MEMORANDO

202324150154083

Bogotá, D.C., **26-04-2023**

PARA: **INGRID ROSARIO NARVAEZ CASTRO**
Directora (E) Fondo Nacional de Estupefacientes

DE: **CLAUDIA PATRICIA CORDERO CAMACHO**
Asesora técnica **-** Supervisora Contrato No. 121-2022

ASUNTO: **SOLICITUD DE:**
ADICIÓN ☐ PRÓRROGA x SUSPENSIÓN ☐ MODIFICACIÓN x
CONTRATO No. 121 de 2022

De conformidad con las disposiciones normativas vigentes, en el marco de los lineamientos contenidos en el Manual de Contratación del Ministerio de Salud y Protección Social (adoptado por la Resolución No. 1771 de 2021) solicito adelantar PRÓRROGA No. 2 al Contrato FNE-121-2022, de conformidad con la siguiente justificación:

1. ANTECEDENTES

No. Contrato	FNE-121-2022
Contratista	CLARIPACK S.A.
Objeto del Contrato	Adelantar las actividades técnicas para realizar la inclusión del fabricante alterno del medicamento Hidromorfona 2,5 mg.
Plazo	Será a partir del cumplimiento de los requisitos de perfeccionamiento y ejecución, y hasta el 16 de diciembre de 2022
Inicio	23/05/2022
Terminación	16/12/2022
Valor del Contrato	NOVENTA Y CUATRO MILLONES TRESCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL QUINIENTOS OCHENTA PESOS M/CTE **(**$94.343.580) incluyendo los impuestos que puedan causarse, así como los gastos de personal, gastos desde la celebración del contrato hasta su liquidación, como impuestos, tasas y contribuciones a que haya lugar, garantía única y demás gastos directos o indirectos.
Modificación No 1	Modificar las cláusulas TERCERA. DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL CONTRATISTA, Obligaciones Específicas, CUARTA: INFORMES, DECIMA SEGUNDA. GARANTÍA ÚNICA y el ANEXO Nº 1 en los numerales 1.1.1 DESCRIPCION DE LAS ACTIVIDADES A CONTRATAR, 1.1.3 FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA PARA EL LOTE PILOTO DE

	FABRICACIÓN, 1.1.4 TAMAÑO DE LOTE PILOTO y 1.2.7 CALCULO DE LA MATERIA PRIMA LOTES PILOTO
Fecha de la modificación	19/08/2022
Prórroga No. 1	Modificar CLAUSULA OCTAVA. PLAZO DE EJECUCIÓN, la cual quedara así: "CLAUSULA OCTAVA. PLAZO DE EJECUCIÓN: El plazo de ejecución del contrato será a partir del cumplimiento de los requisitos de perfeccionamiento y ejecución, y hasta el 30 de abril de 2023."
Modificación No. 2	Modificar las cláusulas CUARTA: INFORMES, CLÁUSULA OCTAVA: PLAZO DE EJECUCIÓN y la CLAUSULA DÉCIMA: FORMA DE PAGO y
Suspensión No. 1	Suspender la ejecución del contrato a partir del 19 de diciembre de 2022 y hasta el 29 de enero del 2023.
Fecha de la modificación	23/12/2022
Supervisor	CLAUDIA PATRICIA CORDERO
Dependencia solicitante	Proyecto de Inversión FNE: ***"Incremento de la disponibilidad de medicamentos Monopolio del Estado para los pacientes en Colombia Nacional"*** –código BPIN 2020011000020- 1901- Salud Publica y prestación de servicios

2. JUSTIFICACION DE LA SOLICITUD

En atención al contrato suscrito el 23/05/2022 cuyo objeto consiste en "Adelantar las actividades técnicas para realizar la inclusión del fabricante alterno del medicamento Hidromorfona 2,5 mg." se realizó durante la ejecución del contrato la MODIFICACION No 1 celebrada el 10/08/2022, para suplir la necesidad manifestada por el contratista y de la entidad de realizar un lote de transferencia tecnológica, debido a que el proceso de fabricación del actual fabricante debía ser acondicionado a las instalaciones, equipos y capacidad de fabricación de Claripack, adicionalmente se incrementó el tamaño de los lotes piloto al tener el contratista una mayor capacidad de fabricación, lo que requirió una adición de materia prima entregada por parte del FNE para la ejecución del contrato, situación que no era previsible, debido a que el contratista no contaba con la información técnica específica sobre la fabricación del medicamento previo a la adjudicación y firma del contrato. Modificación que llevó a la inclusión de la obligación especifica No. 17: "*Fabricar un (1) lote de transferencia tecnológica del medicamento monopolio del Estado Hidromorfona 2.5 mg tableta caja por 30 tabletas, conforme a las especificaciones técnicas estipuladas en los estudios y documentos previos y cumpliendo la legislación sanitaria vigente en la materia*." y adicionalmente se modificó la Cláusula 4: *"Informes, incluyendo el informe del lote de transferencia"* y se modificó el Anexo 1 en los ítems: *"1.1.1 DESCRIPCION DE LAS ACTIVIDADES A CONTRATAR, 1.1.4 TAMAÑO LOTE DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y LOTE PILOTO DE FABRICACIÓN y 1.2.7 CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA PARA LA FABRICACIÓN DEL LOTE DE TRANSFERENCIA Y DE LOTES PILOTO".*

