

INFORME DE EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO N° 50-A/25

Nombre: ÁCIDO AZELAICO 15%
Solicitado por: SECCIÓN COSMÉTICOS – DEPTO. ANAMED
Referencia: S/N° REF.
Fecha ingreso: mayo de 2025

I.- ANTECEDENTES:

1. Solicitud de Oficio del área de cosméticos, para someter a evaluación de régimen de control sanitario el ácido azelaico al 15%, a causa de recurso de reposición de DEWAVRIN CHILE SPA, ante Resolución Exenta 24145/23 que cancela el registro para el producto ISISPHARMA - METRORUBORIL A.Z - SEVERO CREME ANTI-ROUGEURS - ANTI-REDNESS CREAM SEVERE - CREMA FACIAL ANTIENTROJECIMIENTO.
2. Resolución Exenta E2782/25 que Dispone como medida para mejor resolver, someter a régimen de control a la sustancia denominada ácido azelaico.

II.- CARACTERÍSTICAS: ácido azelaico al 15% usado en cualquier producto de uso tópico.

III.- INFORMACIÓN DEL COMPONENTE ÁCIDO AZELAICO:

1. Conocido como ácido nonanedioico, es un ácido alfa,omega-dicarboxílico con heptano sustituido en las posiciones 1 y 7 por grupos carboxilo. Actúa como agente antibacteriano, antineoplásico, dermatológico y metabolito vegetal. Es un ácido graso dicarboxílico y un ácido alfa,omega-dicarboxílico. Es un ácido conjugado de un azelaato (2-) y un azelaato. El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico saturado que se encuentra de forma natural en el trigo, el centeno y la cebada. También lo produce el hongo que es microbiota normal de la piel, de denominación científica *Malassezia furfur*, también conocido como *Pityrosporum ovale*. El ácido azelaico es eficaz contra diversas afecciones cutáneas, como el acné leve a moderado, cuando se aplica tópicamente en una formulación en crema al 20 %. Actúa, en parte, deteniendo el crecimiento de las bacterias cutáneas que causan el acné y manteniendo los poros limpios. La acción antimicrobiana del ácido azelaico puede atribuirse a la inhibición de la síntesis de proteínas celulares microbianas. El ácido azelaico es un metabolito que se encuentra o es producido por *Escherichia coli* (cepa K12, MG1655). El efecto fisiológico del ácido azelaico es mediante una disminución de la síntesis de proteínas y una disminución de la actividad de las glándulas sebáceas. Se ha informado sobre ácido azelaico en *Tuber indicum*, comúnmente conocida como trufa negra china o trufa negra asiática, que es un hongo comestible conocido por sus cuerpos fructíferos característicos, en la bacteria *Streptomyces nigra* y otros organismos con datos disponibles. Por otra parte, la base de datos de ocurrencia de productos naturales (LOTUS), señala que el ácido azelaico es un ácido dicarboxílico natural producido por *Malassezia furfur* y presente en cereales integrales, centeno, cebada y productos animales. Posee actividad antibacteriana, queratolítica, comedolítica y antioxidante. Es bactericida contra *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* gracias a su efecto inhibidor sobre la síntesis de proteínas celulares microbianas. Ejerce sus efectos queratolíticos y comedolíticos reduciendo el grosor del estrato córneo y disminuyendo el número de gránulos de queratohialina, al reducir la cantidad y

distribución de filagrina en las capas epidérmicas. También posee un efecto antiinflamatorio directo gracias a su actividad depuradora de radicales libres de oxígeno. **Este fármaco se utiliza por vía tópica para reducir la inflamación asociada con el acné y la rosácea.** La base de datos “Tesoro del NCI (NCIt)”, señala que el ácido azelaico es un fármaco de molécula pequeña con una fase de ensayo clínico máxima de IV (en todas las indicaciones) que fue aprobado por primera vez en 1995 y tiene 3 indicaciones aprobadas y 3 en investigación. **(disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azelaic-Acid> consultado el: 1 de octubre de 2025.)**

