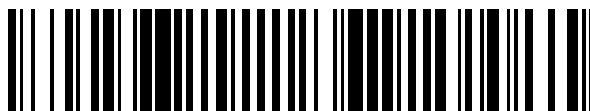


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 618**

51 Int. Cl.:

A61K 33/18 (2006.01)

A61K 33/44 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2008** **E 08852743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013** **EP 2222314**

54 Título: **Usos y medios para obtener relajación bronquial**

30 Prioridad:

23.11.2007 SE 0702587

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2013

73 Titular/es:

PHARMALUNDENSIS AB (100.0%)
Sölvegatan 19
22184 Lund, SE

72 Inventor/es:

SKOGVALL, STAFFAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 402 618 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

Usos y medios para obtener relajación bronquial

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método y un medio para obtener relajación bronquial en las vías respiratorias de un humano animal. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica y a su uso para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma son causas importantes de morbilidad, mortalidad y costes relacionados con la sanidad en todo el mundo. La prevalencia estimada de COPD en muchos países occidentales es superior a un 10% de la población (Mannino y Buist, 2007). En Estados Unidos, COPD fue el motivo principal de 9,8 millones de altas hospitalarias y el motivo secundario de 37,5 millones adicionales de altas hospitalarias entre 1979 y 2001. Se estima que COPD provoca más de 80.000 muertes al año en Estados Unidos. Se ha estimado que el coste nacional total de COPD en Estados Unidos fue de 32.100 millones de dólares en 2003.

15 En la actualidad, aproximadamente 300 millones de personas tienen asma en el mundo. La mayoría se encuentra en los países industrializados, que tienen una prevalencia de asma de ~10% en adultos y casi un 20% en niños. La tasa de admisión en urgencias hospitalarias a comienzos del año 2000 fue de 10/100.000 al año en adultos y 100/100.000 en niños en el Reino Unido (Anderson et al., 2007). El asma provoca 1.200 muertes al año solo en el Reino Unido. La carga financiera de pacientes con asma en diferentes países occidentales es de alrededor de 300.000 millones de dólares al año.

20 La COPD está asociada al humo del tabaco y se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias y una disminución gradual de la función pulmonar. Con frecuencia, los pacientes experimentan tos, producción de esputo y sibilancia, así como ataques repetidos de neumonía, con frecuencia varias veces durante el invierno. Normalmente, la obstrucción de las vías respiratorias es irreversible, lo que significa que persiste a pesar del tratamiento con corticosteroides y agonistas beta 2. A medida que evoluciona la enfermedad con los años, la obstrucción de las vías
25 respiratorias se vuelve más grave, lo que provoca disnea grave durante el ejercicio y el reposo y, con el tiempo, insuficiencia pulmonar. En este momento, normalmente, la exploración de la función pulmonar con espirometría revela una pérdida de capacidad pulmonar de un 50% o más. Con frecuencia, aparecen otros síntomas graves en este momento también, tales como pérdida de peso, depresión y trastornos cardíacos. El riesgo de mortalidad es elevado en estos pacientes. El único tratamiento farmacéutico establecido para estos pacientes consiste en
30 anticolinérgicos, que únicamente aportan efectos menores. Los esteroides y los broncodilatadores tienen efectos beneficiosos mínimos.

El asma se caracteriza por inflamación crónica de las vías respiratorias con obstrucción reversible de estas e hiperreactividad bronquial. Al contrario que con COPD, normalmente el asma se puede tratar con esteroides y broncodilatadores. No obstante, un 10% de los asmáticos tienen síntomas graves a pesar de un tratamiento máximo.
35 También existe un solapamiento entre COPD y asma, que con frecuencia hace que sea difícil de obtener un diagnóstico sólido (Chang & Mosenifar, 2007).

La COPD en caballos (también conocida como exhalaciones, ventoseo, enfisema alveolar y asma equina) está caracterizada por inflamación de las vías respiratorias. Puede estar provocada por heno en forma de partículas o enmohecido, polvo y mohos en el lecho de paja, o pólenes, polvo y otros irritantes en el entorno, pero con frecuencia
40 la causa resulta desconocida. Los caballos muestran síntomas tales como tos, respiración acelerada, respiración fatigosa y secreción nasal amarillenta. Los síntomas varían en cuanto a gravedad desde moderados hasta una gravedad tal que el caballo parece apático, presenta dificultad respiratoria y desarrolla una "línea de exhalación" muscular a lo largo de la cavidad del caballo que procede de una doble exhalación (The Columbia Encyclopedia, 2007). Con frecuencia, COPD en caballos se trata con agonistas β , pero el efecto de relajación bronquial de estos
45 fármacos es pobre (Törneke, K. e Ingvast-Larson, C., 1999).

