

FARM 2219 : Pharmacologie spéciale

Relations structure-activité: quelques notions utiles (ou éclairantes) *

1. antagonistes du Ca^{++}
2. dérivés nitrés
3. β -adrénergiques
4. sartans
5. statines
6. ézétimibe
7. spironolactone
8. opiacés et codéine
9. tricycliques
10. neuroleptiques
11. sumatriptan

RSA vues dans d'autres parties du cours:

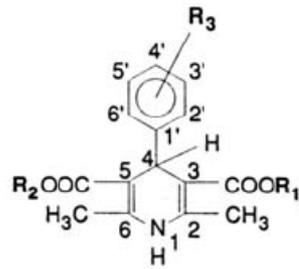
AINS (et coxibs) – antihistaminiques (H1 et H2) – antibiotiques – antiviraux – inhibiteurs de la pompe à proton – agents prokinétiques – antiémétiques (sétrons) – antagonistes muscariniques (respiratoire) – morphiniques – hypnosédatifs – antidépresseurs – agents anti-parkinsoniens – neuroleptiques – anesthésiques locaux – stéroïdes (cort. et sex.) – diphosphonates – insulines – glitazones ...

* avec l'aide (éclairée) des professeurs Poupaert, Depovere et Sonveaux

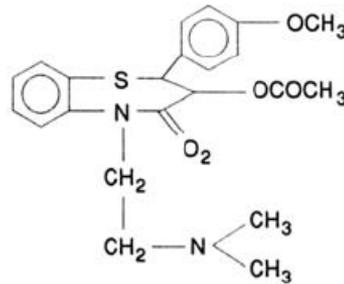


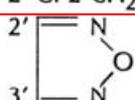
Antagonistes calciques

dihydropyridines (structure générale)



diltiazem



	R ₁	R ₂	R ₃
nifédipine	CH ₃	CH ₃	2'-NO ₂
nimopidine	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	3'-NO ₂
nitrendipine	C ₂ H ₅	CH ₃	3'-NO ₂
nilupidine	CH ₂ CH ₂ H ₃	C ₃ H ₇ O(CH ₂) ₂	2'-NO ₂
félodipine	CH ₃	C ₂ H ₅	2',3-dichloro
nisoldipine	CH ₃	isobutyl	2'-NO ₂
nicardipine	(phénylméthyl- méthylamino)éthyl	CH ₃	2'-NO ₂
amlodipine	C ₂ H ₅	CH ₃	2'-Cl-2-CH ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂
isradipine	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
lacidipine	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2'CHCHCO ₂ C(CH ₃) ₃

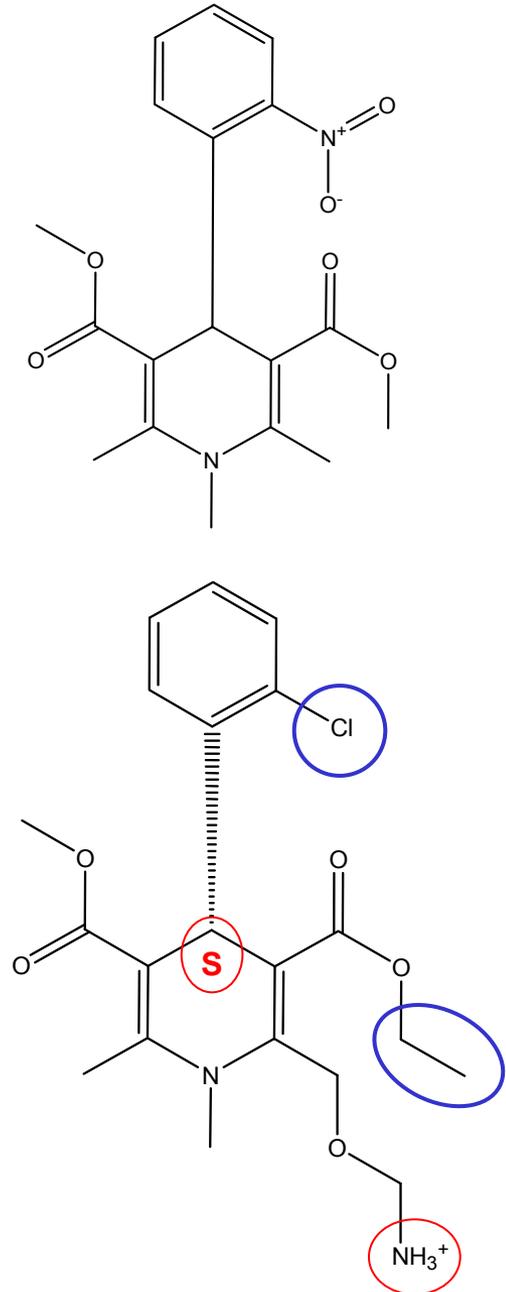
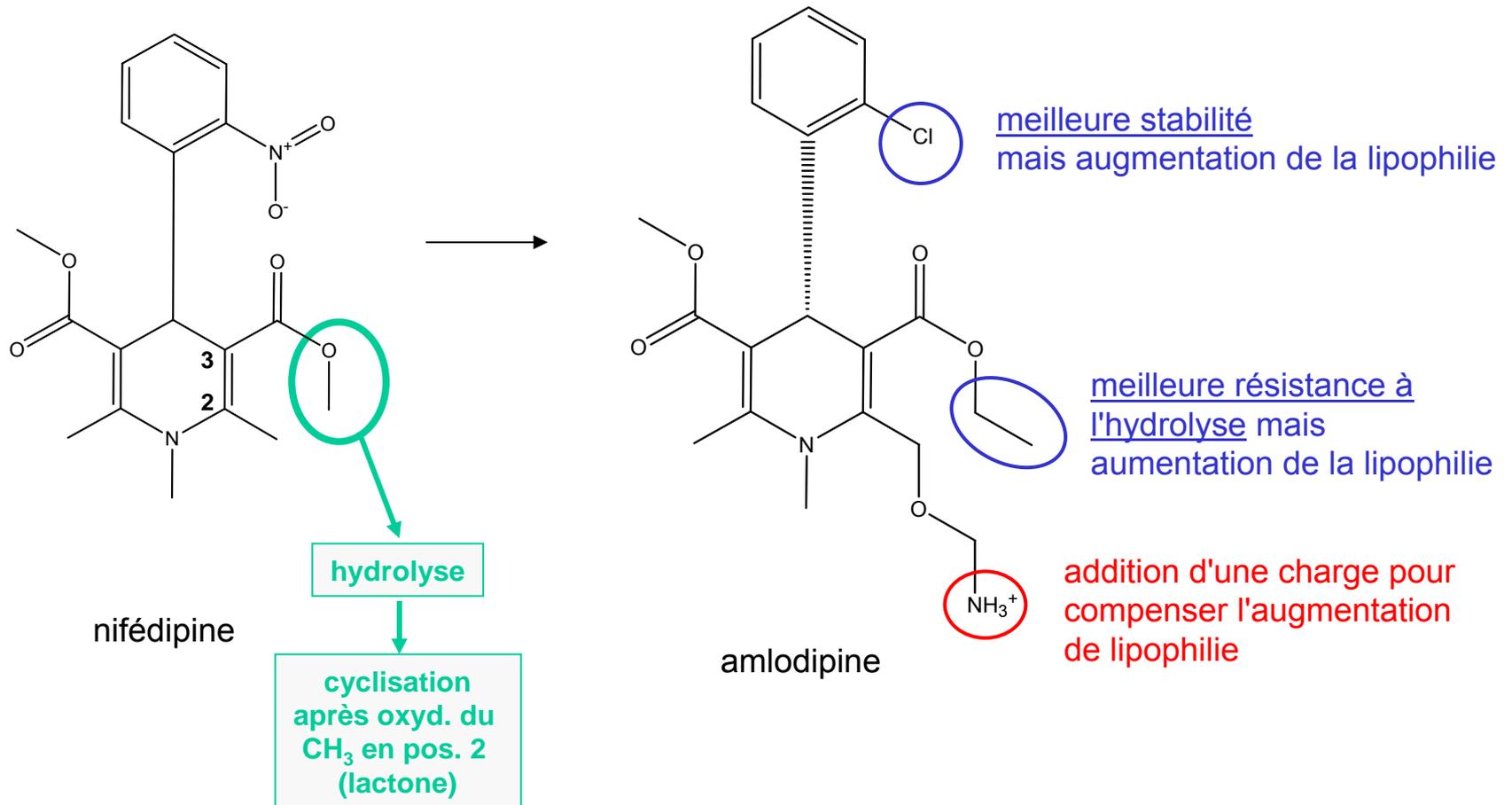


Figure 10.3 : Structure chimique des principaux inhibiteurs calciques.

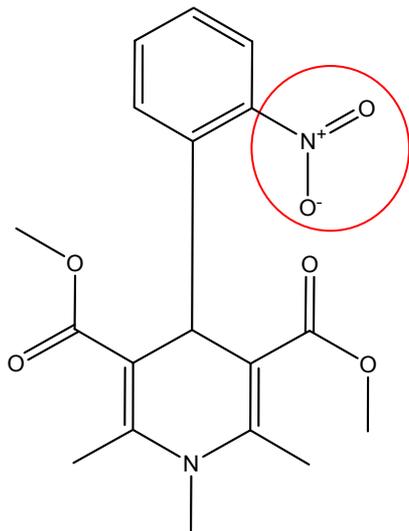
Antagonistes calciques; pourquoi des $t_{1/2}$ différents ?



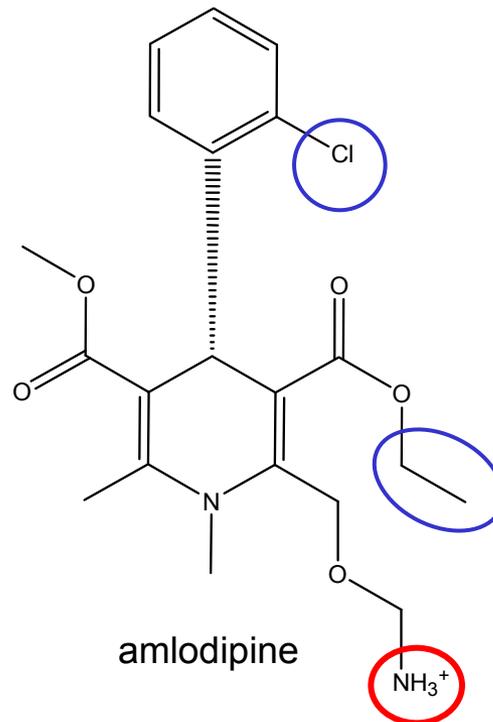
Antagonistes calciques: charge (à pH 7) et lipophilie (en relation avec la $t_{1/2}$ et la pénétration dans le SNC)

	$t_{1/2}$	log P	log D pH7	pKa
nifedipine	3 h	2.96	2.97	2.69
amlodipine	45h	4.16	2.21	8.97
nimodipine	2h	3.85	3.85	2.77

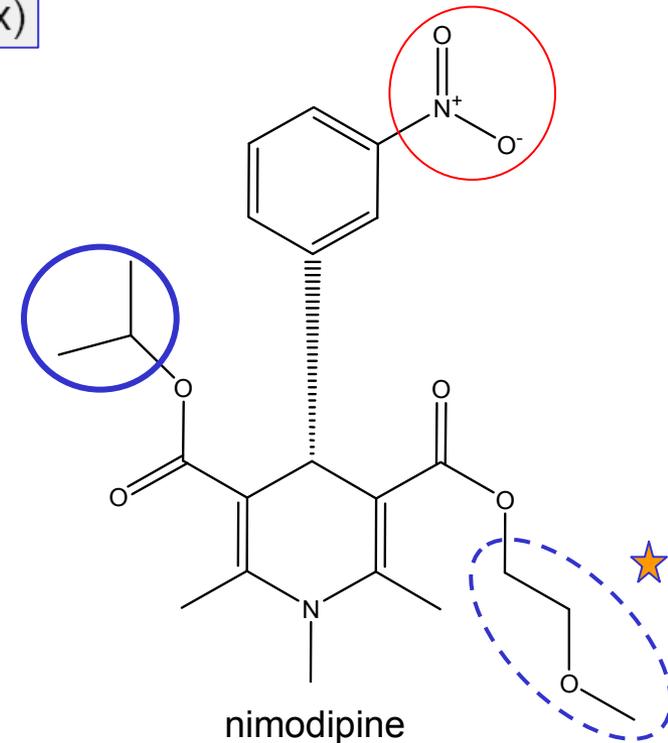
** nimodipine: très lipophile (\Rightarrow spasmes artériels cérébraux)



nifédipine



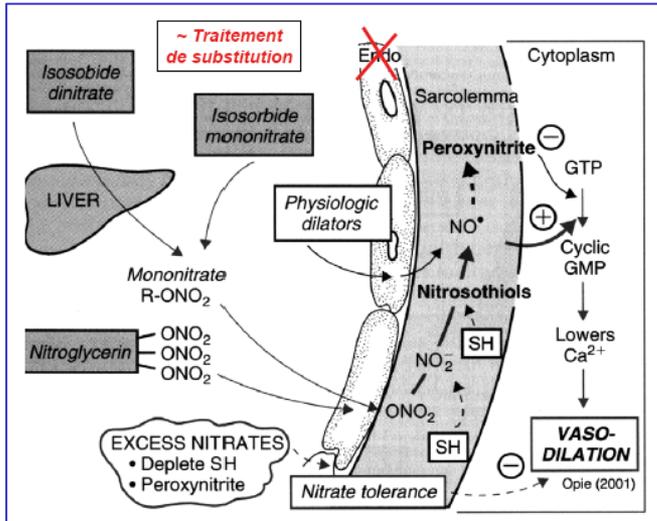
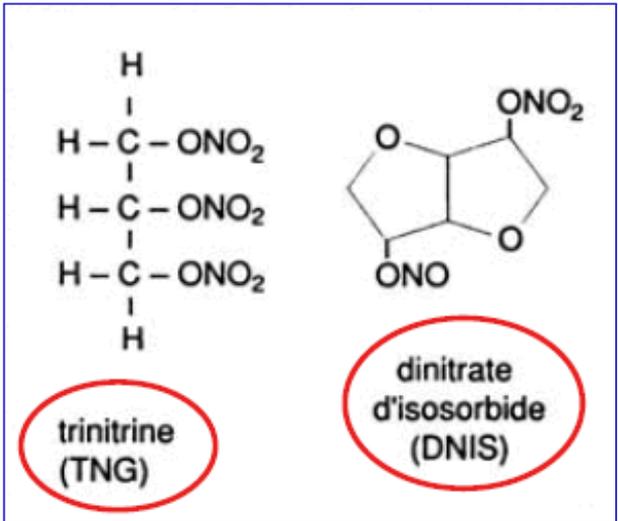
amlodipine



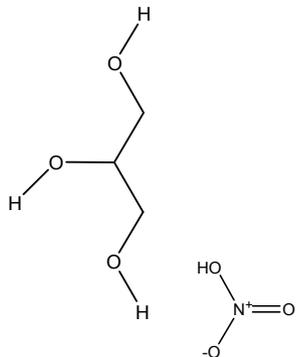
nimodipine

!! substituants incorrects dans la dia 6 (F.) - Fig 10.3 (Schorderet)

Dérivés nitrés: pourquoi des rapides et des lents ?

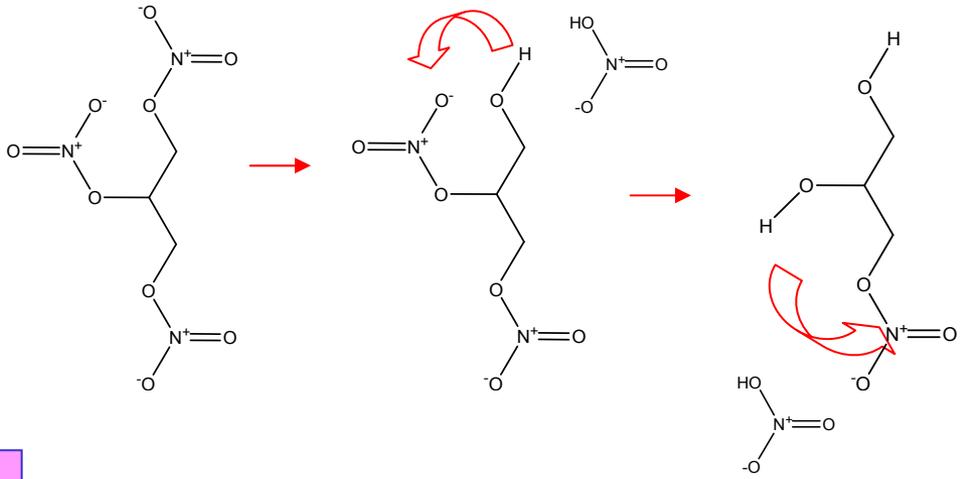
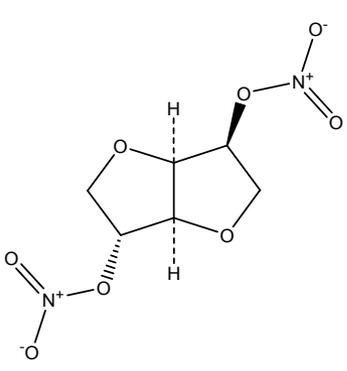
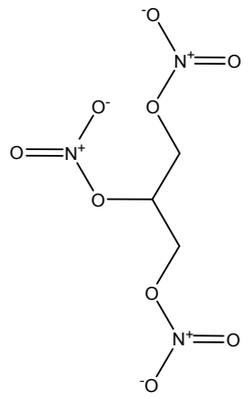


autocatalyse !



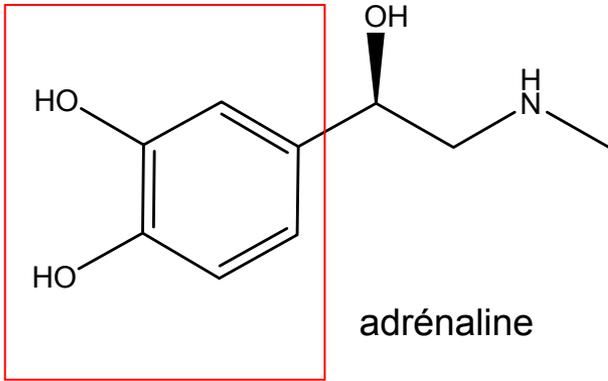
rapide

lent



!! erreur dans la dia 9 (F.) - Fig 14.1 (Shorderet) - c'est -ONO₂ 2 x

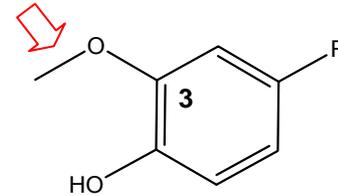
β -mimétiques - β -bloquants: importance du catéchol



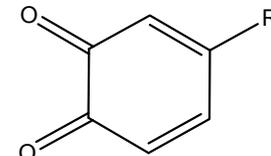
catéchol

dégradation rapide
par la COMT

oxydation en
o-quinone

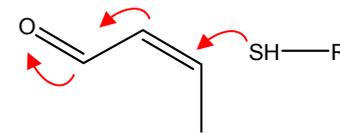


aussi pour la
dopamine !



aussi pour le
paracétamol !

sequestration du
CoASH et du glutathion



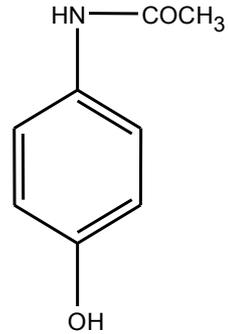
accepteur de Michaël ...

C'est pourquoi les β -mimétiques et β -bloquants développés comme médicaments éviteront cette structure, mais essayeront d'en garder les éléments importants...

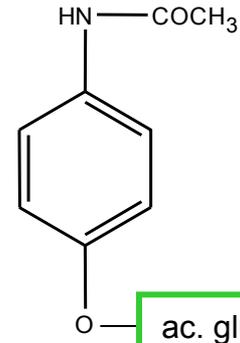


Metabolisme hépatique du paracétamol et toxicité ...

