

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

ASUNTO	Radicación	05 09 78 69
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	009

05969

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐
		Capítulo II	☒
No. Solicitud Internacional	PCT/JP2004/002375		
Fecha de Presentación Internacional	27/Febrero/2004		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 117 a 154 y 159	27/ Septiembre/2005
Reivindicaciones:	Folios 115 a 158 y 470	27/ Septiembre/2005
	Folios 162 a 167	Enmienda PCT
	Folios 240 a 242	23/Julio/2009
	Folio 261	16/Febrero/2010
	Folio 280	21/Septiembre de 2010
Dibujos:	Folios 168 a 191	27/ Septiembre/2005
Respuestas del solicitante:	Folios 233 a 238	23/Julio/2009
	Folios 252 a 260	16/Febrero/2010
	Folios 275 a 278	21/Septiembre de 2010
	Folios 301 a 346	02/Marzo/2011
Prioridad:	JP 2003-052700	28/Febrero/2003

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Método para preparar sales de adición de ácidos de compuestos poliacidos básicos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer un método de preparación de una sal de adición de un compuesto poliacido básico o un aducto de agua de la sal de adición que tiene un sitio básico más fuerte que la piridina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para reparar una sal de adición de ácido de derivados de piperazina representado por la formula (2) con hidriocloruro de piridina y el compuesto monoclóhidrato de 2- [4- [2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/496, C07D401/12, C07D413/12,417/12.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 reclama un procedimiento de obtención de una sal de adición pero este no se define mediante características como etapas, proporciones y condiciones específicas en que debiera realizarse (por ejemplo pH, T°). Solo se caracteriza por "controlar el número de moles del ácido adicionado". Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales que la diferencien del estado de la técnica.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 28 de Febrero de 2003 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0987254	Novel cyclicc diamine compounds and medicine containing the same	22-03-2000
D2	WO00/32593	Method of producing paroxetibjne hydrochloride	08-06-2000

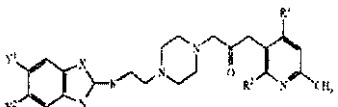
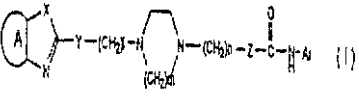
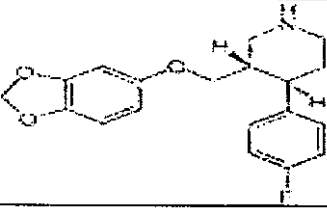
D1¹, enseña compuestos ciclodiamina, sus sales, sus composiciones y su método de obtención.
D2², enseña el método para producir clorhidrato de paroxetina.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: un método para preparar una sal de adición de un derivado de piperazina representado por la fórmula (2) o un aducto de agua de la sal de adición del ácido mencionada, el cual está caracterizado por controlar el número de de moles del ácido adicionado por medio de la reacción del derivado de piperazina con hidrocloreuro de piridina.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
		
Hidrocloreuro de piridina (clorhidrato de piridina)	Adición ácida (no menciona específicamente clorhidrato de piridina)	Hidrocloreuro de piridina (clorhidrato de piridina)
Sal monoclorhidrato o aducto de agua (hidratos)	Sal diclorhidrato e hidratos de la misma.	Sal monoclorhidrato, solvatos e hidratos de la misma.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención.

D1, da a conocer un método para obtener las sales de adición ácida del compuesto de fórmula (I), utilizando ácidos inorgánicos se pueden obtener: las clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato y usando ácidos orgánicos se pueden obtener: las metansulfonato, maleato, fumarato y citrato, de las cuales también se pueden obtener solvato (s) preferiblemente como hidrato (s) (Pág11, párrafo 49 y 50); como ejemplo se muestra la preparación de la sal diclorhidrato del compuesto 32, 2- [4- [2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida.

El método objeto de la presente reivindicación se diferencia del divulgado en D1, en que enseña como reactivo, para obtener la sal de adición ácida de un derivado de piperazina de formula (2) o un aducto de agua de la misma, el clorhidrato de piridina (hidrocloreuro de piridina) en lugar de los ácidos inorgánicos y orgánicos comúnmente utilizados, mencionados en D1.

