



BROCOphanus[®]

Protetor genético

Melhora os sintomas comportamentais do autismo
Efeito antioxidante e detoxificante via Nrf2
Combate às doenças neurodegenerativas
Protetor genético- quimiopreventivo inovador

BROCOPHANUS[®]
Material Técnico



Identificação

Uso: Interno (x) Externo ()

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Extrato de *Brassica oleracea* e *Raphanus sativos nigra*, com dupla padronização em 1% sulforafano e 0,5% mirosinase.

Equivalência: Não aplicável.

Fórmula Molecular: Não aplicável.

Peso Molecular: Não aplicável.

DCB: Não aplicável.

CAS: Não aplicável.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Brócolis e Rabanete.

Aparência Física: Marrom claro.

Características Especiais

- Produto de origem natural
- Non-GMO
- Gluten-free
- Lactose-free

Aplicações

Propriedades:

- Ação de detoxificação via Nrf2.
- Prevenção de tumores.
- Inibidor de enzimas que formam carcinógenos.
- Induz enzimas que neutralizam carcinógenos.

Indicações:

- Pacientes com patologias relacionadas ao estresse oxidativo.
- Auxilia no tratamento do autismo, melhorando os sintomas comportamentais.
- Pacientes com doenças neurodegenerativas.
- Pacientes com pré-disposição ao Alzheimer e pacientes que já possuem a doença.

Via de Administração/Posologia ou Concentração: Via oral em dose de 100 mg duas vezes ao dia.

Para crianças com o Transtorno do Espectro Autista (TEA): ingerir uma dose de 200 mg, duas vezes ao dia (a partir de 3 anos e entre 10-12kg de peso corporal)

Acima de 12 kg: pode ser feito o incremento de 30mg de **BROCOPHANUS®** a cada 1 kg adicional de peso corporal não excedendo a dose de 1g ao dia.

Observação: Esta dose foi calculada/ponderada a partir das publicações científicas, considerando 2,2 umol de sulforafano/kg de peso corporal/dia e, também, a presença de mirosinase, que otimiza a biodisponibilidade

Observações Gerais: Não aplicável.

Farmacologia

BROCOPHANUS® é um fitoativo composto por extratos vegetais de *Brassica oleracea* (brócolis) e *Raphanus sativus nigra* (rabanete) duplamente padronizado em sulforafano (1%) e mirosinase (0,5%), uma associação estratégica para elevar a conversão da glucorafanina em sulforafano potencializando a biodisponibilidade e eficácia dos ativos (FAHEY et al., 2015). Possui ação sistêmica de detoxificação por ativação da via Nrf2, e de maneira multialvo na prevenção de tumores, inibindo enzimas que formam carcinógenos e induzindo enzimas que neutralizam (HOLMSTRÖM 2016). O SFN presente em **BROCOPHANUS®** demonstra potencial terapêutico clínico contra diversas patologias, incluindo as relacionadas ao estresse oxidativo e a expressão genotípica individual que, frequentemente convergem, como importantes na patogênese de doenças neurodegenerativas, envelhecimento precoce, além de auxiliar no tratamento do autismo, melhorando os sintomas comportamentais associados à esta doença.

Contraindicações/Precauções: A administração oral de **BROCOPHANUS®** nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não é recomendado para crianças, gestantes e lactantes, deve ser utilizado com cautela em portadores de hipotireoidismo.

***Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista, farmacêutico).**

Referências Científicas

Os isotiocianatos pertencem a uma classe diversa e amplamente estudada de fitoativos encontrados em especial, nas espécies vegetais da família Brassicaceae como *Brassica oleracea* var. *italica* e *Raphanus sativus nigra*. Seu potencial terapêutico é diverso e inclui capacidades detoxificante, neuroprotetora e anticancerígena por consequente ativação de mecanismos antioxidantes enzimáticos endógenos pela via moduladora de transcrição genética Keap1-Nrf2. Dentre os isotiocianatos, o mais rico e presente nestas espécies crucíferas é a glucorafanina, um glicosídeo presente em abundância nas sementes, como as utilizadas no extrato **BROCOPHANUS®**. Este fitoativo é convertido em sua forma ativa aglicona chamada sulforafano, pela ação da enzima mirosinase (Fig.1) – igualmente padronizada no extrato de **BROCOPHANUS®**.

De modo que, a associação das espécies em **BROCOPHANUS®** é racionalmente eficaz em não somente dispor os efeitos terapêuticos promovidos pelo fitoativo padronizado sulforafano, como também os potencializar, através da padronização conjunta em mirosinase, estabelecendo uma maior conversão de substrato neste fitoativo e promovendo sua biodisponibilidade (FAHEY et al., 2015).

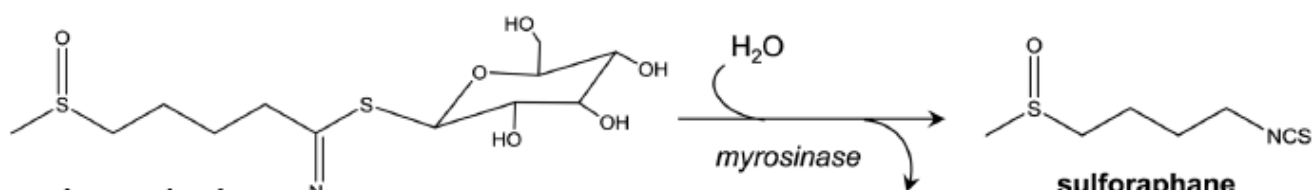


Figura 1. Modelo esquemático da conversão de glucorafanin em sulforafano. Adaptado: AMJAD, A. L. 2015.