Rappel



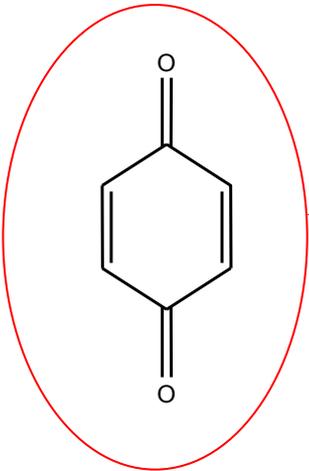
< 5 g



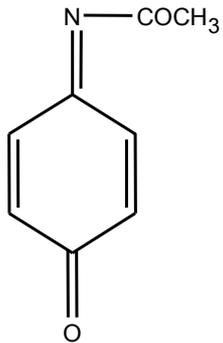
ac. glucuron. ou sulf.

> 5-10 g

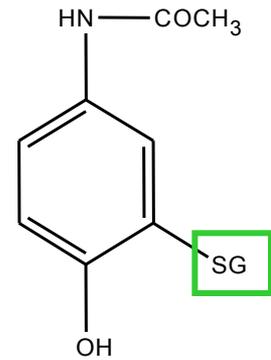
cyt. P₄₅₀



accepteur de Michaël



+ GSH



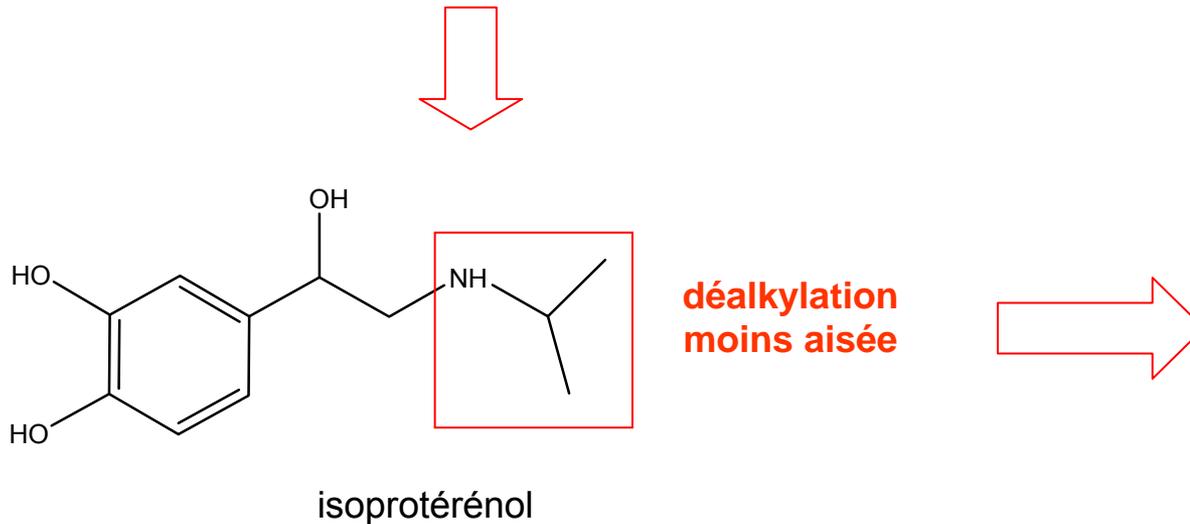
SG

urine

N-acétyl-cystéine...

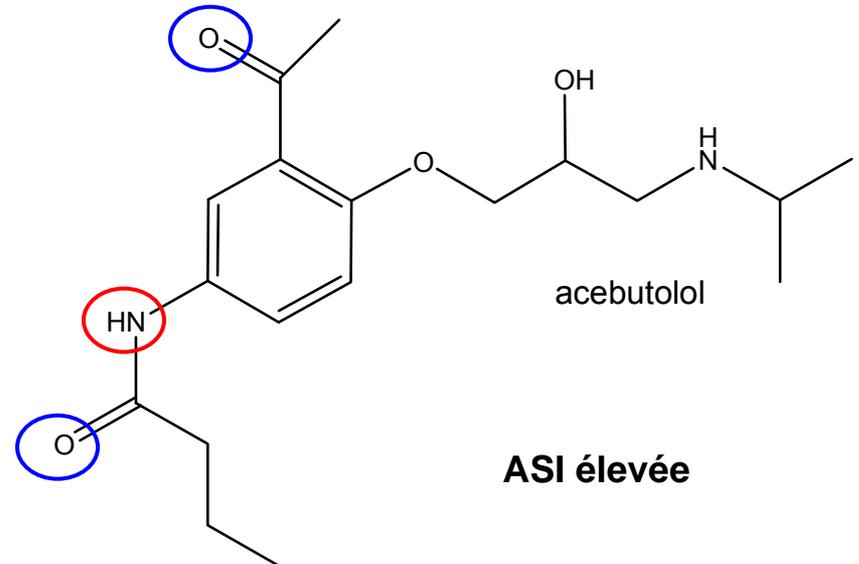
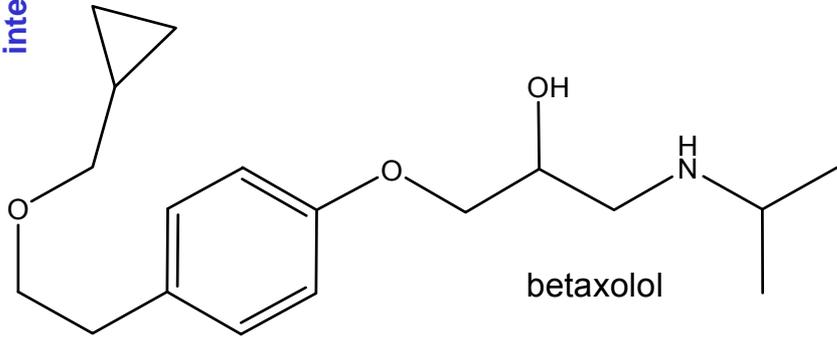
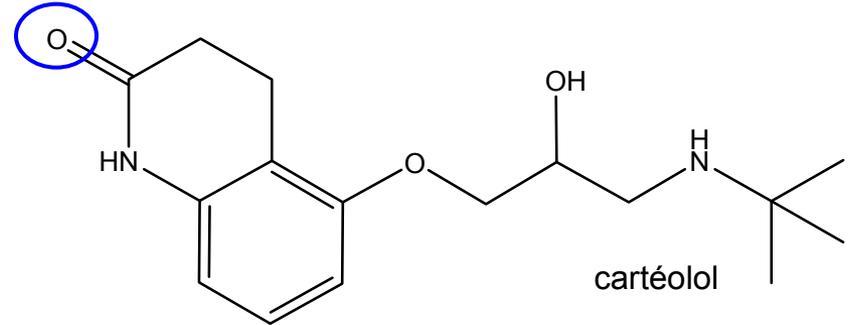
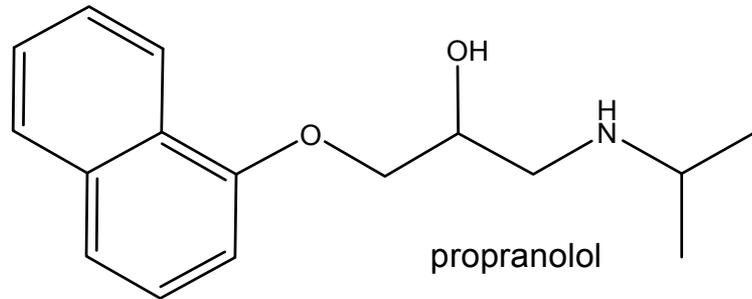
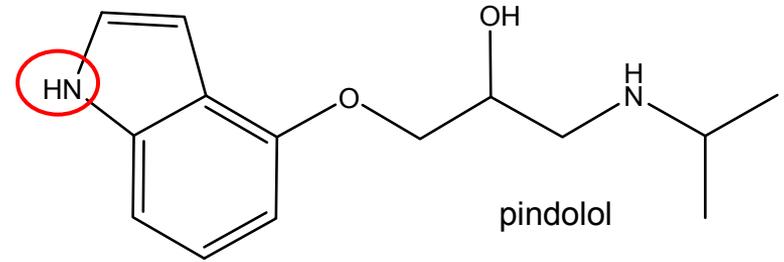
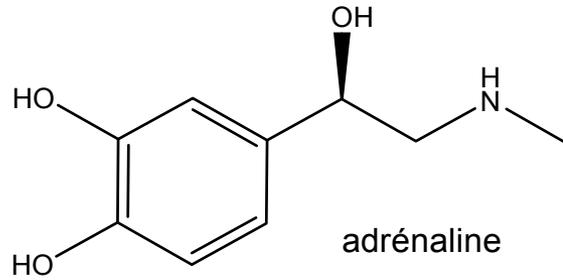


β -mimétiques - β -bloquants: inhiber la dégradation...



- un groupe isopropyle sera souvent utilisé pour améliorer la stabilité (et renforcer l'activité β)
- un *t*-butyle rendra la molécule non-dégradable par déalkylation (absence de CH en α du N)

β -bloquants et activité sympathicomimétique intrinsèque



interactions hydrophobes ★

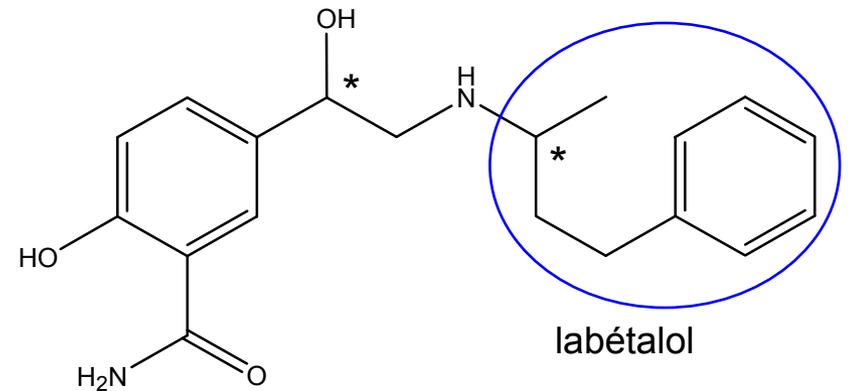
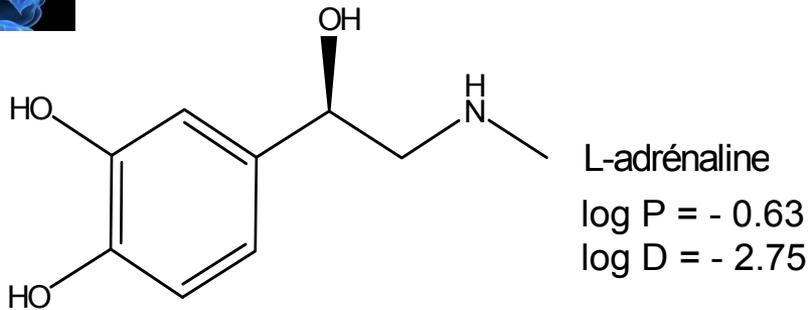
★ cycle virtuel non hydroxylable

ASI faible ou nulle

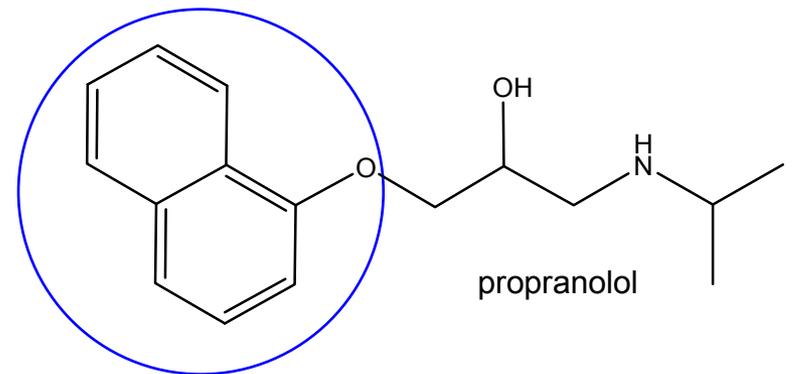
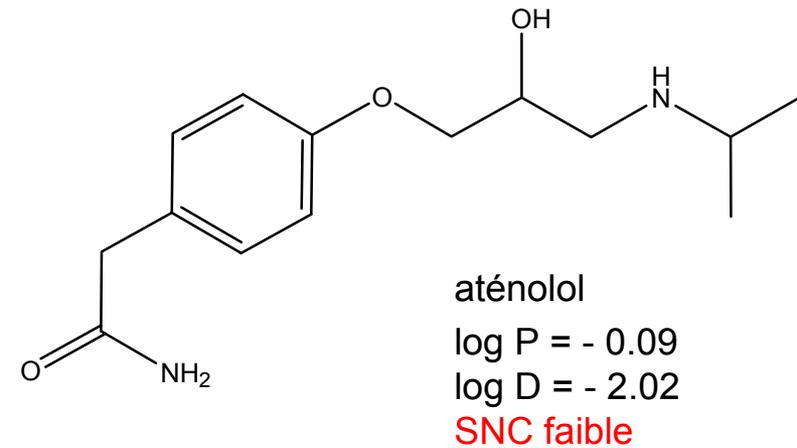
ASI élevée



β -bloquants et lipophilie ^a



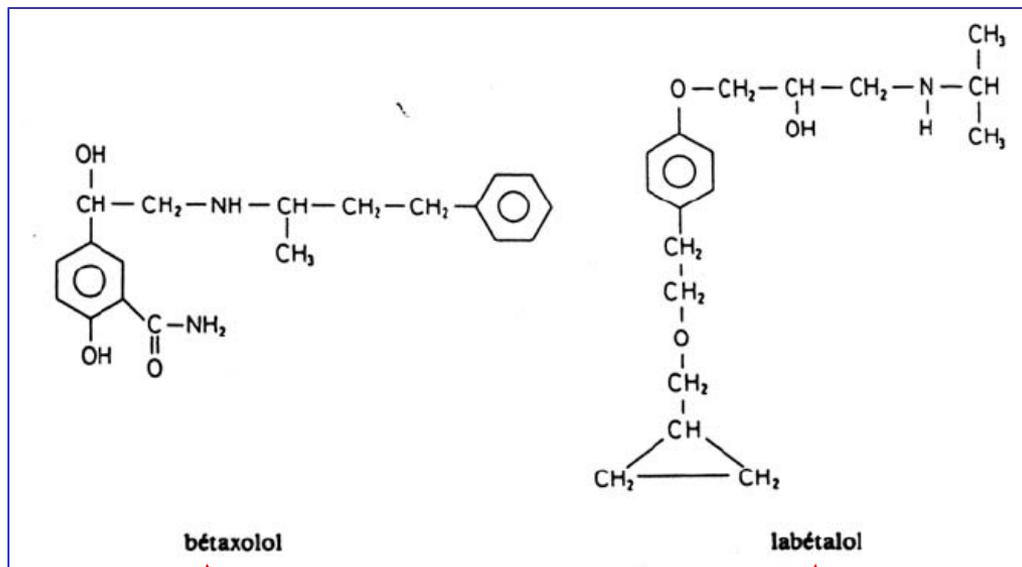
log P = + 2.31
log D = + 0.33
SNC forte



log P = + 3.09
log D = + 1.00
SNC forte

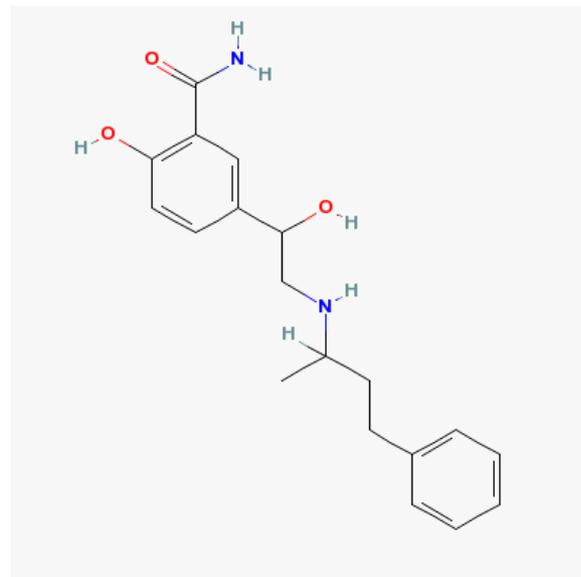
^a les valeurs de log D sont celles à pH 7

β -bloquants: une petite erreur...

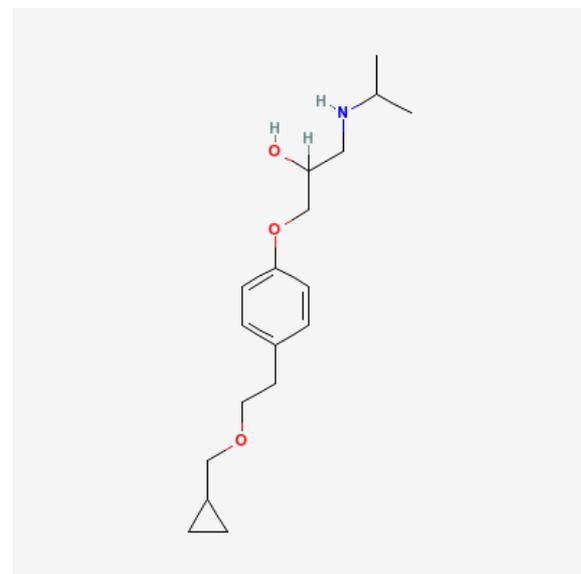


légendes inversées...

!! faute dans la dia 3 (F.) - Fig 3 (Shorderet)

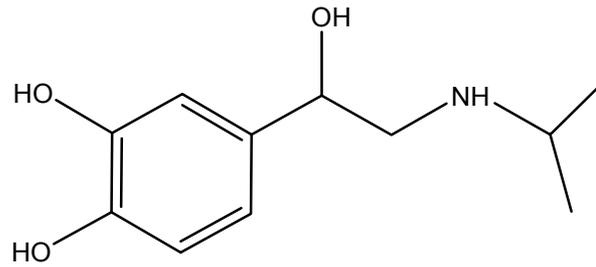


labetalol; Labetolol; Ibirdomide ...
IUPAC: 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-phenylbutan-2-ylamino)ethyl]benzamide

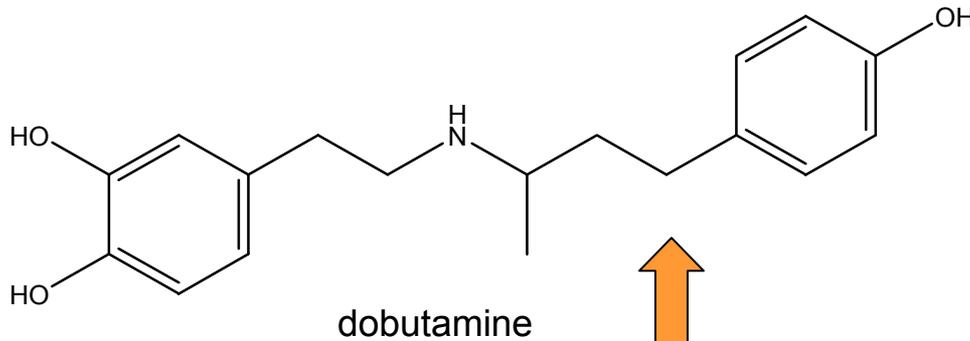


betaxolol; Betazolol; Betoptic ...
IUPAC: 1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol

β -mimétiques $\beta 1$ et $\beta 2$

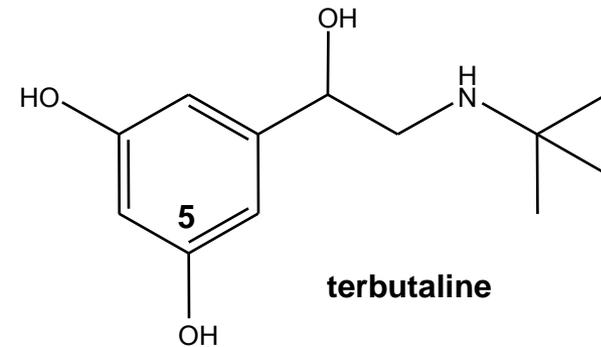


isoprotérénol



dobutamine

renforce
l'activité β

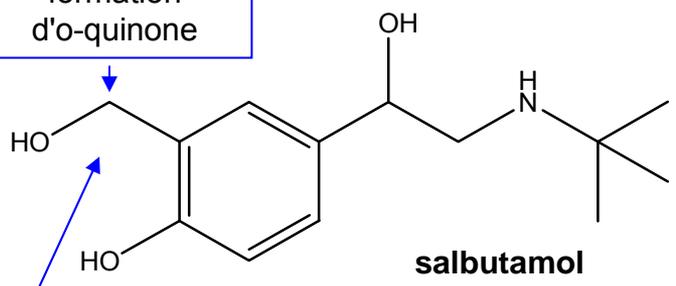


terbutaline

5 -OH confère une sélectivité $\beta 2$
(salbutamol = exception [voir dia suivante])

