



Erland Stevens

Davidson College, North Carolina

Chimica farmaceutica

I processi di scoperta dei farmaci

Edizione italiana a cura di

Alessandro Balbi, Francesco Barbato, Olga Bruno,
Marco De Amici, Caterina Fattorusso, Giovanni Greco,
Carlo Matera, Mauro Mazzei, Anna Minarini,
Vincenzo Tumiatti, Ermanno Valoti

PICCIN





Authorized translation from the English language edition, entitled **MEDICINAL CHEMISTRY: THE MODERN DRUG DISCOVERY PROCESS**, 1st Edition by **ERLAND STEVENS**, published by Pearson Education, Inc, publishing as Prentice Hall, Copyright © 2014.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

ITALIAN language edition published by **PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A.**, Copyright © 2015.

Immagine di copertina: © Xuejun li – Fotolia.com

Tutti i diritti sono riservati.

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA E IN QUALSIASI ALTRA FORMA.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

AVVERTENZA

Indicazioni accurate, effetti indesiderati e dosaggi per i farmaci sono indicati nel libro, ma è possibile che cambino. Il lettore deve esaminare le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dei produttori dei medicinali menzionati. Gli autori, curatori, editori o distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni di quest'opera, e non danno alcuna garanzia, esplicita o implicita, rispetto al contenuto della pubblicazione. Gli autori, curatori, editori e distributori non si assumono alcuna responsabilità per qualsiasi lesione o danno a persone o cose derivante da questa pubblicazione.

ISBN 978-88-299-2702-4

Stampato in Italia

© 2015, by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it





Traduttori

ALESSANDRO BALBI, Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Genova.
Capitolo 9

FRANCESCO BARBATO, Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.
Capitolo 8

OLGA BRUNO, Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia, Sezione di Chimica del Farmaco e del Prodotto Cosmetico, Università degli Studi di Genova.
Capitolo 3

MARCO DE AMICI, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Università degli Studi di Milano.
Capitoli 2, 7

CATERINA FATTORUSSO, Professore Associato, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.
Capitoli 4, 5, 12

GIOVANNI GRECO, Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II.
Capitolo 1

CARLO MATERA, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Università degli Studi di Milano.
Capitoli 2, 7

MAURO MAZZEI, Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Genova.
Capitolo 13, Appendici A e B

ANNA MINARINI, Professore Associato, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna.
Capitolo 11, Glossario

VINCENZO TUMIATTI, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita (QuVi), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Sede di Rimini.
Capitolo 10

ERMANNIO VALOTI, Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Università degli Studi di Milano.
Capitolo 6



Sommario

Capitolo 1	Una breve storia della scoperta dei farmaci	1
Capitolo 2	Il moderno processo di <i>drug discovery</i>	13
Capitolo 3	Un viaggio attraverso il corpo umano	36
Capitolo 4	Enzimi come bersaglio dei farmaci	65
Capitolo 5	Recettori come bersaglio dei farmaci	97
Capitolo 6	Gli oligonucleotidi quali bersagli farmacologici	125
Capitolo 7	Farmacocinetica	153
Capitolo 8	Il metabolismo	189
Capitolo 9	Struttura molecolare e diversità chimica	218
Capitolo 10	La scoperta del lead	250
Capitolo 11	Ottimizzazione del lead: metodi tradizionali	277
Capitolo 12	Ottimizzazione del lead: analisi di Hansch	302
Capitolo 13	Aspetti industriali nella sintesi dei farmaci	325
Appendice A	I farmaci orali più venduti	361
Appendice B	Eseguire regressioni con LINEST	394



Indice generale

Al Lettore xii
Ringraziamenti xiv

Capitolo 1

Una breve storia della scoperta dei farmaci 1

- 1.1 Farmaci selezionati dalla prima storia documentata 1
 - Cina 2
 - India 2
 - Medio Oriente 2
 - Periodi della Grecia, di Roma e di Bisanzio 3
 - 1.2 Dal Medioevo ai tempi moderni 3
 - Prodotti naturali 4
 - Progressi nella chimica inorganica 5
 - Sulfamidici 7
 - 1.3 Evoluzione della Food and Drug Administration degli Stati Uniti 8
 - Autodisciplina delle aziende farmaceutiche 8
 - Legge su alimenti, farmaci e cosmetici del 1938 9
 - Continue sfide e perfezionamenti 9
- Riassunto* 12 • *Bibliografia* 12

