

# EVALUAREA STABILITĂȚII MICROPOLUANȚILOR FARMACEUTICI DE TIPUL PARABENILOR ÎN APA DE MARE

Conf. dr. Georgeta PAVALACHE<sup>1</sup>, Șef lucrări dr. Carmen Elena LUPU<sup>1</sup>,  
Șef lucrări dr. Verginica SCHRÖDER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitatea „Ovidius” din Constanța, România

**REZUMAT.** Parabeni (para-hidroxi benzoati de alchil) sunt compuși de sinteză cu rol conservant, folosiți pentru fabricarea produselor cosmetice, dermatocosmetice și farmaceutice. Utilizarea frecventă a acestor produse duce inevitabil la identificarea ca și micropoluanți farmaceutici în mediul înconjurător a substanțelor componente. Scopul acestei lucrări este de a dezvolta o metodă analitică cantitativă prin care se poate stabili prezența parabenilor în mediul acvatic și în special în apa de mare, în timpul sezonului estival. Tehnica poate permite monitorizarea și evaluarea parabenilor în mediul acvatic în vederea înțelegerii procesului de degradare a acestora în condițiile specifice de mediu.

**Cuvinte cheie:** parabeni, conservanți, cosmetice, poluare.

**ABSTRACT.** Parabens (alkyl para-hydroxybenzoates) are preservative synthesis compounds used in the manufacture of cosmetic, dermatocosmetic and pharmaceutical products. The frequent use of these products inevitably leads to the identification of pharmaceutical components in the environment as pharmaceutical micropollutants. The purpose of this paper is to develop a quantitative analytical method by which the presence of parabens can be established in the aquatic environment and especially in seawater during the summer season. The technique may allow monitoring and evaluation of parabens in the aquatic environment in order to understand their degradation process in specific environmental conditions.

**Keywords:** parabens, preservatives, cosmetics, pollution.

## 1. INTRODUCERE

Parabeni au fost utilizați pentru prima dată în anul 1920 drept conservanți în medicamente, aceștia fiind considerați unele dintre cele mai uzuale ingrediente. Industrial, parabeni sunt produși prin esterificarea acidului p-hidroxibenzoic cu un alcool adecvat, în prezența unui catalizator.

Dintre aceștia, metilparabenul și propilparabenul sunt cei mai des utilizați și sunt adesea prezenți împreună, în produse.

Parabeni sunt stabili în soluții acide, iar în soluții alcaline, hidrolizează la acid p-hidroxibenzoic și la alcoolul corespunzător. În general, cu creșterea lungimii lanțului alchilic, crește rezistența soluțiilor apoase de parabeni la hidroliză. Proprietățile parabenilor și în special cele antibacteriene sunt direct proporționale cu lungimea catenei grupării esterice. De exemplu, butilparabenul are o capacitate de 4 ori mai mare de a inhiba creșterea microbiană decât etilparabenul. Cu toate acestea, odată cu creșterea lungimii lanțului alchilic, valoarea coeficientului de partiție octanol-apă crește, ceea ce duce la scăderea solubilității în apă.

La concentrații mai mici decât cele utilizate pentru tratarea apei, clorul reacționează cu parabeni

producând derivații clorurați. Chiar și câteva minute de contact între produsele cosmetice care conțin parabeni și apa clorurată de la robinet duc la formarea de clorurat în produse. De asemenea, rata reacției crește odată cu temperatura. Acest fenomen al formării derivaților de parabeni este alarmant din cauza stabilității ridicate a derivaților diclorurați rezultați și potențialului estrogenic necunoscut. În plus, derivații clorurați sunt considerabil mai toxici pentru organismele acvatice decât compușii de bază respectivi.

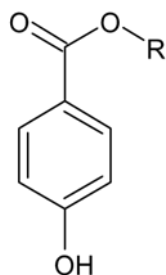
Parabeni prezintă două acțiuni bine definite: antioxidantă și antiseptică. Ca antiseptic au rolul de a inhiba sau de a distruge proliferarea microorganismelor (bacterii, fungi), având o importanță deosebită în produsele cosmetice, farmaceutice, dar și în produsele alimentare și industriale.

