



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0907797-9 B1



(22) Data do Depósito: 19/02/2009

(45) Data de Concessão: 03/12/2019

(54) Título: USO DE 3,3'-DIINDOLILMETANO, LATICÍNIOS, DOCES E/OU CONFEITOS PARA A PREVENÇÃO, TRATAMENTO E/OU RETARDO DA PERDA AUDITIVA RELACIONADA AO ENVELHECIMENTO

(51) Int.Cl.: A61K 31/404; A23L 2/52; A23L 33/105; A61P 27/16.

(52) CPC: A61K 31/404; A23L 2/52; A23L 33/105.

(30) Prioridade Unionista: 19/02/2008 EP 08003002.6.

(73) Titular(es): DSM IP ASSETS B.V..

(72) Inventor(es): HUBERT HUG; DANIEL RAEDERSTORFF; BERND MUSSELR; YING WANG-SCHMIDT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009051959 de 19/02/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/103755 de 27/08/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/08/2010

(57) Resumo: USO DE 3,3'-DIINDOLILMETANO, LATICÍNIOS, DOCES E/OU CONFEITOS PARA A PREVENÇÃO, TRATAMENTO E/OU RETARDO DA PERDA AUDITIVA RELACIONADA AO ENVELHECIMENTO Trata-se do uso de DIM e/ou seus derivados para a prevenção, tratamento e/ou retardo da perda auditiva relacionada ao envelhecimento em mamíferos.

**USO DE 3,3'-DIINDOLILMETANO, LATICÍNIOS, DOCES E/OU
CONFEITOS PARA A PREVENÇÃO, TRATAMENTO E/OU RETARDO DA
PERDA AUDITIVA RELACIONADA AO ENVELHECIMENTO**

A presente invenção refere-se a um novo uso de 3,3'-
5 diindolilmetano (CAS 1968-05-4) e/ou seus derivados; em particular, se refere ao uso de 3,3'-diindolilmetano e/ou seus derivados na forma de uma composição farmacêutica e/ou nutricional para evitar e tratar a perda auditiva relacionada ao envelhecimento, também chamada de
10 presbiacusia.

O 3,3'-diindolilmetano (DIM) consiste em um derivado de indol de vegetal conhecido que pode ser encontrado em vegetais crucíferos que incluem repolho, brócolis, couve-de-bruxelas e couve flor. O DIM é formado a partir de uma
15 reação de condensação de duas moléculas de seu precursor, indol-3-carbinol (I3C).

O DIM demonstrou ter várias propriedades benéficas, tais como, atividades protetoras do cérebro e coração, prevenção de câncer e benefícios para a mulher na
20 perimenopausa na síndrome pré-menstrual (PMS), endometriose e displasia cervical. A mulher sobre a reposição de estrogênio (HRT) também se beneficia da suplementação de DIM, assim como, os homens com condições relacionadas ao estrogênio, que incluem hipertrofia de próstata. O I3C e
25 DIM também têm demonstrado ter múltiplos efeitos anticâncer tanto em modelos in-vivo como in-vitro.

Aproximadamente um terço da população americana na faixa etária de 65 a 75 sofre de perda auditiva e 50 % das pessoas acima de 75 têm algum grau de perda auditiva,
30 conforme indicado pelo Instituto Nacional de surdez e

outros distúrbios de comunicação (NIDCD - National Institute of Deafness and Other Communication Disorders).

O ouvido é composto de três partes: o ouvido externo (pavilhão auricular ou aurícula), o ouvido médio, o qual
5 inclui o tímpano (membrana timpânica), e o ouvido interno (cóclea). O som entra no ouvido externo e atinge o tímpano, fazendo com que o mesmo vibre. As vibrações do tímpano são amplificadas através da câmara do ouvido médio ao longo de
10 três ossos minúsculos interconectados, martelo, bigorna e estribo, os quais passam sobre as vibrações de ondas de som para a cóclea.

A perda auditiva relacionada ao envelhecimento, ou presbiacusia, que afeta muitas espécies, é caracterizada por um declínio progressivo da função auditiva relacionado
15 ao envelhecimento e é um processo irreversível. Uma perda auditiva (também deficiência auditiva) existe quando um indivíduo não é sensível aos sons normalmente ouvidos por sua espécie.

