



Selección de trabajos de James Black

Black JW, Fisher EW, Smith AN. (1958). The effects of 5-hydroxytryptamine on gastric secretion in anaesthetised dogs. *J. Physiol.*, vol.141, pp. 22–26

Black, J.W.; Stephenson, J.S. (1962). Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet*, 2, n^o 7251, pp. 311-314.

Black, J.W.; Crowther, A.F.; Shanks, R.G.; Smith, L.H.; Dornhorst, A.C. (1964). A new adrenergic beta-receptor antagonist. *The Lancet*, vol. 1, n^o 7342, pp. 1080-1081.

Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Shanks, R.G. (1965). Comparison of some properties of pro-nethalol and propranolol. *British Journal of Pharmacology*, vol. 25, n^o 3, pp. 577-591.

James Black (1924-2010)

José L. Fresquet Febrer
Universitat de València, España

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

Noviembre, 2020

Sin lugar a dudas, el descubrimiento y la invención de nuevos fármacos ha significado un gran beneficio para la humanidad. Sin embargo, no todo han sido éxitos. En el camino los científicos han encontrado gran cantidad de obstáculos y han llegado a lugares estériles que no han aportado nada tras largas inversiones en recursos económicos, humanos y de tiempo. El caso de James Black es un ejemplo de médico dedicado a la investigación básica que desde la fisiología y la farmacología llegó a crear dos drogas que han rendido grandes servicios a la población: el propranolol y la cimetidina. Aparte, ha aportado también una nueva forma de plantear la investigación en estas disciplinas.

Para Black el investigador tiene que partir de un problema clínico; identificar las sustancias químicas u hormonas que controlan el sistema y, a continuación, debe comenzar en el nivel molecular más básico e ir probando moléculas similares para la actividad *in vitro* [1]. Black cambió el método de trabajo. Lo habitual era sintetizar nuevos fármacos que luego eran probados con el fin de hallarles usos médicos. Él elaboró el fármaco a propósito o con un fin determinado.

Su método de investigación, sus descubrimientos sobre la farmacología adrenérgica y su clarificación de los mecanismos de acción cardíaca son los puntos fuertes de su trabajo [2]. Las conclusiones y el método de investigación de Sir James han seguido influyendo en el trabajo en farmacología clínica y medicina cardiovascular. El desarrollo del propranolol es paralelo al de la mayoría de otros grandes logros de la medicina: el genio de unos pocos se basa en los hallazgos de muchos, y sus descubrimientos influyen en el pensamiento mucho después de que se haya producido el avance.

Black JW, Duncan WA, Durrant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. (1972). Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature*. Vol. 236, pp. 385–390.

Black J.W. et al. (1974). Sulphur–methylene isomerism in development of metiamide, a new histamine H₂-receptor antagonist. *Nature* (Lond.). vol. 248, pp. 65–67.

Black J.W.; Leff P. (1983). Operational models of pharmacological agonism. *Proc. R. Soc. Ser. B*. vol. 220, pp.141–162

Black J.W. (1986). Pharmacology: analysis and exploration. *British Medical Journal*, vol. 293, pp. 252–255.

Black J.W. (1986). Pharmacological resultant – analytical challenge and therapeutic strategy. *Acta Pharmacol. Toxicol.* Vol. 59, p. 123.

Black J.W. (1986). Pharmacology – analysis and exploration. *Br. Med. J.* vol. 293, pp. 252–255

Black J.W. et al. (1986). Analysis of competitive antagonism when this property occurs as part of a pharmacological resultant. *Br. J. Pharmacol.* Vol. 89, pp. 547–555

Black, J.W. (1988) Drugs from emasculated hormones: the principles of syntopic antagonism. Nobel Lecture, December 8, 1988 Prix Nobel.

Black J. (1989). Drugs from emasculated hormones: the

James Black nació en Uddingston, Lanarkshire, Escocia, el 14 de junio de 1924. Su padre era ingeniero de minas. Fue el cuarto de cinco hermanos. Eran bautistas acérrimos, lo que según Black influyó en su vida y en su personalidad. Realizó sus estudios en la Beath High School, Cowdenbeath. Se interesó por la música entre los 12 y 14 años, y en las matemáticas entre los 14 y los 16 [3].