2. El ácido azelaico es un medicamento antiacné eficaz con buenos efectos terapéuticos tanto en el acné no inflamatorio como en el inflamatorio, especialmente en este último, comúnmente utilizado en concentraciones del 15 % y el 20 % (Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. *Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e933. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037).
3. El ácido azelaico se considera una alternativa eficaz y más segura que la hidroquinona, comúnmente utilizado en concentraciones del 15 al 25 %, en tratamiento de melasma. (Schmidt E. *Azelaic acid is an effective and safer alternative to hydroquinone in treating mild to moderate melasma in women. School of Physician Assistant Studies;* 2016.)
4. La respuesta clínica a la crema tópica de ácido azelaico al 15 o 20%, aplicada dos veces al día durante períodos de 3 a 12 meses, en el lentigo maligno se caracterizó por una reducción progresiva de la pigmentación, aplanamiento de las superficies de las lesiones induradas y aparente contracción de las lesiones.(Fitton, A., & Goa, K. L. (1991). *Azelaic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. Drugs*, 41(5), 780-798.)
5. Un estudio que revisa los múltiples usos dermatológicos del ácido azelaico como: mecanismo de acción, preparaciones, y posibles aplicaciones terapéuticas, indica que los efectos de la ácido azelaico se han confirmado en varios ensayos clínicos. En el estudio más amplio realizado por Draelos et al., 961 pacientes con rosácea papulopustulosa utilizaron una espuma con ác. azelaico al 15%, dos veces al día, durante 12 semanas. En comparación con el placebo, la espuma con ác. azelaico al 15 % fue más eficaz (32,0 % frente a 23,5 %; p < 0,001). Un estudio de Thiboutot et al. descubrió que la aplicación tópica de gel de ác. azelaico al 15 % en pacientes con rosácea papulopustulosa fue más eficaz para reducir el eritema y la inflamación que el tratamiento con gel placebo. En dos estudios independientes, la aplicación tópica de ác. azelaico al 15 % demostró ser más eficaz que el gel de ác. azelaico al 0,75 % y al 1 % y el de metronidazol, respectivamente, para reducir el porcentaje de lesiones inflamatorias y eritema. En este mismo trabajo, se describe una tabla, que compara diferentes concentraciones y preparaciones con ácido azelaico y el uso para cada uno, donde se puede ver claramente que en preparaciones con concentraciones superiores al 10% de ác. azelaico, los productos corresponden a medicamentos. (Sauer, N., Oślizło, M., Brzostek, M., Wolska, J., Lubaszka, K., & Karłowicz-Bodalska, K. (2023). *The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 40(6), 716-724.).
6. Se cuenta con antecedentes de productos con ac. azelaico en concentración al 15%, registrados como medicamentos en diferentes Agencias de España (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/65365/Prospecto_65365.html), Francia, Alemania (https://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Expertensuche_Formular.html?resourceId=469750&input_593296&pageLocale=de&templateQueryString=Azelains%C3%A4ure+15%25&submit=Senden), Inglaterra y FDA.

7. En la publicación Mercosur/GMC/Res. N° 06/25; en junio de 2025; se aprueba el Reglamento Técnico Mercosur que publica la lista de sustancias que los productos de higiene personal, cosméticos y perfumes que no deben contener excepto en las condiciones y con las restricciones establecidas en él. Este reglamento establece que en productos cosméticos el ácido azelaico se permite en una concentración máxima de 10%; con dos condiciones de uso; usar sólo una vez por día e incluir la siguiente advertencia: “No utilice el producto en caso de cáncer de piel. Si observa cambios en la piel cuya causa no se haya identificado, consulte a su médico antes de usar este producto. -Suspender el uso del producto en caso de irritación de la piel.”
8. **Fórmula:** C₉H₁₆O₄; **peso molecular:** 188.2209; **Número de registro CAS:** 123-99-9, **disponible en:** <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=123-99-9>; **consultado el:** 1 de octubre de 2025.

