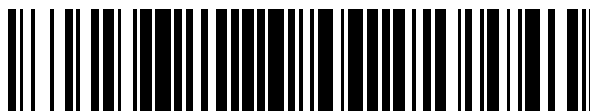


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 815**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09713416 .7**  
96 Fecha de presentación: **19.02.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2242491**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Nuevo uso de 3,3'-diindolilmetano**

30 Prioridad:  
**19.02.2008 EP 08003002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2012**

73 Titular/es:  
**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)**  
**Het Overloon 1**  
**6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:  
**HUG, HUBERT;**  
**RAEDERSTORFF, DANIEL;**  
**MUSSELR, BERND y**  
**WANG-SCHMIDT, YING**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 390 815 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

Nuevo uso de 3,3'-diindolilmetano

La presente descripción se refiere a un nuevo uso de 3,3'-diindolilmetano (CAS1968-05-4) y/o sus derivados; en particular, esta invención se refiere a 3,3'-diindolilmetano y/o sus derivados en forma de una composición farmacéutica y/o nutricional para uso en la prevención y tratamiento de pérdida de audición relacionada con la edad, también denominada presbicusia.

El 3,3'-diindolilmetano (DIM) es un derivado indólico vegetal conocido que se puede encontrar en plantas crucíferas, incluyendo repollo, brócoli, coles de Bruselas, y coliflor. DIM se forma a partir de una reacción de condensación de dos moléculas de su precursor, el indol-3-carbinol (I3C).

Se ha demostrado que DIM tiene varias propiedades beneficiosas tales como actividades cardio y cerebroprotectoras, prevención del cáncer, y beneficios para mujeres perimenopáusicas en síndrome premenstrual (PMS), endometriosis, y displasia del cuello uterino. Las mujeres con sustitución de estrógenos (HRT) también se benefician de la suplementación con DIM, así como los hombres con afecciones relacionadas con estrógenos, incluyendo hipertrofia de la próstata. También se ha demostrado que I3C y DIM tienen múltiples efectos contra el cáncer, tanto en modelos in vivo como in vitro.

Aproximadamente un tercio de la población norteamericana en la edad de 65 a 75 años sufre pérdida de audición, y el 50% de las personas por encima de 75 años tienen cierto grado de pérdida de audición, como se indica por el National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD).

El oído está formado por tres partes: el oído externo (pabellón de la oreja o aurícula), el oído medio, que incluye el tímpano (membrana timpánica), y el oído interno (cóclea). El sonido entra al oído externo y golpea al tímpano, haciendo que vibre. Las vibraciones del tímpano se amplifican mediante la cámara del oído medio a lo largo de tres huesos interconectados pequeños, el martillo (malleus), yunque (incus), y estribo (stapes), que pasa las vibraciones de las ondas sonoras a la cóclea.

Una pérdida de audición (también alteración de la audición) existe cuando una persona no siente los sonidos normalmente oídos por sus congéneres.

Todavía no se comprende completamente por qué se produce la pérdida de audición, y se ha demostrado que muchos factores son el factor de riesgo. La pérdida de audición surge principalmente por la degradación de las células pilosas o células del ganglio espinal (SG) en la cóclea. Cuando los pequeños pelos dentro de la cóclea son dañados o mueren, lo que ocurre a menudo a medida que las personas envejecen, se produce la pérdida de audición. Los cambios estructurales en el oído interno, tales como la degeneración de células sensoriales, neuronas auditivas y células de la estría vascular, también contribuyen a la pérdida de audición. En seres humanos, la degeneración coclear se puede atribuir a los efectos acumulados de numerosas lesiones, incluyendo exposición a traumas acústicos y fármacos ototóxicos. Sin embargo, la pérdida de audición es un fenómeno habitual en mamíferos, independientemente de la exposición a ruidos y a toxinas. Además, los factores hereditarios, la disfunción del suministro sanguíneo debido a la insuficiencia cardíaca, tensión arterial elevada, diabetes, u otros problemas circulatorios, son todos factores de riesgo que conducen a pérdida de audición.