1, http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0987254A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20000322&DB=EPODOC&locale=en_gb
2, http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0032593A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20000608&DB=EPODOC&locale=en_gb

De manera que el hecho de incluir el clorhidrato de piridina (fuente de anión diferente a la de D1) en el método ya conocido, causa que se obtenga un método alternativo, de preparación de una sal de adición ácida, (monoclorhidrato 2- [4- [2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para proporcionar un método alternativo de preparación de una sal de adición ácida, (monoclorhidrato 2- [4- [2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida).

Sin embargo, D2 ya divulgaba un método de obtención de clorhidrato de paroxetina en donde se utiliza el hidrocloreuro de piridina (clorhidrato de piridina) para obtener sales ácidas de compuestos ácidos con un sitio básico como el anillo de piridina, el cual es cercano al anillo de piperazina, presente en los compuestos obtenidos con el método aquí reivindicado. Así mismo ya está establecido³ un método, cuya factibilidad de obtener sales monoclorhidrato y diclorhidrato para compuestos como el Avitripan y BMS-181885 (con un anillo de piperazina con múltiples sitios básicos, similar al compuesto obtenido a través del método que se reclama) depende de la adición controlada de moles de ácido (págs.145 a 147, 2.4.1, Fls.265 a 266, feasibility of salt formation for dibasic compounds).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la sal ácida de piridina (clorhidrato de piridina) revelada en D2 en el procedimiento conocido en D1, para así lograr el método reclamado en la presente reivindicación. Por lo cual se considera que la presente reivindicación es obvia y no tiene nivel inventivo.

Por lo demás, como quiera que las reivindicaciones dependientes 2 no menciona características inventivas adicionales, tampoco puede ser considerada inventiva.

La reivindicación 3 consiste en: una sal monoclorhidrato del compuesto 2-[4-[2-(Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida o un aducto de agua de la misma obtenido por el método de la reivindicación 1.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 3, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
<u>Monoclorhidrato</u> del compuesto 2-[4-[2-(Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida o un aducto de agua de la misma	<u>Diclorhidrato</u> del compuesto 2-[4-[2-(Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida o un aducto de agua de la misma (hidrato)

El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención porque da a conocer la sal diclorhidrato del compuesto 2-[4-[2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -

3 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de P.Heirich,CG Wermuth, Wiley (Helvetica Chimica Acta)
Expediente 05 097 869 1er Art 45

1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida o un aducto de agua de la misma (hidrato).

El compuesto, objeto de esta reivindicación se diferencia del de D1, en que es una sal Monoclorhidrato, alternativa, a la sal Diclorhidrato del mismo compuesto.

No obstante esta diferencia, no se evidencia un efecto sorprendente por el hecho de que la sal reivindicada sea Monoclorhidrato.

Por tanto, el Problema Técnico Objetivo consiste en cómo modificar el compuesto, conocido según D1, para obtener una sal alternativa, a la sal Diclorhidrato del mismo compuesto.

Adicionalmente ya es conocido como se puede obtener una sal Monoclorhidrato de este tipo de compuestos (con un anillo de piperazina con múltiples sitios básicos) similares a los compuestos Avitripan y BMS-181885, divulgados en el Handbook of Pharmaceutical Salts. Asimismo es de conocimiento⁴ común que las sales de clorhidrato constituyen la gran mayoría (con un 43%) de las aprobadas por la FDA y que debido al interés que existe en el campo farmacéutico de obtener y seleccionar sales con propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las diversas formas farmacéuticas, se deben realizar estudios de estabilidad física y química, entre otros como estabilidad de la solución a diferentes pH, sensibilidad a la luz, calor, humedad en presencia y ausencia de oxígeno, higroscopicidad, degradación hidrolítica, actividad óptica (págs.2232 a 2239, FIs.366 a 369) que permitan comprobar la eventual ventaja de una sal sobre otra ya conocida.

De otro lado, se observa que mediante los datos presentados en la tabla I (Fl.140) y lo explicado en el Fl.139 no es posible evidenciar un efecto sorprendente porque lo que se muestra en dicha tabla son las propiedades fisicoquímicas de la sal reclamada y de otras sales (para diferenciarlas entre sí) que se pueden obtener del compuesto 2-[4-[2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida o un aducto de agua del mismo, como lo divulgaba D1. Asimismo no existe, en la descripción, una comparación de la sal reclamada con el estado de la técnica (D1, la sal diclorhidrato 2-[4-[2- (Bencimidazol -2- tioil) etil] piperazin -1- il] -N- [2,4-bis (tiometil) -6- metil 3- piridil] acetamida) que permita comprobar un efecto sorprendente e inesperado, mediante el cual se resuelva un problema concreto ni que esta sal sea sorprendentemente superior a la sal ya conocida. Se encuentra que las condiciones del ensayo de estabilidad térmica (Fl.139) no son claras y no son las mismas para todas las sales allí presentadas (en unas se somete a más tiempo y a otras temperaturas) por lo tanto los datos no pueden ser comparables.