Por influencia de su hermano mayor William que estudiaba medicina, decidió seguir sus pasos. A los quince años obtuvo una beca para estudiar en la Universidad de Saint Andrews persuadido por su profesor de matemáticas el Dr. Waterson, para que se presentara al examen para obtener dicha beca [4]. Según Black, su tribunal estuvo formado por el temible Sir James Irvine, vicerrector, rodeado a ambos lados de dos profesores de edad avanzada. Fue fundamental en su vida ya que sus padres solo podían pagar los estudios de uno de los hermanos. Una de las condiciones de la beca era la residencia en St. Salvador's Hall.

Se matriculó en el University College que después se convirtió en la Universidad de Dundee en 1843. Según cuenta, pudo disfrutar todavía de las clases de D'Arcy Wentworth Thompson, el último de los grandes eruditos victorianos [5].

Obtuvo el grado en 1946. Siguió después vinculado al Departamento de Fisiología con Robert Campbell Garry (1900–1993) como profesor asistente o asociado. En 1944 conoció a Hilary Joan Vaughan (1924–1986) que en 1946 se convirtió en su esposa; ella se graduó en bioquímica aunque después estudió derecho y poesía [6].

Por entonces el equipo de Garry se encontraba estudiando porqué el intestino podía absorber azúcares de forma selectiva. Descubrieron que el yodoacetato de sodio eliminaba la absorción selectiva. Pensaban que se debía a la fosforilación. Black se preguntó si el yodoacetato era un veneno generalizado y comprobó que reducía la presión arterial en ratas 40 mm Hg [7].

Después se fue como profesor al King Edward VII College of Medicina de Singapur con el fin de reunir dinero para pagar las deudas que había contraído para terminar los estudios. Renunció a la práctica médica porque no le gustaba. En su formación hospitalaria observó que los pacientes no eran tratados como tales, como personas enfermas, sino de una forma que para él carecía de toda sensibilidad humana. En Singapur siguió trabajando en relacionar el flujo sanguíneo de las mucosas con las tasas de absorción intestinal.

En el año 1950 se mudaron a Londres, según él, con una “visión más amplia de la vida” [8]. Poco después, en 1951,

principle of syntopic antagonism. *Science.*, vol. 245, pp. 486-493.

Black, J.W.; Shankley, N.P. (1990). Interpretation of agonist affinity estimations -the question of distributed receptor states. *Proc. R. Soc. Sci. Ser. B*, vol. 240, pp. 503-518.

Black, J.W.; Shankley, N.P. (1995). Inverse agonists exposed. *Nature* (Lond.), vol. 374, pp. 214-215

Black JW. (2009). Reflections on some pilot trials of gastrin receptor blockade in pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer*, vol. 45, n° 3, pp. 360–365.

Black J.W.; Shankley N.P. (1990). Interpretation of agonist affinity estimations – the question of distributed receptor states. *Proc. R. Soc. Sci. Ser. B*. vol. 240, pp. 503-518

Black J. (2010). A life in new drug research. *Br. J. Pharmacol.* Vol. 160, pp. S15-S25

*Imagen procedente de Wikipedia. No modificada. Fuente: [https://es.wikipedia.org/wiki/James_Black#/media/Archivo:James_Black_\(pharmacologist\).jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/James_Black#/media/Archivo:James_Black_(pharmacologist).jpg)

nacía Stephanie, su única hija. Ingresó en la Universidad de Glasgow donde se había establecido una Escuela de Veterinaria. Durante ocho años tuvo la oportunidad de crear un laboratorio de fisiología de vanguardia. Convenció a George Smith, cirujano cardíaco, y Adam Smith, cirujano del aparato digestivo, para que investigaran con él [9]. Con éste último trabajó en el estudio de los efectos de la 5-hidroxitriptamina en la secreción de ácido gástrico. Con el primero buscó formas de aumentar el suministro de oxígeno al corazón en pacientes con arterias coronarias estrechas. Sin embargo, hacia 1956 pensó que otra hipótesis podía cumplirse: anulando el impulso simpático se podría reducir la demanda miocárdica de oxígeno. Se basaba para ello en la hipótesis del adrenoreceptor dual de Ahlqvist, de buscar una antagonista específico de la adrenalina [10].

Descubrió que estos podían bloquearse, especialmente en los que sufrían angina de pecho. En la década de los años cincuenta se conocieron mejor los mecanismos químicos que regulan el sistema cardiovascular. Hasta entonces los médicos disponían de pocos fármacos, entre ellos la digital que incorporó Withering al arsenal terapéutico a finales del siglo XVIII. Poco después se aisló la digitalina. Más tarde, a mediados del siglo XIX, se incorporó la nitroglicerina para tratar o aliviar los ataques de angina de pecho.

