

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27632 A1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/496; A61P 31/04;
A61K 9/14**
(43) Date de publication : **01.11.2005**

(21) N° Dépôt : **28491**
(22) Date de Dépôt : **09.09.2005**
(30) Données de Priorité : **10.02.2003 DE 10305318.2**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2004/000710 28.01.2004**
(71) Demandeur(s) : **BAYER PHARMA AG, 13353 BERLIN (DE)**
(72) Inventeur(s) : **ENDERMANN RAINER ; LABISCHINSKI, HARALD ; PETERSEN, UWE ; LADEL, CHRISTOPH ; NEWTON, BEN**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **TRAITEMENT DE MALADIES BACTERIENNES DES ORGANES RESPIRATOIRES PAR APPLICATION LOCALE DE FLUOROQUINOLONES**
(57) Abrégé : Traitement des maladies bactériennes des organes respiratoires L'invention se rapporte à des compositions inhalables à base de dérivés de l'acide quinolonecarboxylique prévues pour la lutte locale contre les maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires.

Traitement des maladies bactériennes des organes respiratoires

Résumé

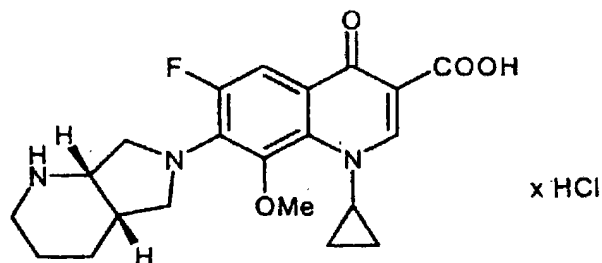
L'invention se rapporte à des compositions inhalables à base de dérivés de l'acide quinolonecarboxylique prévues pour la lutte locale contre les maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires.

Traitement des maladies bactériennes des organes respiratoires par application locale de fluoroquinolones

La présente invention se rapporte à l'utilisation de formes galéniques qui contiennent des dérivés de l'acide quinolonecarboxylique et qui permettent le traitement local des maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires causées par des bactéries.

En dépit de l'énorme progrès réalisé dans les 70 dernières années dans le domaine de la lutte contre les maladies bactériennes infectieuses par l'introduction de diverses classes d'antibiotiques, les infections pulmonaires graves représentent toujours un problème important, en particulier celles relatives aux états pathologiques comme la mucoviscidose, la bronchectasie et, de plus en plus aussi, les bronchopneumopathies pulmonaires chroniques obstructives (COPD), états associés aux infections qui sont traitées avec difficulté seulement ou pas du tout. Les principes actifs de la classe des fluoroquinolones, spécialement la moxifloxacinine et la ciprofloxacine, sont fréquemment utilisés pour le traitement de telles maladies en raison de leur marge appropriée d'effets antibactériens et de leur action bactéricide.

Le chlorhydrate de moxifloxacinine (I)



(I)

est un principe actif antibactérien de la classe des dérivés de l'acide quinolonecarboxylique utilisé pour le traitement et la prévention de l'otite, de la pharyngite, de la pneumonie, de la péritonite, de la pyélonéphrite, de la cystite, de l'endocardite, des infections systémiques, de la bronchite aiguë et chronique, des infections septiques, des maladies des voies aériennes supérieures, de la panbronchiolite diffuse, de l'emphysème pulmonaire, de la dysenterie, de l'entérite, des abcès du foie, de l'urétrite, de la prostatite, de l'épididymite, des infections gastro-intestinales, des infections des os et des articulations, de la mucoviscidose, des infections

27632

01 NOV 2005 1

cutanées, des infections postopératoires des plaies, des abcès, des phlegmons, des infections des plaies, des brûlures infectées, des brûlures, des infections dans la région orale, des infections après les opérations dentaires, de l'ostéomyélite, de l'arthrite septique, de la cholécystite, de l'appendicite avec péritonite, de l'angiocholite, des abcès intra-abdominaux, de la pancréatite, de la sinusite, de la mastoïdite, de la mastite, de l'amygdalite, de la typhoïde, de la méningite, des infections du système nerveux, de la salpingite, de l'endométrite, des infections génitales, de la pélvipéritonite et des infections oculaires (EP 350 733 B1, US 4 990 517, 5 607 942 et WO 01/45679).

