

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/038769 A3

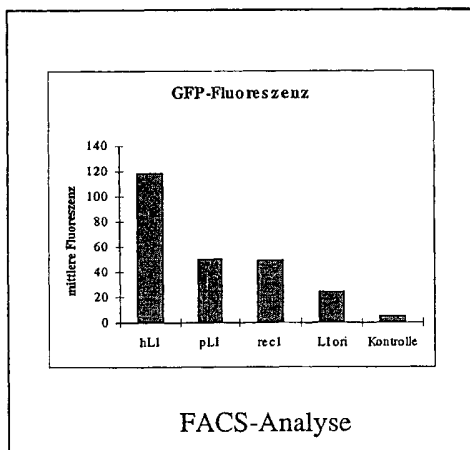
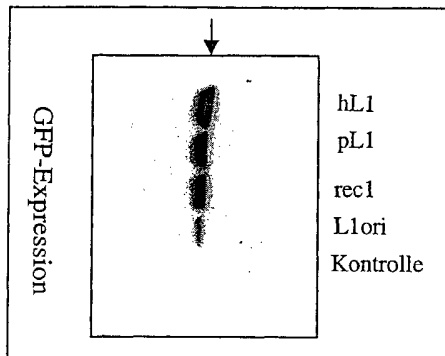
- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/37, 15/84, 15/85, 5/10, C07K 14/025, A61K 39/12, 48/00
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg (DE). IPK, INSTITUT FÜR PFLANZENGENETIK UND KULTURPFLANZENFORSCHUNG [DE/DE]; Corrensstrasse 3, 06466 Gatersleben (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03618
- (22) Internationales Anmeldedatum: 19. September 2001 (19.09.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Martin [DE/DE]; Siedlerweg 2, 69151 Neckargemünd (DE). LEDER, Christoph [DE/DE]; Woerthstrasse 12, 69115 Heidelberg (DE). KLEINSCHMIDT, Jürgen [DE/DE]; Weihwiesenweg 5, 69245 Bammental (DE). SONNEWALD, Uwe [DE/DE]; Am Hange 6, 06484
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 55 545.4 9. November 2000 (09.11.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DNA SEQUENCES, WHICH CODE FOR OPTIMISED EUKARYOTIC HPV 16-L1 AND HPV 16-L2

(54) Bezeichnung: FÜR EXPRESSION IN EUKARYONTEN OPTIMIERTE HPV 16-L1 UND HPV 16-L2 KODIERENDE DNA-SEQUENZEN

Direkte und indirekte Effekte der modifizierten Leserahmen



(57) Abstract: The invention relates to DNA sequences that have been optimised with respect to the codon use, said sequences coding for an HPV 16-L1 capsid protein or an HPV 16-L2 capsid protein. Said DNA sequences comprise the DNA sequences or fragments or variants thereof that are illustrated in figures 5, 6 or 7 and permit the simple recombinant production of HPV 16-L1 or HPV 16-L2 capsid proteins or fragments thereof in high yields, without having to use viral vectors. The capsid proteins are preferably used for producing vaccines.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden hinsichtlich der Codon-Verwendung optimierte DNA-Sequenzen, die ein HPV 16-Kapsidprotein L1 bzw. HPV 16-Kapsidprotein L2 kodieren. Diese DNA-Sequenzen umfassen die in den Figuren 5, 6 oder 7 gezeigten DNA-Sequenzen oder Fragmente oder Varianten dieser DNA-Sequenzen und erlauben die einfache rekombinante Herstellung von HPV 16-L1- bzw. L2-Kapsidproteinen oder Fragmenten davon mit hoher Ausbeute unter Vermeidung der Verwendung viraler Vektoren, vorzugsweise zur Herstellung von Vakzinen.



WO 02/038769 A3



Quedlinburg (DE). **BIEMELT, Sophia** [DE/DE]; Pölle 38, 06484 Quelinburg (DE).