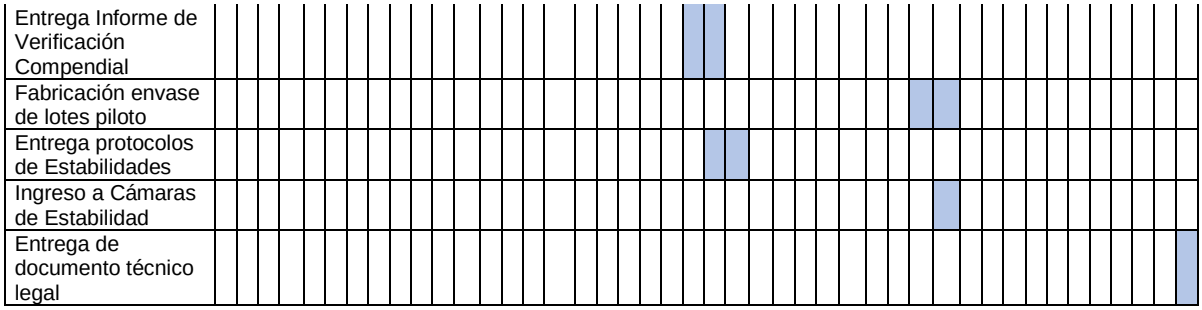
Posteriormente, debido al hecho sobreviniente de la no disponibilidad de algunas materias primas necesarias para la fabricación del lote de transferencia tecnológica y lotes piloto por parte del contratista y los tiempos de análisis, se afectó el cronograma de actividades, adicionalmente

el laboratorio contratista debió suspender operaciones en la planta de fabricación, toda vez que, requería realizar una adecuación de la misma por requerimiento de la autoridad sanitaria INVIMA, lo que conllevó a realizar la PRÓRROGA No. 1, MODIFICACION No. 2 y SUSPENSIÓN No. 1 celebrada el 13/12/2022, la cual estableció el plazo de ejecución del contrato hasta abril 30 del 2023, para ejecutar las actividades técnicas necesarias y cumplir con el objeto contractual. En dicha modificación se afectaron la Cláusula Cuarta: informes y Cláusula decima: Forma de pago y se suspendió el contrato desde el 19/12/2022 hasta 29/01/2023. Adicionalmente se constituyó reserva presupuestal equivalente al 25% del contrato para la ejecución de las actividades de fabricación de lotes piloto, ingreso de los mismos a cámaras de estabilidades y entrega del documento técnico legal en la vigencia 2023, debido a lo expuesto anteriormente. Es importante aclarar que, en la vigencia 2022 la ejecución técnica y financiera del contrato fue del 75%, dado que se llevaron a cabo las actividades de validación de la metodología analítica para el producto terminado equivalente al 30% de la ejecución del contrato, la fabricación del lote de transferencia tecnológica y entrega del Batch Record del mismo, que al ser un proceso controlado, del cual se obtendrá toda la información técnica necesaria para la fabricación de los lotes piloto conformes con las especificaciones de calidad establecidas, junto con la entrega de los protocolos de Estabilidades Acelerada y Natural, se les atribuyó a estas dos actividades el porcentaje del 45% de la ejecución del contrato.

Es preciso indicar que, el presente contrato se debe a un contrato de medio, debido a que su ejecución y pago del mismo no depende del resultado final, toda vez que el objeto del contrato corresponde a: *"Adelantar las actividades técnicas para realizar la inclusión del fabricante alterno del medicamento Hidromorfona 2,5 mg*", esperando como resultado de las actividades la entrega por parte del contratista del dossier técnico legal para su radicación ante el INVIMA, para la inclusión del fabricante alterno Claripack S.A. al registro sanitario del medicamento en mención.

Así las cosas, para dar cumplimiento al objeto contractual e incluir a Claripack S.A en el registro sanitario del medicamento Hidromorfona Clorhidrato 2,5 mg Tabletas, el contratista llevó a cabo actividades técnicas necesarias, como lo son verificaciones compéndiales de producto terminado y fabricación de lote de trasferencia tecnológica para inclusión como fabricante alterno al mencionado registro sanitario en la vigencia 2022 y en la vigencia 2023 se preveía la fabricación de los dos lotes pilotos, los cuales ingresarían a cámaras de estabilidades. Así las cosas, de conformidad con la PRÓRROGA No. 1, MODIFICACION No. 2 y SUSPENSIÓN No. 1 se acordó el siguiente cronograma, planteado para la ejecución de las actividades técnicas mencionadas en la vigencia 2022 y 2023, como se muestra a continuación:

	VIGENCIA 2022												VIGENCIA 2023											
ACTIVIDAD	JUN				JUL				AGO				SEP				OCT				NOV				DIC				ENE				FEB				MAR				ABR			
Recepción de Materia prima y estándares de Referencia																																											
Entrega protocolo de fabricación																																											
Fabricación de lote de Transferencia Tecnológica																																										
Inicio de Verificación Compendial																																										



Dentro de las actividades técnicas realizadas en la vigencia 2022 se encuentra la fabricación de un lote de transferencia, la cual tuvo como objeto controlar las diferentes variables en el proceso de fabricación del medicamento, para garantizar la obtención de un producto terminado que cumpla con las especificaciones de calidad farmacopéicas establecidas en el dossier técnico que reposa en el expediente del registro sanitario y de esta manera garantizar que el medicamento producido por el fabricante sea eficaz y seguro para el consumo de los pacientes. Actividad que el contratista llevó acabo siguiendo rigurosamente el protocolo de fabricación establecido y teniendo en cuenta los controles en proceso de índice de mezcla, el cual dio conforme y dio vía libre para continuar con la compresión del medicamento, para de esta manera obtener el producto terminado como consta en el Batch Record del medicamento entregado al FNE.