Doenças neurodegenerativas

Um dos principais benefícios à saúde proporcionados pela suplementação diária com SFN diz respeito ao combate e prevenção das manifestações patológicas de doenças neurodegenerativas. Doenças como Parkinson e Alzheimer, parecem acompanhar o envelhecimento populacional e o efeito cumulativo de certas substâncias tóxicas ao longo da vida. Assim como o autismo e esquizofrenia, estas manifestações neuropatológicas e de modificação comportamental estereotípica, estão fortemente associadas a predisposições genéticas e, recentemente, a desequilíbrios nas defesas antioxidantes endógenas (SHIINA et al., 2015; PEARSON et al., 2016).

O sulforafano é uma molécula pertencente ao grupo isotiocianato, um composto organosulfurado especialmente padronizado em **BROCOPHANUS®**, com atividade antioxidante e anti-inflamatória reconhecida em pesquisas clínicas com pacientes com doenças neurológicas (SINGH et al., 2014; SHIINA et al., 2015; LYNCH et al., 2017; NADEEM et al., 2019).

O dano fisiológico infundido pelo estresse oxidativo, pode deflagrar uma neuroinflamação capaz de debilitar a função mitocondrial e aumentar a peroxidação lipídica de importantes componentes celulares. Somadas a predisposição genética e ao desequilíbrio das defesas antioxidantes endógenas, estas ações repercutem numa chance consideravelmente maior de desenvolvimento e/ou agravamento de doenças neurodegenerativas (SINGH K et al., 2014).

BROCOPHANUS® e o Transtorno do Espectro Autista

Atingindo cerca de aproximadamente 1 em cada 68 crianças, o autismo é definido como uma condição psiquiátrica que afeta a comunicação e capacidade de aprendizado e adaptação da criança e, apesar de apresentar um desenvolvimento físico normal, os autistas têm grande dificuldade para firmar relações sociais ou afetivas e demonstram viver em um mundo “isolado” (LYNCH et al., 2017). Crianças com este transtorno apresentam metabólitos urinários indicativos de prejuízos de várias vias orgânicas, incluindo estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial e microbiota intestinal alterada (BENT et al., 2018). Seu tratamento através de drogas psicotrópicas, comumente busca amenizar esse comportamento errático e estereotipado, ainda que predisponha o paciente a uma ampla gama de efeitos colaterais, com limitada eficácia clínica (JI; FINDLING, 2015). Neste contexto, o uso de tratamentos complementares, inovadores e naturais, que demonstrem elevado grau de segurança e sugestivas avaliações clínicas de eficácia contra este tipo de transtorno, constitui não somente uma linha de interesse do ponto de vista acadêmico, mas também de suma importância no contexto da promoção da saúde e qualidade de vida da população. Diversos estudos envolvendo o uso de sulforafanos no tratamento autismo demonstram que seu uso pode melhorar significativamente os sintomas comportamentais neste tipo de paciente (LYNCH et al., 2017). O sulforafano, produzido a partir do efeito da mirosinase nos glicosinolatos, presentes em vegetais crucíferos, particularmente no broto de brócolis, tem demonstrado benefício na melhora clínica dos pacientes apresentando transtorno do espectro autista. O sulforafano é quimiopreventivo, anti-inflamatório e tem sido administrado com sucesso em várias colocações, como prevenção de câncer, melhora de asma, função pulmonar, toxicidade pelo álcool, função cognitiva e infecções por *Helicobacter pylori*. Vários suplementos contendo sulforafanos são ricos em glucorafanina, precursores de sulforafano, alguns contêm glucorafanina e mirosinase, enzima responsável por converter a glucorafanina em sulforafano para melhorar sua eficácia e biodisponibilidade.

Um estudo realizado por Momtazmanesh e colaboradores (2020) avaliou a eficácia do uso de sulforafano ou placebo, associado ao tratamento base utilizando risperidona, um antipsicótico atípico, na dose diária de 0,5 mg e 0,25 mg. O sulforafano foi administrado diariamente a dose de 50 e 100 mmol (aproximadamente 10 e 20 mg) e, os resultados, avaliados por lista de comportamento aberrante, mostraram que o grupo tratado com sulforafano associado a risperidona apresentou maior melhora na irritabilidade, hiperatividade. Os resultados confirmam que o sulforafano pode ser um adjuvante a risperidona na melhora de sintomas de hiperatividade e irritabilidade em crianças com transtorno do espectro autista.

Singh e colaboradores (2014) realizaram estudo duplo-cego, controlado por placebo e distribuição aleatória em crianças com transtorno do espectro autista, utilizando sulforafanos derivados do brócolis na dose de 50 a 150 mmol (aproximadamente 10 a 30 mg) por dia durante 18 semanas, após período de acompanhamento sem tratamento por 4 semanas. Os pacientes foram avaliados em escalas validadas e, foi observado que, os pacientes que utilizaram o sulforafano apresentaram melhora em vários parâmetros, como capacidade antioxidante, melhora da função mitocondrial, diminuição da peroxidação lipídica e neuroinflamação. Em paralelo, o uso do sulforafanos demonstram melhora em escalas de irritabilidade, letargia, estereotipia e hiperatividade. Na escala de impressão global clínica, os pacientes utilizando sulforafanos apresentam melhora na interação social, comportamento aberrante e comunicação verbal em relação aos usuários do placebo.

Em avaliação clínica randomizada, duplo-cego, controlada por placebo; realizada com pacientes com transtorno do espectro autista (TEA), com idades entre 13 a 27 anos, a suplementação com o fitoativo de **BROCOPHANUS®**, por 18 semanas, demonstrou resultados significantes em 3 diferentes modelos de avaliação comportamental: Aberrant Behavior Checklist (ABC), Social Responsiveness Scale (SRS), e Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I). Após o período de testes, os participantes que receberam o placebo (n=14) experimentaram uma mudança mínima em suas respectivas avaliações (<3,3%), enquanto aqueles que receberam sulforafano (n=26) mostraram declínios substanciais (melhora de comportamento): 34% frente a análise total ABC ($P < 0,001$, comparando tratamentos) e 17% frente os escores totais SRS ($P = 0,017$). No CGI-I, observou-se uma expressiva melhora no comportamento dos participantes que receberam sulforafano, quanto ao aspecto de interação social, comportamento anormal e comunicação verbal ($P = 0,015-0,007$) (Tabela 1) (SINGH et al., 2014).