Por tanto la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de cómo modificar el compuesto, conocido según D1, para obtener una sal alternativa, a la conocida que es la sal Diclorhidrato del mismo compuesto, con las enseñanzas de D1 y lo divulgado en cuanto al conocimiento común antes explicado, lograría la sal reivindicada.

Por lo cual la sal, de la Reivindicación 3 carece de Nivel Inventivo. Puesto que la

⁴ Farmacia Remington, 19ª Edición tomo 2, págs. 2233 a 2239.
Expediente 05 097 869 1er Art 45

reivindicación dependiente 4 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0987254	1-4	Nivel inventivo
D2	WO00/32593	1-2	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 8 ABR. 2012

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Aprobado por: José Luis Salazar López.

difference). In contrast, Taxol has a GI50 for cell line CNSSF 268 of less than -10.0, whereas analogs 1 and 2 have GI50s for CNSSF 268 of 5.36 and 5.28, respectively. This represents a reduction of activity in the conjugates vs. that of Taxol by at least about 5 logs activity! On average, the GI50 for Taxol across all cell lines tested is at least -9.19. (It is probably much higher since concentrations less than -10 were not tested, and if Taxol was active at -10.0, -10 (instead of the actual lower value) was used in calculating the average of -9.19. There were 27 instances when this occurred.) The average GI50s for conjugates 1 and 2, on the other hand, were 5.49 and 5.22, respectively. Therefore, the average difference in activity for Taxol vs. the conjugates is *at least* between 3 and 4 logs. Thus, the sharp reduction in the activity of the conjugates against many cell lines vs. a lesser reduction for other cell lines is expected to reduce the potential side effects of the conjugates versus those of Taxol at effective doses.

Cancers other than CNS, breast and colon cancer can be treated. For example, there was activity against non-small cell lung cancer cells, melanoma cells and ovarian cancer cells. However, the activity was relatively reduced and was extremely specific, limiting the utility of the conjugates for treating generally such cancers. In any event, cancer patients could be evaluated to determine if conjugates 1 and 2 are strongly active against the patient's cancer prior to selecting conjugates 1 or 2 as the anti-cancer agent of choice for that patient.

The foregoing experiments establish that the conjugates of the invention have altered specificity versus that of Taxol for cancer cell lines. Because of this altered specificity, it also is clear that the conjugates themselves are gaining access into the target cells (as opposed to simply releasing Taxol into the environment outside of the cell). Thus, the DHA moiety appears to selectively target certain cell types as opposed to others. The ability of the conjugates to gain entry into the targeted cells was unknown prior to the invention, and the ability of the DHA moiety to selectively target certain cell types was unexpected.

The compounds useful in the invention may be delivered in the form of anti-cancer cocktails. An anti-cancer cocktail is a mixture of any one of the compounds useful with this invention with another anti-cancer agent such as an anti-cancer drug, a cytokine, and/or supplementary potentiating agent(s). The use of cocktails in the treatment of cancer is routine. In this embodiment, a common administration vehicle (e.g., pill, tablet, implant, injectable solution, etc.) would contain both the conjugate useful in this invention and the anti-cancer drug and/or supplementary potentiating agent.

