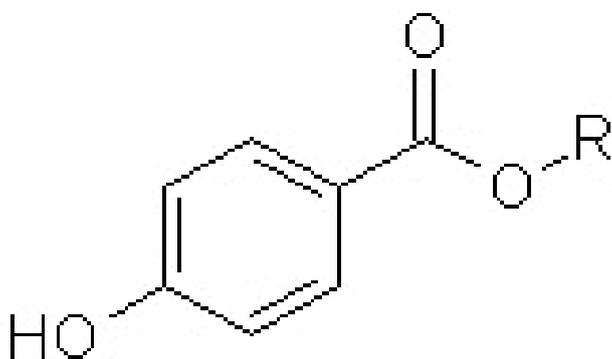


Estudo do Comportamento Térmico de Alquilparabenos: Efeito do Grupo Alquil

INTRODUÇÃO

Os parabenos (Figura 1), são os ésteres alquílicos de ácidos 4-hidroxibenzoico, comumente usados como conservantes em alimentos, medicamentos e cosméticos, por causa de sua boa eficácia antimicrobiana. A inerente lipossolubilidade e/ou coeficiente de partição, permite que estes se insiram e provoquem a desorganização da membrana celular microbiana e são, particularmente, eficazes contra leveduras, fungos e bactérias gram-positivas (SZNITOWSKA et al, 2002).



Metil, etil, propil, butilparabenos são alguns dos principais alquil hidroxibenzoatos representantes desta importante classe de conservantes, cujas propriedades variam em função do comprimento da cadeia. Entre as principais propriedades físico-químicas destacam-se o coeficiente de partição ou capacidade de se solubilizar em meio aquoso e/ou oleoso, fatos que colocam o metil e propil parabenos, como os conservantes mais amplamente utilizados em produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentícios (VUJOVIC & NASSIMBENI, 2006; BARGIOTA,

Figura 1
Estrutura geral dos Parabenos

Luane Ferreira Garcia¹
Jivaldo Rosario Matos²
Eric de Souza Gil³

¹ Biotecnóloga, Mestranda na Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Contato: luane.fg@hotmail.com,

² Doutor em Química. Professor do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Contato: jdrmatos@gmail.com

³ Doutor em Química. Professor da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás Contato: ericsgil@gmail.com.

RICO-MUNOZ e DAVIDSON, 1987; WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA & SZNITOWSKA, 2006).

São rapidamente absorvidos e excretados após a administração, sendo pouco acumulados no organismo, aspectos toxicocinéticos que conferem a relativa segurança dos parabenos. Entretanto, alguns estudos controversos sugerem que o uso contínuo destes compostos, mesmo tópico possa estar envolvido em processos carcinogênicos (OKAMOTO et al, 2008).

Estes efeitos toxicológicos são atribuídos à estabilidade química e a algumas propriedades físico-químicas dos parabenos (OKAMOTO et al, 2008; PERLOVICH, RODIONOV e BRANDL, 2005). Deste modo, a correlação entre aspectos farmacocinéticos envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de parabenos e parâmetros físico-químicos decisivos têm sido objeto de muitas discussões quanto à toxicidade e potencial cancerígeno (PERLOVICH, RODIONOV e BRANDL, 2005).

Neste contexto, muitos estudos teóricos e experimentais têm sido feito no sentido de estabelecer possíveis correlações entre a estrutura química e parâmetros físico-químicos envolvidos na absorção, distribuição e na estabilidade (WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA & SZNITOWSKA, 2006; PERLOVICH, RODIONOV e BRANDL, 2005; PANICKER, 2007; ZHANG & KIRCH, 2003).

Logo, os métodos analíticos podem ser aplicados não só ao controle de qualidade desses preservativos usados extensivamente, mas também para estabelecer correlações teóricas. A análise química de parabenos é geralmente realizada por métodos cromatográficos (GROSA et al, 2006). Embora esses métodos sejam muito seletivos, e possam também oferecer boas correlações relativas à solubilidade e coeficiente de partição, eles demandam alto consumo de tempo e reagentes, e não são adequados para fornecer informações sobre a estabilidade química, bem como outras propriedades físico-químicas importantes.