Avaliação dos escores pela análise CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) após 18 semanas

Fator	Placebo	Sulforafano	P*
Interação social	0/11 (0%)	12/26 (46.2%)	0.007
Comportamento aberrante	1/11 (9.1%)	14/26 (53.8%)	0.014

Tabela 1. Número de participantes com classificação máxima pelo teste após 18 semanas/número total de sujeitos (% do número total avaliado pelo método estatístico de Fisher) - Adaptada de: SINGH et al., 2014

Os principais fatores avaliados pela escala ABC e que demonstram diferença estatística entre os grupos consideraram a melhora sobre a letargia e a irritabilidade destes pacientes. Enquanto a análise CGI-I corroborou com estas observações positivas, como mostrado na Figura 2 (SINGH et al., 2014).

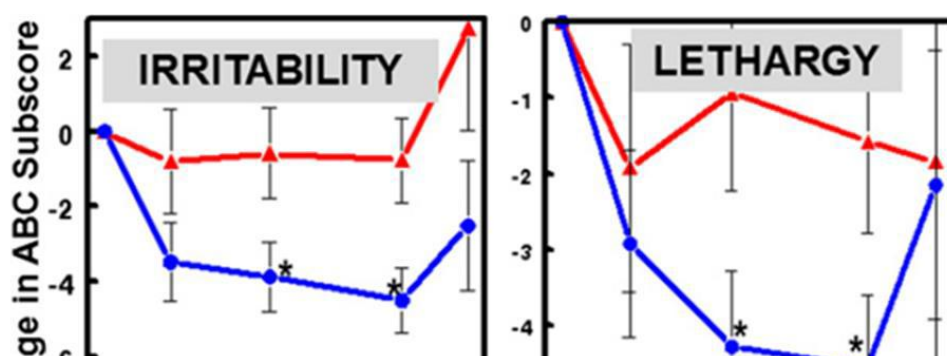


Figura 2. Mudanças nos escores ABC para irritabilidade e letargia. Após 4, 10 e 18 semanas de tratamento com sulforafano ou placebo e um período de recuperação não tratada de 4 semanas (22 semanas). Valores médios das alterações ($\pm$ DP) para tratamento com sulforafano e placebo. Mudanças com significância de 95% de confiança (*) (Adaptado: SINGH et al., 2014).

A recuperação de 13 destes 40 pacientes (26 utilizando o fitoativo) foi tão notável logo a partir do primeiro mês, que os autores incluíram nos comentários do estudo, que mesmo antes de revelar quais foram os pacientes que utilizaram ou não o fitoativo (tendo em vista que o estudo foi duplo-cego) já era possível evidenciar resultados e melhoramentos comportamentais sugestivos para o uso do extrato. De fato, esta hipótese foi confirmada posteriormente quando se revelou que todos estes pacientes faziam parte do grupo tratado, confirmando a eficácia do extrato (SINGH et al., 2014).

Este cenário corrobora os resultados encontrados durante o acompanhamento clínico, publicado posteriormente por LYNCH e colaboradores (2017), onde os efeitos do sulforafano em **BROCOPHANUS®**, rendeu ainda comentários significativamente positivos sobre percepção dos cuidadores e familiares destes jovens autistas (n=26).

Este tipo de pesquisa ressalta a quão impactante e significativa foi a suplementação com este tipo de fitoativo para a qualidade de vida e mudança comportamental destes pacientes. Ademais os marcadores fisiológicos e bioquímicos avaliados por outros estudos, a percepção real e aplicabilidade clínica do fitoativo é o que mais impacta e estimula os pesquisadores, clínicos e familiares de pacientes quanto a capacidade deste tipo de tratamento.

Recentemente, em uma avaliação in vivo exploratória quanto ao mecanismo de ação do sulforafano, Nadeem e colaboradores (2019), observaram que partes destes efeitos sobre o transtorno do espectro autista, se deva sobre a regularização imunológica da linhagem helper Th17 – responsável por gerir a resposta adaptativa imunológica, frequentemente debilitada em autistas, e retificação do desequilíbrio gerado pelo estresse oxidativo nestes organismos, tanto no cérebro quanto na periferia. Os camundongos de uma ~~est~~repe específica (BTBR) foram especialmente utilizados por apresentarem fisiologia correlata ao TEA, e deste modo poderem simular mais fielmente os comprometimentos encontrados neste tipo de pacientes. Os pesquisadores observaram que a suplementação com sulforafano, ademais a melhora comportamental, promoveu a expressão e atividade das defesas antioxidantes endógenas em neutrófilos e no cerebelo (SOD, GPx e GR), diminuindo ainda os marcadores de comprometimento imunológico Th17. Além disso, os fitoativos exclusivos de BROCOPHANUS® reduziram a expressão de mediadores inflamatórios (iNOS, COX-2, NO e PGE2) e citocinas pró-inflamatórias (TNF-, IL-6 e IL-1). Os autores apontam que o fitoativo SFN exerce um efeito anti-neuroinflamatório na microglia através de Inibição das vias JNK/ AP-1/ NF-B, concomitante a ativação da via Nrf2/ HO-1 (SUBEDI et al., 2019).

