

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30164 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 519/04; A61K 31/475; A61P 35/04**
(43) Date de publication : **02.01.2009**

(21) N° Dépôt : **31122**
(22) Date de Dépôt : **16.07.2008**
(30) Données de Priorité : **20.12.2005 FR 0512942 ; 17.02.2006 US 60/774,201**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2006/069843 18.12.2006**
(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45, Place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**
(72) Inventeur(s) : **MAUREL, Jean-Louis ; PENA, Richard ; RIBET, Jean-Paul**
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE DE LA VINFLUNINE**
(57) Abrégé : Nouvelle forme cristalline de la vinflunine. DEPOSANTS : PIERRE FABRE MEDICAMENT La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline de la vinflunine, son procédé d'obtention, ainsi que ses utilisations dans le domaine thérapeutique, en particulier pour le traitement des cancers.

TITRE : Nouvelle forme cristalline de la vinflunine.

5 **DEPOSANTS : PIERRE FABRE MEDICAMENT**

10

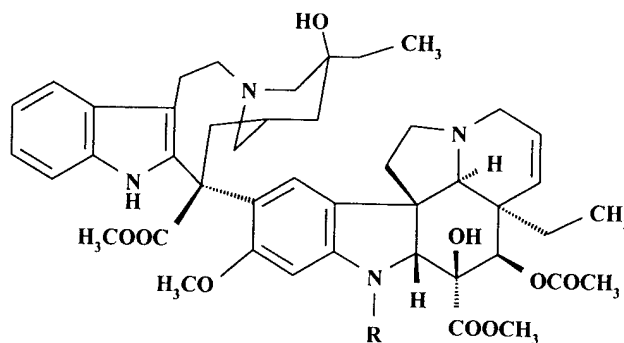
ABRGEGE DESCRIPTIF

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline de la vinflunine, son procédé d'obtention, ainsi que ses utilisations dans le domaine thérapeutique, en particulier pour le traitement des cancers.

15

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline de la vinflunine, son procédé d'obtention, ainsi que ses utilisations dans le domaine thérapeutique.

La vinflunine est un dérivé indolique de la famille de la vinblastine et de la Vincristine.

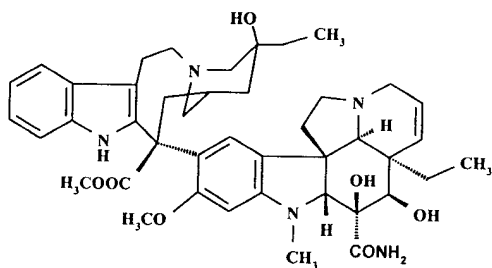


Vinblastine R=CH₃
 Vincristine R=CHO

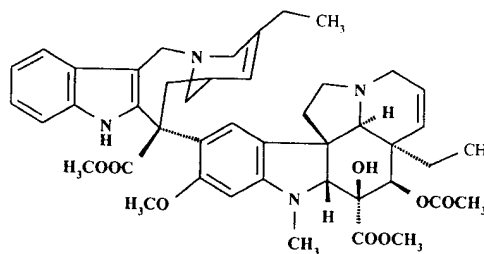
5

Ces composés font partie des alcaloïdes antimitotiques, extraits de *Catharanthus roseus*, et sont utilisés depuis de nombreuses années en chimiothérapie anticancéreuse. Les difficultés d'obtention de ces dérivés par extraction à partir des plantes ont conduit plusieurs groupes de recherche à identifier de nouvelles substances voisines et ayant les mêmes propriétés et à mettre au point leur procédé d'obtention par hémisynthèse. Ainsi la vindesine et la vinorelbine (Navelbine) ont pu être obtenues et commercialisées pour le traitement de cancers. La structure chimique des ces composés présente comme caractère principal l'association de deux monomères alcaloïdes, la catharanthine et la vindoline.

15



Vindesine



Vinorelbine

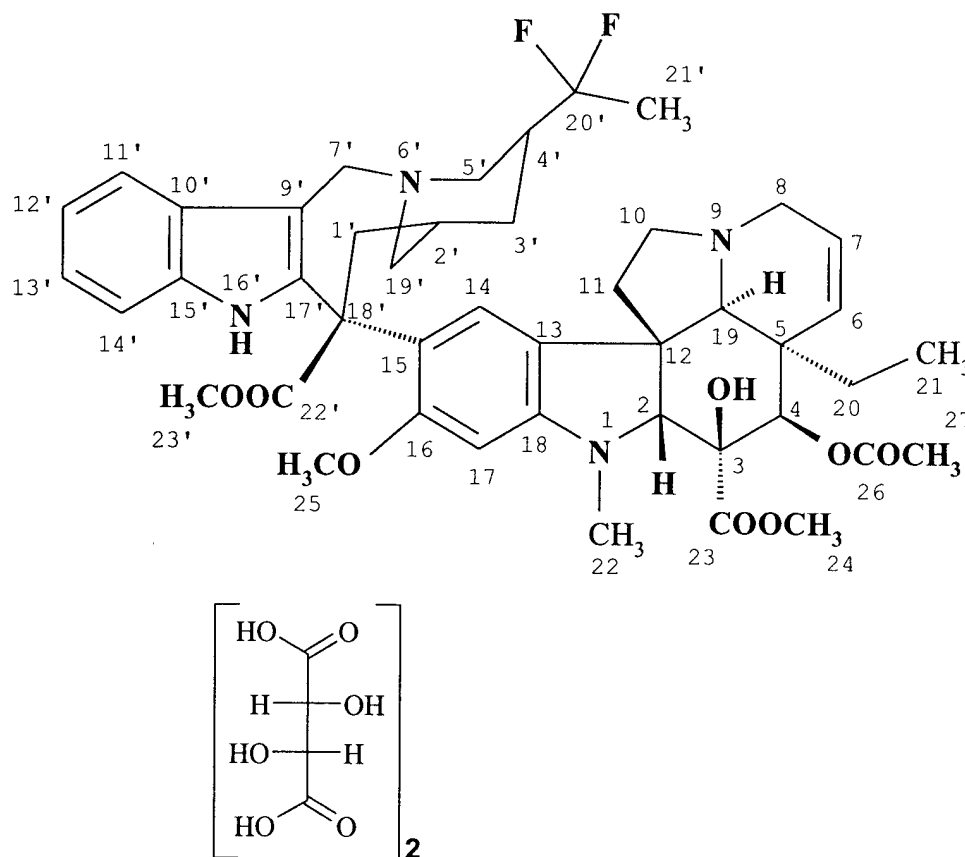
Dans le cadre de la mise au point de nouvelles voies synthétiques pour obtenir la vinorelbine, la réactivité de ce composé en milieu superacide a conduit à identifier une nouvelle molécule, la 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine, ou vinflunine (WO95/03312). L'intérêt thérapeutique de ce composé a également pu être vérifié au cours des mêmes travaux.

