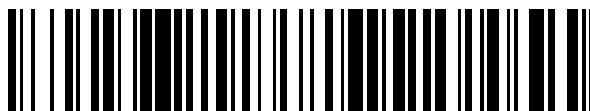


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 040**

51 Int. Cl.:

A61K 35/10 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06733213 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1864673**

54 Título: **Procedimiento para producir un agente anticanceroso**

30 Prioridad:

17.02.2005 RU 2005104288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2013

73 Titular/es:

**RDINNOVATION APS (100.0%)
FREDERIKSBORGGADE 18, 4
1360, DK**

72 Inventor/es:

**SHIPOV, VALERY PAVLOVICH;
FIGAREV, EVGENY SERGEEVICH;
FEDOROS, ELENA IVANOVNA y
TROFIMOVA, NADEZHDA PETROVNA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 434 040 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

Procedimiento para producir un agente anticanceroso

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento para producir productos farmacéuticos, y en particular, a la producción de agentes anticancerosos en forma de compuestos de coordinación de metales; de forma más precisa - a un procedimiento para producir agentes anticancerosos que contienen complejos de platino.

Técnica anterior

10 Los fármacos antineoplásicos y anticancerosos que contienen compuestos de coordinación de platino causan daños en el aparato genético de las células tumorales, y presentan una fuerte actividad antineoplásica, atrayendo de este modo la atención de los especialistas.

15 Anteriormente se conoce un procedimiento para la producción de un compuesto de coordinación, *cis*-dicloroaminaisopropilaminaplato (II) a partir de una solución acuosa de tetracloroplatinato (II) de potasio usando ligandos orgánicos, amoníaco e isopropilamina (A, Federación Rusa, 2086559). En el marco del procedimiento, la solución de tetracloroplatinato (II) de potasio se somete a la interacción con oxalato de amonio y a continuación se trata consecutivamente con soluciones de amoníaco, isopropilamina y ácido clorhídrico.

20 Una descripción que acompaña al título de protección contiene un ejemplo que ilustra el procedimiento que se reivindica para la producción de compuestos de coordinación de platino. Cantidades calculadas teóricamente de tetracloroplatinato de potasio, $K_2 [PtCl_4]$, e ión oxalato en la forma de oxalato de potasio, $K_2C_2O_4 \cdot H_2O$, y oxalato de amonio, $(NH_4)_2C_2O_4$, se disuelven en el volumen calculado de agua y se calienta a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, manteniendo el pH = 6,5 por adición de hidróxido sódico hasta que la solución se vuelve de color naranja. A continuación, la solución se enfría hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade la cantidad necesaria de isopropilamina. La mezcla de reacción se mantiene durante 2 horas, sin permitir que la solución se oscurezca. A continuación, se añade una cantidad calculada de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se mantiene durante 40 minutos. El precipitado de color amarillo de *cis*-dicloroaminaisopropilaminaplato (II) se filtra a continuación, se aclara con alcohol y se seca. El rendimiento total del complejo evolucionado es de un 47 % del teórico.

25 Los defectos de este procedimiento incluyen una eficiencia relativamente poco económica causada por el hecho de que los compuestos de platino presentan una reactividad muy baja con compuestos orgánicos, y, para una relación de aproximadamente 1:1 entre los ligandos potenciales y los compuestos de platino en la solución de reacción con el procedimiento conocido, una fracción básica del compuesto de platino no consigue la formación del producto diana.

30 Además, también se conoce previamente un procedimiento para la producción de un fármaco antineoplásico (A, Federación Rusa, 2182482) basado en un compuesto de coordinación de platino (II), es decir, tetracloroplatinato de potasio. En el marco del procedimiento, una solución acuosa de sustancias húmicas se trata con una solución de tetracloroplatinato de potasio. El tratamiento se realiza por radiación con ondas de ultrasonidos con la densidad de potencia de 40 W/cm^2 y la frecuencia de 22 kHz durante 4 a 8 minutos.

35 Tal como se indica en la descripción, las sustancias húmicas se obtienen por oxidación de la lignina de la madera en entorno alcalino con gas que contiene oxígeno a la temperatura de $170 \pm 20^\circ\text{C}$ y una presión de 1,9-2,5 MPa durante 1 a 3 horas, con enfriamiento posterior de la mezcla de reacción, separación de la fase sólida a partir de la solución y acidificación de la solución a pH = 2...3. El precipitado formado después de la acidificación de la solución se purifica y se disuelve en agua destilada.