Como exposto, os mecanismos de ação explorados por **BROCOPHANUS®** são tão diversos quanto a própria patogênese neuroinflamatória, responsável pelo agravamento e/ou surgimento de doenças neurodegenerativas. Seu potencial intrínseco ativador Nrf2, capaz de modular diversos genes e ainda contribuir com a detoxificação e melhoramento da resposta imune, são apontados por diversos estudos clínicos como significantes e seguros.

BROCOPHANUS e o Alzheimer

O Alzheimer é doença neurodegenerativa caracterizada por um declínio progressivo da memória, concomitante a perda de ao menos, mais uma função cognitiva. A neurodegeneração deste modo estabelecida relaciona-se com o acúmulo de peptídeos β -amiloides no encéfalo, o que resulta em estresse oxidativo, inflamação e aumento dos níveis intracelulares de cálcio. Em sua

patogênese, a referida agregação extracelular de peptídeos β -amiloides, conjunta à precipitação/ agregação intracelular de proteínas hiperfosforiladas do tipo Tau, são tidos como os mais importantes fatores precursores desta doença (TAROZZI et al., 2013).

Neste contexto, foi demonstrado que o SFN é capaz de defender os neurônios do estresse oxidativo, induzido por peróxido de hidrogênio, evidenciado pela menor formação de carbonilas proteicas em modelo ex vivo. Este mesmo estudo sugere que esta atividade deveu-se a maior expressão de proteossomas graças à utilização do SFN (KWAK et al., 2007). Em modelos semelhantes, confirmou-se a habilidade do SFN em promover as atividades neuroprotetoras pelos proteossomas e da chamada HSP-27 (heat shock protein 27), com consequente redução da citotoxicidade dos peptídeos β -amiloides (PARK et al., 2009; GAN et al., 2010). Reiterando estas avaliações preliminares, KIM e colaboradores (2013) demonstraram em modelo animal o papel neuroprotetor do SFN suplementado à dieta, defendendo o cérebro da neurotoxicidade proveniente de peptídeos amiloides, e em particular, a melhora cognitiva estabelecida pelo sulforafano deste modo.

Estes estudos sugerem que a indução promovida de proteossomas pelo SFN pode facilitar a depuração de peptídeos amiloides, intimamente relacionados com o comprometimento neuronal desenvolvido na Doença de Alzheimer.

BROCOPHANUS® e prevenção do câncer

A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) em seu relatório oficial de 2014 projetou um aumento sobre a incidência global de câncer de 14 milhões em 2012, para 22 milhões anualmente nas próximas duas décadas. Neste cenário epidemiológico e de crescente expansão, novas medidas urgem serem tomadas pelos órgãos governamentais, não apenas no desenvolvimento de quimioterápicos mais seguros e eficazes, mas também na retificação dos hábitos alimentares da população, responsáveis segundo o mesmo estudo, por um terço da incidência dos cânceres (ULLAH, 2015). Este tipo de patologia, não só infunde danos perniciosos ao indivíduo afetado, como também a sua família e a economia local por consequência do seu manejo. Tendo em vista o poder singular de alguns quimiopreventivos, sobretudo de origem natural como **BROCOPHANUS®**, estabeleceu-se sua enorme importância como suplemento nutricional, quimiopreventivo, promotor da saúde e longevidade.

O sulforafano é considerado o quimiopreventivo do futuro, diversos estudos em diferentes modelos de cânceres (Mama, próstata, pulmão, estômago, cólon etc.), atribuiu um potencial terapêutico a este fitoativo, a partir de ações em múltiplas vias preventivas, como: inibição de enzimas que formam carcinógenos e indução de enzimas que as neutralizam.

Ademais, **BROCOPHANUS®** também é responsável por induzir a apoptose de células tumorais, com papel crucial ao inibir a progressão do ciclo celular, possui uma atividade inibitória sobre a enzima histona deacetilase (HDAC) – a exemplo do sintético vorinostat, assim como a supressão de enzimas relacionadas ao desenvolvimento do câncer como os oncogenes e a telomerase (ULLAH, 2015; LAMY 2013; CLARKE et al., 2011).

BROCOPHANUS® e a telomerase

A telomerase é supressa na maioria das células, sendo encontrada em aproximadamente 90% das biópsias de cânceres humanos. Através da anormal upregulation da telomerase, as células malignas adquirem imortalidade celular e evitam a apoptose, permitindo a proliferação contínua e descontrolada (HANAHAN; WEINBERG, 2011). O fitoativo de **BROCOPHANUS®** sugeriu silenciar a expressão anormal desta enzima, revelando um potencial quimiopreventivo seletivo e inovador no combate de cânceres.

BROCOPHANUS® e atividade detoxificante

BROCOPHANUS® demonstrou modular a atividade de enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos. Estimulando a atividade da quinona redutase e glutathione redutase. Coletivamente, estas ações suportam o efeito quimiopreventivo e detoxificante do sulforafano, que envolve a diminuição de intermediários genotóxicos, como resultado da geração prejudicada e da desintoxicação aumentada, promovendo o equilíbrio geral do metabolismo carcinogênico e sua desativação.

BROCOPHANUS® melhora da excreção de substâncias oncogênicas no fígado, uma vez que tem a capacidade de estimular a atividade de enzimas hepáticas da fase II de desintoxicação (enzimas P450, responsáveis por processos de desintoxicação de substâncias cancerígenas e outros compostos estranhos).

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Solúvel em água

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Utilizar excipientes universais.

