

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
18 de septiembre de 2014
(18.09.2014)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/140896 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C12Q 1/68 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2014/001128

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de marzo de 2014 (14.03.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201330384 15 de marzo de 2013 (15.03.2013) ES

(71) Solicitantes: **FUNDACIO PRIVADA INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA** [ES/ES]; Baldiri Reixac, 10-12, E-08028 Barcelona (ES). **FUNDACIO PRIVADA INSTITUCIO CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS AVANCATS** [ES/ES]; Passeig Lluís Companys, 23, E-08010 Barcelona (ES).

(72) Inventores: **GOMIS, Roger**; C/avenir 35, E-08021 Barcelona (ES). **ARNAL, Anna**; Placa Del Sol 19-20 Ent. 3a, E-08012 Barcelona (ES). **TARRAGONA, Maria**; C/Aribau 212, 6º 3a, E-08006 Barcelona (ES). **PAVLOVIC, Milica**; Kralja Petra Prvog 56, Lajkovac, 14224 (RS). **PLANET, Evarist**; c/Dr. Guiteras 17, Canet De Mar, E-08360 Barcelona (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:

21 de mayo de 2015

(54) Title: METHOD FOR THE DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER METASTASIS

(54) Título : METODO PARA EL DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA METASTASIS DE UN CANCER

(57) Abstract: The invention relates to a method for determining the probability of a metastasis developing in a cancer patient, as well as a method for designing a personalised therapy for a cancer patient, in particular a patient with breast cancer, colon cancer, lung cancer, kidney cancer or thyroid cancer, based on determining the expression level of one or more genes of which the expression is modulated by an increase in the expression of c-MAF. The invention also relates to a method for identifying marker genes that identify a predisposition to cancer metastasis based on the induction of the modulation of the expression of c-MAF'. The invention further relates to the use of PTHLH and PODXL inhibiting agents and to RERG activating agents in the treatment and/or prevention of the metastasis of a cancer, particularly breast cancer, colon cancer, lung cancer, kidney cancer or thyroid cancer.

(57) Resumen: Se describe un método para determinar la probabilidad de desarrollo de metástasis en un sujeto afectado de cáncer, así como con un método para diseñar una terapia personalizada en un sujeto afectado de cáncer, en particular cáncer de mama, de colon, de pulmón, de riñón o de tiroides, basado en la determinación del nivel de expresión de uno o más genes cuya expresión es modulada por un aumento de expresión de c-MAF. También se describe un método de identificación de genes marcadores de propensión a metástasis de cáncer basado en la inducción de la modulación de la expresión de c-MAF'. Finalmente, se describe el uso de agentes inhibidores de PTHLH y PODXL y de agentes activadores de RERG en el tratamiento y/o prevención de la metástasis de un cáncer, en particular cáncer de mama, de colon, de pulmón, de riñón o de tiroides.



WO 2014/140896 A3

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	WO 2012/045905 A2 (FUNDACIO INST RECERCA BIOMEDICA IRB BARC) 12 Abril 2012 (12.04.12) - Todo el documento	23-33
A	wo 2008/086800 a2 (univ aarhus [dk] REGION MIDTJYLLAND [DK]; HANSEN LISE LOTTE	1
A	[DK]; OVE) 24 Juli 2008 (24.07.08) Todo el documento	1

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

Funcionario autorizado

Gabriels, Jan

N° de fax

N° de teléfono

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el Artículo 17.2)a) por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones N°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☐ Las reivindicaciones N°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones N°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4.a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

Ver hoja adicional

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones N°s:
4. ☒ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones N°s:

23-33 (por completo); 1, 2, 4, 5, 7, 7-14, 20-22 (parcialmente)