Ainda não se compreende perfeitamente por qual motivo
20 a perda auditiva ocorre e demonstrou-se que muitos fatores consistem no fator de risco. A perda auditiva começa principalmente a partir da degeneração de células capilares ou células do glânglio espiral (SG) na cóclea. Quando os minúsculos pêlos no interior da cóclea são danificados ou
25 morrem, o qual muitas vezes acontece à medida que as pessoas envelhecem, ocorre a perda auditiva. As mudanças estruturais no ouvido interno, tais como a degeneração de células sensitivas, neurônios auditivos e células da stria vascularis, também contribuem para a perda auditiva. Em
30 humanos, a degeneração coclear pode ser atribuída aos

efeitos acumulados de inúmeros insultos que incluem a exposição ao trauma acústico e fármacos ototóxicos. No entanto, a perda auditiva consiste em um fenômeno comum em mamíferos, independente da exposição a toxinas e ruídos.

5 Além disso, os fatores hereditários, disfunção do suprimento sanguíneo devido à doença cardíaca, alta pressão sanguínea, diabetes ou outros problemas circulatórios são todos fatores de risco que conduzem à perda auditiva.

As espécies reativas de oxigênio (ROS) consistem em
10 uma das causas da degeneração celular relacionada ao envelhecimento em todo o organismo. Os radicais livres ou ROS, um produto da respiração celular existe, normalmente, em três formas: o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH). Estas
15 espécies são muito instáveis, reagindo com e, danificando, assim, as proteínas, lipídios e DNA. As enzimas celulares endógenas, tais como catalase, superóxido dismutase de manganês e cobre/zinco (SOD1 e SOD2, respectivamente) e peroxidase convertem ROS para moléculas não-reativas
20 neutras. Consequentemente, estas substâncias são contribuintes importantes para a sobrevivência e estabilidade celular. A importância destes antioxidantes endógenos na sobrevivência de célula coclear foi demonstrada em camundongos transgênicos em SOD1, nos quais
25 se observou a perda auditiva precoce e degeneração de neurônios auditivos e células capilares (McFadden et al., 1999a, McFadden et al., 1999b, McFadden et al., 2001 e Keithley et al., 2005). A stria vascularis é muito menos afetada, então, parece que cada tecido oxidativo pode
30 utilizar mecanismos oxidantes diferentes para limpar ROS.

Embora a ausência de SOD1 resulte em grande quantidade de degeneração, uma vez e meia de SOD1 foi suficiente para manter a audição e a morfologia coclear (Keithley et al., 2005). O DNA mitocondrial (mtDNA), localizado próximo ao local de fosforilação oxidativa na membrana interna da mitocôndria, é especialmente vulnerável (Miquel et al., 1980, Barja, 2004 e Sastre et al., 2003).

Consequentemente, foi proposto o uso de antioxidantes como suplemento para a prevenção de perda auditiva relacionada ao envelhecimento.

Apesar de muitos indivíduos com problemas auditivos utilizarem determinados dispositivos auxiliares no seu dia a dia, tais como, aparelhos auditivos, os quais amplificam o som entrante. Os aparelhos auditivos podem aliviar alguns dos problemas causados pela deficiência auditiva, mas são muitas vezes insuficientes. Em adição aos aparelhos auditivos, existem implantes cocleares com aumento de complexidade e efetividade. Estes são úteis no tratamento brando ao profundo de deficiência auditiva.

Atualmente, não há intervenções médicas ou dietéticas que comprovem a eficácia sobre o tratamento ou prevenção da perda auditiva.

O magnésio foi usado para proteger os ouvidos contra perda auditiva induzida por ruídos. Não está claro como o magnésio poderia proteger a audição e estudos em animais sugerem que a deficiência de magnésio pode aumentar a tensão sobre as células envolvidas na audição e torná-las, assim, mais suscetíveis aos danos causados por ruídos intensos. No entanto, a deficiência de magnésio humano é rara, então, é possível que o magnésio suplementar aja de

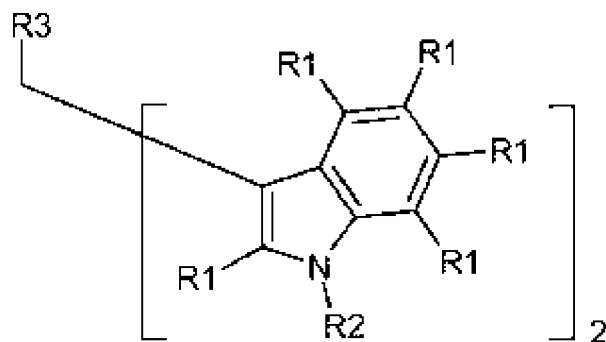
alguma forma totalmente diferente.

