

(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
30 de Octubre de 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/089425 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 401/04, A61K 31/445, A61P
37/00 // (C07D 401/04, 235:14, 211:62)

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00194

(22) Fecha de presentación internacional:
19 de Abril de 2002 (19.04.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): FAES FARMA, S.A. [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ORJALES VENERO, Aurelio [ES/ES]; Paseo del Puerto, 24, E-48990 Neguri (ES). BORDELL MARTÍN, Maravillas [ES/ES]; Joaquín Achúcarro, 4 3^B, E-48940 Leioa (ES). CANAL MORI, Gonzalo [ES/ES]; Kandelazubieta, 37

1^oD, E-48940 Leioa (ES). BLANCO FUENTE, Haydée [ES/ES]; Caja de Ahorros, 26 - 4^o Int. dcha., E-48930 Las Arenas (ES). LUCERO DE PABLO, María Luisa [ES/ES]; Basarrate, 26 1^o izda., E-48990 Algorta (ES). RUBIO ROYO, Víctor [ES/ES]; Bizkerre, 30 - 1^oC, E-48990 Getxo (ES). MOSQUERA PESTAÑA, Ramón [ES/ES]; Muelle Tomás Olabarri, 2 - 2^o Izda., E-48930 Las Arenas (ES).

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Hertero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

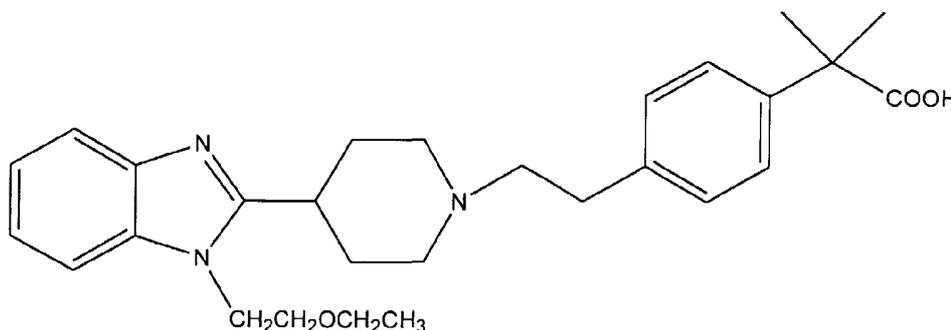
(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,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

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: POLYMORPH OF ACID 4-[2-[4-[1-(2-ETHOXYETHYL)-1H-BENZIMIDAZOLE-2-IL]-1-PIPERIDINYL]ETHYL]-\$G(A), \$G(A)-DIMETHYL-BENZENEACETIC

(54) Título: POLIMORFO DEL ÁCIDO 4-[2-[4-[1-(2-ETOXIETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL]-1-PIPERIDINIL]ETIL]-α, α-DIMETIL-BENCENOACÉTICO



(I)

(57) Abstract: The invention relates to polymorph 1 of acid 4-[2-[4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazole-2-il]-1-piperidinyl]ethyl]-α, α-dimethyl-benzeneacetic having formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical formulations containing polymorph 1 and the use of polymorph 1 for the treatment of allergic reactions and pathological processes mediated by histamine in mammals such as humans.

(57) Resumen: Se describe el polimorfo 1 del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]-α, α-dimetil-bencenoacético de fórmula (I), procedimientos para su preparación, formulaciones farmacéuticas conteniendo el polimorfo 1 y la utilización del polimorfo 1 para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina en mamíferos, tales como el hombre.

WO 03/089425 A1



patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional*

Polimorfo del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]- α,α -dimetil-bencenoacético