(74) **Anwalt: HUBER, Bernard**; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, 81825 München (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),

eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

9. Januar 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte cation No
PCT/DE 01/03618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/37 C12N15/84 C12N15/85 C12N5/10 C07K14/025
A61K39/12 A61K48/00

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)
IPC 7 C07K A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBL, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02694 A (ZHOU JIAN ;FRAZER IAN (AU); UNIV QUEENSLAND (AU)) 21 January 1999 (1999-01-21)	1-3
Y	page 15, line 23 -page 29, line 23; figures 2,3; examples 1-3,8; table 1	4-11
X	ZHOU JIAN ET AL: "Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and tRNA availability" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 73, no. 6, June 1999 (1999-06), pages 4972-4982, XP002164427 ISSN: 0022-538X	1-3
Y	the whole document	4-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document 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

24 June 2002

Date of mailing of the international search report

12/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rutz, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/DE 01/03618

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 229 955 A (MEDIGENE AG) 20 August 1999 (1999-08-20)	2
Y	page 4, line 9 -page 6, line 7; example 1; table 1 & DATABASE GSN 'Online! 14 March 2000 (2000-03-14) retrieved from EBI Database accession no. AAZ48174 abstract & DATABASE GSP 'Online! 14 March 2000 (2000-03-14) retrieved from EBI Database accession no. AAY57720 abstract	4-11
X	WO 99 18220 A (GISSMANN LUTZ ;UNIV LOYOLA CHICAGO (US); MUELLER MARTIN (US)) 15 April 1999 (1999-04-15)	2
Y	the whole document	4-11
X	SEEDORF K ET AL: "HUMAN PAPILLONMAVIRUS TYPE 16 DNA SEQUENCE" VIROLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 145, no. 1, 1 August 1985 (1985-08-01), pages 181-185, XP002059799 ISSN: 0042-6822	2
Y	abstract; figure 3; table 1 -& DATABASE EMBL 'Online! 18 June 1997 (1997-06-18) retrieved from EBI Database accession no. AF001600 XP002202894 abstract -& DATABASE SWALL 'Online! 21 July 1986 (1986-07-21) retrieved from EBI Database accession no. P03107 XP002202895 abstract	4
A	US 6 114 148 A (HAAS JURGEN ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) the whole document	1-4
A	WO 00 14244 A (GAJEWCZYK DIANE M ;ROVINSKI BENJAMIN (CA); CONNAUGHT LAB (CA); PER) 16 March 2000 (2000-03-16) the whole document	11
A	WO 94 12632 A (UNIV LONDON ;PRODROMOU CHRISOSTOMOS (GB); PEARL LAURENCE HARRIS (G) 9 June 1994 (1994-06-09) the whole document	1-4
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int pplication No
 PCT/DE 01/03618

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 14416 A (CHEN LING ;MERCK & CO INC (US); SCHULTZ LOREN D (US); WANG XIN MIN) 1 March 2001 (2001-03-01) the whole document & DATABASE GSN 'Online! 14 May 2001 (2001-05-14) retrieved from EBI Database accession no. AAF75383 abstract ---	1-11
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 5 December 2000 (2000-12-05) retrieved from EBI Database accession no. AF322411 XP002202896 abstract ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16 August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313180 XP002202897 abstract ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16 August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313181 XP002202898 abstract ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16 August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313179 XP002202899 abstract ---	4
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 5 December 2000 (2000-12-05) retrieved from EBI Database accession no. AF322413 XP002202900 abstract ---	4
T	LEDER C ET AL: "Enhancement of capsid gene expression: preparing the human papillomavirus type 16 major structural gene L1 for DNA vaccination purposes." JOURNAL OF VIROLOGY. UNITED STATES OCT 2001, vol. 75, no. 19, October 2001 (2001-10), pages 9201-9209, XP002202893 ISSN: 0022-538X the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
	PCT/DE 01/03618