Eliberați în mediu, acești compuși pot suferi diferite procese care modifică comportamentul chimic cum ar fi degradarea sau distribuția temporală între diferitele faze ale sistemului. Ca urmare, evoluția contaminanților depinde de proprietățile compușilor, variațiile factorilor de mediu, interacțiunile cu factorii abiotici și biotici, etc.

În țările din Uniunea Europeană (UE) concentrația maximă pentru produsele cosmetice este de 0,4% pentru ester și 0,8% pentru amestecurile tuturor parabenilor, conform Directivei Europene 76/768. Concentrația maximă de parabenii admisi de Guvernul Unității din Statele Unite (Food and Drug Administration, FDA) și Canada (Health Canada) este de 0,1-0,3% (max. 0,4%). În Japonia concentrația maximă admisă de parabenii este de 1%. În anul 2011 Guvernul danez a luat hotărârea privind interzicerea utilizării următorilor parabenii: propil, izopropil, butil și izobutil-parabenii în produsele de îngrijire personală destinate copiilor mai mici de 3 ani.

În ceea ce privește structura chimică, parabenii (PB) sunt esteri ai acidului p-hidroxibenzoic (pHBA), cu substituenți alchil (-R) care variază de la metil la butil sau benzil. Putem distinge următoarele structuri: metilparabenul (MePB), etilparabenul (EtPB), propilparabenul (PrPB), izopropilparaben (iPrPB), butilparaben (BuPB), izobutilparaben (iBuPB) și benzilparaben (BePB). Dintre acestea, metilparaben și propilparaben sunt cele mai frecvent utilizate în produse cosmetice și farmaceutice, împreună [ 2].

Parabenii sunt produși prin esterificarea acidului p-hidroxibenzoic cu un alcool adecvat în prezența unui catalizator (ex.: acid sulfuric concentrat sau acid p-toluensulfonic) [3, 4, 10].



unde r poate fi radical alchil, conform tabelului nr.1

Fig. 1.1. Formula generală a parabenilor.

Tabelul 1. Structura generală a parabenilor

Denumirea produsului	R
Metilparaben	-CH <sub>3</sub>
Etilparaben	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Propilparaben	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Butilparaben	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Izobutilparaben	
Benzilparaben	

Producția pe scară largă și utilizarea de parabenii pot avea ca rezultat scurgeri în mediul înconjurător. Apele de suprafață, din cauza localizării lor în cele mai joase puncte ale mediului, sunt adesea cele mai sensibile la contaminare. Parabenii pot fi eliberați în mediul apos în principal prin procesele de epurare a apelor uzate, dar și prin scurgeri din surse ne-specificate și depunerea de particule din atmosferă.

În general, dintre toți parabenii, valori detectabile au fost înregistrate pentru compușii cel mai frecvent utilizați în cosmetice: metil- și / sau propilparaben. Concentrațiile de MePB și PrPB în râurile chinezești au atins valoarea de 1062 ng/L, respectiv 3142 ng/L. Concentrațiile maxime detectate în râurile europene au fost mai mici, până la 400 ng/L pentru MePB și 69 ng/L pentru PrPB. Prezența EtPB și BuPB în probele de apă a fost înregistrată mai rar.

Concentrațiile detectate ale acestor compuși au fost relativ scăzute în comparație cu MePB și PrPB (până la 147 ng/L (EtPB) și 163 ng/L (BuPB)). Există puține studii cu privire la prezența BePB în apele de suprafață. BePB a fost rar detectat în apă, iar concentrațiile foarte scăzute ajungând la maxim 4,4 ng/L.

Apariția și concentrația poluanților în mediu sunt foarte dependente de sezon. Concentrațiile maxime măsurate de parabenii au fost corelate cu condiții de flux redus. În timpul sezonelor cu debit redus, poluanții, în apele de suprafață, sunt dizolvați în volum mai mic de apă, ceea ce duce la o creștere a concentrațiilor acestora [7, 8].