O extrato de ginkgo foi usado para tratar perda auditiva súbita, ou a chamada perda auditiva súbita idiopática unilateral. O extrato de Ginkgo, o qual se
5 mostrou aperfeiçoar a circulação, tem sido testado como tratamento para a perda auditiva súbita. Em um estudo duplo cego, o ginkgo foi comparado com a pentoxifilina, um fármaco de melhoria da circulação usado na Alemanha para o tratamento de perda auditiva súbita, e os resultados
10 indicam que o ginkgo foi ao menos tão eficaz quanto a medicação. A suplementação antioxidante dói sugerida como medidas promissoras para a prevenção de perda auditiva e os antioxidantes comumente usados consiste em bioflavonóides cítricos, coenzima Q10, ácido lipóico, luteína, licopeno,
15 proantocianidinas oligoméricas (OPCs), vitamina C e vitamina E. No entanto, há uma falta de evidência científica sobre o efeito de antioxidantes na prevenção de perda auditiva.

Portanto, consistiu em um objetivo da seguinte
20 invenção fornecer uma composição para a prevenção ou retardo da perda auditiva relacionada ao envelhecimento.

Descobriu-se surpreendentemente que o objetivo da presente invenção é alcançado por meio de uma composição para a prevenção, tratamento e/ou retardo da perda auditiva
25 relacionada ao envelhecimento em mamíferos, caracterizado pelo fato de que a composição contém 3,3'-diindolilmetano.

Os termos "3,3'-diindolilmetano" e "DIM", para uso na presente invenção, também incluem os derivados de 3,3'-diindolilmetano de acordo com a seguinte estrutura química:



em que os resíduos R1, R2 e R3 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

- 5 - R1: H, OCH₃, CH₃ com a condição de que ao menos 3 dos 5 resíduos R1 sejam H;
- R2: CH₃-(CH₂)_n-CH₃, em que n = 0 a 16;
- R3: H, CH₃-(CH₂)_n-R4, em que n = 0 a 16 e R4 = H ou COOH;

10 De acordo com a presente invenção, 3,3'-diindolilmetano pode ser de origem sintética ou o mesmo pode ser isolado a partir de extratos vegetais, tais como, extratos de vegetais crucíferos (que incluem suas sementes e/ou rebentos). Também pode ser vantajoso utilizar extratos

15 que contêm 3,3'-diindolilmetano, por exemplo, extratos obteníveis a partir de vegetais crucíferos. Com base no procedimento de extração particular, a quantidade de compostos fenólicos em um extrato vegetal pode ser facilmente ajustada por um versado na técnica. Prefere-se

20 que a quantidade de 3,3'-diindolilmetano em um extrato vegetal, de acordo com a presente invenção, seja na faixa a partir de 20 a 80 %, em peso, com mais preferência, a partir de 30 a 50 %, em peso, cada um com base no peso

total do extrato.

Prefere-se que a composição, de acordo com a invenção, consiste em um suplemento dietético, um aditivo nutritivo ou alimentar, uma alimentação ou alimento funcional, uma
5 pré-mistura de alimentação ou alimento e/ou uma bebida. Embora que para o propósito da presente invenção os mamíferos sejam, de preferência, humanos, a invenção não se limita aos humanos, mas inclui outros mamíferos, tais como, dromedários, camelos, elefantes cavalos, e animais de
10 estimação, tais como, cães, gatos e/ou pequenos animais.