La conformation exacte de la vinflunine a été étudiée par différentes méthodes de spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (Magn. Reson. Chem., 2001, 39, p. 43-48). Cette étude a été menée sur le ditartrate de vinflunine en solution. Toutefois, ce sel possède des propriétés hygroscopiques qui en limite la stabilité à l'état solide, et constituent un handicap lors de la fabrication industrielle. A ce jour, il n'a été isolé que sous forme de solide poudreux amorphe qui doit être conservé à une température négative, inférieure à -15°C , et sous une atmosphère de gaz inerte, par exemple sous azote, ou argon. La manipulation et la conservation de ce composé sont donc délicates, et toute forme permettant d'améliorer la stabilité physique à l'état solide permettrait de simplifier les processus de fabrication, conservation, et conditionnement.

Classiquement, la cristallisation d'un composé amorphe peut présenter de très grosses difficultés, et l'obtention des premiers cristaux est toujours problématique. Toutefois, ce type de forme solide permet de palier bon nombre d'inconvénients de la forme amorphe. En effet elle retient moins d'eau, et sa stabilité améliorée dans le temps facilite sa manipulation lors des processus industriels de fabrication grâce notamment à une tendance à moins s'agglomérer en motte, et à une meilleure coulabilité. Elle permet également d'envisager des formes galéniques plus variées, et d'en faciliter la fabrication et la manipulation.

La Demanderesse a mis en évidence qu'il était possible de cristalliser le ditartrate de vinflunine, par utilisation d'un système solvant approprié.

Ainsi, la présente invention a pour objet le ditartrate de vinflunine cristallisé de formule (I) :



5

De préférence, l'invention concerne le ditartrate de vinflunine cristallisé sous forme hydratée. Le nombre de molécules d'eau est compris entre 2 et 6, préférentiellement entre 3 et 6, par exemple il peut être de 2, 3, 4, 5 ou 6.

10

Le ditartrate de vinflunine selon l'invention possède avantageusement un spectre infrarouge dans du KBr qui présente un pic d'absorption à environ 1730 cm^{-1} , plusieurs bandes d'absorption entre 1330 et 1420 cm^{-1} , une bande d'absorption entre 1275 et 1185 cm^{-1} , et deux bandes d'absorption entre 1160 et 1030 cm^{-1} .

15

Dans un aspect avantageux, le spectre de diffraction des rayons X du ditartrate de vinflunine objet de l'invention présente des pics caractéristiques, exprimés en degrés 2θ , à environ $5,641$; $6,529$; $7,991$; $8,673$; $9,245$; $9,831$; $11,369$; $11,844$; $12,273$;

13,931 ; 14,334 ; 15,105 ; 15,805 ; 16,132 ; 16,833 ; 17,127 ; 17,461 ; 18,073 ; 18,711 ;
18,960 ; 19,835 ; 20,087 ; 20,629 ; 21,226 ; 21,414 ; 22,940 ; 23,662 ; 24,329 ; 25,064 ;
25,323 ; 25,959 ; 26,339 ; 27,600 ; 28,272 ; 29,006 ; 29,792 ; 30,525.

5 Le ditartrate de vinflunine de structure amorphe a pu être cristallisé sous une forme hydratée dans un solvant contenant des proportions variables d'eau. Le solvant utilisé est choisi parmi les solvants courants miscibles à l'eau, principalement les alcools. On évitera au cours de la cristallisation les températures élevées du fait de la fragilité de la molécule.

10

L'invention concerne donc également le procédé de préparation du ditartrate de vinflunine cristallisé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- dissolution du ditartrate de Vinflunine dans un mélange alcool / eau,
- évaporation lente du mélange solvant à température ambiante, à l'air libre, ou
15 sous vide,
- filtration et récupération des cristaux formés,
- rinçage, et séchage sous vide des cristaux.

20 Le ditartrate de vinflunine utilisée pour la mise en oeuvre de la présente invention est obtenu selon le procédé décrit dans la demande de brevet WO95/03312.

De préférence, l'alcool utilisé est choisi parmi l'éthanol, et les propanol-1 et propanol-2.