IV.- INFORME TÉCNICO DEL ÁREA DE COSMÉTICOS: El Informe técnico N° 4/25 de fecha 07.05.2025, de Q.F. Inés Carreño Z., Jefa Sección Productos Cosméticos, señala lo siguiente:

<p>Se ha recibido Resolución Exenta E2782/25 que Dispone como medida para mejor resolver, someter a régimen de control a la sustancia denominada ácido azelaico.</p> <p>A continuación, se muestra la información disponible sobre el ácido azelaico a nivel de autoridades sanitarias internacionales reconocidas como, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Administración de Alimentos y Medicamento (FDA), por su sigla en inglés y otras referencias internacionalmente reconocidas.</p>	
<p>1. En la página web de la AEMPS, está publicada la ficha técnica del medicamento autorizado como Finacea 150 mg/g gel, contiene 150 mg (15%) de ácido azelaico: Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65365/FT_65365.html.pdf, consultado el 7 de mayo de 2025.</p>	
<p>a. La ficha técnica explicita además de otros antecedentes: Finacea 150 mg/g gel. Composición cualitativa y cuantitativa 1 g de Finacea gel contiene 150 mg (15%) de ácido azelaico.</p>	
i.	<p>Indicaciones terapéuticas</p> <p>1. Para el alivio del acné pápulo-pustuloso, leve a moderado, de la zona facial.</p> <p>2. Para el tratamiento tópico de la rosácea pápulo-pustulosa.</p>
ii.	<p>Posología y forma de administración: Finacea 150 mg/g gel sólo está indicado para uso cutáneo. Posología Finacea gel, debe aplicarse a las áreas de piel afectada, dos veces al día (por la mañana y por la noche) frotando suavemente. Aproximadamente 0,5 g = 2,5 cm (1 pulgada) de gel son suficientes para toda el área facial. Población pediátrica: Uso en adolescentes (12-18 años de edad) para el tratamiento del acné vulgar. No es necesario ajustar la posología cuando se aplica Finacea gel a adolescentes de 12-18 años de edad.</p>
iii.	<p>Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados anti-acné para uso tópico. Código ATC D10AX03 Acné: Se considera que las bases de la eficacia terapéutica del ácido azelaico en el acné son la acción antimicrobiana y la influencia directa sobre la hiperqueratosis folicular. In vitro e in vivo, el ácido azelaico inhibe la proliferación de los queratinocitos y normaliza los procesos de diferenciación epidérmica terminales alterados en el acné. Clínicamente, se observan una reducción significativa de la densidad de colonización de Propionibacterium acnes y una reducción significativa de la fracción de ácidos grasos libres de los lípidos en la superficie cutánea. En dos estudios clínicos doble ciego randomizados, Finacea gel fue significativamente superior a su vehículo en la reducción de la mediana de la suma de pápulas y pústulas, y fue un 6 % menos eficaz que el peróxido de benzoílo 5 % (p = 0,056). En estos estudios se ha evaluado la efectividad sobre los comedones como un parámetro secundario. Finacea gel fue más efectivo que su vehículo en la reducción relativa de la mediana de comedones y fue menos efectivo en comparación con el peróxido de benzoílo 5 %. Rosácea: Aunque la fisiopatología de la rosácea no es completamente conocida, hay un creciente consenso sobre que la inflamación que implica la elevación de varias moléculas efectoras proinflamatorias como la calicreína-5 y catelicidina, así como especies reactivas de oxígeno (ROS), es el proceso central de esta enfermedad. El ácido azelaico ha demostrado modular la respuesta inflamatoria en los queratinocitos humanos normales mediante: a. activación de los proliferadores de receptores activados de peroxisomas (PPAR γ); b. inhibición de la trans-activación del factor nuclear kB (NF-kB); c. inhibición de</p>