Las especies de oxígeno reactivas (ROS) son una de las causas de la degeneración celular relacionada con la edad en el organismo. Los radicales libres o ROS, un producto de la respiración celular, existen normalmente en tres formas: el anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo (OH). Estas especies son muy inestables, reaccionando con y dañando de ese modo a proteínas, lípidos y ADN. Las enzimas celulares endógenas, tales como catalasa, la superóxido dismutasa de cobre/cinc y de manganeso (SOD1 y SOD2, respectivamente) y la peroxidasa, convierten a los ROS en moléculas no reactivas neutras. En consecuencia, estas sustancias son contribuyentes importantes a la estabilidad y supervivencia celular. La importancia de estos antioxidantes endógenos en la supervivencia de las células cocleares se demostró en ratones transgénicos de SOD1 en los que se observó pérdida de audición temprana y degeneración de neuronas auditivas y células pilosas (McFadden et al., 1999a, 1999b, 2001 y Keithley et al., 2005). La estría vascular se ve mucho menos afectada, de manera que parece que cada tejido oxidativo puede usar diferentes mecanismos antioxidantes para eliminar las ROS. Aunque la ausencia de SOD1 da como resultado una gran cantidad de degeneración, fue suficiente la mitad de SOD1 para mantener la morfología coclear y la audición (Keithley et al., 2005). El ADN mitocondrial (ADNmt), situado cerca del sitio de fosforilación oxidativa en la membrana interna de las mitocondrias, es especialmente vulnerable (Miquel et al., 1980, Barja, 2004 y Sastre et al., 2003). En consecuencia, se propuso el uso de antioxidantes como suplemento para prevenir la pérdida de audición relacionada con la edad.

No obstante, muchos individuos con audición alterada usan ciertos dispositivos de ayuda en sus vidas diarias, tales como auxiliares de la audición, que amplifican el sonido entrante. Los auxiliares de la audición pueden aliviar algunos de los problemas provocados por la alteración de la audición, pero a menudo son insuficientes. Además de los auxiliares de la audición, existen implantes cocleares de complejidad y eficacia crecientes. Estos son útiles para tratar alteración leve a profunda de la audición.

Actualmente no existen intervenciones dietéticas o médicas que hayan demostrado eficacia en el tratamiento o prevención de la pérdida auditiva.

5 Para proteger los oídos de la pérdida de audición inducida por ruido, se usó magnesio. No está claro cómo el magnesio puede proteger a la audición, y los estudios en animales sugieren que la deficiencia de magnesio puede incrementar el estrés sobre células implicadas con la audición y de ese modo hacerlas más susceptibles al daño provocado por ruido intenso. Sin embargo, la deficiencia de magnesio en seres humanos es rara, así que es posible que el magnesio suplementario actúe en cierto modo completamente diferente.

10 El extracto de ginkgo se usó para tratar pérdida de audición repentina, o la denominada pérdida de audición repentina idiopática unilateral. El extracto de ginkgo, que se ha demostrado que mejora la circulación, se ha ensayado como tratamiento para la pérdida de audición repentina. En un estudio doblemente a ciegas, se comparó ginkgo con pentoxifilina, un fármaco que mejora la circulación, usado en Alemania para el tratamiento de pérdida repentina de audición, y los resultados indican que ginkgo fue al menos tan eficaz como la medicación.

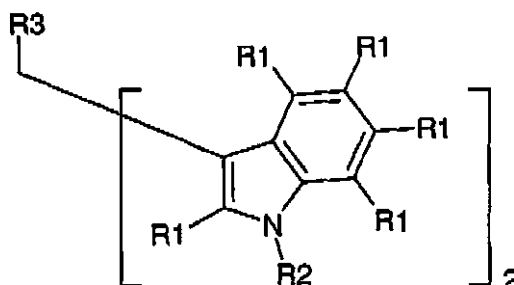
15 La suplementación con antioxidantes se sugirió como medida prometedora para la prevención de la pérdida de audición, y los antioxidantes usados habitualmente son bioflavonoides cítricos, coenzima Q10, ácido lipoico, luteína, licopeno, proantocianidinas oligoméricas (OPCs), vitamina C y vitamina E. Sin embargo, hay falta de pruebas científicas sobre el efecto de los antioxidantes a la hora de prevenir la pérdida de audición.