25 Comme indiqué ci-dessus, la température de dissolution doit être contrôlée afin d'éviter toutes dégradations de la molécule. Ainsi on choisira avantageusement une température inférieure à 70°C, et plus particulièrement une température de 50°C.

30 Le solvant utilisé pour dissoudre la poudre amorphe de ditartrate de vinflunine est miscible à l'eau et choisi parmi les alcools. De manière avantageuse, le rapport alcool/eau varie entre 75/25 et 100/0, et est préférentiellement de 80/20, en volume.

La quantité de solvant devra être ajustée par l'homme du métier, et sera de préférence comprise entre 1 et 20 parties en volume (ml) rapporté à la masse (g) de ditartrate de vinflunine.

- 5 Le rinçage des cristaux obtenus s'effectue avec un solvant permettant de ne pas entraîner une re-dissolution du produit, et se fera par exemple à l'aide de certains solvants éthers, par exemple l'éther éthylique, l'éther isopropylique, ou l'éther de méthyle et de *tert*butyle et plus particulièrement l'éther isopropylique.
- 10 L'état cristallin de la vinflunine ditartrate est mis en évidence au moyen de techniques connues de l'homme du métier, telles que par exemple la diffraction des rayons X de poudre, la spectrométrie infra-rouge, et peut être vérifiée par simple microscopie.

15 Du fait de l'intérêt thérapeutique déjà démontré de la vinflunine et de ses dérivés, en particulier des sels, la présente invention a également pour objet un médicament comprenant le ditartrate de vinflunine selon l'invention. Dans un aspect particulier, l'invention concerne l'utilisation du ditartrate de vinflunine cristallisé pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé pour le traitement de la pathologie cancéreuse. On peut citer notamment, et de façon non limitative, les cancers du sein, de
20 la vessie, du poumon non à petites cellules, et de la prostate.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace de ditartrate de vinflunine selon l'invention, dans un milieu physiologiquement acceptable.

25

Parmi les compositions pharmaceutiques, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à une administration orale, parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée, et plus particulièrement convenant à une administration orale, sous forme de comprimé, capsules, ou gélules.

30

La posologie varie selon le sexe, l'âge le poids du patient, et la voie d'administration.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans en limiter la portée.

Légendes des figures :

- 5 **FIGURE 1 :** Observation en microscopie optique, lumière visible, du ditartrate de vinflunine cristallisé, et de la poudre de ditartrate de vinflunine amorphe.
- FIGURE 2 :** Spectres InfraRouges du ditartrate de vinflunine cristallisé et du produit amorphe correspondant. Pourcentage de Transmission en fonction du
- 10 nombre d'onde.
- FIGURE 3 :** Comparaison des spectres InfraRouges du ditartrate de vinflunine cristallisé et du produit amorphe correspondant dans la zone $2000\text{ cm}^{-1} - 800\text{ cm}^{-1}$. Pourcentage de Transmission en fonction du nombre d'onde.
- 15 **FIGURE 4 :** Spectre RMN ^1H du ditartrate de vinflunine cristallisé et du produit amorphe correspondant. Déplacements en ppm.
- FIGURE 5 :** Diffractogramme de rayons X du ditartrate de vinflunine cristallisé (en pointillés) et du produit amorphe correspondant (trait plein).
- 20 **FIGURE 6 :** Relevé des raies de diffraction aux rayons X du ditartrate de vinflunine cristallisé.
- 25 **A. Cristallisation du ditartrate de vinflunine.**

Exemple 1 :

Une prise d'essai de 7.5g de ditartrate de vinflunine est mise en solution à 50°C dans 60 ml de propanol-2 contenant 20% d'eau. La solution est coulée dans un cristallisateur qui est abandonné, ouvert à l'air, à température ambiante pendant plusieurs jours. Les

30 cristaux formés sont alors recueillis par filtration si l'évaporation du solvant est

incomplète ou par simple grattage des parois si tout le solvant est évaporé. Les cristaux obtenus sont rincés avec de l'éther isopropylique puis séchés sous vide.

Analyse élémentaire :

$C_{53}H_{66}N_4F_2O_{20}$: 1117.12

5 Théorie % : C 56.98, H 5.95, N 5.02

Trouvé % : C 52.51, H 5.78, N 4.69

Corrigé (H_2O 6.59%) : C 56.21, H 5.40, N 5.03

Exemple 2 :

- 10 Une prise d'essai de 7.5g de ditartrate de vinflunine est mise en solution à 50°C dans 60 ml de propanol-2 contenant 20% d'eau. La solution est coulée dans un cristalliseur qui est placé dans une enceinte à vide à 25°C pendant plusieurs jours. Les cristaux formés sont alors recueillis par filtration si l'évaporation du solvant est incomplète ou par simple grattage des parois si tout le solvant est évaporé. Les cristaux obtenus sont rincés
- 15 avec de l'éther isopropylique puis séchés sous vide.

Analyse élémentaire :

$C_{53}H_{66}N_4F_2O_{20}$: 1117.12

Théorie % : C 56.98, H 5.95, N 5.02

Trouvé % : C 52.47, H 5.91, N 4.61

20 Corrigé (H_2O 6.6%) : C 56.17, H 5.53, N 4.94

Exemple 3 :

- Une prise d'essai de 200 mg de ditartrate de vinflunine est mise en solution à 50°C dans 10 ml de propanol-1 contenant 20% d'eau. La solution est coulée dans un cristalliseur
- 25 qui est abandonné, ouvert à l'air, à température ambiante pendant plusieurs jours. Les cristaux formés sont alors recueillis par simple grattage des parois lorsque tout le solvant est évaporé. Les cristaux obtenus sont rincés avec de l'éther isopropylique puis séchés sous vide.