Sin embargo, durante la actividad de control de calidad del producto terminado, realizada por el laboratorio Proquifar, contratado para tal fin por Claripack S.A, se evidenció una no conformidad imprevista en la valoración del principio activo del medicamento. De esta manera, el contratista notificó al FNE la no conformidad del producto terminado allegando los resultados fisicoquímicos, indicando además que haría la investigación respectiva de la desviación, y proponiendo dos ensayos adicionales (Ensayos No. 2 y No. 3) a realizar con el producto en granel como se muestra a continuación con el fin de identificar una posible solución al problema imprevisto presentado. Se aclara que para estos ensayos no se requirió materia prima adicional, debido a que se realzaron sobre el material obtenido en el Ensayo No.1 que no había sido sometido a compresión:

a. Incluir precompresión y molienda antes de la compresión final (Ensayo No.2)
b. Mezclar por un tiempo mayor la mezcla original y comprimir (Ensayo No.3)

Así las cosas, el contratista allegó los resultados de análisis de los ensayos No. 2 y No.3, los cuales continuaron fuera de especificación, en los parámetros anteriormente mencionados. Cabe aclarar que el contratista realizó la fabricación del lote de transferencia siguiendo el protocolo de fabricación aprobado por el supervisor del contrato, el cual se encuentra conforme con lo establecido en el registro sanitario del medicamento. Se debe tener en cuenta que el fin de la transferencia tecnológica de un proceso farmacéutico según el Anexo 7 de la OMS "***Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing***[1]" es elaborar un procedimiento de fabricación lógico y controlado debido a las diferentes variables que pueden afectar la calidad final del producto terminado, variables que solo pueden ser identificadas

[1] WHO. (2013). Promover el acceso a las tecnologías Médicas y la innovación. Intersecciones entre la salud pública, la propiedad intelectual y el comercio.

durante la transferencia de tecnología, debido al cambio en la infraestructura de la planta de fabricación, equipos, capacidad de fabricación, mano de obra y materiales, es decir el ensayo de transferencia tecnológica busca encontrar los puntos críticos de un proceso de fabricación para que sean abordados técnicamente y sea exitosa la transferencia tecnológica.

Dado lo anterior, el FNE el 30/01/2023 realizó reunión con el contratista para evaluar los resultados obtenidos y las posibles soluciones, donde el contratista propuso realizar dos ensayos más (Ensayos No. 4 y No. 5) con el fin de adecuar el procedimiento de fabricación para garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para el producto en proceso y el producto terminado, de acuerdo con lo exigido en la farmacopea vigente.

De acuerdo a los protocolos allegados de los ensayos, el punto crítico del proceso de fabricación del medicamento corresponde a la operación de mezcla del principio activo con los demás excipientes, dado que, la proporción del mismo en la formulación es baja (2,08%), lo que dificulta la homogeneidad del mismo en la mezcla al ser tan reducida, razón por la cual en los ensayos propuestos se varían dos tiempos de mezcla y se varían dos tipos de mezcladores. Para dichos el contratista empleó 104,17 g de la materia prima Hidromorfona clorhidrato con la que contaba en su inventario, debido a que en los ensayos y actividades previamente realizados, se dio una optimización de la cantidad empleada. Adicionalmente indicó el contratista que la necesidad de realizar estos nuevos ensayos generó una afectación al cronograma de actividades anteriormente planteado. Implicando que el plazo de ejecución no sea suficiente para la ejecución de las actividades técnicas pendientes de ejecutar para cumplir con el objeto contractual y con los fines que persigue la entidad con la ejecución del mismo.

Con base en lo anterior, mediante oficio del 17/02/2023 el contratista allegó solicitud de prórroga del Contrato FNE-121-2022, indicando lo anteriormente mencionado y solicitando prórroga del contrato hasta el 30 de septiembre del 2023.