Además, el documento WO 03/035621 describe un método para proteger contra o tratar la pérdida de audición, que implica administrar una cantidad eficaz de inhibidores específicos de proteína tirosina cinasa. Los derivados de bisindolil-3-metano no están descritos en el documento WO 03/035621.

20 Por lo tanto, fue un objeto de la siguiente invención proporcionar una composición para uso en la prevención o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad.

Sorprendentemente se ha encontrado que el objeto de la presente invención se logra mediante una composición que contiene 3,3'-diindolilmetano para la prevención, tratamiento y/o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad en mamíferos.

25 Los términos "3,3'-diindolilmetano" y "DIM", como se usan aquí, también incluyen derivados de 3,3'-diindolilmetano según la siguiente estructura química:



en la que los restos R1, R2 y R3 se eligen independientemente de los siguientes grupos:

- R1: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, con la condición de que al menos 3 de los 5 restos R1 sean H;
- 30 • R2: CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, en el que n = 0-16;
- R3: H, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>, en el que n = 0-16 y R<sub>4</sub> = H o COOH.

35 Según la presente invención, el 3,3'-diindolilmetano puede ser de origen sintético o se puede aislar de extractos vegetales, tales como extractos de crucíferas (incluyendo sus semillas y/o brotes). También puede ser ventajoso usar extractos que contienen 3,3'-diindolilmetano, por ejemplo extractos obtenibles de crucíferas. Basándose en el procedimiento particular de extracción, la cantidad de compuestos fenólicos en el extracto vegetal se puede ajustar fácilmente por una persona experta en la técnica. Se prefiere si la cantidad de 3,3'-diindolilmetano en el extracto vegetal según la presente invención está en el intervalo de 20 a 80% en peso, más preferiblemente de 30 a 50% en peso, basándose cada uno en el peso total del extracto.

40 La composición para uso según la invención es preferiblemente un suplemento dietético, un aditivo alimentario o para piensos, un alimento o pienso funcional, una premezcla de alimento o de pienso, y/o una bebida.

Aunque para el fin de la presente invención los mamíferos son preferiblemente seres humanos, la invención no está limitada a seres humanos, sino incluye otros mamíferos, tales como dromedarios, camellos, elefantes, y caballos, y mascotas tales como perros, gatos y/o pequeños animales.

5 Para los fines de la invención, el 3,3'-diindolilmetano (DIM) se puede administrar a, por ejemplo, un adulto humano (que pesa alrededor de 70 kg) en una cantidad de hasta alrededor de 10 a 1000 mg/día en una o varias unidades o porciones de dosificación. En una realización particular de la invención, la dosis para un adulto humano (que pesa alrededor de 70 kg) es hasta alrededor de 500 mg/día, especialmente de 30 a 300 mg/día. Si se administra en un alimento o bebida, la cantidad de DIM contenida en ellos es adecuadamente no menor que alrededor de 100 mg por porción. Si DIM se administra como una formulación farmacéutica, tal formulación puede contener hasta alrededor de 500 mg por unidad de dosificación sólida, por ejemplo por cápsula.

10 El término "porción", como se usa aquí, representa una cantidad de alimento y/o bebida ingerida normalmente por un adulto humano con una comida en un momento, y puede oscilar, por ejemplo, de alrededor de 100 g a alrededor de 500 g de alimento y/o bebida.

15 La composición para uso según la presente invención puede ser preferiblemente una composición nutracéutica. El término "nutracéutica", como se usa aquí, representa utilidad tanto en el campo de aplicación nutricional como farmacéutico. De este modo, las "composiciones nutracéuticas" según la presente invención pueden servir como suplementos para alimentos, piensos y bebidas, suplementos dietéticos y como formulaciones farmacéuticas que pueden ser sólidos - tales como cápsulas - o líquidos - tales como disoluciones o suspensiones -. Es evidente de lo anterior que la expresión "composición nutracéutica" también comprende alimento, pienso y bebidas que contienen DIM.