Para os propósitos da invenção, 3,3'-diindolilmetano (DIM) pode ser administrado a, por exemplo, um adulto humano (que pesa cerca de 70 kg), em uma quantidade de até cerca de 10 a 1000 mg/dia, em uma ou várias porções ou
15 unidades de dosagem. Em uma modalidade particular da invenção, a dosagem para um adulto humano (que pesa cerca de 70 kg) é até cerca de 500 mg/dia, especialmente, a partir de 30 a 300 mg/dia. Se administrado em um alimento ou bebida, a quantidade de DIM contida no mesmo é
20 adequadamente de não menos que cerca de 100 mg por porção. Se o DIM for administrado como uma formulação farmacêutica, tal formulação pode conter até cerca de 500 mg por unidade de dosagem sólida, por exemplo, por cápsula.

O termo "porção", para uso na presente invenção,
25 denota uma quantidade de alimento e/ou bebida normalmente ingerida por um adulto humano com uma refeição, em um momento, e pode se situar na faixa, por exemplo, a partir de cerca de 100 g a cerca de 500 g de alimento e/ou bebida.

A composição, de acordo com a presente invenção, pode
30 ser, de preferência, uma composição nutracêutica. O termo

"nutracêtica", para uso na presente invenção, denota utilidade tanto no campo farmacêutico como nutricional de aplicação. Deste modo, as "composições nutracêticas", de acordo com a presente invenção, podem servir como
5 suplementos para alimento, alimentação e bebidas, suplementos dietéticos e como formulações farmacêuticas, as quais podem ser sólidas - tais como cápsulas - ou líquidas - tais como soluções ou suspensões. É evidente a partir dos argumentos anteriormente mencionados que o termo
10 "composição nutracêtica" também compreende alimento, alimentação e bebidas que contêm DIM.

Um suplemento mineral e multivitamínico pode ser adicionado às composições de acordo com a presente invenção, por exemplo, para manter uma boa nutrição
15 balanceada ou para obter uma quantidade adequada de um nutriente essencial perdido em algumas dietas. O suplemento mineral e multivitamínico também pode ser útil para a prevenção de doença e proteção contra deficiências e perdas nutricionais devido aos padrões de estilo de vida e padrões
20 dietéticos inadequados comuns.

A composição, de acordo com a presente invenção, pode consistir, de preferência, em uma composição de alimento ou bebida. As bebidas podem ser, por exemplo, bebidas funcionais, bebidas energéticas ou outros refrigerantes, ou
25 qualquer outra preparação de bebida adequada, por exemplo, bebidas à base de iogurte, bebidas quentes ou sopas.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a bebida consiste em uma "bebida instantânea", isto é, uma bebida que é produzida - normalmente, pelo próprio
30 consumidor - mediante a agitação de um pó com um líquido,

usualmente, leite ou água.

O termo "bebida funcional" se refere a uma bebida que é consumida antes, durante e/ou após exercício físico, principalmente para hidratar, assim como para (re-) armazenar eletrólitos, açúcar e outros nutrientes. As bebidas funcionais são usualmente isotônicas, o que significa que contêm as mesmas proporções de nutrientes que os encontrados no corpo humano.

As bebidas energéticas consistem em bebidas que contêm estimulantes (legais), vitaminas (especialmente, vitaminas B) e/ou minerais com a intenção de proporcionar ao usuário uma manifestação repentina de energia. Os ingredientes comuns incluem cafeína, guaraná (cafeína a partir da planta de guaraná) e/ou taurina, diversas formas de ginseng, maltodextrina, inositol, carnitina, creatina, glucuronolactona, coenzima Q10 e/ou ginkgo biloba. Alguns podem conter altos níveis de açúcar, ou glicose, enquanto que outros são adoçados de maneira completa ou parcial com um álcool de açúcar e/ou um adoçante artificial semelhante a Ca-ciclamato ou aspartame. Muitas tais bebidas são aromatizadas e/ou coloridas.

Um refrigerante consiste em uma bebida que não contém álcool. Em geral, o termo é usado somente para bebidas frias. O chocolate quente, chá e café não são considerados refrigerantes. O termo inclui bebidas carbonatadas e não-carbonatadas, por exemplo, água mineral ou as chamadas "bebidas quase-água", isto é, bebidas à base de água que têm um benefício adicional, por exemplo, um sabor especial e/ou ingredientes adicionais (funcionais). Um simples exemplo para uma "bebida quase-água" consiste em uma

mistura de água com uma quantidade muito pequena de suco.