El estudio de los betabloqueantes comenzó a finales de la década de los cuarenta del siglo XX cuando el farmacólogo Raymoind Ahlquist (1914-1983) propuso una teoría que explicaba la conocida reacción de huida de la persona ante una situación de peligro. La adrenalina o epinefrina hace que aumente la frecuencia cardíaca, se dilaten ciertos vasos de forma que tanto el corazón como el cerebro y los músculos reciben más aporte de sangre. Tenían lugar una serie de fenómenos que parecían opuestos; mientras unas estructuras aceleraban sus funciones otras las relajaban. Ahlquist sugirió la mediación de receptores químicos basados en células diferentes que llamó “alfa” y “beta”. Así la adrenalina inhibe la acción de la mayoría de los órganos al actuar sobre los receptores alfa, pero en el corazón se da la situación contraria porque contiene receptores beta. Esta teoría pasó desapercibida en su momento. Seis años después, en 1954, Ahlquist la incluyó en un libro de farmacología. Cuando Black preparaba sus clases utilizó este libro y se percató de la importancia del hallazgo [11].

A mediados del siglo XX las enfermedades infecciosas perdían su importancia en los países más desarrollados en favor de las enfermedades no infectocontagiosas crónicas como las cardiovasculares, que tenían cada vez más importancia. Para los ataques cardíacos los médicos buscaban medicamentos que aportaran más oxígeno al corazón. Sin embargo, Black, revisando los saberes sobre el

tema pensó en el camino contrario, es decir, encontrar o sintetizar fármacos que redujeran la demanda de oxígeno del corazón. Habría que buscar, por tanto, fármacos que bloquearan los receptores beta que captaban la adrenalina.

En 1958 Black se unió a la ICI Pharmaceuticals, donde permaneció hasta 1964 y trabajó con James Stephenson. Le enseñó química orgánica y lo llevó al terreno de la farmacología. Según reconoce Black, todo este periodo fue un “tour de force” educativo. Tuve que aprender –dice– cómo colaborar con distintas disciplinas, como cambiar de marcha al pasar de la investigación al desarrollo, cómo hacer que la industria funcionara, en definitiva: cómo ser eficaz y productivo [11]. Menciona a tres personas en relación con la introducción del primer antagonista de los receptores beta en el mercado: Bert Crowther, Bill Duncan y Brian Pritchard.

Durante este tiempo buscaron una sustancia falsa que se uniera al receptor beta sin producir efectos. En 1958 hallaron un fármaco útil pero demasiado tóxico. Se trataba de la dicloroisoprenalina. Esta sustancia, dependiendo de la preparación de los tejidos, podría ser un agonista completo que activaba los receptores beta, o un antagonista que se uniera a los receptores pero no los activara. Dos años después demostraron que un nuevo producto, el pronetalol, disminuía la frecuencia cardíaca pero seguía siendo tóxico, aunque sirvió de modelo de investigación [13]. En la búsqueda de nuevos productos hallaron el propranolol que, con el tiempo, se convirtió en la droga más vendida del mundo. Se comercializó en 1964 con el nombre de Inderal [14]. Las tasas de mortalidad por infarto de miocardio en pacientes que tomaban este medicamento disminuyeron cuatro veces respecto a los que no lo tomaban. Después se vio que también tenía utilidad en otras enfermedades y disfunciones como arritmias e hipertensión esencial, incluso en el glaucoma, la migraña y algunos tipos de ansiedad [15]. La droga sigue siendo una de las armas más poderosas de la que disponen los médicos. El grupo de estas está formado por una veintena de medicamentos. Por otro lado, la investigación que llevó a su descubrimiento sirvió también para aclarar numerosos aspectos del funcionamiento del sistema nervioso simpático [16].

Varios ensayos clínicos, aleatorizados y controlados con placebo han mostrado efectos favorables de los betabloqueantes sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica alterada. Los efectos beneficiosos en pacientes con función sistólica ventricular izquierda conservada son menos claros. La reducción de la frecuencia cardíaca es uno de los diversos mecanismos por los que los betabloqueantes ejercen efectos beneficiosos en la insuficiencia cardíaca crónica [17]. Estudios recientes sugieren que también podrían resultar útiles en enfermedades tan diversas como la osteoporosis.

sis, el cáncer y la malaria. Asimismo, han proporcionado algunas herramientas útiles para la investigación farmacológica que han respaldado el desarrollo de conceptos como la selectividad del subtipo de receptor, el agonismo (aumento de la actividad del receptor por encima de su nivel basal) y el agonismo inverso (disminuye la actividad por debajo del nivel basal), etc [18].

