



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 566**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/4995** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06840026 .6**

96 Fecha de presentación : **27.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1962843**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Uso de inhibidores de PARP-1.**

30 Prioridad: **25.11.2005 US 739536 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2011**

73 Titular/es:  
**PHARMA MAR S.A., Sociedad Unipersonal**  
**Polígono Industrial La Mina**  
**Avda. de los Reyes, 1**  
**28770 Colmenar Viejo, ES**

72 Inventor/es: **Scotto, Kathleen, A. y**  
**Mandola, Michael**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 361 566 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de inhibidores de PARP-1.

**Antecedentes de la invención**

5 Ecteinascidina-743 (ET-743, trabectedina, Yondelis®) es un compuesto de origen marino natural derivado del tunicado del Caribe *Ecteinascidia turbinata* (ascidia). A finales de la década de 1960 se demostró que los extractos de este organismo tenían una potente actividad citotóxica, lo que condujo a la purificación y el aislamiento de compuestos individuales a inicios de la década de 1990. Uno de estos compuestos, ET-743, presenta una potente actividad antitumoral *in vitro* en una variedad de líneas de células tumorales derivadas de cánceres de pulmón, próstata, ovario, mama y piel. El NCI seleccionó ET-743 para su desarrollo clínico en 1993 y está en la actualidad en ensayos clínicos de combinación de fase III y fase I para tumores sólidos en los EE. UU. y Europa. Notablemente, ET-743 ha mostrado una extraordinaria actividad a dosis bajas en pacientes. Sin embargo, a pesar de los datos considerables que se han acumulado con respecto a las actividades de ET-743, el/los mecanismos de acción único(s) y aparentemente novedosos de este fármaco aún no se han elucidado por completo.

15 Estudios de modelización estructural han mostrado que ET-743 puede experimentar interacciones covalentes con el con el surco menor del ADN, y que esta unión tiene el efecto único de provocar la curvatura del ADN hacia el surco mayor. Estudios del mecanismo de acción para ET-743 se dan a conocer en K. Scotto y R. Johnson, "Transcription of the Multidrug Resistance Gene MDR1: A Therapeutic Target", *Molecular Interventions*, vol. 1, número 2, páginas 117-25 (junio de 2001); D. Friedman, *et al.*, "Ecteinascidin-743 Inhibits Activated but not Constitutive Transcription", *Cancer Research*, vol. 62, páginas 3377-81 (15 de junio de 2002); S. Jin *et al.*, "Ecteinascidin 743, a transcription-targeted chemotherapeutic that inhibits MDR1 activation", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, n.º 12, páginas 6775-79 (6 de junio de 2000); y K. Scotto, "ET-743: more than an innovative mechanism of action", *Anticancer Drugs*, 13 Supl. 1, páginas S3-6 (mayo de 2002).

25 PARP-1 es una enzima nuclear abundante que está bien caracterizada como un sensor precoz del daño del ADN que ayuda en el reclutamiento de enzimas reparadoras en los sitios con lesiones. Se piensa que es uno de los primeros sensores del daño del ADN, y tras la unión al ADN dañado, la actividad catalítica de PARP-1 se vuelve completamente activa.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención deriva del descubrimiento de que la pérdida de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP-1) en una población de células tumorales da como resultado un aumento de la sensibilidad celular a ecteinascidina-743 (ET-743).

35 Por tanto, una realización se refiere a un método para mejorar el efecto citotóxico de ecteinascidina-743 (ET-743) o un análogo de la misma sobre una población de células tumorales en un paciente dicho método administrando al paciente, secuencial o simultáneamente, una combinación terapéuticamente eficaz de una composición que incluye ET-743 y una cantidad de una composición que incluye un inhibidor de PARP-1 eficaz para aumentar el efecto citotóxico de ET-743 sobre la población de células tumorales.

Otra realización se refiere a una composición antitumoral que incluye una combinación terapéuticamente eficaz de ET-743 y una cantidad de un inhibidor de PARP-1 eficaz para aumentar el efecto citotóxico de ET-743 sobre la población de células tumorales.