la producción de citoquinas pro-inflamatorias y d. inhibición de la liberación de ROS desde los neutrófilos, así como los efectos del barrido directo sobre ROS existente. Además, el ácido azelaico ha demostrado inhibir directamente la calicreína-5 y la expresión catelicidina en tres modelos in vitro (queratinocitos humanos), en la piel de murino y en la piel facial de los pacientes con rosácea. Estas propiedades antiinflamatorias del ácido azelaico pueden jugar un papel en el tratamiento de la rosácea. Aunque la importancia clínica de estos hallazgos con respecto a la calicreína-5 y catelicidina y su impacto en la fisiopatología de la rosácea no se ha demostrado completamente en un estudio clínico a gran escala, los estudios iniciales en la piel del rostro humano parecen confirmar los hallazgos in vitro y murinos. En los dos estudios clínicos controlados con vehículo en la rosácea pápulo-pustulosa, de 12 semanas de duración, Finacea gel fue superior a su vehículo, de forma estadísticamente significativa, en lo que se refiere a la reducción de las lesiones inflamatorias, la Valoración Global del Investigador, la puntuación global de mejoría y en lo referente a la mejoría del eritema. 6 de 8 En el estudio clínico con el comparador activo metronidazol 0,75 % gel, en la rosácea pápulo-pustulosa, Finacea gel se mostró superior de forma significativa con referencia a la reducción del recuento de lesiones (72,7 % frente a 55,8 %), la puntuación global de mejoría y en lo referente a la mejoría del eritema (56 % frente a 42 %). La tasa de acontecimientos adversos cutáneos, que en la mayoría de los casos fueron de leves a moderados, fue de 25,8 % con Finacea gel y de 7,1 % con metronidazol 0,75 % gel. No hubo efecto apreciable sobre las telangiectasias en los tres estudios clínicos. 5.2. Propiedades farmacocinéticas: **El ácido azelaico penetra en todas las capas de la piel después de la aplicación tópica del gel.** La penetración es más rápida en la piel lesionada que en la piel intacta. Se absorbió percutáneamente el 3,6 % de la dosis administrada después de una aplicación tópica única de 1 g de ácido azelaico (administrado como 5 g de Skinoren 20 % Crema). Los estudios clínicos realizados en pacientes con acné mostraron tasas similares de absorción de ácido azelaico a partir de Finacea gel y de Skinoren Crema. Una parte del ácido azelaico absorbido a través de la piel se excreta inalterada en la orina. La parte restante se degrada, por β -oxidación, a ácidos dicarboxílicos de cadenas más cortas (C7, C5), que también se han hallado en la orina. Los niveles plasmáticos de ácido azelaico en fase de equilibrio, en pacientes con rosácea después del tratamiento, dos veces al día durante 8 semanas, con Finacea gel, estuvieron dentro de los límites también observados en voluntarios y pacientes con acné con dietas normales. Esto indica que la extensión de la absorción percutánea de ácido azelaico, tras la aplicación dos veces al día de Finacea gel, no altera la carga sistémica de ácido azelaico derivada de la dieta y de fuentes endógenas en una forma clínicamente significativa.

- iv. **Titular de la Autorización de Comercialización:** LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dinamarca
- v. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** N° Reg. AEMPS: 65.365

2. Por otra parte, en la página web de la FDA, **los medicamentos autorizados** conteniendo el ingrediente ácido azelaico 150 mg (15%) se incluyen en el siguiente enlace y tablas a continuación, **disponible en:** <https://www.fda.gov/drugs/first-generic-drug-approvals/2020-first-generic-drug-approvals> **consultados el 7 de mayo de 2025.**

- a. Hasta el año 2020 la FDA ha autorizado la solicitud abreviada de **nuevo medicamento** (ANDA) del ácido azelaico con la indicación para el tratamiento tópico de las pápulas y pústulas inflamatorias de la rosácea leve a moderada.
- b. Se muestra parte de la tabla publicada en dicha página de la FDA, para el año 2020 y 2018, en la que se puede observar a diferentes empresas autorizadas con el mismo ingrediente, **ácido azelaico en concentración de 15%,** todos con la misma propiedad.

