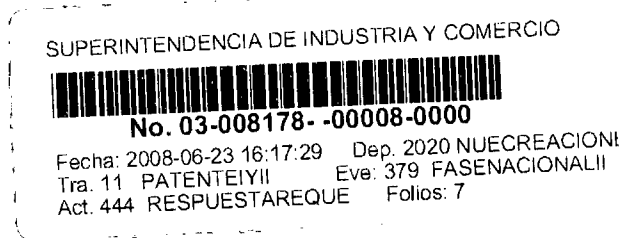


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____



Ref: Expediente No. 03.008.178

Solicitud de patente de invención titulada:

“SALES DE TARTRATO DERIVADOS DE TIAZOLIDINDIONA”.

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

N.Ref. P2003/000017

RESPUESTA AL OFICIO No. 4220, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 92,
DE FECHA 28 DE MARZO DE 2008.
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

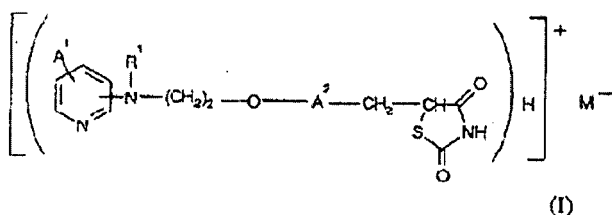
1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo. En el Capítulo Reivindicatorio Modificado en mención, se cambió la redacción de la Reivindicación No 3 con el fin de hacerla más clara y se eliminó la Reivindicación 8.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que la Reivindicación 3 no es clara, porque indica que el compuesto reclamado puede presentar más de un Espectro Infrarrojo, RAMAN o de Difracción por Rayos X.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicación 3 fue modificada para facilitar su entendimiento y ahora se lee: "Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que presenta al menos dos o más de (...)".

3. a- El Examinador argumenta nuevamente que la patente WO94/05659 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud, puesto que D1 previamente divulgó compuestos derivados de tiazolidindionas de Fórmula (I)



que comprende el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, donde el ión (-) corresponde a un ácido farmacéuticamente aceptable con un pKa en el rango entre 0.1 y 4.5. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos minerales, como los ácidos bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, y los ácidos orgánicos, como el metanosulfónico, tartárico y maleato, especialmente tartárico y maleico.

Asimismo, el Examinador argumenta que D1 revela genéricamente isómeros D(-), L(+) y DL y cualquier mezcla posible de isómeros de la sal tartrato del compuesto de interés, enseñando también que dichos compuestos son mas solubles que el compuesto base.

b- i) En primer lugar, debo subrayar nuevamente , que aún cuando D1 reveló sales de adición ácida de derivados de tiazolidinonas sustituidas de Fórmula I, donde los ácidos formadores de sales (página 4, líneas 14-16) incluyen ácidos minerales como los ácidos

bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos como los ácidos metanosulfónico, tartárico y maléico. Sin embargo, D1 no revela de manera específica sales tartrato de ninguno de los compuestos de Fórmula I. De hecho, la única referencia específica incluida en D1 a sales de los compuestos de Fórmula I, es a sales del ácido maléico en los Ejemplos 1 y 2. Adicionalmente, nada en D1 enseña o siquiera sugiere que la sal tartrato podría cristalizar en las formas polimórficas específicas reivindicadas (Reivindicaciones 2 y 3).

Reiteradamente, llamo la atención al hecho que el Manual Andino de Patentes establece que objeciones de novedad válidas deben basarse en referencias del arte previo que revelen explícitamente la invención, incluyendo todas sus características, aún las más banales.¹ Así las cosas, es claro D1 no afecta la novedad de la presente invención, ya que allí no se revela de manera explícita la sal tartrato del compuesto D(-)-5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, sus solvatos, ni los polimorfos de dicho compuesto desarrollados en la presente invención.

ii) Por otra parte, debo insistir en mis argumentos presentados en respuesta al primer Examen de fondo. D1 se refiere como compuesto preferido de Fórmula I a la sal del ácido maléico del compuesto D(-)-5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (en la página 3, líneas 7-8). Así entonces, no hay razón alguna para que una persona medianamente versada en la materia desatienda dicha enseñanza directa y seleccione una sal diferente de dicho compuesto, en lugar de la sal maléica enseñada y sugerida por D1. Aún si por alguna razón no evidente a partir de D1 una persona medianamente versada en la materia decidiera utilizar la sal tartrato, no hay enseñanza alguna en el arte previo que indique qué sal tartrato elegir, y aún menos que deba elegirse la sal tartrato específicamente.

