



## ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**Disposición 7254/2025**

**DI-2025-7254-APN-ANMAT#MS**

Ciudad de Buenos Aires, 29/09/2025

VISTO el expediente EX-2025-106798692-APN-DFYGR#ANMAT y,

CONSIDERANDO:

Que se inician las actuaciones referidas en el VISTO a partir de una notificación por presunto desvío de calidad del producto Exotran (Certificado N° 53080), Mesalazina 500 mg / comprimido de liberación prolongada, lote 66087, vencimiento 02/2026, en el que se informaba falta de efectividad.

Que el producto está indicado para el tratamiento de la fase aguda y para la prevención de las recidivas de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, protosigmoiditis, rectocolitis hemorrágica y proctitis; cuya acción terapéutica es antiinflamatorio específico para procesos inflamatorios del intestino, tanto en fase aguda como en la profilaxis de las recidivas, según prospecto disponible en el vademécum Nacional de Medicamentos.

Que la firma LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0), Legajo N° 6034, se encuentra habilitada mediante Disposición ANMAT N° 4243/02 como "ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES" con domicilio en Av. San Juan N° 2256, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, planta en Ruta N° 5 No 3753, Parque Industrial La Rioja, Provincia de La Rioja y depósito de materias primas y material de acondicionamiento en la calle San Martín N° 4751, Florida, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

Que el Departamento de Inspectoría del Instituto Nacional de Medicamentos por Orden de Inspección N° OI 2025/1599-INAME-313 (IF-2025-96548227-APN-DFYGR#ANMAT) instrumentó una inspección en el establecimiento LABORATORIOS BETA S.A..

Que en el transcurso del proceso de inspección fueron detectadas deficiencias significativas clasificadas como CRÍTICAS y MAYORES en la Gestión del Sistema de Calidad Farmacéutico, en Producción y en Control de Calidad, entre otros.

Que en cuanto a la evaluación del ingrediente farmacéutico activo (IFA) Mesalazina, la firma no ha realizado una correcta calificación de su proveedor para asegurar la calidad de la materia prima (proveedor Lianyungang Fengheng Biopharm CO LTD, China).





Que de la evaluación realizada en base a un cuestionario se desprende que el proveedor no dispone del archivo maestro de la droga (Drug Master File); la garantía de calidad resulta insuficiente al no estar basada en normas GMP/ISO/HACCP ni otras equivalentes; los estándares de buenas prácticas del fabricante del IFA sólo se basan en regulaciones propias de su país de origen no considerando PIC/S, ICH o WHO; no posee certificado de GMP de organismos reguladores nacionales ni internacionales; no dispone de nombre de autoridad ni fecha de la última auditoria; el programa de capacitación del personal no incluye los principios de GMP ni ISO; solo tienen límites microbiológicos para agua potable (no agua purificada); no cuentan con sistema HVAC en áreas productivas y la información sobre el reproceso resulta ambigua.

Que todo ello resulta un incumplimiento al ítem 1.4.vi del Capítulo 1 (Sistema de Calidad Farmacéutico) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 el cual indica que un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que se toman las medidas necesarias para que la fabricación, suministro, utilización de materiales de partida y de acondicionamiento; la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.

Que también se incumpliría el ítem 5.27 del Capítulo 5 (Producción) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 que establece “Debe documentarse como parte del sistema de calidad farmacéutico la selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de partida, junto con su adquisición y aceptación. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos que presentan los materiales individuales, teniendo en cuenta el origen, el proceso de fabricación, la complejidad de la cadena de suministro y el uso final al que se destina el material en el medicamento...”.

Que se observaron deficiencias en cuanto al cumplimiento de calidad de la materia prima ya que las condiciones de conservación del IFA no siguen los lineamientos de la normativa vigente de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, lineamientos ICH y procedimientos operativos estándar del laboratorio.

Qué, asimismo, se observaron diferentes criterios para la asignación de número de lote, para establecer el vencimiento de la materia prima y las condiciones de conservación y para asignar especificaciones para el parámetro aspecto; lo que evidenciaría que la firma carece de lineamientos claros, validados y verificados para las acciones descriptas.

Que al momento de la inspección el laboratorio no contaba con documentación sólida respecto de la estabilidad del IFA de acuerdo a los lineamientos de la Disposición ANMAT N° 4061/23 y no habían sido realizados los ensayos de impurezas genotóxicas de acuerdo a lo exigido por la Disposición ANMAT N° 985/2012.

Que la documentación del estudio de estabilidad aportada por el proveedor de la materia prima presentaba inconsistencias en la expresión de resultados de los ensayos realizados al ingrediente activo y no seguía los lineamientos nacionales e internacionalmente aceptados (Disposición ANMAT 4061/2023 y normas ICH) para la realización de dicho estudio, ni se aportaron estudios de estabilidad en condiciones aceleradas.

