

CONTRIBUȚII LA ÎMBUNĂTĂȚIREA INDICATORILOR DE CALITATE AI PRODUSELOR COSMETICE CU INGREDIENTE NATURALE UTILIZÂND TEHNICI DE MODELARE MATEMATICĂ ȘI SIMULARE NUMERICĂ

Teză de doctorat - Rezumat

pentru obținerea titlului științific de doctor la
Universitatea Politehnică Timișoara
în domeniul de doctorat Inginerie Chimică
autor ing. Elena Adela Selejean (căs. Manea)
conducător științific Prof.univ.dr.ing. Delia Maria Perju
Octombrie 2023

Oamenii trebuie să acorde o importanță majoră îngrijirii organului cutanat (pielea) încă din momentul nașterii și până la vârsta senectuții. Un ten sănătos și îngrijit oferă tuturor o stare de confort, atât din punct de vedere fizic, cât și psihic (oferă încredere în sine).

În ultimii ani a crescut la nivel mondial frecvența bolilor dermatologice, din varii motive, atât la copii, cât și la persoanele adulte. Aceste probleme de sănătate nu pot fi întotdeauna vindecate, însă utilizarea emulsiilor/cremelor în tratamentele aplicate pot ameliora anumite efecte neplăcute și pot preveni recidivele acestora, îmbunătățind astfel sănătatea oamenilor [1].

Din aceste motive, la nivel mondial, s-a dezvoltat domeniul legat de fabricarea produselor cosmetice și dermato-cosmetice, precum și cercetările referitoare la îmbunătățirea indicatorilor de calitate ale acestora. S-au efectuat cercetări asupra unor materii prime noi, respectiv, ingrediente active (naturale și de sinteză) revoluționare cu studii clinice de eficacitate, care au ca scop redarea și menținerea frumuseții naturale și sănătății pielii. În acest fel au apărut și acele substanțe active, denumite cosmeceutice, care sunt considerate ingrediente cosmetice și care îmbunătățesc aspectul pielii datorită unui efect farmacologic ce poate fi identificat la nivel intracelular. Denumirea de "cosmeceutice" a apărut prin asocierea termenilor "cosmetic" și "farmaceutic". Un exemplu din categoria cosmeceutice sunt peptidele de sinteză ce au efect bioactiv la nivel cutanat [2-5].

Dezvoltarea industriei producătoare de cosmetice a condus la o diversificare semnificativă a tipurilor de produse, care au ca scop principal creșterea atractivității, precum și promovarea sănătății și frumuseții. Obiectivul de bază al specialistului în prepararea cosmeticelor este de a crea un produs cât mai stabil atât din punct de vedere fizico-chimic, cât și microbiologic.

Sub denumirea generală de produse cosmetice sunt comercializate o gamă largă de produse, care aparțin unor categorii distincte și anume [1]:

- **Produse de îngrijirea pielii:** preparate de curățire, preparate cu acțiune astringentă, preparate de hidratare, măști cosmetice, creme, preparate de protecție solară (creme, loțiuni).

- **Produse pentru îngrijirea părului:** șampoane, preparate de condiționare, combinație șampon – produs de condiționare, produse pentru coafură, produse pentru modificarea culorii părului.

- **Articole de toaletă:** săpunuri, șampoane, produse pentru baie, produse de bărbierit, agenți de condiționare, pastă de dinți, deodorante și antiperspirante.

- **Produse de machiaj** (cosmetică decorativă): fond de ten, pudră, machiaje pentru ochi și ten, rujuri, lacuri pentru unghii.

- **Produse de parfumerie:** parfumuri și ape de colonie, loțiuni de tip „after shave”, pudre de baie.

Chiar dacă produsele cosmetice sunt numeroase și fac parte din categorii diferite, iar clasificarea netă a acestora este dificilă și generează dispute, acestea trebuie să se supună unor reguli de bază și anume [1,4]:

- *compatibilitatea chimică a componentelor utilizate în prepararea acestora;*
- *aspectul estetic și miros plăcut;*
- *inocuitatea (adică caracterul inofensiv, cu un indice cât mai scăzut de alergenitate, fără a cauza iritare);*
- *aplicarea și îndepărtarea facilă pe / și de pe / piele;*
- *menținerea cât mai îndelungată a purității și stabilității fizice, chimice, reologice și microbiologice.*

În comparație cu restul corpului uman, fața este expusă direct acțiunii agenților externi (praf, radiații, vânt, etc). Expunerea la soare și vânt poate face pielea uscată și aspră, iar spălarea exagerată îndepărtează stratul natural, uleios care protejează pielea. De aceea, produsul cosmetic destinat organului cutanat expus mediului înconjurător (față, mâini, picioare) trebuie să răspundă mai multor cerințe: să fie nutritiv și hidratant, protector și să fie capabil să ecraneze radiațiile solare. Rolul emulsiilor cosmetice este de a proteja și hrăni pielea, însă și de a calma senzațiile neplăcute de iritare.

Specialiștii responsabili cu cercetarea, realizarea și aplicarea produselor cosmetice și dermato-cosmetice (farmaciști, chimiști, ingineri chimiști, medici, biologi) își desfășoară activitatea în conformitate cu regulile și cerințele impuse de legislația în vigoare.

În ceea ce privește cercetările și studiile efectuate în cadrul acestei lucrări s-a ținut cont de obiectivele principale propuse. Dintre acestea cele mai importante sunt **studiul dinamicii indicatorilor fizico-chimici și microbiologici ai emulsiilor cosmetice**, precum și **cel al abordării sistemice a problemelor legate de menținerea stabilității acestora, utilizând metode de modelare matematică și simulare numerică**. Astfel, ca o noutate în cadrul lucrării s-au utilizat principiile Teoriei Sistemelor la studiul cremelor cosmetice. Acest lucru a permis beneficierea de avantajele științifice, aplicative și economice obținute prin studiul cremelor considerate ”sisteme cu parametrii distribuți”. Aceste beneficii permit o serie de simplificări majore legate de fabricarea cremelor (pe baza modelelor matematice determinate), care se reflectă direct prin scăderea drastică a cheltuielilor de fabricație (materii prime, tehnologii de obținere, stabilitate, etc) și deci a prețului produsului finit și nu în ultimul rând ca mijloace de predicție cu privire la posibilitatea de obținere a celor mai optimi indicatori de calitate a produselor finite (cremele puse pe piață).

În concordanță cu principiile Teoriei Sistemelor în Fig.1 este reprezentată emulsia cosmetică ca sistem, cu variabilele de intrare (u), variabilele de ieșire (y) și perturbații (z) [6].