En 1963 pasó Black a Smith, Kline and French como jefe de investigación farmacológica. Recuperó estudios que había realizado hacía años sobre el tema de la úlcera péptica, su relación con la secreción gástrica y el papel de la histamina. La presencia constante de ácido gástrico hacía que no cicatrizara la úlcera transformándose en crónica. En los años sesenta lo único que se podía hacer era establecer una dieta láctea blanda.

Volviendo a la histamina, desde mediados de los años cuarenta del siglo XX, se conocía su liberación en los procesos alérgicos y también que actuaba en la secreción del ácido gástrico. Uno de los primeros antihistamínicos que se comercializó fue el Neo-Antergan. Black se preguntó si se podría plantear la investigación de la misma forma que lo hicieron con el corazón. Trabajó con Bill Duncan, Mike Parsons, Graham Durant, Robin Ganellin y John Wyllie.

Descubrieron que los receptores del revestimiento del estómago reaccionaban a la histamina pero no a los antihistamínicos. Se propusieron buscar sustancias que inhibieran la liberación de histamina en el estómago. Sin embargo, algo fallaba y estuvieron a punto de abandonar los trabajos de investigación. Existían varios receptores de la histamina; por ejemplo, uno estaría asociado a una respuesta de tipo alérgico y otro a la secreción de ácido. En 1972 publicaron que la burimamida bloqueaba los receptores H₂, pero era tóxica. Sintetizaron después la cimetidina, de estructura similar, pero segura. Se comercializó en 1976 como Tagamet tanto para la úlcera como para problemas de reflujo y de acidez. Incluso favorecía la cicatrización de la lesión. Cuando esto sucedió, Black ya estaba pensando en nuevos proyectos. Esto significa que la parte relacionada con la industria y la comercialización no eran asuntos que atrajeran demasiado su atención [19].

Los antihistamínicos utilizados para las alergias pasaron a llamarse antagonistas de los receptores de la histamina tipo 1 (antagonistas H₁), mientras que la cimetidina y derivados se denominaron antagonistas H₂. A principios de los años ochenta la cimetidina fue el medicamento más vendido del mundo reportando grandes beneficios a la industria. Apenas unos años después, en la misma década, fue desbancada por la ranitidina, otro antagonista H₂ que presentaba menos efectos secundarios. Sin embargo, en septiembre de 2019 la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio, en toda Europa, de una revisión de los medicamentos que contuvieran ranitidina por la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de ellos. Se retiraron del mercado los medicamentos de administración oral a base de ranitidina [20].

Igual que ha sucedido con los betabloqueantes los medicamentos en torno a la histamina han evolucionado mucho. Con el reconocimiento de dos nuevos receptores de histamina (H₃ y H₄) al comienzo del nuevo milenio, el campo de la investigación de la histamina ha experimentado un claro renacimiento. Actualmente se están probando varios antihistamínicos nuevos para diversas aplicaciones clínicas que se convertirán en los próximos fármacos de gran éxito dirigidos a los receptores de histamina [21].

En 1973, años antes de que se vendiera la cimetidina, Black aceptó el puesto de profesor y jefe del Departamento de Farmacología del University College de Londres. Según él, era el lugar ideal para conjugar la química médica y el bioensayo, lo que podía tener tanto interés como la biología molecular. Logró introducir una nueva asignatura en el plan de estudios de Medicina, la química médica. Ofreció un curso de farmacología general basado en principios químicos, clasificación bioquímica y modelos matemáticos. Sin embargo, la escasez o falta de financiación para investigar lo llevó a aceptar el puesto de director de terapias o de investigación terapéutica de los Laboratorios Wellcome en 1978 invitado por John Vane [22].

Sus años allí fueron, como dice, “una montaña rusa emocional”. Trabajó con jóvenes investigadores como Paul Leff que le hicieron percibir la farmacología analítica como una disciplina viable. Le surgió también un dilema entre lo que eran necesidades comerciales y la ambición científica personal. Le ofrecieron la oportunidad de crear una unidad de investigación académica independiente modestamente financiada, pero surgió otra oportunidad. Renunció a este puesto 1984 para ocupar una plaza de profesor de farmacología analítica en el Instituto Rayne del King's College de Londres, puesto en el que permaneció hasta 1992. Con financiación de Johnson & Johnson estableció en 1988 la Fundación que lleva su nombre dirigiendo a 25 científicos que investigaban nuevos medicamentos como los inhibidores de la gastrina [23].