40 La solución de sustancias húmicas obtenida de este modo (es decir, una solución acuosa de sales de ácidos húmicos) se dopa con una cantidad calculada de tetracloroplatinato de potasio, y se induce cavitación acústica masiva por exposición a ultrasonidos con la densidad de potencia de 40 W/cm^3 y la frecuencia de 22 kHz durante 4 minutos.

45 El producto obtenido es una solución acuosa de sales de compuestos de coordinación de platino, con fragmentos de sustancias húmicas que actúan como ligandos. La solución se usó para ensayo en animales, cuyos resultados confirmaron su actividad antineoplásica.

50 Este procedimiento permite un uso más completo de compuestos de platino, dado que la relación de la fuente de compuestos de platino a sustancias orgánicas (húmicas) es varias veces menor que en el procedimiento anterior, en concreto existen aproximadamente tres veces más ligandos potenciales por unidad (molécula) del compuesto de platino.

La actividad antineoplásica (que incluye anticancerosa) del producto obtenido se debe al contenido de platino y a las propiedades de las sustancias húmicas. El producto tiene una toxicidad baja debido a una concentración relativamente baja de compuestos de platino. El tratamiento con ultrasonidos con los parámetros indicados proporciona una interacción bastante eficaz del tetracloroplatinato de potasio con sustancias húmicas, que forman

complejos de quelatos polinucleares que presentan actividad antineoplásica.

Se ha mostrado experimentalmente que las sustancias más activas entre las sustancias húmicas son sustancias solubles en agua con el peso molecular en el intervalo de 500-10000 dalton. Los componentes de mayor peso molecular son menos activos debido a una solubilidad baja y a una absorción muy escasa en el organismo.

5 En soluciones concentradas (más de un 0,5-1 %), las sustancias húmicas experimentan interacciones intermoleculares frecuentes, en concreto las reacciones de condensación y polimerización, que conducen a un aumento en el peso molecular medio. Por lo tanto, con el fin de garantizar la interacción y la producción eficaz de complejos con compuestos de platino, la concentración de sustancias húmicas en la solución debería ser relativamente baja. Sin embargo, incluso en estas condiciones, algunas moléculas de sustancias húmicas participan en reacciones de condensación y polimerización entre sí, formando conglomerados, o compuestos con un peso molecular más elevado.

15 Además de la alteración de la actividad antineoplásica de dichas preparaciones, que conduce a alteración de la homogeneidad de los productos obtenidos, precipitación, cambios en las propiedades físicoquímicas, e inestabilidad de las preparaciones en el almacenamiento. Por lo tanto, cuando se almacenan en condiciones de envejecimiento artificial durante un período tan corto como 10-20 días, la preparación obtenida mediante el procedimiento conocido mostró la presencia de inclusiones extrañas (compuestos de alto peso molecular) y cambios de color que confirmaban la degradación de las propiedades físicoquímicas de la preparación.

20 La presente invención se basa en el problema de desarrollar un procedimiento para producir un agente anticanceroso que permita producir una preparación más homogénea con mejor estabilidad en el almacenamiento mediante la reducción del contenido relativo de compuestos de alto peso molecular.

25 Este problema se resuelve con el procedimiento para producir un agente anticanceroso tal como se define en la reivindicación 1 basado en un compuesto de coordinación de platino (II), que implica el tratamiento de una solución acuosa de compuestos húmicos con el compuesto de platino mencionado, bajo el cual el tratamiento se realiza con radiación con ondas; de acuerdo con la invención, el procesamiento continúa hasta que la fracción de compuestos húmicos de alto peso molecular se lleva hasta un nivel de un 5 % o inferior.

Se ha establecido experimentalmente que la reducción de la fracción de alto peso molecular por debajo de dicho nivel permite una mejora sustancial en la homogeneidad de la preparación y su estabilidad en el almacenamiento.

30 Los compuestos de coordinación de platino pueden estar seleccionados entre la siguiente variedad: tetracloroplatinato de potasio, *cis*-diclorodiaminaplatino, tetracloroplatinato de hidrógeno, tetrabromoplatinato de potasio.

Todas estas sustancias son compuestos de platino (II) que se usan para la producción de preparaciones antineoplásicas y/o anticancerosas.

Las ondas para radiación se pueden seleccionar de forma razonable en el intervalo de ultrasonidos, con frecuencias de 18 kHz a 66 kHz y una densidad de potencia de 0,5 a 5 W/cm³.

35 El procedimiento de tratamiento preferente implica la densidad de potencia de radiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 22 kHz durante 5 a 20 minutos.