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902694	A	21-01-1999	AU 747522 B2	16-05-2002
			AU 8199998 A	08-02-1999
			WO 9902694 A1	21-01-1999
			EP 1002091 A1	24-05-2000
			JP 2001509388 T	24-07-2001
CA 2229955	A		NONE	
WO 9918220	A	15-04-1999	US 6228368 B1	08-05-2001
			AU 9684698 A	27-04-1999
			BR 9814606 A	02-01-2002
			CA 2305382 A1	15-04-1999
			EP 1021547 A1	26-07-2000
			HU 0004360 A2	28-03-2001
			JP 2001519161 T	23-10-2001
			NO 20001768 A	02-06-2000
			PL 339735 A1	02-01-2001
			TR 200001842 T2	21-12-2000
			WO 9918220 A1	15-04-1999
			US 6114148	A
AU 4355697 A	14-04-1998			
CN 1237977 A	08-12-1999			
CZ 9900968 A3	15-09-1999			
EP 0929564 A1	21-07-1999			
HU 9904239 A2	28-04-2000			
JP 2001503252 T	13-03-2001			
PL 332431 A1	13-09-1999			
TR 9900624 T2	21-07-1999			
WO 9812207 A1	26-03-1998			
WO 0014244	A	16-03-2000		
			WO 0014244 A2	16-03-2000
			EP 1108035 A2	20-06-2001
			US 6235523 B1	22-05-2001
WO 9412632	A	09-06-1994	WO 9412632 A1	09-06-1994
WO 0114416	A	01-03-2001	AU 7063900 A	19-03-2001
			EP 1212358 A2	12-06-2002
			WO 0114416 A2	01-03-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/DE 01/03618

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C12N15/37 C12N15/84 C12N15/85 C12N5/10 C07K14/025 A61K39/12 A61K48/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07K A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBL, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 02694 A (ZHOU JIAN ;FRAZER IAN (AU); UNIV QUEENSLAND (AU)) 21. Januar 1999 (1999-01-21)	1-3
Y	Seite 15, Zeile 23 -Seite 29, Zeile 23; Abbildungen 2,3; Beispiele 1-3,8; Tabelle 1	4-11
X	ZHOU JIAN ET AL: "Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and tRNA availability" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, Bd. 73, Nr. 6, Juni 1999 (1999-06), Seiten 4972-4982, XP002164427 ISSN: 0022-538X	1-3
Y	das ganze Dokument	4-11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
24. Juni 2002	12/07/2002	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Rutz, B	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inte enzeichen
 PCT/DE 01/03618

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CA 2 229 955 A (MEDIGENE AG) 20. August 1999 (1999-08-20)	2
Y	Seite 4, Zeile 9 -Seite 6, Zeile 7; Beispiel 1; Tabelle 1 & DATABASE GSN 'Online! 14. März 2000 (2000-03-14) retrieved from EBI Database accession no. AAZ48174 Zusammenfassung & DATABASE GSP 'Online! 14. März 2000 (2000-03-14) retrieved from EBI Database accession no. AAY57720 Zusammenfassung	4-11
X	WO 99 18220 A (GISSMANN LUTZ ;UNIV LOYOLA CHICAGO (US); MUELLER MARTIN (US)) 15. April 1999 (1999-04-15)	2
Y	das ganze Dokument	4-11
X	SEEDORF K ET AL: "HUMAN PAPILLONMAVIRUS TYPE 16 DNA SEQUENCE" VIROLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, Bd. 145, Nr. 1, 1. August 1985 (1985-08-01), Seiten 181-185, XP002059799 ISSN: 0042-6822	2
Y	Zusammenfassung; Abbildung 3; Tabelle 1 -& DATABASE EMBL 'Online! 18. Juni 1997 (1997-06-18) retrieved from EBI Database accession no. AF001600 XP002202894 Zusammenfassung -& DATABASE SWALL 'Online! 21. Juli 1986 (1986-07-21) retrieved from EBI Database accession no. P03107 XP002202895 Zusammenfassung	4
A	US 6 114 148 A (HAAS JURGEN ET AL) 5. September 2000 (2000-09-05) das ganze Dokument	1-4
A	WO 00 14244 A (GAJEWCZYK DIANE M ;ROVINSKI BENJAMIN (CA); CONNAUGHT LAB (CA); PER) 16. März 2000 (2000-03-16) das ganze Dokument	11
A	WO 94 12632 A (UNIV LONDON ;PRODROMOU CHRISOSTOMOS (GB); PEARL LAURENCE HARRIS (G) 9. Juni 1994 (1994-06-09) das ganze Dokument	1-4
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Int:
 ktenzeichen
 PCT/DE 01/03618

