

Selección de trabajos de Leo Sternbach

–Sternbach, L.H.; Kaiser, S.; Reeder, E. (1960). Quinazoline 3-Oxide Structure of Compounds Previously Described in the Literature as 3.1.4-Benzoxadiazepines. *J Am Chem Soc.*, vol. 82, n^o 2, pp. 475-480.

–Sternbach LH, Reeder E. (1961). Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines (II) The Rearrangement of 6-Chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3-Oxide into the 2-Amino Derivative of 7-Chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-Oxide. *J. Org. Chem.*, vol. 26, pp. 1111-1118.

–Metlesics, W.; Silverman, G.; Sternbach, L. (1963). Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. XII.1 Preparation and Reactions of 2,3-Dihydro-1H-1,4-benzodiazepine 4-Oxides. *Journal*

Leo Henryk Sternbach (1908-2005)

José L. Fresquet Febrer
Universitat de València, España

Versión en pdf de:
<http://www.historiadelamedicina.org/sternbach.html>

Junio, 2022

La Medicina apenas disponía de tratamientos eficaces para las enfermedades mentales a mediados del siglo XX. Se buscaba la acción sedativa de sustancias. Por ejemplo, se utilizaban las sales de bromo, el paraldehído y el hidrato del cloral. En 1903 comenzó a emplearse el ácido dietilbarbitúrico y sus derivados que pronto llenaron los centros de alienados u hospitales psiquiátricos. Sin embargo, los efectos secundarios y las sobredosis obligaron a los laboratorios farmacéuticos a seguir investigando en nuevos fármacos [1].

La década de los años cincuenta del siglo XX fue fundamental en el descubrimiento de nuevos medicamentos de gran eficacia. Se sintetizó la clorpromacina y Henri Laborit la introdujo para antagonizar la sintomatología del shock quirúrgico. Según él, se producía una liberación masiva de neurotransmisores, por lo que se podían utilizar antagonistas de los mismos [2]. En ese momento se descubrió que un antihistamínico, la prometazina, poseía propiedades sedantes y analgésicas. De ahí se pasó a la clorpromacina, que era más potente y menos tóxica. Su gran eficacia sirvió de acicate para la búsqueda de nuevos sedantes [3]. Entre estos el clordiazepóxido, con menos efectos antipsicóticos y más sedantes. De ahí surgieron las benzodiazepinas, que llegaron a convertirse en verdaderas estrellas de ventas. Hay que tener en cuenta además las ideas que surgieron en ese momento en torno a la ansiedad. Uno de los protagonistas de esta historia fue Leo Henryk Sternbach.

Leo Henryk Sternbach nació el 7 de mayo de 1908 en Abbazia, ciudad que ahora forma parte del condado de Primorje-Gorski Kotar en el oeste de Croacia y que en-

of organic chemistry, vol. 28, n° 9, pp.2459-2460.

–Metlésics, W.; Silverman, G.; Sternbach, L.H. (1964). Quinazolinas y 1,4-Benzodiazepinas. XX.1 Formación de 3-fenilindol-2-carboxaldehydos a partir de 4-óxidos de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. *Journal of organic chemistry*, vol. 29, n°6, pp. 1621-1623.

–Metlesics, W.; Sternbach, L.H. (1966). Transannular Reactions in the Dibenzodiazocine Series. *Journal of the American Chemical Society*, vol.88, n°5, pp.1077-1077.

–Metlesics, W.; Anton, T.; Sternbach, L. (1967). Structure of the reaction product of o-benzoyl-benzoic acid with ethylenediamine. *Journal of organic chemistry*, vol. 32, n° 7, pp. 2185-2187.

–Field, G.F.; Sternbach, L. (1968). Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLII. Photochemistry of some N-oxides. *Journal of organic chemistry*, 1968, vol.33, n°12, pp. 4438-4440.

–Field, G. F; Zally, W. J. ; Sternbach, L.H. (1970). Synthesis of .alpha.-dehydrobiotin. *Journal of the American Chemical Society*, vol.92, n°11, pp. 3520-3520.