La radiación también se puede realizar con microondas en el intervalo de frecuencias de 0,3 a 30 GHz y potencia de 0,5 a 50 kW. Para radiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 2,45 GHz, el producto que se está tratando se mantiene a la temperatura de 60-70 °C durante 30 a 90 minutos.

40 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se ilustra con los dibujos, en los que:

La Figura 1 muestra la dependencia de las propiedades de sustancias húmicas en la preparación de la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de 0,5 W/cm² y a la frecuencia de 22 kHz.

45 La Figura 2 muestra la dependencia de las propiedades de sustancias húmicas en la preparación de la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de 5 W/cm² y a la frecuencia de 66 kHz.

Realización preferente de la invención

El procedimiento que se reivindica se describe con más detalle en los ejemplos que se proporcionan a continuación.

Las sustancias húmicas para la producción de agentes anticancerosos se obtuvieron mediante el procedimiento que se proporciona en (A, Federación Rusa, 2182482) y que se ha descrito anteriormente.

50 En todos los ejemplos que se proporcionan a continuación, la cantidad del compuesto de coordinación de platino se ha seleccionado para que coincida con el contenido de platino en el tetracloroplatinato de potasio, es decir, la

cantidad del compuesto de platino usada por 1 gramo de las sales de ácidos húmicos correspondía al contenido de platino de 0,1242 g.

Ejemplo 1.

5 La preparación 1 se obtiene por adición de 0,27 g tetracloroplatinato de potasio (un compuesto de coordinación de platino) a 1 g de sales de ácidos húmicos bajo cavitación acústica causada por exposición a ultrasonidos con la densidad de potencia de 40 W/cm² y la frecuencia de 22 kHz durante 4 minutos.

La preparación 2 difiere de la preparación 1 en el uso de diclorodiaminaplatino como el compuesto de coordinación de platino, en la cantidad de 0,18 g por 1 g de sales húmicas.

10 La preparación 3 contiene tetrabromoplatinato de potasio como el compuesto de coordinación de platino en la cantidad de 0,40 g por 1 g de sales húmicas.

La preparación 4 contiene tetracloroplatinato de hidrógeno como el compuesto de coordinación de platino en la cantidad de 0,22 g por 1 g de sales húmicas.

15 La actividad anticancerosa de las preparaciones se investigó en el modelo de rabdomiosarcoma RA-23, usado por lo general para el estudio de la capacidad de preparaciones antineoplásicas y anticancerosas para inhibir el desarrollo de estromas típicos en la mayoría de los tumores.

El experimento usó ratas cruzadas divididas en cinco grupos. Las preparaciones se administraron en la dosis de 0,8 ml por ratas cada tres días, partiendo desde el día siguiente a la inoculación del tumor. El grupo de control recibió inyecciones de solución salina normal. En el 20^o día, los animales se sacrificaron y se determinó el número y peso de las metástasis por autopsia. El procesamiento estadístico de los datos se realizó usando el criterio de *t* de Student.

20 Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1. Todas las preparaciones producidas presentaron aproximadamente una actividad anticancerosa potente igual, dando como resultado predominantemente una disminución del peso de las metástasis.

Los resultados de la investigación comparativa de preparaciones anticancerosas que contienen diferentes compuestos de coordinación de platino se presentan en la Tabla 1.

25

Tabla 1.

Índice metastásico y crecimiento de metástasis	Grupo 1 (control)	Preparaciones anticancerosas			
		Grupo 2 (preparación con tetracloroplatinato de potasio)	Grupo 3 (preparación con diclorodiaminaplatino)	Grupo 4 (preparación con tetrabromoplatinato de potasio)	Grupo 5 (preparación con tetracloroplatinato de hidrógeno)
Número de animales en el grupo	19	19	20	18	20
Número de metástasis	595	579	605	548	612
Número medio de metástasis por animal	31,3 ± 6,8	30,5 ± 9,5	30,25 ± 9,3	30,7 ± 9,4	30,6 ± 7,9
Peso medio de una de las metástasis (mg)	50,7 ± 2,6	37,2 ± 3,3	38,4 ± 3,5	37,8 ± 3,8	41,5 ± 2,9

(continuación)

Índice metastásico y crecimiento de metástasis	Grupo 1 (control)	Preparaciones anticancerosas			
		Grupo 2 (preparación con tetracloroplatinato de potasio)	Grupo 3 (preparación con diclorodiaminaplato)	Grupo 4 (preparación con tetrabromoplatinato de potasio)	Grupo 5 (preparación con tetracloroplatinato de hidrógeno)
% al grupo de control	100	73,4	75,7	74,5	81,8

Ejemplo 2.

