

Tendencias internacionales en fotoprotección

Cosme DE LOS SANTOS-CARVALLIDO
Doctor en Química Farmacéutica*



- Ha ido mejorando el conocimiento físico y fotobiológico de la energía irradiada por el sol, acompañado de una mejor apreciación de los efectos benéficos a la exposición solar (v.g. calórico, antirraquítico, melanogénico, fisiológico, psicológico), así como de los efectos terapéuticos en patologías con base inmunológica (v.g. psoriasis vulgar, dermatitis atópica, eccemas crónicos).
- Al mismo tiempo, hemos tomado conciencia del daño actínico en pieles normales con diferente fenotipo de respuesta al sol; de las enfermedades inducidas o producidas por la radiación ultravioleta inadecuadamente atenuada, y según el caso, de la mejor forma de prevenir el daño actínico, en todo el espectro UV.

Espectro solar y radiación ultravioleta

Por radiación ultravioleta (UV) se entiende la fracción de radiaciones electromagnéticas solares comprendida entre 200-400 nm (ver Figura 1). La que no es filtrada por la estratosfera (290-400 nm), se divide por razones fotobiológicas, en dos grandes rangos: UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm), la que a su vez se divide en dos subrangos, UVA I (340-400 nm) y UVA II (320-340 nm), todas con responsabilidad en la génesis del daño actínico.

No se pueden establecer responsabilidades absolutas entre los rangos UVB y UVA.

La energía transportada por los fotones de cada radiación electromagnética es inversamente proporcional a la longitud de onda que la caracteriza (λ), por lo tanto, la radiación UVB, de menor λ que la UVA, transporta más energía. Por el contrario, la UVA penetra más profundamente, llegando hasta la dermis, mientras que la UVB, se queda a nivel de la epidermis.

Objetivos

Analizar en qué consiste la prevención del daño actínico, la mejor forma de lograrlo, y como han ido evolucionando los factores, índices y niveles de protección desde 1978 hasta nuestros días⁽²⁻³⁾, con la primera normativa FDA (Food and Drug Administration), Federal Register: Sunscreen Products for Over-the-Counter⁽¹⁾.

Objectives

To assess what is actinic damage prevention, the best criteria to achieve it, and how have been evolving factors, ratios, and levels of sun protection, from 1978, the first FDA (Food and Drug Administration) Federal Register: Sunscreen Products for Over-the-Counter (1), until our days.⁽²⁻³⁾

Key Words

actinic spectrum; ultraviolet radiation; actinic damage; photodermatoses; sunscreens; factors, ratios and levels of sun protection; SPF (Sun Protection Factor), Critic wavelength (λ_c), PPD (Permanent Pigment Darkening) UVA/UVB, UVA I/UV, PPD/SPF ratios and similar ones.

El daño actínico siempre debe considerarse aditivo, en inmunosupresión, cánceres actínicos, dermatosis actínicas en pieles fotosensibles, aunque es válido establecer diferencias relativas. A las radiaciones UVB (290-320 nm), más parte de las UVA II (320-340 nm), se le asigna en piel normal, principal responsabilidad en la génesis de la quemadura (eritema) solar, mientras que a la radiación UVA (320-400 nm), en el bronceado de la piel y en el fotoenvejecimiento cutáneo (heliosis).

Daño actínico agudo

El síntoma más evidente es la quemadura solar,⁽²⁻³⁾ proceso inflamatorio agudo producido por sobre-

(* Miembro Académico Correspondiente por Uruguay de las Academias Nacional de Farmacia y Bioquímica Argentina, Farmacia del Perú, Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Académico Delegado en Uruguay de la Real Academia Nacional de Farmacia, España. Medalla y Diploma de Honor, de la Universidad de Trujillo-Perú. Director Técnico y Fundador del Laboratorio Dérmico Farmacéutico Montevideo-Uruguay

Correspondencia: cosme@chasque.net
Monte Caseros 3091 (CP 11600), Montevideo-Uruguay

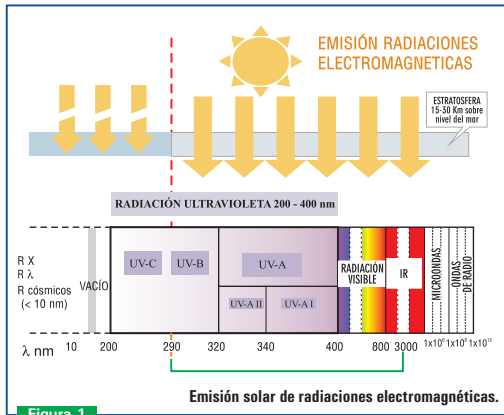


Figura 1

exposición al sol, la que alcanza su apex a las 24 horas de terminada la exposición. Como síntomas cutáneos, el más evidente e indeseable es el enrojecimiento (eritema), acompañado de dolor y gran sensación de discomfort.