40 Una realización adicional se refiere al uso de un inhibidor de PARP-1 en la fabricación de un medicamento antitumoral, caracterizado por una cantidad terapéuticamente eficaz de ET-743, caracterizado porque la cantidad del inhibidor de PARP-1 es eficaz para aumentar la citotoxicidad tumoral de ET-743.

Otra realización incluye además combinar la composición de ET-743 y la composición del inhibidor de PARP-1 en una única composición antes de la administración al paciente.

45 En otra realización, el inhibidor de PARP-1 se selecciona de nicotinamida; NU1025; 3-aminobenzamida; 4-amino-1,8-naftalimida; 1,5-isoquinolindiol; 6(5H)-fenantridinona; 1,3,4,5,-tetrahydrobenzo(c)(1,6)- y (c)(1,7)-naftiridin-6-onas; 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas con adenosina; AG14361; AG014699; 2-(4-clorofenil)-5-quinoxalincarboxamida; 5-cloro-2-[3-(4-fenil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)propil]-4(3H)-quinazolinona; derivado de isoindolinona INO-1001; 4-hidroxiquinazolina; 2-[3-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-4-3(4)-quinazolinona; 1,5-dihidroxiisoquinolina (DHIQ); 3,4-dihidro-5[4-(1-piperidinil)(butoxi)-1(2H)-isoquinolona; CEP-6800; GB-15427; PJ34; DPQ; BS-201; AZD2281; BS401; CHP101; CHP102; INH2BP; BSI201; BSI401; TIQ-A; e imidazobenzodiazepinas.

50 En otra realización, la población de células tumorales incluye células cancerosas seleccionadas de cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de piel y sarcoma.

En otra realización, la composición de ET-743 incluye además un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición de inhibidor de PARP-1 incluye además un portador farmacéuticamente

aceptable. En otra realización, la composición única incluye además un portador farmacéuticamente aceptable.

Aún en otra realización, la composición de inhibidor de PARP-1 se administra dos o más veces independientemente seleccionadas de antes, durante o tras la administración de dicha composición de ET-743.

5 En una realización, la cantidad de la composición de ET-743 es una cantidad terapéuticamente eficaz independiente de la cantidad de dicha composición de inhibidor de PARP-1 administrada. En otra realización, la cantidad de la composición de ET-743 no es terapéuticamente eficaz cuando se administra sin dicha composición de inhibidor de PARP-1.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para determinar la sensibilidad de una población de células tumorales o normales en un paciente a ET-743 utilizando polimorfismos y/o mutaciones en PARP, que dan como resultado una pérdida de actividad de PARP, en el paciente para predecir la sensibilidad de la población celular a ET-743.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1a es una representación gráfica del porcentaje de viabilidad celular frente a la concentración de ET-743;

la figura 1b es una representación gráfica del porcentaje de viabilidad celular frente a la concentración de Zalypsis®;

15 la figura 2a es un estudio de la viabilidad celular en presencia de ET-743 y nicotinamida; y

la figura 2b es un estudio de la viabilidad celular en presencia de ET-743 y NU1025.

### Descripción detallada de la invención

20 La caracterización *in vitro* sugiere que ET-743 alquila los residuos de guanina del surco menor. A pesar de este atributo bastante común de fármacos de unión a ADN, un análisis de ET-743 en más de 60 líneas celulares NCI mediante algoritmos COMPARE mostraron que ET-743 tienen un perfil de citotoxicidad único que demuestra poca correlación con otros agentes alquilantes de ADN. En conjunto, estos datos soportan fuertemente un mecanismo de acción novedoso para ET-743 con respecto al ADN.

25 ET-743 puede inhibir la activación transcripcional de una variedad de promotores, sin inhibir su expresión constitutiva. Por ejemplo, la activación de los promotores de MDR1 y p21 por una variedad de inductores, incluyendo el inhibidor de histona desacetilasa, tricostatina A (TSA), se bloquea por el tratamiento con ET-743, mientras que permanecen sin afectarse los niveles basales de transcripción de estos promotores.