Variabilitatea sezonieră ar trebui luată în considerare atunci când se estimează impactul asupra mediului a produselor farmaceutice și de îngrijire personală.

Scopul acestei lucrări este de a semnaliza prezența parabenilor, în mediu, respectiv, în apa de mare, în timpul sezonului estival și de a evalua durata degradării acestora.

Se apreciază creșterea acestor micropoluanti ca fiind corelată cu aglomerarea demografică, parabenii fiind o categorie de substanțe utilizate în mare parte ca și conservanți în produsele cosmetice, cum ar fi loțiuni, deodorante și creme, precum și în produsele alimentare.

Studiile de laborator au constatat în simularea interacțiunii dintre metilparaben, în diferite concentrații, cu apa de mare precum și evaluarea stabilității corelată cu timpul de expunere.

## 2. PRINCIPIUL METODEI

S-a realizat determinarea cantitativă a celui mai folosit paraben din produsele cosmetice cu protecție solară prin metoda spectrofotometrică și identificarea anionilor și cationilor din apa de mare care ar putea influența stabilitatea parabenului luat în lucru.

# EVALUAREA STABILITĂȚII MICROPOLUANTILOR FARMACEUTICI DE TIPUL PARABENILOR

A fost descrisă o metodă spectrofotometrică rapidă și sensibilă pentru determinarea metilparabenului în formă pură. Metoda se bazează pe diazotizarea substanței cu azotit de sodiu în mediu acid la 5°C, urmată de cuplarea cu acid p-aminobenzoic pentru a forma culoarea portocalie, produsul de reacție fiind stabilizat și măsurat la  $\lambda = 322$  nm.

zone frecventate mult de turiști. Acestea sunt: Port, Faleză Nord, Pescărie. Momentul prelevării a fost în luna mai 2018, atunci când temperatura atmosferică și temperatura apei sunt optime pentru plajă și scăldat.

Momentul din zi ales a fost dimineața între orele 8:00-10:00, când parametrii fizico-chimici ai apei sunt constanți.

## 3. TEHNICA DE LUCRU

### 1. Prelevarea probelor de apa

S-au ales 3 zone reprezentative ale plajelor Mării Negre din orașul Constanța și stațiunea Mamaia,

### 2. Prepararea soluțiilor etalon

Soluția standard de metilparaben cât și soluțiile etalon de metilparaben (Tabelul 3) folosite pentru obținerea curbei de calibrare trebuie să fie proaspăt preparate.

Tabelul 2. Situația cationilor și anionilor din probe

	APĂ PORT	APĂ FALEZĂ NORD	APĂ PESCĂRIE
Cl <sup>-</sup>	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
Me <sup>+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
Fe <sup>2+, 3+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
Zn <sup>2+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
Ba <sup>2+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
Ca <sup>2+</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție	Sub limita de detecție

Tabelul 3. Concentrația metilparabenului din soluțiile etalon

Nr. probe	Concentrație metilparaben
1.	1 mg/mL – Soluție stoc
2.	0,5 mg/mL
3.	0,25 mg/mL
4.	0,125 mg/mL
5.	0,1 mg/mL – Soluție de lucru standard
6.	0,025 mg/mL

### 3. Prepararea probelor

Probele de apa de mare recoltate pentru testare au fost în prealabil decantate și filtrate. Prepararea soluțiilor pentru analiză s-a realizat prin dizolvarea a 0,001 g de metilparaben (Nipagin) într-o cantitate minimă de apă din probă și completare până la 100 mL.

### 4. Metoda spectrofotometrică

#### 4.1. Principiul metodei

Metoda se bazează pe diazotizarea substanței cu azotit de sodiu în mediu acid la 5°C, urmată de cuplarea cu acid p-aminobenzoic pentru a forma culoarea portocalie, produsul fiind stabilizat și măsurat la  $\lambda=322$  nm.