Analyse élémentaire :

30 $C_{53}H_{66}N_4F_2O_{20}$: 1117.12

Théorie % : C 56.98, H 5.95, N 5.02

Trouvé % : C 53.64, H 6.36, N 4.75

Corrigé (H₂O 6.46%) : C 57.34, H 6.03, N 5.08

5 **B. Caractérisation du ditartrate de vinflunine cristallisé selon l'invention.**

- Microscopie optique en lumière visible :

La poudre de ditartrate de vinflunine est examinée en lumière visible à l'aide du microscope Continuum équipé des accessoires suivants :

10 Trinoculaire avec oculaires 10X.

Caméra couleur haute résolution STI version NTSC.

Carte de capture vidéo 4 Mo GXT.

Logiciel mView version 2.6a.

Polarisateur/Analyseur visible.

15

Les résultats des observations sont reportés en figure 1 : on observe un système cristallin organisé pour chacun des échantillons obtenus dans les exemples 1, 2, et 3, et pas dans le cas de l'échantillon du produit amorphe.

20 **- Spectroscopie infrarouge :**

Le spectre infrarouge est enregistré sur un spectromètre Nexus modèle 670 FT - IR couplé à un microscope Continuum (ThermoElectron).

Une prise d'essai d'environ 1 mg d'échantillon de ditartrate de vinflunine est placée sur une lamelle de bromure de potassium. Le spectre infrarouge est enregistré sur un cristal

25 de cette poudre en utilisant les paramètres instrumentaux suivants :

Microscope Continuum :

Mode transmission

Détecteur MCT-A

30 Objectif et condenseur Replachromat 32X « infinity corrected » avec compensation variable

Banc optique :

Spectromètre Nexus 670 FT – IR accréditation COFRAC (N° 1-1009)

Interféromètre Vectra

Source Ever Glo, résolution 0.5 cm^{-1}

Séparatrice KBr ($7400\text{-}350 \text{ cm}^{-1}$)

Logiciel Omnic® version 6.2

5 Nombre de balayages : 256

Résolution 8

Fonction d'apodisation Happ-Genzel

Correction de phase : Mertz

10 Résultats :

Les spectres résultants obtenus pour le produit amorphe, et pour le produit cristallisé selon l'exemple 1 sont donnés dans la figure 2.

Une analyse comparative entre ces deux spectres pour les zones comprises entre 2000 cm^{-1} et 800 cm^{-1} est reportée dans la figure 3.

15

La bande d'absorption de forte intensité observée pour les deux produits à environ 1730 cm^{-1} est caractéristique de la vibration d'élongation des groupes carbonyles C=O.

La large bande d'absorption située entre 1275 et 1185 cm^{-1} a pour origine les vibrations d'élongation asymétriques des groupes esters C-O-C. Les bandes d'absorption comprises entre 1160 et 1030 cm^{-1} sont dues aux vibrations d'élongation symétriques des groupes esters C-O-C. Ces bandes relativement intenses sont représentatives des différents esters aliphatiques présents dans la molécule de vinflunine.

20 Les vibrations de déformation dans le plan de la fonction alcool tertiaire O-H donnent lieu à des bandes d'absorption comprises entre 1420 et 1330 cm^{-1} .

25

La forme et la fréquence de vibration de ces bandes d'absorption sont significativement différentes entre les deux espèces polymorphes.

- Résonance magnétique nucléaire :

30

Le spectre RMN ^1H est enregistré à la fréquence nominale de 400 MHz sur un spectromètre Bruker Avance DPX 400 équipé d'une sonde inverse large bande et d'un

accessoire gradient z. Avant l'enregistrement du spectre RMN le produit est préalablement solubilisé dans le méthanol deutérié (Eurisotop, référence D 324-B, Lot A-3561) à la concentration voisine de 0.4 % (p/v). Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au T.M.S. (tetramethylsilane) utilisé comme standard interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Herzt.

La figure 4 regroupe les spectres obtenus pour le produit amorphe et pour le produit de l'exemple 2, en comparaison :

Les deux spectres sont comparables et en accord avec la structure chimique du ditartrate de vinflunine. Les différences observées entre les deux spectres RMN sont dues principalement aux différences de concentration entre les deux échantillons ; le lot cristallisé contient également des solvants de cristallisation.

La résonance magnétique nucléaire est utilisée d'une part pour confirmer l'intégrité structurale de la molécule de ditartrate de vinflunine après l'essai de cristallisation et d'autre part pour déterminer le rapport molaire acide tartrique – vinflunine. Ce rapport est de 2 - 1 pour les deux espèces polymorphes (amorphe et cristallisée); ce résultat étant confirmé par analyse élémentaire.

- Diffraction des rayons X de poudre

Les échantillons ont été analysés sur un diffractomètre D8 Advance Bruker AXS équipé d'une anticathode de cuivre ($\lambda=1.54060\text{\AA}$) fonctionnant avec une tension de 40kV et une intensité de 40mA, d'un bloc de fente primaire variable et du détecteur Vantec.

Les analyses ont été réalisées entre 3 et 35°2 θ avec un pas de 0,030°2 θ et un temps, de comptage de 40s. Compte tenu du caractère cytotoxique de la molécule, les échantillons ont été maintenus dans un environnement confiné à l'aide de porte échantillon de 25 mm supporté d'un dôme hermétique transparent (A100B33 Bruker AXS). Les échantillons ont été ensuite analysés par CLHP pour s'assurer que les rayons X n'ont pas dégradé les échantillons.