También ha habido informes sobre enfermedades pulmonares obstructivas, principalmente asma, en otros animales tales como gatos y perros. Igual que en humanos, estos animales desarrollan una obstrucción de las vías respiratorias cuando los bronquios se llenan de mucosidad y se producen espasmos (brococonstricción). Es bastante más común en gatos que en perros, y en particular en las variedades de Siamés e Himalayo (Animal
50 Hospital EE.UU., 2007).

Claramente, existen muchos individuos con COPD y asma que requieren urgentemente mejores tratamientos de la enfermedad.

55 En el documento de Estados Unidos 6.063.363 se describe un método para tratar infecciones del aparato respiratorio superior con sales de potasio, que incluyen bromuro y yoduro de potasio. Se introducen las sales de potasio en los pulmones y/o el área nasal y/o la cavidad oral en forma de disolución líquida, pulverización nasal, etc. No obstante, se dice que el efecto sobre las infecciones del aparato respiratorio superior está provocado por la

saturación de catión de potasio de las células y tejidos implicados en la infección del aparato respiratorio superior. Los aniones de las sales administradas no son de importancia para el tratamiento. Además, el documento de Estados Unidos 6.063.363 describe el tratamiento de la infección y no de la broncoconstricción.

- 5 En el documento de WO 00/36915 se describe un método para tratar una enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias por medio de la administración de un compuesto osmóticamente activo tal como una sal, que incluye bromuro de potasio y yoduro de potasio, azúcar, alcohol de azúcar u osmolito orgánico a la superficie afectada de las vías respiratorias. Se administra el compuesto osmóticamente activo a las vías respiratorias con el fin de aumentar el volumen de líquido en la superficie de las vías respiratorias. No se describe ningún efecto de relajación bronquial.
- 10 En las patentes de Estados Unidos 6.696.041 y 6.171.611 se describe el uso de disoluciones nasales que contienen yodo para el tratamiento de la congestión nasal provocada por el resfriado común, gripe o sinusitis. Las dos disoluciones nasales que contienen yodo descritas pueden también contener varias sales que incluyen yoduro de sodio. El documento de Estados Unidos 6.171.611 describe además una disolución de colutorio que comprende yodo y sales de yodo, que incluyen yoduro de sodio y potasio.
- 15 Las patentes de Estados N.^{os} 5.910.318 y 5.955.101 describen formulaciones farmacéuticas de almidón-yodo para la preparación de cápsulas y comprimidos. Las formulaciones farmacéuticas resultan apropiadas para administración a pacientes que padecen enfermedades con deficiencia de yodo, en particular displasia mamaria, cáncer de mama, endometriosis, síndrome premenstrual, quistes de ovario y enfermedades provocadas por la radiación. En la formulación, el yodo está complejoado con almidón que contiene amilosa, de este modo se forman iones de triyoduro o iones de poliyoduro (I_3^- hasta I_{11}^-). El yodo es liberado en el intestino delgado superior tras la hidrólisis del almidón por parte de la α -amilasa. Debido a que los iones de triyoduro no pueden existir en forma no complejada, se libera I_2 .
- 20

25 La toxicidad del yodo puede constituir una preocupación cuando se administran elevadas cantidades de yodo a humanos. La toxicidad del yodo se manifiesta, entre otros síntomas, por medio de tiroiditis, bocio, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se ha sugerido que algunos individuos pueden tolerar niveles muy elevados de yodo sin efectos secundarios aparentes y que una captación de yodo menor o igual a 1.000 mg/día resulta probablemente segura para la mayoría de la población, pero puede provocar efectos adversos en algunos individuos (Pennington, 1980). La administración de una sal de bromuro, en particular bromuro de sodio, a animales que padecen los efectos de la toxicidad del yodo contribuye a anular los síntomas (Baker et al., 2003). Los humanos toleran bien el bromuro de sodio y se ha determinado que tiene un nivel sin efecto de 4 mg/kg de peso corporal (van Gelderen et al., 1993).

- 30 Se usa carbón vegetal activado en aplicaciones médicas para tratar el envenenamiento y la sobredosis oral de diferentes medicamentos. El carbón vegetal activado presenta un área superficial muy grande; 1 gramo tiene un área superficial de 300-2000 m² (Greenwood et al., 1984).

35 Los carbones vegetales activados impregnados son adsorbentes carbonáceos que tienen sustancias químicas finamente distribuidas sobre su superficie interna. La impregnación optimiza las propiedades existentes del carbón vegetal activado para proporcionar un sinergismo entre las sustancias químicas y el carbón vegetal (Carbo TechAktivkohlen GmbH, Alemania). El carbón vegetal activado y yodado se ha usado durante muchos años para unir metales pesados en gases.

