

# La Sulfanil-carbamida en el líquido céfalo-raquídeo(\*)

(Estudio realizado en 31 pacientes diabéticos tratados con Sulfanil-Carbamida o B255)

DOCTOR MARIO SANCHEZ MEDINA (\*\*)

## I.—Objeto del trabajo

La evidencia de ciertos síntomas neurológicos en pacientes diabéticos sometidos a tratamientos con sulfanil-carbamida, antes de llegar a consulta en la Asociación Colombiana de Diabetes, nos indujo a pensar en la relación existente entre los accidentes nerviosos y la cantidad de la droga dosificable en el L. C. R. Posteriormente, y tratados ya dentro de la Asociación, en el curso de las primeras experiencias se comprobaron tres accidentes del tipo neurológico, durante el tratamiento con Invenol, lo cual nos obligó a someter a un grupo de 31 diabéticos a un control riguroso, tanto en el aspecto clínico como en el químico de la diabetes y a la dosificación de la droga en L. C. R., en forma periódica durante cuatro semanas, para precisar qué relación existiera entre la cantidad de droga presente en el L. C. R. y la intensidad y variedad de los síntomas neurológicos.

## II.—Material empleado

Se tomaron 31 pacientes: 26 mujeres y 5 hombres de edades comprendidas entre treintaiséis y setentaún años, con diagnóstico de diabetes mellitus sin complicaciones serias de orden ocular, vascular o renal y algunos de ellos obesos. La evolución de la diabetes en los 31 pacientes comprendía entre 20 meses, la más antigua, y de 2 meses, la de más reciente aparición; de dichos día-

(\*) Este trabajo fue leído en la Sociedad el 5 de agosto de 1957.

(\*\*) En la confección de las Historias Clínicas de este trabajo colaboró el doctor Julio Hernán García, Patólogo en el Hospital de San Juan de Dios y médico de la Asociación Colombiana de Diabetes.

béticos 18 recibían insulina en cantidades máximas de 80 unidades y mínimas de 10 unidades en las 24 horas (NPH, PZI e IL); los niveles glucémicos, antes de iniciar la experiencia, variaban entre 292 miligramos % a 60 miligramos % en ayunas; se tomaron controles de glucemia semanales, en el curso de las 4 semanas de tratamiento; la glucosuria se determinó diariamente por el método del Clinitest, siendo solamente 2 los pacientes glucosúricos de los 31 que estaban en observación; la determinación de cuerpos cetónicos se hizo semanalmente, así como también el uroanálisis parcial. La intolerancia relativa de la droga se controló reduciendo la cantidad diaria "per os" la cual osciló entre 0.50 cgms y 2 gramos en las 24 horas. El peso corporal de los enfermos se controló tanto al iniciar como al terminar la experiencia y para la dosificación de la droga no se tuvo en cuenta el peso del paciente. A medida que iban apareciendo los signos de intolerancia (digestivos, alérgicos o por cristaluria abundante, etc.).. se iba reduciendo la droga, de 0,50 centigramos a 1 gramo, en las 24 horas, según fuese la intensidad de los signos de toxicidad. En cuanto a la terapia insulinica, de los 18 pacientes que recibían inyectada la hormona, en cantidad de 10 a 80 unidades diarias, se logró suspenderla en 12 de ellos; el grupo de los 13 enfermos restantes, se trató exclusivamente con dietoterapia y sulfanil-carbamida. La dieta a que fueron sometidos se prescribió según la siguiente fórmula sintética, la cual fue igual para todos los enfermos:

Valor calórico.	}	H. de C.: 25% = 260 calorías	$\frac{260}{4}$	=	65 gramos
Total: 1.040 calorías		Proteínas: 25% = 260	$\frac{260}{4}$	=	65
		Grasas: 50% = 520	$\frac{250}{9}$	=	75

En esta forma se suministró a todos los pacientes una misma cantidad (70 gramos) de hidratos de carbono, diariamente, con valores calóricos, plásticos, minerales y vitamínicos, que hacían completo, armónico y adecuado, el régimen prescrito. Las variaciones en el "menu" de cada dieta, no fueron problema alguno, puesto que la dietoterapia estricta y de balance relativo eran llevados por cada enfermo solamente durante 4 semanas. A continuación se pueden ver los detalles de la dietoterapia, así como las características de la fórmula sintética alimentaria de la dieta que se prescribió a los pacientes sometidos a la experiencia.