A nivel epidérmico aparece el característico edema inflamatorio intercelular, aumento de volumen de los melanocitos, queratinocitos disqueratósicos (*sunburn cells*) y a nivel dérmico, aumento de volumen de las células endoteliales, edema perivascular, degranulación y pérdida de mastocitos (células cebadas), migración de células de Langerhans, infiltración de neutrófilos, extravasación de eritrocitos, lo que puede terminar en necrosis cutánea.

A nivel sistémico puede aparecer fiebre, náuseas, vómitos, severo dolor de cabeza, postración, incluso shock.

Daño actínico crónico

Además del daño actínico agudo, cada vez se le da más importancia al daño actínico crónico,⁽²⁻³⁾ que es el daño actínico que se va desarrollando durante toda la vida, por prolongada exposición solar sin fotoprotección racional, en pieles susceptibles y se expresa por fotoenvejecimiento cutáneo y dermatoheliosis.

A la radiación UVA, se le asigna principal responsabilidad, aunque no se minimiza el aporte de la UVB y la contribución que puede hacer la radiación infrarroja (RIR > 800 nm) en la producción del daño crónico.

En piel fotodañada aparecen síntomas como sequedad, rugosidad, pérdida de elasticidad, alteraciones

de la coloración, arrugas, que si bien muestran semejanzas, son significativamente más acentuados que en la piel envejecida naturalmente.

A nivel microscópico, las alteraciones más significativas se presentan en la piel fotoenvejecida, en que la epidermis presenta acantosis (engrosamiento) y la dermis, proliferación de fibroblastos y mastocitos, vasos sanguíneos tortuosos y dilatados, telangiectasias, degeneración de fibras elásticas, dando un cuadro característico, conocido como elastosis.

Por el contrario, en la piel envejecida naturalmente, la epidermis se muestra atrófica, hipocelular, con colágeno estable y matriz entrecruzada.

Inmunosupresión y cáncer actínico

Existe amplia evidencia científica de la responsabilidad de todo el espectro UV y de su relación entre la inmunosupresión y las malignidades cutáneas,⁽²⁻³⁾ v.g. queratosis solar, lesión superficial no invasiva; cánceres cutáneos no melanoma (NMSC): el cáncer basocelular (BCC) y el cáncer espinocelular (SSC), que son malignidades intracutáneas y raramente metastásicas y el peligroso cáncer melanoma maligno, intracutáneo, invasivo, metastásico, mortal.

Todo el espectro ultravioleta es responsable de inducir inmunosupresión y cáncer cutáneo. A la radiación UVB, por ser la que sus fotones transportan mayor energía, pero penetran menos en las capas profundas de la piel, se le asigna mayor responsabilidad relativa en los cánceres no melanoma, mientras que a la radiación UVA, por su mayor penetración cutánea, más el efecto aditivo de la radiación anterior, se le asigna responsabilidad en la génesis del melanoma cutáneo.

Daño actínico en pieles fotosensibles

Sin entrar en un tema tan complejo⁽²⁻³⁾, distinguimos cuatro grandes grupos principales: reacciones de fotosensibilidad; dermatosis relacionadas con deficiencias genéticas; patologías cutáneas que pueden ser agravadas por el sol y fotodermatosis propiamente dichas, producidas directamente por el sol.