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido en el requerimiento.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	KURSCNER C ET AL: "THE MAF PROTO-ONCOGENE STIMULATES TRANSCRIPTION FROM MULTIPLE SITES IN A PROMOTER THAT DIRECTS PURKINJE NEURON-SPECIFIC GENE EXPRESSION", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol. 15, no. 1, 1 enero 1995 (01.01.95), paginas 246-254 XP002045549, ISSN: 0270-7306	23-33
A	Todo el documento	1
Y	CAO SHANJIN ET AL: "The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 174, no. 6, 1 Marzo 2005 (01.03.05), paginas 3484-3492, XP002428972, ISSN: 0022-1767	23-33
A	Todo el documento	1
A	SIYING PENG ET AL: "c-Maf increases apoptosis in peripheral CD8 cells by transactivating Caspase 6", IMMUNOLOGY, vol. 127, no. 2, 1 Junio 2009 (01.06.09) Paginas 267-278, XP055148013, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03014.x Todo el documento	1
A	US 5 958 671 A (GLIMCHER LAURIE H [US] ET AL) 28 Septiembre 1999 (28.09.99) Todo el documento	1
X	US 2007/010469 A1 (CHAN VIVIEN W [US] ET AL) 11 enero 2007 (11.01.07) Spot ID 22745 es AKR1C3.; Reivindicaciones 1; table 17 Parrafo [0531] - parrafo [0532]	1,2,4,5, 7-14, 20-22

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/001128

Documentos de patente citados no relatorio de pesquisa	Fecha de Publicacion	Membros da familia de patentes	Fecha de Publicacion
WO 2012045905	A2 12-04-2012	AR 083357 A1	21-02-2013
		AU 2011311452 A1	09-05-2013
		CA 2813674 A1	12-04-2012
		CN 103339265 A	02-10-2013
		EP 2626431 A2	14-08-2013
		JP 2013541339 A	14-11-2013
		KR 20140071946 A	12-06-2014
		US 2014057796 A1	27-02-2014
		WO 2012045905 A2	12-04-2012

WO 2008086800	A2 24-07-2008	NONE	

US 5958671	A 28-09-1999	US 5958671 A	28-09-1999
		US 6399322 B1	04-06-2002
		US 6967077 B1	22-11-2005
		US 2007009918 A1	11-01-2007
		US 2009060902 A1	05-03-2009

US 2007010469	A1 11-01-2007	US 2007010469 A1	11-01-2007
		US 2010233187 A1	16-09-2010
		US 2012308569 A1	06-12-2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/001128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/045905 A2 (FUNDACIO INST RECERCA BIOMEDICA IRB BARC) 12 April 2012 (2012-04-12)	23-33
A	the whole document	1
A	----- WO 2008/086800 A2 (UNIV AARHUS [DK]; REGION MIDTJYLLAND [DK]; HANSEN LISE LOTTE [DK]; OVE) 24 July 2008 (2008-07-24) the whole document	1
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2014

Date of mailing of the international search report

02/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gabriels, Jan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2014/001128

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

23-33(completely); 1, 2, 4, 5, 7-14, 20-22(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/001128

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KURSCHNER C ET AL: "THE MAF PROTO-ONCOGENE STIMULATES TRANSCRIPTION FROM MULTIPLE SITES IN A PROMOTER THAT DIRECTS PURKINJE NEURON-SPECIFIC GENE EXPRESSION", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol. 15, no. 1, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 246-254, XP002045549, ISSN: 0270-7306	23-33
A	the whole document	1
Y	CAO SHANJIN ET AL: "The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 174, no. 6, 1 March 2005 (2005-03-01) , pages 3484-3492, XP002428972, ISSN: 0022-1767	23-33
A	the whole document	1
A	SIYING PENG ET AL: "c-Maf increases apoptosis in peripheral CD8 cells by transactivating Caspase 6", IMMUNOLOGY, vol. 127, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 267-278, XP055148013, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03014.x the whole document	1
A	US 5 958 671 A (GLIMCHER LAURIE H [US] ET AL) 28 September 1999 (1999-09-28) the whole document	1
X	US 2007/010469 A1 (CHAN VIVIEN W [US] ET AL) 11 January 2007 (2007-01-11) Spot ID 22745 is AKR1C3.; claim 1; table 17 paragraph [0531] - paragraph [0532]	1,2,4,5, 7-14, 20-22

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 23-33(completely); 1, 2, 4, 5, 7-14, 20-22(partially)

In vitro method to predict the metastasis of breast cancer in a subject which involves determining the level of expression, in a sample of tumoral tissue taken from said subject, of a gene whose expression is modulated in response to an increase in the levels of the expression of c-MAF in said tumor in which the altered levels of expression of said gene with respect to a reference value is indicative of a high risk of the development of metastasis wherein said gene is AKR1C3 and uses of agents to modulate the expression of this gene for the treatment or prevention of metastasis of breast cancer. A method for the identification of other gene markers for propensity to metastasis in a subject suffering from breast cancer that involves an association with c-MAF expression.

