

Seguridad y Eficacia de los productos combinados: protector solar con repelente

Revisión Rápida de Nueva Tecnología

CONTEXTO

La piel es el órgano más grande del cuerpo, proporcionalmente más grande en los niños más pequeños, y protegerla adecuadamente necesita de nuestro cuidado y atención. Los repelentes de insectos y los protectores solares son productos que se utilizan a fin de disminuir los riesgos asociados a las picaduras de insectos y a la radiación solar, respectivamente.

La aplicación de repelentes sobre la piel inhibe la proximidad de los insectos, reduciendo la transmisión de enfermedades infecciosas, como el dengue y reacciones inmunológicas resultantes de las picaduras mientras que los protectores solares tienen por finalidad primordial proteger la piel del fotoenvejecimiento y de los efectos carcinogénicos de la radiación UVB y UVA, contribuyendo a la prevención de ciertos tipos de cáncer de piel (queratosis actínica, carcinoma vasocelular y melanoma).

En nuestro país ambos productos son considerados productos para la salud, regulándose como cosméticos. En el caso de los protectores solares se verifica que, frente a los tipos de radiación mencionada, se cumplan los requisitos técnicos establecidos por la normativa vigente en cuanto a determinación de factor de protección solar (SPF por sus siglas en inglés), FPUVA de al menos un tercio del SPF declarado, longitud de onda crítica de al menos 370nm. En cuanto a los repelentes de insectos -destinados a proteger contra las picaduras de mosquitos y prevenir la transmisión de enfermedades tales como dengue, zika y chikungunya- los requisitos apuntan a verificar la repelencia de al menos el 95 % (de acuerdo a los resultados del ensayo de eficacia establecido por la normativa vigente).

OBJETIVOS DE LA REVISION

- 1) Determinar si la combinación de protector y repelente en un mismo producto podría implicar incompatibilidades que afecten tanto la seguridad como la eficacia repelente y la seguridad frente a la radiación UV.
- 2) Establecer si la replicación frecuente- indicada para los protectores solares- afecta a la salud de los usuarios (toxicidad del repelente).

TECNOLOGÍA

Los repelentes de insectos de uso en humanos y los protectores solares son productos ampliamente utilizados, especialmente durante el verano.

La combinación de estos productos surge de la necesidad de simplificar la protección personal, y aunque, a priori, pueda parecer una solución práctica, estos productos enfrentan desafíos regulatorios y de posibles incompatibilidades en los modos de uso necesarios para garantizar la eficacia de ambas finalidades.

Por un lado el protector solar requiere reaplicación frecuente para mantener su eficacia contra la radiación UV¹ mientras que el repelente de insectos no debe aplicarse en exceso, ya que esto podría aumentar el riesgo de toxicidad por el activo repelente¹.

Las agencias regulatorias como la Environmental Protection Agency (EPA), la Food and Drug Administration (FDA), CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS), Ministerio de Salud Canada y la Pest Management Regulatory Agency (PMRA) no recomiendan el uso combinado de estos productos. El Ministerio de Salud de Canadá incluso ha suspendido la comercialización de productos de este tipo hasta se cuente con mayor número de evidencia ^{1,2}.

Estas medidas se basan en el hecho que este tipo de formulaciones, las cuales combinan tanto filtros UV como activos repelentes, pueden incrementar la absorción de los ingredientes, aumentando así, el riesgo de toxicidad asociado a cada uno de ellos, incluso reducir la eficacia del protector solar³.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

El Departamento de Nuevas Tecnologías aplicadas a productos para la salud, llevó a cabo una búsqueda bibliográfica explorando las bases de datos Pubmed y ScienceDirect, priorizándose la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos (EC) y revisiones. Se utilizaron los filtros para años de publicación (últimos 10 años); no hubo restricciones de idioma.

En la revisión preliminar se encontraron limitaciones y deficiencias en cuanto a la escasez o la baja calidad evidencia disponible para evaluar las fórmulas que combinen en una misma presentación ambos productos (*Combination sunscreen and insect repellent o sunscreen with insect repellent o sunscreen and insect repellent In One o two in one*).