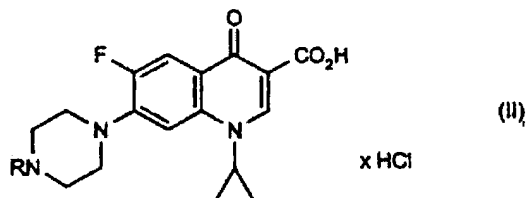
Les indications principales pour la moxifloxacin sont les maladies des voies respiratoires, notamment les maladies pulmonaires.

Les formes galéniques de la moxifloxacin, mentionnées dans le EP-B 350 733 sont les comprimés, les comprimés enrobés, les capsules, les pilules, les granulés, les suppositoires, les solutions, les suspensions et les émulsions, les pâtes, les onguents, les gels, les crèmes, les lotions, les poudres pour poudrage et les pulvérisations. À notre connaissance, seuls les comprimés et les solutions (pour l'administration intraveineuse) sont disponibles sur le marché.

Dans la pratique, la moxifloxacin a été jusqu'à nos jours exclusivement utilisée de façon systémique pour toutes les maladies contre lesquelles elle est indiquée (y compris les maladies pulmonaires). La raison en est la forte biodisponibilité orale et la bonne distribution du principe actif. Bien que l'augmentation de la concentration en principe actif dans le sérum et dans les poumons des rats suite à une administration locale (intratrachéale) de chlorhydrate de moxifloxacin soit supérieure qu'au moyen d'une administration systémique (orale) de la même quantité de chlorhydrate de moxifloxacin, sa concentration décline aussi de façon rapide relativement (en l'espace d'une heure environ) jusqu'au niveau de concentration atteint oralement, de sorte que l'administration locale intratrachéale ne réalise aucun avantage également par comparaison à l'administration orale dans les expériences menées sur les rats.

Le chlorhydrate de ciprofloxacine et le chlorhydrate d'enrofloxacine (II) sont des dérivés antibactériens de l'acide quinolonecarboxylique, qui sont connus depuis environ 20 ans (EP-B 49 355, US-A 4 670 444) et qui peuvent être utilisés de façon extrêmement réussie à la fois pour la prophylaxie et pour le traitement des infections bactériennes systémiques et locales, particulièrement celles du tractus urinaire. La ciprofloxacine est

également efficace, entre autres, contre les agents pathogènes de la maladie du charbon.



Chlorhydrate de ciprofloxacine : R = H

5

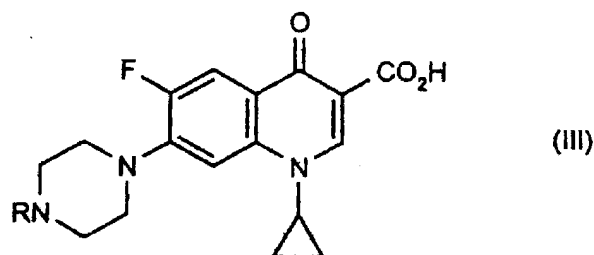
Chlorhydrate d'enrofloxacin : R = C₂H₅

10 Les formes galéniques de la ciprofloxacine/enrofloxacin mentionnées dans le EP-B 49 355 sont les comprimés, les comprimés enrobés, les capsules, les pilules, les granulés, les suppositoires, les solutions, les suspensions et les émulsions, les pâtes, les onguents, les gels, les crèmes, les lotions, les poudres pour poudrage et les pulvérisations. Les comprimés, les suspensions, les gouttes ophtalmiques et auriculaires, et les solutions de ciprofloxacine appropriées pour l'infusion intraveineuse, sont actuellement commercialisés.