30 PARP-1 cataliza la producción de polímeros de ADP-ribosa (PAR), usando NAD celular como sustrato, y añade estos polímeros altamente cargados de forma negativa a proteínasceptoras en residuos de ácido glutámico. La adición de los polímeros de PAR a aceptores proteicos nucleares provoca que se disocien del ADN mediante repulsión electroestática. Tal disociación alivia un fuerte impedimento estérico que permite que complejos de reparación accedan al ADN dañado.

35 Aunque se conoce bien PARP-1 por su papel en la respuesta al daño de ADN; estudios de PARP-1 recientemente han dejado justo al descubierto su papel en la regulación génica y otros procesos genéticos en estados no patológicos. Recientemente se mostró que la actividad catalítica de PARP-1 se activa de manera potente en presencia de nucleosomas así como ADN curvado o cruciforme con incluso mayor activación en comparación con su activación por daño del ADN. Además, se está acumulando una evidencia considerable que sugiere que PARP-1 está implicada en la activación transcripcional, y en algunos casos la inhibición, de una variedad de promotores en ausencia de daño del ADN; en efecto, se mostró que la unión de PARP-1 era una etapa esencial en la formación de complejos de preiniciación de ARN polimerasa II.

40 En la actualidad se ha descubierto que la inhibición de PARP-1 en una población de células tumorales mejora el efecto citotóxico de ET-743 sobre las células. Por tanto, una realización de la presente invención incluye un método para mejorar el efecto citotóxico de ET-743 o un análogo de la misma sobre una población de células tumorales en un paciente administrando al paciente una combinación terapéuticamente eficaz de ET-743 o un análogo de la misma y una cantidad de una composición que contiene un inhibidor de PARP-1 eficaz para aumentar el efecto citotóxico de ET-743 o análogo de la misma sobre la población de células tumorales. La composición que contiene el inhibidor de PARP-1 puede administrarse antes o tras la composición que contiene ET-743 o análogo de la misma, o simultáneamente con la misma. Puede realizarse más de una administración del inhibidor de PARP-1, de modo que el inhibidor de PARP-1 se administre antes y/o durante y/o tras la administración de la composición que contiene ET-743 o análogo de la misma.

50 La cantidad de ET-743 o análogo de la misma puede ser terapéuticamente eficaz independiente de la cantidad de inhibidor de PARP-1 administrada. Alternativamente, puede administrarse una dosificación subclínica de ET-743 o análogo de la misma, por ejemplo para reducir los efectos secundarios o mejorar de otro modo la tolerancia del paciente, y la cantidad de inhibidor de PARP-1 administrada es eficaz para proporcionar una combinación

terapéuticamente eficaz en cuanto al efecto citotóxico sobre una población de células tumorales.

Los inhibidores de PARP-1 adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, nicotinamida; NU1025; 3-aminobenzamida; 4-amino-1,8-naftalimida; 1,5-isoquinolindiol; 6(5H)-fenantridinona; 1,3,4,5,-tetrahidrobenzo(c)(1,6)- y (c)(1,7)-naftiridin-6-onas; 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas con adenosina; AG14361; AG014699; 2-(4-clorofenil)-5-quinoxalincarboxamida; 5-cloro-2-[3-(4-fenil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)propil]-4(3H)-quinazolinona; derivado de isoindolinona INO-1001; 4-hidroxiquinazolina; 2-[3-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-4-3 (4)-quinazolinona; 1,5-dihidroxiisoquinolina (DHIQ); 3,4-dihidro-5[4-(1-piperidinil)(butoxi)-1(2H)-isoquinolona; CEP-6800; GB-15427; PJ34; DPQ; BS-201; AZD2281; BS401; CHP101; CHP102; INH2BP; BSI201; BSI401; TIQ-A; e imidazobenzodiazepinas.

- 10 En una realización, la población de células tumorales incluye células tumorales seleccionadas de cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de piel y sarcoma.

Otra realización incluye combinar una composición de ET-743 y una composición de inhibidor de PARP-1 en una única composición antes de la administración a un paciente. En otra realización, la composición única incluye un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otra realización, la composición de ET-743 incluye un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la composición de inhibidor de PARP-1 incluye un portador farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional implica el uso de una composición que incluye un inhibidor de PARP-1 en la fabricación de un medicamento para mejorar el efecto citotóxico de ET-743 sobre una población de células tumorales.