Por este motivo se optó por realizar búsquedas más generales, utilizando palabras clave como: *sunscreen + insect repellent* y *sunscreen + DEET* (N,N-dietil-m-toluamida). La

primera arrojó 171 artículos: 8 provenientes de PubMed y 163 de Science Direct; la segunda 105 artículos: 4 en PubMed y 101 en Science Direct; de éstos uno estuvo duplicado.

Luego de la lectura y análisis solo se incluyó uno de los artículos siendo los demás descartados por no contener información acorde a los objetivos propuestos. No obstante, algunos de ellos llevaron a la búsqueda manual que permitió la inclusión de estudios y revisiones para la evaluación de los desenlaces. También se realizaron búsquedas para captar cualquier estudio adicional a través de *Google Scholar*, en las agencias regulatorias y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

El total de artículos finalmente incluidos fue de 9, mientras que 6 Agencias regulatorias han emitido su posición respecto a la combinación evaluada.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

- Hexsel y Bangert¹ analizaron datos sobre productos conjunto de protector solar y repelente de insectos, señalando varias dificultades al momento del uso. **Conclusiones: Aplicarlos en exceso puede elevar el riesgo de toxicidad por repelente, mientras que una aplicación insuficiente puede dejar la piel vulnerable al daño solar.**
- Kasichayanula et al ² demostraron que en el laboratorio, el repelente de insectos DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida) y el protector solar oxibenzona presentan una mejora sinérgica en la permeación a través de la piel. Los resultados muestran que ambos compuestos logran una penetración cutánea significativa y que, al usarse juntos, la permeabilidad de la piel a estos compuestos aumenta entre un 36 % y un 108 %.

El DEET mostró una mayor tasa de permeación y absorción sistémica, mientras que la oxibenzona se concentró en la piel, liberándose lentamente. Además, se observó que el área bajo la curva (AUC) y la vida media de eliminación (MRT) in vivo aumentaron un 37 %/17 % y un 63 %/10 % al usarlos juntos. No se detectó DEET en la orina 48 horas después de la aplicación. La extracción mediante cinta adhesiva fue una técnica efectiva para medir la penetración en la piel, que permitió comprender mejor la dinámica de absorción en condiciones de aplicación cotidiana.

Conclusiones: Tras la aplicación tópica, se observó una penetración significativa de DEET y oxibenzona a través de la piel, con velocidades y grados de penetración y absorción sistémica reflejados en las tiras de cinta cutánea, así como en las muestras de plasma y orina. Ambos compuestos mostraron una rápida penetración transdérmica, y la absorción sistémica se incrementó cuando se usaron juntos. Sin embargo, el DEET mostró un metabolismo y eliminación más rápidos en comparación con la oxibenzona.

- Murphy³ evaluó el efecto del uso de protector solar junto al repelente de insectos con DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida) en la eficacia de ambos productos; se examinaron dos formulaciones de protector solar (gel y crema) para verificar si afectaban la eficacia repelente de insectos DEET. Se organizaron ocho grupos experimentales que incluyeron distintas combinaciones y secuencias de aplicación de repelente y protector solar. Participaron voluntarios (N=20) que cumplieron con criterios específicos de inclusión y exclusión para garantizar la seguridad y consistencia de los resultados.

Conclusiones: la eficacia repelente de insectos DEET se mantuvo sin variaciones significativas cuando se combinó con protector solar en cualquiera de las formulaciones o secuencias de aplicación. Esto sugiere que **el uso de repelente y protector solar en crema o gel no afecta la capacidad de DEET para repeler insectos. Sin embargo, la aplicación secuencial de repelente y protector solar disminuía el factor de protección solar en un 33,3%.**

- Yiin⁴ evaluó la interacción entre DEET y oxibenzona (OBZ), presente en protectores solares, en términos de absorción dérmica. Utilizando metabolitos urinarios como biomarcadores, se investigaron cuatro métodos de aplicación: Solo DEET (S1), Solo OBZ (S2), DEET sobre OBZ (S3), OBZ sobre DEET (S4).

Los resultados mostraron que aplicar OBZ sobre DEET (S4) aumenta significativamente la absorción dérmica de DEET. En cambio, aplicar DEET sobre OBZ (S3) no provocó un aumento significativo en la absorción de ninguno de los compuestos. La permeabilidad de OBZ no mostró variaciones significativas entre los métodos.

Recomendación: aplicar primero el protector solar (OBZ), esperar 15 minutos, y luego aplicar el repelente de insectos para evitar una absorción adicional de DEET.