Rangos de radiación UV y daño actínico

Si bien la fotoprotección debe encararse en todo el espectro UV, existen rangos de radiación UV en que hay que enfatizar la atenuación de la radiación UV, con el objetivo de evitar daños actínicos en pieles normales, genodermatosis y en las pieles

fotosensibles, en las que el sol exagera o produce fotodermatosis de variada severidad. (Ver Figura 2)

Factores, Índices y Protección UVB

Protección frente al daño actínico agudo

La protección frente a la quemadura solar, el daño actínico más preocupante para los usuarios, comenzó en 1978 con la normativa FDA (Food and Drug Administration) Federal Register: Sunscreen Products for Over-the-Counter⁽¹⁾, en que se definieron el MED, el SPF y los Niveles de Protección Solar (ver Figura 2).

El MED (Dosis Eritematosa Mínima), es definido como la energía/tiempo requeridos para desarrollar un eritema mínimo en piel no protegida, leído a las 24 horas después de la exposición. El MED expresado en tiempo, depende del lugar, la estación del año, las condiciones climáticas durante la exposición, v.g. altura sobre el nivel del mar, verano/primavera/resto del año y nubosidad presente.

El SPF (Factor de Protección Solar), es la primera y más reconocida magnitud para cuantificar fotoprotección. El SPF es el cociente entre la energía necesaria o el tiempo requerido para producir un MED en piel protegida, en relación a la piel no protegida, cuando en condiciones estandarizadas la irradiación se practica con un simulador solar.

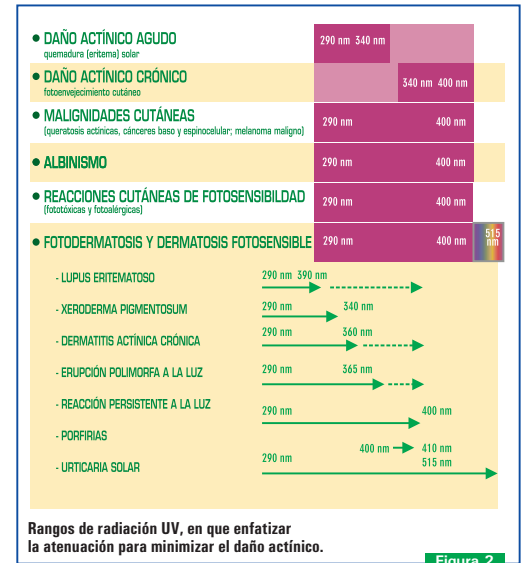
La primera FDA Federal Register de 1978⁽¹⁾ definió 4 niveles de protección, llamando Ultra Protección Solar a los fotoprotectores con SPF 15, lo que estaba de acuerdo con el concepto de la época, de que con sólo SPF 15 la piel quedaba protegida en un día completo de verano.

En el momento actual, es un factor de protección internacionalmente armonizado, según metodología *in vivo*, conocida como International Sun Protection Factor Test Method⁽⁴⁾, reconocido como el factor de protección frente a la radiación UVB (290-320 nm) y parte de la UVA II (320-340 nm), no así considerado frente a toda la radiación UVA (320-400 nm).

Factores, Índices y Protección UVA

Protección frente al daño Actínico Crónico

Factores e índices de protección en el rango UVA sufrieron un retraso significativo con respecto a la evolución del SPF, en gran parte debido a la exagerada valoración estética que los usuarios hacían y/o siguen haciendo del bronceado, en detrimento de la atenuación en este rango de mayor



Rangos de radiación UV, en que enfatizar la atenuación para minimizar el daño actínico.

Figura 2

longitud de onda, a pesar del riesgo del fotoenvejecimiento cutáneo, de los cánceres cutáneos y de producir o exagerar severas patologías en pieles fotosensibles.

En 1993, la FDA Tentative Final Rule⁽⁵⁾ define el concepto de Protección de Amplio Espectro (B.S.P.), atributo que adquiere un protector solar, cuando su formulación contiene filtros solares de amplio espectro, es decir con atenuación en el UVA, además de la clásica en el rango UVB. Este atributo era adquirido con el aporte de filtros solares como las benzofenonas y/o pigmentos inorgánicos, v.g. dióxido de titanio. Con respecto a la Federal Register de 1978⁽¹⁾, el nivel más alto de protección evoluciona de Ultra Protección SPF 15 a Ultra Alta Protección SPF 30, en coincidencia con la evidencia que existen pieles muy sensibles, patologías actínicas y condiciones especiales de uso, para las que el SPF 15 no era suficiente. Además, se introduce el test de resistencia al agua *in vivo* en sus dos categorías: resistente y muy resistente al agua. (Cuadro 1)