–Walser, A. ; Silverman, G. ; Fryer, R.I.; Sternbach, L.H. (1971). Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. L. Ring contraction of 4-hydroxy-5-phenyltetrahydro-1,4-benzodiazepines to tetrahydroqui-

tonces pertenecía al Imperio Austrohúngaro. Su padre, Michael Abraham Sternbach, que era polaco, abrió una farmacia y se casó con Piroska Cohn, húngara que pasaba sus vacaciones en la ciudad y que se había formado en un höhere Töchterschule [4].

Fue en su ciudad natal donde Sternbach recibió la primera educación en una escuela germano-parlante y en el establecimiento de su padre se familiarizó con la farmacia. Realizó estudios secundarios en Bielsko-Biala, Polonia. La familia se trasladó en 1923 a Cracovia donde se le adjudicó una concesión farmacéutica. Esternbach estudió después Farmacia y Química en la Universidad Jagellónica de Cracovia, donde obtuvo una maestría en Farmacia en 1929 y el doctorado en Química en 1931. En Cracovia los hijos de farmacéutico tenían preferencia para ingresar en la Facultad de Farmacia [5].

Sternbach permaneció en Cracovia como asistente o ayudante de investigación del profesor Kenntnis Dziewonski hasta 1937. En esta época Dziewonski estaba centrado en la química del acenaftaleno, que le llevaba a penetrar en la química de la quinolina, compuesto orgánico heterocíclico formado por la unión de un núcleo derivado del benceno y otro pirimidínico. Muchos de sus derivados son útiles en diversas aplicaciones. Sternbach se centró, sobre todo, en la química orgánica y la cristalografía. En 1937 recibió una beca de la Fundación Feliks Wislicki en Química coloidal. Con este dinero marchó a Viena para trabajar con Wolfgang Pauli y Sigmund Frankel. Sólo fueron unos meses. Luego fue a Zúrich como asociado del profesor Leopold Ruzicka (1887-1976), premio Nobel de Química en 1939, en el Instituto Federal Suizo de Tecnología. Éste descubrió en 1934 y 1935 que la androsterona y la testosterona podían producirse a partir de un esteroide neutro como el colesterol. Durante este periodo Sternbach tuvo la posibilidad de formarse a fondo y de hacer amistad con científicos algunos de cuales alcanzaron fama internacional [6].

En Zurich Sternbach conoció a Herta Kreuzer, hija de su casera. A pesar de las dificultades se casó con ella, quien perdió la nacionalidad suiza y se convirtió en polaca. Sus padres permanecieron en Cracovia; su padre murió a principios de 1940 y su madre estuvo escondida por amigos durante toda la guerra [7].

En 1940 se incorporó a F. Hoffmann-La Roche Ltd en Basilea, Suiza, como químico investigador sénior. Su primer encargo fue la síntesis técnica de la vitamina riboflavina. Mientras tanto, el antisemitismo había crecido desde la Gran Guerra. Dziewonski y el resto del personal docente de la universidad fueron enviados al campo de concentración de Sachenshausen [8]. Cuando comenzó la Segunda Guerra Mundial Suiza albergaba a más judíos de los que podía. El director de Roche, Emil Christoph Barell, comu-

noxalines. *Journal of organic chemistry*, vol.36, n°9, pp. 1248-1251.

–Sternbach LH. (1972). The Discovery of Librium. *Agents and Actions*, vol. 2, pp. 193-196.

–Sternbach, L.H.; Sancilio, F.D.; Blount, J.F. (1974). Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 64. Comparison of the stereochemistry of diazepam with that of close analogs with marginal biological activity. *Journal of medicinal chemistry*, vol.17, n°3, pp. 374-377.

–Sternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 22, pp. 1-7

–Sternbach, L.H. (1983). The benzodiazepine story. *Journal of psychoactive drugs*, vol. 15, n° 1-2, pp. 15-17.

–Sternbach, L.H. (1994). The Discovery of Librium. 1972. *Agents and action*, vol. 43, n° 3-4, pp. 82-85.

nicó a Sternbach que lo habían contratado con el objetivo de enviarlo a los Estados Unidos y sacarlo así de Europa. El setenta por ciento de los trabajadores fue llamado a filas. Fue una época de grandes migraciones obligadas. No fue el único judío que enviaron a los Estados Unidos [9].