20 A las composiciones de la presente invención se puede añadir un suplemento multivitamínico y mineral, por ejemplo para mantener una nutrición correctamente balanceada, o para obtener una cantidad adecuada de un nutriente esencial que no se encuentra en algunas dietas. El suplemento multivitamínico y mineral también puede ser útil para la prevención y protección de enfermedades frente a las pérdidas nutricionales y deficiencias debidas a patrones de estilo de vida y a patrones dietéticos inadecuados habituales.

25 La composición para uso según la presente invención puede ser preferiblemente una composición alimentaria o de bebida. Las bebidas pueden ser, por ejemplo, bebidas deportivas, bebidas energéticas u otras bebidas sin alcohol, o cualquier otra preparación de bebida adecuada, por ejemplo bebidas de yogur, bebidas calientes o sopas.

En una realización preferida de la presente invención, la bebida es una "bebida instantánea", es decir, una bebida que se produce – normalmente por los propios consumidores – agitando un polvo en un líquido, habitualmente leche o agua.

30 Por "bebida deportiva" se quiere decir una bebida que se consume antes, durante y/o después del ejercicio físico, principalmente para hidratar así como para restaurar electrolitos, azúcar y otros nutrientes. Las bebidas deportivas son habitualmente isotónicas, queriendo decir que contienen las mismas proporciones de nutrientes como se encuentran en el organismo humano.

35 Las bebidas energéticas son bebidas que contienen estimulantes (legales), vitaminas (especialmente vitaminas B) y/o minerales con la intención de dar al usuario una ráfaga de energía. Los ingredientes habituales incluyen cafeína, guaraná (cafeína procedente de la planta del Guaraná) y/o taurina, diversas formas de ginseng, maltodextrina, inositol, carnitina, creatina, glucuronolactona, coenzima Q10 y/o ginkgo biloba. Algunas pueden contener niveles elevados de azúcar, o glucosa, mientras que otras están edulcoradas completa o parcialmente con un alcohol de azúcar y/o un edulcorante artificial como ciclamato de calcio o aspartamo. Muchas de tales bebidas están saborizadas y/o coloreadas.

40 Una bebida sin alcohol es una bebida que no contiene alcohol. En general, la expresión se usa sólo para bebidas frías. El chocolate caliente, té y café no se consideran bebidas sin alcohol. La expresión incluye bebidas carbonatadas y no carbonatadas, por ejemplo agua mineral o las denominadas "bebidas casi acuosas", es decir, bebidas a base de agua que tienen un beneficio adicional, por ejemplo un sabor especial y/u otros ingredientes (funcionales). Un ejemplo simple para una "bebida casi acuosa" es una mezcla de agua con muy poco zumo.

45 Si la composición se prepara en forma de uno de los siguientes artículos alimentarios, es ventajoso según la presente invención si la cantidad de DIM en la composición se selecciona de los intervalos dados en la siguiente tabla:

Categoría del alimento	Tamaño típico de la porción	Cantidad preferida de DIM en la bebida o alimento (entre paréntesis, intervalo más preferido)
Bebidas (producto final) (por ejemplo bebidas sin alcohol, zumos (de fruta y/o vegetal), tes, sopas)	200 ml, preferiblemente 3 porciones al día	50-1000 mg/l (150-750) 10-200 mg/porción, (30-150) 30-600 mg/día (90-450)

Productos lácteos (por ejemplo batidos de leche, yogures, bebidas de yogur, helados)	150 g	50-1000 mg/kg (165-660) 8-150 mg/porción (25-100)
Postres y confiterías (por ejemplo chocolates, dulces, caramelos de menta, jaleas, galletas)	1 a 3 trozos de 5 g cada uno por día	2000-40.000 mg/kg (6000-30.000) 10-200 mg/trozo (30-150) 10-600 mg/día (300-450)
Otros artículos alimentarios (por ejemplo cereales de desayuno, barritas de muesli, aperitivos, salsas de pasta)	25 g	400-8000 mg/kg (1200-6000) 10-200 mg/porción (30-150)