Anti-cancer agents include anti-cancer drugs. Anti-cancer drugs are well known and include: Acivicin; Aclarubicin; Acodazole Hydrochloride; Acronine; Adozelesin; Aldesleukin; Altretamine;

Ambomycin; Ametantrone Acetate; Aminoglutethimide; Amsacrine; Anastrozole; Anthramycin;
Asparaginase; Asperlin; Azacitidine; Azetepa; Azotomycin; Batimastat; Benzodepa; Bicalutamide;
Bisantrene Hydrochloride; Bisnafide Dimesylate; Bizelesin; Bleomycin Sulfate; Brequinar Sodium;
Bropirimine; Busulfan; Cactinomycin; Calusterone; Caracemide; Carbetimer; Carboplatin;
5 Carmustine; Carubicin Hydrochloride; Carzelesin; Cedefingol; Chlorambucil; Cirolemycin;
Cisplatin; Cladribine; Crisnatol Mesylate; Cyclophosphamide; Cytarabine; Dacarbazine;
Dactinomycin; Daunorubicin Hydrochloride; Decitabine; Dexormaplatin; Dezaguanine;
Dezaguanine Mesylate; Diaziquone; Docetaxel; Doxorubicin; Doxorubicin Hydrochloride;
Droloxifene; Droloxifene Citrate; Dromostanolone Propionate; Duazomycin; Edatrexate;
10 Eflornithine Hydrochloride; Elsamitrucin; Enloplatin; Enpromate; Epiropidine; Epirubicin
Hydrochloride; Erbulozole; Erorubicin Hydrochloride; Estramustine; Estramustine Phosphate
Sodium; Etanidazole; Etoposide; Etoposide Phosphate; Etoprine; Fadrozole Hydrochloride;
Fazarabine; Fenretinide; Floxuridine; Fludarabine Phosphate; Fluorouracil; Flurocitabine;
Fosquidone; Fostriecin Sodium; Gemcitabine; Gemcitabine Hydrochloride; Hydroxyurea; Idarubicin
15 Hydrochloride; Ifosfamide; Ilmofofosine; Interferon Alfa-2a; Interferon Alfa-2b; Interferon Alfa-n1;
Interferon Alfa-n3; Interferon Beta-1 a; Interferon Gamma-1 b; Iproplatin; Irinotecan Hydrochloride;
Lanreotide Acetate; Letrozole; Leuprolide Acetate; Liarozole Hydrochloride; Lometrexol Sodium;
Lomustine; Losoxantrone Hydrochloride; Masoprocil; Maytansine; Mechlorethamine
Hydrochloride; Megestrol Acetate; Melengestrol Acetate; Melphalan; Menogaril; Mercaptopurine;
20 Methotrexate; Methotrexate Sodium; Metoprine; Meturedopa; Mitindomide; Mitocarcin;
Mitocromin; Mitogillin; Mitomalcin; Mitomycin; Mitosper; Mitotane; Mitoxantrone Hydrochloride;
Mycophenolic Acid; Nocodazole; Nogalamycin; Ormaplatin; Oxisuran; Paclitaxel; Pegaspargase;
Peliomycin; Pentamustine; Peplomycin Sulfate; Perfosfamide; Pipobroman; Pipsulfan;
Piroxantrone Hydrochloride; Plicamycin; Plomestane; Porfimer Sodium; Porfiromycin;
25 Prednimustine; Procarbazine Hydrochloride; Puromycin; Puromycin Hydrochloride; Pyrazofurin;
Riboprine; Rogletimide; Safingol; Safingol Hydrochloride; Semustine; Simtrazene; Sparfosate
Sodium; Sparsomycin; Spirogermanium Hydrochloride; Spiromustine; Spiroplatin; Streptonigrin;
Streptozocin; Sulofenur; Talisomycin; Tecogalan Sodium; Tegafur; Teloxantrone Hydrochloride;
Temoporfin; Teniposide; Teroxirone; Testolactone; Thiamiprine; Thioguanine; Thiotepa; Tiazofurin;
30 Tirapazamine; Topotecan Hydrochloride; Toremifene Citrate; Trestolone Acetate; Triciribine
Phosphate; Trimetrexate; Trimetrexate Glucuronate; Triptorelin; Tubulozole Hydrochloride; Uracil
Mustard; Uredopa; Vapreotide; Verteporfin; Vinblastine Sulfate; Vincristine Sulfate; Vindesine;

Vindesine Sulfate; Vinepidine Sulfate; Vinglycinate Sulfate; Vinleurosine Sulfate; Vinorelbine Tartrate; Vinrosidine Sulfate; Vinzolidine Sulfate; Vorozole; Zeniplatin; Zinostatin; Zorubicin Hydrochloride.