Se a composição for preparada na forma de um dentre os seguintes artigos alimentícios, é vantajoso, de acordo com a presente invenção, se a quantidade de DIM na composição
5 for selecionada a partir das faixas dadas na seguinte tabela:

Categoria alimentar	Tamanho de porção típico	Quantidade preferida de DIM na bebida ou alimento (a faixa mais preferida entre parênteses)
Bebidas (produto final) (por exemplo, refrigerantes, sucos (fruta e/ou vegetais), chás, sopas)	200 mL, de preferência, 3 porções ao dia	50 a 1000 mg/L (150 a 750) 10 a 200 mg/porção (30 a 150) 30 a 600 mg/porção (90 a 450)
Laticínios (por exemplo, milk shakes (batidos de leite), iogurte, bebidas à base de iogurte, sorvetes)	150 g	50 a 100 mg/kg (165 a 660) 8 a 150 mg/porção (25 a 100)
Doces e confeitos (por exemplo, chocolates, bombons, balas, gelatinas, biscoitos)	1 a 3 pedaços de 5 g cada por dia	2000 a 40.000 mg/kg (6000 a 30.000) 10 a 200 mg/pedacço (30 a 150) 10 a 600 mg/dia (30 a 450)

Outros itens alimentícios (por exemplo, cereais matinais, barras de cereais, petiscos, molhos de massa)	25g	400 a 8000 mg/kg (1200 a 6000) 10 a 200 mg/porção (30 a 150)
--	-----	---

Se a composição for preparada na forma de uma cápsula, é vantajoso, de acordo com a presente invenção, se a quantidade de DIM for selecionada a partir das faixas dadas na seguinte tabela:

Categoria	dosagem típica	Quantidade preferida de DIM por cápsula (mais preferida entre parênteses)
Cápsulas	1 a 2 x por dia	20 a 600 mg/cápsula (40 a 450)

5 A invenção é adicionalmente ilustrada pela Figura 1:

A Figura 1 mostra o efeito dos compostos testados sobre a perda auditiva relacionada ao envelhecimento (presbiacusia) em camundongos D257A, um modelo de camundongo com envelhecimento acelerado, os quais exibem
10 função auditiva significativamente reduzida.

O limiar de resposta evocada auditiva do tronco encefálico (limiar de audição) em decibéis (dB) 8 kHz é mostrado no eixo geométrico y. Os círculos pretos representam os camundongos D257A machos e círculos cinzas
15 as fêmeas. ∞ significa que nenhuma resposta foi obtida.

Os valores são mostrados para:

I: Controle de placebo;

II: DIM;

III: EGCG;

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos.

Exemplos:

5 A eficácia de DIM foi demonstrada conforme mostrado pelos testes apresentados abaixo. O sistema de teste foi camundongos D257A-/- (D257A) que expressam uma versão deficiente de revisão do DNA polimerase γ mitocondrial (POLG). Estes camundongos exibiram características de
10 envelhecimento acelerado que incluem perda auditiva relacionada ao envelhecimento (presbiacusia). A perda auditiva pode ser monitorada por uma elevação na resposta evocada auditiva do tronco encefálico (Kujoth et al., Science 309, 481 a 484, 2005).

15 **Exemplo I**

Alimentação do composto

Os camundongos D257A (-/+) heterozigotos foram procriados para gerar os camundongos D257A (-/-) homozigotos, denominados D257A mais adiante nesse
20 documento. Os animais foram identificados com numeração específica e cortes na orelha. Os camundongos D257A foram colocados em diversos regimes alimentares após a genotipagem à base de PCR e desmame a 3 semanas de idade. Os camundongos receberam uma dieta com base na dieta
25 purificada de manutenção AIN-93M (TestDiet, Richmond, USA), com nenhuma suplementação (grupo de controle) ou suplementação com DIM (40 mg/kg, BioResponse LLC Boulder, CO), (-)-galato de epigallocatequina ou (EGCG) (300 mg/kg, DSM Nutritional Products, Suíça).