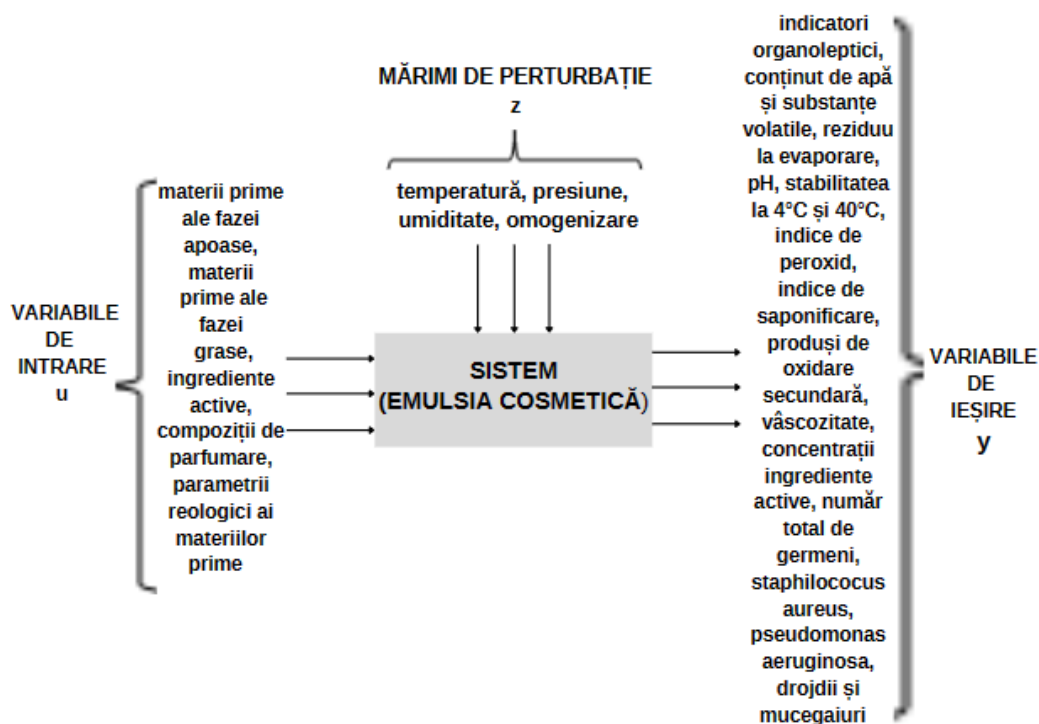


Fig. 1. Reprezentarea emulsiei cosmetice ca sistem

Teza este structurată în 7 capitole:

1. Stadiul actual al cunoașterii în domeniul cremelor emulsionate
2. Teoria sistemelor, modelarea matematică și simularea numerică, modalități moderne de realizare a cunoașterii
3. Sinteza principalelor legi și reglementări naționale și internaționale privind calitatea produselor cosmetice
4. Cercetări experimentale
5. Etapele lansării pe piață a produselor cosmetice
6. Concluzii generale
7. Contribuții personale

Primul capitol prezintă o trecere în revistă a literaturii disponibile, subliniind motivația pentru alegerea acestei teme, precum și aspectele fundamentale privind necesitatea abordării și dezvoltării acestor studii.

Acest capitol conține și o prezentare a stadiului actual al cercetărilor din domeniul obținerii produselor cosmetice, în special al cremelor și emulsiilor, inclusiv descrierea fluxurilor tehnologice, Fig. 2, și a tuturor categoriilor de materii prime ce se regăsesc în compoziția acestora.

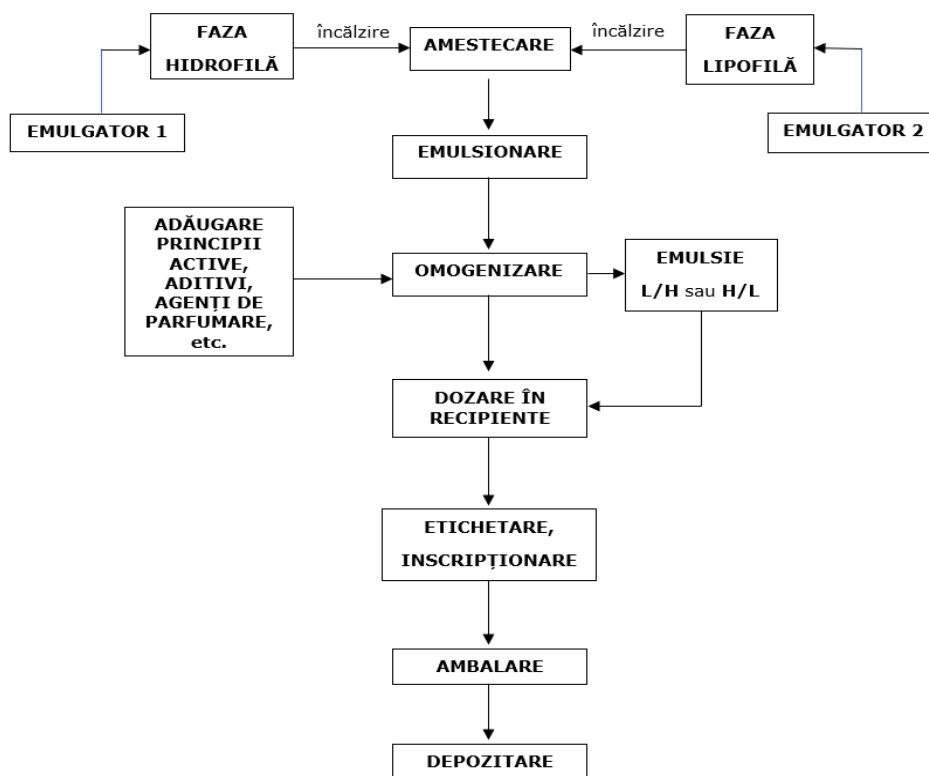


Fig. 2. Organigrama operațiilor fluxului tehnologic de obținere a emulsiilor cosmetice

De asemenea sunt prezentate noțiuni importante legate de stabilitatea acestor produse, cât și metodele de determinare și de menținere a acestora pe o anumită perioadă de timp bine precizată, Fig. 3. Instabilitatea emulsiilor se poate manifesta în mai multe moduri: ecremare, coagulare (floculare), coalescență și maturarea Oswald. Aceste fenomene se pot influența sau pot coexista [4,7,8].

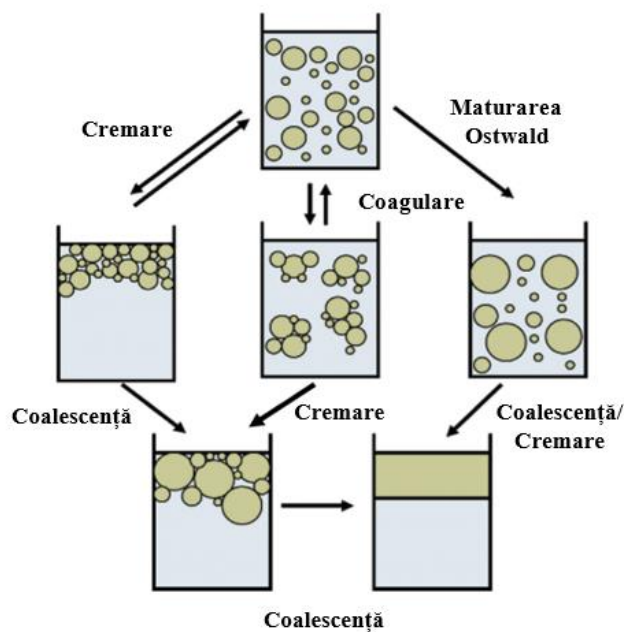


Fig. 3. Fenomenele de instabilitate ale emulsiilor cosmetice [4]

Tot în acest capitol sunt descrise domeniile de utilizare și beneficiile cremelor cosmetice asupra organului cutanat, cât și noțiuni despre structura și funcționarea organului cutanat [9].

Capitolul 2 prezintă documentarea bibliografică referitoare la utilizarea Teoriei Sistemelor în cercetările efectuate în cadrul tezei, la tehnicile de modelare matematică, simulare numerică și la metodele statistico-computaționale de prelucrare a datelor experimentale obținute din studiile realizate asupra emulsiilor cosmetice [4,10,11,12,13].