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 14416 A (CHEN LING ;MERCK & CO INC (US); SCHULTZ LOREN D (US); WANG XIN MIN) 1. März 2001 (2001-03-01) das ganze Dokument & DATABASE GSN 'Online! 14. Mai 2001 (2001-05-14) retrieved from EBI Database accession no. AAF75383 Zusammenfassung ---	1-11
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 5. Dezember 2000 (2000-12-05) retrieved from EBI Database accession no. AF322411 XP002202896 Zusammenfassung ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16. August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313180 XP002202897 Zusammenfassung ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16. August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313181 XP002202898 Zusammenfassung ---	1-3
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 16. August 2001 (2001-08-16) retrieved from EBI Database accession no. AJ313179 XP002202899 Zusammenfassung ---	4
P,X	DATABASE EMBL 'Online! 5. Dezember 2000 (2000-12-05) retrieved from EBI Database accession no. AF322413 XP002202900 Zusammenfassung ---	4
T	LEDER C ET AL: "Enhancement of capsid gene expression: preparing the human papillomavirus type 16 major structural gene L1 for DNA vaccination purposes." JOURNAL OF VIROLOGY. UNITED STATES OCT 2001, Bd. 75, Nr. 19, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 9201-9209, XP002202893 ISSN: 0022-538X das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inter
 tenzeichen
 PCT/DE 01/03618

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9902694 A	21-01-1999	AU 747522 B2	16-05-2002
		AU 8199998 A	08-02-1999
		WO 9902694 A1	21-01-1999
		EP 1002091 A1	24-05-2000
		JP 2001509388 T	24-07-2001
CA 2229955 A		KEINE	
WO 9918220 A	15-04-1999	US 6228368 B1	08-05-2001
		AU 9684698 A	27-04-1999
		BR 9814606 A	02-01-2002
		CA 2305382 A1	15-04-1999
		EP 1021547 A1	26-07-2000
		HU 0004360 A2	28-03-2001
		JP 2001519161 T	23-10-2001
		NO 20001768 A	02-06-2000
		PL 339735 A1	02-01-2001
		TR 200001842 T2	21-12-2000
		WO 9918220 A1	15-04-1999
		US 6114148 A	05-09-2000
AU 4355697 A	14-04-1998		
CN 1237977 A	08-12-1999		
CZ 9900968 A3	15-09-1999		
EP 0929564 A1	21-07-1999		
HU 9904239 A2	28-04-2000		
JP 2001503252 T	13-03-2001		
PL 332431 A1	13-09-1999		
TR 9900624 T2	21-07-1999		
WO 9812207 A1	26-03-1998		
WO 0014244 A	16-03-2000		
		WO 0014244 A2	16-03-2000
		EP 1108035 A2	20-06-2001
		US 6235523 B1	22-05-2001
WO 9412632 A	09-06-1994	WO 9412632 A1	09-06-1994
WO 0114416 A	01-03-2001	AU 7063900 A	19-03-2001
		EP 1212358 A2	12-06-2002
		WO 0114416 A2	01-03-2001