- 20 La expresión “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa que la cantidad de un compuesto o agente que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que está buscando un médico u otro facultativo. La “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” de ET-743 o un análogo de la misma incluye cantidades que de otro modo serían insuficientes en ausencia de un inhibidor de PARP-1.

- 25 En la práctica, la composición de ET-743 y/o composición de inhibidor de PARP-1 puede administrarse en cualquier variedad de formas adecuadas, por ejemplo, de manera tópica, por vía parenteral, por vía rectal o por vía oral. Las vías de administración más específicas incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasinovial, colónica, peritoneal, transepitelial incluyen transdérmica, oftálmica, sublingual, bucal, dérmica, ocular, inhalación nasal mediante insuflación y aerosol.

- 30 La(s) composición/composiciones puede(n) presentarse en formas que permiten la administración mediante la vía más adecuada. Estas composiciones pueden prepararse según los métodos habituales, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y los diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en la forma de formas farmacéuticas orales, o disoluciones inyectables o suspensiones.

- 35 La elección del vehículo y ET-743 y/o inhibidores de PARP-1 en el vehículo se determinan generalmente según las propiedades químicas y de solubilidad del producto, el modo particular de administración y las disposiciones que van a observarse en la práctica farmacéutica. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También pueden usarse diluyentes tales como sacarosa, etanol, polioles tales como polietilenglicol, propilenglicol y glicerol, y cloroformo o mezclas de los mismos. Además, la(s) composición/composiciones puede(n) incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

- 40 Para la administración parenteral, se usan emulsiones, suspensiones o disoluciones de la(s) composición/composiciones según la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o disoluciones orgánicas acuosas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como disoluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las formas inyectables deben ser fluidas hasta el grado de que puedan administrarse fácilmente con jeringa, y pueda mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse mediante el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoesterato de aluminio y gelatina. Las disoluciones de las sales de los productos según la invención son especialmente útiles para la administración mediante inyección intramuscular o subcutánea. Pueden prepararse disoluciones de la(s) composición/composiciones como una base libre o sal farmacológicamente aceptable en agua, mezcladas de manera adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. La dispersión también puede prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. Las disoluciones acuosas, que también comprenden disoluciones de las sales en agua destilada pura, pueden usarse para la administración intravenosa con la condición de que su pH se ajuste de manera adecuada, que se tamponen con criterio y que se conviertan en isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y que se esterilicen mediante calentamiento, irradiación, microfiltración y/o mediante

diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

5 Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando la(s) composición/composiciones en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros componentes enumerados anteriormente, tal como se requiera, seguido por la esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son la técnica de secado al vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de la disolución previamente esterilizada por filtración de la misma.

10 Pueden usarse geles (a base de agua o alcohol), cremas o pomadas, de administración tópica que contienen la(s) composición/composiciones. La(s) composición/composiciones también puede(n) incorporarse en una base de matriz o gel para la aplicación de un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

15 El porcentaje de la(s) composición/composiciones usada(s) en la presente invención puede variarse, siendo necesario que debe constituir una proporción de manera que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, varias formas de dosificación unitaria pueden administrarse aproximadamente a la vez. Una dosis empleada puede determinarla un médico o profesional médico calificado, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5, mg/kg de peso corporal al día mediante inhalación, de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal al día mediante administración oral, y de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal al día mediante administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinan según los factores distintivos para el paciente que va a tratarse, tales como edad, peso, estado general de salud, y otras características, que puede influir en la eficacia del compuesto según la invención.

20 La(s) composición/composiciones usada(s) en la invención pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis superior o inferior y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento más bajas. Para otros pacientes, pueden ser necesarios tratamientos a largo plazo a la tasa de 1 a 4 dosis al día, según los requisitos fisiológicos de cada paciente particular. Generalmente, la(s) composición/composiciones puede(n) administrarse de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

25 Los siguientes ejemplos expuestos a continuación en el presente documento ilustran determinados aspectos de la invención.