15 On a constaté avec surprise que la lutte contre les maladies des organes respiratoires, particulièrement les maladies pulmonaires causées par des bactéries, est extrêmement réussie lorsque la ciprofloxacine ou l'enrofloxacin est administrée localement sous forme de bétaine solide et/ou de sel solide légèrement soluble de la bétaine. La concentration
20 du principe actif dans les poumons peut être maintenue pendant une période prolongée à un niveau souhaitable sur le plan médical en vue d'un traitement optimal. Outre le niveau supérieur et durable de principe actif au site de l'infection, il est possible de réaliser simultanément une concentration systémique comparativement basse du principe actif, de
25 sorte que les effets secondaires du médicament et que le développement inquiétant d'une résistance à la pression de sélection systémique soient au moins rigoureusement réduits ou même entièrement prévenus de cette façon.

30 L'invention se rapporte donc à une méthode de lutter contre les maladies des organes respiratoires, particulièrement les maladies pulmonaires causées par des bactéries, chez les humains et les animaux, par l'administration locale d'une quantité antibactérienne efficace de bétaine

solide de formule (III)



R = H, C₂H₅

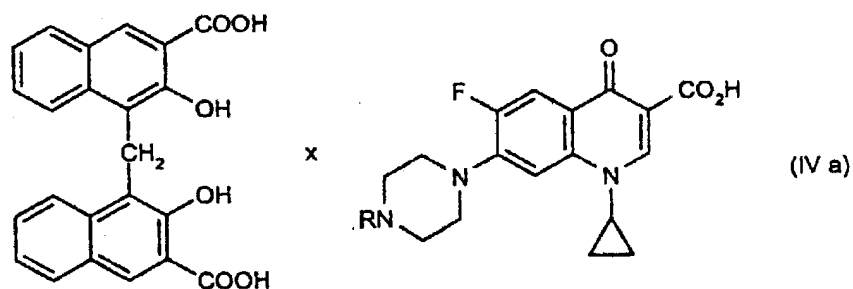
et/ou de son sel solide légèrement soluble et à l'utilisation de ces composés dans la production de médicaments destinés à la lutte locale contre les maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires causées par des bactéries, chez les humains et les animaux, où les composés sont administrés sous une forme solide.

Les "sels légèrement solubles" aux fins de l'invention possèdent une hydrosolubilité inférieure à 0.1, de préférence inférieure à 0.01 % en poids basé sur l'eau à 25°C et à un pH 7. De tels sels légèrement solubles comprennent les sels d'acide gras C₁₆-C₁₈ de la bétaine (III) et les sels de la bétaine (III) avec des acides tels, par exemple, les embonates ou bien les sels de la bétaine (III) avec des bases tels le N,N'-dibenzyléthylènediamine.

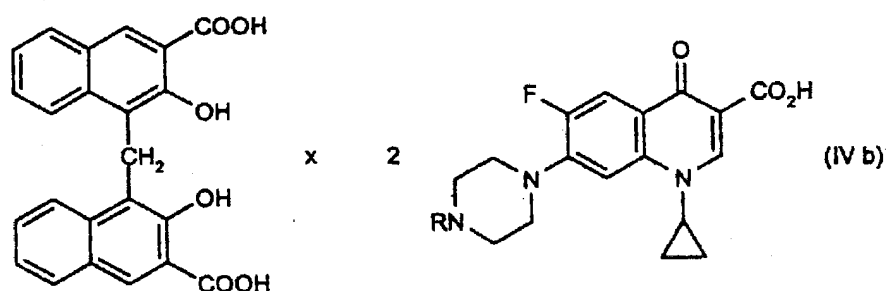
L'invention se rapporte dans un mode de réalisation préféré à une méthode de lutter contre les maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires causées par des bactéries, chez les humains et les animaux, par l'administration locale d'une quantité antibactérienne efficace de bétaine solide de formule (III) et/ou de son embonate, et à l'utilisation de ces composés dans la production de médicaments pour la lutte locale contre les maladies des organes respiratoires, en particulier les maladies pulmonaires causées par des bactéries, chez les humains et les animaux, où les composés sont administrés sous une forme solide.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, les maladies des organes respiratoires comprennent les maladies des voies aériennes ou des poumons, causées par des bactéries, notamment les maladies pulmonaires causées par des bactéries.