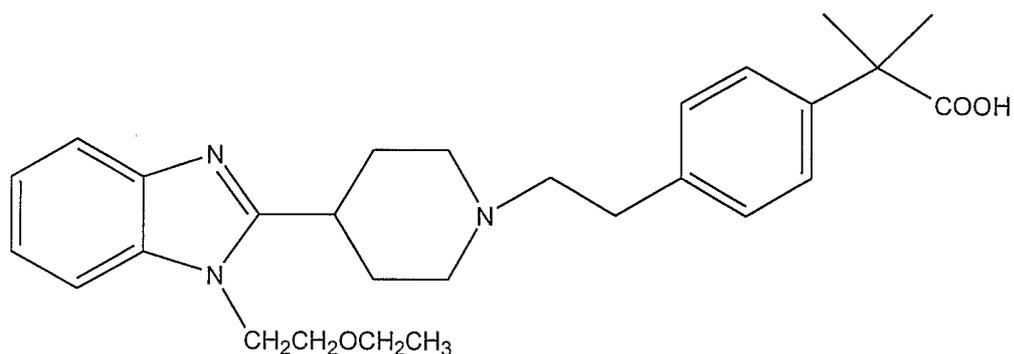
5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una nueva forma polimórfica cristalina del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]- α,α -dimetil-bencenoacético (en lo sucesivo "bilastina") de fórmula (I)

15

20



(I)

denominada polimorfo 1 a partir de ahora, a procedimientos para prepararla, a formulaciones farmacéuticas conteniendo el polimorfo 1 y a la utilización del polimorfo 1 para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina en mamíferos, tales como el hombre.

30

Antecedentes de la invención

En la patente estadounidense número 5.877.187 se reivindica la bilastina, que posee propiedades antihistamínicas junto con ausencia de propiedades sedativas y de efectos cardiovasculares. En esta patente también se reivindica un procedimiento de preparación de la bilastina y su empleo para el tratamiento de reacciones alérgicas en mamíferos, pero no se reivindica o sugiere la posible existencia de diferentes formas polimórficas de la misma.

10

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas conteniendo bilastina, para su administración a mamíferos y en particular al hombre, de acuerdo con los precisos requisitos internacionales de las autoridades sanitarias, es necesario fabricar la bilastina en la forma cristalina más estable posible, especialmente en una forma que posea propiedades físicas constantes.

15

Resumen de la invención

20

Hemos descubierto que la bilastina puede existir en tres formas polimórficas cristalinas diferentes, cada una de ellas con diferentes propiedades físicas.

25

Esta invención se refiere a la forma cristalina pura del polimorfo 1 de la bilastina, caracterizada mediante su análisis cristalográfico de rayos-X, con parámetros del cristal que son aproximadamente iguales a los siguientes:

30

Sistema cristalográfico Monoclínico

Grupo espacial P2(1)/c

35

Tamaño del cristal 0,56 x 0,45 x 0,24 mm

La Fig.2 es un espectro característico de absorción infrarroja en bromuro potásico del polimorfo 2. (Eje vertical: Transmisión (%); Eje horizontal: Número de onda (cm^{-1})).

5

La Fig.3 es un espectro característico de absorción infrarroja en bromuro potásico del polimorfo 3. (Eje vertical: Transmisión (%); Eje horizontal: Número de onda (cm^{-1})).

10

Descripción detallada de la invención

Hemos descubierto que la bilastina puede existir en tres formas polimórficas claramente diferentes designadas como polimorfo 1, polimorfo 2 y polimorfo 3.

15

El procedimiento descrito en la patente estadounidense número 5.877.187 conduce a una mezcla de los polimorfos 2 y 3. Hemos descubierto condiciones experimentales y disolventes específicos para producir formas polimórficas claramente diferentes de bilastina. El polimorfo cristalino 1 de bilastina puro se prepara de acuerdo con procedimientos de esta invención. Las formas polimórficas 1 y 2 son estables. El polimorfo 3 no es muy estable y es difícil de obtener en forma pura. Tanto el polimorfo 2 como el polimorfo 3 se convierten en el polimorfo 1 por procedimientos de esta invención.

20

25

El polimorfo 1 de la bilastina tiene un punto de fusión de $200,3^{\circ}\text{C}$. El polimorfo 2 tiene un punto de fusión de $205,2^{\circ}\text{C}$. El polimorfo 3 tiene un punto de fusión de $197,0^{\circ}\text{C}$.