Si la composición se prepara en forma de una cápsula, es ventajoso según la presente invención si la cantidad de DIM se selecciona de los intervalos dados en la siguiente tabla:

Categoría	Dosis típica	Cantidad preferida de DIM por cápsula (entre paréntesis, lo más preferido)
Cápsulas	1-2 x por día	20-600 mg/cápsula (50-450)

5 La invención se ilustra adicionalmente mediante la Figura 1:

La Figura 1 muestra el efecto de los compuestos ensayados sobre la pérdida de audición relacionada con la edad (presbicusia) en ratones D257A, un modelo de ratón de envejecimiento acelerado, que muestra una función auditiva significativamente reducida.

10 En el eje Y se muestra el umbral de respuesta del troncoencéfalo provocada por audición (umbral de audición) en decibelios (dB) a 8 kHz. Los círculos en negro representan ratones machos, y los círculos en gris D257A hembras. ∞ significa que no se obtuvo ninguna respuesta.

Los valores se muestran para:

- I: Control con placebo;
- II: DIM;
- 15 III: EGCG;

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

#### Ejemplos:

20 La eficacia de DIM se demostró como se muestra mediante los ensayos expuestos más abajo. El sistema de ensayo fue ratones D257A<sup>-/-</sup> (D257A) que expresan una versión de corrección deficiente de la ADN polimerasa  $\gamma$  mitocondrial (POLG). Estos ratones presentan características de envejecimiento acelerado, incluyendo pérdida de audición relacionada con la edad (presbicusia). La pérdida de audición se puede monitorizar mediante una elevación en la respuesta del troncoencéfalo provocada por audición (Kujoth et al., Science 309, 481-484, 2005).

#### Ejemplo I

Alimentación del compuesto

25 Ratones D257A (-/+) heterocigotos se alimentaron para generar ratones D257A (-/-) homocigotos, representados como D257A en lo sucesivo. Los animales se identificaron con una numeración específica y recortes de las orejas. Los ratones D257A se colocaron en diversos regímenes dietéticos tras el genotipado a base de PCR y el destete a las 3 semanas de edad. Los ratones recibieron una dieta basada en una dieta pura de mantenimiento AIN-93M (TestDiet, Richmond, USA), sin suplementación (grupo de control) o con suplementación con DIM (40 mg/kg, BioResponse LLC Boulder, CO), galato de (-)-epigallocatequina, o (EGCG) (300 mg/kg, DSM Nutritional Products, Suiza).

Evaluación de la función auditiva

30 La función auditiva se ensayó en ratones D257A de 9 meses que recibieron los diversos compuestos. Las respuestas troncoencefálicas auditivas (ABRs) se midieron con un estímulo de ráfagas de tono (8, 16 y 32 kHz)

5 usando un sistema de registro de ABR (Intelligent Hearing System, Miami FL). Los animales se anestesiaron con una mezcla de hidrocloreuro de xilazina (10 mg/kg, i.m.) e hidrocloreuro de ketamina (40 mg/kg, i.m.), y se colocaron subcutáneamente electrodos de aguja en el vértex (electrodo activo), debajo del pabellón de la oreja medida (electrodo de referencia), y debajo de la oreja opuesta (tierra). La duración del estímulo, la velocidad de presentación, y el tiempo de elevación/caída fueron 3 ms, 19,3/s, y 1 ms, respectivamente. Las respuestas de 1024 barridos se promediaron a cada nivel de intensidad (etapas de 5 dB) para acceder al umbral de audición. El umbral de audición se definió como el nivel de intensidad más bajo al que fue visible una forma de onda reproducible clara en la traza. Las medias de los umbrales de ABR se compararon a 8, 16 y 32 kHz.

#### Resultados

10 Se describió la pérdida relacionada con la edad de la función auditiva y la degeneración coclear en ratones D257A a la edad de 9 meses (Kujoth et al., Science. 15 de julio de 2005; 309(5733):481-4). Basándose en estos datos, se ensayó si DIM o galato de (-)-epigallocatequina (EGCG) podrían ayudar a prevenir la presbicia.