Generic Drug Approvals						
	ANDA Number	Generic Name	ANDA Applicant	Brand Name	ANDA Approval Date	ANDA Indication+
56	210928	Azelaic Acid Foam, 15%	Teva Pharmaceuticals U.S.A., Inc.	Finacea (Azelaic Acid) Foam, 15%	10-07-2020	For the topical treatment of the inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea
86	208724	Azelaic Acid Gel, 15%	Tolmar, Inc	Finacea (Azelaic Acid) Gel, 15%	11/19/2018	For the topical treatment of the inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea

85	208011	Azelaic Acid Gel, 15%	Actavis Laboratories UT, Inc.	Finacea (Azelaic Acid) Gel, 15%	11/19/2018	For the topical treatment of the inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea
84	204637	Azelaic Acid Gel, 15%	Glenmark Pharmaceuticals SA	Finacea (Azelaic Acid) Gel, 15%	11/19/2018	For the topical treatment of the inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea

58	211848	Tavaborole Topical Solution, 5%	Perrigo Pharma International DAC	Kerydin (Tavaborole) Topical Solution, 5%	10/13/2020	For the topical treatment of onychomycosis of the toenails due to Trichophyton rubrum or Trichophyton mentagrophytes
57	211297	Tavaborole Topical Solution, 5%	Encube Ethicals Private Limited	Kerydin (Tavaborole) Topical Solution, 5%	10/13/2020	For the topical treatment of onychomycosis of the toenails due to Trichophyton rubrum or Trichophyton mentagrophytes
56	210928	Azelaic Acid Foam, 15%	Teva Pharmaceuticals U.S.A., Inc.	Finacea (Azelaic Acid) Foam, 15%	10/7/2020	For the topical treatment of the inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea

3. En PubMed se incluyen dos publicaciones asociadas al ácido azelaico al 15%: Ambos estudios demuestran la propiedad terapéutica del ácido azelaico al 15%, los cuales se copian en su idioma original: **Los resultados de estos dos estudios controlados demuestran que el gel Acido Azelaico, usado dos veces por día, es un tratamiento tópico eficaz, seguro y bien tolerado para la rosácea papulopustulosa moderada.**

a. Estudio **disponible en:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17472690/>. International Journal of Dermatology, 2007 May;46(5):533-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02769.x. **Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosácea;** [Aditya K Gupta](#), [Melissa D Gover](#)

i. **Abstract:** In December of 2002, the FDA approved azelaic acid 15% gel for the topical treatment of inflammatory papules and pustules of mild to moderate rosacea. Azelaic acid is a saturated dicarboxylic acid, which is naturally occurring and has been used in the treatment of rosacea, acne, and melasma. The 15% gel has a high efficacy and is generally well tolerated, with the local irritation (burning, stinging, itching, and scaling) being typically mild and transient. Azelaic acid 15% gel is considered effective and safe as a therapy for inflammatory papulo-pustular rosacea and is suitable for use on all skin types.

b. Estudio **disponible en:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12789172/>. International Journal of Dermatology, 2003 Jun;48(6):836-45. doi: 10.1067/mjd.2003.308. **Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies;** [Diane Thiboutot](#), [Ruth Thieroff-Ekerdt](#), [Klaus Graupe](#)

i. **Background:** Rosacea is a common, chronic dermatosis for which safe and effective new treatment options are needed.


ii. **Objective:** The objective of these studies was to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of a new formulation of 15% azelaic acid (15%) gel (AzA gel), for the topical treatment of moderate, papulopustular rosacea.

iii. **Methods:** Two multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, vehicle-controlled studies were conducted using identical study designs, patient-selection criteria, and efficacy end points. Overall, 329 patients were enrolled in study 1 and 335 patients in study 2.