Roche fue fundada en 1896 en Basilea (Suiza). Sus principales negocios fueron los productos farmacéuticos y de diagnóstico. Es el principal proveedor de productos anticancerígenos, en virología y en trasplantes. Emplea a 65.000 personas en 150 países. En Estados Unidos celebró su centenario en 2005. La División Farmacéutica de Roche ofrece una cartera de medicamentos líderes en áreas terapéuticas que incluyen cáncer, VIH/SIDA, hepatitis C, trasplantes, dermatología e *influenza*. La División de Diagnósticos de Roche proporciona una amplia gama de productos y servicios de análisis innovadores a investigadores, médicos, pacientes, hospitales y laboratorios de todo el mundo [10].

En junio de 1941 el matrimonio Sternbach embarcó en Lisboa a bordo del Serpa Pinto rumbo a Jersey City. Por esa época Roche estaba montando un nuevo laboratorio en Nutley. El primer documento que Sternbach elaboró en América trataba de cómo montar un laboratorio. Poco a poco comenzó a investigar y a obtener nuevos productos que se patentaban. Prosiguió con la síntesis de la riboflavina y el estudio de los arsenicales. También logró un método barato para sintetizar la biotina. Fue adquiriendo mayor confianza hasta que en los años sesenta contaba con un equipo de veinte doctores además de químicos jóvenes y personal administrativo. Con él trabajaron también Lowell Randall y Earl Reeder. El primero nació en North Georgetown, Ohio, en 1911 y obtuvo su PhD en Bioquímica en la Universidad de Rochester. Trabajó para Hoffmann La Roche como Director de Investigación Farmacológica. En la Universidad de Pensilvania se estableció una cátedra de Bioquímica en su honor en 1990. Murió en 2005 [11].

En esta época la investigación se basaba un poco en el azar. Las empresas guardaban una especie de biblioteca de productos químicos que probaban contra la enfermedad que se estaban investigando. Si una molécula se mostraba prometedora, entonces se sintetizarían moléculas relacionadas hasta hallar una que guardara un equilibrio entre la respuesta terapéutica, los efectos secundarios no deseados y el coste. El trabajo inicial de Sternbach en Nutley sobre medicamentos contra la ansiedad utilizando este enfoque no tuvo éxito y, tal vez en respuesta a esto, decidió volver a examinar algunos de los muchos productos químicos que había preparado en Cracovia con la esperanza de que alguno pudiera ser el deseado [12].

A mediados de la década de 1950, Sternbach preparó unas cuarenta versiones de su 'hept-1,2,6-oxodiazina'

para pruebas farmacológicas. Continuó incorporando un átomo de cloro en el núcleo aromático porque esta era una característica notable de la clorpromazina y de otras drogas psicotrópicas, e introdujo una función de amina terciaria. Sin obtener resultados Sternbach abandonó el proyecto. Dos años más tarde, en un día de limpieza del laboratorio, hallaron un producto que habían pasado por alto y no había sido remitido para las correspondientes pruebas farmacológicas. Era un derivado amino secundario en vez de terciario. Se lo pasó a Randall [13]. A los pocos días, según cuenta el propio Sternbach:

“se descubrió que este compuesto poseía propiedades farmacológicas muy pronunciadas junto con una toxicidad muy baja. Tenía un espectro particularmente interesante en las pruebas que indicaban actividad depresora del sistema nervioso central. Estas propiedades prometedoras impulsaron la síntesis de muchos compuestos estrechamente relacionados, ninguno de los cuales, sin embargo, fue significativamente superior al primer miembro de la serie”.

El medicamento se probó primero en leones, panteras, leopardos y tigres de los zoológicos de San Diego y Boston. Se describió el efecto como que los domesticaba [14]. En 1958 se ensayó el nuevo medicamento a dosis altas en pacientes mayores asilados algunos de los cuales padecían esquizofrenia. Observaron que no tenía efectos antipsicóticos pero producía sedación, dificultades para hablar y ataxia. Estos resultados no eran mejores que los que se obtenían con los barbitúricos. Sin embargo, el psiquiatra que trabajaba en Galveston, Texas, y otros dos médicos decidieron probar el fármaco a dosis más bajas para enfermos ambulatorios. Se trataba de tres ensayos clínicos comparativos. Hallaron una mejoría de los síntomas asociados con la ansiedad y la tensión, pero sin ataxia, sin los problemas verbales incluso con una sensación de bienestar. El primer artículo fue enviado al *Journal of the American Medical Association* [15].