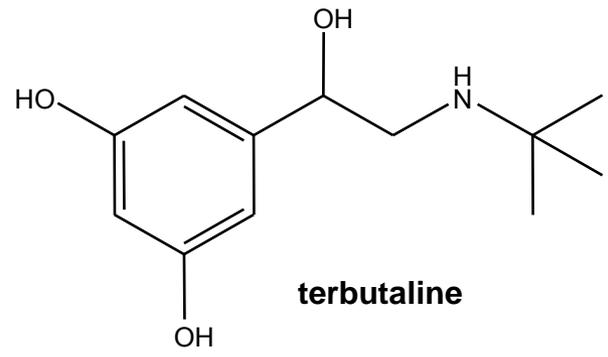
β_2 -mimétiques: construire des molécules (suffisamment) spécifiques et stables

résistance à la
COMT et à la
formation
d'o-quinone



plus grande
stabilité
(*t*-butyle)

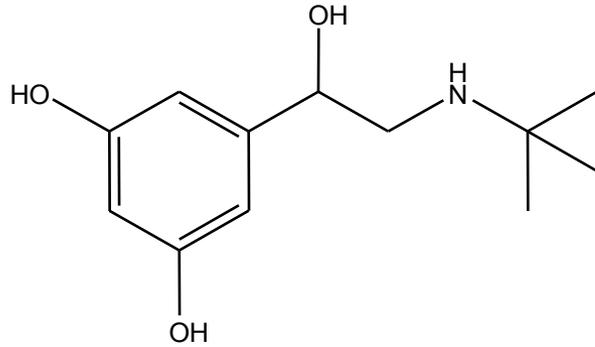
sélectivité pour
récept. trachéal par
introd. d'un CH₂



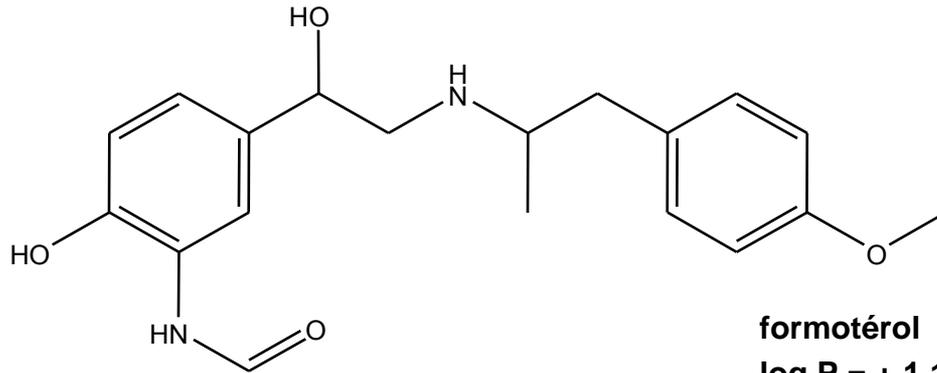
plus grande
stabilité
(*t*-butyle)

sélectivité β_2

β_2 -mimétiques: augmenter la durée d'action

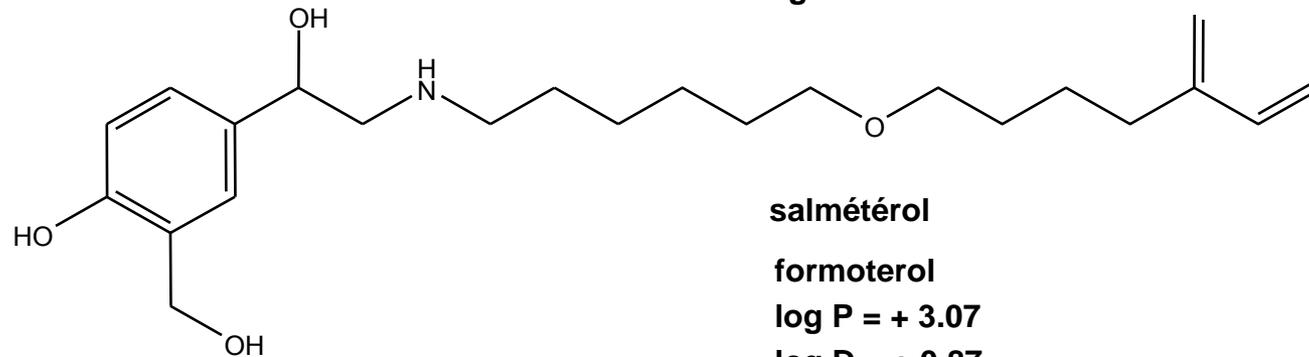


terbutaline
log P = + 0.477
log D = - 1.67



formotérol
log P = + 1.15
log D = - 0.31

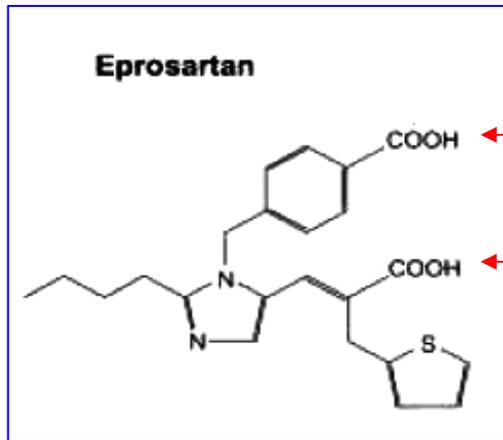
erreur dans la dia 18 (asthme; T.):
la molécule est à l'envers !



salmétérol
formotérol
log P = + 3.07
log D = + 0.87



Sartans: toute une famille autour d'un tétrazole...



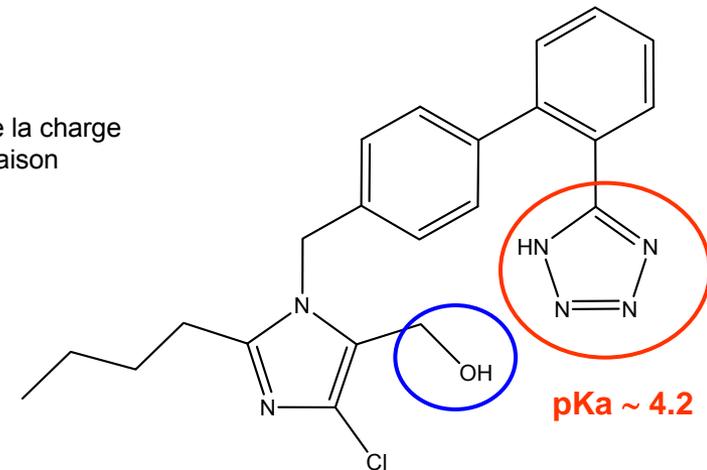
Les premiers sartans
sont des dianions

Mais un de ceux-ci a
été vite remplacé par
un **tétrazole** *
(et l'autre, parfois, par
une autre permettant
des **ponts H**)

* bioisostère du COOH mais diminution de la charge
et pas de possibilité de glucuroconjugaison



attention, erreur systématique à la dia
7 (F.) pour la struct. du tétrazole

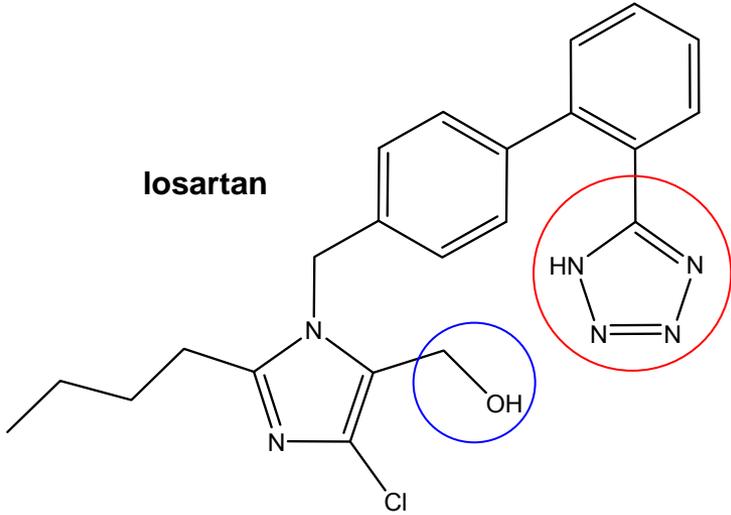


pKa ~ 4.2

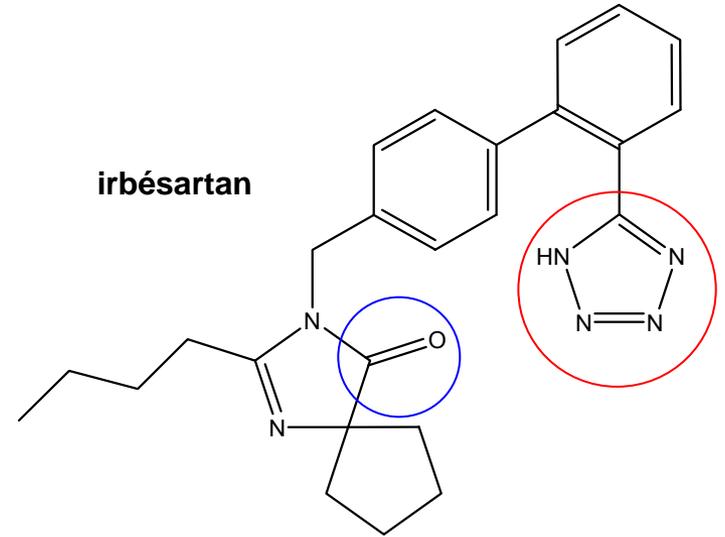
losartan (vraie structure)

Sartans

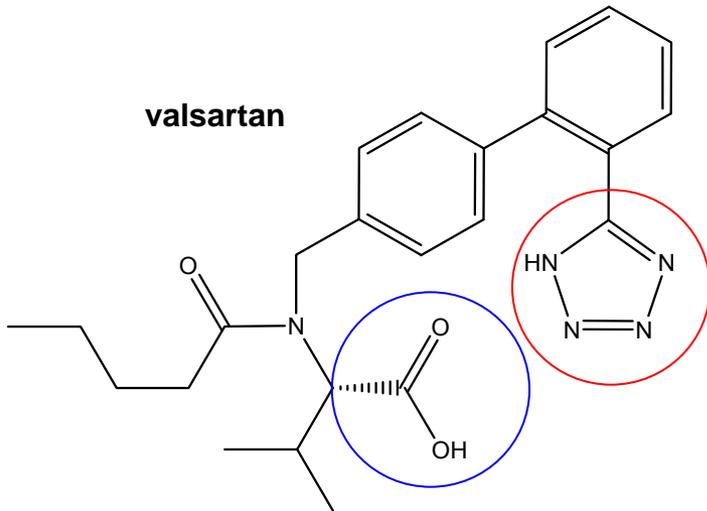
losartan



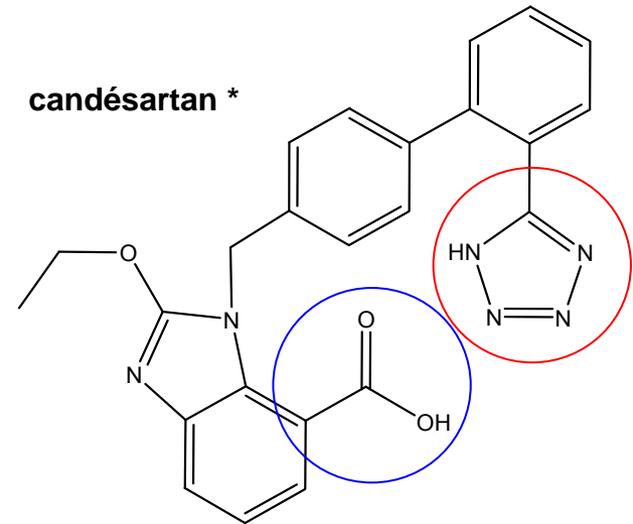
irbésartan



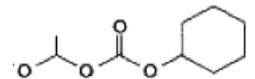
valsartan



candésartan *

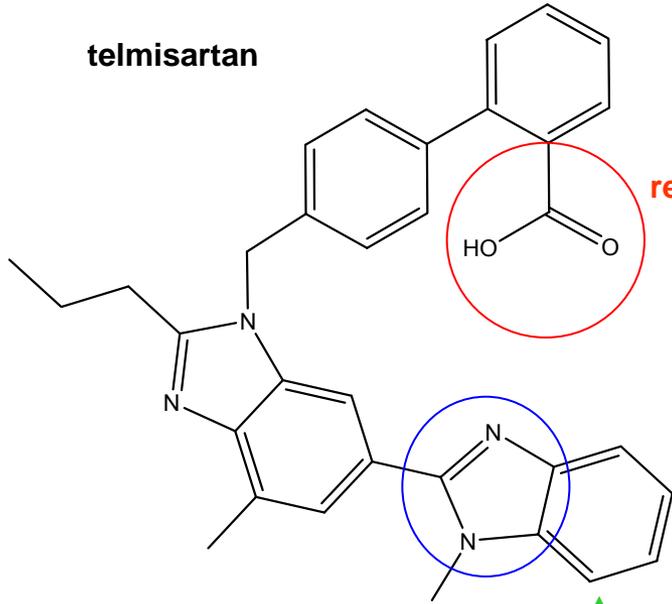


* commerc. sous forme de prodrogue
(cilexétel substituant le COOH)



Sartans

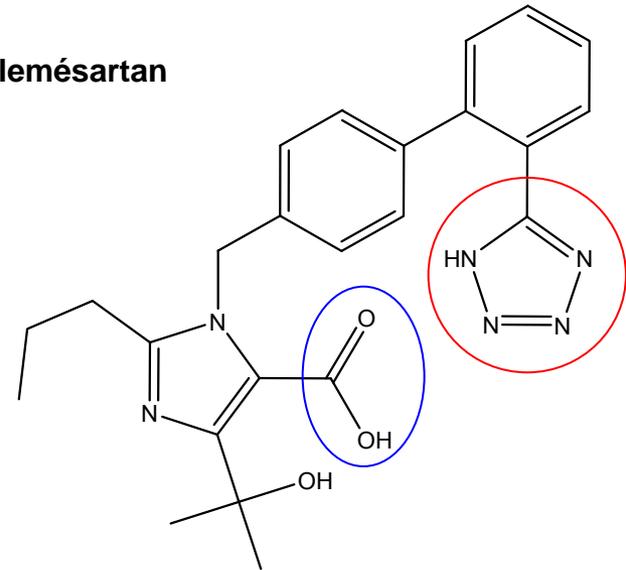
telmisartan



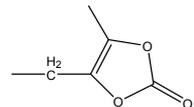
retour aux origines...

longue
demi-vie
(~ 24h)

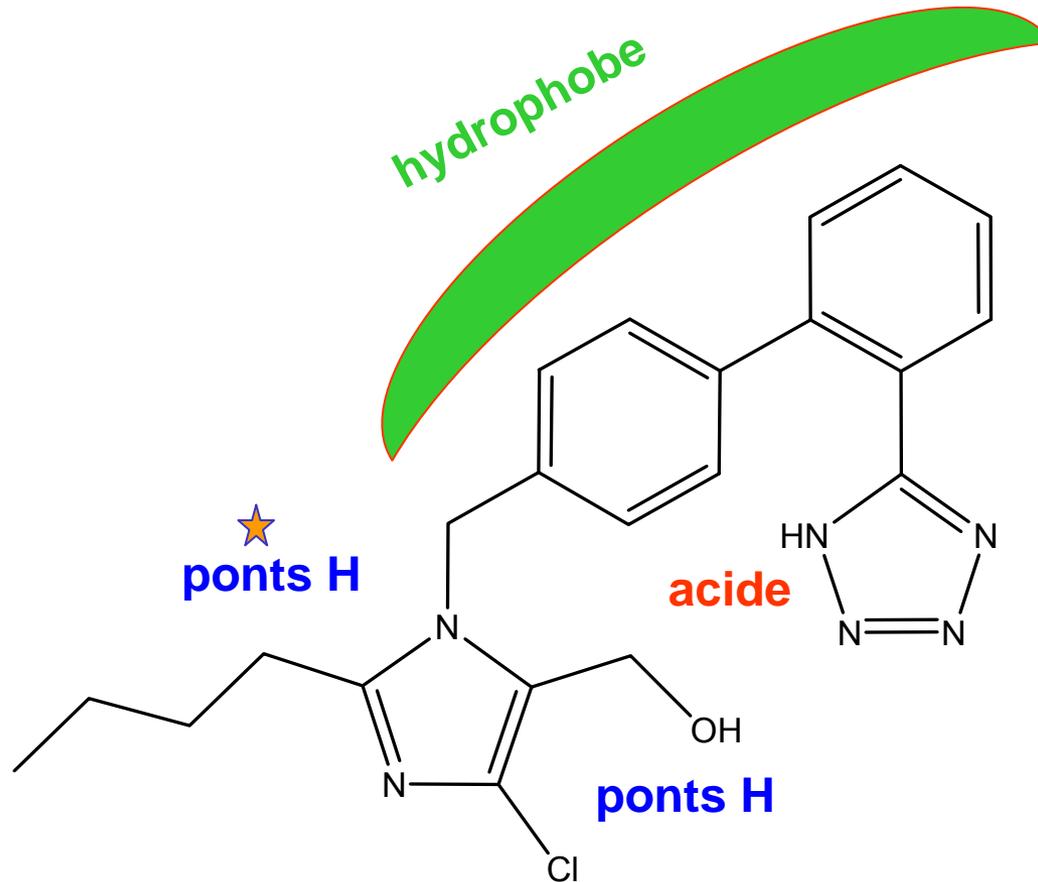
olemésartan



* commerc. sous forme de prodrogue
(medoximil substituant le COOH)



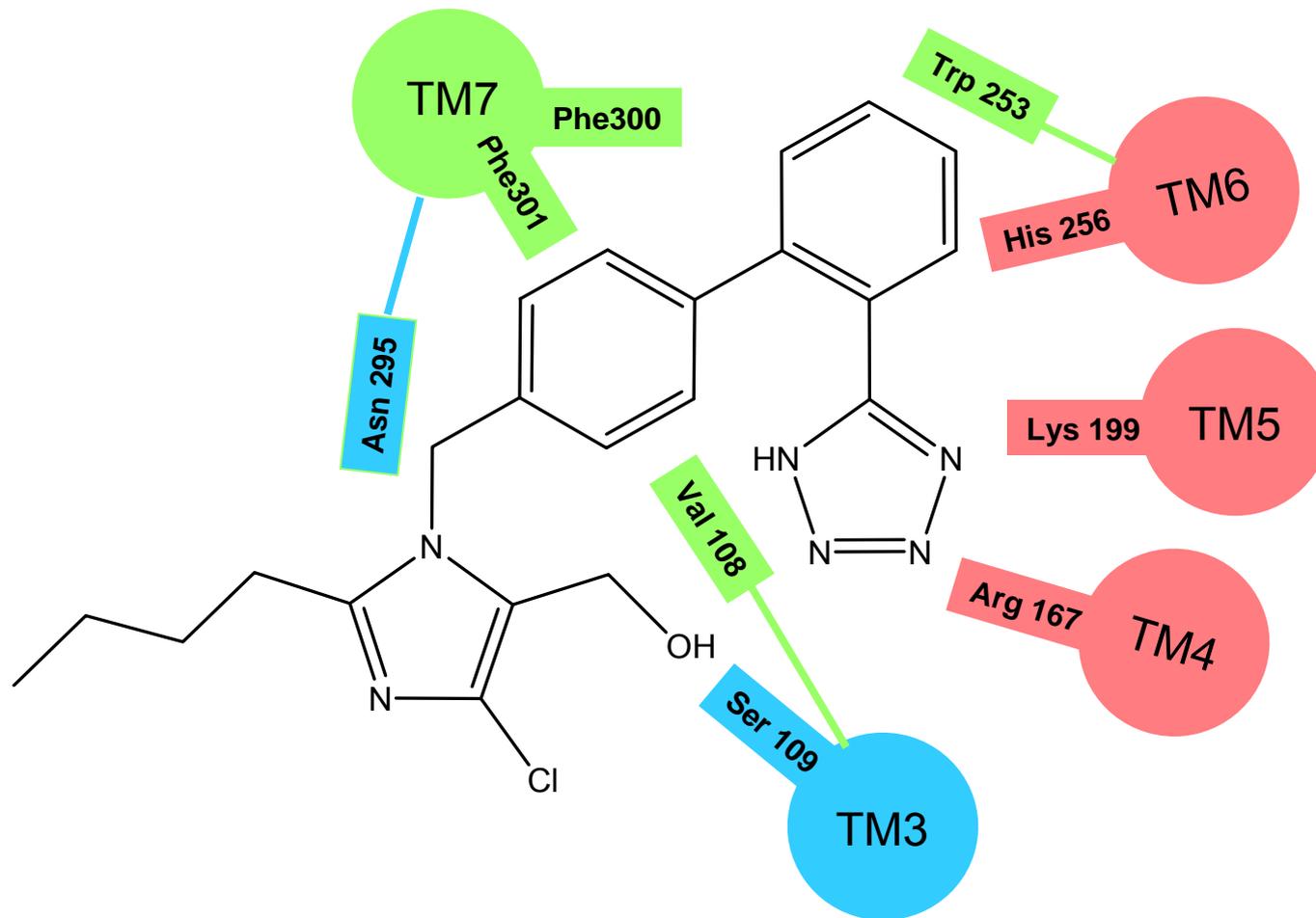
Sartans: une certaine idée du pharmacophore ...



Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

disponible sur i-campus

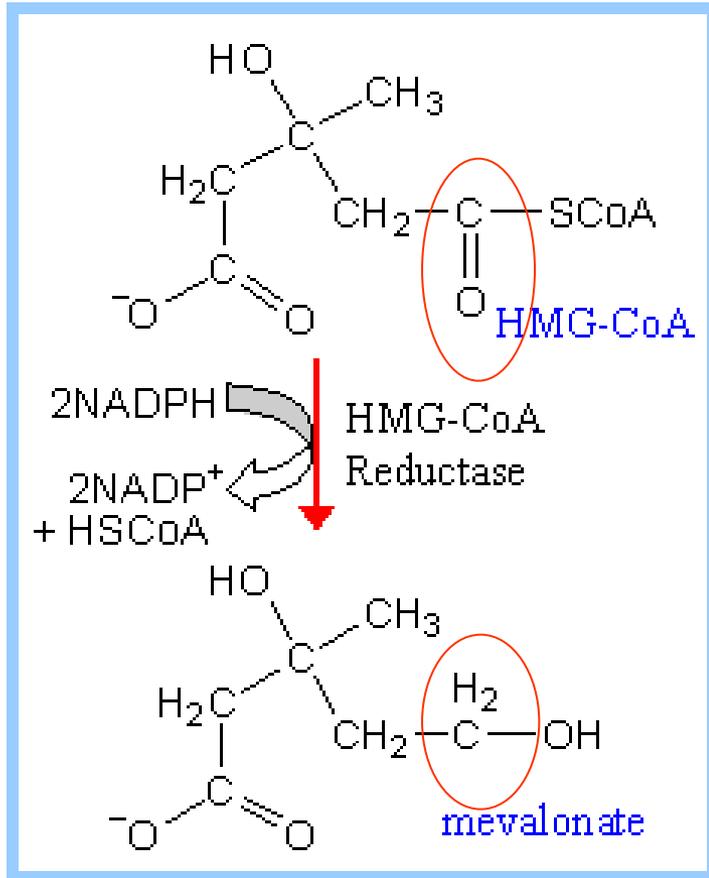
Sartans: pourquoi tous sur le même pharmacophore ?



Aulakh et al., An update on non-peptidic angiotensin receptor inhibitors. Life Sci. 2007; 81:615-639

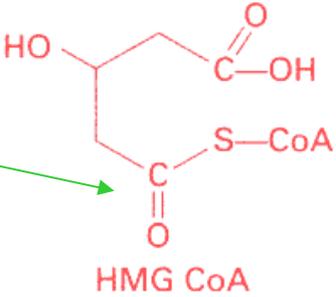
disponible sur i-campus

The statins (as inhibitors of the HMG-CoA reductase...)

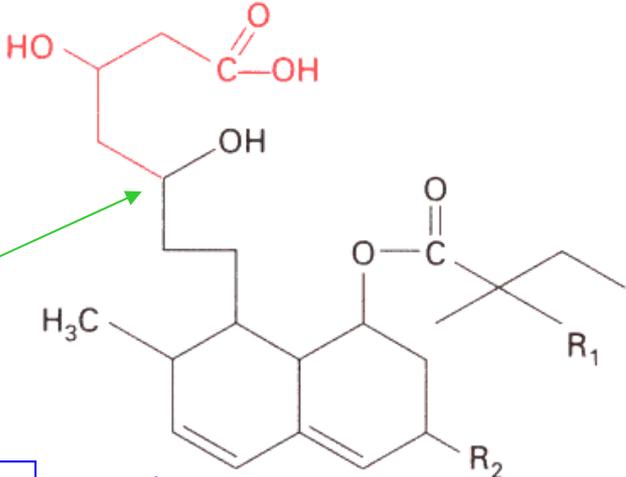


Reduction

substrate



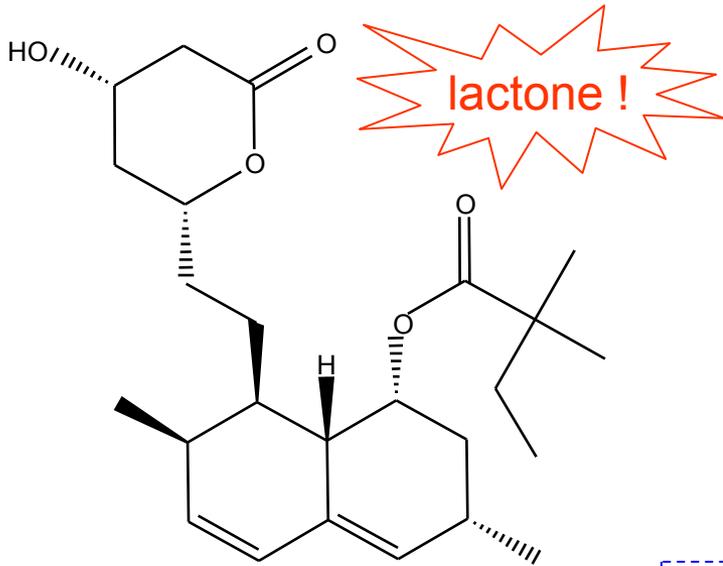
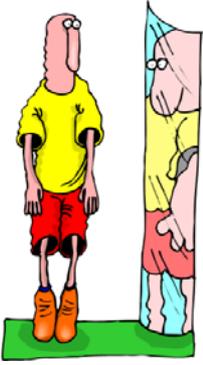
inhibitor



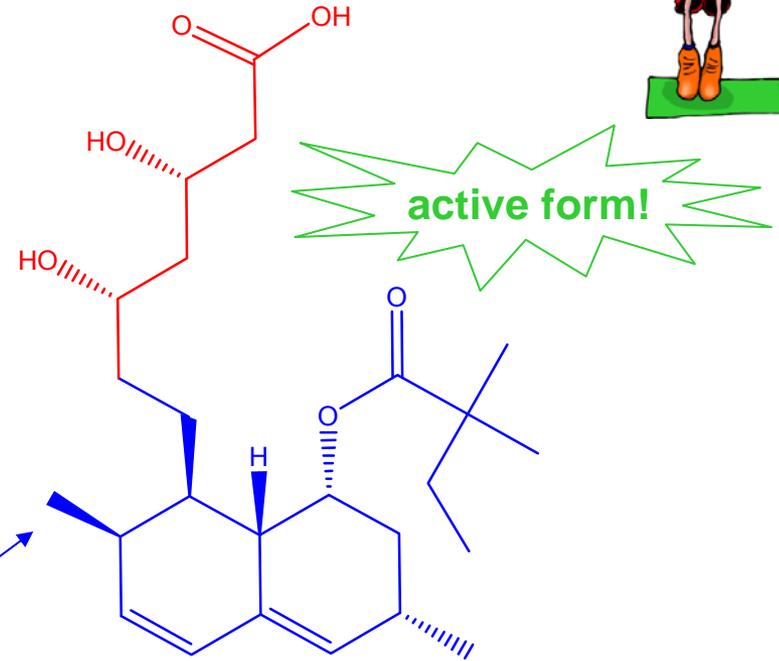
mimics CoA and allows membrane anchoring

	R ₁	R ₂
Simvastatin	CH ₃	CH ₃
Pravastatin	(H)	OH

You said "statins" ?



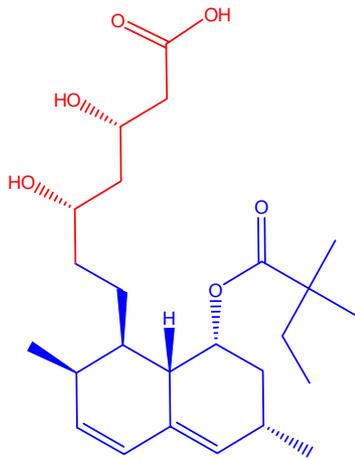
simvastatin



simvastatin hydroxy acid

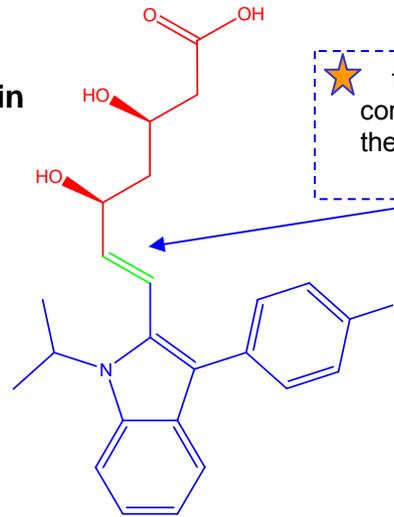
★ prevents free rotation of the hydroxyacid chain

Here is the family (as available for you in Belgium)...



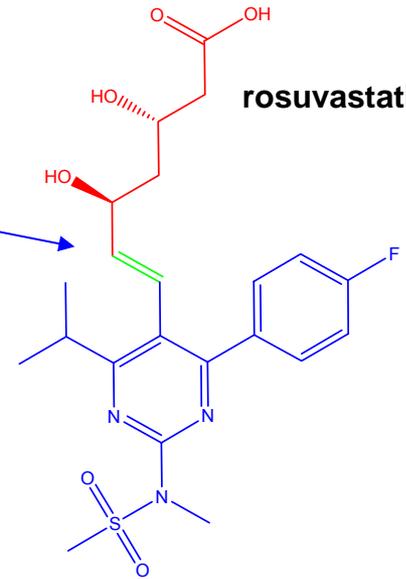
**simvastatin
hydroxy acid**

fluvastatin

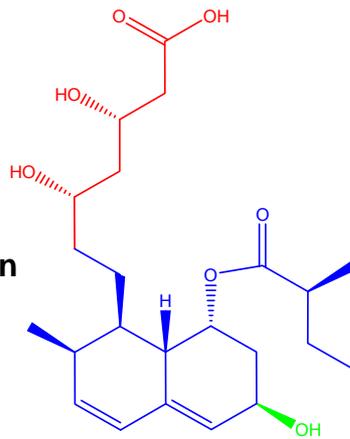


★ further forces a correct orientation of the hydroxyacid side chain

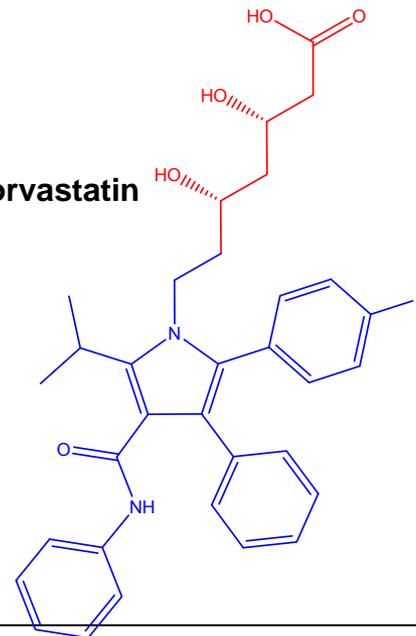
rosuvastatin



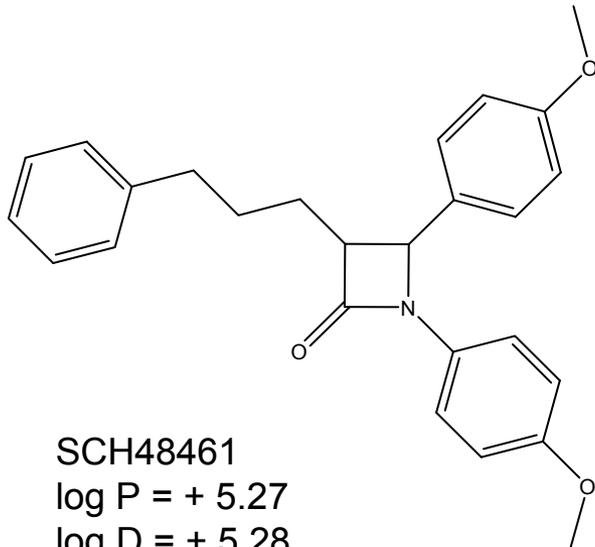
pravastatin



atorvastatin

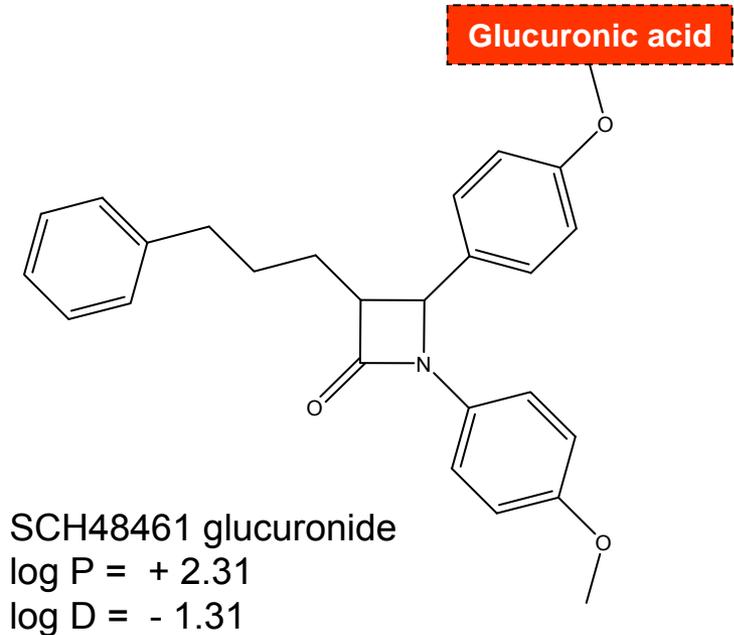


The story of ezetimibe



weak cholesterol uptake inhibitor

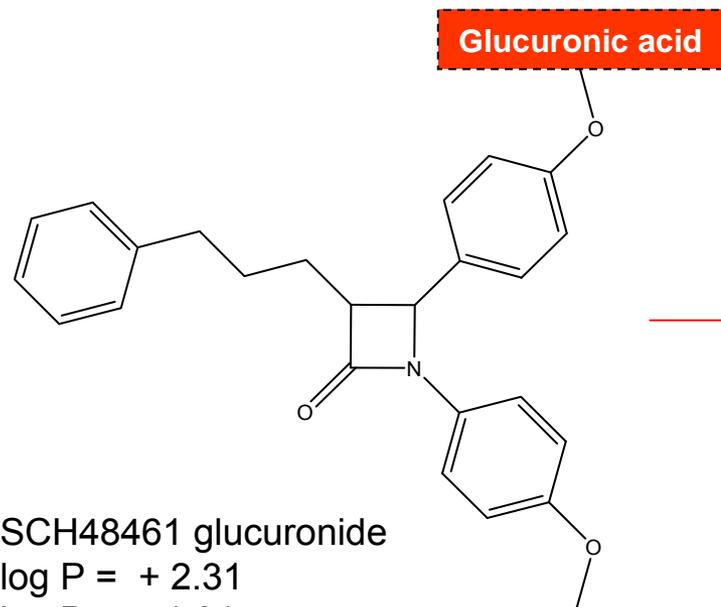
→
**absorption,
liver metabolism,
and bile excretion**



potent cholesterol uptake inhibitor

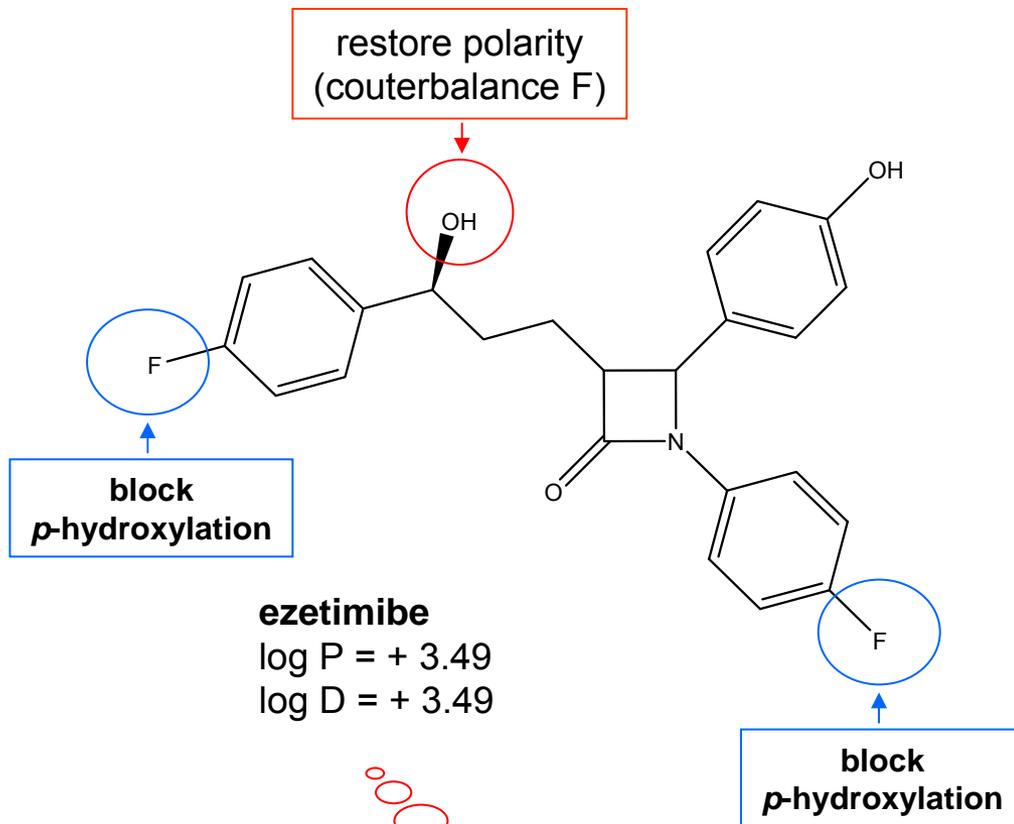
Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1997), 283(1), 157-63.

