobada eficacia en el hombre,<sup>2</sup> podría servir como preparación internacional de referencia.

El Statens Seruminstitut de Copenhague está llevando a cabo ensayos de carácter colectivo a base de comparar los resultados obtenidos mediante este material con los patrones de los Estados Unidos de América y del Reino Unido.<sup>3</sup>

### 7.2 Suero aglutinante contra la tos ferina

El Comité reconoció que sería conveniente establecer una preparación de referencia para la caracterización de las suspensiones aglutinantes de *Haemophilus pertussis*. En consecuencia, pidió al Statens Seruminstitut de Copenhague que continuase el examen comparativo del suero suministrado por el Institut Pasteur de París, con objeto de determinar si sería apropiado para utilizarlo como preparación internacional de referencia.<sup>3</sup>

## 8. Vacunas contra la poliomiélitis

Después de examinar la información disponible, el Comité decidió que era necesario esperar otros resultados en esta esfera antes de implantar preparaciones internacionales de referencia de las vacunas contra la poliomiélitis.<sup>4</sup> El Comité estimó, sin embargo, que sería conveniente, para la

<sup>1</sup> Maaløe, O. (1955) *Bull. Org. mond. Santé; Bull. Wld Hlth Org.*, **12**, 769

<sup>2</sup> Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/259

<sup>3</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/282

<sup>4</sup> Dick, G. W. A. & Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/260

caracterización de los sueros y de las vacunas, establecer preparaciones internacionales de referencia de sueros neutralizantes específicos contra los tres tipos de virus de la poliomielitis, y convino en que se investigase dicha posibilidad.

### 9. Patrón internacional de suero anti-fiebre Q

El Comité, fundándose en los resultados del ensayo comparativo,<sup>1, 2</sup> asignó al patrón internacional de suero anti-fiebre Q una concentración tal que 0,1017 mg de dicho patrón corresponden a una unidad internacional.

## 10. Suero y vacuna antirrábicos

### 10.1 Suero antirrábico

El Comité tomó nota de los adelantos obtenidos en el estudio comparativo del patrón internacional propuesto de suero antirrábico, así como de las pruebas realizadas para determinar su especificidad y termostabilidad.<sup>3</sup> El Comité, conforme a su norma habitual de elegir hasta donde sea posible como unidad internacional una unidad ya aceptada y en uso corriente, recomendó que la unidad de actividad del patrón internacional correspondiera a la unidad del suero antirrábico patrón de los Estados Unidos de América.

### 10.2 Vacuna antirrábica

El Comité tomó nota de que los National Institutes of Health, de Bethesda, Md. (Estados Unidos de América), habían ofrecido cierta cantidad de este producto y pidió a la OMS que sometiese este lote a estudios

---

<sup>1</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/276 y Add. 1; Laboratorio de Veterinaria, Weybridge, documento de trabajo inédito WHO/BS/296

<sup>2</sup> Participantes: Cox, H. R., Lederle Laboratories (Estados Unidos de América); Grasset, E., Universidad de Ginebra (Suiza); Lackman, D., Rocky Mountain Laboratory (Estados Unidos de América); Lennette, E. H., California State Viral and Rickettsial Disease Laboratory (Estados Unidos de América); Slavin, G., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Inglaterra y País de Gales); Stoker, M. G. P., Universidad de Cambridge (Inglaterra)

<sup>3</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/277 y Add. 1; Kaplan, M. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/294; Laboratorio de Veterinaria, Weybridge, documento de trabajo inédito WHO/BS/295

comparativos para determinar si se podía adoptar como patrón de vacuna antirrábica.

### 11. Patrón internacional de suero anti-N contra la erisipela porcina

El Comité adoptó como patrón internacional del suero anti-N contra la erisipela porcina (mal rojo) el lote de suero suministrado por el Instituto Paul-Ehrlich, de Francoforte del Meno.<sup>1, 2</sup>

El Comité, después de examinar los adelantos obtenidos al comparar la actividad protectora del patrón internacional con la del patrón nacional existente en Alemania, convino en que era necesario efectuar más estudios para determinar una concentración que permita equiparar la unidad internacional con la unidad nacional alemana.<sup>3</sup> Se autorizó al Laboratorio de Veterinaria de Weybridge y al Instituto Paul-Ehrlich, de Francoforte del Meno, a que continuasen sus estudios comparativos.