#### 4.2. Mod de lucru

Probele au fost tratate cu 0,5 mL de soluție NaOH 1M și 0,5 mL acid p-aminobenzoic iar după omogenizare s-au adăugat 0,5 mL nitrit de sodiu 1%, 0,5 mL HCl 1M și 7 mL apă distilată. S-au agitat timp de 2 minute, s-au răcit pe baie de gheață timp de 5 minute, timp în care s-au format produșii de reacție colorați în roșu-portocaliu. S-a citit absorbanta la lungimea de undă de 322 nm, în raport cu o soluție martor, preparată prin aceeași metodă, dar fără metilparaben (Figura 4.1) și s-a întocmit curba de calibrare.

### 5. Optimizarea condițiilor experimentale

S-a studiat efectul diferitelor variabile asupra modificării culorii pentru a obține condițiile optime pentru determinarea metilparabenului.

Culoarea colorantului azo se formează numai în mediu alcalin. Prin urmare, au fost studiate efectele diferitelor soluții alcaline cum ar fi hidroxidul de potasiu, hidroxidul de sodiu, carbonatul de sodiu și hidroxidul de amoniu. S-a constatat că hidroxidul de sodiu este cel mai potrivit mediu alcalin pentru a produce o absorbție maximă și a fost utilizat în toate experimentele ulterioare.

Stabilitatea colorantului a fost studiată timp de 1 oră, după amestecarea reactivilor. Colorantul azo s-a format rapid după omogenizare și a atins absorbanta maximă după aproximativ 4 minute, la temperatura camerei.

Culoarea a fost stabilă pentru o perioadă de 24 de ore. Efectul temperaturii asupra reacției de diazotare și de cuplare arată că absorbanta azo-colorantului rămâne constantă în intervalul 0-40°C.

#### 4. REZULTATE

Folosind condițiile descrise în procedură, se obține un grafic liniar de calibrare a metil parabenului, care arată că legea Beer este respectată în intervalul de concentrații de 0,025 – 1 mg/mL cu un coeficient de corelare de 0,9993 și un intercept de 0,2535.

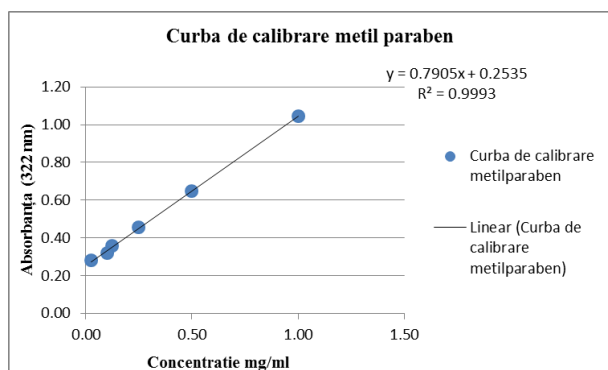


Fig. 4.1. Curba de calibrare metil paraben.

Probele au fost contaminate cu concentrații diferite de metilparaben și apoi au fost efectuate

măsurători succesive (Figura 4.2) pentru a evalua modificările produse asupra substanței în timp. Concentrațiile acestor compuși în mediu acvatic, respectiv în punctele de colectare sunt în medie 0,0777 mg/mL.

În aceste probe, metilparabenul este considerat principalul reprezentant din grupul de parabeni. O importantă sursă a acestor compuși este reprezentată de apele uzate. Și utilizarea agricolă a îngrășămintelor poate fi o sursă importantă de parabeni pentru că pot să contamineze apele subterane.

În plus, sunt compuși găsiți în creme cosmetice și în special în cremele cu factor de protecție solară, deci un alt posibil traseu de poluare către mediul înconjurător este prin scaldare directă, spălare sau înot.

În urma citirilor, prin metoda spectrofotometrică, pentru probele luate în lucru PORT, FALEZĂ NORD și PESCARIE s-au calculat valorile absorbantei și valorile concentrației.