From a metabolite to a drug



SCH48461 glucuronide
log P = + 2.31
log D = - 1.31

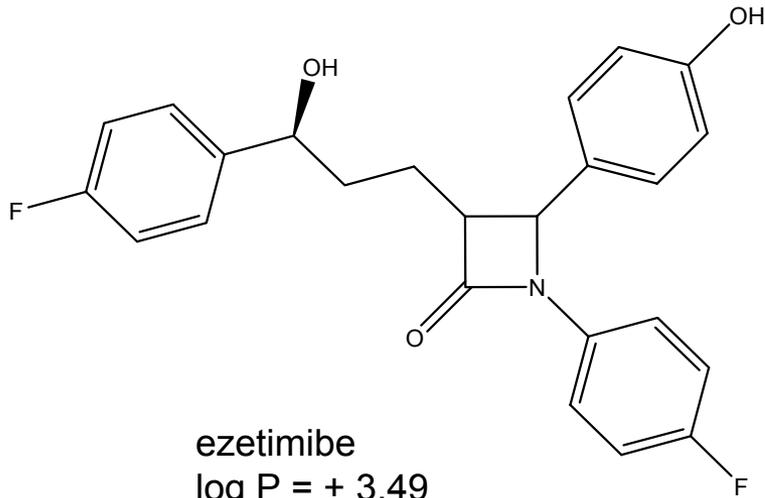
potent cholesterol uptake inhibitor



ezetimibe
log P = + 3.49
log D = + 3.49

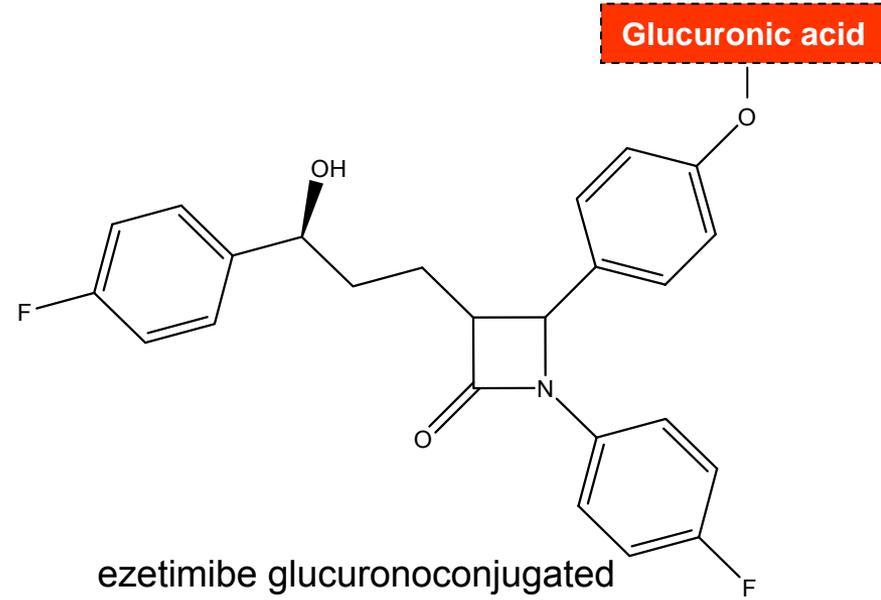


Here is how...



ezetimibe
log P = + 3.49
log D = + 3.49

resorption
metabolism



ezetimibe glucuroconjugated
log P = + 1.18
log D = - 2.44

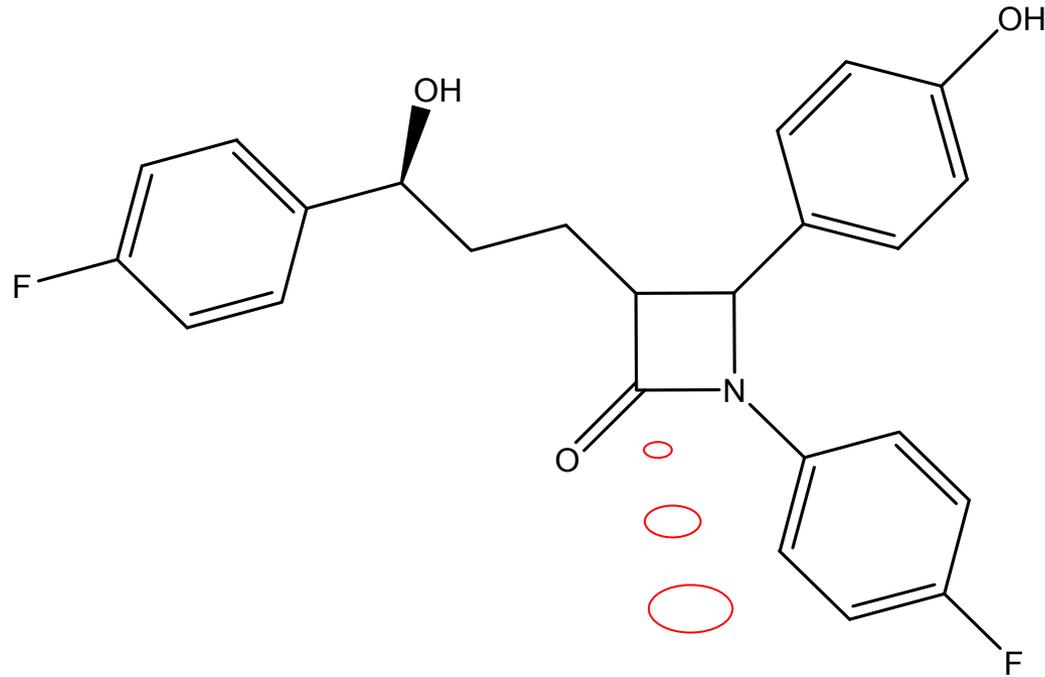
intestine

enterohepatic cycle

Here is
how !

British journal of pharmacology (2000), 129(8), 1748-54
Clinical therapeutics (2001), 23(6), 871-85
Drug metabolism and disposition (2002), 30(4), 430-7

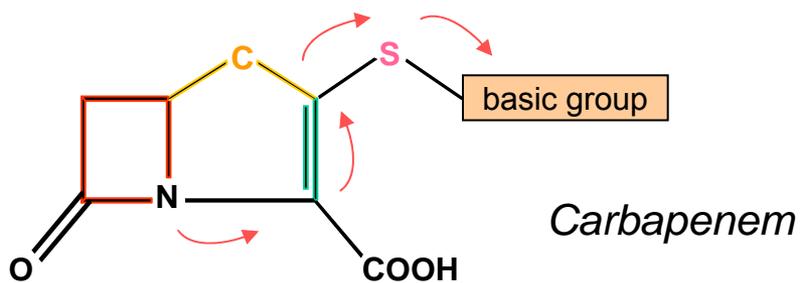
But is the molecule stable ?



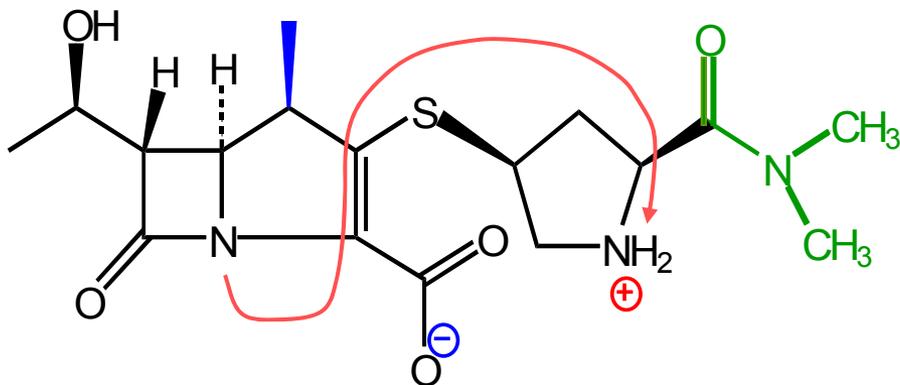
is this not a β -
lactam ?

β -lactams are unstable because of anchimeric assistance ...

example for carbapenems (very unstable)



greater intrinsic activity due to larger instability of the β -lactam ring because of C1-C2 double bond and electrocapturing effect of the basic group



meropenem

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-dimethylcarbamoyl

Alli, Allo ...

alli™

Blog Infos
sur alli

QU'EST CE QU'ALLI ?

LE TRAITEMENT

OU ACHETER ALLI ?

ALLI ET LA PRESSE FRANCAISE



Premier médicament anti-obésité
sans ordonnance



calculez
mon indice
Quételet !

Ah bon, ...
et qui était
Quételet ?

Premier médicament anti-obésité sans ordonnance

Depuis 2007, les américains pouvaient acheter à chaque fois qu'ils allaient dans une parpharmacie ou même au supermarché un médicament anti-obésité ! Ce produit nommé Alli commercialisé par les laboratoires GSK est le premier médicament anti- obésité sans prescription médicale.

Depuis le début de l'année 2009, les européens pourront désormais en profiter aussi !! La commission européenne a enfin donner son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander à un ami qui part aux USA de vous le ramener !

Pour donner une idée de l'ampleur du phénomène outre-Atlantique, les laboratoires GlaxoSmithKline ont vendu juste avec Alli pour \$120 Millions en une année.

Vous pouvez dès à présent vous procurer Alli® en France sur Internet et il sera vendu en Pharmacie dès l'été 2009 !

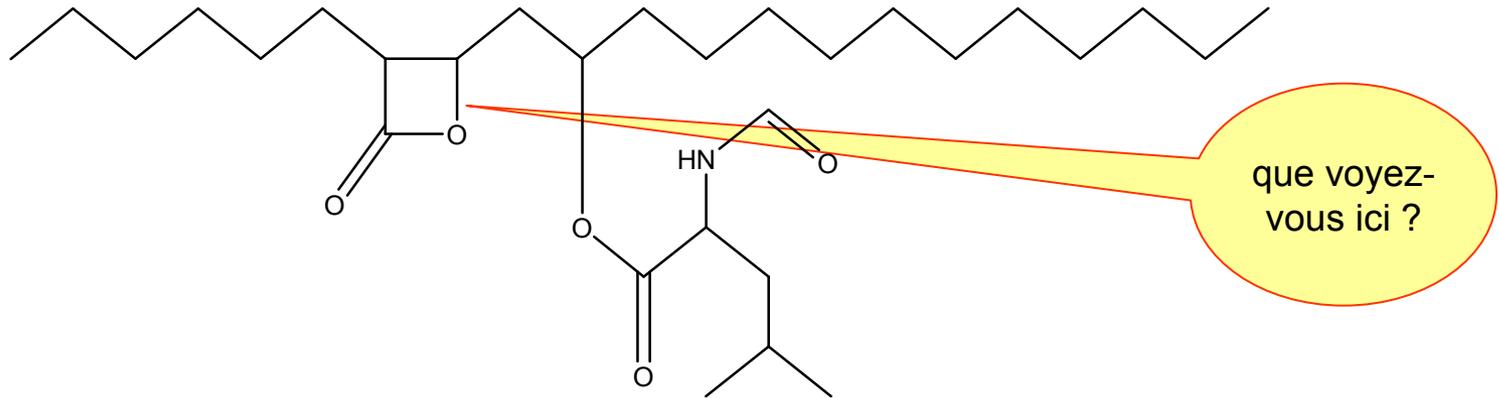
Si vous êtes impatient de commencer Alli®, vous pouvez le trouver sur les 2 principaux site de vitamines en France :

He was a Belgian, my dear, look here:
http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index

LEADERPHARMA
COM

VeaVita.com

Alli, Allo ...



2-Formylamino-4-methyl-pentanoic acid 1-(3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylmethyl)-dodecyl ester

...the inhibition has the characteristics of an irreversible inactivation of the uncompetitive type, thus indicating that an enzyme.substrate.inhibitor complex is formed, which cannot undergo further reaction to yield the normal product. ... Evidence is presented that the reaction product is an acid and that the functional group of tetrahydrolipstatin is the **beta-lactone** reacting with the active site of the enzyme.

Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Borgstrom B Department of Physiological Chemistry, University of Lund, Sweden *Biochimica et biophysica acta* (1988), 962(3), 308-16.

sera mis sur i-campus

Alli, Allo ... Ouf, sauvés ... la pharmacienne est là ...

Ah, il vaut mieux,
parce que sinon...

Nous préférons vous dire dès à présent que ce Produit n'est pas un produit miracle, il est efficace seulement en accompagnement d'un régime hypocalorique et pauvre en graisses !

Alli® est conseillé pour les adultes souhaitant perdre du poids et ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 28 kg/m². L'IMC correspond au poids (kg) / taille² (m). Associé à un régime hypocalorique et pauvre en graisses, Alli® permet de perdre 50 % de poids en plus qu'avec un régime seul : par exemple 6 kg au lieu de 4 kg avec un régime approprié.

Le principe actif d'Alli®, l'orlistat, agit localement au niveau du système digestif en empêchant l'absorption de 25 % des graisses alimentaires consommées qui sont alors éliminées par voies naturelles. Son profil de sécurité a été établi grâce à des données issues de plus de 100 études cliniques, réalisées sur orlistat 120 mg prescrit dans le monde depuis 10 ans. Les principaux effets indésirables, observés sur le transit intestinal, constituent un signal d'alerte indiquant que l'alimentation est trop riche en graisses, et permettent aux patients d'adapter leur régime.

Alli® propose un programme d'accompagnement, offrant de nombreux conseils nutritionnels et des propositions d'activités physiques pour encourager les patients à adopter un mode de vie plus sain.

Le pharmacien aura un rôle de conseil essentiel tant au démarrage du traitement que dans son suivi. Si vous attendez la mise sur le marché de ce médicament, n'oubliez pas que l'idéal reste d'en parler à votre médecin avant de le prendre et, ensuite, d'écouter les conseils de votre pharmacien pour le suivi.

Cet article reprend en partie les sources : communiqué de presse, GSK, 21 janvier 2009

Qui est GlaxoSmithKline, le distributeur de Alli ?

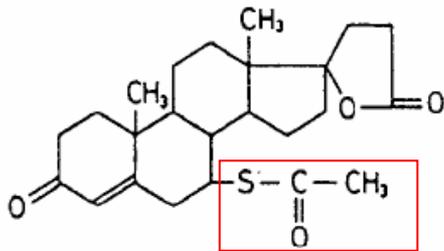
GSK est l'un des laboratoires les plus importants en terme de Chiffre d'affaires mais également en terme d'innovation. Parmi les plus connus médicaments sortis de ce laboratoire, on peut citer :

- Anti-asthmatiques : Ventoline®
- Antibiothérapie : Clamoxyl®
- Antibiothérapie : Augmentin®
- Antiviraux : Zovirax®

La liste se trouve sur la liste officielle des laboratoires GlaxosmithKline : <http://www.gsk.fr/gsk/medicament/index.html>



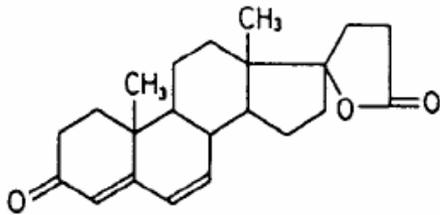
Spirolactone et compagnie...



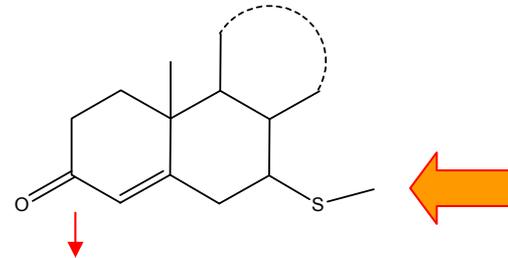
spironolactone

métabolisme rapide et extensif par instabilité de la substitution -S-CO-CH₃

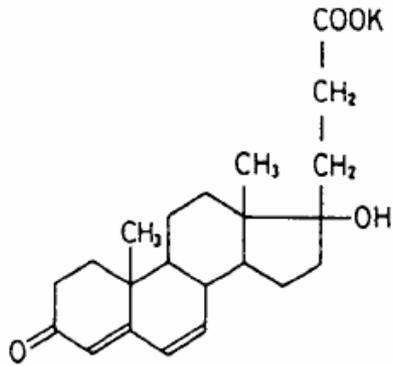
- 7- α -thiométhyl-spirolactone)



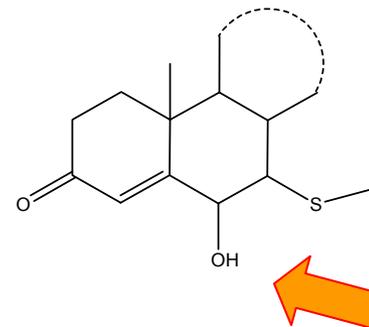
canrénone



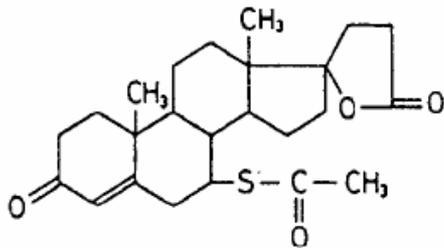
- 6- β -OH-7- α -thiométhyl-spirolactone)



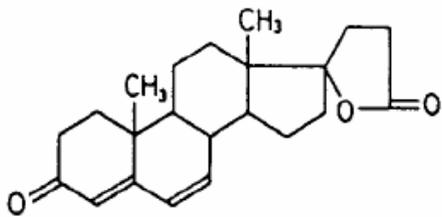
canrénoate de potassium



Spironolactone et compagnie...



spironolactone

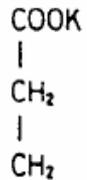


canrénone

forme plus stable grâce à la double liaison 6-7

mais...

rupture de la lactone



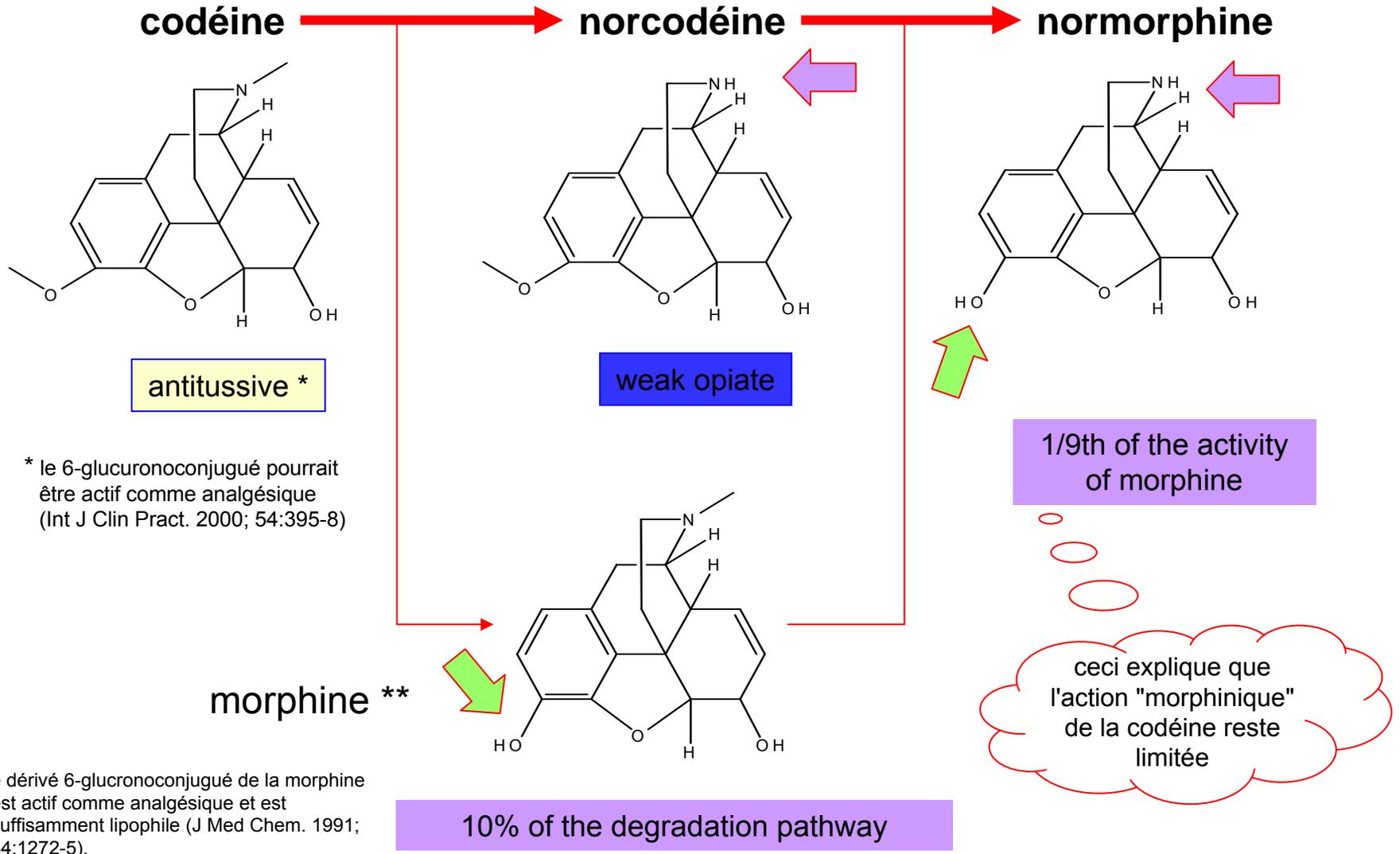
canrénoate de potassium



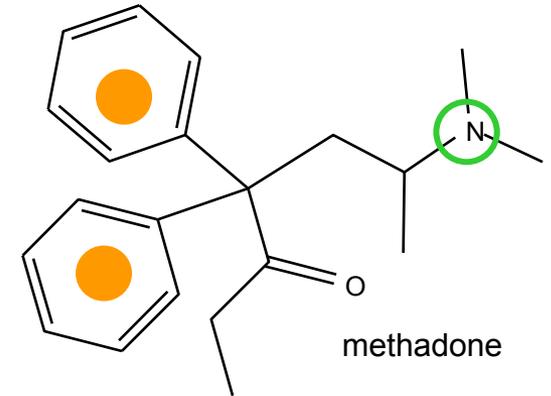
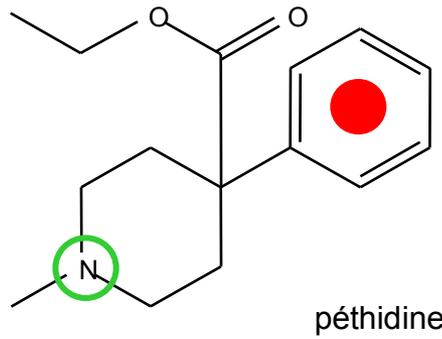
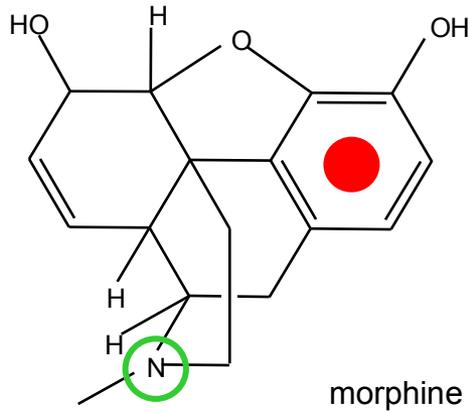
Canrenol (Grünenthal)		D	▲
[canrénoate de potassium] compr. (séc.)			
€	50 x 25mg	Rx	b ○ € 9,73
€	50 x 50mg	Rx	b ○ € 16,00
€	50 x 100mg	Rx	b ○ € 28,08
Posol. 50 à 100 mg p.j. en 1 prise			