### 12. Reactivos y sueros para el diagnóstico de la sífilis

#### 12.1 *Cardiolipina y lecitinas*

El Comité tomó nota de que se ha demostrado que las preparaciones internacionales de referencia de la cardiolipina y de las lecitinas poseen un grado suficiente de termostabilidad.<sup>4</sup>

El Comité, teniendo en cuenta que se están agotando las existencias de dichas preparaciones, autorizó al Statens Seruminstitut de Copenhague para que obtenga lotes importantes que las reemplacen.

#### 12.2 *Sueros de sífilíticos*

El Comité tomó nota de los informes sobre el estado de los trabajos emprendidos por el Laboratorio Serológico Internacional de Referencia

---

<sup>1</sup> Laboratorio de Veterinaria, Departamento de Normas, Weybridge, documento de trabajo inédito WHO/BS/297

<sup>2</sup> Participantes: Prigge, R., Instituto Paul-Ehrlich (Alemania); Schoening, H. W., Animal Disease and Parasite Research Branch, Agricultural Research Service (Estados Unidos de América); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Inglaterra y País de Gales); van Waveren, G. M., Instituto Nacional de Serología (Países Bajos)

<sup>3</sup> Véase *Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn.; Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1954, **86**, 11.

<sup>4</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/278 y Add. 1

de la OMS, en Copenhague, para investigar la posibilidad de emplear como preparaciones internacionales de referencia mezclas de sueros de sifilíticos con reacción positiva.<sup>1</sup>

### 13. Patrón internacional del derivado proteínico purificado de tuberculina aviar

El Comité tomó nota de los resultados de estudios comparativos<sup>2</sup> llevados a cabo con tuberculina aviar purificada, preparada por el Laboratorio de Veterinaria de Weybridge, y adoptó dicha sustancia como patrón internacional para el derivado proteínico purificado de tuberculina aviar.<sup>3</sup> El Comité le atribuyó una concentración tal que la unidad internacional corresponde a 0,0000726 mg del patrón internacional.

### 14. Sueros y vacunas antitífoidicos y antiparatífoidicos

#### 14.1 *Sueros aglutinantes antitífoidicos y antiparatífoidicos*

El Comité tomó nota de que proseguía el estudio comparativo sobre sueros aglutinantes antitífoidicos y antiparatífoidicos preparados por el Central Public Health Laboratory, de Londres.<sup>4</sup>

#### 14.2 *Vacuna antitífoidica*

El Comité ha estimado que los ensayos de aplicación práctica que se están realizando actualmente en Yugoslavia con vacunas antitífoidicas atenuadas con alcohol y fenol ofrecen una ocasión excepcional de obtener preparaciones internacionales de referencia cuya eficacia está demostrada en el hombre.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Documento de trabajo inédito WHO/BS/289; OMS, Laboratorio Serológico Internacional de Referencia, y Statens Seruminstitut, Departamento de Estadística, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/289 Rev. 1

<sup>2</sup> Participantes: Maaløe, O., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Mitchell, C. A., Animal Diseases Research Institute (Canadá); Ottosen, H. E., Laboratorio Nacional de Serología Veterinaria (Dinamarca); Simms, B. T., Animal Disease and Parasite Research Branch, Agricultural Research Service (Estados Unidos de América); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Inglaterra y País de Gales)

<sup>3</sup> Laboratorio de Veterinaria, Weybridge, documento de trabajo inédito WHO/BS/293 y Add. 1 y 2

<sup>4</sup> Statens Seruminstitut, Departamento de Normas Biológicas, Copenhague, documento de trabajo inédito WHO/BS/279

<sup>5</sup> Payne, A. M.-M., documento de trabajo inédito WHO/BS/291

El Comité recomendó que la OMS solicitara del Statens Seruminstitut de Copenhague 5 litros de cada vacuna, destinados a realizar investigaciones comparativas detalladas sobre los métodos actuales de laboratorio para la titulación. Si los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio y los trabajos prácticos fuesen satisfactorios, se confía en que podría determinarse una preparación internacional de referencia de vacuna anti-tifóidica con todas las garantías de estabilidad.