A análise térmica é um conjunto de técnicas que podem mostrar a influência da temperatura sobre as propriedades físico-químicas, bem como sobre a estabilidade térmica e cinética de decomposição de muitos tipos de materiais (SKARIA et al, 2005). Assim, esse trabalho tem por objetivo estudar o comportamento térmico por termogravimetria (TG)/termogravimetria derivada (DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) e efeito do radical alquila na estabilidade térmica de alguns *p*-hidroxibenzoatos.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

As amostras dos alquilparabenos (metil, etil, propil e butil parabenos) foram fornecidas pelas Empresas Eurofarma, Teuto e Sigma.

Métodos

1. **DSC.** Equipamento: célula DSC-50 (Shimadzu); Cadinhos: Al; m_{amostra} : cerca de 2 mg; atmosfera: N_2 (100 mL min^{-1}); razão de aquecimento (β): $10^\circ\text{C min}^{-1}$; faixa de temperatura: 25 a 400°C .
2. **TG/DTG.** Equipamento: termobalança TGA-51 (Shimadzu); Cadinhos: Pt; m_{amostra} : cerca de 25 mg; atmosfera: ar (50 mL min^{-1}); razão de aquecimento (β): $10^\circ\text{C min}^{-1}$; faixa de temperatura: 25 a 500°C .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As curvas TG/DTG das amostras de metil, etil, propil e butil parabenos (Figura 2) não apresentaram perda de massa até 150°C. Acima desta temperatura foi observada apenas uma etapa de perda de massa para todas as amostras.

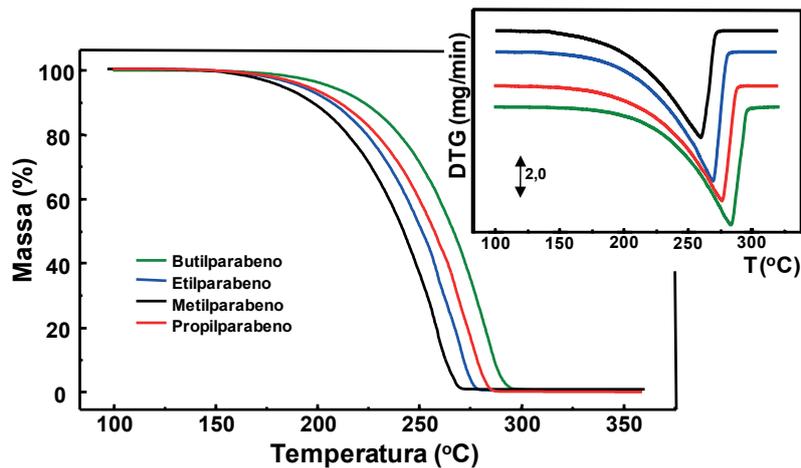


Figura 2
Curvas TG/DTG obtidas a 100C/min e sob atmosfera dinâmica de ar das amostras dos alquilparabenos.

O perfil de perda de massa evidenciado nas curvas TG/DTG é característico de um processo de volatilização, o que é confirmado, visualmente, quando as amostras são aquecidas lentamente e os voláteis são recolhidos como condensados em um frasco resfriado.

A partir das curvas DTG pode ser observado que o processo de volatilização se inicia aproximadamente na mesma temperatura. Por sua vez, o T_{pico} observado nas curvas DTG mostrou que existe uma relação explícita entre temperatura de vaporização e o peso molecular das espécies e/ou do número de átomos de carbono do substituinte alquílico (Figuras 2 e 3).

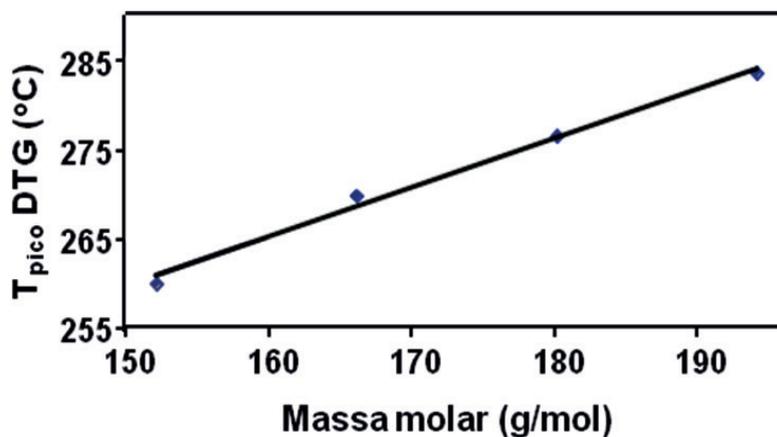


Figura 3
Relação entre temperatura de vaporização e massa molar.