Soldactone (Continental Pharma)		D	▲
[canrénoate de potassium] flacon i.v.			
€	6 x 200mg poudre	Rx	b ○ € 13,00

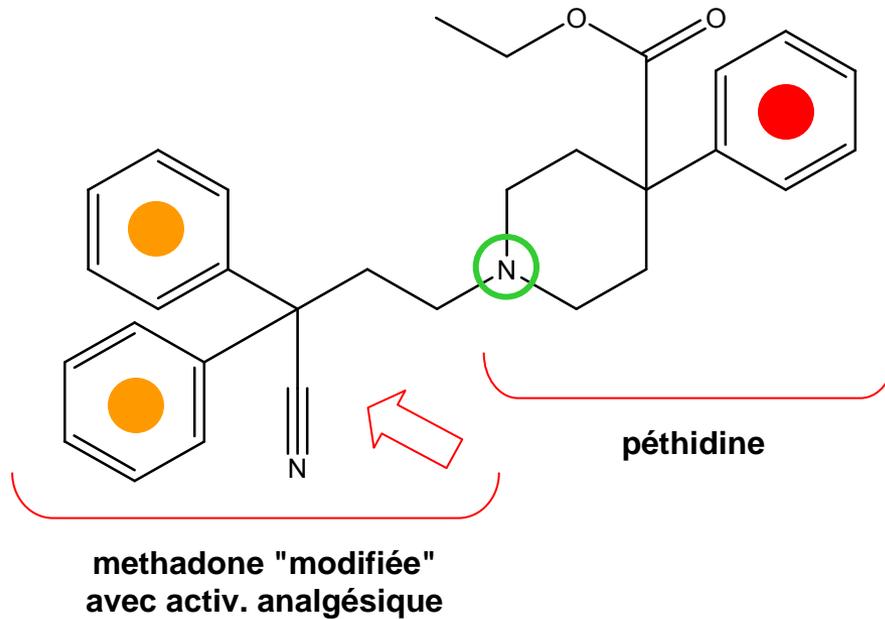
Pourquoi la codéine est-elle essentiellement antitussive tout en étant analgésique (en assoc. avec le paracétamol)



Vous avez dit opiacés: l'origine du diphénoxylate ...

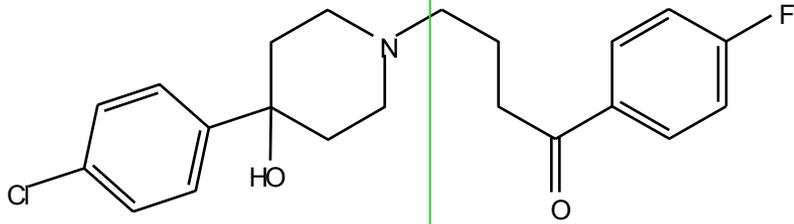


diphénoxylate

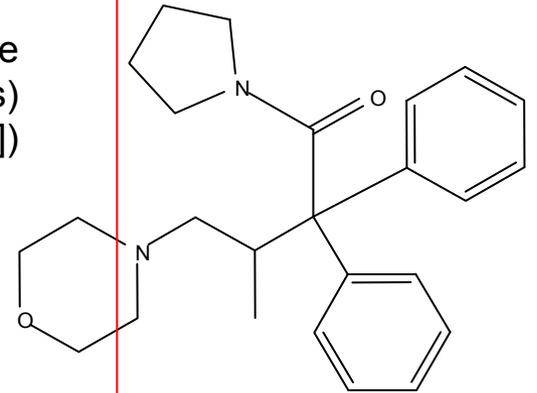


et l'origine du lopéramide ...

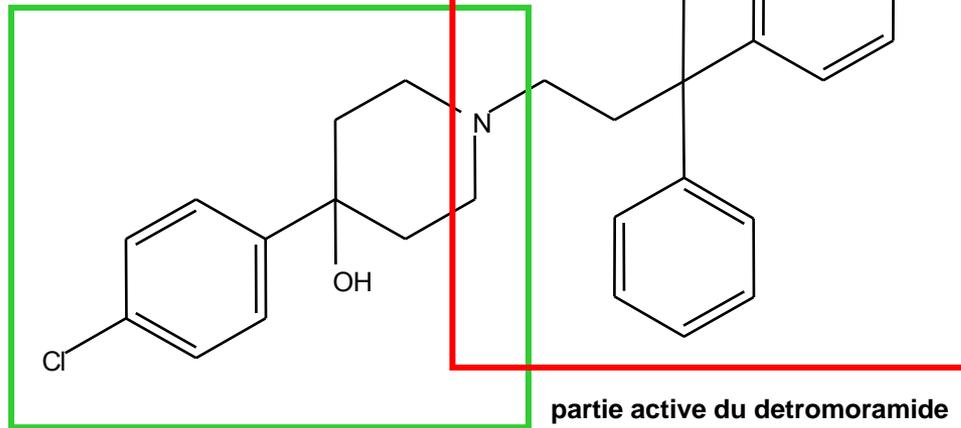
halopéridol
(neuroleptique connu)



dextromoramide
(utilisé dans les douleurs sévères)
[pas en Belgique]



lopéramide

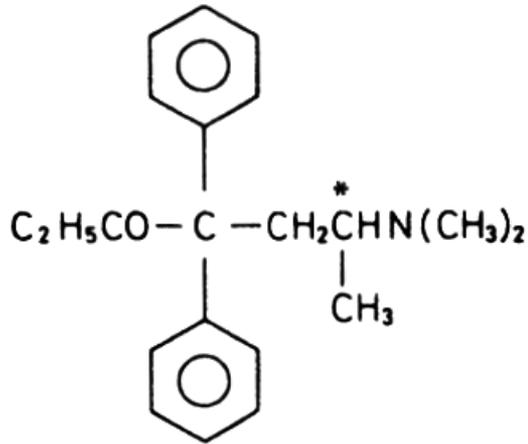


partie "gauche" de l'halopéridol

partie active du dextromoramide

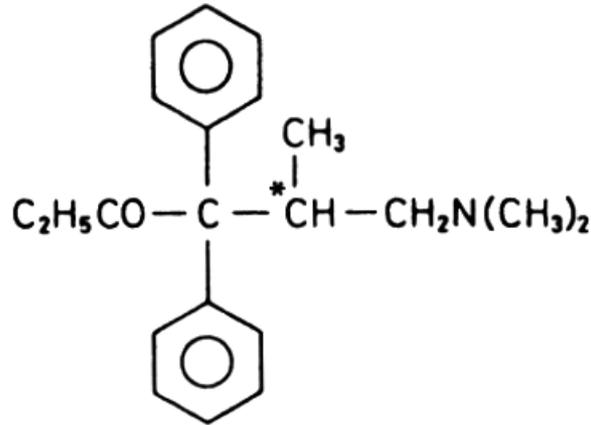


Petite correction à propos des opiacés...



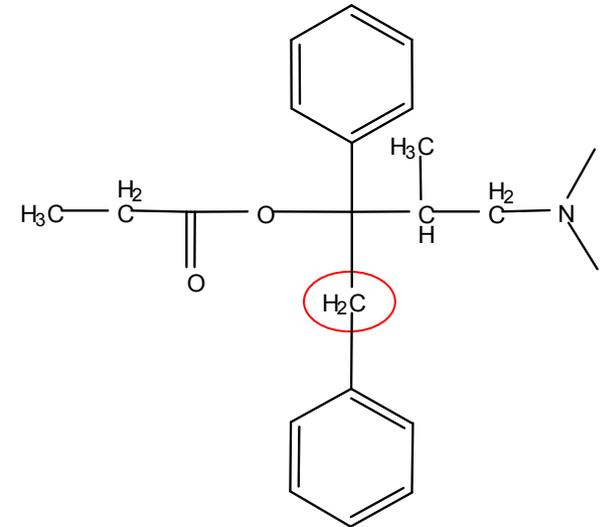
(±) méthadone

correct



(+) propoxyphène

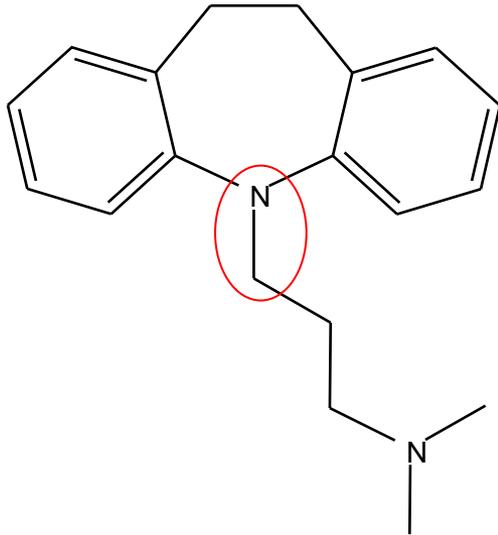
incorrect: ceci est l'isométhadone ...
dia 31 (H.) - Schorderet



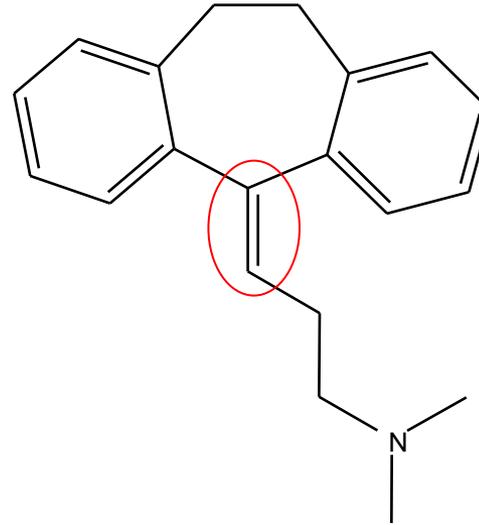
vrai propoxyphène...



Tricycliques: "-pramines" et "-ptylines"



imipramine

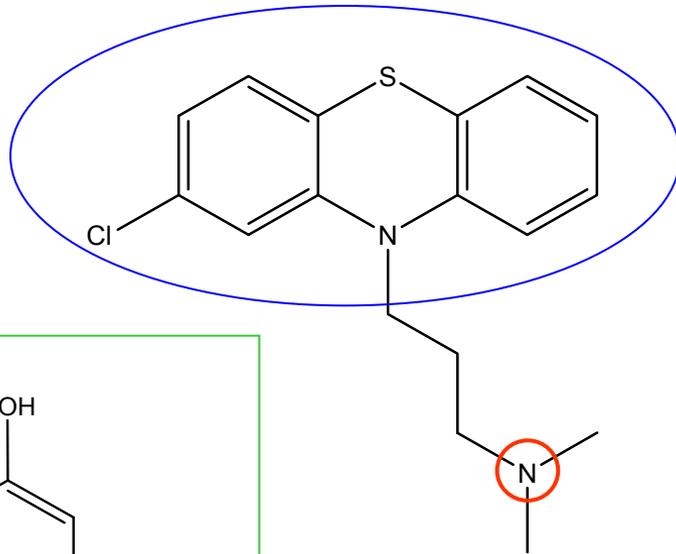


amitriptyline

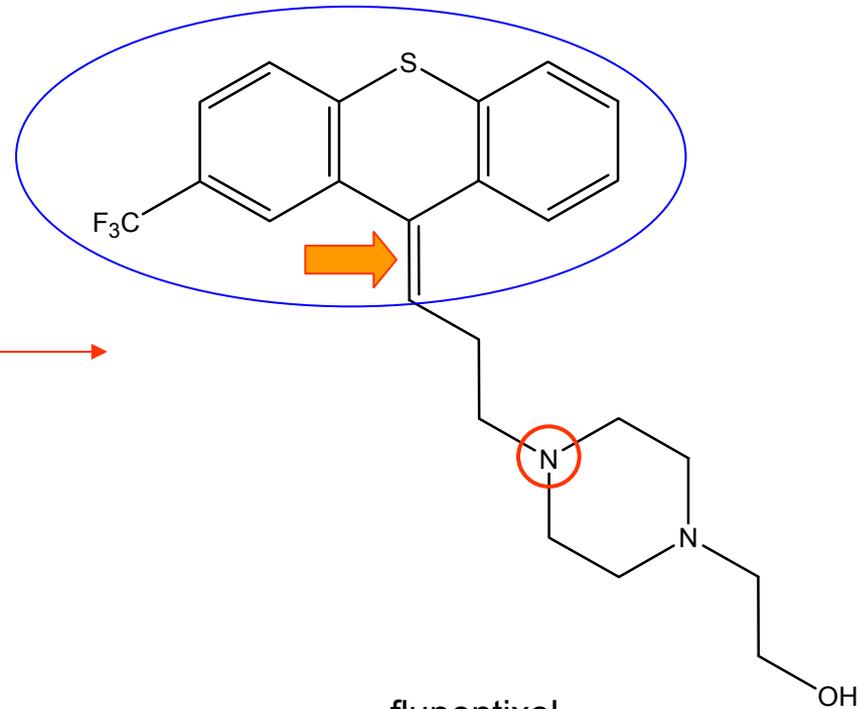
maintenir la configuration...



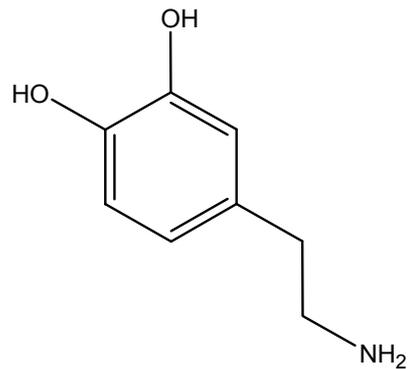
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



chlorpromazine
(phénothiazine)



flupentixol
(thioxanthène)



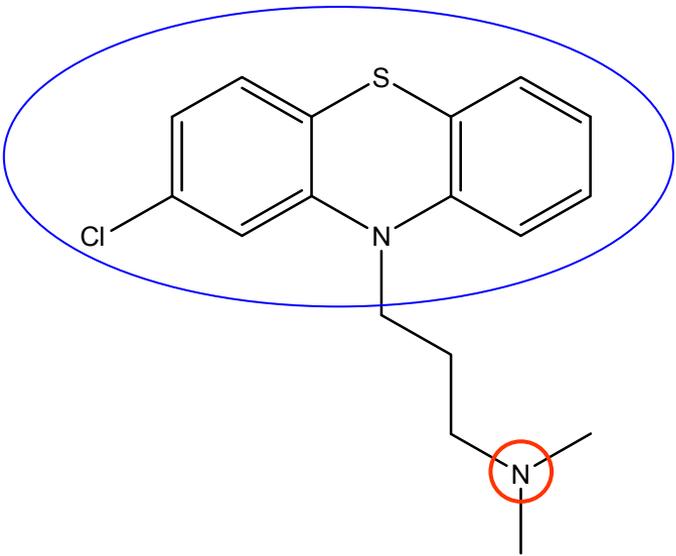
dopamine

Phénothiazines et thioxanthènes

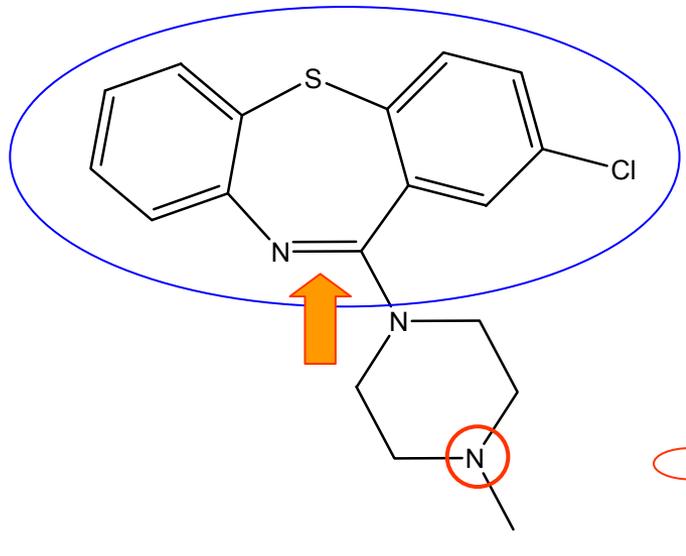
Positionnement

- Les thioxanthènes ressemblent fort, d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique, aux phénothiazines.
- Certaines molécules ont été estérifiées pour obtenir une longue durée d'action. C'est le cas du décanoate de flupentixol et du décanoate de zuclopentixol qui s'administrent uniquement par voie intramusculaire.

Neuroleptiques: de la phénothiazine vers les neuroleptiques atypiques...

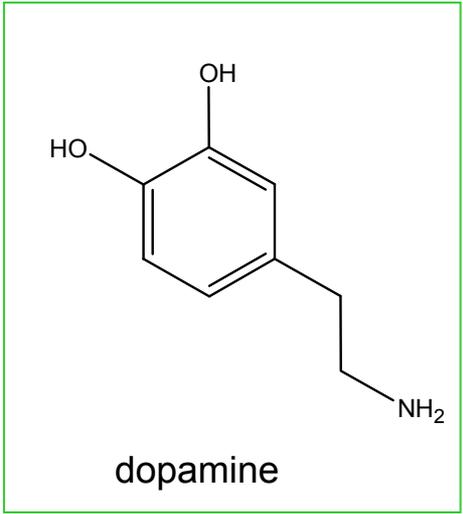


chlorpromazine
(phénothiazine)



clotiapine
(thiodibenzodiazépine)

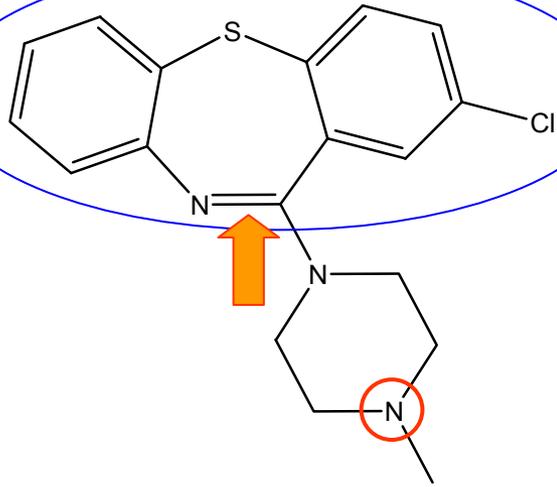
orthographe bizarre
selon certains...
pourquoi pas
chlothiapine ?