Capitolo 2

Il moderno processo di *drug discovery* 13

- 2.1 Analisi di mercato 13
 - Studio di un caso** Trattamento del reflusso acido 14
 - 2.2 Scelta del *target* 16
 - Individuazione del *target* 16
 - Studio di un caso** ACE inibitori e bloccanti del recettore A-II 16
 - Studio di un caso** Inibitori della HMG-CoA reduttasi 18
 - Sviluppo del saggio 21
 - 2.3 Scoperta del lead 25
 - 2.4 Ottimizzazione del lead 25
 - 2.5 Deposito del brevetto 26
 - 2.6 Sperimentazione animale 26
 - 2.7 Domanda di sperimentazione del nuovo farmaco 27
 - 2.8 Studi clinici di fase 27
 - Fase I 27
 - Fase II 28
 - Fase III 28
 - 2.9 Domanda di approvazione del nuovo farmaco 29
 - 2.10 Lancio del prodotto 30
 - 2.11 Considerazioni aggiuntive 32
 - Approvazione accelerata 32
 - Farmaci equivalenti 32
 - Approvazione al di fuori degli Stati Uniti 33
- Riassunto* 34 • *Esercizi* 34 • *Bibliografia* 34

Capitolo 3

Un viaggio attraverso il corpo umano 36

- 3.1 La complessità del corpo umano 36
 - Cos'è il corpo umano? 36
 - Organizzazione del corpo umano 37
 - L'equilibrio della vita 39
- 3.2 Assorbimento – Ingresso nel circolo sanguigno 40
 - Somministrazione per via orale 40
 - Somministrazione per via iniettiva 45
 - Somministrazione per via transdermica 46
 - Altre vie di somministrazione 46
 - Somministrazione topica 48
- 3.3 Distribuzione – Trasporto 49
 - Sangue 49
 - Passaggio attraverso le membrane 51
 - Barriera emato-encefalica 57
- 3.4 Farmacodinamica – Verso il bersaglio del farmaco 58
- 3.5 Metabolismo ed eliminazione – Escrezione 59
 - Reni 59
 - Fegato 61
 - Altre vie 61

Riassunto 62 • *Esercizi* 62 • *Bibliografia* 63

Capitolo 4

Enzimi come bersaglio dei farmaci 65

- 4.1 Introduzione agli enzimi 65
 - Definizione 65
 - Struttura 67
 - Studio di un caso** Utilizzo delle α -eliche per l'attraversamento delle membrane cellulari 70
 - Classificazione 72
- 4.2 Meccanismo d'azione 73
 - Basi teoriche 73
 - Regolazione dell'attività enzimatica 74
- 4.3 Cinetica enzimatica 75
 - Substrato singolo 75
 - Substrati multipli 82
- 4.4 Inibitori 83
 - Reversibili 83
 - Irreversibili 87
- 4.5 Implicazioni nello sviluppo dei farmaci 88
 - K_1 e IC_{50} 89
 - Mutazioni genetiche associate alla resistenza agli inibitori 91
 - Effetti dovuti alla concentrazione 94
 - Metabolismo dei farmaci 94

Riassunto 94 • *Esercizi* 95 • *Bibliografia* 96

Capitolo 5

Recettori come bersaglio dei farmaci 97

- 5.1 Recettori 97
 - Somiglianze con gli enzimi 97
 - Differenze dagli enzimi 98
 - 5.2 Classificazione dei recettori 98
 - Canali ionici attivati da ligando 99
 - Recettori accoppiati a proteine-G 100
 - Recettori tirosin chinasi 102
 - Recettori nucleari 103
 - 5.3 Tipi di ligandi 104
 - Agonisti 104
 - Antagonisti 107
 - Agonisti inversi 109
 - 5.4 Teorie recettoriali 110
 - Teoria dell'occupazione 110
 - Teoria allosterica 119
 - Teoria della velocità 119
 - Tempo di permanenza del complesso farmaco-recettore 120
- Riassunto* 122 • *Esercizi* 122 • *Bibliografia* 123