### 35 Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayos de citotoxicidad usando ecteinascidina-743 (ET-743, trabectedina) o Zalypsis® (un análogo de Yondelis®)

40 Se sembraron fibroblastos embrionarios de ratón PARP-1 +/+ y -/- (MEF) en placas de 96 pocillos a una densidad de 5.000 células/pocillo. Tras 24 horas, se trataron las células con concentraciones diluidas en serie de ET-743. 72 horas tras el tratamiento inicial, se realizó un ensayo de citotoxicidad con MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio). Los resultados se representaron gráficamente como la viabilidad celular en porcentaje frente a la concentración de ET-743 o Zalypsis® (figuras 1a y 1b, respectivamente).

45 Tal como se muestra en la figura 1a, la pérdida de PARP-1 da como resultado un aumento de 30 veces en la sensibilidad celular a ET-743. Esto sugiere que cambios en la actividad de PARP-1 en las células tumorales podrían influir en la eficacia de este fármaco. Tanto las células PARP-1 +/+ como -/- murieron principalmente mediante una ruta de muerte apoptótica tal como se observa mediante el análisis de Guava-Nexin (datos no mostrados). Se observó un aumento de 110 veces de la sensibilidad para células PARP-1 -/- tratadas con Zalypsis® (figura 1b).

Ejemplo 2: Ensayos de citotoxicidad usando nicotinamida o NU1025 en combinación con ET-743

50 Se trataron previamente células de carcinoma de colon SW620 durante 2 horas con o bien nicotinamida (10 mM) o bien NU1025 (100  $\mu$ M). Tras el pretratamiento de 2 horas, se eliminaron por lavado los medios y se sustituyeron por medios nuevos que contenían concentraciones diluidas en serie de ET-743, junto con una segunda dosis fijada del inhibidor de PARP. Cuatro horas más tarde, se eliminaron por lavado los medios que contenían ET-743 y el inhibidor de PARP y se sustituyeron por otra dosis fijada de inhibidor de PARP. Finalmente, 4 horas más tarde, se añadió una dosis fijada final de inhibidor de PARP. 72 horas tras el tratamiento inicial, se realizó un ensayo de citotoxicidad con MTS. Los resultados se representaron gráficamente como la viabilidad celular en porcentaje frente a la concentración de ET-743 (figuras 2a y 2b). Las concentraciones de  $IC_{50}$  fueron: 2 nM con ET-743 solo y 0,41 nM en

combinación con nicotinamida (figura 2a) y 1,8 nM con ET-743 solo y 0,37 nM en combinación con NU1025 (figura 2b).

5 Tal como se observa en la figura 2a, el tratamiento con nicotinamida, un inhibidor de PARP general, dio como resultado una sensibilización aumentada en 4,9 veces de las células a ET-743. El tratamiento con un nuevo inhibidor de PARP, más potente y específico, NU1025 (hasta 1.000 veces más potente que la nicotinamida) tuvo un efecto similar (figura 2b) y dio como resultado un aumento de 4,8 veces en la sensibilización celular a ET-743. El tratamiento con nicotinamida sola dio como resultado un ~20% de muerte celular. Sin embargo, el tratamiento con NU1025 solo, el inhibidor de PARP mucho más potente, no dio como resultado ningún aumento del nivel de citotoxicidad con respecto a las células no tratadas, lo que sugiere que NU1025 actúa de manera sinérgica con ET-743 en la destrucción celular.