- a) **Fórmula sintética:** Calorías totales que integran el régimen.

Porcentajes de cada uno de los principios alimenticios.

Calorías parciales de cada principio alimenticio.

Gramos totales de cada uno de los principios alimenticios.

Gramos totales de cada uno de los principios alimenticios (\*):

Carbohidratos:.....	75 gramos.
Proteínas: .....	65 gramos.
Grasas .....	65 gramos.

- b) **Fórmula desarrollada:**

Cantidades totales de cada uno de los principios alimenticios.

Cantidades totales de cada uno de los elementos calóricos y plásticos.

Cantidades totales de cada uno de los minerales

Cantidades totales de cada uno de las vitaminas.

- c) **Análisis bromatológico de la dieta prescrita:**

(\*) Para completar los valores vitamínicos C y D se agregó una cápsula interdiaria de un complejo polivitamínico.

ALIMENTOS	Cantidad gramos	H. de C.	Prot.	Grasas	Calcio	Fósforo	Hierro	Cobre	CiNa
Queso.....	60	—	12	4,8	67	58	0,13	—	100
Carne.....	200	—	20	20	6	372	6,92	—	112
Huevo.....	50	—	6	6	28	109	1,26	—	132
Frutas.....	200	15	2	—	82	48	0,66	0,14	10
Vegetales "A".....	200	10	2	—	76	84	2,20	0,08	156
" " "B".....	75	14	1	—	36	46	0,47	0,16	93
" " "C".....	50	10	1	—	18	36	0,43	0,15	18
Harinas.....	10	7	—	—	—	9	0,04	0,06	4
Arroz.....	15	10	1	—	—	9	0,04	0,06	4
Mantequilla.....	20	—	—	16	3	4	0,03	—	165
Crema leche.....	60	—	—	12	58	57	0,12	—	69
Totales.....		66 grs.	65 grs.	58,8 grs.	373 mmgs.	828 mmgs.	12,30 mmgs.	0,65 mmgs.	863 mmgs.

Valores vitamínicos para las mismas cantidades de alimentos (Tablas nacionales)

ALIMENTOS	Niacina	Tiamina	Ac. Ascórbico	Riboflavina	Vitamina A	Vitamina D
Queso.....	0,06	1	—	66	63	—
Carne.....	10,20	330	—	440	60	—
Huevo.....	0,50	59	—	242	375	20
Frutas.....	0,60	260	12,8	72	820	—
Vegetales "A" ....	1,04	138	19	440	4.900	—
" " "B" ....	0,40	60	7,5	60	280	—
" " "C" ....	1,25	65	5,5	30	20	—
Harinas.....	0,30	4	—	8	—	—
Arroz.....	0,30	—	1,5	8	—	—
Mantequilla.....	—	1	—	—	488	8,6
Crema leche.....	—	—	—	—	—	—
Totales.....	14,59 (mmgs.)	922 (gamas.)	23,2 (mmgs.)	1.366 (mmgs.)	7.014 (Un. In.)	28,6 (Un. In.)

#### IV.—Técnica empleada

1. **De la punción lumbar.**—Posición del enfermo en decúbito lateral con intensa flexión de los muslos sobre el abdomen e hiperflexión raquídea; aguja de raquianestesia y extracción de 2 centímetros cúbicos de líquido céfalo-raquídeo. El enfermo quedó acostado 24 horas después de la punción; con estas precauciones y utilizando agujas nuevas, se presentaron solamente en tres enfermos, cefaleas que duraron un máximo de 96 horas y cedieron a la terapéutica habitual usada en estos casos: hidratación, analgésicos, reposo, etc.

2. **De los controles.**—Se hicieron controles para la dosificación de la sulfanilamida libre en el L. C. R., al final de la primera, de la segunda, de la tercera semanas para algunos de los casos y al final de la cuarta semana al finalizar la cuarta o última semana de experiencia. Las dosificaciones durante las tres primeras semanas según se fue haciendo necesaria la suspensión de la droga, por la presencia de síntomas tóxicos o de trastornos neurológicos serios (cefalea, neuritis, paresias, mioquimias, etc). En cuatro casos se hicieron punciones en dos semanas sucesivas y dos enfermos se puncionaron al finalizar la segunda y la cuarta semanas. Los demás diabéticos, por razones de tolerancia de la droga, a pesar de las manifestaciones neurológicas leves, no requirieron sino una extracción de L. C. R. en el curso de la experiencia.