30

La forma polimórfica cristalina 1 de la bilastina se caracteriza además por su espectro infrarrojo de

35

absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos:

5 3430 (f)*; 3057 (d)*; 2970 (f); 2929(f); 2883(m)*;
2857(m); 2797(d); 1667 (m); 1614 (m); 1567 (d); 1509 (f);
1481 (m); 1459 (mf)*; 1431 (m); 1378 (d); 1346 (m); 1326
(m); 1288 (d); 1254 (m); 1199 (d); 1157 (d); 1121 (mf);
1045 (d); 1020 (d); 1010 (d); 991 (d); 973 (d); 945 (d);
10 829 (d); 742 (f); 723 (d); 630 (d), * significando
(d)=intensidad débil, (m)= intensidad media, (f)=
intensidad fuerte, (mf) intensidad muy fuerte. La figura
1 representa el espectro infrarrojo del polimorfo
cristalino 1 de la bilastina en bromuro potásico
15 registrado en un espectrofotómetro de transformada de
Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

La forma polimórfica cristalina 2 de la bilastina se
caracteriza además por su espectro infrarrojo de
20 absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes
bandas de absorción características, expresadas en
centímetros recíprocos:

3429 (f)*; 3053 (d)*; 2970(f)*; 2932(f); 2868 (f); 2804
25 (d); 1699 (m); 1614 (m)*; 1567 (m); 1508 (f); 1461 (mf)*;
1381 (m); 1351 (f); 1331 (m); 1255 (m); 1201 (d); 1156
(m); 1121 (mf); 1048 (d); 995 (d); 823 (d); 767 (d); 744
(f); 724 (d); 630 (d), * significando (d)=intensidad
débil, (m)= intensidad media, (f)= intensidad fuerte,
30 (mf) intensidad muy fuerte. La figura 2 representa el
espectro infrarrojo del polimorfo cristalino 2 de la
bilastina en bromuro potásico registrado en un
espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin Elmer
Spectrum One.

35

La forma polimórfica cristalina 3 de la bilastina se caracteriza además por su espectro infrarrojo de absorción en bromuro potásico que tiene las siguientes bandas de absorción características, expresadas en centímetros recíprocos:

3430 (f)*; 3053 (d)*; 2970 (f); 2932(f); 2868 (f); 2804 (d); 1921 (d); 1708 (m)*; 1614 (m); 1568 (m); 1508 (f); 1461 (mf)*; 1380 (m); 1351 (m); 1330 (m); 1271 (m); 1255 (m); 1201 (d); 1156 (m); 1121 (mf); 1048 (d); 995 (d); 823 (m); 767 (d); 744 (f); 724(d); 630 (d); significando (d)=intensidad débil, (m)= intensidad media, (f)= intensidad fuerte, (mf) intensidad muy fuerte. La figura 3 representa el espectro infrarrojo del polimorfo cristalino 3 de la bilastina en bromuro potásico registrado en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

Hemos descubierto que, en condiciones experimentales específicas, la mezcla de las formas polimórficas 2 y 3, obtenidas de acuerdo con la patente estadounidense número 5.877.187, sorprendentemente se transforman en el polimorfo 1. También hemos descubierto que el polimorfo 1 de la bilastina es muy estable y no se transforma en ninguno de los otros polimorfos 2 y 3. Asimismo, en las mismas condiciones experimentales la forma polimórfica 2 pura de bilastina sorprendentemente se transforma en la forma polimórfica 1 pura. La forma polimórfica 3, que es la más inestable, experimenta la misma transformación en las mismas condiciones.

El polimorfo 1 de la bilastina es un polimorfo muy estable a temperatura ambiente y por lo tanto muy útil como principio activo de un preparado farmacéutico. El

5 dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y tetrahidrofurano o sus mezclas conduce también al polimorfo 1, aunque con rendimientos más bajos, por lo que se prefiere utilizar los disolventes mencionados en primer lugar.

10 El espectro infrarrojo del polimorfo 1 de la bilastina en bromuro potásico se caracteriza por las siguientes bandas, ausentes en los polimorfos 2 y 3:

	Número de onda (cm ⁻¹)
	3057
15	2929
	2883
	2857
	2797
	1667
20	1481
	1431
	1346
	1326
	1288
25	973
	945
	829

30 En la figura 1 se muestra el espectro infrarrojo completo del polimorfo 1 de la bilastina en bromuro potásico, registrado con un espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One.