## FARMACOLOGIA

### ANTIBIOTICOS

#### 15. Oxitetraciclina

El Comité examinó un informe<sup>1</sup> sobre la sustancia que, a reserva de la aprobación de los participantes en los ensayos comparativos,<sup>2</sup> deberá implantar el National Institute for Medical Research, de Londres, como patrón internacional para la oxitetraciclina, con la asignación de una unidad internacional de actividad. El Comité adoptó el informe para utilizarlo como nota aclaratoria que acompañará a los envíos de este patrón.

#### 16. Nuevos antibióticos<sup>3</sup>

##### 16.1 *Tetraciclina, eritromicina y polimixina B*

El Comité ha pedido al National Institute for Medical Research, de Londres, que obtenga lotes apropiados de tetraciclina y eritromicina para su caracterización detallada, con objeto de adoptar patrones internacionales de dichas sustancias.

El Comité tomó nota de que existe un patrón británico de polimixina B, del cual se le ha ofrecido una cantidad para emplearla como patrón inter-

<sup>1</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/285

<sup>2</sup> Participantes: Gibbard, J., Department of National Health and Welfare (Canadá); Grove, D. C., Food and Drug Administration (Estados Unidos de América); Hedger, F. H., Messrs. Chas. Pfizer & Co., Inc. (Estados Unidos de América); Humphrey, J. H. y Lightbown, J. W., National Institute for Medical Research (Gran Bretaña); Lund, E., Statens Seruminstitut (Dinamarca)

<sup>3</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/263

nacional; dispuso que el National Institute for Medical Research, de Londres, tomase las medidas necesarias para efectuar un examen comparativo de esta sustancia con el propósito de adoptarla eventualmente como patrón internacional.

#### 16.2 *Otros antibióticos*

El Comité decidió asimismo que no había necesidad de establecer patrones internacionales para la carbomicina, la neomicina y la viomicina.

### 17. **Bencilpenicilina procainada en aceite con monoestearato de aluminio (PAM)**

El Comité examinó las normas relativas a la bencilpenicilina procainada en aceite con monoestearato de aluminio (PAM), expuestas en el cuarto informe del Comité de Expertos en Enfermedades Venéreas y Treponematosis,<sup>1</sup> y rogó al National Institute for Medical Research, de Londres, que estudiase la posibilidad de obtener una preparación internacional de referencia de PAM y que determinase métodos de laboratorio apropiados, incluso pruebas en animales, mejor que en el hombre, a fin de determinar la duración de la penicilinemia.

## HORMONAS (Y PROTAMINA)

### 18. Hormonas de la hipófisis anterior

#### 18.1 *Hormona adrenocorticotropa*

El Comité tomó nota de los resultados preliminares<sup>2</sup> de los ensayos comparativos realizados con el segundo patrón internacional propuesto para la hormona adrenocorticotropa y confirmó la autorización que ya había dado al National Institute for Medical Research, de Londres, para establecer esa sustancia como segundo patrón internacional y para asignarle una unidad de actividad, teniendo en cuenta el conjunto de los resultados obtenidos en el ensayo comparativo, a reserva de la aprobación de los participantes.

<sup>1</sup> Véase *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1953, 63, 60; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1953, 63, 55.

<sup>2</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/262 y Add. 1

### 18.2 *Prolactina*

El Comité tomó nota de que se había ofrecido al National Institute for Medical Research, de Londres, una pequeña cantidad de esta sustancia que acaso fuese apropiada para sustituir al actual patrón internacional de prolactina. A pesar de la escasa cantidad disponible, el Comité rogó al mencionado instituto que efectuara estudios comparativos de la misma.