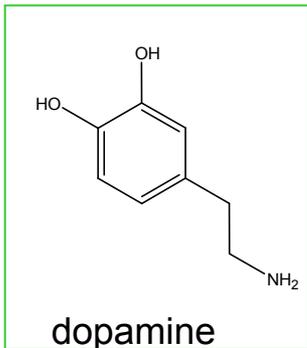
dopamine

Addenda: clotiapine
La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques...

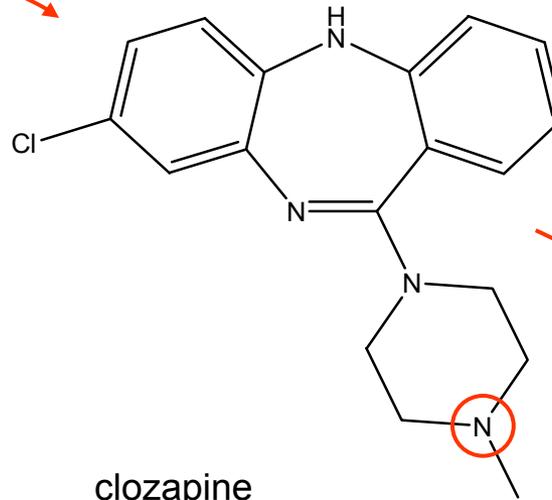


clotiapine
(thiodibenzodiazépine)

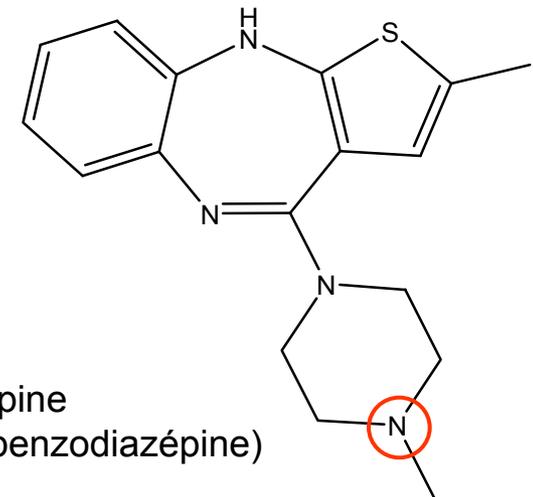


dopamine

• En raison de ses effets indésirables, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients résistants aux autres antipsychotiques; un contrôle régulier de la formule sanguine (hebdomadaire au début du traitement) et de la fonction cardiaque est nécessaire.



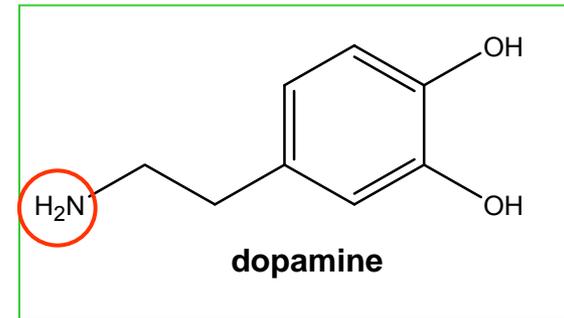
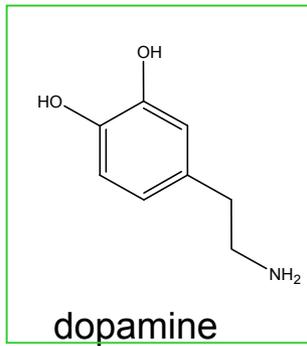
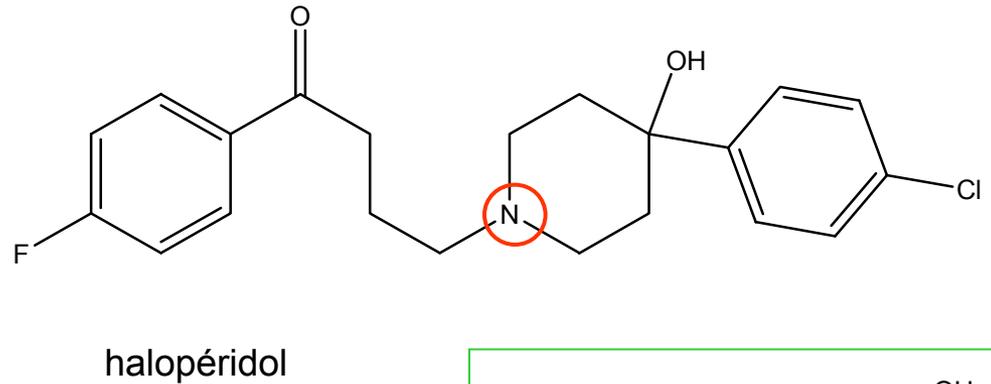
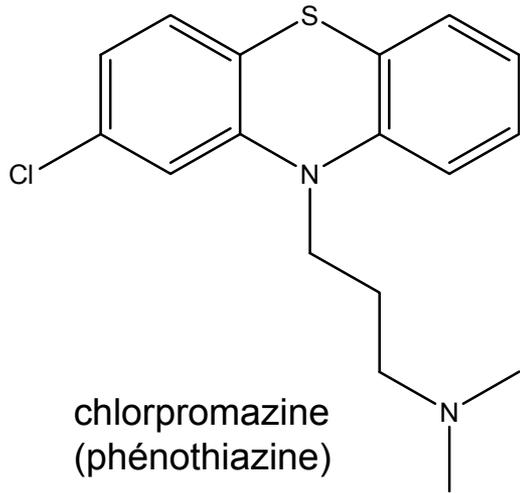
clozapine
(dibenzodiazépine)



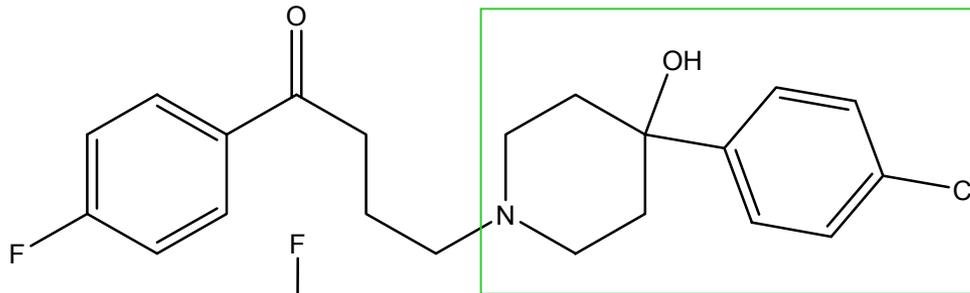
olanzapine
(thiodibenzodiazépine)

neuroleptiques
dits "atypiques"

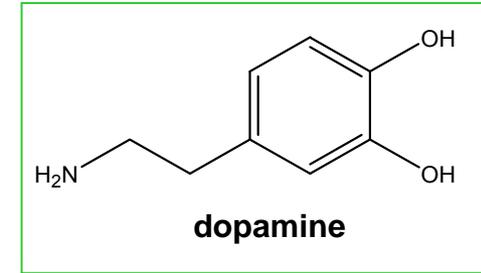
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



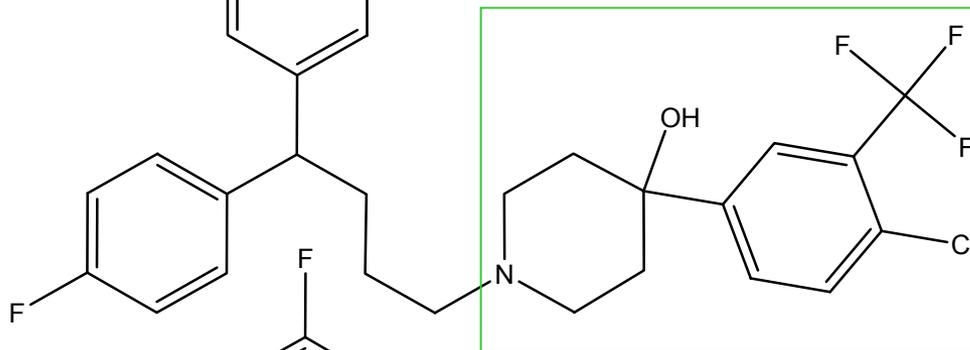
Neuroleptiques: halopéridol et compagnie



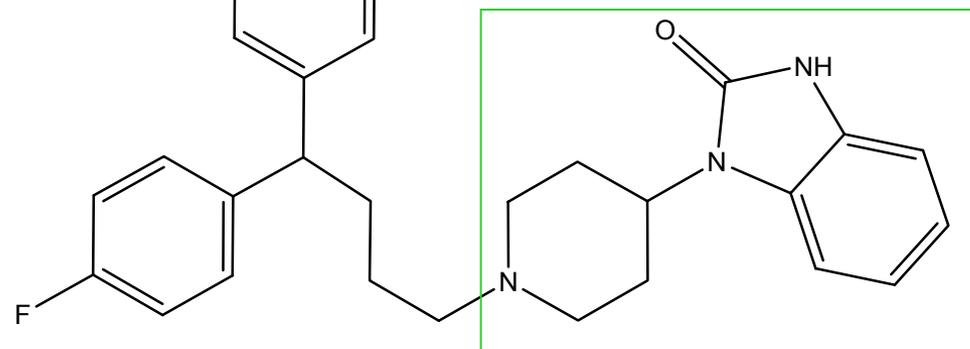
halopéridol
(dit "butyrophénone")



dopamine

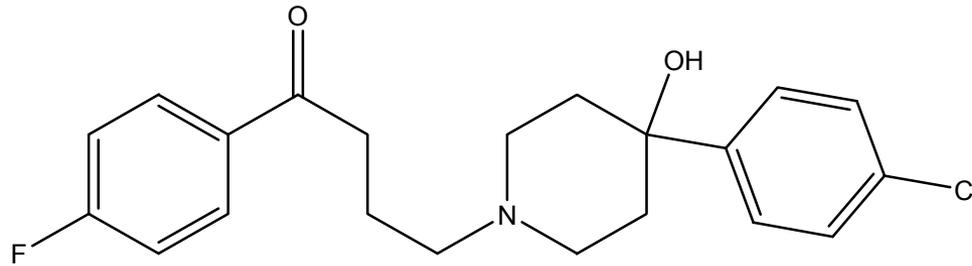


penfluridol
(dit "diphénylpipéridine")

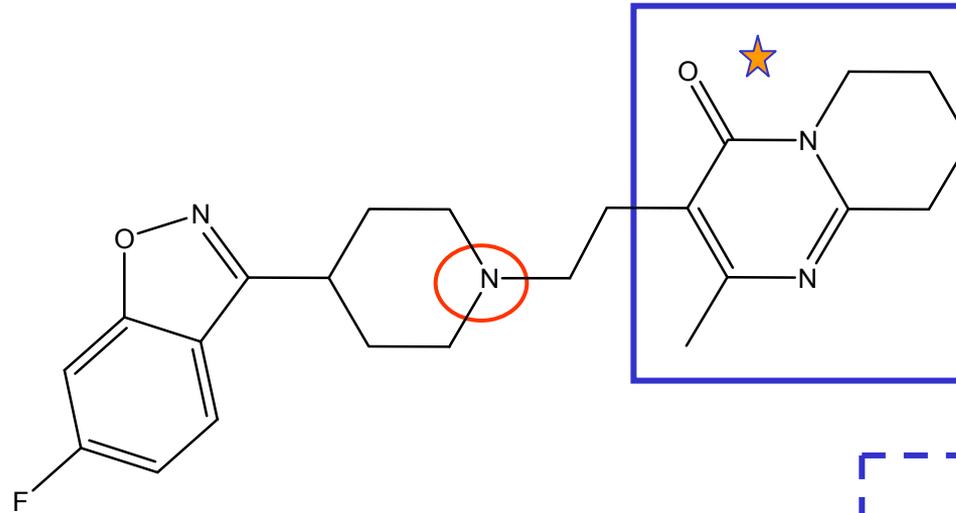


pimozide
(dit "diphénylpipéridine")

Neuroleptiques: de l'halopéridol vers la rispéridone...

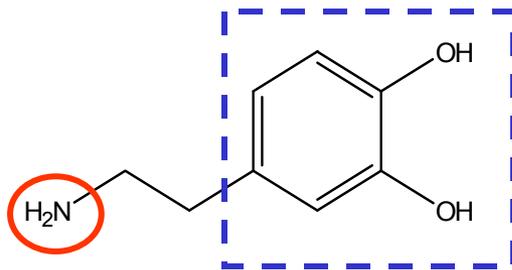


halopéridol
(dit "butyrophénone")

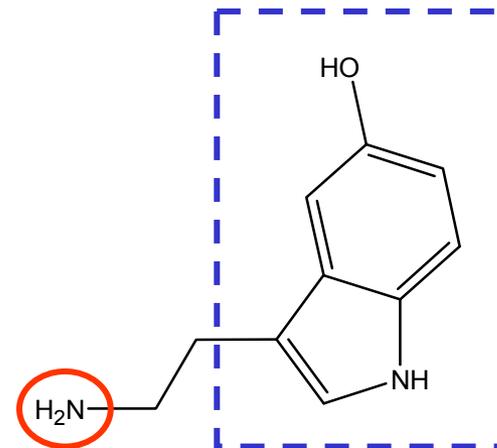


rispéridone
(dite "neuroleptique atypique")

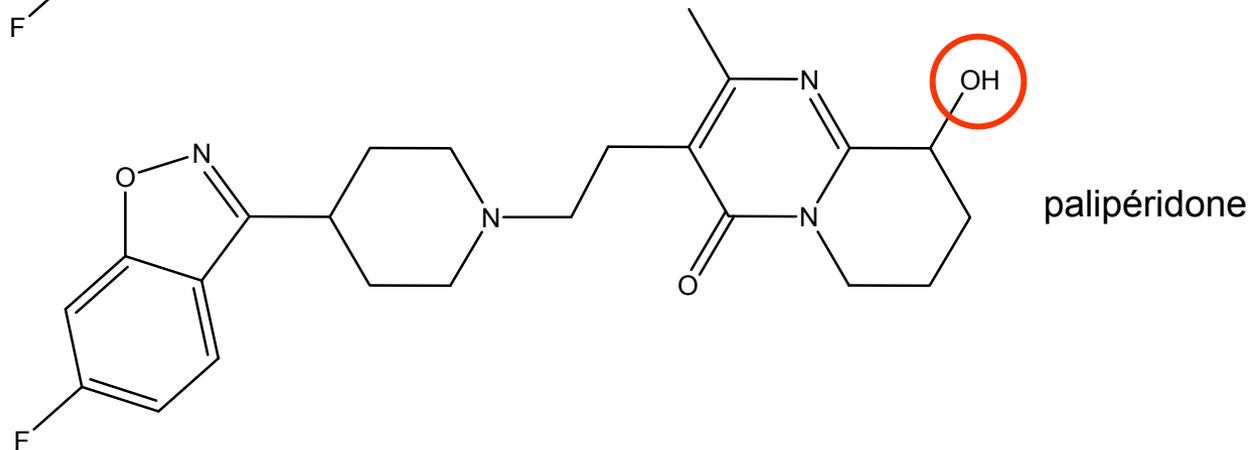
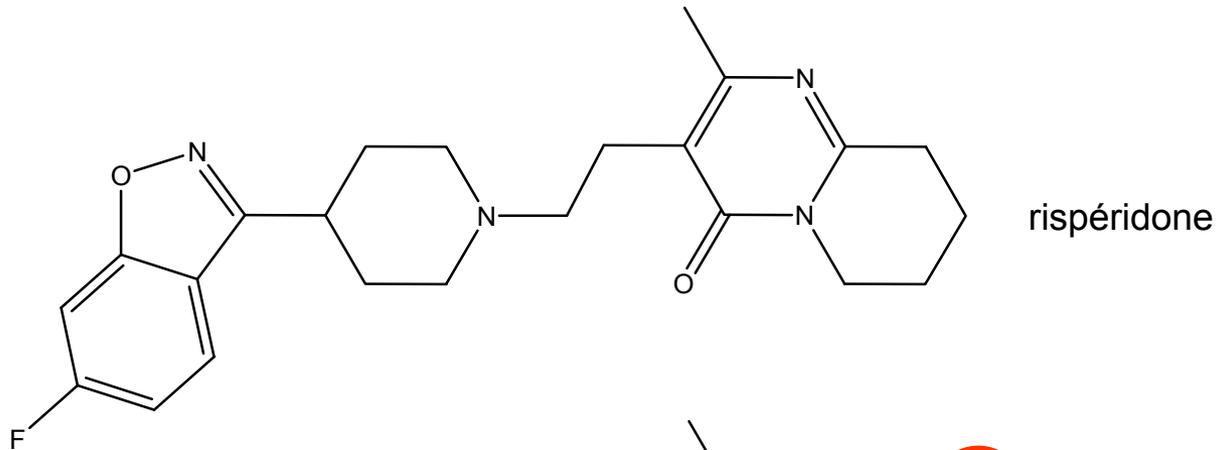
dopamine



sérotonine



Neuroleptiques: et le (prochain) petit de la rispéridone...

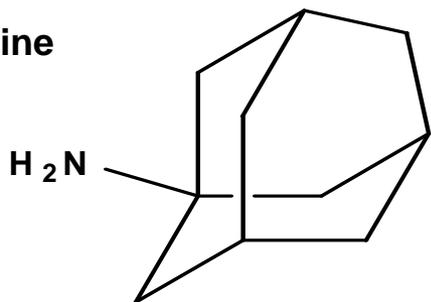


Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) is the major metabolite of risperidone, which is approved for treatment of schizophrenia since 1994. Paliperidone shares the characteristic serotonin (5HT_{2A}) and dopamine (D₂) antagonism and receptor binding profile of its parent risperidone. It binds also to α₁-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H₁-histaminergic and α₂-adrenergic receptors, which may explain some of the other effects of paliperidone.

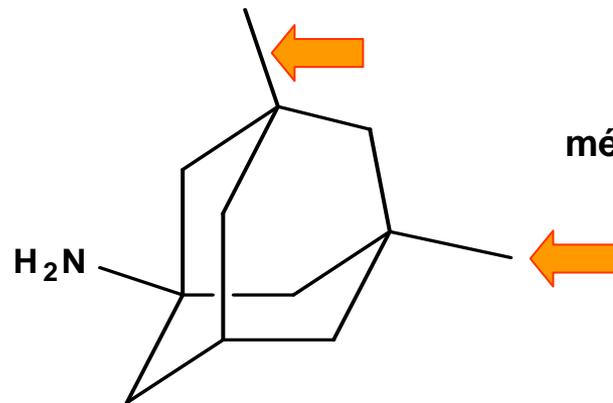
EMA: EPAR for INVEGA, 2007

De l'amantadine à la mémantine... et du piracetam au levetiracetam

amantadine



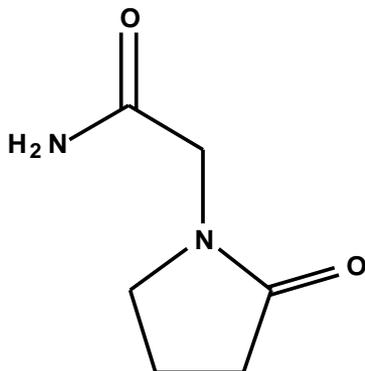
antiviral (Infl. A [mais résistances !])
et antiparkinsonien



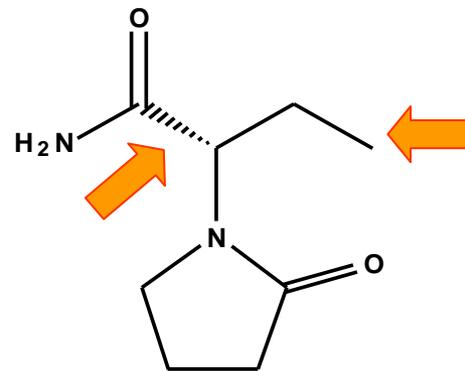
mémantine

antagoniste (faible)
des récepteurs NMDA

piracetam



Discovery by Giurgea et al. at UCB in 1964.
Mechanism not (fully) understood, but reported to influence
"neuronal, vascular, and cognitive functions".



levetiracetam

Synthesized by UCB and reported as having
anticonvulsant activity in 1992. Mechanism not (fully)
understood, but approved for treatment of epilepsy.