Que en cuanto a las impurezas genotóxicas, no se aportó documentación sobre la detección y valores obtenidos que ratifiquen la declaración jurada remitida por el proveedor, así como tampoco había información en cuanto al contenido de nitrosaminas en el producto terminado.



Que no posee procedimientos y criterios de aceptación claros para la aceptación del IFA para ser utilizado en la elaboración, fundamentalmente en lo que refiere al parámetro de aspecto (los documentos exhiben rangos amplios de aceptación que incluso difieren de los parámetros del certificado de análisis del proveedor para este ensayo).

Que el IFA Mesalazina es una droga clase IV de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica, por lo que debido a su escasa solubilidad en medios acuosos debería realizarse el ensayo de distribución de tamaño de partícula, observándose que este ensayo está ausente en la metodología analítica.

Que esto resulta en un incumplimiento ítem 5.7 del Capítulo 5 (Producción) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 que reza: "Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de las existencias, al ítem 5.13 "Los rótulos aplicados a los envases, equipos o locales deben ser claros, inequívocos y en un formato aprobado por la empresa", al ítem 5.28 "Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse directamente del fabricante del material de partida. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante sean discutidas y acordadas con los proveedores, lo que incluiría aspectos de producción (cuando corresponda) y control, manejo y requerimientos de etiquetado y acondicionamiento, como así también los procedimientos de reclamos y rechazo".

Que también incumpliría al ítem 5.29 que indica "Para la aprobación y mantenimiento de proveedores de sustancias activas y excipientes, se requieren los siguientes aspectos a) Sustancias activas, I: Debe establecerse la trazabilidad de la cadena de suministro y los riesgos asociados, desde la sustancia activa hasta el medicamento terminado, deben evaluarse formalmente y verificarse periódicamente. Deben aplicarse medidas adecuadas para reducir los riesgos en la calidad de la sustancia activa.

Que además incumpliría el Ítem 5 ESPECIFICACIÓN de la Parte A de la Disposición ANMAT N° 4061/23 GUIA DE ESTABILIDAD que indica: "La especificación, (que es una lista de análisis, en referencia a procedimientos analíticos y criterios de aceptación propuestos), debe ser establecida de acuerdo a lo indicado en la guía de la International Council for Harmonisation, ICH Q6A. (...) Los métodos analíticos, los resultados de impurezas, el listado de impurezas presentes, y la calificación de las impurezas (cuando corresponda), deben seguir los lineamientos establecidos en ICH Q3A. Los resultados de las impurezas deben ser informados numéricamente; y el artículo 2" de la Disposición ANMAT N° 985/12 que establece que los fabricantes de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), los importadores de productos farmacéuticos terminados o a granel y/o los importadores de materias primas deberán poseer un certificado de análisis de sustancias potencialmente genotóxicas de los productos que elaboran y/o comercializan.

Que en cuanto al producto terminado se detectaron deficiencias sobre los estándares usados para los ensayos de valoración: el estándar no posee fecha de vencimiento del proveedor y no puede trazarse y justificarse la fecha asignada por el laboratorio titular del medicamento al momento de la inspección.

Que esto resulta en un incumplimiento ítem 6.20 del Capítulo 6 (Control de Calidad) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 que reza: "Debe establecerse patrones de referencia adecuados para el uso al que se destinan. Se debe declarar y documentar de manera clara su aptitud y su certificación para dicho uso. Cuando existan patrones de referencia de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como



patrones de referencia primarios; cualquier excepción debe justificarse de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado). Los materiales de referencia deben usarse según el propósito detallado en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la Autoridad Nacional competente”.

Que se observaron discrepancias en cuanto al atributo de aspecto del medicamento ya que las muestras reportadas no cumplen con las especificaciones de producto terminado y también se han detectado ensayos faltantes para el producto terminado en las metodologías analíticas (tales como determinación de impurezas, humedad) y falta de expresión correcta de resultados (como en el caso del parámetro dureza), errores en la expresión de resultados y ausencia/deficiencia para la expresión de coeficiente de variación % (CV %) para algunos ensayos.

Que resultaron inaceptables las condiciones del ensayo de disolución del test empleado para el control de calidad del producto terminado ya que las condiciones del ensayo no se hallan armonizadas a la bibliografía de referencia y el laboratorio no cuenta con criterios de aceptación adecuados.

Que en cuanto a los estudios de estabilidad on going se observaron % de variabilidad de los resultados durante el período de vida útil que genera preocupación en cuanto a la calidad del producto durante su vida útil y las respuestas dadas por la firma no resultaron concluyentes, según informa el área técnica.