Objetivos de la invención

- 40 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un medio para producir relajación bronquial en un pulmón de un humano o animal afectado por obstrucción de las vías respiratorias.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar relajación bronquial en un humano o animal con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar relajación bronquial en un humano o animal con asma.

- 45 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso con el fin de producir relajación bronquial en un pulmón de un humano o animal afectado por obstrucción de las vías respiratorias.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la producción de relajación bronquial en humanos o animales con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 50 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la producción de relajación bronquial en humanos o animales con asma.

Otros objetivos de la invención resultarán evidentes a partir del siguiente resumen de la invención, las realizaciones preferidas y las reivindicaciones adjuntas.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, se describe el uso de una cantidad farmacológicamente eficaz de yodo elemental, I₂, sobre carbón vegetal activado en la fabricación de un medicamento para producir relajación bronquial en los pulmones de un humano o animal afectado por obstrucción de las vías respiratorias.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el término yodo se refiere a yodo elemental, I₂, y la expresión yodo sobre carbón vegetal activado se refiere a carbón vegetal activado y yodado.

De acuerdo con la presente invención, se describe además el uso de una cantidad farmacológicamente eficaz de yodo elemental, I₂, sobre carbón vegetal activado en la fabricación de un medicamento para producir relajación bronquial en los pulmones de un humano o animal con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y/o asma.

- 10 De acuerdo con la presente invención, se describe además una composición farmacéutica que comprende yodo sobre carbón vegetal activado para el uso anterior.

- 15 Las formas de administración preferidas para la composición farmacéutica de la invención son comprimidos, comprimidos con desintegrantes, cápsulas que se desintegran relativamente rápido en el estómago tales como cápsulas de gelatina y cápsulas de pululano, donde los comprimidos y las cápsulas comprenden yodo sobre carbón vegetal activado y, de manera opcional, comprenden una sal de bromuro y cualquiera de los siguientes componentes: aroma, color, conservantes, excipiente edulcorante.

La concentración preferida de yodo es de 1% a 10% en peso/peso del carbón vegetal activado, en particular de 2% a 8% en peso/peso del carbón vegetal activado, del modo más preferido de 3% a 7% en peso/peso del carbón vegetal activado.

- 20 Las dosis diarias preferidas para un humano de yodo administrado en forma de composición farmacéutica de la invención son de 5 mg a 5.000 mg, en particular de 25 mg a 1.000 mg, del modo más preferido de 50 mg a 250 mg.

Las dosis diarias preferidas de yodo administrado a un animal en forma de composición farmacéutica de la invención son de 0,07 mg/kg a 70 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,35 mg/kg a 15 mg/kg de peso corporal, del modo más preferido de 0,7 mg/kg a 3,5 mg/kg de peso corporal.

- 25 Las dosis preferidas administradas a un humano de carbón vegetal activado son de 0,10 g a 100 g diarios, en particular de 0,50 g a 20 g diarios, del modo más preferido de 1 g a 5 g diarios.

Las dosis diarias preferidas administradas a un animal de carbón vegetal activado son de 1,5 mg/kg a 1.400 mg/kg de peso corporal, en particular de 7 mg/kg a 285 mg/kg de peso corporal, del modo más preferido de 14 mg/kg a 70 mg/kg de peso corporal.

- 30 De acuerdo con un primer aspecto preferido de la invención, se administra carbón vegetal activado y yodado al intestino de un humano o animal que necesita relajación bronquial, en una forma farmacéuticamente aceptable, en particular en forma de un comprimido o cápsula que comprende yodo elemental sobre carbón vegetal activado.

- 35 De acuerdo con un segundo aspecto preferido de la invención, se administra el carbón vegetal activado y yodado al intestino de un humano o animal en forma de un comprimido, en el que el comprimido comprende un desintegrante para la liberación rápida de los contenidos del comprimido en el estómago.

De acuerdo con un tercer aspecto preferido de la invención, se administra el carbón vegetal activado y yodado al intestino de un humano o animal en forma de una cápsula, en la que la cubierta de la cápsula comprende gelatina o pululano para la liberación rápida de los contenidos de la cápsula.

- 40 De acuerdo con un cuarto aspecto preferido de la invención, se coadministra una sal de bromuro a un humano o animal que necesita relajación bronquial con el carbón vegetal activado y yodado para minimizar el riesgo de toxicidad del yodo.

Las sales de bromuro preferidas son bromuro de calcio, sodio, potasio, magnesio, litio y amonio.