Migraine ... et ergot de seigle ...

- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
 - Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
 - des gangrènes
 - des avortements
- et ayant également des effets hallucinogènes et convulsivants



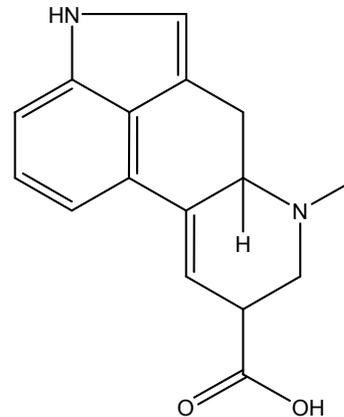
ergotamine



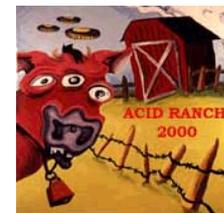
LSD



L'ergot de Seigle, *Claviceps purpurea*, est un champignon parasite des céréales qui contient divers alcaloïdes polycycliques dérivés naturels de l'acide lysergique. C'est un champignon microscopique appartenant à la classe des Ascomycètes et à la sous-classe des Pyrénomycètes. Il parasite notamment le seigle et le blé.

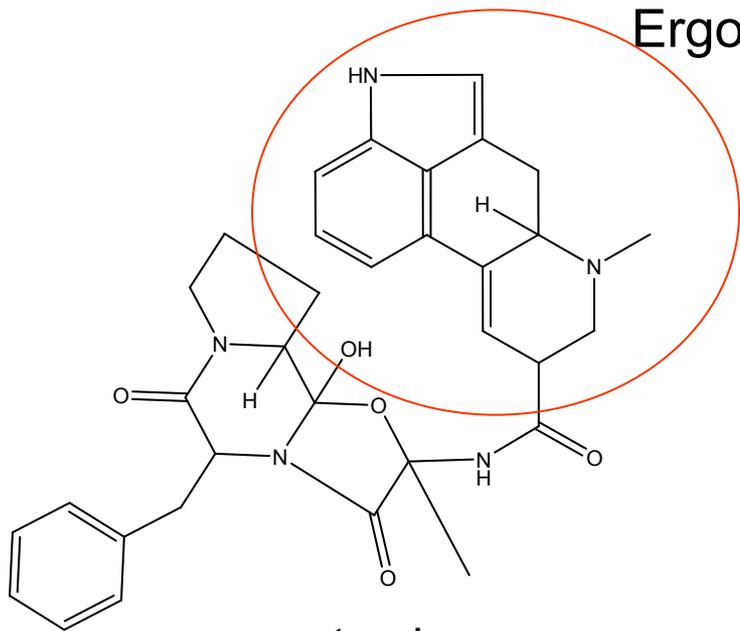


acide lysergique (LSD)

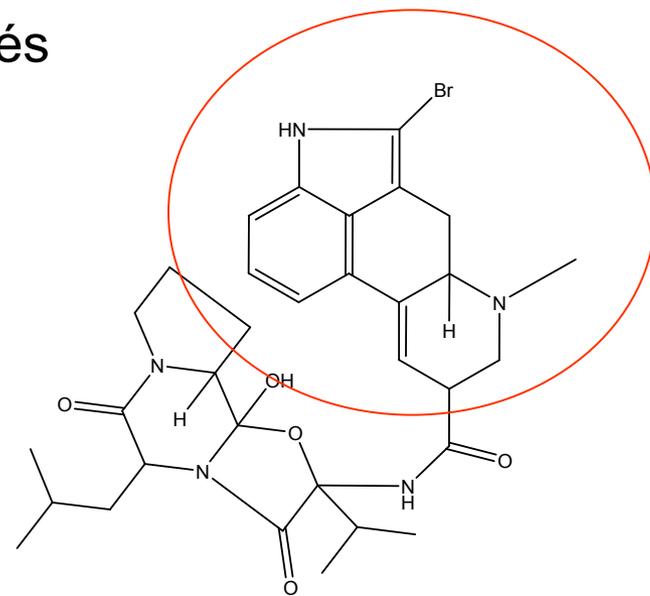


<http://www.didier-pol.net/8ergot.htm>

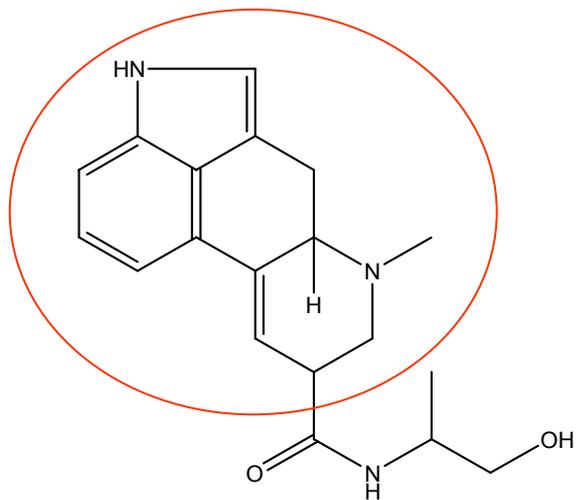
Ergotamine et dérivés



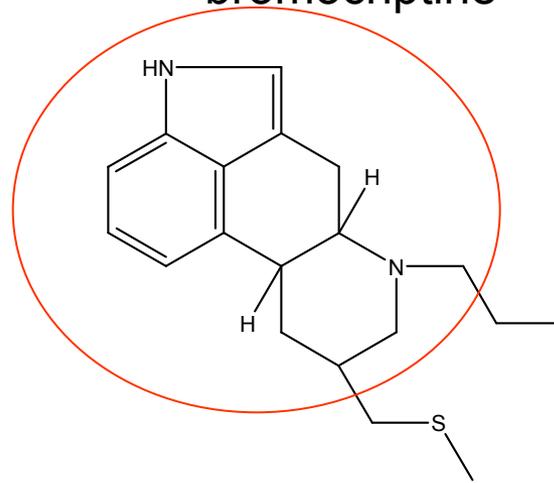
ergotamine



bromocriptine

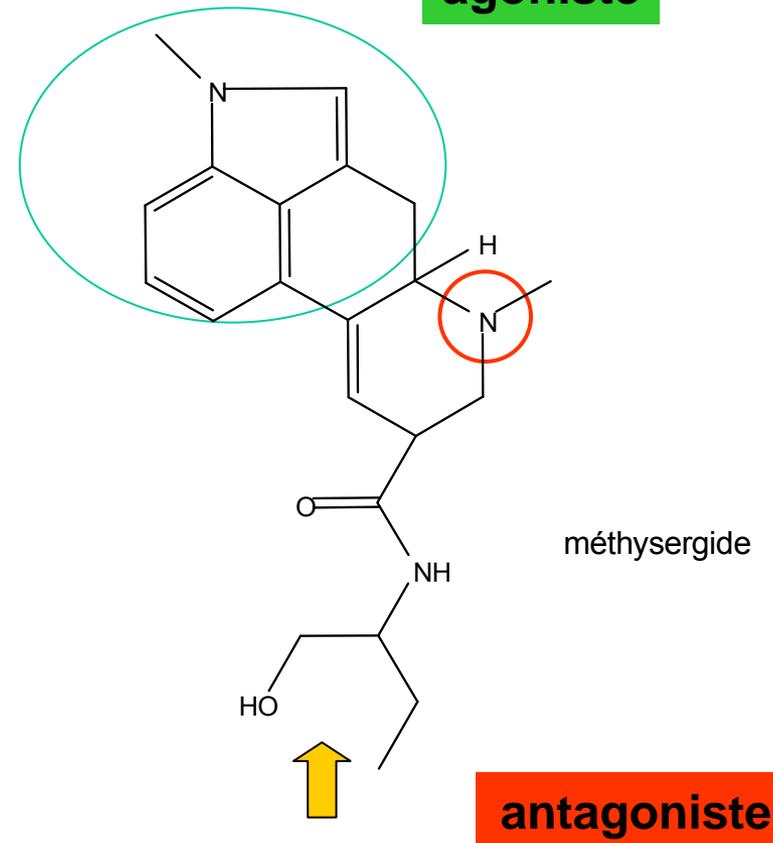
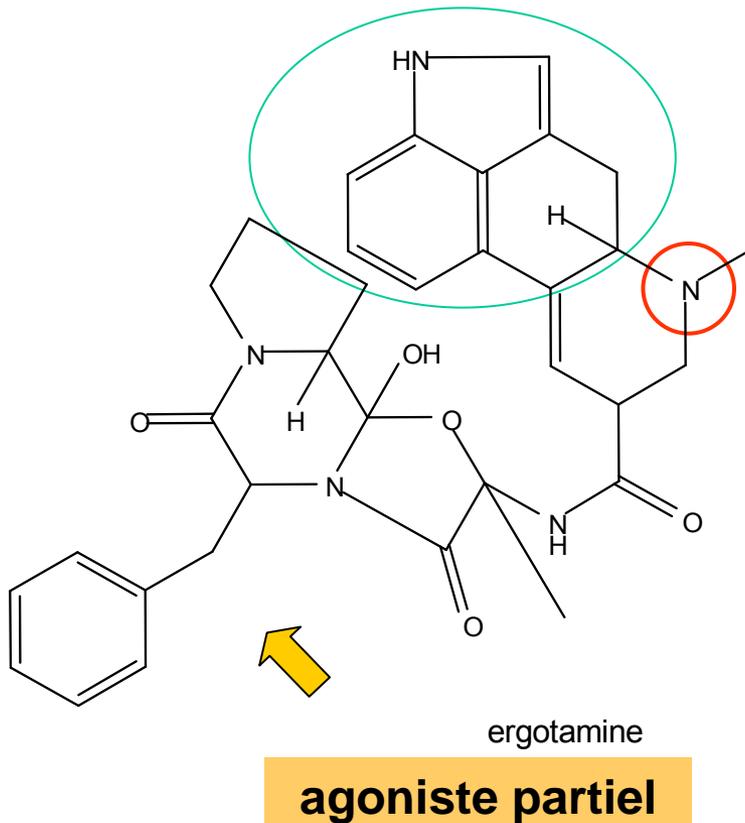
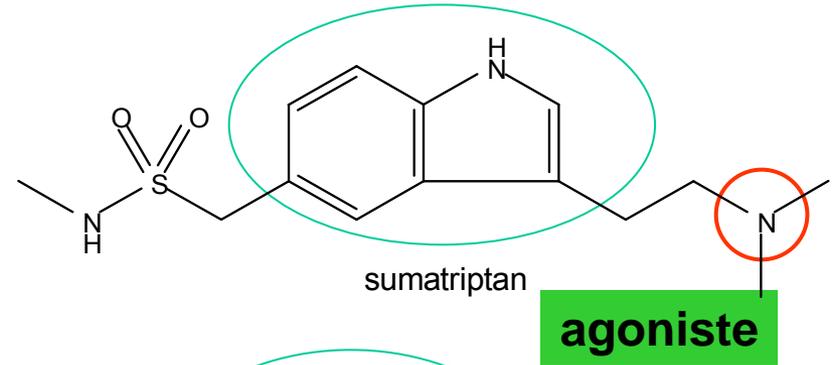
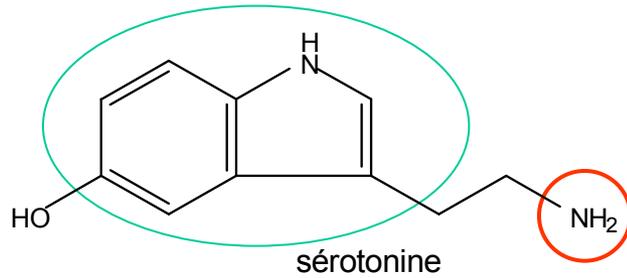


ergométrine

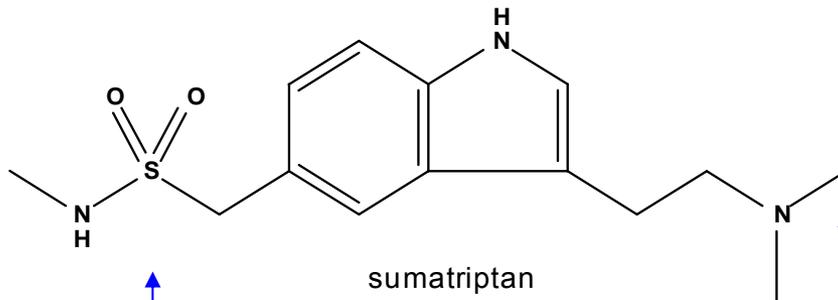
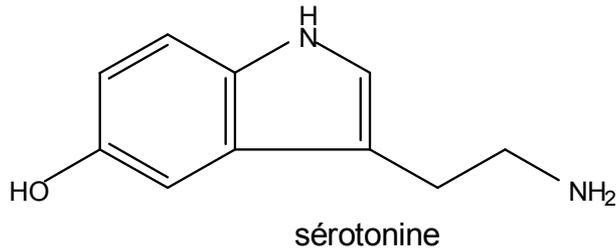


pergolide

Agonistes-antagonistes sérotonergiques



Qu'a donc le sumatriptan ... de mieux que la sérotonine ?

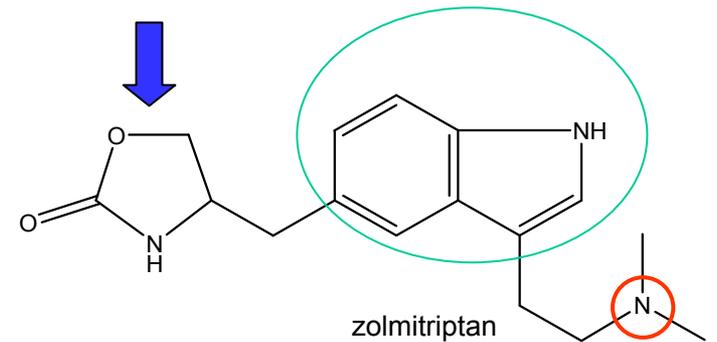
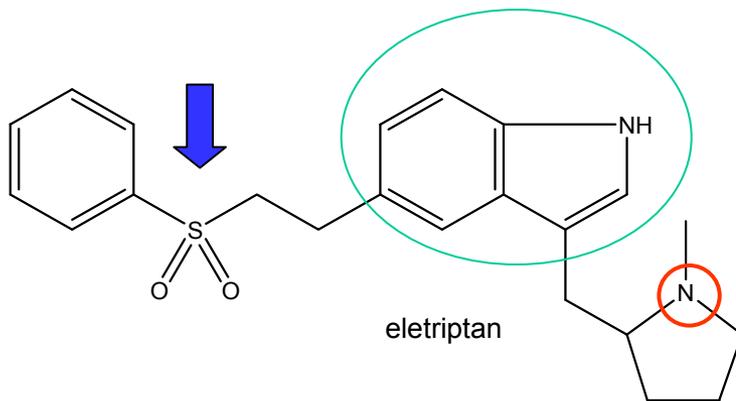
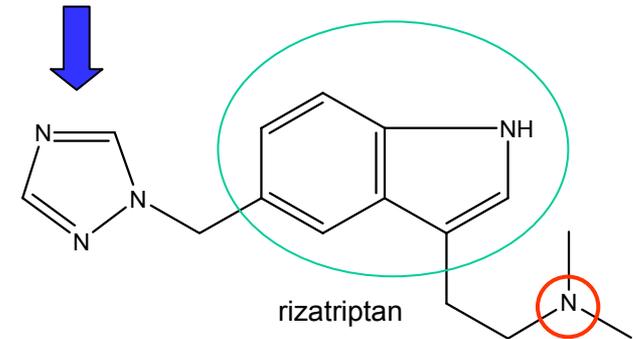
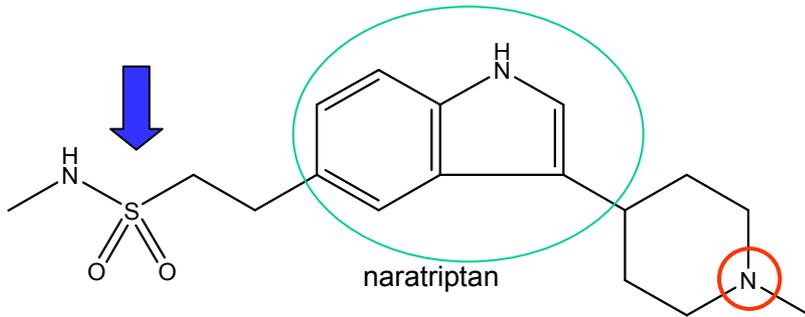
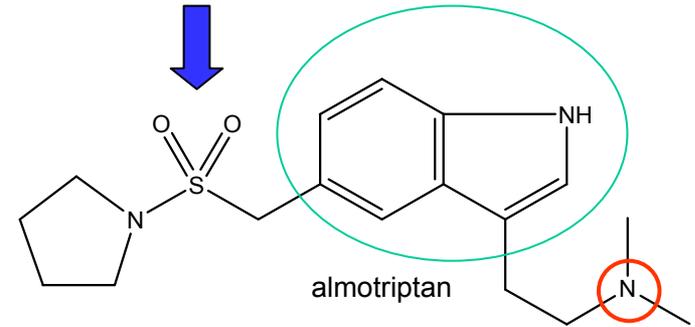
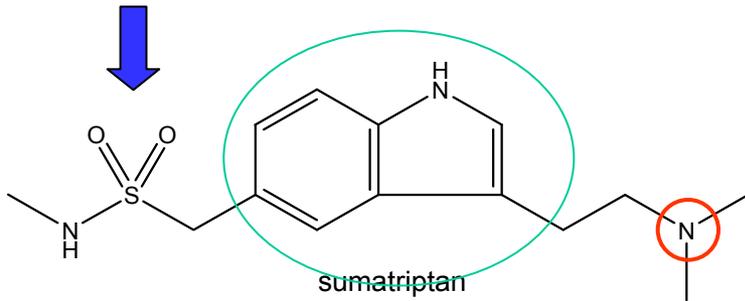


déalkylation plus lente et
moindre sensibilité à la MAO

bioisostère du -OH
mais plus grande spécificité
vis-à-vis du récepteur 5HT_{1D}

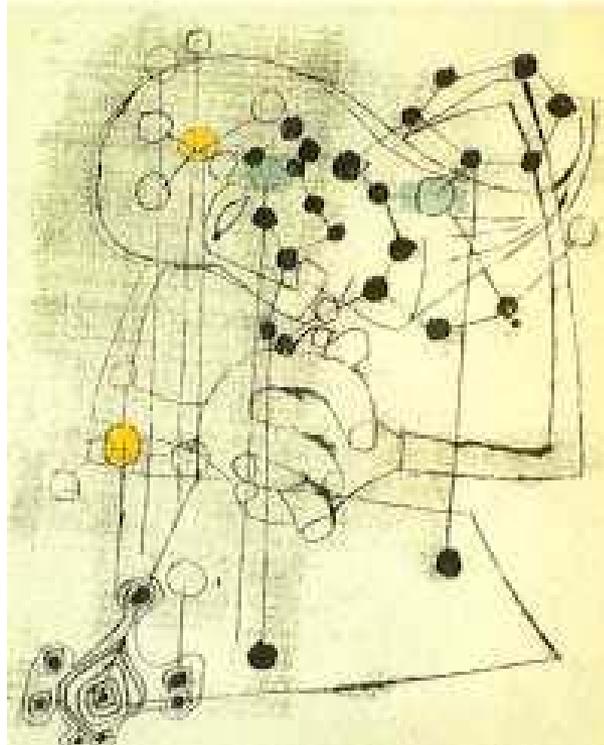


Vous avez dit "triptans" ...



→ Les triptans diffèrent peu quant à leur efficacité mais + quant à la pharmacocinétique (cours Prof. Dessy)

Le médicament ...



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

est une structure chimique (ou biologique) qui guérit ...

Le médicament ...



et ceci, du chercheur

au pharmacien



et à la pharmacienne !!



est une structure chimique (ou biologique) qui guérit ...

Réussissez...

La chimie vous y aidera...



Mais aussi,

- la galénique,
- la pharmacologie,
- la pharmacothérapie,
- la synthèse, l'analyse et le contrôle qualité des médicaments
- l'approche pharmaceutique de la nutrition
-

Bref...



Un peu de tout...