Capitolul 3 conține prevederile legale privind autorizarea și comercializarea produselor cosmetice. Acestea cuprind legi, hotărâri, ordonanțe și standarde, care sunt: generale, naționale, europene și internaționale. Reglementările naționale și internaționale privind autorizarea și comercializarea produselor cosmetice cuprind următoarele obiective: armonizarea, organizarea, diferențierea, menținerea și îmbunătățirea continuă a indicatorilor de calitate [14].

Capitolul 4 prezintă cercetările și studiile experimentale realizate în cadrul acestei teze, care s-au desfășurat în laboratoarele Departamentului de Chimie Aplicată și Ingineria Compușilor Organici și Naturali din Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Universitatea Politehnica Timișoara și în laboratorul firmei S.C. Virago Beauty S.R.L., asupra mai multor tipuri de creme cosmetice: cremă antirid, cremă hidratantă, lapte de corp și alte tipuri de emulsii cosmetice.

În cadrul cercetărilor și studiilor experimentale s-au abordat următoarele direcții:

4.1. Determinarea stabilității cremelor cosmetice în vederea previziunilor referitoare la termenul lor optim de valabilitate

În cadrul acestui studiu s-a urmărit variația în timp a parametrilor fizico-chimici (reziduu la evaporare RE, pH) și microbiologici (număr total de germeni NTG, bacterii coliforme BC, Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus aureus) care influențează stabilitatea unor emulsii cosmetice (crema hidratantă 1, crema hidratantă 2, lapte de corp 1, lapte de corp 2) cu scopul de a determina durata de viață, respectiv termenul optim de valabilitate al acestora [15].

Pe baza datelor experimentale obținute prin măsurare directă timp de 4 ani pentru patru creme, s-au calculat ecuațiile modelelor matematice statistice cu ajutorul programului **OriginPro 2021b** (Tabelul 1). Cu același program s-au calculat indicatorii de adecvănță ai modelelor determinate pentru cremele studiate, respectiv: abaterea standard σ , indicatorul preciziei modelului, R^2 și coeficientul de corelație, R (Tabelul 2).

Tabelul 1. Ecuațiile modelelor matematice statistice obținute pentru cele 4 creme studiate

Emulsii	Ecuațiile modelelor matematice statistice
Crema hidratantă 1	$RE = 34.18947 - 0.2485 \cdot T + 0.0024 \cdot T^2$
Crema hidratantă 2	$RE = 40.18267 - 0.31457 \cdot T$
Lapte de corp 1	$RE = 32.7615 + 6.70792 \cdot 10^{-4} \cdot T - 0.00843 \cdot T^2 + 1.04447 \cdot 10^{-4} \cdot T^3$
Lapte de corp 2	$RE = 43.7335 - 0.21894 \cdot T + 0.00756 \cdot T^2 - 1.03475 \cdot 10^{-4} \cdot T^3$

Tabelul 2. Indicatorii de adecvănță ai modelelor matematice statistice determinate

Indicatorii de adecvănță	Crema hidratantă 1	Crema hidratantă 2	Lapte de corp 1	Lapte de corp 2
Deviația standard, σ	0.1196	0.0586	0.3044	0.2214
Indicatorul preciziei modelului, R^2	0.9986	0.9960	0.9965	0.9920
Coeficientul de corelație, R	0,9993	0,9979	0,9982	0,9960

Conform valorilor indicatorilor de calitate măsurați timp de 4 ani și pe baza indicatorilor de adecvanță calculați ai modelelor matematice determinate, termenul optim de valabilitate al celor 4 emulsii studiate poate fi maxim de 3 ani.

4.2. Studii de stabilitate a cremelor cosmetice în funcție de variațiile de temperatură ale mediului, utilizând tehnica de modelare matematică

Așa cum am precizat și în studiul anterior, stabilitatea chimică și microbiologică a cremelor cosmetice este un factor important în determinarea duratei de viață a acestora.

Factorii care pot influența stabilitatea chimică și microbiologică a cremelor cosmetice sunt: temperatura, omogenizarea, cantitatea de emulgator folosită, agenții chimici, inversarea fazelor și condițiile de depozitare.

În acest studiu s-au urmărit variațiile în timp a parametrilor fizico-chimici și microbiologici a unui număr de 10 emulsii cosmetice, în condiții normale, timp de 12 luni, comparativ cu comportarea în condiții de stres, la temperatura de -15°C , timp de 10 zile. Conform standardelor în vigoare cremele cosmetice se depozitează în încăperi în care sunt monitorizate temperatura și umiditatea; acești doi parametri trebuie să se încadreze în următoarele limite: temperatura între $15 - 25^{\circ}\text{C}$ și umiditatea între $55 - 65\%$. În Tabelele 3 și 4 sunt prezentate ecuațiile modelelor matematice obținute, precum și indicatorii de adecvanță calculați [16].

Tabelul 3. Ecuațiile modelelor matematice statistice obținute pentru cele 10 probe depozitate în condiții normale și indicatorii de adecvanță calculați

Proba	Ecuația modelului matematic statistic	Indicatorul preciziei modelului, R^2	Coefficientul de corelare multiplă, R
1	$PE=54,111+0,0017 \cdot T^3-0,0429 \cdot T^2+0,4565 \cdot T$	0,9863	0,9931
2	$PE=56,966+0,0028 \cdot T^3-0,0538 \cdot T^2+0,4986 \cdot T$	0,9831	0,9915
3	$PE=56,824+0,0009 \cdot T^3-0,0095 \cdot T^2+0,1889 \cdot T$	0,9872	0,9935
4	$PE=57,827-0,0005 \cdot T^3-0,0008 \cdot T^2+0,3400 \cdot T$	0,9869	0,9934
5	$PE=50,849+0,0002 \cdot T^3+0,0077 \cdot T^2+0,0463 \cdot T$	0,9852	0,9925
6	$PE=52,117+0,0007 \cdot T^3-0,0700 \cdot T^2+0,0911 \cdot T$	0,9820	0,9909
7	$PE=58,883-0,0004 \cdot T^3+0,0186 \cdot T^2+0,0986 \cdot T$	0,9900	0,9949
8	$PE=58,617-0,0011 \cdot T^3+0,0202 \cdot T^2+0,1373 \cdot T$	0,9892	0,9945
9	$PE=57,679+0,0016 \cdot T^3-0,0301 \cdot T^2+0,0331 \cdot T$	0,9819	0,9909
10	$PE=56,882-0,0003 \cdot T^3-0,0097 \cdot T^2+0,0935 \cdot T$	0,9848	0,9923

Tabel 4. Ecuațiile modelelor matematice statistice obținute pentru cele 10 probe depozitate în condiții de stres și indicatorii de adecvanță calculați

Proba	Ecuația modelului matematic statistic	Indicatorul preciziei modelului, R^2	Coefficientul de corelare multiplă, R
1	$PE=56,343+0,0019 \cdot T^3+0,0174 \cdot T^2+0,1529 \cdot T$	0,9999	0,9999
2	$PE=60,006-0,0006 \cdot T^3+0,0359 \cdot T^2+0,1906 \cdot T$	0,9978	0,9988
3	$PE=59,161-0,0051 \cdot T^3+0,0968 \cdot T^2+0,0555 \cdot T$	0,9981	0,9990
4	$PE=61,044+0,0019 \cdot T^3+0,0181 \cdot T^2+0,1509 \cdot T$	0,9999	0,9999
5	$PE=52,943+0,0024 \cdot T^3+0,0207 \cdot T^2+0,0537 \cdot T$	0,9994	0,9996
6	$PE=53,482+0,0028 \cdot T^3+0,0095 \cdot T^2-0,0007 \cdot T$	0,9989	0,9994
7	$PE=62,069-0,0010 \cdot T^3+0,0449 \cdot T^2-0,0475 \cdot T$	0,9962	0,9980
8	$PE=61,213-0,0039 \cdot T^3+0,0863 \cdot T^2+0,0343 \cdot T$	0,9954	0,9976
9	$PE=60,180+0,0008 \cdot T^3+0,0425 \cdot T^2-0,0902 \cdot T$	0,9970	0,9984
10	$PE=58,797+0,0015 \cdot T^3+0,0202 \cdot T^2+0,0089 \cdot T$	0,9921	0,9960

Din prima parte a acestui studiu se observă că la cele zece probe depozitate 12 luni în condiții normale, indicatorii de calitate se încadrează în limitele impuse de standardele naționale în vigoare.