Les diffractogrammes de la figure 5 montrent que le produit exemple 2 est cristallisé alors que le produit d'origine est amorphe.

L'état cristallisé est caractérisé par le relevé des raies de diffraction présenté dans le tableau de la figure 6.

L'analyse CLHP ne montre pas de dégradation significative des produits après exposition aux rayons X.

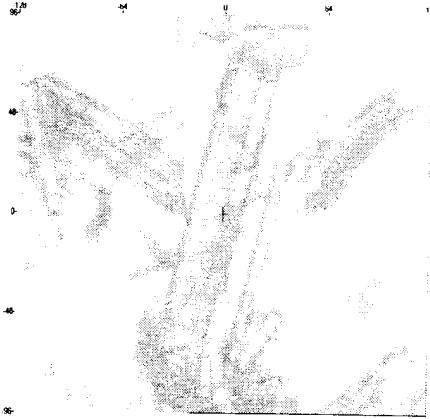
REVENDEICATIONS

1. Ditartrate de vinflunine cristallisé.
5
2. Ditartrate de vinflunine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est sous forme hydratée.
3. Ditartrate de vinflunine selon la revendication 2, caractérisé en ce que le nombre de
10 molécules d'eau est compris entre 2 et 6.
4. Ditartrate de vinflunine selon la revendication 1, dont le spectre infra-rouge dans du KBr présente un pic d'absorption à environ 1730 cm^{-1} , plusieurs bandes d'absorption entre 1330 et 1420 cm^{-1} , une bande d'absorption entre 1275 et 1185 cm^{-1} , et deux
15 bandes d'absorption entre 1160 et 1030 cm^{-1} .
5. Forme cristalline de ditartrate de vinflunine selon la revendication 1, ayant un spectre de diffraction des rayons X présentant des pics caractéristiques, exprimés en degrés 2θ , à environ 5,641 ; 6,529 ; 7,991 ; 8,673 ; 9,245 ; 9,831 ; 11,369 ; 11,844 ;
20 12,273 ; 13,931 ; 14,334 ; 15,105 ; 15,805 ; 16,132 ; 16,833 ; 17,127 ; 17,461 ; 18,073 ; 18,711 ; 18,960 ; 19,835 ; 20,087 ; 20,629 ; 21,226 ; 21,414 ; 22,940 ; 23,662 ; 24,329 ; 25,064 ; 25,323 ; 25,959 ; 26,339 ; 27,600 ; 28,272 ; 29,006 ; 29,792 ; 30,525.
6. Procédé de préparation du ditartrate de vinflunine cristallisé selon l'une des
25 revendications 1 à 5, comprenant les étapes de :
 - dissolution du ditartrate de vinflunine dans un mélange alcool / eau,
 - évaporation lente du mélange solvant à température ambiante, à l'air libre, ou sous vide,
 - filtration et récupération des cristaux formés,
 - 30 ▪ rinçage, et séchage sous vide des cristaux.

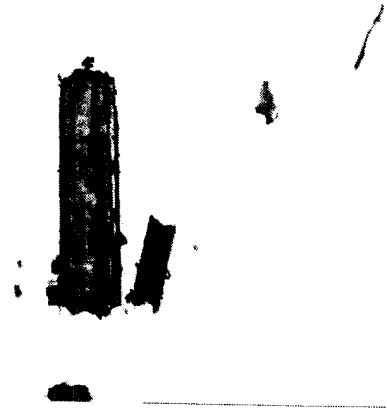
7. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'alcool utilisé est choisi parmi l'éthanol et les propanol-1 et propanol-2.
- 5 8. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que la dissolution est effectuée en chauffant à une température inférieure à 70°C, et préférentiellement à 50°C.
9. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que le rapport alcool / eau varie entre 75/25 et 100/0 en volumes.
- 10 10. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que la proportion de solvant est comprise entre 1 et 20 parties en volumes exprimées en millilitres rapportées à la masse en grammes de ditartrate de vinflunine.
- 15 11. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que le rinçage s'effectue à l'aide d'un éther choisi parmi les éthers éthylique, isopropylique, et l'éther de méthyle et de *tert*butyle.
- 20 12. Ditartrate de vinflunine selon l'une des revendications 1 à 5 en tant que médicament.
13. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace de ditartrate de vinflunine selon l'une des revendications 1 à 5 dans un milieu physiologiquement acceptable.
- 25 14. Utilisation de ditartrate de vinflunine selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé pour le traitement de la pathologie cancéreuse.

FIGURE 1

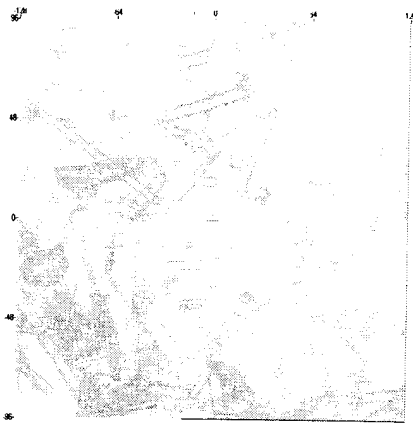
Produit exemple 1 :



Produit exemple 2 :



Produit exemple 3 :