Tal evidência é melhor evidenciada a partir da Figura 3, em que se observa uma relação linear e direta entre temperatura de vaporização ($T_{\text{pico DTG}}$) e a massa molar (MM) do respectivo alquilparabeno. Esta relação de proporcionalidade é facilmente explicada pelo fato de que a energia necessária para volatilizar espécies estruturalmente análogas é em geral mais alta para derivados de maior massa molecular. Assim, o bom coeficiente de correlação ($r = 0,9960$) permite inferir que a equação da reta ($T_{\text{pico}} = 176,8 + 0,55MM$) possa ser utilizada em ensaios preditivos.

Experimentos realizados sob atmosfera dinâmica de N_2 resultaram numa redução desprezível dos percentuais de perda de massa. Também, foi observado um perfil termoanalítico similar aquele registrado em experimentos realizados sob atmosfera de ar. Isto indica que durante o aquecimento, praticamente, não ocorre oxidação das espécies.

Esperava-se uma alteração nas curvas TG/DTG que estaria associada à oxidação das espécies e ainda que essa oxidação fosse mais acentuada para os parabenos de maior peso molecular, devido ao caráter doador de elétrons de grupos alquila, sendo maior para butil e menor para metil. No entanto isso não foi observado nas condições experimentais empregadas, visto que prevaleceu o processo de fusão seguido de volatilização, independente das amostras serem aquecidas sob atmosfera inerte ou oxidante. Independente da atmosfera empregada ocorreu condensação do respectivo alquilparabeno nas partes menos quente no interior do forno da termobalança.

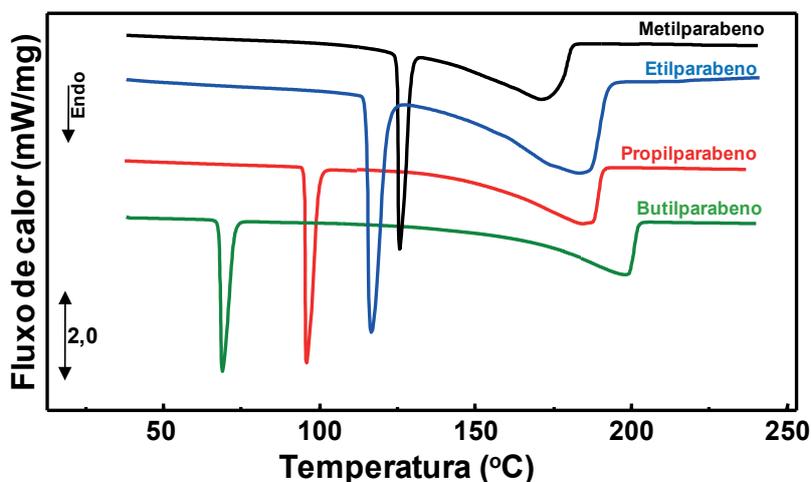


Figura 4
Curva DSC obtidas a 10oC/min e sob atmosfera dinâmica de N_2 das amostras dos alquilparabenos.

As curvas DSC ilustradas na Figura 4 evidenciam dois eventos endotérmicos, os quais correspondem, respectivamente, ao

processo de fusão e volatilização. O segundo processo endotérmico (volatilização) ocorreu na faixa de temperatura entre 175 e 196 °C e é concordante com o intervalo de temperatura onde ocorreu a perda de massa indicada nas curvas TG/DTG. Os valores das T_{pico} na curva DSC referente à volatilização é direta e linearmente proporcional ao tamanho da cadeia.

Observa-se ainda que o início do processo de volatilização ocorreu de forma tanto mais imediata ao processo de fusão quanto menor é a cadeia alquílica. Já o evento endotérmico, devido ao processo de fusão (intervalo de temperatura em que as curvas TG/DTG não evidenciaram perda de massa), mostrou valores de T_{pico} na curva DSC que ao contrário do observado para as T_{pico} de vaporização foram inversamente proporcionais a massa molar dos aquilparabenos.

Tal fato pode ser atribuído ao aumento da contribuição de forças não eletrostáticas de atração (dipolo-dipolo induzido) em detrimento a contribuição de forças eletrostáticas (dipolo-dipolo permanente). Ou seja, à medida que se aumenta o tamanho da cadeia carbônica, favorece-se a possibilidade de que forças do tipo “*van der waals*” determinem as interações intermoleculares entre moléculas de parabenos. Em contrapartida, com aumento do volume da cadeia alifática ligada ao grupo éster, há um maior impedimento estérico que limita interações eletrostáticas mais fortes do tipo pontes de hidrogênio.