iv. **Results:** Both studies consistently demonstrated the superiority of AzA gel over vehicle in the topical treatment of moderate, papulopustular rosacea. AzA gel yielded statistically significantly higher reductions in mean inflammatory lesion count than vehicle: 58% versus 40%, study 1 (P =.0001); 51% versus 39%, study 2 (P =.0208). Significantly higher proportions of patients treated with AzA gel experienced improvement in erythema compared with vehicle gel: 44% versus 29%, study 1 (P =.0017); 46% versus 28%, study 2 (P =.0005). Using the investigator's global assessment, therapeutic success in terms of a clear, minimal, or mild final result was achieved in 61% and 62% of patients treated with AzA gel in studies 1 and 2, respectively, which was significantly superior to the result achieved with vehicle (40% and 48%, respectively) (P <.0001, study 1; P =.0127, study 2). No serious, treatment-related adverse events were reported.


v. **Conclusion:** The results of these 2 controlled studies demonstrate that AzA gel, used twice daily, is an efficacious, safe, and well-tolerated topical treatment for moderate, papulopustular rosacea.

4. La Asociación Española de Pediatría (AEP) que corresponde a la confederación de todas las Sociedades de Pediatría, tanto regionales como de especialidad, de España. La AEP es una de las sociedades científicas españolas con mayor impacto social y mediático y es el interlocutor de referencia con las autoridades sanitarias del Estado. Esta entidad describe el ácido azelaico como antibacteriano tópico, perteneciente al grupo de los ácidos dicarboxílicos de cadena larga. Tiene una acción comedolítica y, en menor grado, antiinflamatoria, y una acción antimicrobiana frente a *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. Inhibe la queratinización del folículo previniendo la aparición de comedones. También puede mejorar la hiperpigmentación posinflamatoria residual: **Disponible en:** <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/acido-azelaico> consultado el 7 de mayo de 2025.



Ácido azelaico

Pag 1/2



Antibacteriano tópico, perteneciente al grupo de los ácidos dicarboxílicos de cadena larga. Tiene una acción comedolítica y, en menor grado, antiinflamatoria, y una acción antimicrobiana frente a *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. Inhibe la queratinización del folículo previniendo la aparición de comedones. También puede mejorar la hiperpigmentación posinflamatoria residual.

USO CLÍNICO

- Para el alivio del acné papulopustuloso, leve a moderado, de la zona facial en niños mayores de 12 años (A).
- Constituye una alternativa al peróxido de benzoilo o a los retinoides de uso tópico en el tratamiento del acné leve o moderado; sobre todo en la cara. Algunos pacientes lo prefieren porque produce menor irritación local.
- Para el tratamiento tópico de la rosácea papulopustulosa (E: off-label).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía tópica: dos aplicaciones diarias (por la mañana y por la noche). En pacientes con piel sensible, iniciar con una aplicación diaria por la noche durante los primeros días.

Antes, lavar la piel con agua y un jabón suave. Dejar secar sin frotar durante 15-30 min.

Aplicar, mediante un masaje suave, una capa fina sobre la zona afectada, estando la piel seca. Tras su utilización, lavarse las manos.

No usar apósitos o vendajes oclusivos.

La mejoría suele notarse a las 4 semanas de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ácido azelaico o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES

- Usar con precaución en personas de piel oscura, ya que puede causar hipopigmentación.
- Contiene ácido benzoico, que es levemente irritante para la piel, los ojos y las membranas mucosas, y propilenglicol, que puede causar irritación cutánea. Evitar el contacto con los ojos, la mucosa nasal o la boca y las heridas abiertas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Irritación cutánea (eritema, escozor, descamación), especialmente al inicio del tratamiento, que puede obligar a reducir la pauta de aplicación a una vez al día, hasta que cese la irritación.

5. En el ámbito cosmético el ingrediente ácido azelaico fue evaluado por la Revisión de Ingredientes Cosméticos, más conocida por sus siglas en inglés CIR; estudia los compuestos químicos individuales tal como se utilizan en los productos cosméticos. La Revisión de Ingredientes Cosméticos fue establecida en 1976 por la asociación comercial de la industria, actualmente conocida como Consejo de Productos de Cuidado Personal, conocida por sus siglas en inglés PCPC, con el apoyo de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Federación de Consumidores de Estados Unidos (CIR). Si bien recibe financiación del Consejo, el CIR, el Panel de Expertos en Seguridad de Ingredientes Cosméticos, y el proceso de revisión son independientes del Consejo y de la industria cosmética. CIR se basa en gran medida en la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI) para identificar los ingredientes que se evaluarán. <https://www.cir-safety.org/>. Específicamente para el ingrediente ácido azelaico, se revisa la publicación del CIR **disponible en:** <https://cir-reports.cir-safety.org/view-attachment/?id=d8d3785f-8e74-ec11-8943-0022482f06a6>.