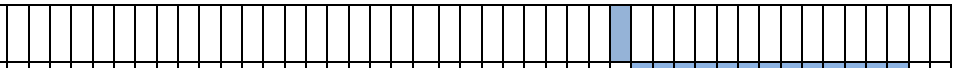
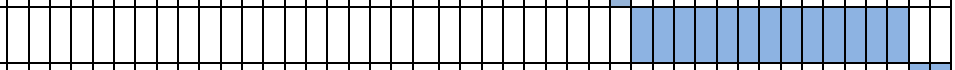
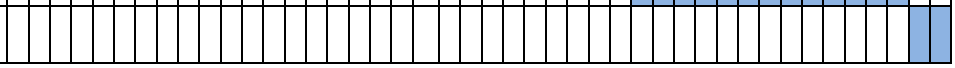
Así las cosas, dado que el contratista contaba con la materia prima necesaria para realizar los ensayos planteados por la optimización que se dio de la misma en las etapas anteriores y teniendo en cuenta los tiempos de fabricación y de análisis que toma el contratista, se adelantaron los ensayos No. 4 y No. 5, para dar cumplimiento al objeto contractual. Sin embargo, mediante correo electrónico del 10/03/2023 el contratista notificó la novedad que los resultados del análisis de índice de mezcla en proceso realizado durante la ejecución de los ensayos No. 4 y No. 5, dio resultados no conformes en los dos ensayos, motivo por el cual no se procedió al proceso de compresión para la obtención del producto terminado.

Debido a los resultados obtenidos, el grupo técnico del Fondo convocó una mesa técnica el 22/03/2023 para evaluar los mismos y llegar a una solución para así dar cumplimiento al objeto del contrato. En la revisión se evidenció que el ensayo No. 5 obtuvo los resultados más cercanos a la especificación, teniendo tan sólo un punto de muestreo del índice de mezcla fuera de especificaciones, mientras los otros cuatro puntos si cumplían las especificaciones. Con base en esto, el contratista propuso el Ensayo No. 6, el cual es realizar la fabricación del medicamento en las condiciones empleadas en el ensayo No. 5 pero incluir en el último paso del proceso de mezcla antes de la compresión, la toma de muestras de control de índice de mezcla en cinco tiempos diferentes así: T=0min, T=1min, T=3min, T=5min y T=7min; esto con el fin de poder tener el control del mayor número de variables posibles que permitan hacer el análisis y toma

de decisiones correspondiente. Propuesta que el Fondo consideró oportuna y adecuada para dar continuidad a las actividades técnicas, dado que realizando el ensayo con el control de estas variables técnicas identificadas, la probabilidad de que los resultados sean óptimos es alta y serian consecuentes para la ejecución de los lotes pilotos.

De acuerdo a lo anterior, el contratista allegó alcance a la solicitud de prórroga del 31/03/2023, indicando la necesidad de realizar un nuevo ensayo (Ensayo No. 6), adjuntando el protocolo de fabricación a emplear en dicho ensayo, la cantidad de materia prima adicional necesaria para su ejecución y solicitan prorrogar el contrato hasta el 07/12/2023, aduciendo que el cronograma planteado inicialmente en la solicitud de prórroga, se vio afectado por los resultados no conformes imprevistos. Así las cosas, el contratista propone el siguiente cronograma de actividades para la ejecución del contrato:

	VIGENCIA 2023																																											
ACTIVIDAD	ENE				FEB				MAR				ABR				MAY				JUN				JUL				AGO				SEP				OCT				NOV			
Elaboración de instructivo de fabricación Ensayos 4 y 5			■	■																																								
Transformación materia prima Ensayos 4 y 5					■	■	■																																					
Análisis de Índice de Mezcla Ensayos 4 y 5								■	■	■																																		
Elaboración del procedimiento de fabricación Ensayo 6.										■	■																																	
Revisión y aprobación de la propuesta por parte del FNE.												■																																
Elaboración del Alcance a la Solicitud de Prorroga No 2.												■																																
Compra y recepción de excipientes necesarios para ensayo y lotes piloto.												■	■	■																														
Elaboración paquete técnico ensayo 6.													■	■																														
Transformación ensayo 6.													■	■	■																													
Análisis índice de mezcla ensayo 6																■	■	■																										
Análisis completo de los núcleos.																			■	■	■																							
Elaboración paquete técnico para lotes piloto																						■																						
Fabricación de lotes piloto																							■	■	■	■																		
Ingreso lotes piloto a cámaras de Estabilidades,																											■	■																
Entrega del documento técnico legal del medicamento																													■															

Hidromorfona Clorhidrato 2,5 mg Tableta.	
Cumplimiento estabilidades T3	
Entrega de resultado de estabilidades T3	

Adicionalmente, debido a que el ensayo No. 5 demuestra que el mezclador en V posee una mejor eficiencia en el mezclado, a comparación del equipo Mezclador de Alto Corte SMG 300 previamente establecido para el proceso de fabricación, se vio la necesidad de cambiar el tamaño de lote industrial debido a la capacidad del equipo, de este modo, el tamaño del lote industrial de 772.000 unidades farmacéuticas a 750.000 unidades farmacéuticas, teniendo así una disminución del tamaño de lote piloto de 292.980 unidades a 250.000 unidades farmacéuticas de este. Así las cosas, la cantidad de materia prima necesaria para la fabricación del Ensayo No 6 y los lotes pilotos es la siguiente:

1. Se debe tener en cuenta la potencia del principio activo del 100%.
2. El Ensayo No. 6 tiene el mismo tamaño de los lotes pilotos (250.000 unidades).
3. Se debe contar con 0,051 kg de materia prima para control de calidad.