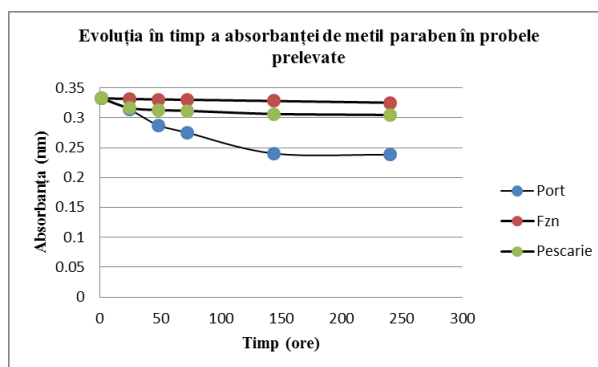


Fig. 4.2. Evoluția în timp a absorbantei metil paraben în probele prelevate.

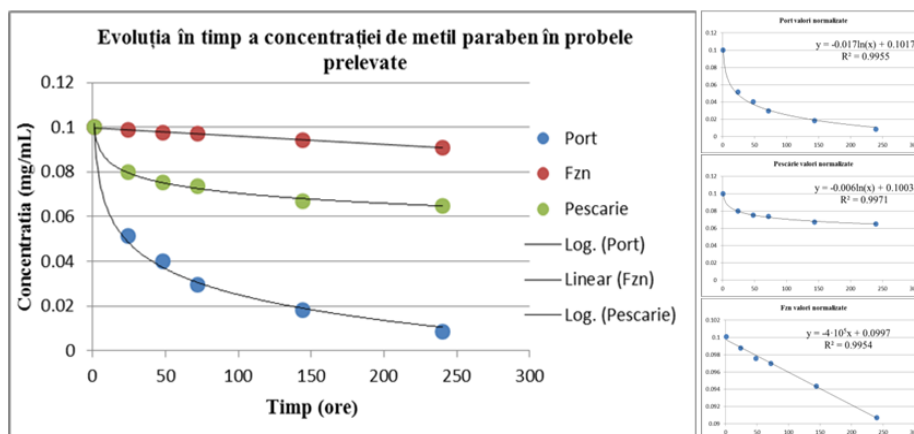


Fig. 4.3. Evoluția în timp a concentrației de metil paraben în probele analizate în punctele de prelevare și coeficientul de determinare.

Evoluția concentrațiilor cuantificate de metil paraben, în timp de 250 h, sugerează modificări semnificative (Figura 4.3). Diferențele au fost identificate în funcție de locația prelevărilor, precum și în corelație cu timpul de evoluție a probelor.

Astfel, în ceea ce privește evoluția în timp a concentrației de metilparaben în probele prelevate din FALEZĂ NORD și PESCARIE se observă o scădere liniară în cele 6 momente de citire. Însă proba din PORT are o scădere bruscă în primele

## EVALUAREA STABILITĂȚII MICROPOLUANTILOR FARMACEUTICI DE TIPUL PARABENILOR

24 h (Figura 4.3). În urma acestui studiu, conform reacțiilor de degradare a compusului metilparaben în acid p-aminobenzoic putem deduce că parabenii se modifică chimic brusc, în toate probele, în primele

24-72h, pentru ca ulterior modificările să fie lente și diferite de la o stație la alta. Se apreciază că aceste schimbări au legătură cu faptul că metil-parabenii se degradează.

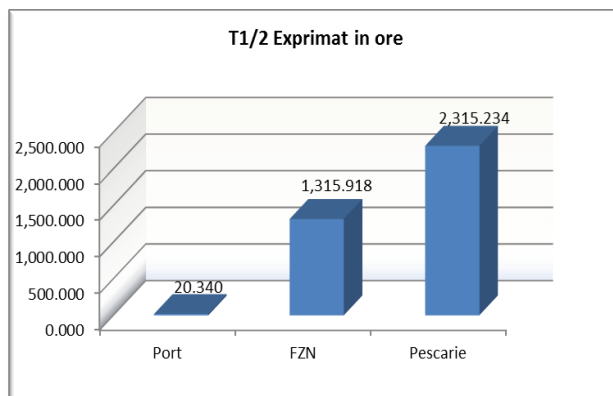


Fig. 4.4. Timpul de înjumătățire.

Concentrațiile mai mici măsurate indică o posibilitate de îmbunătățire a calității apei prin scăderea acestor micro-poluantii farmaceutici. Aceste informații sunt foarte importante în contextul cunoașterii faptului că pătrunderea la nivel dermic a parabenilor este cunoscută.