Como lo reconoce toda persona medianamente versada en la materia, el ácido tartárico exhibe el fenómeno de estereoisomerismo y por lo tanto, existe en diferentes formas isoméricas, que de manera correspondiente dan origen a diferentes sales tartrato del compuesto de interés. Específicamente, el ácido tartárico puede existir como: ácido D-tartárico, que es ópticamente activo y levorotatorio; ácido L-tartárico, que es también ópticamente activo pero dextrorotatorio; mezcla racémica de ácido DL-tartárico, que no es ópticamente activo; y ácido meso-tartárico, que tampoco es ópticamente activo debido a que los centros quirales se compensan internamente. Por lo tanto, es claro que las sales del ácido tartárico del compuesto D(-)-5-[4-[2-(N-metil-N-(2-

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 9.4.

piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona formadas con las diversas especies de ácido tartárico tendrán diferentes propiedades.

En este punto deseo resaltar que la sal específica reivindicada en la presente invención despliega una combinación de propiedades que la hacen particularmente ventajosa para su procesamiento y producción a gran escala en la industria farmacéutica, en especial, para operaciones de molienda a gran escala.

- La sal tartrato de la presente invención ventajosamente tiene un alto punto de fusión deseable en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala, debido a que esto permite la utilización de altas temperaturas de secado. El punto de fusión de la sal D(-)-tartrato reivindicada es sorprendentemente mayor que el punto de fusión de la sal tartrato-meso correspondiente. Específicamente, el punto de fusión de la sal D(-)tartrato reivindicada es **181.6°C** y su T_{onset} (calorimetría de barrido diferencial) en un recipiente cerrado es de 187°C. Estas cifras comparadas con el punto de fusión de 149 a 155°C y un T_{onset} de 146°C de la sal tartrato-meso,² evidencian la superioridad del compuesto de la presente invención, que de ninguna manera hubiera podido preverse a partir de D1.
- La sal tartrato de la presente invención tiene muy buenas propiedades de flujo, lo que la hace particularmente adecuada para su preparación y manejo en grandes volúmenes. Un valor de Relación de Hausner bajo es un indicador de buenas propiedades de flujo (ver página 7, línea 9). Así, el término “buenas propiedades de flujo” se caracteriza adecuadamente por compuestos que tienen una Relación de Hausner menor o igual que 1.5, especialmente menor o igual que 1.25. La sal D(-)-tartrato de la presente invención tiene un índice de Relación de Hausner de 1.2 que resulta de especial utilidad. Este valor particularmente bajo y ventajoso contrasta con el valor de Relación de Hausner de la sal tartrato-DL correspondiente, que se determinó en 3.2. La superioridad de las propiedades de flujo en volumen de la sal-D-tartrato de la presente invención, y por lo tanto, los beneficios para su

² Datos obtenidos de la solicitud WO02/12233, página 10.

manejo a gran escala para su procesamiento farmacéutico, no hubieran podido de ninguna manera predecirse a partir de D1.

4. a- El Examinador responde a mis argumentos de la siguiente forma:

- D1 revela específicamente el compuesto de la invención en la Columna 1, líneas 1-26, así como su estabilidad mejorada en soluciones acuosas.
- Obtener solvatos mediante la cristalización de un compuesto conocido (pseudopolimorfos) es obvio para una persona medianamente versada en la materia, en particular cuando el compuesto incluye carbonos asimétricos y grupos formadores de enlaces de hidrógeno.
- Seleccionar la sal de tartrato a partir de D1 es obvio, puesto que sus isómeros D(-), L(+) y DL son ampliamente conocidos en química orgánica.
- Cualquier técnico en la materia, sabría que la sal meso-tartárica (ópticamente inactiva) sería menos soluble en agua y tendría un menor punto de fusión que una sal tartárica D(-);
- La solicitud debería contener datos que ilustren los resultados mejorados de el compuesto D(-) reivindicado en comparación con el isómero L(+) y sus sales maleicas, demostrando efectos superiores en el tratamiento de diabetes.

b- Respetuosamente debo contradecir los anteriores argumentos expuestos por el Examinador, puesto que resultan generales, equivocados y algunos sin fundamento técnico.

- En la página 4, líneas 1-26 de D1 no se revela el compuesto específico de la presente invención, ni tampoco se enseña su estabilidad en soluciones acuosas. Las propiedades de un compuesto no pueden conocerse hasta que el compuesto no se ha sintetizado y evaluado.
- La Existencia de un solvato determinado no puede predecirse, así como tampoco sus propiedades. La referencia a los “carbonos y a los enlaces de hidrógeno” carece completamente de base científica. La relevancia de este tipo de comentarios, resulta totalmente incomprensible para el Solicitante. Solicito respetuosamente que el Examinador indique cómo la estructura molecular del compuesto de interés, brinda elementos para predecir la

estructura y propiedades de la sal específica de la sal D(-) tartrato de la presente invención.