Cantidad Necesaria de materia prima para elaboración del Ensayo No. 6:

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{2{,}52mg}{1\ tableta}\right)\ x\ \left(\frac{250.000\ Tabletas}{1}\right) x\ \left(\frac{1\ kg}{1.000.000\ mg}\right)\right) = \mathbf{0{,}63\ kg}$$

Cantidad Necesaria de materia prima para la fabricación de dos (2) lotes piloto:

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{2{,}52mg}{1\ tableta}\right)\ x\ \left(\frac{250.000\ Tabletas}{1}\right) x\ \left(\frac{1\ kg}{1.000.000\ mg}\right)\ x\ 2\ lotes\right) + 0{,}051\ kg$$
$$= 1{,}311\ kg$$

La cantidad total de materia prima necesaria de Hidromorfona clorhidrato para la elaboración del ensayo No 6 y los dos lotes piloto es de 1,941 kg.

Es importante resaltar que el gasto de materia prima se ha venido adelantando de la siguiente manera, para dar inicio a las actividades del contrato, el día 09/09/2022 el FNE hizo la entrega de 2,4 kg de materia prima Hidromorfona Clorhidrato como consta en el Acta de Entrega de materia prima No. 202233 del 09/09/2022 al contratista. Durante la ejecución de las actividades técnicas del presente contrato hasta la fecha el contratista ha hecho uso de la materia prima para las actividades de control de calidad, fabricación de lote de transferencia tecnológica y elaboración de ensayos 4 y 5 como se muestra:

ACTIVIDAD	CANTIDAD CONSUMIDA
Control de calidad Matera prima Hidromorfona Clorhidrato (*)	0,025 kg

Fabricación lote de transferencia del medicamento Hidromorfona Clorhidrato 2,5 mg Tabletas (*)	0,7322 kg
Ajuste por inventario (**)	0.0176
Elaboración de Ensayos “4 y 5” ***	0,10417 kg
Total	0,879 kg

(*) Acta de transformación No. 2022-10-T-325 del 03/10/2022
(**) El ajuste por inventario se da por mermas en el proceso de dispensación y diferencia de taras.
(***)Para estos ensayos no se realizó acta de transformación de materia prima debido a que en la **Resolución 315 del 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social en el Articulo 11 Parágrafo 1** indica:

“(…) Los laboratorios que realicen actividades de análisis en el orden de gramos, diferentes a la cuantificación de sustancias fiscalizadas, no tendrán que estar inscritos ante el Fondo Nacional de Estupefacientes. Los laboratorios de análisis deberán verificar que las muestras sobre las cuales se realizarán los análisis provengan de personas inscritas ante el Fondo Nacional de Estupefacientes y que su inscripción, incluya dicha sustancia (…)”. Debido a lo anterior, Claripack no requería solicitar transformación de materia prima Hidromorfona Clorhidrato, dado que el tamaño de los ensayos 4 y 5 eran pequeños y la cantidad de principio activo a utilizar era en el orden de gramos, adicionalmente al ser Hidromorfona Clorhidrato una molécula monopolio del Estado, el FNE es el encargado de su adquisición, control y distribución de la misma, quien estaba al tanto de los ensayos a realizar. El contratista al finalizar el contrato entregará conciliación de la materia prima usada durante el contrato, donde se hace trazabilidad de la misma en las actividades realizadas por el contratista de acuerdo con la Obligación Especifica No. 12- *“ Entregar una conciliación de las cantidades de materia prima (principio activo), de estándares de referencia Farmacopéicos utilizados y de producto terminado obtenido en el desarrollo de las actividades descritas en el numeral 2.2 del anexo técnico que forma parte integral de este contrato.”*

Así las cosas, el contratista cuenta con un saldo de materia prima de 1,521 kg, cantidad que no es suficiente para realizar el ensayo No. 6 y fabricación de lotes piloto, razón por la cual el contratista solicita materia prima adicional por la cantidad de 0,420 kg para culminar las actividades previstas. De esta manera, el Proyecto de Inversión 1901 hizo solicitud de disponibilidad de materia prima Hidromorfona Clorhidrato mediante el memorando con Radicado No. 202324150141223 del 14/04/2023 al GIT-ME por la cantidad anteriormente mencionada, al cual se recibió respuesta mediante Radicado No. 202324110141533 del 14/04/2023 indicando que la cantidad de 0,420Kg se encuentra disponible para uso por parte del proyecto y que el uso de esta cantidad de materia prima no afecta la adquisición de los medicamentos monopolio del estado que tienen en su formulación este principio activo en la presente vigencia y adicionalmente no afecta el stock de materia prima destinada para imprevistos.

El grupo técnico del Proyecto de Inversión, evalúo la información técnica allegada respecto a los resultados de los ensayos 4 y 5 y la propuesta de elaboración del ensayo No. 6 para dar solución al inconveniente presentado en el proceso de mezcla del medicamento y concluyó que es viable y necesario realizarlo, teniendo en cuenta que el ensayo propuesto se planteó de acuerdo a los resultados del ensayo 5, el cual se encontró más cerca de cumplir el parámetro de índice de mezcla en el proceso de fabricación, que el ensayo 6 se hará en condiciones más cercanas a las del actual fabricante al implementar el mezclador en V y adicionalmente se hará un mayor número de controles en el tiempo de mezcla, se harán 5 muestreos como control en proceso del índice de mezcla en cinco tiempos de mezcla diferentes, los cuales serán comprimidos para evaluar la valoración y la uniformidad de dosis en el producto terminado y así abordar de la mejor manera las variables imprevistas del proceso de fabricación que están siendo críticas, como es la determinación del tiempo de mezcla optimo, y garantizar así la obtención del producto terminado conforme con las

especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario y continuar así con la fabricación de los lotes pilotos, ingreso de los mismos a cámaras de estabilidades y obtención del documento técnico legal.