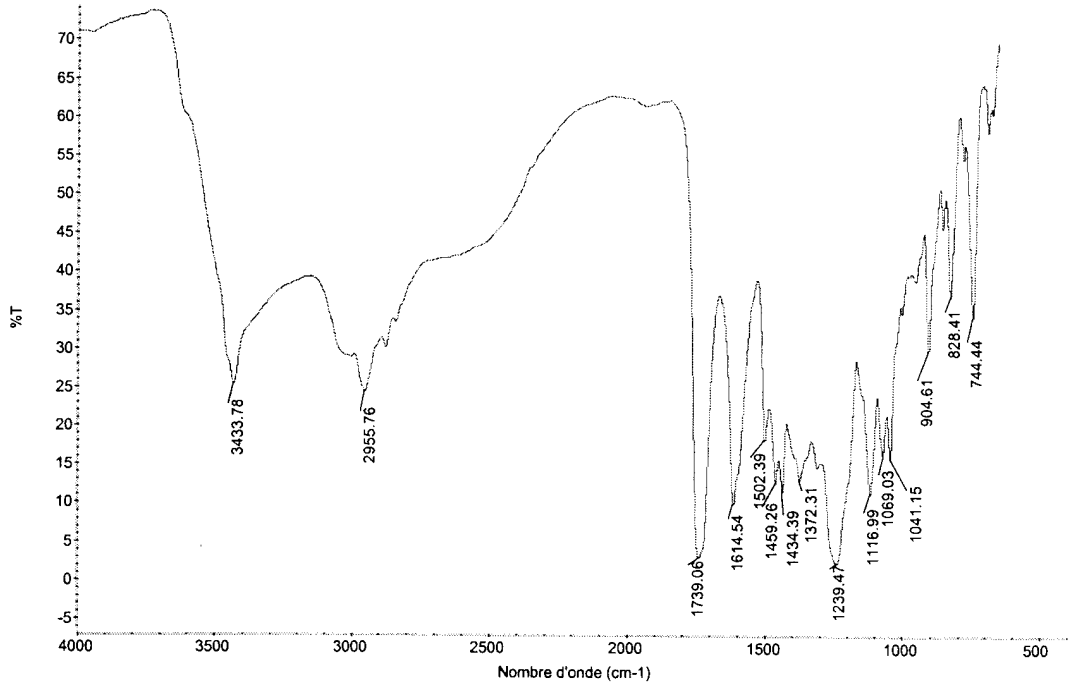


Produit d'origine amorphe :



FIGURE 2

Spectre infrarouge du produit amorphe :



Spectre infrarouge du produit cristallisé exemple 1 :

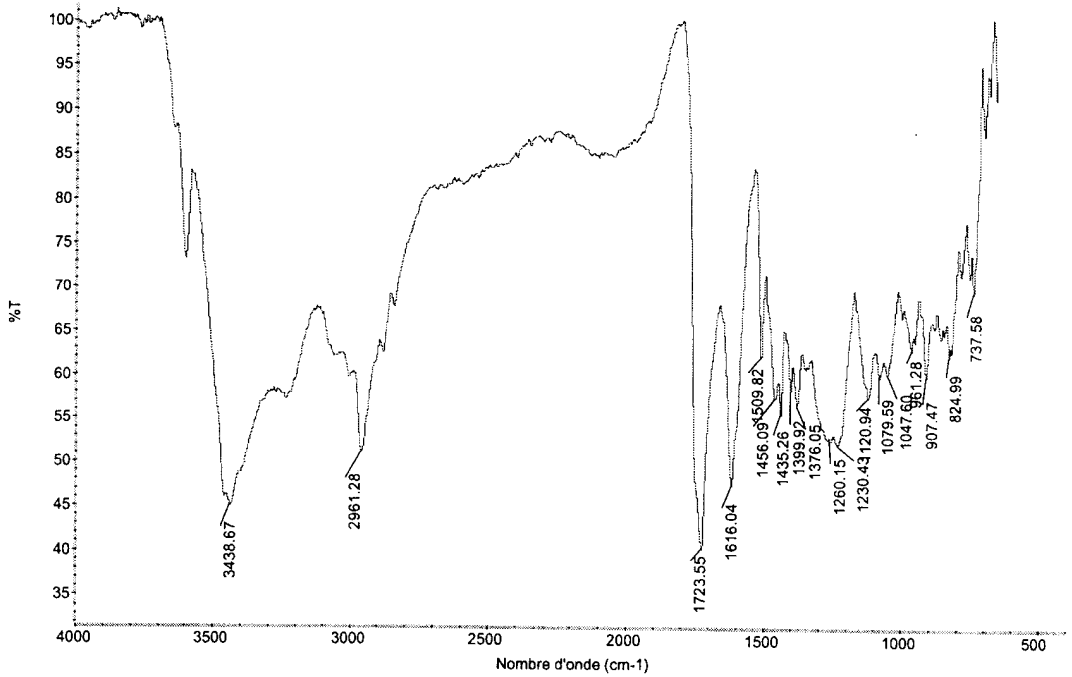
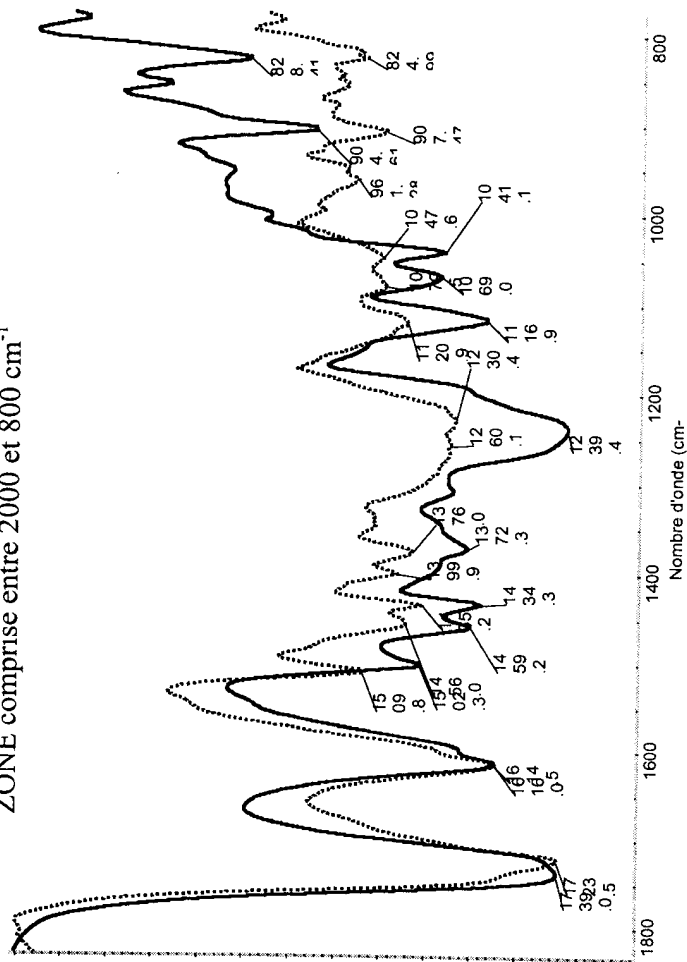