### 18.3 *Patrón internacional de tiotropina*

El Comité tomó nota del informe <sup>1</sup> sobre los ensayos comparativos del patrón propuesto <sup>2</sup> y estableció esta sustancia como patrón internacional de tiotropina. El Comité autorizó al National Institute for Medical Research, de Londres, para que asignase una unidad de actividad al patrón, fundándose en los resultados obtenidos en el ensayo comparativo, a reserva de la aprobación de los participantes.<sup>3</sup>

## 19. **Insulina**

El Comité tomó nota de que el National Institute for Medical Research, de Londres, había reunido la sustancia necesaria para el cuarto patrón internacional de insulina.<sup>4</sup> El Comité autorizó a dicho instituto para establecer esa sustancia como cuarto patrón internacional de insulina, y para asignarle una unidad de actividad, fundándose en los resultados obtenidos en el estudio comparativo, a reserva de la aprobación de los participantes.

## 20. **Preparación internacional de referencia de protamina**

El Comité estableció como preparación internacional de referencia de protamina el lote que se había sometido a un estudio comparativo.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mussett, M. V. & Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/284; se publicará en el *Bulletin* de la OMS.

<sup>2</sup> Véase *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1954, 86, 19; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1954, 86, 18.

<sup>3</sup> Participantes: Courier, R., Académie des Sciences (Francia); Crooke, A. C., Birmingham United Hospitals (Inglaterra); Gilliland, I. C., London Postgraduate Medical School (Inglaterra); Hamburger, C. y Wichmann, R., Statens Seruminstitut (Dinamarca); Morris, C. J. O. R., London Hospital (Inglaterra); Pugsley, L. I., Department of National Health and Welfare (Canadá); Purves, H. D. y Adams, D. D., Dunedin Medical School (Nueva Zelandia); Rademaker, R., N. V. Organon (Países Bajos); Trikojus, V. M., Universidad de Melbourne (Australia)

<sup>4</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/267

<sup>5</sup> Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/261

**SUSTANCIAS DIVERSAS****21. Sulfato de dextrano**

El Comité examinó un informe sobre los ensayos comparativos llevados a cabo con la actual preparación de autor del sulfato de dextrano. De acuerdo con esos estudios no es exacto expresar la actividad del sulfato de dextrano en unidades internacionales de heparina.<sup>1</sup> El Comité autorizó, por consiguiente, al National Institute for Medical Research, de Londres, para que, de acuerdo con los participantes en los ensayos, asignase a dicha preparación una unidad de actividad y obtuviese la sustancia necesaria para establecer un patrón internacional de sulfato de dextrano. Después de haber efectuado una titulación comparativa, se asignará a este producto una unidad de actividad, expresada en función de la preparación de autor existente.

**22. Hialuronidasa**

El Comité tomó nota de que se disponía de la sustancia apropiada para la implantación de un patrón internacional de hialuronidasa<sup>2</sup> y autorizó al National Institute for Medical Research, de Londres, a proseguir un estudio comparativo y establecer esta sustancia como patrón internacional de hialuronidasa. También autorizó a dicho instituto a definir la unidad internacional como equivalente aproximadamente a la « unidad de reducción de la turbiedad » comúnmente empleada en los Estados Unidos de América, fundándose en los resultados de los estudios comparativos, a reserva de la aprobación de los participantes.

**23. Helecho macho**

El Comité examinó diversos informes<sup>3</sup> sobre estudios de laboratorio realizados en muestras de helecho macho. No se comprobó correlación alguna entre la actividad antihelmíntica y el contenido en filicina. Como no se ha comprobado que haya relación alguna entre los resultados de

<sup>1</sup> Mussett, M. V. & Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/270

<sup>2</sup> Reinert, H., documento de trabajo inédito WHO/BS/271

<sup>3</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, documento de trabajo inédito WHO/BS/272; Tréfouël, J., documento de trabajo inédito WHO/Pharm./Ed.Sec./17

los ensayos de laboratorio y la eficacia terapéutica de la sustancia en el hombre, el Comité decidió que en la actualidad no procedía adoptar otras medidas sobre esta cuestión.