- Webb⁵ evaluó los tiempos de protección (Mean Protection Time) de formulaciones que combinan repelente de insectos (DEET) y protector solar, y la eficacia durante el uso simultáneo de ambos productos.

Conclusiones: Se realizaron pruebas en laboratorio con *Aedes aegypti*, usando repelentes con diferentes concentraciones de DEET, combinados o no con protector solar. También se evaluó el efecto de reaplicar protector solar sobre el repelente. No hubo diferencias significativas en los MPT de las formulaciones de DEET altas y bajas combinadas con protector solar, frente a las formulaciones de DEET solo.

Las formulaciones combinadas de repelente y protector solar mantienen la eficacia del DEET. Sin embargo, la re-aplicación de protector solar sobre el repelente reduce los tiempos de protección.

Para maximizar la protección en zonas endémicas, es recomendable reaplicar ambos productos por separado, usando concentraciones bajas de DEET para reducir el riesgo de sobreexposición.

- Rodríguez et al⁶ demostraron que los protectores solares inorgánicos muestran poca o ninguna absorción percutánea o efectos tóxicos en comparación con los orgánicos, que muestran diferentes niveles de penetración dérmica y efectos adversos cutáneos. Una alternativa al DEET, que es el compuesto de referencia tradicional en los repelentes de insectos, es la picaridina que podría tener un menor riesgo de toxicidad y al ser utilizado simultáneamente con el protector solar, podría disminuir la absorción percutánea de ambos compuestos. **Por el contrario, el uso combinado de DEET y protector solar da como resultado una absorción significativamente mayor de ambos compuestos.**
- La agencia regulatoria FDA⁷ ha propuesto la actualización de la regulación de productos de protección solar, la cual establece requisitos de seguridad y eficacia más estrictos para ingredientes activos y formulaciones de éstos. **Para las presentaciones que combinan repelentes de insectos con protectores solares destaca que la mezcla puede no cumplir con los criterios GRASE, lo que significa que su seguridad y eficacia aún no están suficientemente respaldadas por evidencia científica en las formulaciones actuales.**
- El CDC⁸ (Centro para el Control de Enfermedades) tampoco los recomienda, y advierte a que *“los viajeros deben evitar los productos que combinan protector solar con repelentes porque es posible que sea necesario volver a aplicar el protector solar con más frecuencia y en cantidades mayores que las necesarias para que el componente repelente brinde protección contra las picaduras de insectos”*. Asimismo, **sugiere que, si se utilizan juntos, primero se aplique el protector solar y luego el repelente, debido a que el factor de protección solar (FPS) disminuye cuando se usa un repelente de insectos que contiene DEET.**
- En Canadá⁹ los productos combinados de protector solar y repelente aprobados, a partir de la indicación de su Ministerio de Salud, **fueron retirados del mercado y actualmente se registran por separado.** Además, emitieron y publicaron recomendaciones sobre aplicar primero el protector solar y luego el repelente de modo de asegurar su uso. Este enfoque busca minimizar riesgos de sobreexposición y asegurar que tanto el repelente como el protector solar funcionen de manera óptima cuando se usan juntos.
- la Therapeutic Goods Administration (TGA)¹⁰ de Australia aplica regulaciones muy estrictas para los protectores solares debido a los altos niveles de radiación UV. **Se observaron**

autorizaciones de productos combinados, como medicamentos registrados con un número de identificación "AUST L". Además, todos los repelentes de insectos para uso humano deben cumplir con los requisitos aplicables de la Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios (APVMA) y las normas Sunscreen Standard AS/NZS 2604 Sunscreen products.

- En Japón, los productos cosméticos y de cuidado personal están regulados por el Pharmaceutical and Medical Device Law (PMDL)¹¹. Aunque el mercado japonés es conocido por la innovación en productos de cuidado de la piel, **los productos combinados de protector solar y repelente de insectos no son comunes ni están explícitamente aprobados, y se desalienta la combinación de ingredientes activos con propósitos diferentes.**
- **La Korea Food and Drug Administration (KFDA)¹²** considera cosméticos a los productos de protección solar y realiza su registro obligatorio mientras que los repelentes de insectos están regulados como productos farmacéuticos o productos de cuidado de la salud, dependiendo de los ingredientes activos. **La KFDA no aprueba productos combinados que contengan repelentes de insectos y protectores solares debido a las diferencias en las instrucciones de uso y la preocupación por la reducción de la eficacia de ambos componentes.**