Other anti-cancer drugs include: 20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D₃; 5-ethynyluracil;
5 abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; ALL-TK antagonists;
altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; aminolevulinic acid; amrubicin; amsacrine;
anagrelide; anastrozole; andrographolide; angiogenesis inhibitors; antagonist D; antagonist G;
antarelix; anti-dorsalizing morphogenetic protein-1; antiandrogen, prostatic carcinoma; antiestrogen;
antineoplaston; antisense oligonucleotides; aphidicolin glycinate; apoptosis gene modulators;
10 apoptosis regulators; apurinic acid; ara-CDP-DL-PTBA; arginine deaminase; asulacrine; atamestane;
atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; baccatin III
derivatives; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonists; benzochlorins; benzoylstauroporine; beta
lactam derivatives; beta-alethine; betaclamycin B; betulinic acid; bFGF inhibitor; bicalutamide;
bisantrene; bisaziridinylspermine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine;
15 budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives; canarypox
IL-2; capecitabine; carboxamide-amino-triazole; carboxyamidotriazole; CaRest M3; CARN 700;
cartilage derived inhibitor; carzelesin; casein kinase inhibitors (ICOS); castanospermine; cecropin
B; cetorelix; chlorins; chloroquinoxaline sulfonamide; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine;
clomifene analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin
20 analogue; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; cryptophycin A derivatives;
curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatam; cypemycin; cytarabine ocfosfate; cytolytic factor;
cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexifosfamide; dextrazoxane;
dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine;
dihydrotaxol, 9-; dioxamycin; diphenyl spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine;
25 droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab;
eflomithine; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; estramustine analogue; estrogen agonists;
estrogen antagonists; etanidazole; etoposide phosphate; exemestane; fadrozole; fazarabine;
fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine;
fluorodaunorubicin hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium
30 texaphyrin; gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; glutathione
inhibitors; hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; hypericin; ibandronic acid;
idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofofosine; ilomastat; imidazoacridones; imiquimod;

ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; Sdi 1 mimetics; semustine; senescence derived inhibitor 1; sense oligonucleotides; signal transduction inhibitors; signal transduction modulators; single chain antigen binding protein; sizofiran; sobuzoxane; sodium borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; somatomedin binding protein; sonermin; sparfosic acid; 5 spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamine; stem cell inhibitor; stem-cell division inhibitors; stipiamide; stromelysin inhibitors; sulfinosine; superactive vasoactive intestinal peptide antagonist; suradista; suramin; swainsonine; synthetic glycosaminoglycans; tallimustine; tamoxifen methiodide; tauromustine; tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; telomerase inhibitors; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; 10 thaliblastine; thalidomide; thiocoraline; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; thymopoietin receptor agonist; thymotrigan; thyroid stimulating hormone; tin ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene dichloride; topotecan; topsentin; toremifene; totipotent stem cell factor; translation inhibitors; tretinoin; triacetyluridine; triciribine; trimetrexate; triptorelin; tropisetron; turosteride; tyrosine kinase inhibitors; tyrphostins; UBC inhibitors; ubenimex; urogenital sinus-derived growth inhibitory factor; urokinase receptor antagonists; vapreotide; variolin B; vector 15 system, erythrocyte gene therapy; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer.

Supplementary potentiating agents likewise are well characterized and include: Tricyclic anti-depressant drugs (e.g., imipramine, desipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, 20 doxepin, nortriptyline, protriptyline, amoxapine and maprotiline); non-tricyclic anti-depressant drugs (e.g., sertraline, trazodone and citalopram); Ca⁺⁺ antagonists (e.g., verapamil, nifedipine, nitrendipine and caroverine); Calmodulin inhibitors (e.g., prenylamine, trifluoroperazine and clomipramine); Amphotericin B; Triparanol analogues (e.g., tamoxifen); antiarrhythmic drugs (e.g., quinidine); antihypertensive drugs (e.g., reserpine); Thiol depleters (e.g., buthionine and sulfoximine) and 25 Multiple Drug Resistance reducing agents such as verapamil, cyclosporin A and Cremaphor EL.

The compounds of the invention also can be administered with cytokines such as granulocyte colony stimulating factor.

The compounds of the invention, when used in cocktails, are administered in therapeutically effective amounts. A therapeutically effective amount will be determined by the parameters 30 discussed below; but, in any event, is that amount which establishes a level of the drug(s) in the area of the tumor which is effective in inhibiting the tumor growth.

When administered, the formulations of the invention are applied in pharmaceutically