La concentración preferida de la sal de bromuro coadministrada es de 0,5% a 5% en peso/peso del carbón vegetal activado y yodado.

- 45 A continuación, se describe la invención con más detalle haciendo referencia a realizaciones preferidas pero no limitantes.

Descripción de realizaciones preferidas de la invención

EJEMPLO 1: Administración de yodo sobre carbón vegetal activado

- 50 Un hombre de raza caucásica, nacido en 1935, había fumado cigarrillos diariamente durante muchos años, pero dejó de hacerlo hace 10 años. La decisión de dejar de fumar vino provocada por problemas cada vez mayores en las

vías respiratorias, con episodios repetidos de neumonía y obstrucción de las vías respiratorias. Normalmente, estos síntomas fueron tratados con antibióticos, esteroides y broncodilatadores. La diagnosis de COPD fue efectuada por primera vez en junio de 2000.

5 Tras ello, los síntomas de las vías respiratorias aumentaron de forma considerable, con episodios de duración mensual de tos y disnea inducida por el ejercicio. La evaluación espirométrica realizada algunos años después mostró un volumen expiratorio forzado en el primer segundo, VEF₁, de 1,44 l, lo que corresponde a un 49,7% de su valor de referencia, y un flujo expiratorio máximo, FEM, de 282 l/min, lo que corresponde a un 60,1% de su valor de referencia.

10 Durante los meses siguientes, la situación continuó empeorando con pérdida de apetito, pérdida de peso y disnea grave durante el reposo, a pesar del tratamiento máximo con anticolinérgicos, esteroides y broncodilatadores. En este momento, el paciente se encontraba gravemente enfermo y se cuestionó cuánto tiempo sería capaz de sobrevivir.

15 La gravedad de su enfermedad llevó al paciente a contemplar tratamientos alternativos. Tras la ingestión de carbón vegetal activado y yodado, en forma de bastoncillos (1x1x5 mm) de carbón vegetal activado que comprendían aproximadamente 5% de yodo en peso, I₂, (Sigma-Aldrich, Inc.), el paciente experimentó un alivio inmediato de la obstrucción de las vías respiratorias y de la disnea. Una ingesta de 1-2 g durante unos días de carbón vegetal activado y yodado dos veces al día (equivalente a 50-100 mg de yodo dos veces al día), suspendido en yogur, produjo un aumento dramático de la función pulmonar y la resistencia, y eliminó por completo la disnea. También se redujo de forma considerable la producción de esputo. Una nueva evaluación espirométrica unos meses después 20 confirmó las mejoras subjetivas (VEF₁ = 2,79 l, que corresponde a un 97,1% de su valor de referencia y FEM = 427 l/min, que corresponde a un 92,5% de su valor de referencia).

25 El paciente continuó con la ingesta regular de la combinación durante más de un año y todavía experimenta el beneficio completo derivado de esta. La interrupción temporal de la ingesta durante varios días condujo a la reaparición de muchos de los síntomas. No obstante, estos desaparecieron de forma rápida tras la reanudación de la ingesta de carbón vegetal activado y yodado. Actualmente, el paciente lleva una vida normal, es capaz de practicar la jardinería, ciclismo e incluso jugar un partido de badminton de manera ocasional.

Para evaluar el efecto de relajación bronquial del carbón vegetal activado sin adición de yodo, el mismo paciente tomó 5 g de carbón vegetal activado sin yodo (Medikol, Selenia Fournier) durante varios días. Sin embargo, no se observó efecto de relajación bronquial alguno, sino que su estado empeoró.

30 Para aclarar si el propio yodo tiene propiedades de relajación bronquial, el mismo paciente tomó durante varios días 50 mg de yodo elemental (Sigma-Aldrich, Inc.) en una cápsula de gelatina. Sin embargo, no se observó ningún efecto diferente de relajación bronquial.

EJEMPLO 2: *Comprimidos que comprenden yodo sobre carbón vegetal activado*

35 Se sometieron a compresión comprimidos que comprendían yodo sobre carbón vegetal activado, en una máquina convencional de formación de comprimidos a partir de 500 mg de carbón vegetal activado y yodado (Sigma-Aldrich, Inc.) mezclados con 122 mg de lactosa monohidratada, 6 mg de estearato de magnesio y 122 mg de metilcelulosa de sodio para formar un comprimido de 750 mg que comprendía aproximadamente 25 mg de yodo. De manera opcional, se puede añadir bromuro de sodio (0,5-5 % en peso/peso) a la mezcla de formación de comprimidos.