La cuantificación de la protección UVA, dio su primer paso importante, con Diffey and Rosson⁽⁶⁾ los que, aplicando la metodología espectrofotométrica, dieron lugar a la guía conocida como *The Guide to Practical Measurement of UVA/UVB Ratios*⁽⁷⁾, la que *in vitro*, en base a relaciones

Sponsor: Laboratorio Dérmico Farmacéutico, NALTISUR S.A.	
AMA Lab No.: L-1605	
Client No.: NOUV Be vehiculo de uso general crema, LOT 5 4 OCT 2010	

Subject ID #	Sex	MED/ Hr	I (Amps)	Skin Type	MED I J/M ²	MED II J/M ²	STD (%FMS)	WR Control	SPF Values Static	WR
60 6328	M	127.1	7.5	II	46.20	46.20	4.40	16.35	64.20	60.00
74 1746	M	126.7	6.2	II	46.20	46.20	4.40	16.35	60.00	60.00
46 0816	F	128.5	6.4	II	46.20	46.20	4.00	15.00	64.20	64.20
64 4322	F	126.4	6.7	II	60.89	60.89	4.00	16.35	64.20	64.20
46 4934	F	126.4	7.8	II	46.20	46.20	4.00	15.00	60.00	55.80
MEAN (x)							4.16	15.81	62.52	60.84
STANDARD DEV (s)							0.22	0.74	2.30	3.51
STD. ERROR							0.10	0.33	1.03	1.57
S.E. % OF MEAN							2.40	2.09	1.65	2.58
N							5	5	5	5

MED: Minimal Erythmal Dose
I: Intensity of light source

Test de resistencia al agua in vivo, encargado a AMA Laboratory, USA.

Cuadro 1

de atenuación UVA (320-400 nm)/UVB (290-320 nm), según que los índices estuvieran comprendidos en los rangos ≥ 0.2 , ≥ 0.4 , ≥ 0.6 , ≥ 0.8 , expresa los resultados en una escala de 1 a 4 estrellas. Si bien la atenuación en el UVA no es una magnitud absoluta como lo es el SPF, tiene la ventaja de ser relativa a este último factor, quedando ambas atenuaciones intrínsecamente relacionadas. En 1993 hicimos las dos primeras publicaciones, buscando según este criterio, cuantificar y expresar cuándo se logra amplia y equilibrada atenuación en todo el espectro UV.⁽⁸⁻⁹⁾

La cuantificación absoluta de la protección frente a la radiación UVA se logró con el PPD (Permanent Pigment Darkening), factor de protección referente a UVA obtenido *in vivo*, según metodología JCIA (Japan Cosmetic Industry Association)⁽¹⁰⁾, similar a como se obtiene el SPF, en el que se filtra la radiación UVB generada por el simulador solar. Esta magnitud fue un gran aporte para la cuantificación de la fotoprotección en el UVA y ha sido la base, como luego describiremos, de metodologías y recomendaciones recientemente promulgadas y/o propuestas por las principales agencias regulatorias internacionales.

En 1997, la CTFA (Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association) presenta a la FDA, la proposición conocida como CTFA Consensus Method⁽¹¹⁾. Valiéndose de la técnica espectrorradiométrica del Labsphere⁽¹²⁾, equipo especialmente diseñado y computarizado para cuantificar la atenuación de los fotoprotectores en todo el espectro UV (290-400 nm), la CTFA define una nueva magnitud,

la Longitud de Onda Crítica (λ_c), especificando que se cumple con el atributo BSP, cuando $\lambda_c \geq 370$ nm. Con el mismo criterio que la escala de 4 estrellas de Boots⁽⁶⁾, la longitud de onda crítica λ_c , no es una magnitud absoluta, sino una relacionada con el SPF del protector solar, porque ambas magnitudes se obtienen de la misma curva de extinción, leída por el equipo entre 290 y 400 nm. Ambas normativas, son coincidentes en poner en evidencia y tratar de frenar la “carrera galopante de los SPF’s”, sin el compensatorio aumento de la atenuación en el UVA.