Orientações Farmacotécnicas: Não aplicável.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Referências

1. ALUMKAL, J. J. et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. *Investig. New Drugs*, v. 33, 2015.
2. AMJAD, A. I. et al. Broccoli-Derived Sulforaphane and Chemoprevention of Prostate Cancer: From Bench to Bedside, *Curr Pharmacol Rep*, 2015.
3. AUMEERUDDY, M. Z. & MAHOMOODALLY, M. F. Combating Breast Cancer Using Combination Therapy With 3 Phytochemicals: **Piperine, Sulforaphane, and Thymoquinone**, *Cancer*, 2019.
4. BENEDICT, A. L. et al., Neuroprotective effects of sulforaphane after contusive spinal cord injury, *Journal of Neurotrauma*, v. 29, 2012.
5. BENT, S. et al. Identification of urinary metabolites that correlate with clinical improvements in children with autism treated with sulforaphane from broccoli, *Molecular Autism*, v. 9, 2018.
6. BRAMLETT, H. M., DIETRICH W D. Progressive damage after brain and spinal cord injury: pathomechanisms and treatment strategies, *Progress in Brain Research*, v. 161, 2007.
7. DASH, P. K. et al. Sulforaphane improves cognitive function administered following traumatic brain injury, *Neuroscience Letters*, v. 460, 2009.
8. FAHEY, J. W. et al. Sulforaphane bioavailability from glucoraphanin-rich broccoli: control by active endogenous myrosinase. *PLoS ONE*, v. 10, 2015.
9. GAETZ, M. "The neurophysiology of brain injury," *Clinical Neurophysiology*, v. 115, 2004.

10. GAN, N. et al. Sulforaphane activates heat shock response and enhances proteasome activity through upregulation of Hsp27, **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, 2010.
11. HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation, **Cell**, v. 144, 2011.
12. HOLMSTRÖM, K. M. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. **Current Opinion in Toxicology**, v. 1, 2016.
13. JI, N. Y., FINDLING R L. An Update on Pharmacotherapy for Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents, **Curr Opin Psychiatry**, v. 28, 2015.
14. JUGE, N. et al. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: A comprehensive review. **Cell. Mol. Life Sci.** v. 64, 2007.
15. KALLIFATIDIS, G. et al., Sulforaphane Increases Drug-mediated Cytotoxicity Toward Cancer Stem-like Cells of Pancreas and Prostate, **Molecular Therapy**, v. 19, 2011.
16. KIM, H. V. et al., Amelioration of Alzheimer's disease by neuroprotective effect of sulforaphane in animal model, **Amyloid**, v. 20, 2013.
17. KWAK, M. K. et al. "Role of increased expression of the proteasome in the protective effects of sulforaphane against hydrogen peroxidemediated cytotoxicity in murine neuroblastoma cells," **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, 2007.
18. LAMY, E. et al. The MAPK Pathway Signals Telomerase Modulation in Response to Isothiocyanate-Induced DNA Damage of Human Liver Cancer Cells. **PLoS ONE**, v. 8, 2013.
19. LI, Y. et al. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor-alpha (ERalpha) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ERalpha-negative breast cancer cells. **Mol. Cancer**, v. 9, 2010.
20. LYNCH, R. et al. Sulforaphane from broccoli reduces symptoms of autism: a follow-up case series from a randomized double-blind study. **Global Advances in Health and Medicine**. v. 6, 2017.
21. MALAGUTI, M. et al. Sulforaphane treatment protects skeletal muscle against damage induced by exhaustive exercise in rats **J Appl Physiol**, v. 107, 2009.
22. MAO, L. Protective effects of sulforaphane in experimental vascular cognitive impairment: Contribution of the Nrf2 pathway, **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 39, 2018.
23. MCGUINNESS, Greer et al. Sulforaphane treatment for autism spectrum disorder: a systematic review. *Excli Journal*; 19: Doc892; ISSN 1611-2156, [S.L.], p. 892-903, 2020. IfAdo - **Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors**, Dortmund. <http://dx.doi.org/10.17179/EXCLI2020-2487>.
24. MOMTAZMANESH, S. Sulforaphane as an adjunctive treatment for irritability in autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, 2020.
25. MOON, D.-O et al. Sulforaphane decreases viability and telomerase activity in hepatocellular carcinoma Hep3B cells through the reactive oxygen species-dependent pathway, **Cancer Letters**, v. 295, 2010.
26. MYZAK, M. C. et al Sulforaphane inhibits histone deacetylase in vivo and suppresses tumorigenesis in apc-minus mice. **FASEB J.** v. 20, 2006.
27. NADEEM, A. et al. Nrf2 activator, sulforaphane ameliorates autism-like symptoms through suppression of Th17 related signaling and rectification of oxidant/antioxidant imbalance in periphery and brain of BTBR T+tf/J mice, **Behavioural Brain Research**, v. 364, 2019.
28. PARK, H. M. et al. Protection against amyloid beta cytotoxicity by sulforaphane: role of the proteasome, **Archives of Pharmacal Research**, v. 32, 2009.
29. PEARSON, B. L. et al. Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. **Nat. Commun.** 2016.
30. RAUSCH, V. et al., Synergistic Activity of Sorafenib and Sulforaphane Abolishes Pancreatic Cancer Stem Cell Characteristics. **Cancer Res**, v. 70, 2010.
31. SHIINA, A. et al. An Open Study of Sulforaphane-rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Schizophrenia **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 13, 2015.
32. SINGH, K. et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 111, 2014.

33. SUBEDI, L. et al. Anti-Inflammatory Effect of Sulforaphane on LPS-Activated Microglia Potentially through JNK/AP-1/ NF- κ B Inhibition and Nrf2/HO-1 **Activation Cells**, v. 8, 2019.
34. TAROZZI, A. et al. Sulforaphane as a Potential Protective Phytochemical against Neurodegenerative Diseases, **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2013.
35. ULLAH, M. F. Sulforaphane (SFN): an isothiocyanate in a cancer chemoprevention paradigm. **Medicines**, v. 2, 2015.
36. WOODCOCK T, KOSSMANN M M C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury, **Frontiers in Neurology**, v. 4, 2013.
37. ZHAO, J. et al. Enhancing expression of Nrf2-driven genes protects the blood-brain barrier after brain injury, **Journal of Neuroscience**, v. 27, 2007.
38. ZHAO, J. et al. Sulforaphane enhances aquaporin-4 expression and decreases cerebral edema following traumatic brain injury, **Journal of Neuroscience Research**, v. 82, 2005.
39. ZIMMERMAN, Andrew W. et al. Randomized controlled trial of sulforaphane and metabolite discovery in children with Autism Spectrum Disorder. **Molecular Autism**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 38-39, 25 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13229-021-00447-5>.