#### 24. Preparaciones internacionales de referencia de tripanocidas a base de melaminilo

El Comité examinó los resultados de los ensayos comparativos realizados con lotes de tres tripanocidas a base de melaminilo.<sup>1, 2</sup> El Comité estableció las preparaciones internacionales de referencia de Mel B y de MSb. Como el Melarsén es una sustancia química definida, se ofrecerá la muestra que conserva el National Institute for Medical Research, de Londres, para que forme parte de la colección de sustancias químicas de referencia que el Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional tiene el propósito de constituir.<sup>3</sup>

#### 25. Ouabaína

El Comité tomó nota de que se han agotado las existencias del patrón internacional de ouabaína, pero decidió que no habrá necesidad de reemplazarlo, puesto que se trata de una sustancia química definida.<sup>4</sup> El Comité también tomó nota de que el National Institute for Medical Research, de Londres, posee cierta cantidad de ouabaína que puede incorporarse a la colección de sustancias químicas de referencia que el Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional tiene el propósito de constituir.<sup>3</sup>

#### 26. Pirógenos

El Comité tomó nota de un informe sobre la marcha de los ensayos comparativos que se están realizando actualmente con dos preparaciones de pirógenos.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> « Melarsén » = *p*-melaminilfenilarsonato disódico ; « Mel B » = melaminil-4-fenilarseno-ditioglicerina ; « MSb » = polímero del *p*-melaminilfenilestibonato sódico

<sup>2</sup> Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/273

<sup>3</sup> OMS, Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional, 12º informe, documento de trabajo inédito WHO/Pharm/266

<sup>4</sup> Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/269

<sup>5</sup> *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1954, **86**, 20 ; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1954, **86**, 19 ; Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/264

### 27. Vitamina A

El Comité tomó nota de que las existencias del patrón internacional de vitamina A (acetato de vitamina A puro) se hallaban agotadas. De acuerdo con la decisión tomada en la sexta reunión del Comité,<sup>1</sup> este patrón no será reemplazado.

## CUESTIONES GENERALES

### 28. Preparaciones de autor

El Comité discutió las posibilidades prácticas que existen para implantar patrones internacionales o preparaciones internacionales de referencia de diversos metabolitos biológicamente activos.<sup>2</sup> El Comité decidió que las preparaciones aludidas, que aún se hallan en la fase de investigación, deben incluirse en la categoría de preparaciones de autor, según se define en el anexo (véase página 19).

### 29. Estabilidad de los patrones internacionales

El Comité tomó nota de diversos informes<sup>3</sup> acerca de la estabilidad de los patrones internacionales y confirmó las conclusiones anteriores de que ciertos sueros-patron son sumamente estables.

### 30. Métodos de ensayo biológico para la Pharmacopoea Internationalis

El Comité, correspondiendo a una petición del Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional,<sup>4</sup> aceptó continuar prestando asesoramiento

---

<sup>1</sup> Véase *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. ; Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1953, 68, 15.

<sup>2</sup> Rocha e Silva, M., documento de trabajo inédito WHO/BS/292; se refiere a las sustancias siguientes: bradiquinina, darmstoff, depresán, hipertensina (angiotensina), kallikreína (padutina), kallidina, prostaglandina, renina, sustancia P, vascularina y vesiglandina.

<sup>3</sup> Jerne, N. K., documento de trabajo inédito WHO/BS/257; Perry, W. L. M., documento de trabajo inédito WHO/BS/265.

<sup>4</sup> OMS, Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional, 13º informe, documento de trabajo inédito WHO/Pharm/282.

sobre los proyectos de métodos de ensayos biológicos para la *Pharmacopoea Internationalis* y aprobarlos oportunamente.

El Comité aceptó examinar y formular observaciones sobre proyectos relativos a una prueba de la actividad terapéutica de la suramina<sup>1</sup> y a un ensayo de pirógenos,<sup>2</sup> presentados por el Comité de Expertos de la Farmacopea Internacional.