30 Avaliação da função auditiva

A função auditiva foi testada em camundongos D257A com 9 meses de idade que receberam os diversos compostos. As respostas auditivas do tronco encefálico (ABRs) foram medidas com um estímulo acústico do tipo "tone-burst" (8, 16 e 32 kHz) com o uso de um sistema de gravação ABR (Intelligent Hearing System, Miami FL). Os animais foram anestesiados com uma mistura de cloridrato de xilazina (10 mg/kg, i.m.) e cloridrato de cetamina (40 mg/kg, i.m.), e eletrodos de agulha foram colocados de maneira subcutânea no vértice (eletrodo ativo), embaixo do pavilhão auricular do ouvido medido (eletrodo de referência) e embaixo do ouvido oposto (terra). A duração do estímulo, taxa de apresentação e tempo de queda/elevação foram de 3 ms, 19,3/s e 1 ms, respectivamente. Calculou-se a média das respostas de 1024 varreduras em cada nível de intensidade (etapas de 5 dB) para acessar o limiar de audição. O limiar de audição foi definido conforme o nível de intensidade menor, no qual uma forma de onda reprodutível clara era visível no sinal. As médias de limiares de ABR foram comparadas em 8, 16 e 32 kHz.

Resultados

A perda de função auditiva relacionada ao envelhecimento e a degeneração coclear em camundongos D257A na idade de 9 meses foram descritas (Kujoth et al., Science. 15 de julho de 2005;309(5733):481-4). Com base nestes dados, foi testado se o DIM ou (-)-galato de epigallocatequina (EGCG) poderia auxiliar a evitar a presbiacusia.

Na frequência de 8 kHz, nenhum camundongo surdo estava presente dentre os 8 camundongos tratados com DIM. No grupo

de controle, 3 dos 8 camundongos ficaram surdos. No grupo tratado com DIM, o limiar de audição foi de aproximadamente 10 dB. No grupo de controle, foi de aproximadamente 40 dB. A quantidade de camundongos surdos foi até maior nos camundongos tratados com EGCG (vide Figura 1). Em 32 kHz, a porcentagem de camundongos surdos também foi significativamente menor no grupo de DIM comparado ao grupo de controle e os outros compostos testados.

A suplementação de DIM precocemente mostrou um efeito protetor sobre a perda auditiva relacionada ao envelhecimento. Uma vez que nenhum outro antioxidante mostrou um efeito similar, pressupôs-se que o DIM é único na perspectiva em que o mesmo fornece proteção adicional em comparação à anti-oxidação e poderia ser usado na composição farmacêutica ou nutracêutica para o tratamento ou prevenção da perda auditiva relacionada ao envelhecimento.

As composições farmacêuticas podem ser preparadas por meio dos procedimentos de formulação convencionais.

Exemplo 1

Cápsula de gelatina mole

As cápsulas de gelatina mole são preparadas por meio de procedimento convencionais, que contêm como ingrediente ativo 100 a 200 mg de DIM por cápsula.

Exemplo 2

Cápsula de gelatina dura

As cápsulas de gelatina dura são preparadas por meio de procedimentos convencionais, que contêm como ingrediente ativo 100 a 200 mg de DIM por cápsula.

Exemplo 3

Os itens alimentícios podem ser preparados por meio de

procedimento convencionais, que contêm DIM em uma quantidade de 30 mg a 300 mg por porção. Os exemplos de tais itens alimentícios consistem em refrigerantes, pão, biscoitos, iogurte, sorvete e doces.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 3,3'-diindolilmetano **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de uma composição para a prevenção, tratamento e/ou retardo da perda auditiva relacionada ao envelhecimento em um mamífero.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição consiste em uma composição farmacêutica.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição consiste em uma composição nutracêutica.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição consiste em um alimento, bebida ou suplemento para alimento ou bebida.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição consiste em alimento para animais de estimação.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o 3,3'-diindolilmetano é de origem sintética.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o 3,3'-diindolilmetano é isolado a partir de extratos vegetais.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade de 3,3'-diindolilmetano presente na composição é adequada para fornecer uma dosagem de 10 a 1000 mg por dia, para um adulto em uma ou várias porções ou unidades de dosagem.

9. Laticínios para a prevenção, tratamento e/ou

retardo da perda auditiva relacionada ao envelhecimento, **CARACTERIZADOS** pelo fato de que contêm 3,3'-diindolilmetano.

10. Doces e/ou confeitos para a prevenção,
5 tratamento e/ou retardo da perda auditiva relacionada ao envelhecimento, **CARACTERIZADOS** pelo fato de que contêm 3,3'-diindolilmetano.

FIGURA 1