În partea a doua a lucrării, în care celelalte 10 probe au fost supuse timp de zece zile condițiilor de stres, încărcarea microbiană la finalul studiului a fost mult mai mare, depășind valorile maxime admise. Și valorile indicatorilor de calitate fizico-chimici au crescut, însă acestea s-au încadrat în limitele impuse de standardele specifice.

Modelele matematice statistice obținute în ambele cazuri ale studiului descriu procesele fizico-chimice ce au loc în emulsiile cosmetice. Aceste procese pot conduce la modificarea valorii unor parametri și bineînțeles a indicatorilor de calitate specifici cerințelor legislative în vigoare. Testarea modelelor matematice s-a realizat prin calculul indicatorilor de adecvănță: indicatorul preciziei modelului R^2 și coeficientul de corelare multiplă R . Acesta din urmă are valori apropiate de 1, prin urmare modelele matematice elaborate caracterizează cu o bună aproximare sistemele reale, respectiv cremele pentru care s-au efectuat măsurătorile.

În concluzie, prin extrapolare, cremele cosmetice realizate sub formă de emulsii cu compoziția asemănătoare celor luate în studiu trebuie păstrate în condiții optime, adică la temperaturi cuprinse între 15 - 25°C și umiditatea între 55 - 65%. Nerespectarea acestor condiții și cerințe conduce cert la scăderea duratei termenului de valabilitate.

În momentul în care cremele depozitate sunt supuse unor factori de stres, în structura lor apar fenomene fizico-chimice auxiliare care pot modifica compoziția chimică și fizică a acestora. Astfel, pot apărea distrugerii a legăturilor dintre particulele emulsiei, lucru care conduce la fenomene de dezemulsionare, respectiv separarea fazelor lichid-solid și în final la distrugerea emulsiei. Datorită acestui fenomen emulsia își pierde toate proprietățile reologice și organoleptice prevăzute în legislațiile naționale și internaționale.

4.3. Determinarea modelelor matematice ce caracterizează comportamentul reologic al cremelor cosmetice

Cremele cosmetice sunt emulsii semisolide care conțin amestecuri de uleiuri și apă, având o consistență care variază între forma lichidă și solidă. Din acest motiv caracterizarea reologică este mai dificilă, deoarece trebuie luate în considerare atât modelele matematice pentru sistemele solide, cât și pentru cele lichide.

Comportamentul reologic al emulsiilor cosmetice poate fi influențat de temperaturile de preparare și de răcire ale acestora, de cantitatea de emulgator din compoziție și cea de principii active adăugată la finalul procesului tehnologic.

Proprietățile reologice ale emulsiilor, în special vâscozitatea, intervin în asigurarea stabilității acestora prin reducerea mobilității picăturilor fazei interne în faza externă, reducând astfel posibilitatea apropierii și unirii picăturilor (coalescența), care va conduce în final la separarea emulsiei.

Acest studiu se referă la comportarea reologică și stabilitatea în timp a patru emulsii de tip ulei în apă (A, B, C, D) în corelație cu parametrii (temperatură, compoziție și principii active) prevăzuți a fi respectați în cadrul proceselor de fabricație a cremelor cosmetice [17].

În ceea ce privește modul de preparare al acestor emulsii s-a procedat în felul următor: s-au încălzit primele două faze la 70°C pentru emulsiile A, B și D, respectiv la 90°C pentru emulsia C. Apoi s-a adăugat faza grasă peste cea apoasă și s-a omogenizat timp de 10 minute cu un omogenizator de laborator Lab High-shear Homogenizer, la o turație de 10000 rot/min. După omogenizare, emulsiile A, B, C s-au răcit treptat sub amestecare lentă (turație de 5000 rot/min), până la 40°C, iar emulsia D s-a răcit brusc în apă cu gheață, până la aceeași temperatură.

La temperatura de 40°C, în emulsiile B, C și D, s-a adăugat faza 3 (principiile active),

acestea fiind: Lactobacillus ferment (probiotic utilizat în cremele antirid, anti-îmbătrânire, anticearcăn), extract din frunze de arbore de ceai (Camelia Sinensis), extract de rodie (Punica Granatum) și cafeină.

Rezultatele experimentale arată că proprietățile reologice ale emulsiilor analizate depind în mare măsură de condițiile de preparare (temperatura și viteza de răcire), de temperatura la care se fac măsurătorile, precum și de prezența în compoziție a principiilor active.

Toate cele patru emulsii prezintă un comportament **non-newtonian** la limita de curgere, iar ecuațiile reologice obținute se încadrează în modele matematice Bingham și/sau Herschel-Burkley.

Scăderea vâscozității emulsiilor B și D ce conțin principii active este generată de compoziția și concentrația celor patru ingrediente încorporate, chiar dacă cantitatea de apă din faza apoasă este identică la ambele emulsii.

Creșterea vâscozității emulsiei C ar putea fi consecința evaporării parțiale a fazei apoase, datorită temperaturii ridicate la prepararea acesteia (90°C).

Toate măsurătorile efectuate în cadrul acestei direcții de cercetare au condus la determinarea unor ecuații matematice care descriu comportarea reologică a emulsiilor studiate [17]. Acestea sunt prezentate în Tabelele 5, 6 și 7.

Tabelul 5. Ecuațiile reologice pentru emulsia A

Temperatura, °C	Ecuația $\tau = \tau_0 + \eta_p \cdot \dot{\gamma}$	R ²
25	$\tau = 11.17 + 13.24 \cdot \dot{\gamma}$	0.99969
37	$\tau = 9.98 + 8.23 \cdot \dot{\gamma}$	0.99927
46.5	$\tau = 4.81 + 4.11 \cdot \dot{\gamma}$	0.99651

Tabelul 6. Ecuațiile reologice pentru emulsiile B, C, D (model Bingham)

Emulsia	Temperatura, °C		
	25	37	46.5
Ecuația $\tau = \tau_0 + \eta_p \cdot \dot{\gamma}$			
B	$\tau = 17.3 + 1.49 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.96868)	$\tau = 9.74 + 0.61 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.94597)	$\tau = 4.25 + 0.27 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.88417)
C	$\tau = 9.46 + 13.61 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.99495)	$\tau = 5.15 + 6.35 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.99585)	$\tau = 2.31 + 0.75 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.9657)
D	$\tau = 20.9 + 6.56 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.98489)	$\tau = 11.48 + 3.6 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.9528)	$\tau = 3.59 + 0.7 \cdot \dot{\gamma}$ (R ² =0.97074)

Tabelul 7. Ecuațiile reologice pentru emulsiile B, C, D (model Herschel-Bulkley)