En 1987 su esposa murió de cáncer. En 1994 Black volvió a casarse, esta vez con la profesora Rona McLeod MacKie, profesora de dermatología de la Universidad de Glasgow y una experta en melanoma maligno. Rona lo sobrevivió junto con su hija Stephanie y sus hijastros Alison y Douglas [24].

En 1988 recibió el Premio Nobel compartido con los nor-

teamericanos George Hitchins y Gertrude Belle Elion por el descubrimiento de importantes principios en terapéutica médica. Estos últimos son los inspiradores y creadores de varios medicamentos, desde inmunosupresores hasta antivíricos.

Black ocupó el puesto de rector de la Universidad de Dundee [25]. También se le concedió en 2005 el título honorífico de doctor en Ciencias. Un año más tarde se retiraba creándose el Centro Sir James Black con 20 millones de libras. El centro era para promover la investigación interdisciplinar en ciencias de la vida. Sydney Brenner lo inauguró en 2006.

Recibió en vida muchos premios y reconocimientos: Premio Lasker-DeBakey de Investigación Médica Clínica (1976); Miembro Electo de la Royal Society (1976), (1978); Premio Mullard; Premio de Salud Artois-Baillet Latour (1979); Caballero de la Reina Isabel, convirtiéndose en Sir James Black (1981); Premio Wolf de Medicina (1982); Premio Scheele (1983); Wellcome Gold Medal (1997); Order of Merit (2000); Royal Medal (2004) [26].

Black murió el 22 de marzo de 2010 tras una larga enfermedad. En 2002 se le diagnosticó un cáncer de próstata. Su fallecimiento fue anunciado por la Universidad de Dundee. Fue enterrado en el cementerio de Ardclach. Tras su muerte se creó la Cátedra de Medicina Sir James Black en la Escuela de Medicina de la Universidad St. Andrews donde el obtuvo su grado [27].

Bibliografía

–Ahlquist RP. (1973). Adrenergic receptors: a personal and practical view. *Perspectives in Biol and Med.*, vol. 3, pp.119–122.

–Baker, J.G.; Hill, S.J.; Summers, R.J. (2011). Evolution of Beta-blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, nº 4, pp. 227-234.

–Black, J. (2010). A life in new research. *Br J Pharmacol*, vol 160, Suppl. 1, pp. 15-25.

–Black, J. (sa) My Journey from a mining community to a scholarship at St. Andrews. Web of Stories. Disponible en: <https://www.webofstories.com/play/james.black/1> Consultado el 12 de octubre de 2020.

–Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988. Disponible en . <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/black/biographical/> . Última actualización en 2002. Consultado el 13 de octubre de 2020.

–Bosch, F.; Baños, J.E. (2010). Tendiendo puentes: la utilidad de la historia de la ciencia para comprender el proceso de investigación y desarrollo de medicamentos. *Educación Médica*, vol. 13, nº 4, disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1575-18132010000400008&script=sci_arttext&tlng=pt . Consultado el 15 de octubre de 2020.

–Duncan, W.A.; Parsons, M.E. (1980). Reminiscences of the development of cimetidine. *Gastroenterology*, vol. 78, nº 3, pp. 620-625.

–Ganellin, R.; Duncan, W. (2010). James Black (1924-2010). *Nature*, vol. 464, p. 1292 (2010).

–Hargittai, I. (2002). *Candid Science II. Conversations with Famous Biomedical Scientists*. London, Imperial College.

–“James Black.” Famous Scientists. famousscientists.org. 17 Aug. 2019. Disponible en <www.famousscientists.org/james-black/>. Consultado el 15 de octubre de 2020.

–Kahlson G. (1960). A place for histamine in normal physiology. *Lancet.*, vol.,275, pp. 67–71.

–Kay AW. (1953). The effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl; an augmented histamine test'. *Brit.Med. J.*, vol. ii, pp. 7–80.

–Kobilka, B.K. (2011). Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, n1 4, pp. 213-218.

–Kubon, C. et al (2011). The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, nº 4, pp. 206-212.