10 Los ejemplos anteriores y la descripción de las realizaciones preferidas deben tomarse como ilustrativos, la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones. Tal como se apreciará fácilmente, pueden utilizarse numerosas variaciones y combinaciones de las características expuestas anteriormente sin apartarse de la presente invención tal como se expone en las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de PARP-1 en la fabricación de un medicamento para mejorar el efecto citotóxico de Ecteinascidina-743 (ET-743) sobre una población de células tumorales, en el que dicho inhibidor de PARP-1 está presente en una cantidad eficaz para aumentar el efecto citotóxico de ET-743 sobre dicha población de células tumorales, y en el que dicho medicamento se administra secuencial o simultáneamente con una composición que comprende ET-743.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento que comprende un inhibidor de PARP-1 y la composición que comprende ET-743 se combinan en una única composición.
3. Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el inhibidor de PARP-1 se selecciona del grupo que consiste en nicotinamida; NU1025; 3-aminobenzamida; 4-amino-1,8-naftalimida; 1,5-isoquinolindiol; 6(5H)-fenantridinona; 1,3,4,5,-tetrahydrobenzo(c)(1,6)- y (c)(1,7)-naftiridin-6-onas; 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-onas sustituidas con adenosina; AG14361; AG014699; 2-(4-clorofenil)-5-quinoxalincarboxamida; 5-cloro-2-[3-(4-fenil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)propil]-4(3H)-quinazolinona; derivado de isoindolinona INO-1001; 4-hidroxiquinazolina; 2-[3-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-4-3(4)-quinazolinona; 1,5-dihidroxiisoquinolina (DHIQ); 3,4-dihidro-5[4-(1-piperidinil)butoxi]-1(2H)-isoquinolona; CEP-6800; GB-15427; PJ34; DPQ; BS-201; BS401; CHP101; CHP102; INH2BP; BSI201; BSI401; TIQ-A; e imidazobenzodiazepinas.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha población de células tumorales comprende células cancerosas seleccionadas del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de piel y sarcoma.
5. Uso según la reivindicación 1, en el que la composición que comprende ET-743 comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Uso según la reivindicación 2, en el que la composición única comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra dos o más veces seleccionadas independientemente de antes, durante o tras la administración de la composición que comprende ET-743.
9. Uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de la composición que comprende ET-743 es una cantidad terapéuticamente eficaz independiente de la cantidad del inhibidor de PARP-1 administrada.
10. Uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de la composición que comprende ET-743 no es terapéuticamente eficaz cuando se administra sin el inhibidor de PARP-1.
11. Composición antitumoral que comprende una combinación terapéuticamente eficaz de ET-743 y una cantidad de un inhibidor de PARP-1 eficaz para aumentar el efecto citotóxico de ET-743 sobre una población de células tumorales.
12. Composición según la reivindicación 11, en la que la cantidad del ET-743 es una cantidad terapéuticamente eficaz independiente de la cantidad del inhibidor de PARP-1 administrada.
13. Composición según la reivindicación 11, en el que la cantidad del ET-743 no es terapéuticamente eficaz cuando se administra sin el inhibidor de PARP-1.
14. Uso de un inhibidor de PARP-1 en la fabricación de un medicamento antitumoral, caracterizado por una cantidad terapéuticamente eficaz de ET-743, caracterizado porque la cantidad de dicho inhibidor de PARP-1 es eficaz para aumentar la citotoxicidad tumoral de dicha ET-743.
15. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha cantidad de dicha ET-743 es una cantidad terapéuticamente eficaz independiente de la cantidad de dicha composición de inhibidor de PARP-1 administrada.
16. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha cantidad de dicha ET-743 no es terapéuticamente eficaz cuando se administra sin dicha composición de inhibidor de PARP-1.

