

(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
6 de octubre de 2011 (06.10.2011)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/121162 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/19 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070214

(22) Fecha de presentación internacional:
29 de marzo de 2011 (29.03.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201030472 29 de marzo de 2010 (29.03.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)** [ES/ES]; Carretera La Coruña, Km. 7,500, E-28040 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **VÁZQUEZ CALVO, Ángela** [ES/ES]; Centro de

Biología Molecular Severo Ochoa, Nicolás Cabrera, 1, E-28049 Madrid (ES). **SOBRINO CASTELLÓ, Francisco** [ES/ES]; Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Nicolás Cabrera, 1, E-28049 Madrid (ES). **MARTÍN ACEBES, Miguel Ángel** [ES/ES]; Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Carretera La Coruña, Km. 7,500, E-28040 Madrid (ES). **SAIZ CALAHORRA, Juan Carlos** [ES/ES]; Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Carretera La Coruña, Km. 7,500, E-28040 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: USE OF VALPROIC ACID AS AN ANTIVIRAL AGENT AGAINST ENVELOPED VIRUSES

(54) Título : USO DEL ÁCIDO VALPROICO COMO ANTIVIRAL CONTRA VIRUS CON ENVOLTURA

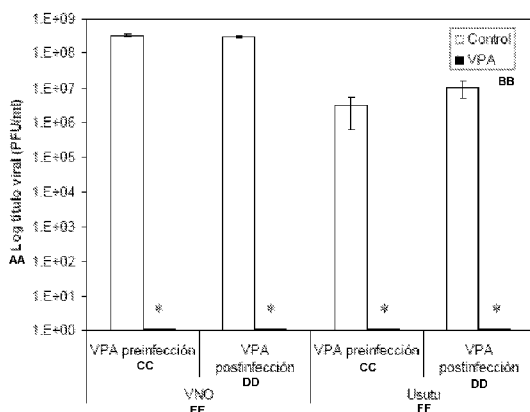


FIG. 1

AA Viral titre logarithm (PFU/ml)
BB Control
VPA
CC Preinfection VPA
DD Postinfection VPA
EE VNO
FF Usutu

(57) Abstract: The invention relates to the use of valproic acid or the salts or solvates thereof for the treatment of diseases caused by enveloped viruses, such as, for example, West Nile fever virus or Usutu virus.

(57) Resumen: Uso del ácido valproico o sus sales o solvatos para el tratamiento de enfermedades causadas por virus con envoltura, como por ejemplo el virus del Nilo Occidental o el virus Usutu.

WO 2011/121162 A1



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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,

Publicada:

- *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
- *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))*

Uso del ácido valproico como antiviral contra virus con envoltura

La presente invención describe el uso del ácido valproico o sus sales o solvatos para el tratamiento de enfermedades causadas por el virus del Nilo Occidental,
5 el virus Usutu y otros virus con envoltura.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los virus con envoltura (también denominada envuelta) lipídica adquieren esta
10 de la célula hospedadora mediante un proceso en el que las partículas víricas recién formadas se recubren con una capa externa proveniente de membranas celulares. Existen diferentes familias de virus con envoltura que cuentan entre sus miembros a virus que causan importantes enfermedades en animales y
humados, entre las que se puede destacar las familias: *Arenaviridae*,
15 *Arteriviridae*, *Bunyaviridae*, *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Pleboviridae*, *Coronaviridae*, *Toroviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Alphaviridae*, *Rubiviridae* y *Rhabdoviridae*

20 El virus del Nilo Occidental (VNO) (*West Nile Virus*, en inglés) está clasificado dentro de la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus con envoltura lipídica, cuyos viriones poseen simetría icosaédrica y un diámetro aproximado de 50 nm (Mukhopadhyay *et al.* Science, 302:248, 2003). Como material genético, el VNO cuenta con una única molécula de ARN de cadena sencilla y polaridad
25 positiva de unos 11.000 nucleótidos de longitud. El ARN codifica por una única pauta de lectura abierta, flanqueada por dos regiones no codificantes en sus extremos 5' y 3', que da lugar a una poliproteína que es procesada por proteasas víricas y celulares para originar 10 proteínas maduras: 3 proteínas estructurales (de la cápside, C, de la pre-membrana, pM, y membrana, M, y la
30 glicoproteína de la envoltura, E) y 7 no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) responsables de la replicación vírica, el ensamblaje de los

viriones y la evasión de la respuesta inmune del hospedador (Brinton, M. *Annu. Rev. Microbiol.* 56:371-402, 2002).