- No se puede predecir con cierto grado de certeza las propiedades de una sal determinada sin antes prepararla y analizarla. Por lo tanto no era posible predecir que la sal D(-) tartrato presentaría un punto de fusión menor que el meso-tartrato. Adicionalmente, el índice de Hausner de la sal D(-)-tartrato reivindicada es de 1.2 que resulta de especial utilidad. Este valor particularmente bajo y ventajoso contrasta con el valor de Relación de Hausner de la sal tartrato-DL correspondiente, que se determinó en 3.2 y sobretodo, no pudo haberse derivado de las enseñanzas de D1. **Solicito igualmente que el Examinador explique** cómo a partir de D1, una persona medianamente versada en la materia podría esperar obtener éstas características particulares.
- Por otra parte, **solicito respetuosamente que el Examinador explique** porqué una persona medianamente versada en la materia podría predecir que el punto de fusión de una sal meso tartárica sería siempre menor que el punto de fusión de una sal D (-) tartárica.
- Finalmente, debo subrayar que el requerimiento de datos que evidencien una mejora en los efectos biológicos y/o farmacológicos, para demostrar la altura inventiva de productos del campo farmacéutico, resulta totalmente por fuera de la ley. Mejoras en las propiedades del producto, tales como punto de fusión y solubilidad superiores constituyen contribuciones técnicas que solucionan problemas existentes en el estado del arte, cumpliendo así con la única exigencia en nuestra ley de propiedad industrial para reconocer el nivel inventivo de una invención.

5. Nuevamente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento, el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Australia Europa, Eurasia, Ucrania, Noruega y Nueva Zelanda.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de

dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.³

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

³ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 46,751
FECHA : JUNIO 11 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	330816	11/06/2008	10,101,000.00

***** CONCEPTO *****

CAL	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

9 115

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

- 1.- Un compuesto, 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, sal D(-) tartrato, o un solvato del mismo.
- 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque provee: (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1; (ii) un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2; (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con el cuadro 1 o la figura 3; o (iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.
- 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado en que presenta al menos 2 o más de: (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de conformidad con la figura 1; y (ii) un espectro de Raman sustancialmente de conformidad con la figura 2; y (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) sustancialmente de conformidad con el cuadro 1 o la figura 3; y (iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente de conformidad con la figura 4.
- 4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en forma purificada.
- 5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma sólida de dosificación.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable capaz de ser molida.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable que tiene buenas propiedades de flujo.

8. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende D(-) tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]-bencil]tiazolidino-2,4-diona, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.



US005910592A

D1, 11x

United States Patent [19]

Pool et al.

[11] **Patent Number:** 5,910,592[45] **Date of Patent:** *Jun. 8, 1999[54] **SUBSTITUTED THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES**

[75] Inventors: **Colin Ripley Pool**, Cranleigh; **Robin Sherwood Roman**, Fetcham; **Malcolm David Brightwell**, Redhill; **Alan William Tremper**, Edenbridge, all of United Kingdom

[73] Assignee: **SmithKline Beecham plc**, Brentford, United Kingdom

[*] Notice: This patent is subject to a terminal disclaimer.

[21] Appl. No.: 08/892,045

[22] Filed: Jul. 14, 1997

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of application No. 08/464,990, Jun. 5, 1995, abandoned, which is a continuation of application No. 08/392,878, Mar. 3, 1995, which is a continuation of application No. PC1/GB93/01853, Sep. 1, 1993.

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 5, 1992 [GB] United Kingdom 9218830

[51] Int. Cl.⁶ C07D 417/10

[52] U.S. Cl. 546/269.7; 514/342

[58] Field of Search 546/269.7; 514/342

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,197,297 4/1980 Weinstock 514/213
5,002,953 3/1991 Hindley 514/275
5,039,687 8/1991 Effland et al. 514/343

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 193 256 9/1986 European Pat. Off. .
0 306 228 3/1989 European Pat. Off. .
0 419 035 3/1991 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, No. 1, (1977).

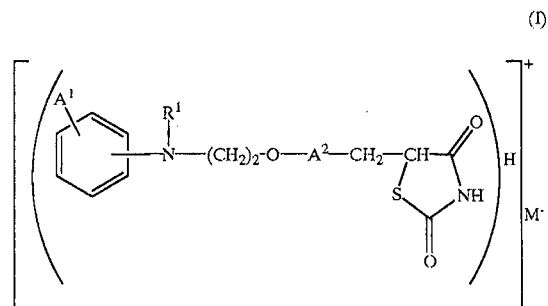
Bottiger, Journal of Internal Medicine, vol. 226, No. 4, (1989).