Cabe aclarar que, los ensayos anteriormente mencionados fueron realizados para dar solución a un parámetro fuera de especificación imprevisto en la valoración del producto terminado, los cuales fueron guiados para identificar las variables que estaban afectando el proceso de fabricación e implementar ajustes y controles en proceso para lograr de manera satisfactoria la transferencia tecnológica. De esta manera, con la información recopilada de los ensayos anteriores, en el Ensayo No. 6 se implementarán ajustes en el proceso de fabricación como son: el orden de adición de las materias primas, el cambio del equipo de mezcla y la realización de cinco controles en proceso, en cinco tiempos de mezcla diferente para determinar así el tiempo de mezcla óptimo y de esta manera garantizar el cumplimiento de especificaciones farmacopéicas del producto terminado. Así las cosas, al abarcar todas las variables identificadas a contralar en el proceso de fabricación en el Ensayo No. 6, este sería el último ensayo a realizar para dar continuidad a la fabricación de los lotes piloto del medicamento. Adicionalmente, las actividades deben ser ejecutadas durante la presente vigencia debido a las limitaciones financieras que se presentan al tener constituida dentro del contrato una reserva presupuestal, razón por la cual el contratista no cuenta con el tiempo suficiente para la realización de más ensayos, en caso que el ensayo No. 6 no fuera exitoso.

Dado que la fabricación de los lotes pilotos depende de los resultados obtenidos en el lote de transferencia, que el ingreso a cámara de estabilidades de los lotes depende de la fabricación de los mismos y que la información técnica derivada a estas actividades esta incluida en el documento técnico legal, se evidencia que las actividades a ejecutar en el presente contrato son secuenciales, es decir, si una no se logra desarrollar a satisfacción, las actividades que le siguen no podrán ser ejecutadas, así las cosas, es necesario incluir una nota aclaratoria en el **Anexo 1** ítem **1.1.1 Descripción de las actividades a contratar,** donde se indique que en atención a que las actividades a realizar dentro del contrato son secuenciales, si se evidencia que no se obtienen resultados óptimos en una o más de las actividades planeadas, por ausas externas al contratista, no se podrá continuar con las actividades restantes y en consecuencia se dará por terminado el contrato.

Respecto al plazo de ejecución, de acuerdo con el cronograma de actividades planteado por el contratista el equipo del Proyecto de inversión 1901 considera que es conveniente ampliarlo hasta 30 de septiembre del 2023 y no hasta el 07 de diciembre del 2023 como propone el contratista, dado que para esa fecha los lotes pilotos ingresarían a cámaras de estabilidades y por la Obligación Especifica No. 9 en la Cláusula Tercera del contrato, el contratista deberá entregar los resultados de dichas estabilidades como obligación post-contractual.

Finalmente, respecto a la entrega de la materia prima y de acuerdo con lo que se estableció en el presente contrato; en las Obligaciones del FONDO, Obligación No. 2. Entregar la cantidad de materia prima (principio activo) y estándares de referencia farmacopéicos necesarios para el desarrollo de las actividades contempladas en el contrato y conforme a los cálculos y necesidades y en el **Anexo 1** ítem **1.1.1 Descripción de las actividades a contratar,** la materia prima correspondiente al principio activo Hidromorfona Clorhidrato debe

ser entregada por el Fondo Nacional de Estupefacientes al contratista para ejecutar las actividades planteadas, así las cosas el FNE hará entrega de 0,420 kg de la materia prima al contratista para la elaboración del Ensayo No.6 y fabricación de los lotes pilotos sin afectar la disponibilidad de la materia prima necesaria para la fabricación de los medicamentos monopolio del estado cuyo principio activo es Hidromorfona Clorhidrato planeados para la presente vigencia.

En atención a la solicitud presentada por el contratista y con el fin de cumplir el objeto contractual es necesario por parte de la supervisión solicitar modificaciones en las siguientes cláusulas**, CLÁUSULA OCTAVA: PLAZO DE EJECUCIÓN, CLÁUSULA DECIMA SEGUNDA. GARANTÍA ÚNICA, y ANEXO No. 1**; en concordancia con la justificación previamente indicada.