El VNO es un claro ejemplo de zoonosis re-emergente, que actualmente
5 constituye un grave problema para la sanidad humana y animal dado que
origina meningoencefalitis mortales en humanos, équidos y aves, en las que en
general produce infecciones subclínicas, pero en las que ocasionalmente llega
a causar una elevada mortalidad (Granwehr, B.P., *et al. Lancet Infect. Dis.*
4:547-556, 2004). Los principales vectores del VNO son los mosquitos,
10 mayoritariamente del género *Culex*, aunque se han descrito muchas otras
especies de mosquitos que también actúan como vectores, siendo las aves los
principales hospedadores.

El VNO fue aislado por primera vez en Uganda en 1937 (Smithburn, K.C., *et al.*
15 *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20:471-492, 1940). Se han reportado brotes
esporádicos de VNO en caballos, aves e infecciones graves en humanos.

En la actualidad no existe ningún tratamiento frente a la enfermedad y como
herramientas para el control de la misma únicamente se dispone de una
20 vacuna comercial para équidos basada en el uso de virus inactivado y en el
caso de humanos, terapias basadas en interferón (IFN) o administración de
anticuerpos (Ng *et al. Dev. Biol.*, 114:221-227, 2003; Davis *et al. Ann. Neurol.*,
60:286-300, 2006). Por tanto, uno de los aspectos prioritarios en las
investigaciones sobre el VNO es la determinación de posibles agentes
25 antivirales. En esta solicitud de patente se describe el efecto antiviral del ácido
valproico (VPA), un compuesto empleado para el tratamiento de la epilepsia y
el trastorno bipolar (Kostrouchova, *et al. Folia Biol.*, 53:37-49, 2007; Shaltiel *et*
al., Biol. Psychiatry, 456:868-874, 2004), sobre la infección de VNO en cultivos
celulares e in vivo, así como sobre la infección del virus Usutu, otro flavivirus
30 genéticamente muy relacionado con el VNO (Weissenböck *et al., Emerg. Infect.*
Dis., 8:652-656, 2002), que ya ha sido detectado en España (Busquets *et al.,*
Emerg. Infect. Dis., 14:861-863, 2008) y para el que se ha descrito, muy

recientemente, el primer caso de infección neuroinvasiva en el mundo en un paciente italiano (Pecorari *et al. Euro Surveill.*, 14:19446, 2009).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La presente invención describe el uso del ácido valproico como antiviral contra virus con envoltura como los de la familia *Flaviviridae*, especialmente contra el virus del Nilo Occidental y el virus Usutu.

- 10 El ácido valproico es un compuesto químico (ácido 2-propilvalérico) que tiene uso clínico como anticonvulsante y estabilizante del ánimo, por lo que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia, los desórdenes bipolares, la depresión, las migrañas y la esquizofrenia.
- 15 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso del ácido valproico o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por un virus con envoltura lipídica.
- 20 En otras palabras, la presente invención se refiere a ácido valproico o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad provocada por un virus con envoltura lipídica.
- 25 En una realización preferida, la enfermedad se selecciona entre dengue, encefalitis japonesa, enfermedad de Kyasanur, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de san Luis, meningoencefalitis de garrapata, encefalitis del Nilo, encefalitis causada por el virus Usutu, fiebre amarilla, hepatitis C, Ébola, arteritis equina, encefalitis de La Crosse, enfermedad causada por el virus
- 30 Hanta, enfermedad de Crimea-Congo, fiebre del Valle del Rift, síndrome agudo respiratorio severo (SARS), hepatitis B, gripe, paperas, enfermedad de Newcastle, rabia, rubeola, fiebre de Lassa, fiebres hemorrágicas argentinas,

boliviana y venezolana, y otras enfermedades causadas por virus con envoltura pertenecientes a las familias a las que pertenecen estos virus.