Que se somete a estabilidad on going 1 lote cada, al menos, 2 años, pero el ítem 6.32 de la normativa aplicable indica que debe someterse a estabilidad al menos 1 lote por año.

Que en los estudios de estabilidad se detectaron ensayos farmacotécnicos faltantes (tales como humedad y dureza).

Que los lotes 61080 y 63577 sometidos a estudios de estabilidad on going mostraron amplia dispersión de resultados en cuanto a la concentración del principio activo, generando preocupación en cuanto a la performance del método analítico y procedimientos seguidos y misma dispersión se ha detectado en el lote 66087 reportado, lo que converge en una insuficiente validación de los procesos y de los análisis realizados por la firma.

Que habida cuenta de los ensayos realizados sobre el lote reportado (lote 66087, vencimiento 02/2026), por el Laboratorio Nacional de Control de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo del INAME, se concluyó que el producto no cumple con las especificaciones de calidad (la muestra analizada cumple con el ensayo de identificación; los resultados obtenidos en la valoración no son concluyentes y no cumple con el test de disolución); guardando los resultados obtenidos relación con el hallazgo reportado de falta de eficacia del producto.

Que lo antes descripto resulta en un incumplimiento al ítem PRINCIPIO del Capítulo 6 (Control de Calidad) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 que indica que: “El control de calidad no sólo está involucrado con el muestreo, las especificaciones y los ensayos de laboratorio sino que está relacionado con la organización, la documentación y los procedimientos de liberación en el sentido que debe garantizar que, previo a la aprobación de los materiales para el uso y a la liberación de los productos para la venta o distribución, se han realizado todos los ensayos pertinentes y necesarios y, como consecuencia, que su calidad ha sido considerada



satisfactoria. El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo”; al ítem 6.7 “La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el Capítulo 4. Una parte importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos: i. Especificaciones; ii. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar; (...) iv. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones (OOS) y fuera de tendencia (OOT); v. Informes y/o certificados analíticos; (...) vii. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable.”; al ítem 6.15 “Los métodos analíticos deberán estar validados. Un laboratorio que está usando un método de análisis y que no realizó la validación original debe verificar que el método es adecuado. Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en el dossier técnico deberán realizarse de acuerdo a los métodos aprobados.”; al ítem 6.18 “Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo según métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.”; al ítem 6.26 “Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permita detectar cualquier incidencia en su estabilidad (ej.: cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución o actividad biológica) asociado con la formulación en el envase comercializado”; al ítem 6.32 “Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una frecuencia que proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los parámetros. En el estudio de estabilidad debe incluirse por lo menos un lote por año de producto fabricado/ comercializado, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente, si fuera pertinente, a menos que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año)”.

Que en cuanto a la evaluación del sistema de calidad farmacéutico la comisión interviniente detectó las siguientes falencias: la firma no cuenta con procedimientos claros e inequívocos sobre atención de reclamos que sigan los lineamientos de BPF vigentes, hay insuficiente investigación sobre causa raíz frente al reclamo de producto y falta de implementación de medidas correctivas y/o preventivas.

Que ello resulta en un incumplimiento a los ítems 8.4, 8.9, 8.15, 8.17 del Capítulo 8 (Reclamos, Defectos de calidad y Retiros de productos) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23.

Que se observaron diversas discrepancias e inconsistencias entre la documentación evaluada (codificación de documentos, especificaciones, entre otros) y la utilización de metodologías analíticas no aptas para los propósitos de ensayos que deben realizarse, incumpliendo así los ítems PRINCIPIO y 4.2 del Capítulo 4 (Documentación) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23.

Que, por último, las áreas de control de calidad no se encontraban en condiciones higiénico sanitarias aptas representando un incumplimiento al ítem PRINCIPIO del Capítulo 3 (Locales y Equipos) de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23.

Que según lo establecido en la Disposición ANMAT N° 4159/23, el establecimiento debe contar con un sistema documentado que garantice la detección, evaluación, investigación y revisión sistemática de cualquier defecto





potencial de calidad, así como la ejecución de retiros rápidos y eficaces del mercado, cuando corresponda.

Que estas actividades deben sustentarse en principios de gestión del riesgo, con trazabilidad integral y capacidad de respuesta inmediata para proteger la salud pública.