OPINION DE EXPERTOS

- La **Academia Estadounidense de Pediatría (AAP)¹³** no recomienda el uso de productos que combinen protector solar con DEET en un solo producto en niños.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** Desde el Servicio de Cosméticos y productos de higiene personal se realizaron consultas al *Departamento de Productos Sanitarios-Productos Biocidas- AEMPS BLC* (área de evaluación de repelentes de la AEMPS) informándose que *no recomiendan los productos con doble finalidad. El modo de uso y la frecuencia de aplicación en estos dos tipos de productos son diferentes. Si aplicamos el producto en base a lo recomendado para el protector solar podríamos tener dosis tóxicas del biocida. Y al contrario, si seguimos el modo de uso y frecuencia de aplicación del producto biocida, la protección solar sería insuficiente. Por tanto, AEMPS recomienda la utilización por separado de los productos, cada uno en el momento adecuado y para la finalidad prevista.* Cabe destacar que actualmente en el mercado español no se encuentran presentes productos autorizados con esta doble finalidad.

Nota: AEMPS define producto de protección solar a cualquier preparado de aplicación sobre la piel humana con la finalidad exclusiva o principal de protegerla de la radiación UV absorbiéndola, dispersándola o reflejándola. Un producto cuya función principal o exclusiva no sea proteger la piel de la radiación UV no sería un producto de protección solar. Dentro de la categoría *bicidas* se encuentran los repelentes de insectos de uso humano, indicados para el control de organismos nocivos invertebrados mediante repulsión (Tipo de producto 19.- Repelentes para la higiene humana).

- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (Brasil)**

Desde la Gerência-Geral de Cosméticos e Saneantes de la agencia indicaron que *“los productos deben seguir ambas regulaciones, vale decir que deben mostrar seguridad y eficacia tanto para protectores solares (RDC 629/2022) como para productos repelentes de insectos (RDC 19/2013), en función de los tiempos de re-aplicación tanto para repelente como protector solar”*.

- **Ministerio de Salud Pública (República Oriental del Uruguay)**

Consultado el área de Registros de Cosméticos del Ministerio, sus representantes informaron que a partir del 28 de junio de 2021 *“no se autoriza la fabricación, importación o registro de repelentes que combinen DEET como ingrediente activo con protectores solares”*.

- **SOCIEDADES CIENTÍFICAS NACIONALES**

En relación a los aspectos toxicológicos a nivel sistémico derivados de la exposición a mediano y largo plazo, asociados a la combinación de los activos repelentes con filtros UV, la Dirección de Evaluación y Gestión de Monitoreo de productos para la salud junto al Servicio de Productos Cosméticos de higiene personal, mantuvieron contacto con representantes de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD), la Asociación de Dermatología Pediátrica (ASADEPE) y la-Sociedad de Toxicología argentina (ATA).

La Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) aconsejó no utilizar repelentes asociados a protectores solares en la misma formulación. En consonancia, la Asociación Argentina De Dermatología Pediátrica también desaconsejó la asociación de repelentes y fotoprotectores solares por los siguientes motivos:

1. La frecuencia necesaria de uso del fotoprotector solar debe realizarse cada 2 hs mínimo en horarios de sol y sería innecesarios en horarios sin sol.
2. De aplicarse repelente con la frecuencia que un fotoprotector requiere sería tóxico
3. Actividad de picadura del *Aedes aegypti*: es mayor en la mañana, varias horas después que amanece y en la tarde, horas antes de oscurecer horarios en donde no se requiere protector.

4. El protector solar requiere colocación en toda la superficie cutánea sin espacios libres, no siendo necesario la misma forma de colocación del repelente que protege en un área.
5. El repelente puesto sobre la piel asegura una protección de 4 a 8 horas.
6. Forma de aplicación no requiere ser continua, cubriendo todas las superficies.

DISCUSIÓN

El debate sobre la combinación de protector solar y repelente de insectos gira entorno a demostrar que los requisitos de eficacia y seguridad que presentan los productos por separado se siguen manteniendo al momento de presentarse en una misma formulación; situación que puede evitarse si se utilizan dos productos diferentes, cada uno en el momento adecuado.