Los médicos pronto sintieron la necesidad de probar el fármaco y en poco tiempo se disponía de la experiencia con miles de pacientes. Se celebró en Galveston (Texas) un Symposium on New Antidepressants and Other Psychotherapeutic Drugs y se publicó un suplemento de la revista *Diseases of Nervous System* [16]. El producto se introdujo con el nombre de Librium (últimas sílabas de “equilibrio”) en febrero de 1960 [17].

En el primer mes en el mercado recaudó veinte mil dólares. Después su venta se disparó. Los médicos emitían un millón y medio de recetas al mes. Hoy conocemos la influencia que tuvo el marketing y, especialmente, de las ideas de Arthur Sackler, de la dinastía de los que crearon la oxycodona. Se promocionó como un medicamento insuperable en su categoría. Por ejemplo, en la revista *Life*, un mes antes de ponerlo en el mercado, se publicó un re-

portaje en el que se hacía hincapié en el efecto tranquilizador del medicamento aplicado a los animales sin que estos quedaran atontados y rendidos, sino que seguían estando activos. Se sugería, además, que podía tener un importante uso en humanos. Una campaña extraordinaria de discos de vinilo, de folletos y de postales alabando sus usos por parte de algunos médicos se enviaron masivamente a sus colegas. También se insertó publicidad en revista médicas que, en último término, dependían de estos ingresos para poder publicarse. El Librium se anunciaba como la panacea para la “era de la ansiedad” [18].

Este éxito y el enorme flujo de ganancias que le reportó a Roche, estimuló la investigación intensiva sobre la serie de benzodiazepinas. Se trataba de buscar ansiolíticos todavía más eficaces o con alguna característica que les confiriera personalidad propia. Entre otros se encontró el diazepam, que entró en la práctica clínica con el nombre comercial de Valium (de valere = ser fuerte) en 1963. Éste era un compuesto mucho más potente que el clordiazepóxido, con una duración de la acción más breve y con una disociación entre los efectos ansiolíticos y sedantes [19]. En 2004, el *Wall Street Journal* dijo que Sternbach desarrolló 12 medicamentos que tuvieron un total de diez mil millones de dólares en ventas a lo largo de cuatro décadas. Durante años, las ganancias de sus creaciones representaron el cuarenta por ciento de las ventas anuales de medicamentos de los laboratorios Roche [20].

Con el Valium Roche tuvo un problema, ya estaba el Librium. Ambos poseían las mismas indicaciones. Arthur Sackler, desde la Agencia McAdams, decidió diferenciarlos y enfocarlos para dolencias diferentes. El Librium era para la ansiedad y el Valium para la “tensión psíquica”. También podría utilizarse este último como relajante muscular. Pronto no había especialidad en la que el Valium no fuera útil. Pensaron además dirigirse al público femenino; útiles para “mujeres neuróticas, amas de casa agotadas, profesionales estresadas, y menopáusicas con problemas”. Pronto ya no tuvieron competencia. La demanda era tal, que se producían millones de comprimidos al día. En 1968 el Valium superó en ventas al Librium aunque este se mantuvo entre los cinco medicamentos más vendidos. En 1975 se llegó a sesenta millones de recetas de Valium, primer fármaco en alcanzar los cien millones de dólares de recaudación. Roche se convirtió así en la mayor farmacéutica del mundo y una de las empresas más rentables de cualquier sector [21].

Siguieron el Quarzan (bromuro de clidinio), Mogadón o Nitrazepam, Klonopin o clonazepam o el Rohipnol [22]. Tenían diversos usos: tranquilizantes, anticonvulsivos, hipnóticos, anticolinérgicos, etc. El Rohipnol, por ejemplo, se vendió como fármaco inductor del sueño, pero se descubrió que producía amnesia anterógrada. Hoy es