Figura 1a

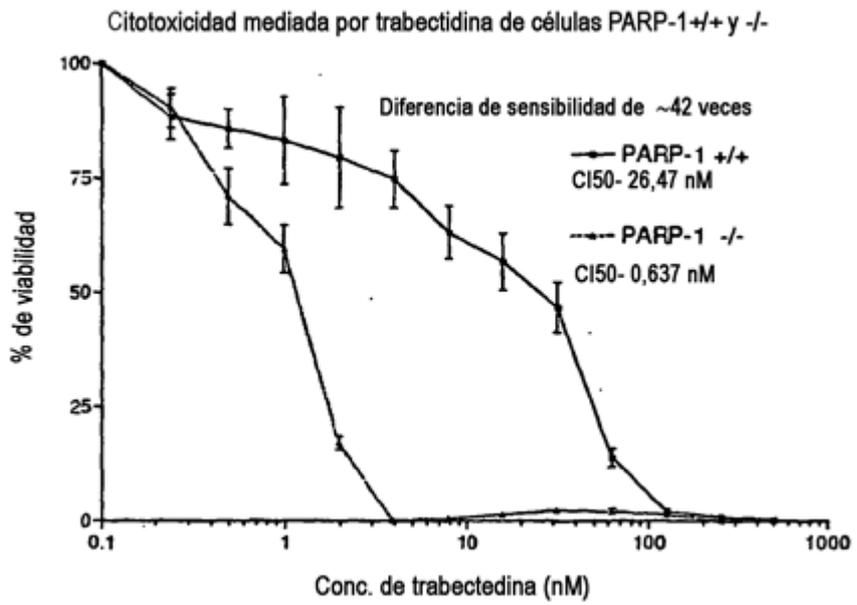


Figura 1b

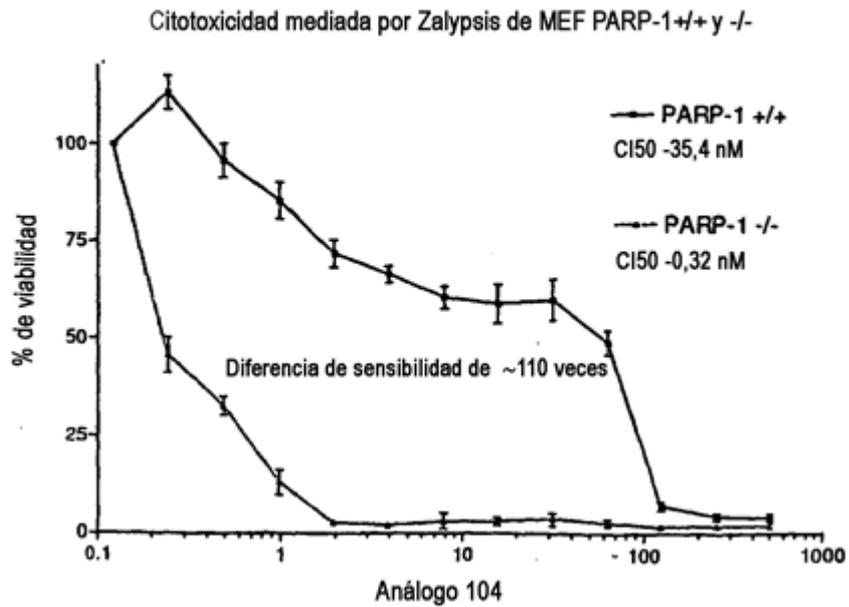


Figura 2a.

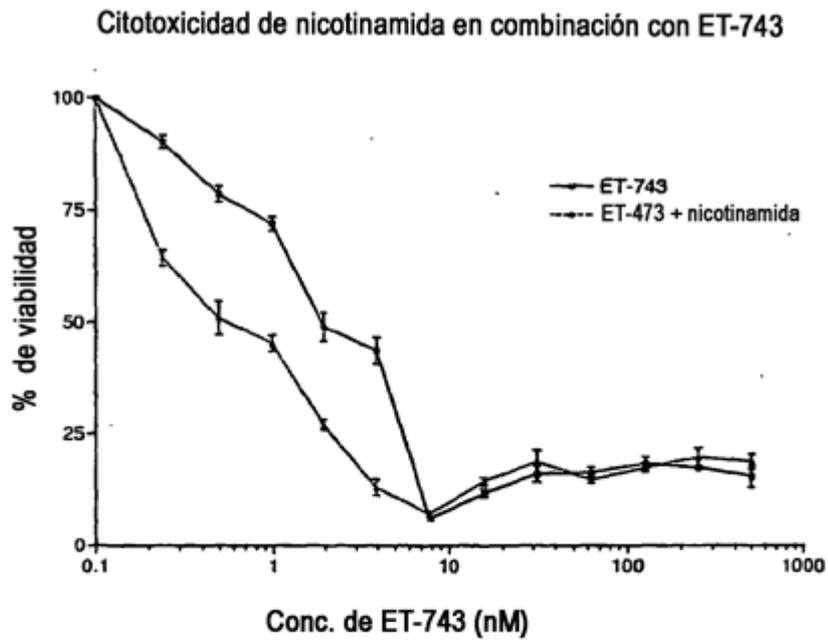


Figura 2b.