Les embonates (également appelés pamoates) sont les sels de l'acide embonique, correspondant à la formule (IV a) et/ou (IV b) :



R = H, C₂H₅



Aux fins de l'invention, le terme "embonate" désigne l'embonate, l'hémiembonate et des mélanges de ces derniers.

5 Aux fins de l'invention, l'expression "organes respiratoires" (ou système respiratoire) désigne le nez, la cavité buccale et le pharynx, ainsi que le larynx, la trachée et les poumons, y compris les voies aériennes, les sinus paranasaux et le sinus frontal, où les "voies aériennes" (ou tractus respiratoire) signifient la cavité nasale, la cavité buccale, le pharynx, le larynx, la trachée et les bronches.

10 Aux fins de l'invention, "l'administration locale" ou "la lutte locale" relative aux maladies des organes respiratoires, particulièrement aux maladies pulmonaires, signifie - contrairement à l'administration orale de formes galéniques prévues pour l'absorption par l'intermédiaire du tube digestif, et
 15 contrairement à l'administration intraveineuse - l'administration par inhalation du principe actif qui est sous une forme galénique inhalable. Les préparations sous forme de poudre ou de suspensions contenant de la poudre, à utiliser selon l'invention, sont des préparations en aérosols destinées à l'inhalation.

20 Le terme "inhalation" ou "administration par inhalation" désigne à cet égard l'introduction dans les organes respiratoires, particulièrement dans et/ou par l'intermédiaire des voies aériennes, de préférence dans et/ou par

l'intermédiaire de la cavité nasale et de la cavité buccale.

Aux fins de l'invention, le terme "intratrachéal" ou "administration intratrachéale" désigne l'introduction dans la trachée non pas par inhalation, en particulier pour la lutte contre les maladies pulmonaires
5 chez les animaux de laboratoire, tels les rats, comme modèle d'administration par inhalation.

L'invention se rapporte aussi à des dispositifs qui comportent des préparations contenant de la bêtaïne (III) et/ou son sel solide légèrement soluble, en particulier son embonate, et qui conviennent à
10 l'administration de ces préparations par inhalation sous une forme solide, c.-à-d. des aérosoliseurs capables d'administrer des préparations contenant de la bêtaïne (III) et/ou son sel solide légèrement soluble, en particulier son embonate, par inhalation sous une forme solide (inhalateurs à poudre), ou des aérosoliseurs capables d'administrer des suspensions
15 contenant de la bêtaïne (III) et/ou son sel solide légèrement soluble, en particulier son embonate, sous une forme solide par inhalation (pulvérisations de suspension).

Les préparations solides pour l'inhalation de poudre sèche ou l'inhalation de suspensions contiendront en général une quantité de principe actif (c.-
20 à-d. de bêtaïne (III) et/ou de son sel solide légèrement soluble, en particulier son embonate) qui est autant que possible élevée. La quantité de principe actif là-dedans est habituellement au moins 60, de préférence au moins 70, en particulier au moins 80 et le mieux au moins 90% en poids basé sur la préparation prête à l'emploi. Cependant, la quantité de
25 principe actif là-dedans peut également être moins que 60% en poids basé sur la préparation prête à l'emploi et est alors de préférence au moins 30, en particulier au moins 40% en poids basé sur la préparation prête à l'emploi. Lorsque les adjuvants ne sont pas requis, particulièrement dans le cas de préparations solides pour l'inhalation de suspensions, celles-ci
30 peuvent aussi contenir le principe actif tout seul. Cependant, pour des raisons pratiques, les préparations selon l'invention sont souvent des médicaments qui, outre le principe actif, contiennent un ou plusieurs excipients pharmacologiquement acceptables. Une étude des diverses préparations appropriées et des adjuvants d'administration
35 correspondants est faite par exemple par R. Stangl, "An Overview of Innovative Inhalation Devices", European Pharmaceutical Review, pages 50-55, (2002), et dans la documentation mentionnée ci-inclus. Les excipients pharmacologiquement acceptables comprennent, entre autres, des liants (par exemple, la fécule de maïs, la gélatine), des stabilisants (par