40 EJEMPLO 3. *Comprimidos que comprenden yodo sobre carbono activado - para una liberación rápida en el estómago*

Se sometieron a compresión comprimidos que comprendían yodo sobre carbón vegetal activado para una liberación rápida del contenido del comprimido en el estómago, en una máquina convencional de formación de comprimidos a partir de 500 mg de carbón vegetal activado y yodado (Sigma-Aldrich, Inc.), mezclados con 108 mg de lactosa monohidratada, 6 mg de estearato de magnesio, 16 mg de croscarmelosa de sodio y 120 mg de metilcelulosa de 45 sodio para formar un comprimido de 750 mg que comprendía aproximadamente 25 mg de yodo. De manera opcional, se puede añadir bromuro de sodio (0,5-5% en peso/peso) a la mezcla de formación de comprimidos.

EJEMPLO 4. *Cápsulas que comprenden yodo sobre carbón vegetal activado y bromuro de sodio*

Se fabricaron cápsulas que comprendían yodo sobre carbón vegetal activado y bromuro de sodio mezclando 350 mg de carbón vegetal activado y yodado (Sigma-Aldrich, Inc.) con 5 mg de bromuro de sodio. Se rellenaron cápsulas de 50 gelatina con la mezcla en una máquina convencional de llenado de cápsulas para formar cápsulas que contenían aproximadamente 17 mg de yodo.

EJEMPLO 5. *Cápsulas que comprenden yodo sobre carbón vegetal activado y bromuro de sodio - para liberación rápida en el estómago*

Se fabricaron cápsulas que comprendían yodo sobre carbón vegetal activado y bromuro de sodio mezclando 350 mg de carbón vegetal activado y yodado (Sigma-Aldrich, Inc.) con 5 mg de bromuro de sodio. Se rellenaron cápsulas de pululano con la mezcla en una máquina convencional de llenado de cápsulas para formar cápsulas que contenían aproximadamente 17 mg de yodo.

5 EJEMPLO 6. *Absorción por medio de carbón activado de Hg disuelto en agua.*

10 Se preparó una disolución de Hg metálico en agua colocando una microgota de mercurio en un vaso de precipitados de 250 ml, añadiendo 150 ml de agua destilada y agitando durante 1 h a 40 °C. Se decantaron 100 ml de la fase acuosa en otro vaso de precipitados de 250 ml y se extrajo una muestra de 30 ml. Se añadió carbón vegetal activado y yodado (0,7 g) a la fase acuosa y se agitó la suspensión a 40 °C; se tomaron muestras (de 30 ml cada una) cada 30 min y 60 min. Se filtraron las muestras en tubos de vidrio provistos de tapones de polipropileno, se añadió ácido nítrico al 2% (0,6 ml) a cada muestra y se enviaron las muestras para el análisis. Hg^{2+} , mg/ml: 0,075 antes de la adición de yodo sobre carbón vegetal; 0,0055 después de 30 min; < 0,0001 después de 60 min. De este modo, 1 h de exposición a 1 g de carbón vegetal activado y yodado/100 ml de agua retiró un 99,9% de Hg (0) de la disolución.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso para producir relajación bronquial en el pulmón de un humano o animal afectado por obstrucción de las vías respiratorias, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de yodo elemental sobre carbón vegetal activado (carbón vegetal activado y yodado).
2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, donde la obstrucción de las vías respiratorias está provocada por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, donde la obstrucción de las vías respiratorias está provocada por asma.
4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, que comprende una sal de bromuro para su coadministración con yodo elemental sobre carbón vegetal activado.
5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que la sal de bromuro es bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de magnesio, bromuro de litio, bromuro de amonio o bromuro de calcio.
6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que la sal de bromuro es una cantidad de 0,5 a 5% en peso/peso del yodo elemental sobre carbón vegetal activado.
7. El uso de yodo elemental sobre carbón vegetal activado (carbón vegetal activado y yodado) para la fabricación de un medicamento para producir relajación bronquial en las vías respiratorias de un humano o animal afectadas por obstrucción.
8. El uso de yodo elemental sobre carbón vegetal activado (carbón vegetal activado y yodado) para la fabricación de un medicamento para producir relajación bronquial en un humano o animal con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
9. El uso de yodo elemental sobre carbón vegetal activado (carbón vegetal activado y yodado) para la fabricación de un medicamento para producir relajación bronquial en un humano o animal con asma.
10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el medicamento comprende una sal de bromuro.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que la sal de bromuro es bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de magnesio, bromuro de litio, bromuro de amonio o bromuro de calcio.
12. El uso de cualquier de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la sal de bromuro está en una cantidad de 0,5 a 5% en peso/peso del yodo elemental sobre carbón vegetal activado.