En otra realización preferida, el virus de la familia *Flaviviridae* se selecciona
5 entre el virus del Nilo Occidental o el virus Usutu.

El uso del ácido valproico como antiviral según la presente invención puede realizarse junto con otros principios activos que potencien esta actividad viral para proporcionar una terapia combinada, para su administración al mismo
10 tiempo o en un momento diferente. Preferiblemente, este otro principio activo es un antiviral tal como, pero sin limitarse a, IFN o Ribavirina.

El término "sales farmacéuticamente aceptables o solvatos" se refiere a cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro
15 compuesto que, cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales
20 farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales y solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento se sintetizan mediante métodos químicos
25 convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de
30 etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales

como, por ejemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

- 5 La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.
- 10 La cantidad de ácido valproico, sus sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de
- 15 administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

- El ácido valproico puede ser empleado solo o junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o ser proporcionados como una composición
- 20 separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas
- 25 y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

- 30 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Fig. 1. Muestra los resultados obtenidos para el tratamiento con ácido valproico de células infectadas con VNO y virus Usutu.

Fig. 2. Muestra los resultados obtenidos para el tratamiento de VNO con ácido valproico in vivo

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10

El ácido valproico (VPA) disuelto en el medio de cultivo a una concentración de 50 mM inhibe la producción de VNO, cepa NY99 (Lanciotti *et al.* 1999) en la línea celular de mamífero Vero (figura 1). Las infecciones se realizaron a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.5 unidades formadoras de placa (PFU) / célula. La producción viral a las 24 h p.i fue determinada mediante ensayos de plaqueo en medio semisólido en células Vero. El efecto inhibitorio para la multiplicación del VNO observado fue total, al menos 8 logaritmos de inhibición, tanto cuando se pretrataron las células durante 10 minutos y se mantuvo el fármaco hasta las 24 h postinfección (p.i.), como cuando el VPA fue añadido 3 h p.i. y mantenido durante el resto de la infección. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.005$).

20

Ejemplo 2

El ácido valproico (VPA) disuelto en el medio de cultivo a una concentración de 50 mM inhibe la producción del virus Usutu (Buckley *et al. J. Gen. Virol.*, 84:2807-2817, .2003) en la línea celular de mamífero Vero (figura 1), en las condiciones descritas y siguiendo la metodología indicada en el ejemplo 1. Se observó un efecto inhibitorio total del VPA, de al menos 6 logaritmos, en la multiplicación del virus Usutu. De la misma manera que para el VNO, el efecto inhibitorio se observó tanto pretratando las células durante 10 minutos y manteniendo el fármaco hasta las 24 h p.i., como cuando el VPA fue añadido 3

30

h p.i. y mantenido durante el resto de la infección. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.005$).

Estos resultados (Fig. 1) indican el efecto antiviral del ácido valproico sobre la
5 multiplicación del VNO y el virus Usutu en cultivos celulares.

Ejemplo 3

Grupos de 12 ratones Swiss de 6-8 semanas de edad fueron inoculados con dos dosis diarias (4×10^2 mg/Kg) de ácido valproico administradas por vía
10 intraperitoneal con 12 horas de intervalo. Un grupo fue tratado desde el mismo día de la infección (VPA+0) y otro desde dos días después de ésta (VPA+2). El tratamiento se mantuvo hasta el fin del experimento, 15 días tras la infección. Como control se incluyó un grupo de 8 ratones sin tratar (No VPA) inoculados con tampón fosfato salino e infectados en las mismas condiciones que los
15 tratados con VPA. La infección se realizó mediante inyección intraperitoneal de 1×10^2 unidades formadoras de placa (u.f.p.) del virus del Nilo Occidental (cepa neurovirulenta NY-99). Los animales fueron observados diariamente para detectar signos de la infección con el VNO. En aquellos casos en los que se desarrolló la enfermedad, los animales fueron anestesiados y sacrificados.