FIGURE 3

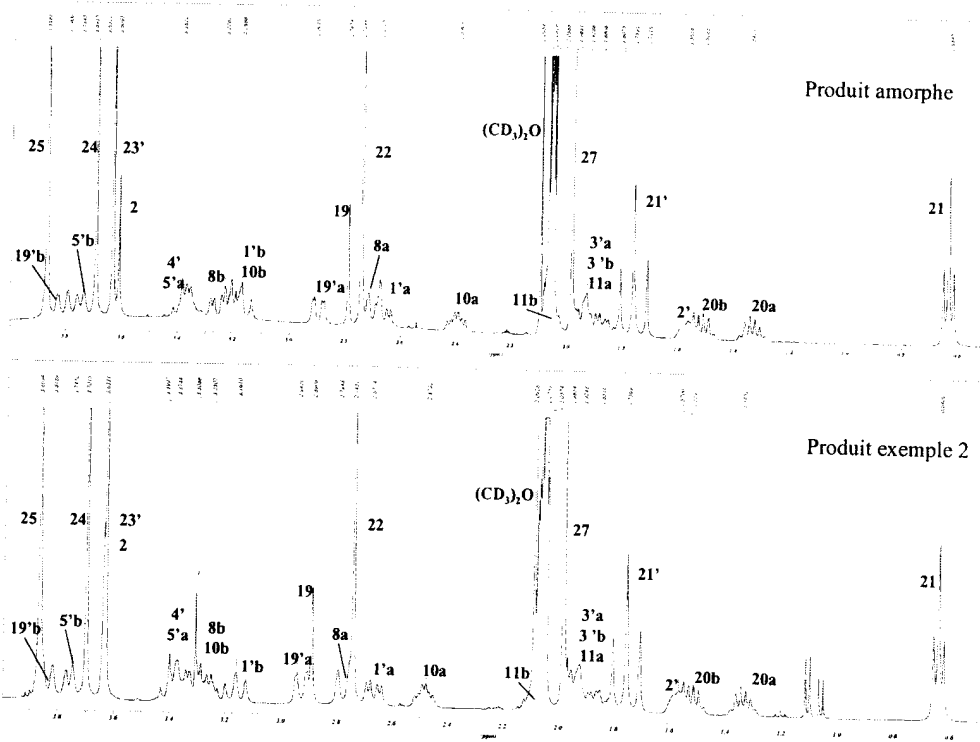
ZONE comprise entre 2000 et 800 cm^{-1}



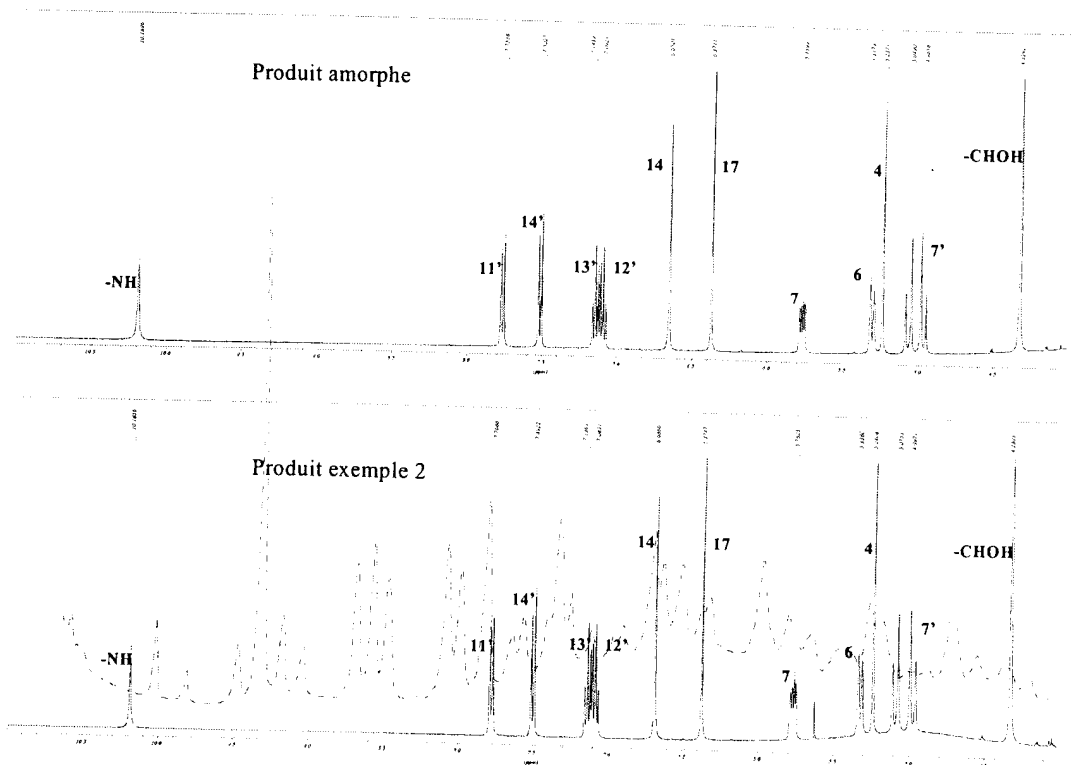
Trait plein : produit amorphe
Trait pointillé : produit exemple 1