6. En un reporte final sobre una evaluación de seguridad de ácidos dicarboxílicos, en el Cosmetic Ingredient Review, de Estados Unidos; sobre del ácido azelaico, se indica que, su uso en cosméticos se limita al 0,3% en formulaciones sin enjuague y 10% en formulaciones con enjuague que tienen efectos dérmicos; mencionando además que existen productos para la piel con 20% (p/p) de ácido azelaico indicado para el tratamiento tópico de leve a moderado de acné vulgar inflamatorio ácido azelaico al 15% (p/p) aprobado para tratar la rosácea, que corresponden a medicamentos y solo se venden con receta médica.

6

Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the Safety Assessment of Dicarboxylic Acids, Salts, and Esters

International Journal of Toxicology
31(Supplement 1) 55-765
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1091581812447203
<http://ijt.sagepub.com>
 SAGE

Monice M. Fiume¹, HBart eldreth², Wilma F. Bergfeld³,
Donald V. Belsito³, Ronald A. Hill³, Curtis D. Klaassen³,
Daniel Liebler³, James G. Marks, Jr.³, Ronald C. Shank³,
Thomas J. Slaga³, Paul W. Snyder³, and F. Alan Andersen⁴

Abstract

The CIR Expert Panel assessed the safety of dicarboxylic acids and their salts and esters as used in cosmetics. Most dicarboxylic acids function in cosmetics as pH adjusters or fragrance ingredients, but the functions of most of the salts in cosmetics are not reported. Some of the esters function as skin conditioning or fragrance ingredients, plasticizers, solvents, or emollients. The Expert Panel noted gaps in the available safety data for some of the dicarboxylic acid and their salts and esters in this safety assessment. The available data on many of the ingredients are sufficient, however, and similar structural activity relationships, biologic functions, and cosmetic product usage suggest that the available data may be extrapolated to support the safety of the entire group. The Panel concluded that the ingredients named in this report are safe in the present practices of use and concentration.

Bergfeld et al

ISS

additives, soldering fluxes, and as an intermediate in the synthesis of a number of pharmaceutical products.⁷

Adipic acid. Adipic acid is listed as a GRAS food additive by the FDA.²⁷ Adipic acid has several industrial uses in the production of adhesives, plasticizers, gelatinizing agents, hydraulic fluids, lubricants, emollients, polyurethane foams, leather tanning, and urethane.² However, the bulk of the industrial production of adipic acid is driven by its usefulness in the manufacture of nylon-6,6 (in combination with 1,6-hexanediamine).

Azelaic acid. FDA has approved azelaic acid for use in treating acne and rosacea. A skin cream containing 20% (w/w) azelaic acid is indicated for the topical treatment of mild-to-moderate inflammatory acne vulgaris,²⁸ and a gel containing 15% azelaic acid is approved for treating rosacea.²⁹ These drugs are available by prescription only. (As a reference point, azelaic acid is reported to be used in cosmetics at 0.3% in leave-on and 10% in rinse-off formulations that have dermal exposure.²⁷)

Azelaic acid is used in the manufacture of plasticizers, lubricants, and greases. Azelaic acid was identified as a molecule that accumulated at elevated levels in some parts of plants and was shown to be able to enhance the resistance of plants to infections.³⁰