### 31. Centros internacionales de las shigellas

En su cuarta reunión, el Comité había recomendado que se establecieran dos centros internacionales de las shigellas.<sup>3</sup> Se tomó nota de que dichos centros se habían establecido el 1º de enero de 1954, uno en el Central Public Health Laboratory, de Londres, y el otro en el Communicable Disease Center, de Atlanta, Ga. (Estados Unidos de América).<sup>4</sup>

---

#### Anexo

#### NOTAS SOBRE LAS PREPARACIONES DE AUTOR

El establecimiento de patrones internacionales tiene por objeto fundamental proporcionar un medio universal de expresar de manera uniforme la actividad de las preparaciones que se utilizan en la terapéutica o en el diagnóstico de las enfermedades del hombre y de los animales y cuyos caracteres no pueden determinarse debidamente por medios químicos o físicos. El Comité de Expertos en Estandarización Biológica reconoce, sin embargo, que se persigne otro objetivo complementario: el de facilitar los trabajos de investigación adoptando una sola sustancia de referencia. De estos trabajos de investigación pueden derivarse, en efecto, aplicaciones clínicas de las sustancias en cuestión.

No obstante, hay un límite para la cantidad de trabajos que puede emprender el Comité de Expertos en Estandarización Biológica al crear nuevos patrones internacionales; es indudable, por consiguiente, que debe concederse prioridad a las sustancias de aplicación clínica reconocida.

---

<sup>1</sup> Documento de trabajo inédito WHO/Pharm/273 Rev. 3 Add. 1

<sup>2</sup> Documento de trabajo inédito BS/8/5

<sup>3</sup> Véase *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1951, 36, 15; *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1951, 36, 14.

<sup>4</sup> Documento de trabajo inédito WHO/BS/280

Dada la mayor urgencia de estos trabajos, puede retardarse considerablemente el establecimiento de patrones internacionales de sustancias que sólo tienen interés para los investigadores, lo cual reduciría considerablemente la utilidad de tales patrones.

Con objeto de resolver esta situación, el Comité de Expertos en Estandarización Biológica creó una categoría de sustancias conocidas con el nombre de « preparaciones de autor ». Los principios que sirven de norma para la determinación de dichas preparaciones pueden resumirse como sigue :

1) Los centros internacionales de estandarización biológica están dispuestos a conservar las preparaciones de autor y distribuir las entre los investigadores interesados de todo el mundo.

2) Esas preparaciones pueden ser ofrecidas espontáneamente por los autores o facilitadas a petición del Comité de Expertos en Estandarización Biológica.

3) En principio, las preparaciones de autor sólo se aceptarán si vienen ya acondicionadas en pequeñas porciones dispuestas para su distribución (en ampollas, por ejemplo) y en cantidad suficiente para que sirvan no sólo para su entrega a los investigadores interesados, sino también para la caracterización de preparaciones de referencia más definitivas, si fuera necesario.

4) El autor deberá suministrar datos que evidencien que la preparación posee un grado suficiente de estabilidad.

5) En términos generales, se recomienda asignar una unidad de actividad a cada preparación de autor. Si el autor hubiera definido ya una unidad de tamaño apropiado, expresada en función de su preparación, esa unidad podría servir de base para la determinación de una unidad internacional.

6) El Comité de Expertos en Estandarización Biológica no puede aceptar la responsabilidad oficial de garantizar la autenticidad o la estabilidad de ninguna preparación de autor ; pero se comprometerá a conservar y distribuir dicha preparación en las mismas condiciones que los patrones internacionales, con objeto de facilitar la labor de los investigadores.

A título de información para los autores que deseen enviar preparaciones, se indica que Hartley<sup>1</sup> ha estudiado algunos de los principios que rigen el establecimiento y la utilización de las preparaciones-patrón. En caso de duda, la OMS estará siempre dispuesta a prestar asesoramiento a las personas que lo deseen.

<sup>1</sup> Hartley, P. (1935) *Pharm. J.*, **2**, 625 ; Hartley, P. (1945) *Bull. Org. Hyg. S.d.N.*, **12**, 79