20

Los resultados (Fig. 2) indicaron que el 16.7% (2/12) y 25% (3/12) de los animales de los grupos VPA+0 y VPA+2, respectivamente, sucumbió a la infección, frente a un 75% (6/8) de mortalidad registrada en los animales no
tratados.

25

Estos resultados preliminares, realizados en un reducido grupo de animales, sugieren que el ácido valproico podría tener un efecto antiviral *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Uso del ácido valproico o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por un virus con envoltura lipídica.
2. Uso según la reivindicación 1 donde el virus es un miembro de la familia *Flaviviridae*.
3. Uso según la reivindicación 2 donde el virus de la familia *Flaviviridae* se selecciona entre el virus del Nilo Occidental o el virus Usutu.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la enfermedad se selecciona entre dengue, encefalitis japonesa, enfermedad de Kyasanur, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de san Luis, meningoencefalitis de garrapata, encefalitis del Nilo, encefalitis causada por el virus Usutu, fiebre amarilla, hepatitis C, Ébola, arteritis equina, encefalitis de La Crosse, enfermedad causada por el virus Hanta, enfermedad de Crimea-Congo, fiebre del Valle del Rift, síndrome agudo respiratorio severo (SARS), hepatitis B, gripe, paperas, enfermedad de Newcastle, rabia, rubeola, fiebre de Lassa, fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana, y otras enfermedades causadas por virus con envoltura pertenecientes a las familias de los virus causantes de estas enfermedades.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el medicamento comprende además al menos otro principio activo.
6. Uso según la reivindicación 5 donde el principio activo es un antiviral.

7. Ácido valproico o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad provocada por un virus con envoltura lipídica.