más conocido como la droga de la violación mezclada con alcohol. A la mujer le cuesta mucho recordar lo ocurrido mientras estaba bajo los efectos de la sustancia. Con el tiempo se vio que el resto de benzodicepinas también presentaban problemas. Por ejemplo, el Librium tomado a altas dosis produce una sintomatología parecida a la intoxicación por alcohol, somnolencia, reflejos ralentizados, confusión, bajada de la presión arterial, incluso coma. También potencia el efecto de otros fármacos tomados en combinación. El uso prolongado del Librium provoca tolerancia (ya no se sentirán los efectos completos del medicamento al tomar su dosis prescrita, lo que hace que se aumente). La retirada del Librium es incómoda; los síntomas suelen ser moderados, pero pueden llegar a ser graves en algunos casos. La misma dependencia física se puede obtener con el Valium así como los trastornos ocasionados por sobredosis, combinación con el alcohol y otros medicamentos. Un subcomité de salud del Senado celebró audiencias sobre la adicción a los tranquilizantes en 1979 [23].

Sternbach estaba convencido de que los compuestos que creó mejoraron la vida de las personas y supusieron una contribución importante al éxito de los Laboratorios Roche. Según él, fue feliz en su laboratorio, practicando la ciencia y el arte de la química. Llegó a patentar unos doscientos cincuenta medicamentos.

A pesar del éxito de las benzodicepinas, no se conocía bien su mecanismo de acción. Hoy sabemos que se trata de agentes depresores del sistema nervioso que actúan sobre el sistema límbico. Tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central. Los receptores específicos forman parte del complejo ácido gamma-aminobutírico (GABA). El GABA es un neurotransmisor con acción inhibitoria y sus receptores forman parte de un sistema biridreccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del sistema nervioso central. También se le ha denominado neurotransmisor de la calma y la relajación. Las benzodicepinas potencian esta acción inhibitoria mediada por el GABA. Los receptores de las benzodicepinas se distribuyen por todo el cerebro y médula espinal. También se encuentran en las glándulas adrenales, glándula pineal y riñones.

Sternbach vivió con su esposa, Herta, en Upper Montclair, Nueva Jersey, desde 1943 hasta 2003 en la casa donde criaron a sus dos hijos, Michael, un representante de ventas de Roche, y Daniel, que trabaja como un químico de GlaxoSmithKline en Carolina del Norte. Se mudaron a Chapel Hill, Carolina del Norte, en 2004. Se jubiló en el año 1973, pero siguió trabajando como consultor de la empresa hasta 2003 [24].

Recibió títulos honoríficos de varias universidades como la Universidad Técnica de Viena, del Centenary College

en Hackettstown, New Jersey, y de la Universidad Goethe de Frankfurt, Alemania; de la Sociedad Química Estadounidense, de la Sociedad Farmacéutica Alemana, de los Fabricantes Farmacéuticos de América, etc. Roche y la Universidad de Yale establecieron una "Lecture Leo H. Sternbach" anual, y Roche dedicó una Biblioteca a Leo H. Sternbach en el departamento de Química en Nutley, New Jersey. Le fue otorgado el Chemical Pioneer Award por el American Institute of Chemists.

A sus 96 años, fue homenajeado junto con otros 14 inventores en el Salón de la Fama de la Fundación Nacional de Inventores en el Museo de Akron, en el estado de Ohio (EEUU). Esta organización, formada por diversas instituciones científicas y técnicas, elige cada año a las personas que han ideado con mayor éxito los avances que hacen posible el desarrollo humano, social y económico [25]. También fue nombrado uno de los estadounidenses más influyentes del siglo XX por US News & World Report.

Stern murió en su casa de Carolina del Norte a los 97 años de edad el 28 de septiembre de 2005.

Bibliografía

-125 años de Historia. Roche (sf). Disponible en https://www. Roche.es/es_es/sobre_roche/historia-roche.html, Consultado el 3 de mayo de 2022.

-Baenninger, A. (2004). *Good Chemistry: The Life and Legacy of Valium Inventor Leo Sternbach*. McGraw Hill.

-Ban, T.A. (2006). In memory of three pioneers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 9, pp. 475-477.

-Delgado Cirilo, A.; Minguillón Llombart, C.; Joglart Tamargo, J. (2004). *Introducción a la química farmacéutica*. 2ª ed., Madrid, Díaz de Santos.