15 A la frecuencia de 8 kHz no hubo ratones sordos entre los 8 ratones tratados con DIM. En el grupo de control, 3 de 8 ratones eran sordos. En el grupo tratado con DIM, el umbral de audición fue aproximadamente 10 dB. En el grupo de control, fue aproximadamente 40 dB. La cantidad de ratones sordos fue incluso mayor en los ratones tratados con EGCG (véase la Fig. 1). A 32 kHz, el porcentaje de ratones sordos también fue significativamente menor en el grupo de DIM en comparación con el grupo de control y los otros compuestos ensayados.

20 La suplementación con DIM desde temprana edad mostró un efecto protector sobre la pérdida de audición relacionada con la edad. Puesto que ningún otro antioxidante mostró un efecto similar, se postula que DIM es único en la perspectiva de que proporciona protección además de antioxidación, y se podría usar en una composición nutracéutica o farmacéutica para tratar o prevenir la pérdida de audición relacionada con la edad.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante procedimientos de formulación convencionales.

#### Ejemplo 1

Cápsula de gelatina blanda

25 Las cápsulas de gelatina blandas se preparan mediante procedimientos convencionales que contienen como ingrediente activo 100 a 200 mg de DIM por cápsula.

#### Ejemplo 2

Cápsula de gelatina dura

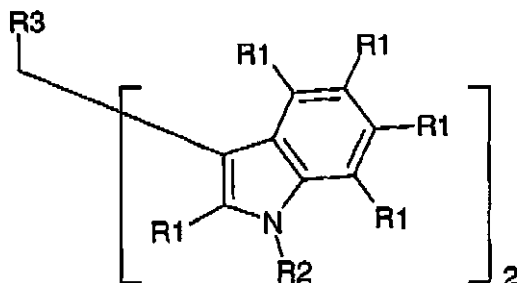
30 Las cápsulas de gelatina duras se prepararon mediante procedimientos convencionales que contienen como ingrediente activo 100 a 200 mg de DIM por cápsula.

#### Ejemplo 3

Los artículos alimentarios se pueden preparar mediante procedimientos convencionales que contienen DIM en una cantidad de 30 mg a 300 mg por porción. Los ejemplos de tales artículos alimentarios son bebidas sin alcohol, pan, galletas, yogur, helados, y postres.

## REIVINDICACIONES

1. 3,3'-Diindolilmetano (DIM) y/o sus derivados según la siguiente estructura química:



en la que los restos R1, R2 y R3 se eligen independientemente de los siguientes grupos:

- 5            R1: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, con la condición de que al menos 3 de los 5 restos R1 sean H;  
               R2: CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, en el que n = 0-16;  
               R3: H, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>, en el que n = 0-16 y R<sub>4</sub> = H o COOH

para uso en la prevención, tratamiento y/o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad en mamíferos.

- 10           2. Una composición que contiene DIM y/o sus derivados según la estructura química de la reivindicación 1 para uso en la prevención, tratamiento y/o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad en un mamífero.
3. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que la composición es una composición farmacéutica.
4. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que la composición es una composición nutracéutica.
5. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que la composición es un alimento o bebida o suplemento para alimento o bebida.
- 15           6. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que la composición es un alimento para mascotas.
7. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que el 3,3'-indolilmetano es de origen sintético.
8. Composición para uso según la reivindicación 2, en la que el 3,3'-indolilmetano se aísla de extractos vegetales.
9. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en la que la cantidad de DIM presente en la composición es apropiada para proporcionar una dosis de 10 a 1000 mg por día para un adulto en una o varias unidades de dosificación o porciones.
- 20           10. Producto lácteo que contiene DIM y/o sus derivados según la estructura química de la reivindicación 1 para uso en la prevención, tratamiento y/o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad.
11. Postre y/o confitería que contiene DIM y/o sus derivados según la estructura química de la reivindicación 1 para uso en la prevención, tratamiento y/o retraso de la pérdida de audición relacionada con la edad.

Figura 1