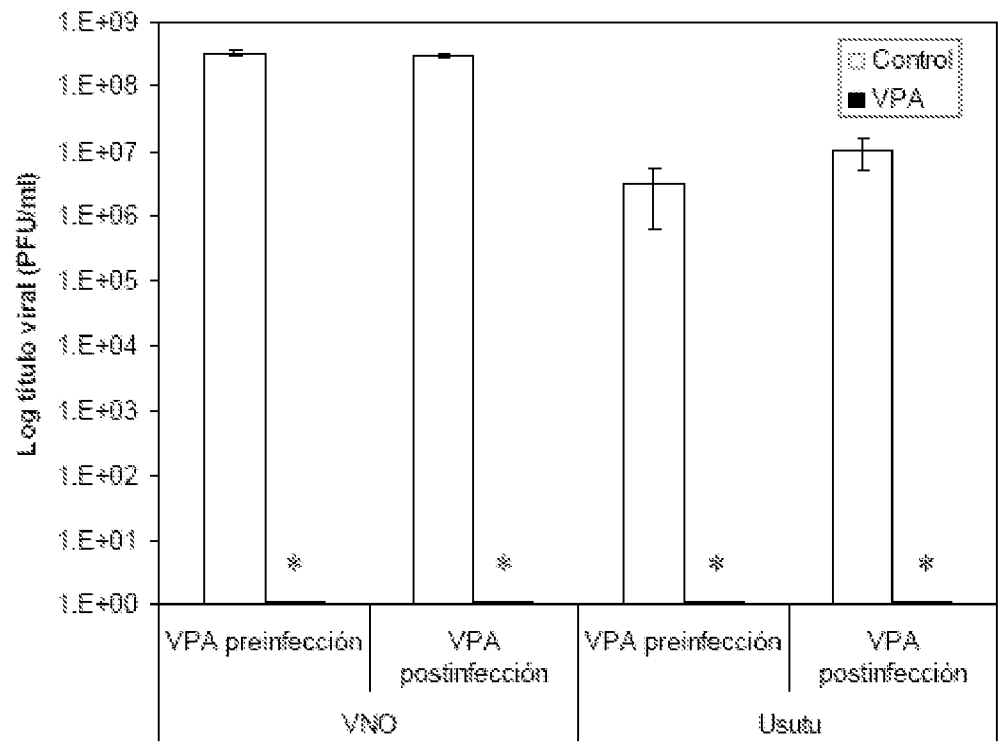
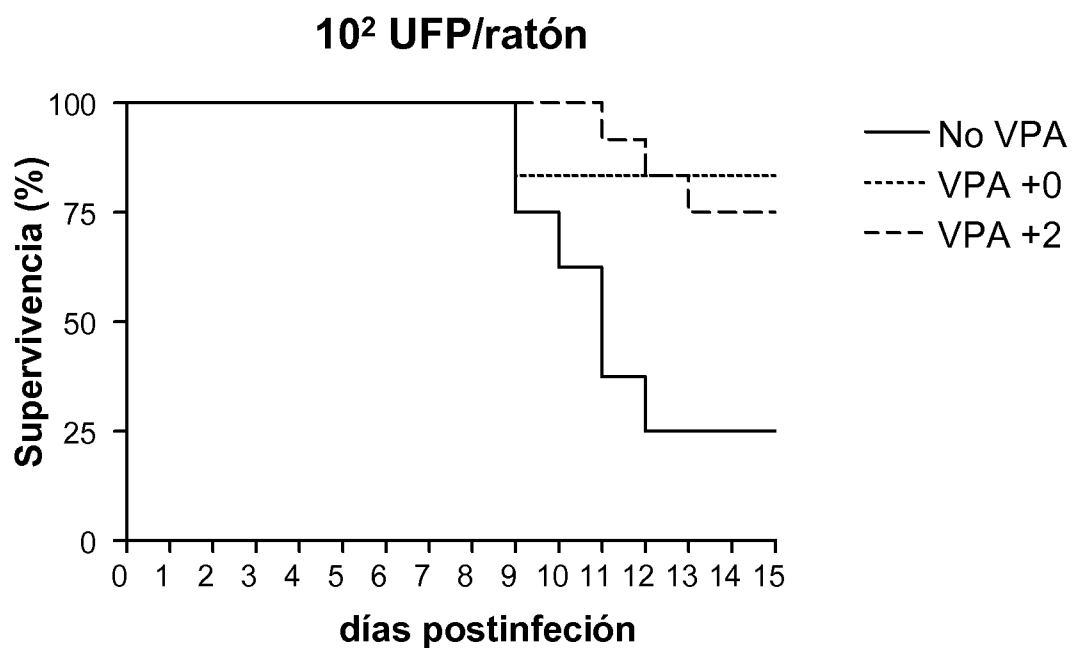


FIG. 1

2/2



Logrank test:

+0 P 0.0144

+2 P 0.0088

FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/19 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

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)

A61K, A61P

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, COMPENDX, XPESP, INSPEC, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	VÁZQUEZ-CALVO, A., SAIZ, J. C., SOBRINO, F. et al. Inhibition of enveloped virus infection of cultured cells by valproic acid. Journal of Virology. 24.11.2010 [on line] [retrieved the 27.07.2011] Retrieved from Internet: < http://jvi.asm.org/cgi/reprint/JVI.01717-10v1.pdf >	1-7
X	REPPEL, M., LANDREH, L., GOTTSCHALK, S. et al. Japanese encephalitis in Western Europe. Clinical Neurology and Neurosurgery. May 2009, Vol. 111, N° 4, pages 373-375. ISSN 0303-8467. <DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.11.002>	7
A		1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"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 documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26/07/2011

Date of mailing of the international search report
(08/08/2011)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
E. Relaño Reyes