Que finalmente, se evidenciaron deficiencias que vulneran el buen desempeño esperado del sistema de calidad farmacéutico de la empresa, por lo que cabe concluir que LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0) ha incumplido también el Capítulo 1 de la Parte A del Anexo de la Disposición ANMAT N° 4159/23 que dice: "El titular de una autorización de fabricación debe elaborar medicamentos garantizando que son adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada seguridad, calidad o eficacia. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta dirección y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos departamentos y niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Para conseguir este objetivo de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y la Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su eficacia. Todas las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de fabricación, así como la(s) persona(s) autorizada(s) tienen responsabilidades legales adicionales".

Que por lo expuesto, teniendo en cuenta la falta de garantía de calidad sobre los lotes vigentes en el mercado y con especial énfasis en las deficiencias detectadas sobre el proveedor de materia prima, en los controles de procesos, en el control de calidad tanto de materia prima como de producto terminado, el Instituto Nacional de Medicamentos sugirió: a) inhibir preventivamente a LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0), b) prohibir el uso, comercialización y distribución y el retiro del mercado de los lotes 65.427 vto.: 31/07/25; 65.752 vto.: 30/11/25; 66.087 vto.: 28/02/26 (lote reportado); 66.445 vto.: 31/05/26; 66.725 vto.: 31/08/26; 67.002 vto.: 31/10/26; 67.137 vto.: 31/03/27; 67.504 vto.: 31/03/27; 67.727 vto.: 30/04/27 y 67.850 vto.: 31/05/27 del producto Exotran comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, Certificado N° 53.080, c) Ordenar a la firma LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0) el recupero del mercado de los lotes 65.427 vto.: 31/07/25; 65.752 vto.: 30/11/25; 66.087 vto.: 28/02/26 (lote reportado); 66.445 vto.: 31/05/26; 66.725 vto.: 31/08/26; 67.002 vto.: 31/10/26; 67.137 vto.: 31/03/27; 67.504 vto.: 31/03/27; 67.727 vto.: 30/04/27 y 67.850 vto.: 31/05/27 del producto Exotran comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, Certificado N° 53.080 y d) Suspender preventivamente el Certificado REM N° 53.080, de la especialidad medicinal Exotran, comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, titularidad de LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0).

Que desde el punto de vista procedimental esta Administración Nacional resulta competente en las cuestiones que se ventilan en estos obrados en virtud de lo dispuesto por el artículo 8° inciso ñ) del Decreto 1490/92.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Coordinación de Sumarios han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.





Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Inhíbense preventivamente las actividades productivas de la firma LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0) con domicilio en Av. San Juan N° 2256, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, planta en Ruta N° 5 N° 3753, Parque Industrial La Rioja, Provincia de La Rioja y depósito de materias primas y material de acondicionamiento en la calle San Martín N° 4751, Florida, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, por las razones expuestas en el considerando de la presente Disposición

Artículo 2°.- Prohíbese el uso, la comercialización y la distribución en todo el territorio nacional de los lotes 65.427 vto.: 31/07/25; 65.752 vto.: 30/11/25; 66.087 vto.: 28/02/26 (lote reportado); 66.445 vto.: 31/05/26; 66.725 vto.: 31/08/26; 67.002 vto.: 31/10/26; 67.137 vto.: 31/03/27; 67.504 vto.: 31/03/27; 67.727 vto.: 30/04/27 y 67.850 vto.: 31/05/27 del producto Exotran comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, Certificado N° 53.080.

ARTÍCULO 3.- Ordénase a LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0) el recupero del mercado de los lotes 65.427 vto.: 31/07/25; 65.752 vto.: 30/11/25; 66.087 vto.: 28/02/26 (lote reportado); 66.445 vto.: 31/05/26; 66.725 vto.: 31/08/26; 67.002 vto.: 31/10/26; 67.137 vto.: 31/03/27; 67.504 vto.: 31/03/27; 67.727 vto.: 30/04/27 y 67.850 vto.: 31/05/27 del producto Exotran comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, Certificado N° 53.080; debiendo presentar ante el Departamento de Vigilancia Post Comercialización y Acciones Regulatoras del Instituto Nacional de Medicamentos la documentación respaldatoria de dicha diligencia.

ARTÍCULO 4°.- Suspendese preventivamente el Certificado REM N° 53.080, de la especialidad medicinal Exotran, comprimidos de liberación prolongada de Mesalazina 500 mg, titularidad de LABORATORIOS BETA S.A. (CUIT N° 30-50152188-0), hasta tanto se acredite la implementación de acciones correctivas y preventivas validadas.

ARTÍCULO 5°.- Dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Comuníquese a las autoridades sanitarias provinciales, al Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, y a quienes corresponda. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos. Comuníquese las medidas dispuestas a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, dese a la Coordinación de Sumarios a sus efectos.

Nelida Agustina Bisio

e. 01/10/2025 N° 72310/25 v. 01/10/2025