Las preparaciones para la investigación se produjeron de la misma manera que la Preparación 1 en el Ejemplo 1, excepto por la duración de la exposición a ultrasonidos. El tiempo de exposición varió de 1 a 180 minutos. Las preparaciones se examinaron en su índice de color (D_{445} / D_{665}), los cambios en los que se confirma directamente el progreso de los procedimientos de condensación y polimerización molecular, y el peso molecular. El índice de color se midió para soluciones de concentración estandarizada al 0,001 % usando un espectrofotómetro con una celda de 10 mm. El peso molecular se evaluó por medio de cromatografía en capa fina sobre placas de Silufol con Chemapol (República Checa) usando el eluyente convencional en la concentración de 1:4. El nivel de la fracción de alto peso molecular (X, %) se evaluó por comparación de la intensidad del color del punto de partida con el punto residual después de la elución. La dependencia de propiedades de sustancias húmicas en las preparaciones en la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de $0,5 \text{ W/cm}^3$ y la frecuencia de 22 kHz se muestra en la Figura 1, en la que el eje horizontal indica el tiempo de exposición en minutos, el eje vertical a la izquierda - la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular (en %), y el eje vertical a la derecha - el índice de color. La curva 1 muestra la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular como una función del tiempo de exposición, la curva 2 - el índice de color como una función del tiempo de exposición. Se puede observar a partir de la Figura 1 que a medida que el tiempo de exposición a ultrasonidos para los parámetros dados de radiación con ondas aumenta, la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular disminuyó de un 20 % a un 2 %, mientras que el índice de color primero cae de 0,66 a 0,39 en el intervalo de 1 a 30 minutos, a continuación disminuye de nuevo a 0,63. Por lo tanto, el mejor efecto de dispersión para la frecuencia y potencia dadas se consigue en el intervalo de tiempo de exposición de 10 a 30 minutos.

Ejemplo 3.

La preparación se produjo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 2, excepto por los regímenes de tratamiento con ultrasonidos. El tratamiento se realizó con la densidad de potencia de 5 W/cm^3 y la frecuencia de 66 kHz. El tiempo de exposición varió de 2 a 30 segundos. La fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular (X, %) y el índice de color (D_4/D_6) se evaluaron para las preparaciones obtenidas tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. La dependencia de las propiedades de sustancias húmicas en la preparación sobre la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de 5 W/cm^2 y la frecuencia de 66 kHz se presenta en la Figura 2. La curva 3 ilustra la dependencia de la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular (X, %) del tiempo de exposición, curva 4 - la dependencia del índice de color D_4/D_6 de la solución del tiempo de exposición (en segundos) para los parámetros de radiación de onda dados.

A medida que los tiempos de exposición a ultrasonidos a la frecuencia de 66 kHz y la densidad de potencia de 5 W/cm^3 aumentan, la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular disminuye sistemáticamente, siendo los valores óptimos del índice de color observados para los tiempos de exposición de 5 a 20 segundos.

El resultado de los experimentos realizados ha demostrado resultados similares a conseguir en diferentes regímenes de tratamiento con ultrasonidos, con el tiempo de exposición disminuyendo con el aumento de la potencia y frecuencia de ultrasonidos.

Ejemplo 4.

La preparación se produjo de una manera similar a la que se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, excepto por el tratamiento con ondas. En este caso, la dispersión se consiguió con tratamiento con microondas a la potencia de 0,5 kW y frecuencia de 2,45 GHz, manteniendo la temperatura en el intervalo de 40-50 °C.

El efecto del tiempo de exposición a microondas (para la potencia de 0,5 kW y la frecuencia de 2,45 GHz) en las propiedades de la preparación se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2.

	Tiempo de exposición, minutos								
	10	20	30	60	90	120	180	240	300
D ₄₄₅ /D ₆₆₅	0,67	0,55	0,48	0,46	0,42	0,45	0,57	0,60	0,65
X, %	15	10	7	5	3	3	2	2	2

Se puede observar a partir de la tabla que el tratamiento con microondas de la preparación durante 60-120 minutos proporciona las mejores características del producto en términos de índice de color y fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular, y se puede usar en lugar de tratamiento con ultrasonidos.