-Dziewonski K, Sternbach LH. On the Reaction between Benzoyl Chloride and -Naphthylamine. *Bull. Int. Acad. Pol.* 1933A: 416-431

-Dronsfield AT, Ellis PM. (2006). Chlorpromazine – Unlocking the Asylums: an Early History of the Drug. *Education in Chemistry*, vol. 43, pp. 74-76

-Dronsfield, A.; Ellis, P. (2008). Librium and Valium – anxious times. Royal Society of Chemistry. Disponible en https://edu.rsc.org/feature/librium-and-valium-anxious-times/2020182.article#fn_link_3, Consultado el 3 de mayo de 2022.

-Dronsfield, A.; Ellis, P. (2008). The route of Diazepam. *Proceedings History of Anaesthesia Society*, vol. 39, pp. 36-45.

-Dronsfield AT, Ellis PM. (2008). Librium and Valium –

anxious times. *Education in Chemistry*, vol. 45, pp. 148-51.

–Ferguson, A. (2008). Leo Henryk Sternbach (7th May 1908-28th September 2005). *Proceedings History of Anaesthesia Society*, vol. 39, pp. 29-35

–Keefe, P.R. (2021). *El Imperio del dolor*. Barcelona, Penguin Random House-Grupo Editorial S.A.U.

–Lantigua, I.F. (2005). El creador del Valium recibe su reconocimiento 42 años después. *El Mundo*, 13 de mayo de 2005. Disponible en <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/05/13/medicina/1115995979.html>, Consultado el 2 de mayo de 2022.

–Leo Sternbach, En: Wikipedia English (sf). Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Leo_Sternbach, Consultado el 12 de mayo de 2022.

–Lo, K.J.; Eastwood, I.R.; Eidelman, S. (1967). Cholestatic jaundice associated with chlordiazepoxide hydrochloride (Librium) therapy. Report of a case and review of the literature. *Am J Dig Dis*, vol. 12, nº 1, pp. 845-849.

–López-Muñoz, F.; Álamo, C.; García-García, P. (2011). The Discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *Journal of Anxiety Disorders*, vol. 25, nº 4, pp. 554-562.

–Lowell Orland Randall (2005). Los Angeles Times, 23 de abril de 2005. Disponible en: <https://www.legacy.com/us/obituaries/latimes/name/lowell-randall-obituary?pid=3458897>, Consultado el 3 de mayo de 2022.

–Nuss, P.; Sangr, D. (2007), Ansiolíticos (II). La consolidación de la era ansiolítica: el desarrollo y la introducción clínica de las benzodiazepinas. En: López Muñoz, F.; Álamo, C. (Dirs.). *Historia de la Psicofarmacología*. Vol. 2, Madrid, Panamericana, pp. 807-824.

–Oransky, I. (2005), Leo H. Sternbach, *The Lancet*, vol. 366, p. 1430.

–Padfield, A. (2008). The introduction and use of IV Diazepam in Anaesthesia and Dentistry. *Proceedings History of Anaesthesia Society*, vol. 39, pp. 46-50.

–Pearce, J. (2005). Leo Sternbach, 97, Valium Creator Dies. *The New York Times*, 1 de octubre de 2005.

–Pence, H.E. (2004). Good Chemistry: The Life and Legacy of Valium Inventor Leo Sternbach. *Current Reviews for Academic Libraries*, vol.41, nº8, pp. 1503

–Slater, J. (1966). Suspected dependence on chlordiazepoxide hydrochloride (Librium). *Can Med Assoc J*, vol. 95, nº 9, p. 416.

–Sullivan, P. (2005). Inventor of Valium, Once the Most Often Prescribed Drug, Dies. *The Washington Post*, 1 October 2005.

–Tobin, J. M.; Bird, I. F.; Boyle, D. E. (1960). Preliminary evaluation of Librium (Ro-5- 0690) in the treatment of anxiety reactions. *Diseases of Nervous System*, vol. 21(Suppl. 3), pp.11–19.