3. **De la dosificación de la sulfanil-carbamida en L. C. R.** Método de Bratton y Marshall para determinación de sulfanilamida.

a) **Fundamento.**—Este método (1) se basa en la determinación del colorante azoico rojo púrpura formado por la unión de la sulfanilamida diazotizado con el diclorhidrato de N-1-naftil-etilendiamina. Como la diazotización depende de la presencia de un grupo amino libre, el método se puede aplicar a cualquier derivado sulfamídico, en el cual esté libre el grupo amino o pueda estarlo por hidrólisis, la cual no produce cambio alguno en el compuesto.

#### b) Reactivos:

- a) Solución de ácido tricloroacético al 5%;
- b) Solución de nitrato sódico al 0,5%; se conserva en refrigerador durante una semana;

- c) Saponina: 0.5 gramos por litro de agua;
- d) Solución de sulfanato amónico, al 0,5%;
- e) Acido clorhídrico (tetranormal aproximado). Se diluyen 340 c. c. de HCl concentrado (D:1.019) con agua hasta completar 1 litro;
- f) Reactivo colorante al 0,1%. Se diluye 0.1 gramo de clorhidrato de N-clorhidrato de 1 - naftil - etilendiamina, en 100 c. c. de agua;
- g) Solución patrón de sulfanilamida: se colocan 100 gramos de sulfanilcarbamida en un matraz volumétrico de 500 c.c.; se añaden 400 c. c. de agua y se calientan en baño de maría hasta el "enrase" (1 c.c. - 0.2 mmg). Se conserva en refrigerador, sin que se altere durante varios meses.
- h) Soluciones tipo, para la determinación: se toman 3 matraces volumétricos con 100 c. c. de solución de ácido tricloroacético cada uno; en uno de ellos, se añade 1 c. c. exacto, con pipeta, de la solución patrón de "sulfanilcarbamida"; en otro matraz 2,5 c.c. de la misma solución, con la misma técnica y en el tercero, 5 c. c. del mismo patrón. Se añade agua hasta la señal de "enrase" a los 3 matraces y se mezcla el contenido de cada uno. Entonces las concentraciones de sulfanil-carbamida serán de 0,02, 0,05 y 0,10 c.c. respectivamente.

**c) Dosificación propiamente dicha de la sulfanilcarbamida:**

I.—Se colocan en un matraz erlemeyer 30 c. c. de solución de saponina y se añaden 2 c.c. de líquido céfalo-ráquideo. Se deja en reposo 1 minuto.

II.—Se agregan 8 c. c. de ácido tricloroacético; se mezcla y se filtra.

III.—A los 10 c.c. del "filtrado" y a los 10 c.c. de cada uno de los tres patrones preparados para la determinación se añade:

a) 1 c.c. de la solución de nitrato y se mezcla; se deja en reposo 3 minutos.

b) 1 c. c. de la solución de sulfanato y se mezcla; se deja en reposo durante 2 minutos.

c) 1 c. c. del reactivo coloreado y se mezcla; se deja en reposo 10 minutos.

IV.—Se compara la solución en colorímetro con el patrón que más se asemeje.

V.—Cálculo para expresar la cantidad de sulfanilcarbamida por 100 c.c. de líquido céfalo-raquídeo; el resultado se expresa en miligramos.

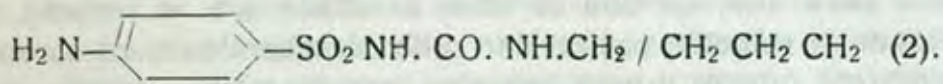
0.4 multiplicado por la lectura del patrón usando el de 0,02 miligramos.

1.0 multiplicado por la lectura del patrón usando 0.05 miligramos.

2.0 multiplicado por la lectura del patrón usando 0,10 miligramos.

#### V.—Absorción de la Sulfanil-carbamida

El Invenol o sulfanil-carbamida es el mismo BZ 55, ensayado desde hace casi cuatro años. Su fórmula química es:



El peso molecular es de 271.35 y la sustancia es un polvo blanco, incoloro, finamente cristalino, de sabor soso insípido, poco soluble en el éter y en cloroformo, soluble en el alcohol y muy soluble en la acetona. En los ácidos diluidos y en las bases (NaOH y KOH) diluidas, se disuelve con mayor facilidad que en el agua (3).