- 2-71. claims: 1, 2, 4, 5, 7-14, 20-22(all partially)

The same as above but limited to the next gene mentioned in table 1 wherein invention 2 corresponds to APOD, invention 3 to C5orf4,..., and invention 71 to WIPF1.

72. claims: 1-15, 20-22(all partially)

In vitro method to predict the metastasis of breast cancer in a subject which involves determining the level of expression, in a sample of tumoral tissue taken from said subject, of a gene whose expression is modulated in response to an increase in the levels of the expression of c-MAF in said tumor in which the altered levels of expression of said gene with respect to a reference value is indicative of a high risk of the development of metastasis wherein said gene is PODXL and uses of agents to modulate the expression of this gene for the treatment or prevention of metastasis of breast cancer.

- 73-75. claims: 1, 2, 4, 5, 7-14, 20-22(all partially)

The same as above but limited to the next gene mentioned in table 1 wherein invention 73 corresponds to STK38L,..., and invention 75 to MME.

76. claims: 1-15, 20-22(all partially)

In vitro method to predict the metastasis of breast cancer in a subject which involves determining the level of expression, in a sample of tumoral tissue taken from said

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

subject, of a gene whose expression is modulated in response to an increase in the levels of the expression of c-MAF in said tumor in which the altered levels of expression of said gene with respect to a reference value is indicative of a high risk of the development of metastasis wherein said gene is PTHLH and uses of agents to modulate the expression of this gene for the treatment or prevention of metastasis of breast cancer.

77. claims: 1, 2, 4, 5, 7-11, 16-18, 20-22(all partially)

In vitro method to predict the metastasis of breast cancer in a subject which involves determining the level of expression, in a sample of tumoral tissue taken from said subject, of a gene whose expression is modulated in response to an increase in the levels of the expression of c-MAF in said tumor in which the altered levels of expression of said gene with respect to a reference value is indicative of a high risk of the development of metastasis wherein said gene is CBL and uses of agents to modulate the expression of this gene for the treatment or prevention of metastasis of breast cancer.

78-108. claims: 1, 2, 4, 5, 7-11, 16-18, 20-22(all partially)

The same as above but limited to the next gene mentioned in table 2 wherein invention 78 corresponds to CCNI, invention 79 to CCT2,..., and invention 108 to UBE2S.

109. claims: 19(completely); 1-11, 16-18, 20-22(partially)

In vitro method to predict the metastasis of breast cancer in a subject which involves determining the level of expression, in a sample of tumoral tissue taken from said subject, of a gene whose expression is modulated in response to an increase in the levels of the expression of c-MAF in said tumor in which the altered levels of expression of said gene with respect to a reference value is indicative of a high risk of the development of metastasis wherein said gene is RERG and uses of agents to modulate the expression of this gene for the treatment or prevention of metastasis of breast cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/001128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012045905	A2	12-04-2012	AR 083357 A1 21-02-2013
			AU 2011311452 A1 09-05-2013
			CA 2813674 A1 12-04-2012
			CN 103339265 A 02-10-2013
			EP 2626431 A2 14-08-2013
			JP 2013541339 A 14-11-2013
			KR 20140071946 A 12-06-2014
			US 2014057796 A1 27-02-2014
			WO 2012045905 A2 12-04-2012

WO 2008086800	A2	24-07-2008	NONE

US 5958671	A	28-09-1999	US 5958671 A 28-09-1999
			US 6399322 B1 04-06-2002
			US 6967077 B1 22-11-2005
			US 2007009918 A1 11-01-2007
			US 2009060902 A1 05-03-2009

US 2007010469	A1	11-01-2007	US 2007010469 A1 11-01-2007
			US 2010233187 A1 16-09-2010
			US 2012308569 A1 06-12-2012