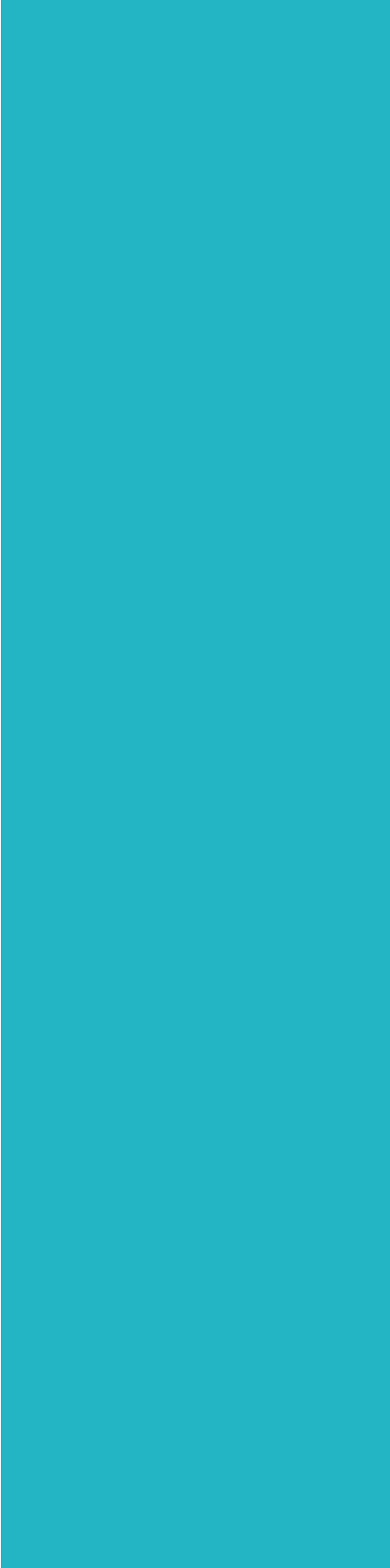
–Tone, A. (2009). *The Age of Anxiety: A History of America's Turbulent Affair with Tranquilizers*. New York, Basic.

–Waissbluth, V. (Ed.) (sf). *Benzodiazepinas: revolución de la calma. Leo Sternbach, el descubridor*. (SI). Europa Press Ltd.

Imagen: CC BY-SA 4.0. Aufnahme im Treppenhaus des alten Chemiegebäudes der ETH Zürich

Notas

- 1]. Nuss, P.; Sangr, D. (2007), p. 807.
- [2]. Ferguson, A. (2008), pp. 36-37.
- [3]. Dronsfield AT, Ellis PM. (2006).
- [4]. Leo Sternbach, En: Wikipedia English; Waissbluth, V. (Ed.) (sf), pp. 3-4; Ferguson, A. (2008), p. 29.
- [5]. Leo Sternbach, En: Wikipedia English; Waissbluth, V. (Ed.) (sf), p. 5; Ferguson, A. (2008), pp. 30-31.
- [6]. Oransky, I. (2005), p. 1430; Waissbluth, V. (Ed.) (sf), pp. 7-8; Ferguson, A. (2008), pp. 30-31.
- [7]. Ferguson, A. (2008), p. 31.
- [8]. Dronsfield, A.; Ellis, P. (2008).
- [9]. Waissbluth, V. (Ed.) (sf), pp. 8-10.
- [10]. 125 años de Historia. Roche.
- [11]. Lowell Orland Randall (2005); Waissbluth, V. (Ed.) (sf)., p. 11; Ferguson, A. (2008), pp. 32-33.
- [12]. Waissbluth, V. (Ed.) (sf).,p. 11-12; López-Muñoz, F.
- [13]. Oransky, I. (2005).
- [14]. López-Muñoz, F.; Álamo, C.; García-García, P. (2011), pp. 556-557.
- [15]. Harris, T. H. (1960). Methaminodiazepoxide. *Journal of the American Medical Association*, vol. 172, pp. 128–129.
- [16]. López-Muñoz, F.; Álamo, C.; García-García, P. (2011), p. 557.
- [17]. Dronsfield, A.; Ellis, P. (2008); Nuss, P.; Sanger, D. (2007), pp. 809-811.
- [18]. Keefe, P.R. (2021), edición digital.
- [19]. Keefe, P.R. (2021), edición digital.
- [20]. Sullivan, P. (2005).
- [21]. Keefe, P.R. (2021), edición digital;

- 
- Waissbluth, V. (Ed.) (sf)., p. 14
[22]. Delgado Cirilo, A.; Minguillón Llombart, C.; Joglart Tamargo, J. (2004), pp. 284-292.
[23]. Sullivan, P. (2005).
[24]. Pearce, J. (2005).
[25]. Leo Sternbach, En: Wikipedia English.