Primary Examiner—Jane Fan

Attorney, Agent, or Firm—Charles M. Kinzig

[57] **ABSTRACT**

A compound of formula (I):



wherein:

R¹ represents a hydrogen atom, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy, C₁₋₁₂ alkylcarbonyl or arylC₁₋₁₂ alkyl;

A¹ represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy, aryl and halogen; aryl represents phenyl or naphthyl optionally substituted with up to five groups selected from halogen, C₁₋₁₂ alkyl, phenyl, C₁₋₁₂ alkoxy, haloC₁₋₁₂ alkyl, hydroxy, nitro, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyloxy, or C₁₋₁₂ alkylcarbonyl;

A² represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents selected from hydrogen, halogen, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy; and

M⁻ represents a counter-ion other than the maleate ion.

2 Claims, No Drawings

to three, groups selected from halogen, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, alkoxycarbonyl, aloxycarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, or alkylcarbonyl groups.

When used herein the term 'halogen' refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine; preferably chlorine.

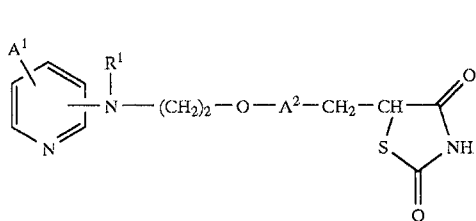
Suitable alkyl groups, including alkyl groups per se and alkyl groups that form part of other groups such as alkoxy groups, are C₁₋₁₂ groups having straight or branched carbon chains, especially C₁₋₆ alkyl groups e.g. methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl or tert-butyl groups.

Suitable substituents for any alkyl group include those indicated above in relation to the term "aryl".

Suitable acyl groups include alkylcarbonyl groups.

Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

In a further aspect the present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II):



wherein R¹, A¹ and A² are as defined in relation to formula (I) with a source of above defined counter-ion M⁻; and thereafter if required preparing a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

A suitable source of a counter-ion M⁻ is a pharmaceutically acceptable acid.

A suitable source of counter-ions includes pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 1.5 to 4.5; especially in the range of from 1.75 to 2.5.

Favoured pharmaceutically acceptable acids include mineral acids, such as hydrobromic, hydrochloric and sulphuric acids, and organic acids, such as methanesulphonic, tartaric and maleic acids.

A preferred source of a counter-ion is maleic acid.

The reaction between the compound of formula (I) and the source of counter-ion M⁻ is generally carried out under conventional salt forming conditions, for example by admixing the compound of formula (I) and the source of counter-ion M⁻, suitably in approximately equimolar amounts but preferably using a slight excess of the source of counter-ion M⁻, in a solvent, generally a C₁₋₄ alkanolic solvent such as ethanol, at any temperature which provides a suitable rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature for example at the reflux temperature of the solvent and thereafter crystallising the required product.

Pharmaceutically acceptable solvates of the compound of formula (I) may be prepared using conventional chemical procedures.

The compound of formula (II) may be prepared according to methods disclosed in EP-A-0306228.

Suitable sources of counter-ion are known commercially available sources, such as maleic acid, or the required source may be prepared according to known procedures.

Where appropriate the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared as individual isomers using conventional chemical procedures.

The stability of the compounds of the invention may be determined using conventional quantitative analytical methods: For example the stability of the compounds in the solid form may be determined by using accelerated stability test such as differential scanning calorimetry (I) (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and isothermal testing at elevated temperatures including conventional storage test wherein the test compounds are stored under controlled conditions of temperature and humidity over known periods of time. Quantitative analysis of the test compounds, against appropriate reference standards before, during and after the storage period allows the stability of the test compound to be determined.

As stated the compounds of the invention are significantly more soluble in water than the corresponding free base. Thus a convenient method for determining the stability of the compounds of the invention in aqueous solution involves determining the degree of precipitation of the parent free base from an aqueous solution of the test compound at known conditions of temperature and over known periods of time. We have found that the compounds of formula (I) show good aqueous stability. In particular the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents maleate or tartrate are particularly stable in aqueous solution. Most surprisingly, the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents a maleate-ion, HOOC.CH=CH.COO⁻, were found to be particularly stable in aqueous solution.

The quantitative analysis of the test compounds in the above mentioned tests may be carried out using conventional methods, generally chromatographic methods such as high pressure liquid chromatography.

As mentioned above the compounds of the invention are indicated as having useful therapeutic properties:

The present invention accordingly provides a compound of formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

Thus the present invention provides a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia.

In a further aspect the present invention also provides compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidaemia.

As indicated hereinbefore the present invention also provides a compound of formula (I) or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof for use in the treatment of hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

Cardiovascular disease includes in particular atherosclerosis.

Certain eating disorders include in particular the regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders associated with under-eating, such as anorexia nervosa and disorders associated with over-eating, such as obesity and anorexia bulimia.

A compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, may be administered per se or, preferably as a pharmaceutically composition also comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

Accordingly, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof a pharmaceutically acceptable solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' embraces compounds, compositions and ingredients for