–Leurs, R.; Vischer, H.F.; Wijtman, M.; Esch, I.J.P. (2011). En route to new blockbuster anti-histamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, nº 4, pp. 250-257.

–Molinder, H.K. (1994). The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. *J Clin Gastroenterol*, vol. 19, nº 3, pp. 248-54.

–“Nobel Prize-winning scientist Sir James Black dies”. BBC News. BBC. 22 March 2010. Retrieved 25 March 2010.

–Page, C.P.; Schaffhausen, J.; Shankley, N.P. (2011). The scientific legacy of Sir James W. Black. *Trends in*

Pharmacological Sciences, vol. 32, nº 4, pp. 181-182

–Powell CE, Slater IH. (1958). Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro- analogue of isoproterenol. *J. Pharm. Exp. Ther.*, vol. 122, nº 4, pp. 480–488.

–Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral (2019). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/retirada-del-mercado-de-medicamentos-que-contienen-ranitidina-via-oral/>

–Simmons, J.G. (2002). *Doctors and Discoveries*. New York, Houghton Mifflin Company, pp.326-329.

–“Sir James Black (1924–2010), Chancellor of the University of Dundee”. Art UK. Public Catalogue Foundation. Disponible en: <https://artuk.org/discover/artworks/sir-james-black-19242010-chancellor-of-the-university-of-dundee-91236/search/collection:university-of-dundee-fine-art-collections-1445/page/2> , Consultado el 15 de octubre de 2020.

–Sir Jame Whyte Black. Royal College of Physicians. Disponible en <https://history.rcplondon.ac.uk/inspiring-physicians/sir-james-whyte-black>. Consultado el 13 de octubre de 2020.

–Sir James Black Obituary. *The Guardian*, 23 Mar 2010.

–Stapleton, M.P. (1997). Sir James Black and Propranolol: The Role of the Basic Sciences in the History of Cardiovascular Pharmacology. *Texas Heart Institute Journal*, vol. 24, nº 4, pp. 336-342.

–Stephenson RP. (1956). A modification of receptor theory. *Brit.J.Pharmacol.*, vol. 11, pp. 379–393.

–Walker, J.A. (2011). The major impacts of James Black’s drug discoveries on medicine and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, nº 4, pp. 183-188.

–Yount, L. (2003). *Notable scientists. A to Z of Biologists*. New York, s On File, Inc.

Notas

[1]. Stapleton, M.P. (1997)

[2]. Bosch, F.; Baños, J.E. (2010)

- [3]. Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988; Yount, L. (2003).
- [4]. Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988
- [5]. Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988
- [6]. Yount, L. (2003)
- [7]. Sir James Black Obituary; Hargittai, I. (2002), p. 528
- [8]. Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988
- [9]. Black, J. (2010), p. 15; Ganellin, R.; Duncan, W. (2010).
- [10]. Hargittai, I. (2002).
- [11]. Ganellin, R.; Duncan, W. (2010); Ahlquist RP. (1973); Stapleton, M.P. (1997); Yount, L. (2003).
- [12] Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988
- [13]. Ganellin, R.; Duncan, W. (2010); Black, J. (2010)
- [14]. Stapleton, M.P. (1997); Black, J. (2010)
- [15]. Baker, J.G.; Hill, S.J.; Summers, R.J. (2011; Black, J. (2010)
- [16]. Simmons, J.G. (2002)., p. 237; Yount, L. (2003)
- [17]. Kubon, C. et al (2011). Véase también Kobilka, B.K. (2011) y Baker, J.G.; Hill, S.J.; Summers, R.J. (2011).
- [18]. Baker, J.G.; Hill, S.J.; Summers, R.J. (2011).
- [19]. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. (1972); Duncan, W.A.; Parsons, M.E. (1980); Molinder, H.K. (1994).
- [20]. Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral (2019).
- [21]. Leurs, R.; Vischer, H.F.; Wijtman, M.; Esch, I.J.P. (2011); Black, J. (2010)
- [22]. Simmons, J.G. (2002); Black, J. (2010)
- [23]. Black, James. Sir James W. Black – Autobiography. Les Prix Nobel 1988; Sir James Black Obituary (2010)
- [24]. Sir James Whyte Black...
- [25]. “Sir James Black (1924–2010), Chancellor of the University of Dundee”
- [26]. “James Black.” Famous Scientists
- [27]. “Nobel Prize-winning scientist Sir James Black dies”. BBC News. (2010)