CONCLUSÃO

As técnicas termoanalíticas além de possibilitarem a avaliação do comportamento térmico dessa classe de compostos, permitiram fazer correlações que podem ser potencialmente úteis em estudos de estabilidade e para a identificação presuntiva dessa classe de conservantes.

RESUMO: Os parabenos são conservantes antimicrobianos amplamente utilizados na indústria farmacêutica, cosmética e alimentar. O metil e propilparabeno, principais representantes dessa classe de compostos, respectivamente, são utilizados como conservantes de fase aquosa e oleosa. O estudo termoanalítico destes compostos é importante para o controle de qualidade e avaliação da estabilidade térmica. Medidas de TG e DSC permitiram avaliar comparativamente a estabilidade térmica dos compostos. As correlações entre as temperaturas de fusão, ebulição e/ou vaporização com o tamanho da cadeia alquílica mostraram-se lineares e opostas. Os resultados podem ser usados para estudos de identificação presuntiva e estabilidade.

Palavras-chave: Parabenos; antimicrobianos; TG/DSC.

STUDY THE THERMAL BEHAVIOR OF ALKYL PARABENS: EFFECT OF ALKYL GROUP

ABSTRACT: Parabens are antimicrobial preservatives widely used at the pharmaceutical, cosmetic and food industry. The methyl and propylparaben, main representatives of this class of compounds, are used as preservatives of aqueous phase and oil phase, respectively. Thermooanalytical study of these compounds is important for quality control and evaluation of

thermal stability. Measurements of TG and DSC allowed evaluating of the thermal stability of compounds, comparatively. Correlations between the temperatures of melting, boiling and/or vaporization with the size of the alkyl chain were shown to be linear and opposite. The results can be used for studies of presumptive identification and stability.

Key-words: Parabens; antimicrobials; TG/DSC.

REFERÊNCIAS

BARGIOTA, E.; RICO-MUNOZ, E.; DAVIDSON, P. M. Lethal effect of methyl and propyl parabens as related to *Staphylococcus aureus* lipid composition, **Int. J. Food Microb.**, 4, 257-266, 1987.

GROSA, G.; DEL-GROSSO, E.; RUSSO, R.; ALLEGRONE, G. Simultaneous, stability indicating, HPLC-DAD determination of guaifenesin and methyl and propyl-parabens in cough syrup, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 41, 798-803, 2006.

OKAMOTO, Y; HAYASHI, T.; UEDA, S. M.; KOJIMA, N. Combined activation of methyl paraben by light irradiation and esterase metabolism toward oxidative DNA damage, **Chem. Res. Toxicol.**, 21, 1594-99, 2008.

PANICKER, L. Effect of propyl paraben on the dipalmitoyl phosphatidic acid vesicles, **J. Coll. Int. Sc.**, 311, 407-416, 2007.

PERLOVICH, G. L.; RODIONOV, S. V.; BRANDL, A. B. Thermodynamics of solubility, sublimation and salvation process of parabens, **Eur. J. Pharm. Sc.**, 24, 25-33, 2005.

SKARIA, C. V.; GAISFORD, S.; O'NEILL, M. A. A.; BUCKTON, G.; BEEZER, A. E. Stability assessment of pharmaceutical by isothermal calorimetry: two component systems, **Int. J. Pharm.**, 292, 127-135, 2005.

SZNITOWSKA, M.; JANICKI, S.; DABROWSKA, E. A.; GAJEWSKA, M. Physicochemical screening of antimicrobial agents as potential preservatives for submicron emulsions, **Eur. J. Pharm. Sc.**, 15, 489-95, 2002.

VUJOVIC, D.; NASSIMBENI, L. R. Methyl Paraben. A new polymorph?, **Cryst. Grow. Des.**, 6(7), 1596-97, 2006.

WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA, D.; SZNITOWSKA, M. Partitioning of parabens between phases of submicron emulsions stabilized with egg lecithin, **Int. J. Pharm.**, 312, 174-178, 2006.

ZHANG, X.; KIRCH, L. E. The physical stability of thermally-stressed phospholipids-based emulsions containing methyl, propyl and heptyl parabens as models drugs, **Int. J. Pharm.**, 265, 133-140, 2003.