Emulsia	Temperatura, °C		
	25	37	46.5
Ecuația $\tau = \tau_0 + k \cdot \dot{\gamma}^n$			
B	$\tau = 13.08 + 5.29 \cdot \dot{\gamma}^{0.582}$ (R ² =0.99877)	$\tau = 5.92 + 3.80 \cdot \dot{\gamma}^{0.485}$ (R ² =0.99954)	$\tau = 0.04 + 4.14 \cdot \dot{\gamma}^{0.283}$ (R ² =0.88417)
C	$\tau = 8.15 + 15 \cdot \dot{\gamma}^{0.937}$ (R ² =0.9951)	$\tau = 2.56 + 8.87 \cdot \dot{\gamma}^{0.838}$ (R ² =0.9979)	$\tau = 0.215 + 2.64 \cdot \dot{\gamma}^{0.585}$ (R ² =0.99481)
D	$\tau = 9.17 + 18.75 \cdot \dot{\gamma}^{0.454}$ (R ² =0.99799)	$\tau = 0.023 + 15.23 \cdot \dot{\gamma}^{0.399}$ (R ² =0.99711)	$\tau = 1.39 + 2.48 \cdot \dot{\gamma}^{0.594}$ (R ² =0.99336)

Din structura acestor ecuații se pot aproxima cu suficientă precizie parametrii reologici care îmbunătățesc comportarea emulsiilor cosmetice (vâscozitatea, viteza de deformare, tensiunea de forfecare, etc) când acestea sunt aplicate pe organul cutanat uman, în vederea ameliorării sau anulării unor acțiuni alergice sau toxice pentru organismul uman. De asemenea, proprietățile

reologice sunt importante și pentru confortul utilizatorilor, confort legat de repartiția neuniformă a cremelor mai lichide utilizate (care nu prezintă proprietăți reologice conforme), ceea ce poate conduce la pierdere cantitativă și la reducerea eficacității produsului la aplicare.

4.4. Studii referitoare la modificarea stabilității emulsiilor cosmetice în cazul proceselor de oxidare a acestora

Unul dintre procesele fizico-chimice care poate influența stabilitatea din punct de vedere al compoziției și al proprietăților organoleptice este fenomenul de oxidare, care apare în cazul expunerii cremelor la aer (oxidare și autooxidare) în diferite stadii a procesului tehnologic, a depozitării și utilizării produsului finit. Stabilitatea la oxidare a emulsiilor cosmetice este influențată de tipul lipidelor care intră în compoziția acestora și de modul lor de preparare.

Stabilitatea la oxidare a celor patru emulsii (A,B,C,D) prezentate anterior a fost urmărită timp de 420 de zile, prin determinarea valorilor peroxidului și a prezenței produșilor de oxidare atât la începutul, cât și la finalul studiului efectuat [17-20].

Pentru determinarea valorilor peroxidului, s-au luat câte două probe din cele patru emulsii ambalate în flacoane din polipropilenă tip airless. Probele notate cu A,B,C,D au fost menținute în flacoanele închise pe întreaga perioadă de studiu, iar probele A1, B1, C1, D1 au fost expuse la aer timp de 420 de zile.

Pentru determinarea apariției produșilor secundari de oxidare s-a utilizat metoda spectrofotometrică. Astfel, prezența hidroperoxizilor, a dienelor și trienelor conjugate și a compușilor carboxilici rezultați în urma oxidării în emulsiile cosmetice, a fost caracterizată prin valoarea coeficientului specific de extincție K_{232} , iar prezența produșilor de oxidare secundară de către coeficientul de extincție K_{270} .

S-a dovedit astfel, că emulsiile cosmetice conservate și depozitate corespunzător, atunci când nu sunt expuse la aer au o stabilitate la oxidare ridicată timp îndelungat. Emulsiile expuse la aer, chiar dacă sunt conservate și depozitate în condiții adecvate, conform standardelor existente, au o stabilitate limitată, în funcție de compoziție, principii active și alte ingrediente pasibile a fi oxidate [17-20].

4.5. Studiul cremelor cosmetice pe baza modelelor matematice statistice care reflectă dependențele existente între diferiți indicatori de calitate

În cadrul prezentei direcții de cercetare s-au ales ca obiect de studiu cremele cosmetice sub formă de emulsii preparate după rețete proprii de către subsemnata [6,21].

De obicei calitatea unei creme cosmetice se evaluează în laboratoare specifice prin metode clasice, respectiv prin analize fizico-chimice, microbiologice și organoleptice.

Având în vedere avantajele obținute prin utilizarea metodelor de modelare matematică, frecvent întâlnite în analiza sistemică asupra unor materiale, mi-am propus să studiez emulsiile preparate prin prisma Teoriei Sistemelor.

Principala proprietate a unei emulsii cosmetice care îi conferă o calitate ridicată este stabilitatea (chimico-fizică, reologică și microbiologică) atât în faza de fabricație, cât și la depozitare și utilizare. În conformitate cu normele legale prevăzute de legislația națională și internațională, stabilitatea este cuantificată prin intermediul valorilor indicatorilor de calitate specifici.

În cadrul acestei direcții de cercetare s-au efectuat determinări experimentale asupra următorilor indicatori de calitate fizico-chimici și microbiologici: reziduu la evaporare (RE), pH-ul, număr total de germeni (NTG), cât și organoleptici.

Etapele desfășurării acestei activități de cercetare au fost următoarele:

- Prepararea celor 4 emulsii, care s-a realizat în conformitate cu tehnologia de

obținere a emulsiilor de tip apă în ulei (A/U) în laboratorul firmei S.C. Virago Beauty S.R.L.;

➤ Dozarea și introducerea acestora în cutii cu capac, din material plastic (PP – polipropilenă) și depozitarea lor într-o cameră adecvată cu monitorizarea zilnică a temperaturii și a umidității ($15 \div 25^\circ\text{C}$, $55 \div 65\%$) conform cerințelor normelor legislative în vigoare;

➤ Efectuarea analizelor fizico-chimice și microbiologice, precum și detectarea eventualelor modificări organoleptice (aspect, culoare, miros) asupra emulsiilor E1, E2, E3, E4, în fiecare lună, timp de 4 ani;

➤ În urma măsurătorilor experimentale efectuate s-a obținut o bază de date referitoare la caracteristicile emulsiilor studiate, care se regăsește sub formă tabelară în Anexa 1 a tezei;

➤ Pentru prelucrarea datelor experimentale s-a utilizat programul Statistica14.0 cu ajutorul căruia s-au obținut atât reprezentările grafice în format 3D, cât și expresiile matematice ale ecuațiilor care reprezintă modelele statistice ce caracterizează emulsiile luate în studiu. Tot cu acest program s-au obținut și valorile indicatorilor de adecvanță pentru ecuațiile determinate;

➤ Ultimele operații efectuate au fost cele de testare și verificare a autenticității, veridicității și preciziei modelelor matematice obținute.

Reprezentările grafice în format 3D, obținute prin prelucrarea datelor experimentale sunt prezentate în teză pentru fiecare emulsie în parte.

Pe baza studiului efectuat s-au elaborat concluzii oportune asupra dependențelor existente între diferiți indicatori de calitate care influențează major proprietățile emulsiilor studiate.

Utilizarea modelelor matematice experimental-computaționale determinate poate înlocui monitorizarea clasică a parametrilor caracteristici emulsiilor cosmetice, precum și permiterea determinării predicțiilor pentru valorile optime ale indicatorilor de calitate, care vor asigura stabilitatea fizico-chimică și microbiologică a cremelor.