En primer lugar, es importante destacar que, en virtud de los hábitos de alimentación propios de la especie de mosquitos de la especie *Aedes aegyti*, los horarios donde aumentan las probabilidades de ser picados son las primeras horas de la mañana y las de atardecer, momentos que no coinciden con los de mayor uso de los protectores solares. Por lo tanto, los productos combinados serían utilizados para repeler mosquitos en horarios en los que comúnmente no se utilizaría un protector solar, y viceversa. Respecto a la eficacia, como se ha visto en los estudios presentados precedentemente, algunos ingredientes activos del repelente pueden disminuir la efectividad del protector solar si se usan juntos, pues interfieren en la forma en que los filtros solares se adhieren a la piel. Esto resulta en una disminución del factor de protección solar (un 33%) y por consiguiente en menor protección contra los rayos UV.

Por otra parte, existen preocupaciones sobre cómo estos productos afectan la piel a largo plazo, especialmente cuando resulta necesario aplicar el protector solar con mayor frecuencia y cantidades (re-aplicarse cada 2 horas) que el repelente (generalmente cada 4-6 horas), especialmente cuando se realizan actividades que provocan sudoración o se realizan en entornos acuáticos.

Investigadores de la **Universidad de Florida**¹⁴ emitieron un comunicado con sus hallazgos sobre la toxicidad no apreciada como resultado de las mezclas de sustancias químicas que tradicionalmente se evalúan y registran de forma individual. Utilizaron ratones (piel sin pelo) para medir la penetración de sustancias químicas, a unos le aplicaron solo DEET y al resto la combinación de productos de protección solar que contenían DEET. En presencia del protector solar, el DEET atravesó la piel de los animales tres veces más rápido, lo que aumentó rápidamente su concentración.

Roy et al¹⁵ determinaron que la **toxicidad de los repelentes de insectos** depende en gran medida de la vía de exposición y del nivel de dosis. Hay cuatro formas en las que las personas se exponen a las sustancias químicas presentes en un repelente de insectos específico: contacto con la piel, contacto con los ojos, inhalación e ingestión involuntaria (Dimitroulopoulou et al., 2015). La vía de exposición no intencional más común es la vía ocular y nasal debido a las formulaciones, la mayoría de las cuales suelen ser aerosoles en forma líquida o gaseosa. La picaridina, un repelente ampliamente utilizado, a menudo se aplica directamente sobre la piel. También se puede inhalar cuando se usan aerosoles alrededor del cuerpo, especialmente en espacios interiores donde los vapores se retienen durante cierto tiempo. Si los usuarios no se lavan las manos después de aplicar un repelente de insectos y luego fuman o manipulan alimentos, es muy posible que ingieran algo de picaridina (Charlton et al., 2016). Otros repelentes de insectos como la N, N -dietil-3-metilbenzamida (DEET) causan irritación local y malestar cuando se introducen en los ojos o la cavidad oral. La ingestión de DEET también se ha asociado con náuseas, vómitos, hipotensión, encefalopatía, convulsiones, coma y ataxia (Chen-Hussey et al., 2014). La aplicación dérmica excesiva de DEET en grandes áreas del cuerpo durante un período de días a semanas, especialmente en niños, ha provocado convulsiones, bradicardia, náuseas, vómitos, erupciones ampollosas, letargo, ataxia, encefalopatía y anafilaxia (Clem et al., 1993, Miller, 1982, Briassoulis et al., 2001). Alguna forma de neurotoxicidad se informa más comúnmente como efecto tóxico sistémico de los repelentes de insectos, pero algunos de sus mecanismos de acción aún se desconocen.

CONCLUSIONES

La mayor concientización sobre el cáncer de piel y las enfermedades transmitidas por mosquitos ha aumentado el uso de repelentes de insectos y protectores solares. El desafío de establecer recomendaciones para el uso y la re-aplicación, especialmente cuando se usan concomitantemente, radica en encontrar el equilibrio entre la aplicación de un producto duradero y eficaz para resistir factores naturales y físicos como el agua, el sudor, la temperatura y la abrasión, al tiempo que se limita la absorción percutánea y se reduce el riesgo de posible toxicidad dérmica y sistémica.