En la Figura 3, se documentan datos crudos y curva de atenuación en todo el espectro ultravioleta, realizada por atención del Dr. David Fairhurst⁽¹³⁾, mediante técnica espectrorradiométrica del Labsphere, la que ha formado parte al igual que otros test semejantes, de publicaciones de parte nuestra.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Cuestionamiento a los Protectores Norteamericanos

En 1997-1998 la problemática en los Estados Unidos de fotoprotectores B.S.P. sin cuantificación, hace eclosión cuando la CTFA demuestra, y los resultados se hacen públicos, que el 80-90% de los protectores solares con el “claim” B.S.P., mostraron $\lambda_c < 370$ nm, por lo que el ciudadano americano debía considerarse desprotegido frente al sol.

Esta afirmación, tuvo eco en el Congreso de los Estados Unidos, quien emitió un “issue” mandatorio a la FDA, para que con fecha límite 21 de Mayo de 1999, publicara la FDA Federal Register: Final Rule. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use, conocida también como Final Monograph.⁽¹⁶⁾

Esta nueva normativa, que no cuantificó la atenuación en el UVA, pretendió frenar la “carrera galopante de los SPF’s”, limitando los niveles de protección a sólo tres, con rotulación máxima SPF 30+ o 30 Plus. Frente a severos cuestionamientos por la CTFA, respaldada por la comunidad científica internacional, la FDA suspendió dos veces la aplicación de este criterio.

Nueva normativa Europea

El 26 de Setiembre 2006, la Comisión Europea, EC-COLIPA, emite una nueva regulación⁽¹⁷⁾ que debe considerarse la más reciente normativa internacional en vigencia, definiendo nuevos factores e índices de protección, con el objetivo que los protectores solares aseguren amplia y equilibrada protección en todo el espectro UV (290-400 nm).

Si bien frente a la protección en el UVB (290-400 nm) mantiene la cuantificación mediante factores SPF’s *in vivo*, reclasifica los 5 niveles de protección recomendados en el 2002, en 4 nuevas categorías a indicar en el rotulado: **Protección baja** SPF 6 a 14.9; **Protección media** SPF 15-29.9; **Protección alta** SPF 30-59.9 y **Protección muy alta** SPF ≥ 60 . A su vez, en cada categoría, se distinguen subniveles de rotulación, los que respectivamente son: 6 y 10; 15, 20 y 25; 30 y 50; y 50+.

Como gran novedad en la protección a la radiación UVA, oficializa la Longitud de Onda Crítica mínima, según fuera propuesta por la CTFA a la FDA en 1997, es decir, $\lambda_c \geq 370$ nm, a la vez que crea un nuevo Factor mínimo de protección UVA, definido por el cociente UVAPF *in vivo*/SPF *in vivo* $\geq 1/3$, y actualmente también por UVAPF *in vitro*/SPF *in vivo* $\geq 1/3$, el que en el caso de la metodología *in vitro*⁽¹⁸⁾, incluye pre-irradiación de la muestra.

Nueva proposición FDA 2007

La FDA, que había estado omisa en promulgar nuevas normativas después de la FDA Final Rule de 1999, el 27 de Agosto 2007 propone importantes modificaciones a la Final Monograph.⁽¹⁸⁾ Frente a la protección en el rango UVB (290-400 nm), mantiene los factores SPF’s *in vivo*, pero definiendo 4 nuevas categorías a ser rotuladas: SPF 2 a 12 (low sunburn protection product); SPF de 12 a < 30 (medium sunburn protection product); SPF 30 a 50 (high sunburn protection product); y SPF > 50 (highest sunburn protection product).

Son novedosos los factores e índices de protección en el rango UVA (320-400 nm). Se adopta la proposición de CTFA a la FDA de 1997, respecto a que los protectores solares deben cumplir con $\lambda_c \geq 370$ nm. La expresión final de la protección en el UVA, se hace por una novedosa escala de 1 a 4 estrellas, llamada Combined Category Rating (Star Rating), resultante de seleccionar la menor