De asemenea, expunerea la metilparabeni a celulelor epidermice poate influența rata de proliferare, morfologia celulară și expresia hialuronan-sintetazelor și tipul IV collagen [9].

Studiile privind toxicitatea parabenilor au arătat că metilparabenul și etilparabenul pot induce stres oxidativ în piele după reacția cu oxigenul singlet <sup>1</sup>[O] în lumină vizibilă, putând produce conjugați glutacionici ai hidrochinonei [11, 12, 13].

Metilparabenul potențează deteriorarea indusă de UV asupra keratocitelor cutanate, incluzând speciile reactive de oxigen (ROS), producția de oxid nitric (NO) și peroxidarea lipidelor, efectele potențial genotoxice ale metilparabenului aplicat în cosmetice la pielea umană atunci când este expus la lumina soarelui [8].

Acest lucru este important în contextul utilizării metilparabenului în produsele de protecție solară și incertitudinea continuă cu privire la existența unei asocieri pozitive sau negative între utilizarea de protecție solară și dezvoltarea cancerului de piele umană [5, 6].

Nivelul de expunere este reflectat de detectarea frecventă a compușilor în urină. Cel puțin unul din parabeni a fost găsit în aproape 100% din probele de urină testate. Mai mult, conservanții au fost detectați în serul uman, laptele matern, țesutul placentar și țesutul tumoral de la nivelul sânelor. Cu toate acestea, se pune întrebarea dacă concentrațiile parabenilor la care suntem expuși sunt suficient de mari pentru a provoca o amenințare pentru sănătatea umană.

Parabenii au fost utilizați cu succes ca aditivi de conservare de mai mult de 50 de ani. Cu toate acestea, în ultimii ani, după detectarea urmelor de parabenii în tumorile de sân de sex feminin, s-au investigat pe larg efectele estrogenice posibile. S-a constatat că metil-, etil-, propil- și butilparabenul au efecte estrogenice slabe.

Concentrații de parabenii necesare pentru efecte similare cu 17β-estradiol sunt de 10.000 până la 30.000 de ori mai mari decât estrogenii folosiți pentru screening (yeast estrogen).

S-a constatat că butilparabenul este capabil să concureze cu 17β-estradiol pentru legarea la receptorul de estrogen de șobolan (ER), dar afinitatea este de 5 ori mai slabă decât dietilstilbestrol, estradiolul sintetic [1, 14, 15].

Aceste informații sugerează că prezența și monitorizarea parabenilor în apa de mare, în zona de băiere, poate fi luată în considerare pentru un studiu ulterior, în vederea stabilirii riscurilor induse de micropoluantii în timp.

## 5. CONCLUZII

Utilizarea pe scară largă a parabenilor a dus inevitabil la prezența lor în mediul înconjurător. Parabenii au fost detectați în resursele de apă, sol și sedimente, aer și praf.

Cele mai importante surse de poluare, din acest punct de vedere, sunt asociate cu obiceiurile umane de a folosi anumite produse cosmetice sau dermato-cosmetice, produse farmaceutice, amplificate de alimentație, fapt confirmat de prezența compușilor în apele uzate.

Monitorizarea parabenilor în mediul acvatic și mai ales în apele litorale, unde apare riscul ca aceste

substanțe să devină micropoluanti, cu efect asupra sănătății, este puțin abordată în studiile de specialitate, ceea ce limitează realizarea unor comparații.

Metoda de identificare a stabilității parabenilor folosită este rapidă și poate fi adaptată pentru identificarea modificărilor suferite prin reacții chimice sau biodegradare pentru ape oligosalmastre sau cu salinitate ridicată.

Studiile noastre arată că fenomenul de degradare a metil-parabenilor este influențat de factorii abiotici locali și de timpul de expunere în mediul analizat.