FIGURE 4

Zone aliphatique :

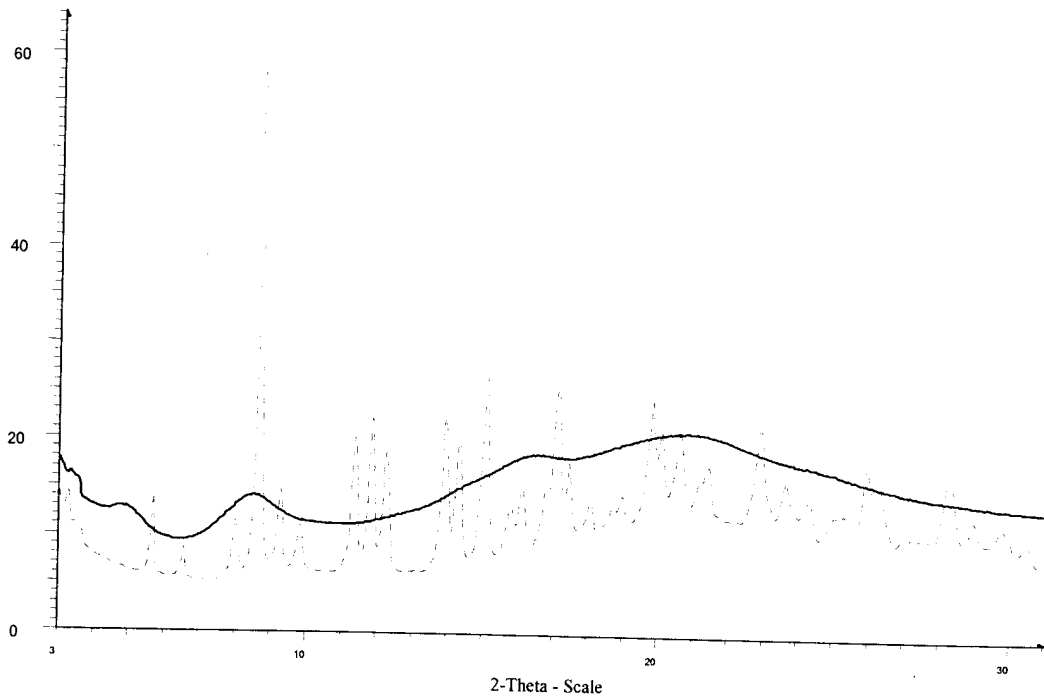


Zone aromatique :



5/6

FIGURE 5



produit amorphe : courbe pleine,
produit cristallisé selon exemple 2 : courbe en pointillés

6/6

FIGURE 6

Relevé des raies de diffraction de la phase cristallisée
(produit exemple 2)

Angle °2θ	d Angstrom	Intensité Cps	Intensité relative
5.641	15.6549	14.90	25.6
6.529	13.5274	9.44	16.2
7.991	11.0550	12.50	21.4
8.673	10.1874	58.30	100.0
9.245	9.5581	15.50	26.5
9.831	8.9894	13.00	22.3
11.369	7.7770	20.70	35.5
11.844	7.4662	23.00	39.5
12.273	7.2060	19.20	33.0
13.931	6.3517	22.90	39.3
14.334	6.1743	20.60	35.4
15.105	5.8608	27.50	47.2
15.805	5.6025	14.00	24.1
16.132	5.4899	16.00	27.5
16.833	5.2627	15.90	27.3
17.127	5.1732	26.10	44.8
17.461	5.0748	18.50	31.8
18.073	4.9045	14.70	25.3
18.711	4.7385	14.20	24.4
18.960	4.6769	15.20	26.0
19.835	4.4726	24.80	42.5
20.087	4.4170	21.90	37.6
20.629	4.3020	21.50	36.9
21.226	4.1824	17.00	29.1
21.414	4.1462	18.20	31.3
22.940	3.8736	22.60	38.8
23.662	3.7571	17.10	29.3
24.329	3.6555	15.00	25.8
25.064	3.5501	13.50	23.1
25.323	3.5143	13.70	23.4
25.959	3.4296	18.30	31.5
26.339	3.3811	16.50	28.2
27.600	3.2293	11.70	20.0
28.272	3.1540	16.70	28.6
29.006	3.0759	13.20	22.7
29.792	2.9965	12.50	21.5
30.525	2.9262	10.70	18.4