35

Preparados farmacéuticos

Los preparados farmacéuticos de la presente invención pueden contener además de una cantidad efectiva como antialérgico o como antihistamínico del polimorfo 1 de la bilastina como principio activo, diversos excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden ser sólidos y líquidos. Los preparados farmacéuticos sólidos comprenden polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que actúen como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes o desintegrantes, y un material de encapsulación. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 por ciento del principio activo. Excipientes sólidos apropiados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparados" incluye la formulación del principio activo con un excipiente para encapsulación, para dar una cápsula en la que el principio activo (con y sin otros excipientes) está rodeado con el excipiente por un material de encapsulación. Comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden ser utilizados como formas apropiadas para administración oral. El principio activo también puede ser incorporado a una goma de mascar, que puede contener también edulcorantes, saborizantes y colorantes, según convenga.

Para preparar supositorios, una sustancia de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, es fundida y en ella se dispersa homogéneamente con agitación el principio

activo. La masa homogénea fundida se vierte en moldes apropiados, dejándola enfriar hasta que solidifique.

5 Las preparaciones en forma líquida incluyen suspensiones, soluciones y emulsiones. Como ejemplo puede mencionarse que las suspensiones acuosas pueden hacerse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con agentes de suspensión. Las soluciones acuosas pueden prepararse poniendo el principio activo en agua y
10 añadiendo colorantes apropiados, aromas, agentes estabilizantes, edulcorantes, solubilizantes y espesantes, según convenga.

También se contemplan los preparados tópicos útiles para
15 administración nasal, oftálmica y dérmica. Las formulaciones apropiadas para administración nasal pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones oftálmicas pueden ser soluciones, suspensiones y pomadas. Las formulaciones dérmicas pueden ser soluciones,
20 suspensiones, pomadas y cremas. Las pomadas generalmente contienen excipientes lipofílicos tales como aceite mineral o vaselina. Las soluciones para administración oftálmica pueden contener cloruro sódico, ácido y/o base para ajustar el pH, así como agua purificada y
25 conservantes.

Asimismo se contempla una composición para cesión transdérmica, consistente en una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo
30 incorporada a un excipiente consistente en un líquido, un gel, una matriz sólida o un adhesivo sensible a la presión, para ser cedida mediante un dispositivo de administración transdérmica.

La cantidad antialérgica o antihistamínica efectiva del polimorfo 1 de la bilastina para administración tópica varía entre 0,1 y 5% del peso total de la composición farmacéutica. La cantidad preferida va del 0,1 al 2% del peso total de la composición farmacéutica.

La cantidad antialérgica o antihistamínica efectiva del polimorfo 1 de la bilastina para administración oral varía de 1 a 50 mg/día, con preferencia aproximadamente de 2 a 20 mg/día en dosis única o fraccionadas.

El polimorfo 1 de la bilastina posee propiedades antihistamínicas que han sido evidenciadas en modelos farmacológicos experimentales, tales como la prevención de la letalidad inducida por histamina en el cobaya y el antagonismo frente al incremento de la permeabilidad capilar cutánea inducido por histamina en la rata.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

Disolver bilastina (ver la patente estadounidense número 5.877.187) en alcohol isopropílico calentando a reflujo durante aproximadamente 15-20 minutos bajo nitrógeno con agitación. Enfriar la solución a 50°C a lo largo de 6 horas y cesar la agitación. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente y entonces agitar nuevamente durante 3 horas, filtrar y lavar con alcohol isopropílico frío. Secar el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C hasta peso constante.

EJEMPLO 2

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

5 Calentar una suspensión de bilastina (véase la patente
estadounidense número 5.877.187) en n-butanol y refluir
durante 3 horas bajo nitrógeno con agitación. Dejar que
la solución se vaya enfriando mientras se agita, filtrar
10 el sólido y secarlo en una estufa de vacío a 35-40°C
hasta peso constante.

EJEMPLO 3

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

15 Tratar con acetona caliente una mezcla de polimorfos 2 y
3 de la bilastina durante varias horas. Dejar que la
mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y filtrar el
sólido. Secarlo hasta peso constante.

20

EJEMPLO 4

Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

25 Disolver el polimorfo 3 de la bilastina en alcohol
isopropílico calentando a reflujo y agitando durante
aproximadamente 15-20 minutos bajo nitrógeno. Dejar que
la solución alcance la temperatura ambiente manteniendo
la agitación, filtrar y lavar con isopropanol frío. Secar
30 el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C hasta peso
constante.