La evidencia obtenida muestra que combinar en una misma fórmula productos cuyas indicaciones de aplicación son diferentes resulta en disminución de la eficacia – al reducir el factor de protección solar- y aumento de la irritación/toxicidad - absorción de principio activo. Las agencias regulatorias y los expertos nacionales e internacionales hasta el momento no recomiendan el uso de productos que combinan estas dos finalidades de uso e incluso algunas que lo permitían han retirado productos de este tipo del mercado.

Por todo lo expuesto, es opinión de la Dirección de Evaluación y Gestión de Monitoreo de Producto para la salud, informar que – de acuerdo a los resultados de esta revisión - los productos destinados a brindar de forma simultánea protección solar y repelencia de insectos no resultan seguros ni eficaces.

RECOMENDACIONES

Utilizar protectores solares y repelentes, por separado, aprobados por ANMAT.

Primeramente, aplicar el protector solar con SPF de al menos 30, generosa y uniformemente en toda la piel expuesta 30 minutos antes de exponerse al sol para garantizar la efectividad del producto.

Esperar entre 20 y 30 minutos (según lo indique el fabricante) para que se absorba completamente.

Luego, aplicar el repelente de insectos.

Reaplicar el protector solar según la frecuencia indicada por el fabricante, ante sudor excesivo o luego de tomar un baño o nadar.

BIBLIOGRAFÍA

1-Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. Camile L. Hexsel MD, Scott D. Bangert MD, Adelaide A. Hebert MD, Henry W. Lim MD. Volume 59, Issue 2, August 2008, Pages 316-323.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962208004106>

2- Sreeneeranj Kasichayanula, James D. House, Tao Wang, Xiaochen Gu. Percutaneous characterization of the insect repellent DEET and the sunscreen oxybenzone from topical skin application. Volume 223, Issue 2, 1 September 2007, Pages 187-194.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X07002463>

3- CPT Michael E. Murphy MC, USA, MAJ Andrew D. Montemarano MC, USA, MAJ Mustapha Debboun MC, USA, LTC Raj Gupta MC, USA. The effect of sunscreen on the efficacy of insect repellent: A clinical trial. Volume 43, Issue 2, Part 1, August 2000, Pages 219-

222. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962200011853>

4- Lih-Ming Yiin, Jia-Ni Tian, Chien-Che Hung. Assessment of dermal absorption of DEET-containing insect repellent and oxybenzone-containing sunscreen using human urinary metabolites. Clinical Trial Environ Sci Pollut Res Int. 2015 May;22(9):7062-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491253/>

- 5- Webb C, Russell R. Insect repellents and sunscreen: implications for personal protection strategies against mosquito-borne disease. Aust N Z J Public Health 2009 Oct; 33 (5): 485-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811489/>
- 6- Rodriguez J, Maibach HI. Percutaneous penetration and pharmacodynamics: Wash-in and wash-off of sunscreen and insect repellent. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):11-8. doi: 10.3109/09546634.2015.1050350. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26811157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811157/>.
- 7- FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-advances-new-proposed-regulation-make-sure-sunscreens-are-safe-and-effective->"FOOD AND DRUG ADMINISTRATION PROPOSED ORDER (OTC000008): AMENDING OVER-THE-COUNTER (OTC) MONOGRAPH M020: SUNSCREEN DRUG PRODUCTS FOR OTC HUMAN USE (Issued September 24, 2021)
- 8-CDC <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/environmental-hazards-risks/mosquitoes-ticks-and-other-arthropods>
- 9-Health Canada <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/about-pesticides/insect-repellents.html>
- 10-TGA <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/documents/attachments/Factsheet-Cosmetics-and-therapeutics.pdf>
- 11- Pharmaceutical and Medical Device Law <https://www.j-cosmetics.org/en/>
- 12- Korea Food and Drug Administration <https://www.mfds.go.kr/eng/index.do>
- 13- Insect Repellents: What Parents Need to Know. Pediatric Patient Education 2021; 10.1542/peo_document061.
- 14-University of Florida. <https://archive.news.ufl.edu/articles/2004/09/uf-researchers-caution-against-using-sunscreen-deet-combinations.html>
- 15-Roy D, Goswami R, Pal A. The insect repellents: A silent environmental chemical toxicant to the health, Environmental Toxicology and Pharmacology. 2017 (50): 91-102. ISSN 1382-6689.