La sulfanil-carbamida, después de su ingestión, se absorbe rápidamente por las vellosidades del intestino (3) en forma casi total y completa y la dosis ideal para obtener concentraciones sanguíneas máximas es, aproximadamente en nuestro concepto, de 1.75 gramos en las 24 horas. Las experiencias hechas en los 31 diabéticos muestran solamente 8 casos de intolerancia gastrointestinal, es decir, náuseas, vómitos, gastritis (accedías, regurgitaciones ácidas y elevación moderada de la curva acidimétrica). Para nosotros, la curva ideal del mantenimiento de concentración permanente en el nivel sanguíneo y, por consiguiente, en los demás líquidos que permiten su solución y fijación es, aproximadamente, de 0,75 centigramos por día.

Los autores alemanes (2) sostienen que del 5 al 15% de sulfanilcarbamida se encuentra en forma acetilada y, como tal, se elimina en un 50% por el riñón. En consecuencia, estos mismos autores (2) afirman que las concentraciones séricas de larga du-



ración se basan en una especie de reabsorción o fijación en el medio interno de la forma no acetilada.

Es de notar que Ferner (4) observó después de la administración oral de dosis altas de sulfanil carbamida (3.5 gramos) en conejos, la aparición de lesiones de las células alfa en forma de alteraciones protoplasmáticas y, en algunos casos, este mismo autor comprobó uno en el cual había destrucción de las células alfa. Mirsky (5), investigando la acción sobre la "insulinasa" que él mismo descubrió, observó que era inhibida, tanto "in vivo" como "in vitro" por la carbutamida.

Beringer y Lindner (6) observaron de qua la sulfanil-carbamida conduce en el conejo, después de su rápida absorción en ayunas, a un aumento del glucógeno hepático.

### VII.—Acción farmacológica de la sulfanil-carbamida

Solamente se hace referencia a las conclusiones de los autores que han experimentado ampliamente con esta droga, ya que el objeto de este trabajo original es, exclusivamente, demostrar la relación que existe entre la dosis ingerida, las manifestaciones neurológicas y la presencia en la sulfanil-carbamida y su concentración en el líquido céfalo-raquídeo.

La acción farmacológica de la sulfanilcarbamida, puede resumirse así:

a) Permite el descenso de la glucemia en ratas, cobayos, gatos y perros pancreatoprivos y diabéticos aloxánicos (7).

b) En el hombre produce descenso de la glucemia si es diabético insular.

c) Dosis de 200 miligramos por kilogramo de peso, administrados en el perro, producen al cabo de 4 a 5 días, como hipoglucémico, con cifras de glucosa en ayunas de 30 miligramos por ciento (7).

d) Dosis de 100 miligramos por kilogramo de peso, administradas por vía oral son soportadas hasta durante seis meses, sin fenómenos tóxicos, en los mencionados animales (7).

e) Dosis superiores a 100 miligramos por día producen síntomas de acumulación, lo cual es fácil de explicar, si se recuerda que 100 miligramos por kilogramo de peso, mantienen su acción durante 72 horas (8) en el perro.

f) Los efectos farmacológicos, están condicionados a la concentración sanguínea y dependen de la absorción a través del tracto gastro-intestinal (9).

g) La sulfanil-carbamida es previamente insoluble en el agua, pero en el intestino, gracias a las bases allí existentes, se forman sales derivadas, que permiten la absorción del medicamento (perros, conejos, cobayos, etc.), cuyo contenido en el intestino de bases o álcalis, es muy bajo, al contrario de lo que ocurre en hombre, en quien las concentraciones de bases alcalinas intestinales son notables (10).

### VIII.—Eliminación de la sulfanil-carbamida

Después de la administración de 2 gramos de B2 55, pudimos comprobar que las concentraciones máximas de la misma se observaban a las 5 horas aproximadamente. La eliminación, según la literatura que trae la droga, se hace lentamente y sus productores (Hoechst), afirman que los valores séricos descienden lentamente durante las 24 horas posteriores a la ingestión. Posteriormente a nuestras experiencias, hemos creído que medio gramo de sulfanil-carbamida, es suficiente para mantener una concentración constante en el L. C. R., en donde se determina a la droga como sulfanilamida libre.