Sumado a lo anterior y en lo que se refiere a las modificaciones, es pertinente mencionar el marco legal jurídico aplicable:

Ley 80 de 1993 en su artículo 40 establece:

> *"Las estipulaciones de los contratos serán las que, de acuerdo con las normas civiles, comerciales y las previstas en esta ley, correspondan a su esencia y naturaleza.*
>
> ***Las entidades podrán celebrar los contratos y acuerdos que permitan la autonomía de la voluntad y requieran el cumplimiento de los fines estatales**.*
>
> *En los contratos que celebren las entidades estatales podrán incluirse las modalidades, condiciones y, en general, las cláusulas o estipulaciones que las partes consideren necesarias y convenientes, **siempre que no sean contrarias a la Constitución, la ley, el orden público y a los principios y finalidades de esta ley y a los de la buena administración.***
>
> *En los contratos de empréstito o cualquier otra forma de financiación de organismos multilaterales, podrán incluirse las previsiones y particularidades contempladas en los reglamentos de tales entidades, que no sean contrarias a la Constitución o a la ley.*
>
> ***PARÁGRAFO.** En los contratos que celebren las entidades estatales se podrá pactar el pago anticipado y la entrega de anticipos, pero su monto no podrá exceder del cincuenta por ciento (50%) del valor del respectivo contrato.*
>
> *Los contratos no podrán adicionarse en más del cincuenta por ciento (50%) de su valor inicial, expresado éste en salarios mínimos legales mensuales.*
>
> ***En cuanto a las prórrogas, no existe un límite legal para que el plazo de ejecución de los contratos sea ampliado; sin embargo, dicha ampliación debe encontrarse debidamente soportada y justificada, en virtud del principio de responsabilidad que rige las actuaciones de los servidores públicos." (negrilla cursiva fuera de texto)***

El Consejo de Estado, en su jurisprudencia, ha señalado que el plazo es un elemento accidental del contrato –no de su esencia ni de su naturaleza- y por ello puede ser materia de modificaciones. Al respecto, la Sección Quinta del Consejo de Estado, **en sentencia 3171 del 24 de agosto de 2005**, afirmó:

> "Por otra parte, la prórroga del plazo de los contratos tiene el sustento jurídico de que el plazo no constituye un elemento de la esencia de los contratos a que alude el artículo 1501 del Código Civil y, por tanto, se puede modificar por acuerdo de las partes, pues no es una de '… aquellas cosas sin las cuales, o no produce efecto alguno, o degenera en otro contrato diferente'. Tampoco es un elemento de la naturaleza del contrato, esto es el que, no siendo esencial en él, se entiende pertenecerle sin la necesidad de una cláusula especial, dado que, si no se pacta, no existe norma legal que lo establezca. El plazo es, por tanto, un elemento accidental del contrato en razón a que, en los términos del mismo artículo, ni esencial ni naturalmente le pertenece a éste, y se le agrega por medio de cláusulas especiales, es decir, que no es necesario para la formación del acto ni se sobreentiende como integrante de él. De consiguiente, no siendo el plazo un elemento de la esencia del contrato sino meramente accidental, se puede modificar por acuerdo de las partes, pues éstas lo establecen en el respectivo contrato."[2]

En el mismo sentido, mediante sentencia C-949 de 2001, la Corte Constitucional señaló que las prórrogas de los contratos – como especie de modificación- pueden ser un instrumento útil para lograr los fines propios de la contratación estatal. Al respecto, vale la pena destacar lo señalado por la Sala de Consulta y Servicio Civil del Consejo de Estado en concepto del 13 de agosto de 2009: "*La contratación estatal responde de múltiples maneras a ese mandato y, en cuanto al concepto que se emite, se resalta que la posibilidad de modificar los contratos estatales es una especial forma de hacer prevalecer la finalidad del contrato sobre los restantes elementos del mismo*."
Así mismo, en sentencia CE SIII E 21491 de 2011, el Consejo de Estado manifiesta frente a las modificaciones contractuales, que la modificación bilateral de un contrato "(…) Es un principio general, previsto en el artículo 1602 del Código Civil, que el contrato puede ser modificado por el común acuerdo de las partes, facultad que en materia de contratación estatal está prevista en el artículo 16 de la Ley 80 de 1993 (…)"

Del mismo modo, el Consejo de Estado ha reiterado (…) la modificación que las partes acuerdan de uno de los elementos (generalmente accidentales) del contrato, como es el plazo, en el sentido de ampliarlo o extenderlo. Sin embargo, en la medida en que, **una vez prorrogado el contrato, este continúa generando obligaciones (y derechos correlativos) entre las partes por un tiempo adicional, la prórroga del contrato puede entenderse, desde una perspectiva más profunda, como la renovación del consentimiento o acuerdo de voluntades que las partes expresaron inicialmente al celebrar el contrato, en relación con el objeto del mismo.[3] (Negrilla fuera de texto).**

---

[2] *Cfr.* Consejo de Estado, Sección Quinta, sentencia del 24 de agosto de 2005, rad. 11001-03-28-000-2003-00041-01(3171)A, C.P. Darío Quiñones Pinilla.
[3] Consejo de Estado, Sala de Consulta y Servicio Civil., Concepto 2252 del 2 de diciembre de 2015. C.P Álvaro Namen Vargas.

De conformidad con lo anterior, desde la supervisión del contrato se identifica que llevar a cabo esta modificación al contrato FNE-121-2022 es posible y recomendable para fortalecer la ejecución del proyecto.

3. EJECUCIÓN DEL CONTRATO

Actualmente el Contratista viene cumpliendo de forma oportuna y con calidad sus obligaciones contractuales, sin que existan circunstancias o hechos que hayan generado la necesidad de adelantar trámites de incumplimientos, sanciones o conminaciones.

A la fecha el porcentaje de ejecución técnica es del 75% y financiera del 75%.