5 Ejemplo 5.

La estabilidad de las preparaciones producidas tal como se ha descrito en los Ejemplos 2-4 y que tienen parámetros óptimos de peso molecular y de índice de color se estudió en experimentos de "envejecimiento artificial", que implican el almacenamiento de las preparaciones a la temperatura de 60 °C durante 45 días. Los criterios de estabilidad incluían pH, el contenido de agregados moleculares (que aparecen como inclusiones extrañas en el análisis fluorométrico) y cambios en el índice de color. Los resultados principales se presentan a continuación.

Los cambios en el pH de las soluciones de preparaciones producidas con variantes diferentes del procedimiento que se reivindica cuando se almacenaron en condiciones de "envejecimiento acelerado" se presentan en la Tabla 3.

Los regímenes de tratamiento se abrevian en la tabla: US para tratamiento ultrasónico, MO para tratamiento con microondas.

Tabla 3

pH de una solución de la preparación en el transcurso del almacenamiento					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	8,71	8,80	8,81	8,83	8,78
US 22 kHz 60 minutos	8,79	8,80	8,81	8,78	8,78
US 66 kHz 5 segundos	8,82	8,82	8,81	8,81	8,80
US 66 kHz 20 segundos	8,82	8,82	8,80	8,81	8,80
MO 2,45 GHz 60 minutos	8,70	8,72	8,70	8,71	8,77
MO 2,45 GHz 120 minutos	8,80	8,80	8,80	8,89	8,78
Prototipo	8,74	8,79	8,70	8,64	8,61

15 El número de muestras de ensayo que revelan inclusiones extrañas en el análisis fluorométrico (en una serie de 100 muestras de ensayo) en el transcurso del almacenamiento en condiciones de "envejecimiento acelerado" de las muestras de ensayo de la preparación producidas con diferentes variantes del procedimiento que se reivindica se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Número de muestras de ensayo con inclusiones extrañas (en una serie de 100 muestras de ensayo)					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1	1
US 22 kHz 60 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
US 66 kHz 5 segundos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1	1
US 66 kHz 20 segundos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
MO 2,45 GHz 60 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1
MO 2,45 GHz 120 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

(continuación)

Número de muestras de ensayo con inclusiones extrañas (en una serie de 100 muestras de ensayo)					
Prototipo	1	1	2	2	3

Los cambios en el índice de color de las muestras de ensayo de la preparación producidas mediante diferentes variantes del procedimiento en el transcurso del almacenamiento en condiciones de "envejecimiento acelerado" se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5.

D ₄₄₅ /D ₆₆₅					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	0,48	0,50	0,51	0,49	0,52
US 22 kHz 60 minutos	0,44	0,43	0,46	0,48	0,48
US 66 kHz 5 segundos	0,38	0,42	0,41	0,43	0,42
US 66 kHz 20 segundos	0,41	0,44	0,45	0,43	0,46
MO 2,45 GHz 60 minutos	0,46	0,48	0,51	0,53	0,49
MO 2,45 GHz 120 minutos	0,45	0,49	0,50	0,52	0,50
Prototipo	0,55	0,60	0,65	0,67	0,70

5 El ensayo de "envejecimiento acelerado" ha demostrado que las preparaciones producidas de acuerdo con la invención presentan mejores características de estabilidad (en concreto, el índice de color y la aparición de inclusiones extrañas) al final del periodo de envejecimiento acelerado, en comparación con el prototipo. Las cifras de acidez permanecieron aproximadamente iguales para las muestras de ensayo producidas mediante el procedimiento que se reivindica y las producidas por el procedimiento del prototipo.

10 **Aplicabilidad industrial**

El procedimiento propuesto permite producir preparaciones que presentan actividades anticancerosas que tienen mejores características de estabilidad en comparación con el procedimiento anterior.

El procedimiento propuesto se puede poner en práctica usando equipamiento convencional y los materiales de partida habituales.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso basado en un compuesto de coordinación de platino (II), de acuerdo con el cual el compuesto de platino dado se usa para tratar una solución acuosa de compuestos húmicos al mismo tiempo que se irradia con ondas, **caracterizado porque** el tratamiento continúa hasta que la fracción de compuestos húmicos con un peso molecular superior a 10.000 Daltons se lleva a un nivel de un 5 % o inferior.
2. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los compuestos de coordinación de platino se seleccionan entre la siguiente variedad: tetracloroplatinato de potasio, cis-diclorodiaminaplatino, tetracloroplatinato de hidrógeno, tetrabromoplatinato de potasio.
- 10 3. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la radiación de ondas se selecciona en el intervalo de frecuencias de ultrasonidos de 18 kHz a 66 kHz, con la densidad de potencia de radiación en el intervalo de 0,5 a 5 W/cm³.
4. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** el tratamiento se realiza a la densidad de potencia de radiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 22 kHz durante 5 a 20 minutos.
- 15 5. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** la radiación de ondas se selecciona en el intervalo de frecuencias de microondas de 0,3 kHz a 30 GHz, con la potencia de radiación en el intervalo de 0,5 a 50 kW.
- 20 6. Un procedimiento para producir un agente anticanceroso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el tratamiento se realiza a la densidad de potencia de radiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 2,45 kHz, manteniendo la temperatura del producto en tratamiento en el intervalo de 60-70 °C durante 30 a 90 minutos.