Los productores mencionados afirman que la droga no tiene acción sobre la histología cerebral, cardíaca, renal, pulmonal, genital, suprarrenal, ni hemática.

Sin embargo, nosotros creemos que hay alteración constitutiva del L. C. R. ya que la presencia en éste de sulfanilamida al estado libre y en forma permanente mientras se esté ingiriendo el BZ55, puede alterar fundamentalmente su composición, propiedades y quizás la función biológica del líquido céfalo-raquídeo.

Dorfmüller observa que (11) "en el transcurso de investigaciones minuciosas sobre la degradación y la forma de eliminación definitiva de estas sustancias, se hace en forma de un producto de transformación, farmacológicamente inactivo, a través del riñón, dosificable aparentemente de manera cuantitativa. La inactivación se efectúa por oxidación de la droga a ácido benzoico sustituido, el cual, en oposición al ácido benzoico puro, es eliminado sin bloquear. Esta sustancia puede ser aislada en la orina del paciente".

"Las concentraciones de BZ55 y de ácido carboxílico, se hallan en la sangre o en el filtrado glomerular, en orden de su solubilidad en agua, al correspondiente pH. En la orina, se comprobó la concentración del ácido carboxílico, que como promedio se ha-

lla de 10 a 20 veces por encima de la solubilidad en agua y en algunos casos incluso 80 veces; las soluciones de urea aumentan considerablemente la solubilidad y retardan la precipitación".

### IX.—Resultados finales obtenidos

#### 1. Síntomas nerviosos y de intolerancia presentes:

- a) Cefaleas: 9 casos, 25,8%
- b) Cansancio muscular: 1 caso, 3,00%
- c) Mioquimias: 2 casos=6,44%
- d) Visión borrosa y trastornos en la acomodación: 2 casos=6,44%
- e) Neuritis y calambres: 3 casos=9,66%
- f) Vértigos y mareos: 7 casos=22,54%
- g) Intolerancia digestiva (síntomas varios): 3 casos=9,66%
- h) Hipersomnias, 1 caso=3,22%
- i) Tolerancia total: 5 casos sobre 31 pacientes; 16,10%.

#### 2. Se dividen los pacientes en dos grupos:

a) Los que recibieron sulfanil carbamida en dosis diaria igual durante las 4 semanas (casos números 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 26 y 29) o prácticamente la misma dosis (casos números 15, 18, 25, 27, 28 y 30) que son en total 23 y,

b) Los que recibieron dosis de S. F. C. que varió de una semana a otra (casos números 1, 4, 10, 12, 13, 19, 23 y 31).

Esta división pone de manifiesto que para todos los efectos del trabajo se promediaron las dosis administradas, lo cual es aceptable tan solo para el primer grupo (a); con ello es posible presumir que ante una misma dosis provista de una absorción regular, los niveles de la droga en sangre y en el L. C. R., constantes, son más representativos al hacer un análisis farmacodinámico y eventualmente podrán imputarse estas dosis altas su paso elevado al L. C. R.

3. No hay existencia entre la cantidad de la droga administrada y la cantidad observada en L. C. R., pues si bien la gran mayoría de los casos se encuentran dentro de los límites estadísticamente permisibles ( $2,7\% \pm 0,78$ ) los 4 casos fuera de dichos límites corresponden 2 a mayor paso al L. C. R. y 2 a menor paso al L. C. R. En los dos primeros casos, las dosis administradas fueron de 2.000 miligramos y de 435 miligramos por día, y en los segundos, de 1.500 miligramos como dosis total y 625 miligra.

mos por día. Esto equivale a decir que una dosis alta puede ocasionar niveles altos o bajos; otro tanto puede decirse para una dosis baja.

4. El sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de la misma y la terapéutica anterior a que fueron sometidos los pacientes no parecen tener influencia sobre la experiencia que hemos realizado.

## 2. Relación entre las concentraciones de sulfamilamida libre en el L. C. R. y los síntomas que se presentaron en el curso de la experiencia.

- a) Existe relación entre la cantidad de la droga dosificable en el L. C. R. y la aparición e intensidad de los síntomas anotados.
- b) Cuanto más rápida sea la difusión y constante la permanencia de la droga en el L. C. R., mayor es la intensidad y persistencia de los síntomas observados.
- c) Puede existir alta concentración de la droga en L. C. R. sin que se presente alteración neurológica alguna y sin que haya otros síntomas de intolerancia.
- d) Al cabo de una semana de suspensión de la sulfanil-carbámidamida "per os", la sulfanilamida es aun dosificable en el L. C. R.