EJEMPLO 5

35 Preparación del polimorfo 1 de la bilastina.

Disolver el polimorfo 2 de la bilastina en n-butanol calentando a reflujo con agitación durante aproximadamente 3 horas. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente manteniendo la agitación, filtrar y
5 escurrir. Secar el sólido en una estufa de vacío a 35-40°C hasta peso constante.

10

Reivindicaciones

1. Polimorfo 1 de la bilastina caracterizado mediante su análisis cristalográfico de rayos-X, con parámetros de cristal que son aproximadamente iguales a los siguientes:

	Sistema cristalográfico	Monoclínico
	Grupo espacial	P2(1)/c
10	Tamaño del cristal	0,56 x 0,45 x 0,24 mm
	Dimensión de la celda	a=23,38 (5) Å (angstrom) $\alpha=90^\circ$
		b=8,829(17) Å $\beta=90^\circ$
		c=12,59(2) Å $\gamma=90^\circ$
	Volumen	2600(8) Å ³
15	Z, Densidad calculada	4, 1,184 mg/m ³

2. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1, caracterizado porque posee un espectro de infrarrojo en bromuro potásico que presenta las siguientes bandas:

Número de onda (cm ⁻¹)	
	3057
25	2929
	2883
	2857
	2797
	1666
30	1481
	1431
	1346
	1346
	1326

	1288
	1020
	973
	945
5	829

10 3. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1, caracterizado porque posee un espectro de infrarrojo en bromuro potásico como el que se muestra en la figura 1.

15 4. Procedimiento para preparar el polimorfo 1 de la bilastina según las reivindicaciones 1, 2 y 3 consistente en calentar la bilastina obtenida de acuerdo con la patente estadounidense número 5.877.187 en un disolvente seleccionado entre alcoholes de cadena corta, preferentemente alcohol isopropílico y n-butanol, acetona
20 y sus mezclas.

25 5. Procedimiento para preparar el polimorfo 1 de la bilastina según las reivindicaciones 1, 2 y 3 consistente en calentar los polimorfos 2 y 3 de la bilastina, o sus mezclas, en un disolvente seleccionado entre alcoholes de cadena corta, preferentemente alcohol isopropílico y n-butanol, acetona y sus mezclas.

30 6. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 para uso como antihistamínico y antialérgico.

7. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 para uso como antihistamínico y antialérgico.

8. Polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 para uso como antihistamínico y antialérgico.

5 9. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 11. Un preparado farmacéutico consistente en una cantidad efectiva de polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 12. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

25 13. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

30 14. Uso del polimorfo 1 de la bilastina según la reivindicación 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