Având în vedere dezvoltarea accelerată a utilizării inteligenței artificiale, consider că tehnologiile viitoare de obținere a emulsiilor cosmetice vor fi realizate foarte curând doar pe baza unor modele matematice computaționale prin intermediul robotizării tuturor fazelor tehnologice din procesul de fabricație al produselor cosmetice.

4.6.Studiul complet privind termenul de valabilitate de 24 de luni pentru ”Crema antirid remineralizantă” fabricată în laboratorul propriu S.C. Virago Beauty S.R.L.. Prelucrarea bazei de date (rezultate analize fizico-chimice) obținută în raportul livrat de laboratorul S.C. Genmar Cosmetics S.R.L. utilizând metodele modelării matematice și prezentarea graficelor obținute, a ecuațiilor respective și a valorilor indicatorilor de adecvanță calculați

4.6.1.Studiu complet privind termenul de valabilitate de 24 de luni pentru ”Crema antirid remineralizantă” fabricată în laboratorul propriu al firmei S.C. Virago Beauty S.R.L.

În vederea avizării dosarului de punere pe piață a ”Cremei antirid remineralizantă” s-a apelat la serviciile de testare a stabilității în timp a acesteia la un laborator acreditat la nivel național, respectiv ”Laboratorul de încercări LAFC al S.C. Genmar Cosmetics S.R.L.”. Pe baza Raportului acestui laborator, care a eliberat și un Buletin de Analiză, în conformitate cu legislația națională în vigoare, crema poate fi pusă pe piață cu termenul de valabilitate de 24 de luni.

Pentru a asigura sănătatea persoanelor care utilizează produsele cosmetice în condiții normale și în conformitate cu instrucțiunile de folosire specificate în prospectul produsului, este esențial ca acestea să fie supuse unei evaluări de siguranță pentru evitarea unor efecte nedorite asupra organismului uman.

Conform Regulamentului (CE) nr.1223/2009 companiile producătoare de cosmetice trebuie să dispună de un specialist foarte bine pregătit, care se ocupă de evaluarea siguranței produselor și de întregul proces de punere pe piață al acestora. Această persoană este numită "persoana responsabilă" care întocmește și raportul referitor la siguranța produsului cosmetic pe baza informațiilor relevante și în conformitate cu cerințele prevăzute de regulamentul mai sus menționat (acest raport este obligatoriu să facă parte din dosarul de notificare și acreditare al produsului pentru ca acesta să poată fi pus pe piață).

Toate valorile indicatorilor de calitate fizico-chimici obținute s-au încadrat în condițiile de admisibilitate prevăzute de legislația națională de conformitate a produsele cosmetice.

Referitor la materialul din care este confecționat ambalajul (polipropilenă) se poate afirma că acesta nu a influențat fizico-chimic comportarea cremei analizate.

Rezultatele obținute confirmă că produsul "Crema antirid remineralizantă", testat din punct de vedere al stabilității parametrilor fizico-chimici, conform metodologiei descrise, a fost stabil pe întreaga perioadă de testare, în ambalajul original.

Conform studiului efectuat (Anexa 2 din teză) se admite un termen de valabilitate de 24 de luni pentru "Crema antirid remineralizantă", lot 01/2022, fabricat în 07/2022, cu cerința obligatorie de a fi respectate condițiile de depozitare. Aceste condiții se impun atât la producător, cât și la punerea pe piață a acestuia (în farmacii, magazine de profil unde se comercializează și la consumatorul final). Condițiile menționate se referă la păstrarea produsului în ambalajele originale, care nu permit pătrunderea luminii și a aerului, în încăperi curate și uscate, la temperaturi cuprinse între 5-25°C.

Recomandările menționate mai sus trebuie inscripționate inclusiv pe ambalajul interior (primar) și cel exterior (secundar) al produsului, conform normelor legislative în vigoare.

4.6.2. Prelucrarea bazei de date (rezultate analize fizico-chimice) obținută în raportul livrat de laboratorul S.C. Genmar Cosmetics S.R.L. utilizând metodele modelării matematice și prezentarea graficelor obținute, a ecuațiilor respective și a valorilor indicatorilor de adecvanță calculați

Pentru a extinde utilitatea datelor experimentale obținute în cadrul Laboratorului de încercări LAFC al S.C. Genmar Cosmetics S.R.L. și a afla o serie de informații suplimentare asupra comportării "Cremei antirid remineralizante" am prelucrat datele comunicate de acesta în "Raportul de studiu analitic privind testarea stabilității fizico-chimice Cremă antirid remineralizantă – lot 01/2022" utilizând tehnica de modelare matematică experimental-computațională. Concret pentru prelucrarea datelor s-a utilizat programul Microsoft Excel cu ajutorul căruia s-au elaborat modelele matematice sub formă de ecuații de gradul 2 [22].

Astfel, s-au calculat ecuațiile modelelor matematice care reprezintă variația pierderilor de masă, a pH-ului și a densității relative în funcție de timp la temperaturile de lucru de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ și $4 \pm 2^\circ\text{C}$ pentru proba trimisă spre avizare.

Cu programul utilizat au fost calculați și indicatorii de adecvanță ai modelelor determinate, obținându-se valori acceptabile pentru aceștia, ceea ce indică faptul că modelele determinate reflectă cu precizie bună comportarea cremei reale în timpul testărilor efectuate.

În Tabelul 8 se regăsesc ecuațiile modelelor matematice obținute și indicatorii de adecvanță calculați.

Tabelul 8. Ecuațiile modelelor matematice obținute și

indicatorii de adecvanță calculați

Indicatori de calitate fizico-chimici	Ecuțiile modelelor matematice	Indicatorul preciziei modelului, R ²	Coefficientul de corelație, R
Pierdere de masă, %, la 40±2°C	$PM_{40} = 62,893 - 0,0275 \cdot T^2 + 0,0596 \cdot T$	0,9952	0,9976
Pierdere de masă, %, la 4±2°C.	$PM_4 = 62,977 - 0,0271 \cdot T^2 - 0,0364 \cdot T$	0,9968	0,9984
pH-ul la 40±2°C	$pH_{40} = 6,1557 - 0,0062 \cdot T^2 - 0,0305 \cdot T$	0,9936	0,9968
pH-ul la 4±2°C	$pH_4 = 6,2386 - 0,0015 \cdot T^2 - 0,1063 \cdot T$	0,9812	0,9905
Densitate relativă la 40±2°C	$\rho_{40} = 0,9279 - 8E^{-05} \cdot T^2 - 0,0008 \cdot T$	0,9760	0,9880
Densitate relativă la 4±2°C	$\rho_4 = 0,9274 - 0,0002 \cdot T^2 - 0,0004 \cdot T$	0,9941	0,9970

Indicatorii de adecvanță ai modelelor matematice determinate se încadrează în limitele unei bune aproximări, ceea ce se poate remarca la coeficientul de corelație R, care are valori foarte apropiate de 1.

Rezultatele obținute conduc la concluzia că modelele matematice deduse în acest studiu sunt veridice și redau cu o bună aproximare comportamentul sistemului real, respectiv ”Crema antirid remineralizantă”.

Pe baza concluziilor deduse în urma realizării acestor reprezentări grafice și a determinării ecuațiilor modelelor matematice reprezentative pentru crema studiată, se pot face unele recomandări către laboratoarele de specialitate care se ocupă de testarea și avizarea produselor cosmetice, în special a cremelor sub formă de emulsii, preparate după rețetele produselor ce urmează a fi puse pe piață.