Capitolo 6

Gli oligonucleotidi quali bersagli farmacologici 125

- 6.1 Gli acidi nucleici 125
 - Struttura degli acidi nucleici 125
 - DNA 127
 - RNA 129
 - 6.2 Metodi comuni di riconoscimento degli oligonucleotidi 133
 - Appaiamento delle basi (Base pairing) 133
 - Interazioni carica-carica 136
 - Intercalazione 136
 - Interazione con i solchi del DNA 139
 - 6.3 Interferenza con la sintesi e l'attività degli acidi nucleici 142
 - Analoghi anti-HIV degli acidi nucleici 142
 - Antimetaboliti degli acidi nucleici 145
 - Interazioni con la tubulina 147
- Riassunto* 148 • *Esercizi* 149 • *Bibliografia* 151

Capitolo 7

Farmacocinetica 153

- 7.1 Bolo endovenoso 153
 - C_p e tempo di eliminazione 153
 - Clearance 158
 - Volume di distribuzione 162
 - Legame alle proteine plasmatiche 168
 - 7.2 Infusione endovenosa 169
 - Costante della velocità di infusione 169
- Studio di un caso** Minimizzazione del legame alle proteine plasmatiche 170
- Bolo di carico 172

- Vie di somministrazione simili all'infusione 174
- 7.3 Somministrazione orale 175
 - Fasi di assorbimento e di eliminazione 175
 - Biodisponibilità 175
 - Costante della velocità di assorbimento 178
 - Dosi orali multiple 180
 - Riesame della clearance e del volume di distribuzione 181
- Studio di un caso** Analoghi della sertralina ad azione rapida 184
- 7.4 Metaboliti dei farmaci 185
- Riassunto 186 • Esercizi 186 • Bibliografia 188*

Capitolo 8

Il metabolismo 189

- 8.1 Introduzione 189
- 8.2 Reazioni metaboliche 190
 - Reazioni di fase I 190
 - Reazioni di fase II 197
- 8.3 Aspetti del metabolismo 201
 - Attività dei metaboliti 201
 - Studio di un caso** La sertralina e le ultime generazioni di SSRI 202
 - Studio di un caso** Il paracetamolo 205
 - Studio di un caso** L' MPPP 206
 - Inibizione del metabolismo da parte dei farmaci 207
 - Studio di un caso** La cimetidina 208
 - Studio di un caso** L'Erba di San Giovanni 208
 - Variazioni nella popolazione 209
 - Studio di un caso** La teofillina 210
- 8.4 Profarmaci 212
 - Studio di un caso** Clopidogrel e prasugrel 214
 - Riassunto 215 • Esercizi 216 • Bibliografia 216*

Capitolo 9

Struttura molecolare e diversità chimica 218

- 9.1 Definizione della struttura del target 218
 - Letteratura 219
 - Cristallografia a raggi X 219
 - RMN 221
 - Modellistica molecolare 221
 - Studio di un caso** Inibizione delle proteasi in Coronavirus 222
- 9.2 Complementarietà fra farmaco e recettore 224
 - Forze intermolecolari 224
 - La forma delle molecole 228
 - Studio di un caso** Effetti conformazionali e stereochimici sui ligandi dei recettori dell'acetilcolina 229
 - Il farmacoforo 232
- 9.3 La ricerca del farmaco 232
 - Diversità chimica e spazio molecolare 232
 - Strutture privilegiate 234

- 9.4 Chimica combinatoriale 234
 Sintesi parallela 236
 Sintesi “mescola e dividi” 241
 Vantaggi e svantaggi 244
Riassunto 246 • *Esercizi* 246 • *Bibliografia* 249