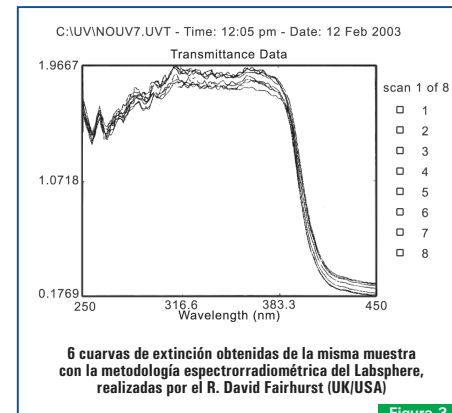


Figura 3

categoría, de entre otras dos escalas también de 4 niveles cada una: relación UVA I/UV y el factor de protección UVA-PF. El primer índice relaciona la absorbancia UVA I (340-400 nm), con respecto a la absorbancia de todo el espectro UV (290-400 nm), según método fotorradiométrico *in vitro* que incluye pre-irradiación de la muestra. El nuevo factor UVA-PF *in vivo* es obtenido de acuerdo al ensayo de oscurecimiento pigmentario persistente *in vivo*, según metodología japonesa JCIA.⁽⁹⁾ La FDA provee un número de ejemplos de rotulación.

Los test de resistencia al agua en la nueva Proposición de Enmienda de la Monografía Final de la FDA⁽¹⁹⁾, son más exigentes que los originalmente definidos en la FDA en la Tentative Final Rule⁽⁴⁾, al proponer que la resistencia al agua se determine frente al PPD además del SPF, es decir resistencia al UVA y al UVB.

La tendencia internacional de que se alcancen muy altos niveles de protección en el rango UVA, fue correspondida por The Guide of Boots, al publicar en Junio 2004, The Revised Guidelines to the Practical Measurement of UVA:UVB ratios⁽²⁰⁾, con una nueva 5ª estrella, cuando la relación UVA/UVB > 0.9.

Normativas Sudamericanas

La Normativa MERCOSUR/GMC/Nº 26/02⁽²¹⁾, si bien tiene en común con las normativas descriptas, que el SPF debe determinarse según metodología *in vivo*, no



define cuantitativamente ningún factor o índice de protección en el UVA (320-400 nm), y en lo que a niveles de protección solar se refiere, define Ultra Alta Protección, con SPF \geq 20, por lo que considerando la nueva normativa europea y la proposición norteamericana, la población del MERCOSUR, al igual que los turistas que nos visitan, si se tuvieran que guiar sólo por esta normativa, se daría el caso de que pudieran estar inadecuadamente protegidos del sol. Estos bajos niveles de protección, no están de acuerdo con Herzog, Hueglin, y Osterwalder (2001), de que *"la mayor parte de la gente no entiende, de que el valor real del SPF en uso, corresponde a un tercio del valor declarado"*.⁽²²⁾

Sabemos que ciertos centros científicos de I & D, están estudiando una nueva normativa MERCOSUR, la que no sólo contemple la protección amplia y equilibrada en todo el espectro UV, sino evaluando hasta que punto se va a seguir considerando a los protectores solares como cosmético (Europa, Japón, Sudáfrica, Sudamérica), como medicamento-OTC (USA, Australia, New Zealand y Canadá), o como cuasi-medicamento (China, Korea, Taiwán y otros países).⁽²³⁾

Conclusiones

Es un objetivo sanitario humano principal la prevención del daño actínico en su alcance más amplio, tanto en pieles normales (agudo, crónico, cáncer cutáneo), al igual que en pieles fotosensibles, en las que el sol exacerba o produce fotodermatitis que pueden llegar a ser muy severas.

Está bien justificado acompañar la tendencia internacional en fotoprotección que se va consolidando en el tiempo, que los protectores solares ofrezcan niveles de atenuación más amplios y equilibrados en todo el espectro UV, como forma de ofrecer mayor eficacia y seguridad de uso en piel normal con diferentes fenotipos de respuesta al sol (pieles de los niños, jóvenes y ancianos), fotodermatitis exacerbadas y/o producidas por el sol, protección durante y después de la inmersión en agua, exigentes condiciones de uso, compensación de insuficientes cantidades aplicadas.

Debe ser muy bien recibido, que las oficinas internacionales (FDA & COLIPA), determinen o propongan rotular novedosos factores, índices y niveles de protección solar, como forma de que el médico prescriptor, el farmacéutico dispensador y el usuario, estén adecuadamente informados.