exemple, des antioxydants comme l'acide ascorbique), des transporteurs (par exemple, la cellulose microcristalline, le lactose, le sucrose, le phosphate de calcium, la fécule de maïs), des lubrifiants (par exemple, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium ou le stéarate de zinc), des aromatisants et/ou des parfums. La production de préparations appropriées par le choix d'excipients appropriés en nature et en quantité est une opération directe.

Comme c'est habituel dans la production de médicaments fluides inhalables, les préparations selon l'invention peuvent être produites sous forme de poudre, en micronisant le principe actif ou en séchant les solutions ou les suspensions appropriées par atomisation.

Les préparations solides ont en général un diamètre de particules, déterminé en tant que volume médian (à l'aide d'un appareil de diffraction laser), de 0.2 à 15 μm , de préférence de 1 à 5 μm . Le diamètre déterminé en tant que volume médian est la valeur en dessous et en dessus de laquelle 50% du volume des particules réside.

Dans un mode de réalisation préféré, les préparations solides ont des diamètres de particules, déterminés comme 50% du volume médian, de 2 à 5 μm , et des diamètres de particules, déterminés comme 90% de la proportion volumique, de 6 à 10 μm . Dans un autre mode de réalisation préféré, les préparations solides contiennent le principe actif, en particulier la ciprofloxacine-bétaïne, avec un diamètre de particules, déterminé comme 50% du volume médian, de 2 à 5 μm et des diamètres de particules, déterminés comme 90% de la proportion volumique, de 6 à 10 μm . Le diamètre déterminé comme 50% ou 90% de la proportion volumique (à l'aide d'un appareil de diffraction laser) est la valeur en dessous de laquelle respectivement 50% et 90% du volume des particules réside. Ainsi, par exemple, dans une préparation solide avec un diamètre de particules, déterminé comme étant 50% du volume médian, de 2 μm , et un diamètre de particules, déterminé comme étant 90% de la proportion volumique, de 6 μm ($50\% < 2 \mu\text{m}$; $90\% < 6 \mu\text{m}$), le diamètre de 50% du volume des particules est en dessous de 2 μm et de 90% du volume des particules est en dessous de 6 μm .

En général, on a prouvé qu'il est avantageux, dans l'administration par inhalation, d'administrer des quantités d'environ 0.1 à 20, de préférence d'environ 0.5 à 7.5 mg/kg du poids corporel, pour obtenir des résultats efficaces.

Néanmoins, il peut s'avérer nécessaire de s'écarter des quantités

indiquées, spécifiquement en fonction du poids corporel, du comportement individuel envers le principe actif, de la nature de la préparation et du temps ou de l'intervalle durant lequel l'administration a lieu. Ainsi, il suffit dans certains cas de se contenter de moins que la
5 quantité minimale susmentionnée, alors que dans d'autres cas ladite limite supérieure doit être dépassée. Lorsque des quantités plus grandes sont administrées, il est conseillé de les diviser en plusieurs doses unitaires sur un jour.

Exemples

10 Préparation de l'embonate de ciprofloxacine

a) Embonate de ciprofloxacine (IV a ; R = H)

33.1 g (0.1 mol) de ciprofloxacine-bétaïne et 38.8 g (0.1 mol) d'acide embonique sont chauffés dans 500 ml d'éther monométhyle de glycol au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le précipité est filtré avec
15 aspiration, bien lavé avec de l'éthanol et séché à 120°C sous vide élevé.

b) Hémiembonate de ciprofloxacine (IV b ; R = H)

66.2 g (0.2 mol) de ciprofloxacine-bétaïne et 38.8 g (0.1 mol) d'acide embonique sont chauffés dans 500 ml d'éther monométhyle de glycol au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le précipité est filtré avec
20 aspiration, bien lavé avec de l'éthanol et séché à 120°C sous vide élevé.