Capitolo 10

La scoperta del lead 250

- 10.1 Diversi approcci per la ricerca di hits (composti bioattivi) 250
 Screening di una libreria tradizionale 250
 Screening basato sull'analisi di frammenti (fragment based) 255
Studio di un caso Inibizione di Stromelisina 256
Studio di un caso Inibizione della chinasi 2 ciclina dipendente 258
Studio di un caso Inibizione della acetilcolinesterasi 259
 Virtual screening 260
Studio di un caso Inibizione della proteina chinasi B 261
Studio di un caso Inibizione di Sirtuina di tipo 2 262
Studio di un caso Agonisti per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 263
 10.2 La selezione da hit a lead 264
 Farmacodinamica e farmacocinetica 264
 Saggi biologici 265
 Le regole di Lipinsky e gli indici correlati 265
 Considerazioni finali sulla promozione di un hit a lead 268
 10.3 Casi speciali 268
 Casualità 268
 Osservazioni cliniche 268
Studio di un caso Penicillina 269
Studio di un caso Clordiazepossido 269
 Prodotti naturali 270
Studio di un caso Viloxazina 270
Studio di un caso Sildenafil 271
Riassunto 273 • *Esercizi* 273 • *Bibliografia* 276

Capitolo 11

Ottimizzazione del lead: metodi tradizionali 277

- 11.1 Determinazione del farmacoforo 277
Studio di un caso Il farmacoforo della morfina 278
Studio di un caso Il farmacoforo di Migrastatina, un promettente composto antitumorale 278
 11.2 Sostituzione di gruppi funzionali 279
 11.3 Modificazione di gruppi alchilici 282
 Omologazione della catena 282
 Interconversione anello-catena lineare 283
 11.4 Isosteri 283
Studio di un caso Cimetidina 287
Studio di un caso Allungamento dell'emivita di Iloprost 290
Studio di un caso Deuterazione di Venlafaxina 290
 11.5 Librerie combinatoriali dirette 291
Studio di un caso Inibitori di Raf chinasi 292
 11.6 Peptidomimetici 292

Studio di un caso Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 294

Studio di un caso Inibitori delle proteasi del virus dell'immunodeficienza umana-1 296

Riassunto 298 • *Esercizi* 298 • *Bibliografia* 300

Capitolo 12

Ottimizzazione del lead: analisi di Hansch 302

12.1 Informazioni di base 302

12.2 Parametri 303

Le costanti di Hammett: un parametro elettronico 304

Le costanti di Hansch: un parametro della lipofilia 306

Il parametro sterico di Taft 309

Altri parametri 311

12.3 Le equazioni di Hansch 311

Studio di un caso Esteri dei fosfonati come inibitori delle colinesterasi 312

Studio di un caso Acidi carbossilici ad attività antifungina 314

Studio di un caso Modulatori della resistenza delle cellule tumorali 315

12.4 I diagrammi di Craig 317

12.5 Gli schemi di Topliss 318

12.6 Valutazione critica dell'analisi di Hansch 318

12.7 Analisi comparativa dei campi molecolari 319

Studio di un caso Confrontare l'analisi di Hansch con la CoMFA 320

Riassunto 321 • *Esercizi* 322 • *Bibliografia* 323

Capitolo 13

Aspetti industriali nella sintesi dei farmaci 325

13.1 Solidi, solidi, solidi 325

Cristallizzazione 326

Sali acido-base 327

Studio di un caso Forme saline di RPR 200,735 328

Cocristalli 328

Studio di un caso Cocristallo tra Itraconazolo ed Acido Succinico 329

Polimorfi 330

Studio di un caso Polimorfismi del Ritonavir 331

13.2 Stereochimica 332

Risoluzione 333

Studio di un caso Risoluzione della Sertralina 335

Sintesi asimmetrica 338

13.3 Scaling-up – Dal laboratorio all'impianto 342

Studio di un caso Fluvastatina 342

Studio di un caso Sildenafil 345

13.4 Green Chemistry 346

Principi di Green Chemistry 346

Marcatori di sostenibilità 348

Studio di un caso Studio di un caso e calcolo dell'economia di atomi: Ibuprofene 349

Studio di un caso Sildenafil 351

13.5 Questioni regolatorie 352

Regole di Buona Pratica 352

Impurezze 353

Farmaci generici e brevetti 354

Studio di un caso Polimorfi della ranitidina 355*Riassunto* 356 • *Esercizi* 356 • *Bibliografia* 359