ANÁLISE e MANIPULAÇÃO de BROCOPHANUS® em múltiplas formulações:

- Minicomprimidos
- Solução
- Chocolate
- Goma
- Sachê efervescente
- Sachê para chá
- Sachê para shake
- Filme orodispersível

MINICOMPRIMIDOS com BROCOPHANUS® 10mg/unidade (uso adulto e pediátrico):

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão
- Gral, pistilo, tamis;
- Easy compress, jogo de punções 4.5mm.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	10mg	Ativo
DiluTab Mini (base para comprimidos da Fagron)	qsp 50mg	Excipiente

Modo usar: ingerir o número de minicomprimidos correspondente à dose total desejada. O tamanho diminuto dos minicomprimidos torna possível sua administração em crianças (> 4 anos) e em adultos com dificuldade de deglutição.

Procedimento de preparo:

- I. Calcular e pesar separadamente a quantidade requerida de cada insumo para o preparo da quantidade total da formulação. Considerar nos cálculos uma sobrecarga mínima de 10% para compensar perdas que ocorrem no processo de preparação.
- II. Calcular a quantidade suficiente de excipiente deduzindo a quantidade requerida dos ingredientes ativos do peso final do comprimido a ser preparado e multiplicar pelo número de comprimidos a ser preparado, considerando também uma sobrecarga de 10% para compensação da perda no processo de preparo.
- III. Adicionar os ingredientes ativos e o excipiente no gral, misturando-os geometricamente.
- IV. Tamisar em tamis com abertura de malha de 0,35mm para fins de desagregação e em seguida, homogeneizar novamente.

- V. Montar a máquina de comprimidos, escolhendo e encaixando o jogo de punção e matriz de 4,5mm. Posteriormente, ajustar a máquina em função do peso final desejado para o comprimido a ser preparada (50mg). A regulagem inicial da máquina para o preparo dos comprimidos pode ser realizada com uma pequena quantidade do excipiente.
- VI. Adicionar a formulação no alimentador, acionando gentilmente a alavanca de forma que o distribuidor preencha com o pó a matriz, movimentando-o também para que ocorra o nivelamento do pó na cavidade desta. Realizar a compressão com um movimento firme e vigoroso da alavanca para a obtenção do comprimido.
- VII. Periodicamente, verificar se o peso dos comprimidos preparados está dentro dos limites de variação em função do peso teórico dos comprimidos. Caso não esteja, realizar novamente a regulagem na engrenagem de ajuste. No preparo de quantidades maiores de comprimidos é recomendável utilizar a trava da engrenagem de ajuste de carga para evitar variações durante a operação.
- VIII. Determinar o peso médio e a dureza, verificando se o lote produzido atende as especificações pré-determinadas.
- IX. Embalar apropriadamente e rotular.

Validade aproximada: 6 meses.



Figura: Minicompromidos **Brocophanus®**.

a) Características: A formulação apresentou-se como comprimido levemente esverdeado, com formato discóide, boa dureza, com pontos em verde.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em frasco de vidro âmbar com sílica e algodão ou em blíster.

c) Peso médio: 50mg

d) Observações de processo: o preparo dos minis comprimidos foi por compressão direta.

BROCOPHANUS® 100mg/ml (= 10% p/v) SOLUÇÃO CONCENTRADA *sugar-free e preservative free* para administração oral após prévia diluição (uso adulto e pediátrico):

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão.
- Gral, pistilo, cálice graduado, bastão de vidro.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	10%	Ativo
Aroma de menta líquido (ou outro aroma de preferência)	0,5%	Flavorizante / modificador de sabor
Esteviosídeo*	0,02%	Edulcorante
Glicerina (vegetal)	60%	Co-solvente / conservante antimicrobiano
Água purificada	qsp 100mL	Veículo

*Pode ser substituído por taumatina 0,05% ou sucralose 0,1-0,3%.

Modo de usar: diluir o volume correspondente à dose desejada em meio copo de água ou suco, ingerindo a seguir.

Nota: O percentual de glicerina presente na formulação atua como preservante, dispensando o uso de conservante.

Procedimento de preparo:

- Calcular e pesar/medir com precisão cada insumo requerido para a quantidade total a ser preparada.
- Em um gral de vidro, triturar o esteviosídeo e em seguida adicionar o **Brocophanus®**, aos poucos, misturando bem.
- Adicionar um qs de glicerina ao passo II e realizar uma prévia levigação dos pós (para formar uma pasta fina. Posteriormente, adicionar o restante da glicerina e misture bem.
- Transferir para um cálice graduado o passo III e adicionar cerca de 70% do volume de água requerido sob mistura. Usar a água adicionada para rinsar o res homogeneizar bem.
- Adicione o aroma de menta líquido ao cálice e misture bem.
- Complete o volume final da formulação com água e homogeneíze.
- Afira o pH.
- Envase e rotule.

Validade aproximada: 2 meses.