En el cuadro siguiente se han agrupado los casos, expresando en orden descendente la cantidad de sulfa dosificable en L. R. C. y relacionándolos con el tiempo de aparición e intensidad de los síntomas que fueron anotados en el curso de la experiencia.

CASOS	Mgms. % de sulfa. LCR	Cefaleas	Cansancio muscular	Mioqui- mias	Visión borrosa	Neuritis Calambres	Vértigos (mareos)	Infox. digestivas	Buena tobraro
6	11.00	-	-	-	-	-	-	-	+
21	4.60	-	-	-	-	-	-	-	+
18	4.10	-	-	-	-	-	-	-	-
20	3.90	+	-	-	-	-	-	-	-
25	3.85	+	-	-	-	-	-	+	-
9	3.82	+	-	-	-	-	-	-	-
4	3.75	-	-	-	-	-	-	-	+
8	3.60	-	+	-	-	-	-	-	-
10	3.20	+	-	-	-	-	-	-	-
24	3.10	-	-	-	-	-	-	-	+
30	3.00	-	-	-	-	-	-	-	-
14	2.50	-	-	-	-	-	-	-	-
26	2.45	-	-	-	-	-	-	-	-
7	2.35	-	-	-	-	+	-	-	-
5	2.24	-	-	-	-	-	-	-	-
22	2.00	-	-	-	-	-	-	-	-
27	2.00	+	-	+	-	-	-	-	+
11	1.80	-	-	-	-	-	-	-	-
19	1.80	+	-	-	-	-	-	+	-
1	1.60	-	-	-	-	-	-	-	-
15	1.60	-	-	-	-	-	-	-	+
12	1.50	+	-	-	-	-	-	-	+
3	1.20	-	-	-	-	-	-	-	+
16	1.00	-	-	-	-	-	-	-	+
17	0.95	-	-	-	-	-	-	-	+
29	0.95	-	-	-	-	-	-	-	+
2	0.84	-	-	-	-	-	-	-	+
28	0.75	+	-	-	-	-	-	-	+
31	0.60	-	-	-	-	-	-	-	-
23	0.50	+	-	-	-	-	-	-	+
13	0.00	-	-	+	-	-	-	-	+

## SUMARIO

Se presenta una experiencia en 31 casos de enfermos diabéticos tratados con B2 55 (sulfanil-carbamida) en los cuales se hace la determinación sistematizada de sulfanilamida en el líquido céfalo-ráquideo. Se comprueba la acción tóxica de esta droga sobre el sistema nervioso, manifiesta por los síntomas neurológicos y por el paso de la sulfanilamida libre en dosis variables en el líquido espinal. Se presentan los cuadros general e individuales comparativos de la relación existente entre la cantidad de droga "per os" y la cantidad de sulfanilamida libre en el L. C. R.

En el trabajo original se presentaron en diapositivos los cuadros comparativos de la relación existente entre la cantidad de sulfanil-carbamida ingerida y la concentración de sulfanilamida libre en el L. C. R. en cada uno de los casos estudiados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bratton and Marshall. J. Biol. Chem. 128: 537, 1939
2. Masye H. Ens. Clínicos y exp. en la diabetes mellitus; 1, 7, 1956
3. Hoechst AG. Invenol, 1, 1956
4. Ferner H. Arzneimittelforschung, 1956. cit. Por Maske H.
5. Mirsky, I. A. Broh -Kahn, R. H. Arch. Biochem. 20, 47, 1956
6. Beringer A. Lindner A.: Wien klin. Wschr. 68, 316, 1956.
7. Scholz J., Bander A. Ens. Clin. Exp. en el trat. per. diab. mellitus; 1, 9, 10, 11, 1956.
8. Bertram F., Benöfeldt, E. Otto H., Dtsch. med. Wschr., 80, 40, 1544, 1955.
9. Bertram F., Über ein wirksames perorales Antidaibetikum, conferencia pronunciada en Bad. Homburg V. D. H. el 5, 10, 1955.
10. Hoeschst AG. Invenol 2, 1956.
11. Dorf Müller Th. Ens. Clin. Exp. en el trat. Per. diab. Mel. 1, 76, 1956.