35

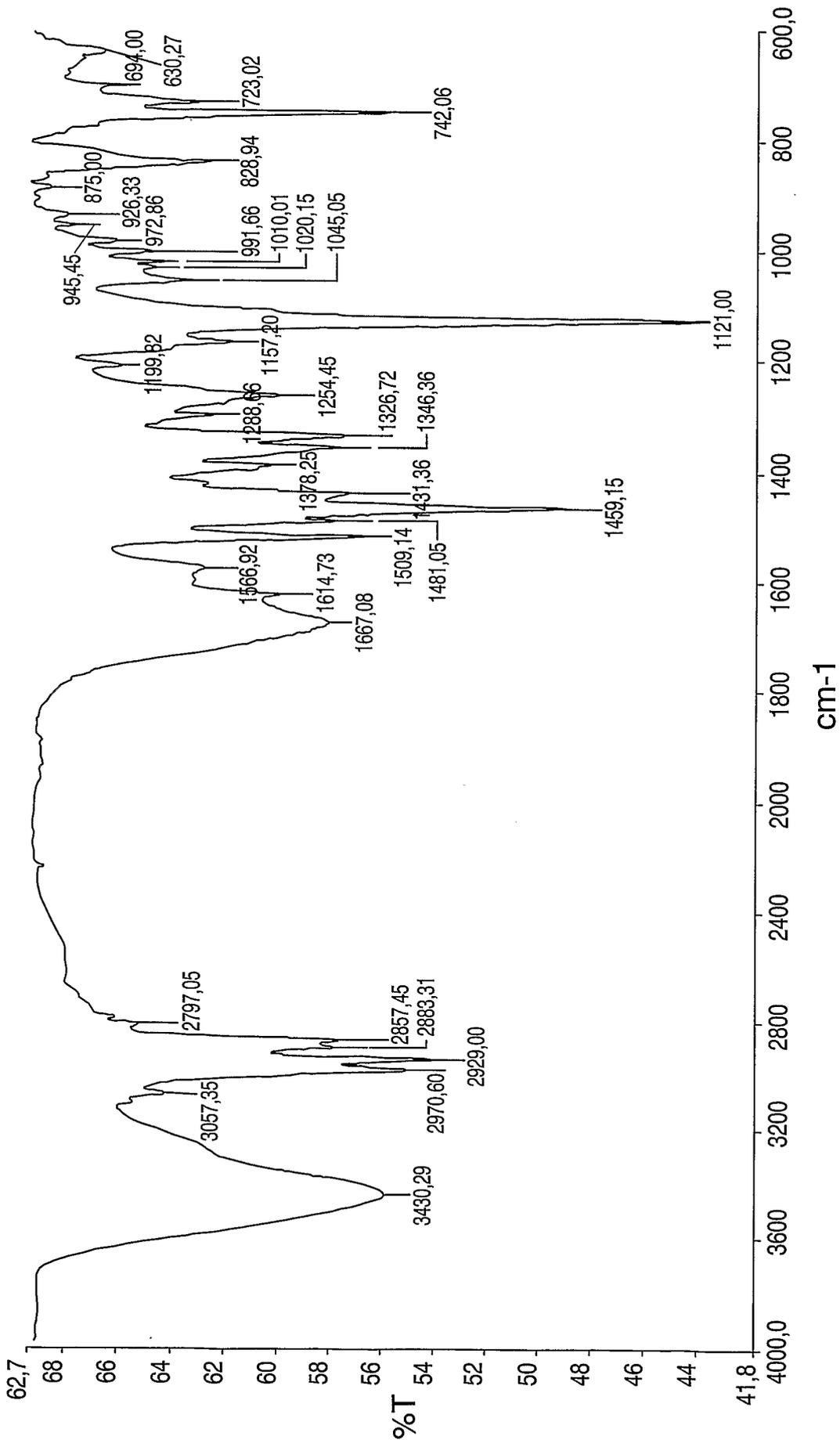


FIG.1

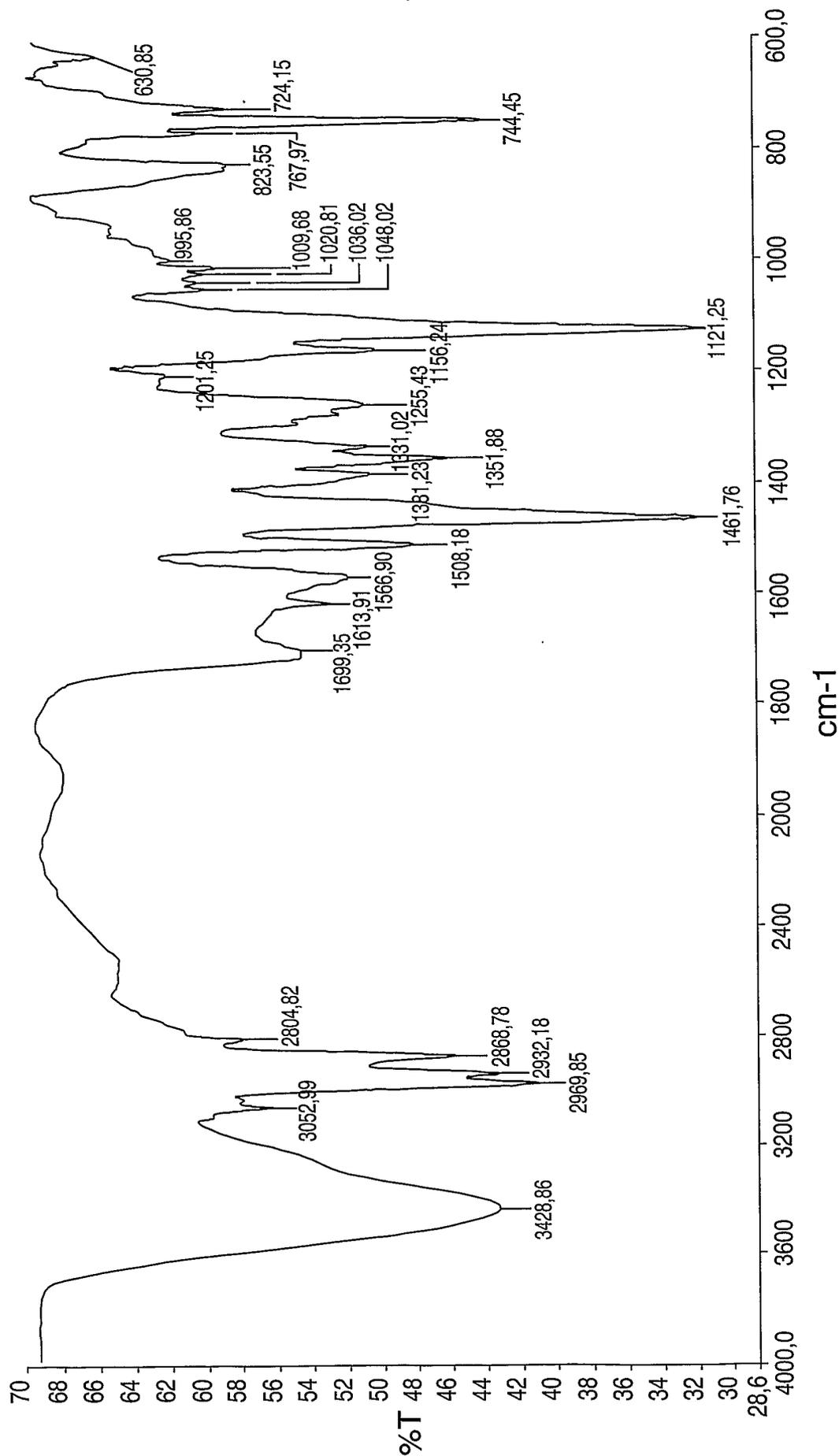


FIG.2

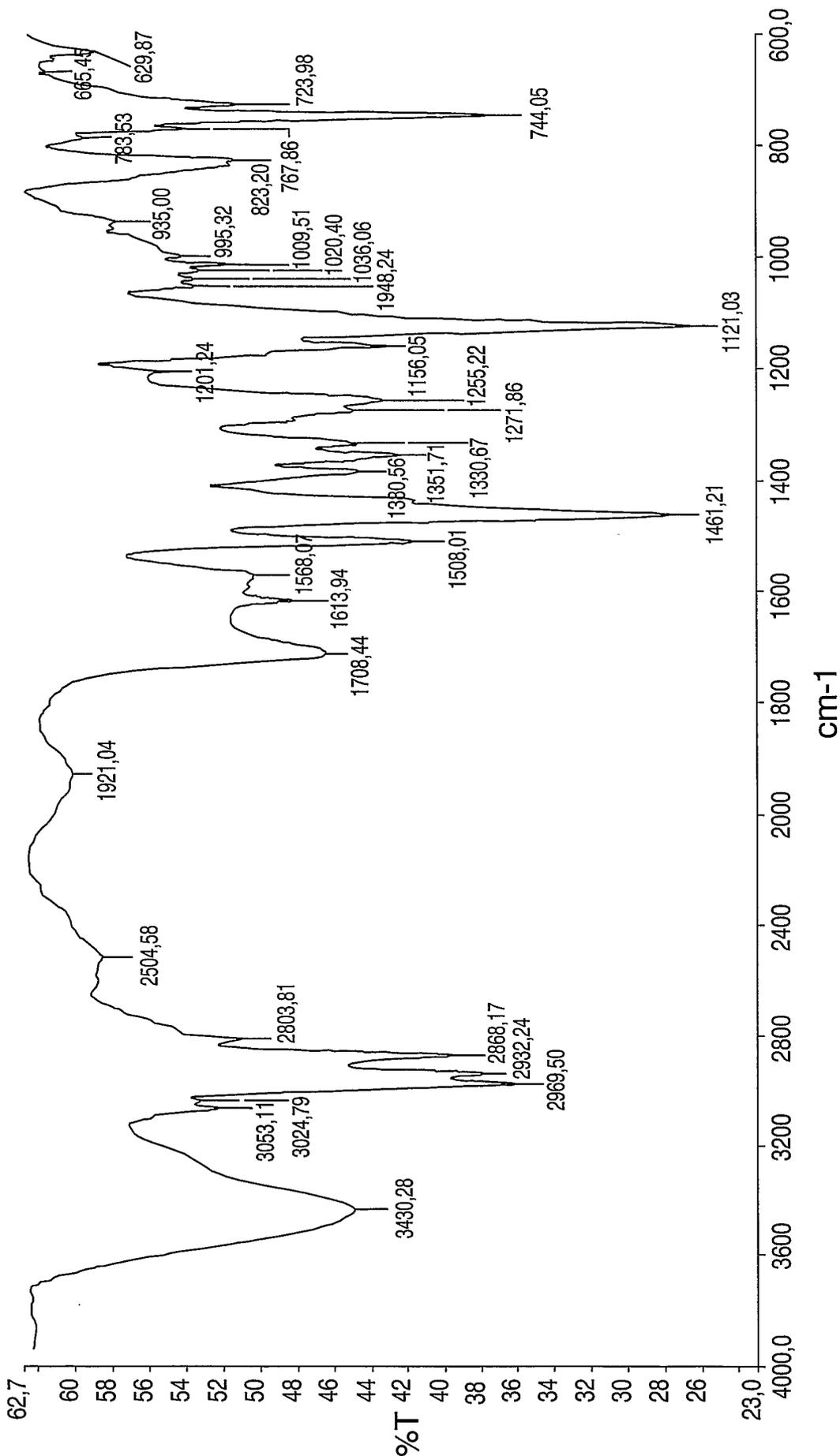


FIG.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D 401/04, A61K 31/445, A61P 37/00 // (C07D 401/04, C07D 235:14, C07D 211:62) 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		
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) REGISTRY, HCAPLUS, EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 818454 A (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)) 14.01.1998. Whole document	1-14
A	BERRUETA, L.A. y col. Matrix solid-phase dispersion technique for the determination of a new antiallergic drug, bilastine, in rat faeces. Journal of Chromatography B. 2001, Vol. 760, N° 1, pages 185-190, ISSN 0378-4347.	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 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 17 October 2002 (17. 10. 02)		Date of mailing of the international search report 31 October 2002 (31. 10. 02)
Name and mailing address of the ISA/ E.P.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 02/00194

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 818454 A	14.01.1998	ES 2124167 A	16.10.1999