Capitolul 5 conține prezentarea etapelor necesare și obligatorii pe care trebuie să le efectueze producătorul în vederea avizării unui nou produs cosmetic în scopul lansării acestuia pe piață. Aceste etape au fost parcurse și în vederea lansării pe piață a produsului ”Cremă antirid remineralizantă” fabricat în laboratorul propriu ”S.C. Virago Beauty S.R.L” de către subsemnata și bineînțeles pentru celelalte produse care sunt obținute sub această marcă.

Capitolul 6 prezintă concluziile generale formulate pe baza rezultatelor obținute în cadrul cercetărilor experimentale efectuate pe parcursul elaborării acestei teze.

Studiile efectuate se referă la cercetări teoretice și experimentale asupra produselor cosmetice utilizate în diferite scopuri. În general produsele cosmetice sunt folosite pentru menținerea frumuseții corpului uman, în special a epidermei.

În literatura de specialitate sunt prezentate foarte multe materiale care se referă la proprietățile produselor cosmetice, la tehnologiile de fabricație, precum și la parametrii care reprezintă indicatorii de calitate ce trebuie asigurați, în concordanță cu legislația în vigoare națională și internațională.

Creșterea la nivel mondial a frecvenței problemelor dermatologice din diferite motive, atât la copii, cât și la persoanele adulte au determinat diversificarea și dezvoltarea producțiilor de cosmetice, care pot ameliora sau vindeca anumite boli ale pielii, îmbunătățind astfel sănătatea oamenilor.

Cercetările teoretice, rezultatele experimentale obținute și prelucrarea acestora în cadrul lucrării au evidențiat următoarele aspecte:

- Utilizarea tehnicilor de modelare matematică în vederea îmbunătățirii indicatorilor de calitate și microbiologici este benefică pentru studiul mai aprofundat al proceselor fizico-chimice ce au loc în timpul fabricării, păstrării și întrebuințării cremelor cosmetice;
- Abordarea sistemică a problemelor legate de menținerea stabilității cremelor cosmetice utilizând modelarea matematică și simularea numerică aduce îmbunătățiri importante în studiu, tehnologia și punerea pe piață a acestora;
- Prin utilizarea principiilor Teoriei Sistemelor se beneficiază cu succes de avantajele științifice, aplicative și economice în tehnicile de fabricație, alegerea materiilor prime și a cantităților necesare, deci economii financiare la prețul produsului finit, lucru foarte important în concurența produselor cosmetice de pe piața națională și internațională.
- Lucrarea elaborată are un caracter interdisciplinar, având la bază atât principiile teoretice ale cosmetologiei, ale ingineriei chimice și nu în ultimul rând ale Teoriei Sistemelor. Concomitent ea se mai bazează și pe alte domenii, cum ar fi: chimia organică, chimia-fizică, microbiologia, matematica, statistica, informatica, farmacia, inginerie medicală, inteligență artificială, etc. În ceea ce privește partea experimentală, se poate afirma că s-au utilizat mijloace de cercetare generale și specifice folosite la studiul proceselor fizico-chimice ce au loc la caracterizarea, fabricarea și utilizarea cremelor cosmetice.
- Baza de date experimentale obținută a fost prelucrată cu programe și softuri adecvate, obținând modele matematice cu o precizie bună și foarte bună, care au permis identificarea celor mai optime condiții de fabricare și valorile cele mai avantajoase pentru indicatorii de calitate ai cremelor cosmetice.
- În finalul lucrării este prezentată documentația necesară pentru obținerea avizelor la punerea pe piață a unui produs preparat pe baza unei rețete proprii de către subsemnata, în laboratorul firmei S.C. Virago Beauty S.R.L., în conformitate cu legislația în vigoare. La fabricarea produsului am luat în considerare concluziile desprinse din toate studiile efectuate și am aplicat soluțiile obținute pentru a îmbunătăți calitatea acestei creme.
- Studiile efectuate în această lucrare sunt contribuții personale aduse cercetărilor din domeniul cremelor cosmetice, utilizând atât tehnici moderne de modelare matematică, cât și metodele clasice de cercetare.

Capitolul 7 conține prezentarea contribuțiilor științifice personale care sunt prezentate în continuare după cum urmează:

- Realizarea unei documentări cu date bibliografice referitoare la stadiul actual al cunoașterii în domeniul produselor cosmetice: noțiuni generale despre emulsiile și cremele cosmetice, calitățile și proprietățile acestora, materii prime și tehnologii de fabricație, domenii de utilizare și beneficiile folosirii lor, indicatori de calitate principali și obligatorii pentru avizare și punere pe piață.
- Efectuarea unei sinteze a principalelor norme și standarde referitoare la emulsiile și cremele cosmetice prevăzute de legislația națională și internațională privind fabricarea, autorizarea și comercializarea, precum și metodele de control obligatorii ale acestora.
- Realizarea unei documentări bibliografice cu referire la utilizarea Teoriei Sistemelor în studiile și cercetările efectuate în cadrul tezei, la tehnicile de modelare matematică, simulare numerică și la metodele analitico-statistico-computaționale de prelucrare a datelor experimentale.
- Prepararea unor emulsii cosmetice, precum și studiul acestora cu privire la stabilitatea

lor în timp și efectuarea unor analize fizico-chimice și microbiologice periodice cu măsurarea parametrilor care sunt considerați indicatori de calitate obligatorii.

- Obținerea unor baze de date în urma măsurărilor efectuate în cadrul a 6 direcții de cercetare cu obiective legate de: stabilitate, proprietăți reologice, fenomene de oxidare, termen de valabilitate și interdependențe între indicatorii de calitate.

- Analizarea rezultatelor experimentale obținute asupra emulsiilor preparate de către subsemnata conduce la formularea unor considerații importante legate de compoziția acestora, respectiv de influența pe care o are cantitatea de principii active și ingrediente de parfumare, precum și cea de conservanți adăugate, asupra proprietăților dorite ale unei emulsii, respectiv a unei creme cosmetice. Astfel, mărirea sau micșorarea în compoziție a cantităților de principii active și ingrediente de parfumare influențează vâscozitatea și alte proprietăți reologice, fenomen care condiționează procesul de aplicare al cremei pe suprafața pielii. Cantitatea de conservant utilizată în rețetele emulsiilor preparate influențează un alt parametru important al emulsiei, respectiv termenul de valabilitate al acesteia. Totuși, la prepararea emulsiilor, trebuie să se țină cont de limitările pentru cantitatea de conservanți impuse de legislația națională și internațională.

- Prelucrarea datelor experimentale s-a efectuat utilizând tehnicile de modelare matematică, astfel încât abordarea sistemică a problemelor legate de menținerea stabilității și a celorlalte proprietăți să aducă îmbunătățiri importante la studiul tehnologiei de obținere și de punere pe piață a produselor cosmetice.

- Prin utilizarea principiilor Teoriei Sistemelor s-a beneficiat în cadrul studiilor efectuate de avantajele științifice, aplicative și economice, în tehnicile de fabricație, alegerea materiilor prime și a cantităților necesare, astfel încât să apară economii financiare la prețul produsului finit, factor important în concurența produselor cosmetice de pe piața națională și internațională.

- Elaborarea concretă a unor pachete de modele matematice în cadrul celor 6 direcții de cercetare s-a efectuat utilizând programe de calcul specifice: OriginPro 2021b, Microsoft Excel, TIBCO Statistica 14.0.0.15, TableCurve 2D.

- Testarea și validarea modelelor matematice obținute s-a efectuat pe baza valorilor indicatorilor de adecvanță σ^2 , σ , R^2 , R , respectiv a metodei clasice de calcul a erorii absolute E , ca diferență între valoarea calculată din ecuația modelului și cea reală măsurată.