Appendice A	I farmaci orali più venduti	361
Appendice A.1	Riniti allergiche	361
Appendice A.2	Infezioni batteriche	364
Appendice A.3	Cancro	367
Appendice A.4	Depressione clinica	369
Appendice A.5	Diabete di tipo 2	372
Appendice A.6	Disfunzione erettile	373
Appendice A.7	Riflusso gastroesofageo	374
Appendice A.8	Disturbo generalizzato dell'ansia	376
Appendice A.9	Iperlipidemia	377
Appendice A.10	Ipertensione	379
Appendice A.11	Trattamento del dolore	383
Appendice A.12	Infezioni virali	386
Appendice B	Eseguire regressioni con LINEST	394
Appendice B.1	Equazione 12.20	394
Appendice B.2	Equazione 12.21	396
Appendice B.3	Equazione 12.22	397

Glossario 399*Indice analitico* 411



Al Lettore

Nell'autunno 2001 ho insegnato chimica farmaceutica per la prima volta. Poiché la mia formazione verteva principalmente sulla chimica organica di sintesi, ho dovuto imparare molti argomenti del programma circa una settimana prima dei miei studenti. Nell'estate 2002 ho partecipato ad una Scuola di Chimica Farmaceutica alla Drew University. I corsi alla Drew sono stati un'esperienza fantastica. Per me il valore del corso non è stato tanto nella parte del lavoro manuale, quanto nell'ascolto degli esperti di chimica farmaceutica quando essi hanno descritto i processi di scoperta dei farmaci nel loro specifico linguaggio. In questo testo ho cercato di far partecipare il lettore delle idee e dei modi di pensare che sono propri di coloro che sono attivamente coinvolti nell'industria farmaceutica.

IL RUOLO DELLA CHIMICA FARMACEUTICA NEL CURRICOLO DEGLI STUDENTI

Questo libro è primariamente un testo per studenti che consolida e arricchisce le conoscenze fondamentali della chimica mediante lo studio della chimica farmaceutica.

La chimica farmaceutica ha molti punti in comune con la chimica organica, la chimica fisica e la chimica biologica. Seguendo le linee guida della Società Chimica Americana, un corso di chimica farmaceutica fatto ad un livello superiore deve proporsi come un corso di approfondimento che fonde insieme i contenuti di vari settori della chimica.

Quasi tutti gli studenti vengono a contatto, nella loro vita quotidiana, con argomenti di chimica farmaceutica e ciò la rende un'eccellente materia per rinforzare i concetti basilari della chimica. Se quindi teniamo conto che gli studenti hanno già una familiarità con la chimica farmaceutica e che taluni argomenti trattati si avvalgono di concetti derivati da altri settori scientifici, possiamo concludere che la chimica farmaceutica aiuta gli studenti ad applicare ed estendere la loro già esistente conoscenza chimica in un'area importante per la società.

DEFINIRE LA CHIMICA FARMACEUTICA

Il campo della chimica farmaceutica non ha dei confini ben delineati e per questa ragione il contenuto di un testo può costituire materia di dibattito. In particolare, il presente testo si basa su conferenze di chimica farmaceutica che sono state presentate ai convegni della Società Chimica Americana e si pone principalmente lo scopo di permettere allo studente di essere in grado di seguire una conferenza di chimica farmaceutica ad alto livello.

Una tipica conferenza di chimica farmaceutica include l'introduzione ad una malattia, l'informazione sulle possibilità di intervento di un farmaco, la scoperta di un farmaco parzialmente attivo (*hit*) attraverso vari tipi di screening, la selezione di un farmaco capostipite (*lead*), l'ottimizzazione del candidato farmaco per la clinica e, spesso, alcuni dettagli per la sintesi del farmaco.

Gli argomenti centrali del libro verranno presentati come segue:

- Introduzione (3 capitoli): selezione di una malattia per il trattamento, processi di approvazione della FDA
- Farmacodinamica (3 capitoli): misura dell'attività di un farmaco verso enzimi o recettori
- Farmacocinetica (2 capitoli): assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci
- Scoperta e sintesi dei farmaci (5 capitoli): scoperta dell'*hit*, ottimizzazione del *lead*, sintesi del farmaco

In tutto il testo si è scelto di favorire i concetti generali, che possono essere applicati a molti farmaci diversi, rispetto a idee particolari che servono ad uno scopo limitato.

ALLO STUDENTE

Si suppone che gli studenti che usano questo testo abbiano una solida base in chimica generale e chimica organica. È richiesta soltanto una preparazione di tipo liceale in biologia. All'occorrenza, il testo introduce argomenti di biochimica, biologia cellulare e fisiologia.