		US 5877187 A	02.03.1999
		CA 2206754 A	04.12.1997
		JP 10059961 A	03.03.1998
		RU 21821150 C	10.05.2002
		TW 438794 B	07.06.2001
		TR 9700464 A	21.12.1997
		HU 9700997 A	28.09.1999
		CN 1176964 A	25.03.1998
		HR 970307 A	30.04.1998
		CZ 9701723 A	17.12.1997
		PL 320358 A	08.12.1997
		NO 972525 A	05.12.1997
		AU 2467297 A	11.12.1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 02/00194

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP ⁷ C07D 401/04, A61K 31/445, A61P 37/00 // (C07D 401/04, C07D 235:14, C07D 211:62) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) CIP ⁷ 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) REGISTRY, HCAPLUS, EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EP 818454 A (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)) 14.01.1998. Todo el documento.	1-14
A	BERRUETA, L.A. y col. Matrix solid-phase dispersion technique for the determination of a new antiallergic drug, bilastine, in rat faeces. Journal of Chromatography B. 2001, Vol. 760, Nº 1, páginas 185-190, ISSN 0378-4347.	1
<input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "B" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "T" 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). "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. "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. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "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. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 17.10.2002	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 31 OCT 2002 31. 10. 02	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/ Panamá 1, 28071 Madrid, España nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado E. ALBARRAN nº de teléfono + 34 91 349 5595	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 02/00194

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 818454 A	14.01.1998	ES 2124167 A	16.10.1999
		US 5877187 A	02.03.1999
		CA 2206754 A	04.12.1997
		JP 10059961 A	03.03.1998
		RU 21821150 C	10.05.2002
		TW 438794 B	07.06.2001
		TR 9700464 A	21.12.1997
		HU 9700997 A	28.09.1999
		CN 1176964 A	25.03.1998
		HR 970307 A	30.04.1998
		CZ 9701723 A	17.12.1997
		PL 320358 A	08.12.1997
		NO 972525 A	05.12.1997
		AU 2467297 A	11.12.1997