Figura: Solução **Brocophanus®**.

a) Características: A formulação apresentou-se como uma solução esverdeada, sem precipitados e com palatabilidade aceitável após diluição em água. Uma sugestão para a administração dessa forma farmacêutica é a diluição do produto em meio copo de água ou suco antes da administração.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em frasco de vidro âmbar e rotular com “*agite bem antes de usar*”.

c) pH final: ~5,0

CHOCOLATE com BROCOPHANUS® 100mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão, banho-maria;
- Béquer, bastão de vidro;
- Molde de silicone para preparo de 8g. Outros tamanhos de molde podem ser empregados para o preparo dessa fórmula, alterando-se quantidade da base de excipiente empregada para a capacidade do molde utilizado.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	100mg	Ativo
Chocolife® (base para preparo de chocolate)	qsp 1 unidade (8g)	Veículo

Procedimento de preparo:

- I. Calcular e pesar com precisão cada ingrediente requerido para a quantidade total a ser preparada.
- II. Utilizando um banho-maria, aquecer a água à 45° C.
- III. Adicionar o chocolate no béquer e leve para o banho-maria. Reduza o tamanho do chocolate para tornar a fusão mais rápida e homogênea. Não deixar que a temperatura da formulação ultrapasse a 45° C.
- IV. Após a fusão da base, adicionar aos poucos o **Brocophanus®** e misturar bem, dispersando totalmente o pó no veículo. Retirar imediatamente do aquecimento
- V. Verter a formulação para o molde e aguardar a solidificação (de preferência em geladeira).
- VI. Após o endurecimento dos bombons, retire-os do molde.
- VII. Embalar e rotular.

Validade aproximada: 3 meses.



Figura: Chocolate com **Brocophanus®**.

a) Características: A formulação apresentou-se como uma trufa marrom, característica da forma, com dureza típica e com boa palatabilidade.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em frasco branco opaco ou blíster.

c) Peso médio: 8g.

d) Observações de processo: Não ultrapassar a temperatura 45°C durante o processo.

GOMAS com BROCOPHANUS® 100mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão, banho-maria.
- Béquer, bastão de vidro.
- Molde de silicone para o preparo de gomas ou moldes dispensáveis (blíster) para gomas.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	100mg/goma	Ativo
Flavorizante (limão, menta, framboesa)	1%	Flavorizante
Taumatina*	0,05%	Edulcorante
Gomagrôn** (base para gomas da Fagron)	qsp 1 unidade (4g)	Veículo

*outros edulcorantes podem ser empregados, como esteviosídeo ou sucralose.

**outras bases de goma podem eventualmente ser empregadas, ajustando-se o procedimento de preparo para a base utilizada conforme a necessidade.

Procedimento de preparo:

- I. Calcular e pesar com precisão cada ingrediente requerido para a quantidade total a ser preparada.
- II. Utilizando um banho-maria, aquecer a água à 80° C.
- III. Adicionar a Gomagrôn no béquer e levar para o banho-maria. Reduzir/corta a base de gelatina para pequenos pedaços a fim de tornar sua fusão mais rápida e homogênea.
- IV. Após a fusão da base, adicionar aos poucos o edulcorante e o flavorizante (previamente triturados), misturando e dispersando totalmente o pó no veículo.
- V. Reduzir a temperatura do banho-maria para 45°C e aguardar que a temperatura da base, baixe também para 45°C. Não adicionar o **Brocophanus®** se a temperatura estiver superior a 45°C!
- VI. Incorporar o **Brocophanus®** aos poucos na base fundida, misturando bem até a completa dispersão do pó no meio.
- VII. Logo em seguida, verter a mistura para o molde de gomas e esperar a solidificação.
- VIII. Após o endurecimento, retirar as gomas do molde. Caso utilize molde dispensável, selar o blíster.
- IX. Embalar e rotular.

Validade aproximada: 2 meses.



Figura: Aparência final da formulação das gomas com **Brocophanus®**.

a) Características: A formulação apresentou-se como uma goma macia, amarelada e com boa palatabilidade.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em frasco branco opaco ou blíster.

c) **Peso médio:** 4g.

d) **Observações de processo:** Não ultrapassar a temperatura 45°C durante o processo de preparo.

SACHÊ EFERVESCENTE com BROCOPHANUS® 100mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão;
- Gral, pistilo, tamis.
- Sachês laminados
- Seladora
- Manipular em ambiente com umidade e temperatura controlada.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	100mg	Ativo
Base efervescente (sabor laranja ou outro de preferência)	qsp 1 sachê (3g)	Veículo

Modo de usar: diluir previamente em um copo de água.

Procedimento de preparo:

- Calcular e pesar com precisão cada ingrediente requisitado para a quantidade total a ser preparada.
- Tamisar os ingredientes da formulação para fins de desagregação dos pós.
- Em um gral, adicionar o **Brocophanus®** e misturar geometricamente a base efervescente.
- Envasar os sachês com o peso determinado da mistura de pós (3g/unidade de sachê).
- Expulsar previamente o ar acumulado no interior do sachê antes de sua selagem.
- Rotular e embalar.

Validade aproximada: 3 meses.



Figura: Sachê efervescente com **Brocophanus®**.

a) **Características:** A formulação apresentou-se como um pó alaranjado com alguns pontos brancos. No momento da sua reconstituição em água apresentou boa efervescência sem apresentar resíduos. A palatabilidade foi satisfatória.

b) **Armazenamento:** O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e sachê laminado.

SACHÊ CHÁ MATE com BROCOPHANUS® 100 mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão;
- Gral, pistilo, tamis.
- Sachê laminado.
- Seladora.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	100mg	Ativo
ViaBase chá mate torrado com limão*	qsp 1 sachê (3g)	Veículo

*outra base similar pode eventualmente ser empregada.

Modo de usar: diluir previamente em um copo de água.

Procedimento de preparo:

- Calcular e pesar com precisão cada insumo requerido para a quantidade total a ser preparada.
- Tamisar os ingredientes da formulação para fins de desagregação.
- Misturar geometricamente os ingredientes da formulação.
- Envasar o sachê com o peso determinado da mistura de pós.
- Expulsar previamente o ar remanescente no interior do sachê antes de sua selagem. Selar.
- Rotular e embalar.