CARATTERISTICHE DEL TESTO

Il testo si sviluppa includendo un certo numero di elementi opportuni per aiutare gli studenti ad assimilare meglio la materia:

- Gli obiettivi dell'apprendimento, che sono posti all'inizio di ciascun capitolo, danno una succinta indicazione dei contenuti
- Gli Studi dei casi in ciascun capitolo mostrano le applicazioni nella vita reale delle nuove nozioni introdotte
- I riassunti alla fine dei capitoli forniscono una sintesi della materia del capitolo
- Le parole chiave sono elencate tutte insieme e definite nel glossario
- Gli esempi di calcolo in ogni capitolo dimostrano l'uso di equazioni per analizzare i dati quantitativi
- I problemi presentati alla fine del capitolo vogliono principalmente mettere in luce l'avvenuta comprensione dello studente piuttosto che le sue abilità di memorizzazione

AVVERTENZA

In tutto il testo, i principi attivi dei farmaci sono indicati con la denominazione comune internazionale, mentre i nomi commerciali, quando presenti, sono posti tra parentesi. È importante notare che i nomi commerciali sono quelli utilizzati negli U.S.A. Ciò significa che mentre talvolta il nome commerciale statunitense concorda con quello maggiormente conosciuto in Italia [vedi ad es. Diazepam (Valium), Alprazolam (Xanax), Gemfibrozil (Lopid), Ranitidina (Zantac), Simvastatina (Zocor), Celecoxib (Celebrex), ecc.], altre volte il nome statunitense è praticamente sconosciuto in Italia: così il Paracetamolo (o Acetaminofene) viene indicato come Tylenol mentre da noi è più conosciuto come Tachipirina. Solo per fornire alcuni altri esempi, certamente non esaustivi, l'Ibuprofene (in USA: Advil o Motrin), il Lansoprazolo (in USA: Prevacid), il Trazodone (in USA: Desyrel), la Paroxetina (in USA: Paxil) e il Verapamil (in USA: Calan) sono rispettivamente più noti in Italia come Moment (o Brufen), Lansox, Trittico, Sereupin, Isoptin.

Il lettore è quindi invitato a fare attenzione alle eventuali discordanze tra le denominazioni statunitensi e quelle italiane.

Ringraziamenti

Un considerevole numero di persone sono state fondamentali nel far sì che questo libro di testo diventasse una realtà ed io sono grato a tutti loro. Alcuni però meritano una menzione speciale. Per prima cosa io debbo ringraziare tutti i revisori che sono stati coinvolti nella lettura del manoscritto. Essi hanno rilevato errori tipografici, corretto errori sostanziali e suggerito metodi più efficaci per la presentazione del materiale. In virtù dei loro sforzi il testo finale è molto migliorato rispetto alla prima stesura. In secondo luogo io ringrazio Jessica Moro della Pearson Publishing e Tracy Duff della PreMediaGlobal così come i loro colleghi. Sia Jessica che Tracy mi hanno guidato, essendo io un autore alle prime armi, attraverso tutto il processo di pubblicazione. La mia vita è diventata molto più facile grazie alla loro guida. Infine io debbo ringraziare mia moglie Karin. Essa ha ascoltato pazientemente, ha mostrato interesse e partecipata comprensione nei molti anni che questo libro ha richiesto dall'idea iniziale al prodotto finale. Io le sono infinitamente debitore.

Revisori

Zeynep Alagoz
University of the Sciences, Philadelphia

Peter Bell
Tarleton State University

Michael Berg
Virginia Tech

Adiel Coca
Southern Connecticut State University

Matthew J. DellaVecchia
Palm Beach Atlantic University

Michael Detty
SUNY Buffalo

Richard Fitch
Indiana State University

E. Eugene Gooch
Elon University

Marion Gotz
Whitman College

January Haile
Centre College

Bob Hanson
St. Olaf College

John Hofferberth
Kenyon College

David Hunt
The College of New Jersey

Joanne Kehlbeck
Union College

William Malachowski
Bryn Mawr College

Jennifer Muzyka
Centre College

J. Ty Redd
Southern Utah University

Edward Skibo
Arizona State University