Détermination de la concentration en principe actif dans les poumons des rats

Des rats femelles Wistar (80 à 100 g) sont traités avec :

- A1 - 7.5 mg/kg de ciprofloxacine-bétaïne (produit de laboratoire) sous forme de suspension par voie intratrachéale ;
- 25 A2 - 7.5 mg/kg de ciprofloxacine-bétaïne (micronisé : 50% < 3 µm ; 90% < 7 µm) sous forme de suspension par voie intratrachéale ;
- B - 7.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine sous forme de solution par voie intratrachéale ;
- C - 7.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine sous forme de solution par
30 voie intraveineuse.

Trois animaux de chaque groupe posologique sont sacrifiés après 0.25, 0.5, 1, 3 et 5 heures, et les poumons sont prélevés. Les poumons sont homogénéisés par Potter disponible auprès de Braun. La teneur en principe actif dans les homogénats des poumons est déterminée par essai
35 biologique.

Paramètres pharmacocinétiques pour les poumons

Groupe posologique	AUC [mg*h/l]	C _{max} [mg/l]	t _{1/2} [h]
A1	124	49.1	1.96
A2	304	76	13.47
B	3.20	6.65	0.847
C	0.497	0.610	0.758

Concentrations dans les poumons en µg/ml ; moyennes pour 3 animaux

Groupe posologique	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	5 h
A1	49.1	44.3	40.1	12.6	7.21
A2	76	76	76	54	54
B	6.65	1.67	0.63	0.10	0
C	0.61	0.35	0.14	0	0

5 AUC, C_{max} et t_{1/2} sont des paramètres pharmacocinétiques importants pour décrire les interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques ; voir, par exemple, W.A. Craig, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men", Clin. Infect. Dis. 26, 1-12 (1998).

10 L'administration intratrachéale de ciprofloxacine-bétaïne (produit de laboratoire) indique, par comparaison à l'administration intratrachéale de chlorhydrate de ciprofloxacine, un AUC 40 fois plus grand et un C_{max} 8 fois plus élevé. Cet avantage cinétique devient même plus évident lors de la comparaison à l'administration intraveineuse du chlorhydrate de ciprofloxacine (AUC : facteur 250, C_{max} : facteur 80).
 15 L'administration intratrachéale de la ciprofloxacine-bétaïne micronisée avec un diamètre de particules (50 % < 3 µm ; 90 % < 7 µm) aboutit à une autre amélioration du profil pharmacocinétique (AUC : facteur 612, C_{max} : facteur 125) par comparaison à l'administration intraveineuse du chlorhydrate de ciprofloxacine.

20 Efficacité dans un modèle d'infection pulmonaire avec le P. aeruginosa

Des rats femelles Wistar (80 à 100 g) sont infectés par voie intratrachéale avec du P. aeruginosa DSM 12055 et traités 1 et 4 heures après infection

avec de la ciprofloxacine-béataïne (produit de laboratoire) par voie intratrachéale (i.t.) et avec du chlorhydrate de ciprofloxacine par voies intratrachéale et intraveineuse (i.v.). Plusieurs groupes posologiques, formés chacun de 5 rats, sont utilisés. Les animaux sont sacrifiés 24 heures après infection, et les poumons sont prélevés et homogénéisés par Potter disponible auprès de Braun. Les homogénats sont mis sur plaques pour déterminer le dénombrement microbien dans les poumons.