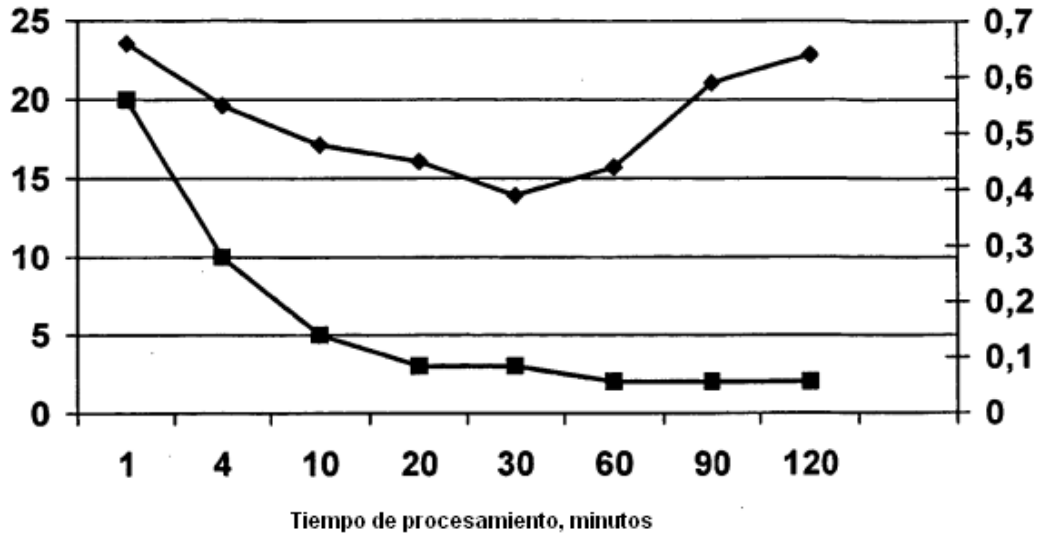


Fig.1

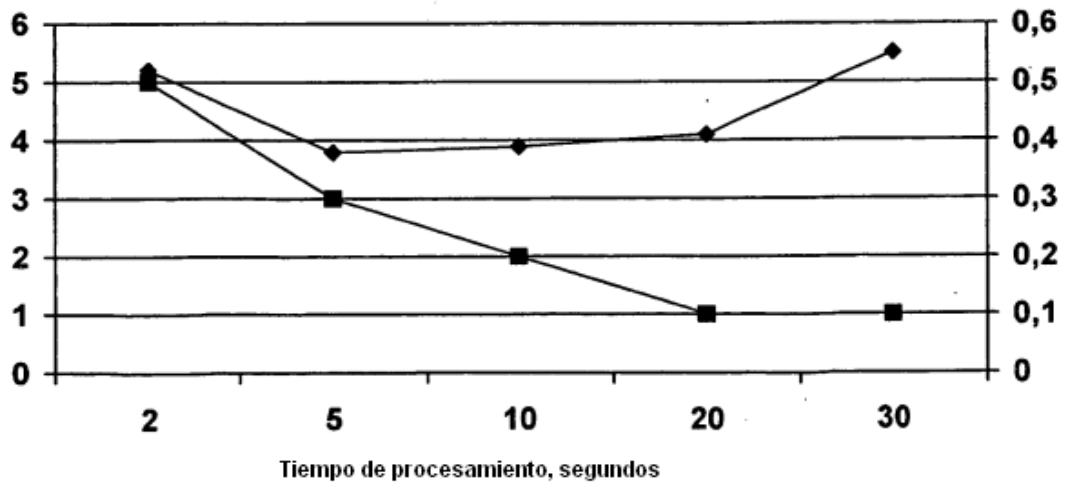


Fig.2