Referencias

1. FDA (Food and Drug Administration) Federal Register: Sunscreen Products for Over-the-Counter, 1978, Vol.43:28269.
2. de los Santos-Carvallido C: Farmacia clínica del daño actínico. Evolución conceptual en la prevención y tratamiento de las fotodermatitis. Presente y futuro. Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2003, 69: 81-110.
3. de los Santos-Carvallido C: Colciencias. Universidad Nacional de Colombia. Curso de Dermatofarmacia & Dermocosmética, dentro del desarrollo de las actividades propias de las de Postgrados de Ciencias Farmacéuticas. Módulo IV. Piel como órgano de defensa contra la radiación ultravioleta y asiento del daño actínico. Fotoprotección, alcances, y nuevas normativas FDA y Comisión Europea. Bogotá-Colombia, 3-6 Junio 2008.
4. International Sun Protection Factor (SPF) Test Method, of COLIPA, CTFA, JGIA and CTFA-SA (Modified May, 2006) using a Xenon arc solar simulator as the UV source.
5. FDA, Tentative Final Rule, Federal Register, May 12 1993, Vol. 58, N° 90, pp. 28194-28302.
6. Diffey BL, and Rosson J: A new Substrate to Measure Sunscreen Protection Factors Throughout the Ultraviolet Spectrum. J. Soc. Cosmet. Chem. 1989, 40:127-133.
7. Boots The Chemistry Ltd. The Guide to Practical Measurements of UVA/UVB Ratios. The Boots Co. PLC, Nottingham, England, 1989.
8. de los Santos-Carvallido, C: Lo Básico-práctico y Real de las Pantallas Solares. XV Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos del Cono Sur. 1993.
9. de los Santos-Carvallido C: fotoprotección de subrangos Ultravioletas. Simposio: Fotobiología. IV Encuentro de Dermatólogos del Interior. Las Cañas, Río-Negro, Uruguay 1993.
10. Chardon A, Moyal D, Hourseau C: Persistent pigment darkening as a method for the UVA protection assessment of sunscreen. In: Protection of the Skin Against Ultraviolet Radiations. Rougier A, Schaefer H, eds. John Libbey Euro Text, Paris 1998, 131-136.
11. CTFA Consensus Methods. Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association Proposition to Food and Drug Administration, August, 1997.
12. <http://www.labsphere.com>.
13. Fairshurst D. Distinguido científico UK/USA, con más de 100 publicaciones en revistas referenciadas, sobre fisicoquímica de superficie
14. de los Santos-Carvallido C, Saldomide C: Fotodermatitis y Dermatitis Agravadas por el Sol, que Requieren Extraordinaria y Equilibrada Fotoprotección. VI Congreso de FeFaS (Federación Farmacéutica Sudamericana), Montevideo-Uruguay, 2000 Poster N° 95.
15. de los Santos-Carvallido C, Saldomide C: The Full Spectrum Protectors (FSPs) for Extremely Sensitive Skin and Photodermatoses, Minimizing Very High Free Organic Sunscreen Concentrations. Pharmaceutical Congress of the Americas, Orlando FL-USA, March 2001, Poster N° 2413.
16. FDA Final Rule , Federal Register: Sunscreen Drug Product For Over-The-Counter Human Use, May 21, 1999, Vol 64, N° 98
17. Recomendación de la Comisión de la Comunidad Europea, del 22 Setiembre 2006, relativa a la eficacia de los productos de protección solar y las declaraciones sobre los mismos.
18. COLIPA Guidelines. Method for the *in vitro* Determination of UVA Protection Provided by Sunscreen Products. Edition of 2007a.
19. FDA Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of Final Monograph; Proposed Rule. August 27, 2007.
20. Brown M: Sun Product Testing. "What are the European Doing Now ". SCC Florida Chapter Sunscreen Symposium. September 16th 2005.
21. MERCOSUR/GMC/N° 26/02, llamado REG/GMC/26-02.
22. Herzog B, Hueglin D y Osterwalder, U: New Sunscreen Actives. In: Ed: Nadim A. Shaath, ed. Sunscreen, Regulations and Commercial Developments. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2005: 293, citando a Diffey BL: Sunscreen Use and Misuse. In: Giacomini PU, ed. Sun Protection in Man. Amsterdam: Elsevier Science, 2001: 521-534.
23. Shaath NA: worldwide Regulations. In: Ed.: Nadim A. Shaath., ed. The Encyclopedia of Ultraviolet Filters. IL-USA, 2007, 27-39.