Le tableau suivant montre la réduction du dénombrement microbien dans les poumons (unités logarithmiques) après 24 heures relativement au témoin infecté non traité (dans chaque cas, les moyennes sont pour 5 animaux) :

Groupe posologique	Réduction du dénombrement microbien (unités logarithmiques)
A - 0.8 mg/kg de ciprofloxacine-béataïne i.t.	-4.0
B - 2.5 mg/kg de ciprofloxacine-béataïne i.t.	-5.8
C - 7.5 mg/kg de ciprofloxacine-béataïne i.t.	-10
D - 0.8 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.t.	-1.8
E - 2.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.t.	-1.1
F - 7.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.t.	-2.8
G - 2.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.v.	-2.8
H - 7.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.v.	-3.5
I - 22.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.v.	-5.4
J - 67.5 mg/kg de chlorhydrate de ciprofloxacine i.v.	-8.8

L'utilisation intratrachéale de la ciprofloxacine-béataïne entraîne une réduction de 4 à 10 unités logarithmiques du dénombrement microbien dans les poumons des trois groupes posologiques, alors que des posologies égales de chlorhydrate de ciprofloxacine administrées par voie intratrachéale entraînent une réduction beaucoup plus petite du dénombrement microbien (1.1 à 2.8 unités logarithmiques). Bien que l'administration intraveineuse de chlorhydrate de ciprofloxacine, actuellement en cours, aboutisse également à une réduction marquée du dénombrement

microbien dans les poumons (2.8 à 8.8 unités logarithmiques), ceci est réalisé seulement avec des posologies 10 fois plus grandes. Le traitement selon l'invention produit ainsi une exposition systémique considérablement réduite.

- 5 Dans un autre essai avec le *P.aeruginosa* DSM 12055, un seul traitement intratrachéal (1 heure après infection) est entrepris avec de la ciprofloxacine-bétaïne micronisée sous forme de poudre sèche. Une dose de 10 mg/kg est administrée à l'aide d'un insufflateur à poudre sèche DP-3 (PENN-CENTURY, INC.). D'après les enquêtes de contrôle,
10 on sait qu'environ 5 à 20% de la dose administrée atteint les poumons. Dans cette expérience, le dénombrement microbien dans les poumons est réduit de plus de 6 unités logarithmiques par comparaison à un groupe témoin non traité.

15

20

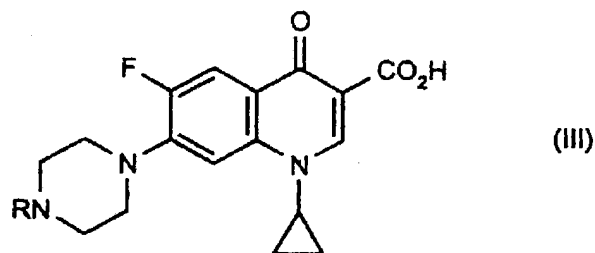
25

30



Revendications du brevet

1. Une méthode pour lutter contre les maladies bactériennes des organes respiratoires chez les hommes et les animaux par administration locale d'une quantité antibactérienne efficace de bétaine solide de formule (III)



R = H, C₂H₅

5

et/ou de son sel solide légèrement soluble.

2. La méthode selon la revendication 1 pour lutter contre les maladies pulmonaires causées par des bactéries.
3. La méthode selon la revendication 1 ou 2 par administration locale d'une quantité antibactérienne efficace de bétaine solide de formule (III) selon la revendication 1 et/ou son embonate.
- 10 4. L'utilisation des composés définis dans la revendication 1 ou 3 dans la production de médicaments pour la lutte locale contre les maladies bactériennes des organes respiratoires chez les humains et les animaux, où ces composés sont administrés sous une forme solide.
- 15 5. L'utilisation selon la revendication 4 dans la production de médicaments pour la lutte locale contre les maladies pulmonaires causées par des bactéries.
6. Des dispositifs appropriés pour l'administration par inhalation du principe actif solide et contenant des préparations avec au moins un des composés définis dans la revendication 1 ou 3.
- 20 7. Des dispositifs selon la revendication 6, conçus comme des inhalateurs à poudre.
8. Des dispositifs selon la revendication 6, conçus comme des pulvérisations de suspensions.
- 25