- Lucrarea elaborată are un caracter interdisciplinar având în vedere că am încercat să aplic principiile Teoriei Sistemelor în studiul emulsiilor cosmetice, beneficiind în acest fel de avantajele legate de posibilitatea de predicție a unor comportări fizico-chimice și microbiologice a emulsiilor, care prin metodele clasice nu pot fi detectate.

- Concluziile rezultate la finalul studiilor efectuate oferă informații noi cu privire la posibilitățile de îmbunătățire a calității cremelor cosmetice, respectiv a elaborării unor rețete de fabricație care să asigure beneficiile cele mai avantajoase pentru cremele care urmează să fie puse pe piață de către specialiștii din domeniu.

- La finalul tezei este prezentată documentația realizată de subsemnata în vederea obținerii aprobărilor pentru producția și punerea pe piață a unui produs, respectiv ” Crema antirid remineralizantă” lot 01/2022, fabricată în iulie 2022, în laboratorul propriu S.C. Virago

Beauty S.R.L.. Această cremă a fost fabricată după o rețetă proprie, concepută în concordanță cu concluziile obținute din studiile abordate în lucrare.

- Prelucrând datele experimentale oferite de către Laboratorul Genmar Cosmetics S.R.L., care a testat stabilitatea fizico-chimică în condiții accelerate a produsului menționat anterior, prin tehnica de modelare matematică (programul Microsoft Excel) am obținut ecuațiile matematice și reprezentările grafice ale acestora. Indicatorii de adecvanță rezultați s-au încadrat în limitele prevăzute de legislația în vigoare, ceea ce demonstrează încă o dată că tehnica de abordare sistemică utilizată este benefică la studiile produselor cosmetice. Urmează ca aceste concluzii să le transmit laboratorului Genmar Cosmetics S.R.L.

- În cadrul colaborării subsemnatei cu Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Departamentul CAICON, precizez că în perioada 2019-2020 în laboratorul S.C.Virago Beauty S.R.L. și-a desfășurat activitatea de practică la finalul anului III, prevăzută în planul de învățământ, studenta Carpa Daiana, actualmente inginer chimist.

- Menționez că lucrările publicate pe baza studiilor efectuate în teză au fost apreciate în literatura de specialitate. Ca atare, în finalul tezei, sunt anexate integral lucrările publicate, precum și email-urile primite din partea unor colective sau specialiști din domeniul produselor cosmetice, care au apreciat rezultatele prezentate în aceste articole.

Luând în considerare conținutul și modul de abordare al obiectivelor stabilite, această lucrare cu un accentuat caracter interdisciplinar, încearcă să satisfacă cerințele actuale ale unei teze de doctorat, răspunzând unor exigențe științifice, teoretice și aplicative, atât din punct de vedere al științei cosmetologiei, cât și din cel al Teoriei Sistemelor.

De asemenea trebuie menționat faptul că în lucrare sunt abordate și o serie de aspecte specifice legate de Ingineria Chimică și Reologie implicate direct în studiile proceselor fizico-chimice ce au loc în tehnologiile de fabricație, cât și în asigurarea valorilor indicatorilor de calitate a produselor cosmetice impuse de legislațiile în vigoare naționale și internaționale.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Merică E., *Tehnologia produselor cosmetice*, Ediția II, vol.1, Editura Kolos, Iași, **2003**.
- [2] Dragomirescu A., Dehelean C., *Dermatofarmacie și cosmetologie*, Editura Brumar, Timișoara, **2000**.
- [3] Dragomirescu A., *Dermatocosmetologie cu profil farmaceutic*, Editura Brumar, Timișoara, **2020**.
- [4] Sakamoto K., Lochhead R. Y., Maibach H. I., Yamashita Y., *Cosmetic Science and Technology; Theoretical Principles and Applications*, Elsevier, Amsterdam, **2017**.
- [5] Dragomirescu A., *Mituri și...profituri pentru piele*, Editura Eubeea, Timișoara, **2020**.
- [6] **Manea E.A.**, Perju D.M., Tămaș A., Contributions to the Study of Cosmetic Emulsions Using Analytical – Experimental Mathematical Models, *Studia Ubb Chemia*, LXVII, 2, **2022**, 97-112.
- [7] Popovici I., Lupuleasa D., *Tehnologie farmaceutică*, vol.2, Editura Polirom, Iași, **2017**.
- [8] IFSCC Monograph Number 2, *The fundamentals of stability testing*, Micelle Press, Weymouth, Dorset, England, **2006**.
- [9] Dragomirescu A.O., *Cosmeceuticele: substanțe active în formularea cosmetică*, Editura Victor Babeș, Timișoara, **2019**.
- [10] Todinca T., Geantă M., *Modelarea și simularea proceselor chimice. Aplicații în Matlab*, Editura Politehnica, Timișoara, **1999**.
- [11] Meerschaert M., *Mathematical Modeling*, 4th Edition, Academic Press, New York, **2013**.
- [12] Perju D., Geantă M., Șuta M., Rusnac C., *Automatizarea proceselor chimice*, Vol. 1, Editura Mirton, Timișoara, **1998**.
- [13] Perju Delia, Todinca T., *Automatizarea proceselor chimice*, Vol. 2, Centrul de multiplicare al UTT, Timișoara, **1995**.
- [14] Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.230 bis / 03.IV.**2007**.
- [15] **Manea E. A.**, Perju D., Brusturean G.A., Calisevici M., Marinescu S., *Contributions to the Stabilization Processes of the Cosmetic Creams*, MicroCAD, International Scientific Conference, Materials Science and Technology, University of Miskolc, Hungary **2008**, p.65-70.
- [16] **Manea A.**, Pirlea H., Perju D., Brusturean G.A., Calisevici M., Study of Cosmetic Creams Stability as a Function of Temperature, *Buletinul Științific al Universității Politehnica Timișoara* 53(67), **2008**, 50-55.
- [17] **Manea A.**, Tămaș A., Nițu S., Perju D., *The Study of the Rheological Behavior and the Oxidation Stability of Some Cosmetic Emulsions*, *Studia UBB Chemia*, LXVI, 4, **2021**, 283-295.
- [18] Popa M., Glevitzky I., Dumitrel G.A., Glevitzky M., Popa D., Study on Peroxide Values for Different Oils and Factors Affecting the Quality of Sunflower Oil, *Scientific Papers. Series E. Land Reclamation, Earth Observation & Surveying, Environmental Engineering*, **2017**, VI, 137-140.
- [19] Official Methods of Analysis of AOAC International, edited by P. Cunniff, 16th ed., AOAC International, Arlington, **1995**, Method 965.33.
- [20] Malvis A., Šimon P., Dubaj T., Sládková A., Ház A., Jablonský M., Sekretár S., Schmidt Š., Kreps, F., Burčová Z., Hodaifa G., Šurina I., Determination of the Thermal Oxidation Stability and the Kinetic Parameters of Commercial Extra Virgin Olive Oils from Different Varieties, *Journal of Chemistry*, **2019**, 4567973.
- [21] **Manea E.A.**, Perju D.M., Tămaș A., Systems Theory and the Study of Cosmetic Products, *Journal of Engineering Sciences and Innovation*, Volume 7, Issue 1/**2022**, 45-58.
- [22] **Manea A.**, Perju D., Tămaș A., The Method of Studying Cosmetic Creams Based on the Principles of Systems Theory and Mathematical Modeling Techniques”, *Cosmetics 2023, Analytical Methods for Quality Control in Cosmetics*, 10(5), 118, **2023**.