Toxicokinetics

Dicarboxylic acids are natural metabolic products of the α -oxidation of monocarboxylic acids when the β -oxidation of free fatty acids is impaired.³⁶ Under normal physiological conditions, dicarboxylic acids are rapidly β -oxidized, resulting in very low cellular concentrations and practically nondetectable concentrations in the plasma.³⁷ Medium-chain dicarboxylic acids (up to 12 carbon atoms) are β -oxidized in mitochondria and peroxisomes. Oxidation of odd- and even-numbered chains proceeds to different end points. Odd-chain dicarboxylic acids are β -oxidized, giving acetyl-CoA and malonic acid (C3). Oxidation can then go no further, and malonic acid is the starter of fatty acid synthesis. Even-chain carboxylic acids are completely oxidized and produce succinyl-CoA, a gluconeogenic substrate, as an intermediate metabolite. Dicarboxylic acids are more polar than their esters, therefore they will diffuse less readily through normal cell membranes.³⁸

Malonic Acid. Malonic acid can be activated to malonyl-CoA and undergoes decarboxylation to acetyl-CoA by various mammalian tissues.³⁹

Adipic Acid Nonhuman. Adipic acid metabolism was studied using fasted male albino rats.⁴⁰ In 1 study, in which the rats were given a single oral dose, by gavage, with 50 mg radio-

CONCLUSIONES

Tomando en cuenta los antecedentes antes mencionados, tanto Europa como Estados Unidos y organizaciones reconocidas, establecen que el ácido azelaico al 15% corresponde a un producto farmacéutico con propiedades terapéuticas demostradas para el tratamiento tópico de las pápulas y pústulas inflamatorias de la rosácea leve a moderada.

Por ello ésta sección propone que se cancelen todos aquellos productos autorizados de forma automática con concentraciones mayores al 10% de ácido azelaico.

En el mismo sentido que la publicación del CIR de Estados Unidos, se propone permitir productos con enjuague hasta el 10% de ácido azelaico y 0.3% para productos que no se enjuagan.

VI.- DISCUSIÓN:

1. En Chile, Código Sanitario, señala (CODIGO SANITARIO, DFL 725, Decreto 725):
 - a. Producto cosmético: cualquier preparado que se destine a ser **aplicado externamente al cuerpo humano**, con fines de **embellecimiento**, **modificación de su aspecto físico** o **conservación de las condiciones fisicoquímicas normales de la piel** y de sus anexos, que tenga **solamente acción local** o que de ser absorbido en el organismo carezca de efecto sistémico.
 - b. Producto Farmacéutico: Se entenderá por producto farmacéutico o medicamento cualquier sustancia natural, biológica, sintética o las mezclas de ellas, originada mediante síntesis o procesos químicos, biológicos o biotecnológicos, que se destine a las personas con fines de prevención, diagnóstico, atenuación, tratamiento o curación de las enfermedades o sus síntomas o de regulación de sus sistemas o

estados fisiológicos particulares, incluyéndose en este concepto los elementos que acompañan su presentación y que se destinan a su administración.

2. De acuerdo a lo antes señalado, en la legislación sanitaria vigente en Chile, un producto cosmético está circunscrito a su acción tópica y al efecto no farmacológico de ciertas sustancias.
3. La información precisada en este informe, muestra que los productos elaborados con ácido azelaico en concentraciones al 15% son considerados productos farmacéuticos para el tratamiento del acné y la rosácea, en diferentes Agencias de Medicamentos.
4. La evidencia científica disponible indica que el ácido azelaico en concentraciones superiores a 10% ejerce reconocidos efectos terapéuticos, deteniendo el crecimiento de las bacterias cutáneas que causan el acné, por su acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de proteínas celulares microbianas. También posee un efecto antiinflamatorio directo gracias a su actividad depuradora de radicales libres de oxígeno. Este fármaco se utiliza por vía tópica para reducir la inflamación asociada con el acné y la rosácea

CONCLUSIÓN: Por lo tanto, considerando lo anteriormente señalado, todo producto elaborado con ácido azelaico al 15%, corresponde a un medicamento por composición y finalidad de uso.

Elaborado por:

**UNIDAD DE REGIMEN DE CONTROL SANITARIO Y MEDICINAS COMPLEMENTARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS (ANAMED)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**