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498504

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070214

C (continuation).			DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.		
X	BAGIC, A., BOUDREAU, E. A., GREENFIELD, J., SATO, S. Electro-clinical evolution of refractory non-convulsive status epilepticus caused by West Nile virus encephalitis. Epileptic disorders: International Epilepsy Journal with Videotape. March 2007, Vol. 9, N° 1, pages 98-103. ISSN 1294-9361. <DOI:10.1684/epd.2007.0056>		7		
A			1-6		
X	LEZIN, A., GILLET, N., OLINDO, S. et al. Histone deacetylase-mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. Blood. November 2007, Vol. 110, N° 10, pages 3722-3728. ISSN 0006-4971. <DOI:10.1182/blood-2007-04-085076>		7		
A			1-6		
X	LEHRMAN, G., HOGUE, I. B., PALMER, S. et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. Lancet. August 2005, Vol. 366, N° 9485, pages 549-555. ISSN 1474-547X.		7		
A			1-6		
X	MICHAELIS, M., HA, T. A. T., DOERR, H. W., CINATL, J. Valproic acid interferes with antiviral treatment in human cytomegalovirus-infected endothelial cells. Cardiovascular Research. February 2008, Vol. 77, N° 3, pages 544-550. ISSN 0008-6363. <DOI:10.1093/cvr/cvm061>		7		
A			1-6		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

ES2011/070214**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.: **1, 2 and 4**
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:

Claims 1, 2 and 4 are not supported by the description (PCT Article 6). It cannot be deduced from the description that valproic acid is effective for all enveloped viruses, since the activity of valproic acid is only demonstrated against two viruses belonging to the group of the Japanese encephalitis virus. Consequently, the search has been limited to this group of viruses.

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:

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 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.:

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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070214

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/19 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

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)

A61K, A61P

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, COMPENDX, XPESP, INSPEC, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	VÁZQUEZ-CALVO, A., SAIZ, J. C., SOBRINO, F. et al. Inhibition of enveloped virus infection of cultured cells by valproic acid. Journal of Virology. 24.11.2010 [en línea] [recuperado el 27.07.2011] Recuperado de Internet: < http://jvi.asm.org/cgi/reprint/JVI.01717-10v1.pdf >	1-7
X	REPPEL, M., LANDREH, L., GOTTSCHALK, S. et al. Japanese encephalitis in Western Europe. Clinical Neurology and Neurosurgery. Mayo 2009, Vol. 111, Nº 4, páginas 373-375. ISSN 0303-8467. <DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.11.002>	7
A		1-6

☒ 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.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"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.
"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).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/07/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
08 AGOSTO-2011 (08/08/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Relañó Reyes
Nº de teléfono 91 3498504

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070214

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	BAGIC, A., BOUDREAU, E. A., GREENFIELD, J., SATO, S. Electro-clinical evolution of refractory non-convulsive status epilepticus caused by West Nile virus encephalitis. Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape. Marzo 2007, Vol. 9, N° 1, páginas 98-103. ISSN 1294-9361. <DOI:10.1684/epd.2007.0056>	7
A		1-6
X	LEZIN, A., GILLET, N., OLINDO, S. et al. Histone deacetylase-mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. Blood. Noviembre 2007, Vol. 110, N° 10, páginas 3722-3728. ISSN 0006-4971. <DOI:10.1182/blood-2007-04-085076>	7
A		1-6
X	LEHRMAN, G., HOGUE, I. B., PALMER, S. et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. Lancet. Agosto 2005, Vol. 366, N° 9485, páginas 549-555. ISSN 1474-547X.	7
A		1-6
X	MICHAELIS, M., HA, T. A. T., DOERR, H. W., CINATL, J. Valproic acid interferes with antiviral treatment in human cytomegalovirus-infected endothelial cells. Cardiovascular Research. Febrero 2008, Vol. 77, N° 3, páginas 544-550. ISSN 0008-6363. <DOI:10.1093/cvr/cvm061>	7
A		1-6

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070214

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: 1, 2, 4 todas ellas parcialmente
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:

Las reivindicaciones 1, 2 y 4 no están basadas en la descripción (Art. 6 PCT). De la descripción no se deduce que el ácido valproico sea efectivo en cualquier virus con envuelta, ya que solo se muestra su actividad frente a dos virus pertenecientes al grupo del virus de la encefalitis japonesa. En consecuencia, la búsqueda se ha limitado a este grupo de virus.

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:

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:

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 para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.