Cunoașterea riscului expunerii sau acumulării de parabenii prin folosirea de produse de protecție solară pe o perioadă de câteva ore sau zile implică studii ulterioare și necesitatea monitorizării parabenilor în toate sistemele susceptibile de contaminare și interacțiunea cu acești compuși.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] Bledzka, D, Gromadzińska, J, and Wasowicz, W, "Parabens. From Environmental Studies to Human Health." Environment International, 2014 Elsevier USA.
- [2] Brian, L, Amy, T, Curtis, J, *Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density*. Madison USA: Breast Cancer Research, 2013, USA.
- [3] Buchman, A, Marincescu, M, *Auxiliar curricular - Analiza apei*. 2008, București, Romania.
- [4] Cabaleiro, N, De La Calle, I, Bendicho, C, Lavilla, I, *An overview of sample preparation for the determination of parabens*. Science Direct, 2014, Spania.
- [5] Darbre, Philippa, D, and Philip, W, Harvey, *Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks* J. Appl. Toxicol. 2008; 28: 561–578
- Published online 16 May 2008 in Wiley InterScience, USA.
- [6] Dogea, E, Kelleyb, E, Williamsa, L, Williamsa, A, Hernandez-Diaz, S, Missmer, A, Hausera, R, *Medications as a source of paraben exposure*. Science Direct, 2015, Boston, MA, USA.
- [7] Dorota, B, Jolanta, G, Wojciech, W, *Parabens. From environmental studies to human health*. Science Direct, 2014, Polonia.
- [8] Handa, O(1), Kokura, S, Adachi, S, Takagi, T, Naito, Y, Tanigawa, T, Yoshida, N, Yoshikawa, T, *Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes*. Toxicology. 2006 Oct 3;227(1-2):62-72. USA.
- [9] Ishiwatari, S, Suzuki, T, Hitomi, T, Yoshino, T, Matsukuma, S, Tsuji, T, *Effects of methyl paraben on skin keratinocytes*, Journal of Applied Toxicology Volume 27, Issue 1, 2006, USA.
- [10] Kulshreshtha, K, Singh, N, Michael Wall, G, *Pharmaceutical Suspensions*. Springer New York, 2010, New York, USA.
- [11] Lopez-Ortiz, CM, Boluda-Botella, N, Prats-Rico, D, Sentana-Gadea, I, *Fate of parabens and 4-hydroxybenzoic acid in aquifer materials*. ScienceDirect, Vol. 1, 2017, Spania.
- [12] Nishizawa, Chiho, Keizo Takeshita, Jun-ichi Ueda, Ikuo Nakanishi, Kazuo T Suzuki, and Toshihiko Ozawa, "Reaction of Para-Hydroxybenzoic Acid Esters with Singlet Oxygen in the Presence of Glutathione Produces Glutathione Conjugates of Hydroquinone, Potent Inducers of Oxidative Stress." Free Radical Research, 2006, USA.
- [13] Roger, T, Simona, R, Anna, V, Sonja, H, Terresa, K, Sussane, L, *Interference of Paraben Compounds with Estrogen Metabolism by Inhibition of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenases*. The National Center for Biotechnology Information, 2017, Vienna, Austria.
- [14] Rutkowska, Z, Szybiak, A, Serkies, K, Rachon, D, *Endocrine disrupting chemicals as potential risk factor for estrogen-dependent cancers*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2016, Polonia.
- [15] Saadiyah, A, Huda, J, *Spectrophotometric Determination of Methyl Paraben in Pure and Pharmaceutical Oral Solution*. Advance in Natural Science, CS Canada, 2013, Canada.

## Despre autori

Conf. Dr. **Georgeta PAVALACHE**  
Universitatea Ovidius din Constanța, România  
Email: [georgiana\\_pavalache@yahoo.com](mailto:georgiana_pavalache@yahoo.com)

Șef Lucrări dr. **Carmen Elena LUPU**  
Universitatea Ovidius din Constanța, România  
Email: [clupu@univ-ovidius.ro](mailto:clupu@univ-ovidius.ro)

Șef Lucrări dr. **Verginica SCHRÖDER**  
Universitatea Ovidius din Constanța, România  
Email: [verginica.schroder@univ-ovidius.ro](mailto:verginica.schroder@univ-ovidius.ro)