Validade aproximada: 3 meses.



Figura: Sachê erva-mate Brocophanus®.

a) Características: A formulação apresentou-se como um pó homogêneo de coloração marrom clara. Por ocasião de sua reconstituição em água apresentou boa dispersibilidade e não foi detectado a presença de resíduos. A palatabilidade foi satisfatória.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em sachê laminado.

SHAKE com BROCHOPHANUS® 100mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão;
- Gral, pistilo, tamis;
- Sachês laminado;
- Seladora.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	100mg	Ativo
Base shake sabor chocolate	qsp 1 sachê (5g)	Veículo

Modo de usar: diluir em água ou leite (de vaca ou vegetal) e misturar vigorosamente antes de beber.

Procedimento de preparo:

- Calcular e pesar com precisão cada ingrediente para a quantidade total a ser preparada.
- Tamisar os ingredientes para fins de desagregação dos pós.
- Misturar geometricamente os ingredientes da formulação.
- Envasar o sachê com o peso determinado da misturar de pós (5g).
- Expulsar previamente o ar remanescente no interior do sachê antes de sua selagem. Selar.
- Rotular e embalar.

Validade aproximada: 3 meses.



Figura: Sachê shake com Brocophanus®.

a) Características: A formulação apresentou-se como um pó homogêneo amarronzado. Por ocasião de sua reconstituição em água apresentou boa dispersão sem detecção de resíduos. A palatabilidade foi satisfatória.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em sachê laminado.

c) Sugestões: A formulação pode ser reconstituída com leite (de vaca ou vegetal) ou água.

FILME ORODISPERSÍVEL com BROCOPHANUS® 25mg:

Equipamentos/materiais necessários:

- Balança eletrônica de precisão;
- Gral, pistilo, tamis, placa de vidro;
- Laminador para o preparo de filmes orodispersíveis, estufa de secagem.
- Material de embalagem apropriado para filmes orodispersíveis.

Formulação:

Ingrediente	Concentração/comprimido	Função
Brocophanus®	25mg	Ativo
Flavorizante	1%	Flavorizante
Manitol	25mg	Inerte
Base para filme oral reconstituída*	qsp 1 filme 110mg	Veículo

Modo de usar: ingerir o número de unidades de filme correspondente a dose desejada.

Nota: Para o preparo de filmes com características ideais de qualidade, sugerimos não manipular doses acima de 25 mg do **Brocophanus®** por unidade de filme.

*Veículo para Filme Orodispersível

Ingrediente	% (p/p)	Função
Goma xantana grau alimentício	0,06	Polímero filmógeno
Goma carragena Kappa	0,37	Polímero filmógeno
Pullulan	16	Polímero filmógeno
Sorbato de potássio	0,2	Conservante
Benzoato de sódio	0,1	Conservante
Acessulfame de potássio	0,5	Edulcorante
Sucralose	0,3	Edulcorante
Lecitina de soja (pó)	0,5-2,0	Emulsificante/corretor de sabor
Simeticone 7-9245 emulsion 30%*	0,5-1,0	Antiespumante
Manitol	2	Edulcorante
Mentol	1	Mascaramento de sabor
PEG 400 (Carbowax 400)	2	Plastificante
Polissorbato 80 (Tween 80)	1	Emulsificante/plastificante

Procedimento de preparo:

- Dissolver/dispersar o benzoato de sódio, sorbato de potássio, acessulfame de potássio, sucralose, manitol, goma xantana, goma carragena, Pullulan e o flavorizante (quando necessário) em cerca de 70 g de água purificada.
- Em um recipiente separado misturar o propilenoglicol, polissorbato 80 e mentol (o mentol deve ser previamente pulverizado em gral).
- Incorporar o passo II no passo I sob leve mistura (evitar a agitação vigorosa para prevenir a incorporação de bolhas de ar).

- IV. Adicionar um a um e nesta ordem o PEG 400, lecitina de soja e o simeticone, homogeneizando lentamente após cada adição.
- V. Ajustar para o peso final com água purificada.
- VI. Envasar e rotular.

Requisitos prévios:

- I. Preparar previamente o veículo para o preparo de filme oral, contendo o ingrediente ativo. O ingrediente ativo deverá ser previamente dissolvido/disperso no veículo.
- II. Como superfície suporte para o preparo do filme orodispersível utilizar uma placa de vidro disposta sobre uma bancada.
- III. Sanitizar a placa de vidro com um papel ou tecido umedecido em álcool 70% e deixar secar completamente.
- IV. **Quantidade de base** = $[(110 \text{ mg} - 50 \text{ mg}) \times \text{total de filmes}] \times Fc$ * **Quantidade de base** = $[60 \times \text{nº de filmes}] \times 3,6$

Procedimento para filme orodispersível Brocophanus®:

- I. Calcular e pesar os insumos requeridos na formulação.
- II. Tamisar o ativo, flavorizante e o manitol em um tamis 44mm, colocar dentro do gral e homogeneizar bem.
- III. Adicionar a base Orphylo reconstituída aos poucos e fazer a laminação na placa de vidro laminador letra D.
- IV. Secar na estufa apropriada para filmes orodispersíveis. A temperatura da estufa não deverá exceder a 40°C.
- V. Fazer os cortes 3 cm x 3cm com peso em torno de 110mg.
- VI. Envasar e rotular.

Validade aproximada: 2 meses.



Figura: Filme com **Brocophanus®**.

a) Características: A formulação apresentou-se com um filme de aparência homogênea e de coloração esverdeada. A palatabilidade foi satisfatória.

b) Armazenamento: O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente e em sachê laminado.

c) Peso médio: 100mg.