El estado financiero a la fecha es el siguiente:

Valor inicial del contrato	$ 94.343.580
Valor ejecutado a la fecha de la solicitud de modificación	$ 70.757.685
Valor pagado a la fecha de la modificación	$ 70.757.685
Valor pendiente por ejecutar.	$ 23.585.895
Saldo a Favor del Contrato	$ 23.585.895

4. TIPIFICACIÓN, ESTIMACIÓN Y ASIGNACIÓN DE LOS RIESGOS PREVISIBLES QUE PUEDEN AFECTAR EL EQUILIBRIO ECONÓMICO DEL CONTRATO.

Conforme a los términos de la solicitud aquí planteada, no se impactan, ni modifican los riesgos del contrato, más si se favorece la ejecución técnica de los recursos presupuestales apropiados para el contrato en mención.

5. SOLICITUD

- Modificar la cláusula; **CLÁUSULA OCTAVA: PLAZO DE EJECUCIÓN** del Contrato No. **FNE-121-2022,** quedando cada una de la siguiente manera:

  CLAUSULA OCTAVA. PLAZO DE EJECUCIÓN: El plazo de ejecución del contrato será a partir del cumplimiento de los requisitos de perfeccionamiento y ejecución, y hasta el 30 de septiembre de 2023.

- Modificar la cláusula; **CLÁUSULA DECIMA SEGUNDA. GARANTÍA ÚNICA** del Contrato No. **FNE-121-2022,** quedando cada una de la siguiente manera:

CLÁUSULA DECIMA SEGUNDA. GARANTÍA ÚNICA: El contratista deberá constituir, a favor del Fondo, la Garantía Única en los términos del artículo 7 de la Ley 1150 de 2007 y el Decreto 1082 de 2015; que cubra los riesgos, en las cuantías y vigencias así:

RIESGOS A ASEGURAR		
AMPAROS	**PORCENTAJE DE VALOR SEGURABLE**	**VIGENCIA**
BUEN MANEJO Y CUSTODIA DE LA MATERIA PRIMA Y ESTÁNDARES DE REFERENCIA	100% del valor de la materia prima y los estándares de referencia. ($66.270.000)*	Duración del contrato
CUMPLIMIENTO	25% del valor del contrato	Término de ejecución del contrato y en todo caso hasta la liquidación del contrato.
CALIDAD DEL SERVICIO	20% del valor del contrato	Término de ejecución del contrato y treinta y seis (36) meses más equivalentes a las pruebas de estabilidad natural.
PAGO DE SALARIOS Y PRESTACIONES SOCIALES LEGALES E INDEMNIZACIONES LABORALES	5% del valor del contrato	Término de ejecución del contrato y tres (3) años más.

*Ver numeral 1.2.7. CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA PARA LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES establecido en el Anexo No 1 del presente contrato

- Modificar el **Anexo No 1,** en los Ítems **1.1.4 TAMAÑO DEL LOTE PILOTO y 1.2.7 CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA LOTES PILOTO** del Contrato No. FNE-121-2022, quedando cada una de la siguiente manera:

ANEXO No. 1

1.1.1 DESCRIPCION DE LAS ACTIVIDADES A CONTRATAR

ITEM	ACTIVIDAD
1	Desarrollo y validación o verificación de metodología analítica para el control de calidad de producto terminado.
2	Fabricación y análisis de un lote de transferencia tecnológica hasta por 292.980 tabletas.
4	Fabricación, análisis y acondicionamiento de dos (2) lotes piloto hasta por **8.333** cajas plegadizas por 30 tabletas c/u, Incluir todos los costos asociados a la fabricación, tales como excipientes, material de envase y empaque, entre otros.
5	Realización de estudios de estabilidad acelerada a (6) meses, (Temperatura 40 °C ± 2 °C y Humedad relativa 75% ± 5 °C) para dos (2) lotes pilotos; según lo establecido por el INVIMA en el Artículo 22 del Decreto 677 de 1995, en la Resolución 2514 de 1995, y en la Circular externa No DG-100-007-07 del 30 de enero de 2007 y en concordancia con lo establecido en el artículo 7 de la Resolución 3157 de 2018.
6	Realización de estudios de estabilidad natural a treinta y seis (36) meses, bajo condiciones de zona climática IVb (30 ± 2 °C y HR 75% ± 5%), en los dos lotes piloto industrial, según lo establecido por el INVIMA en el Artículo 22 del Decreto 677 de

	1995, la Resolución 2514 de 1995 y en la Circular externa del INVIMA No DG-100-007-07 del 30 de enero de 2007 y en concordancia con lo establecido en el artículo 7 de la Resolución 3157 de 2018
7	Elaboración del expediente técnico-legal para solicitud de inclusión de fabricante alterno para el medicamento ante el INVIMA y estructuración de respuesta a Autos ante el INVIMA

Nota 1: La materia prima correspondiente al principio activo Hidromorfona Clorhidrato será entregada por el Fondo Nacional de Estupefacientes, al igual que los estándares de referencia farmacopéicos para el principio activo requerido por la Farmacopea USP. Las metodologías analíticas para el control de calidad de la materia prima, y producto terminado, obedecerán al cumplimiento de la totalidad de los requisitos exigidos en las farmacopeas vigentes o si no es compendial deberán ser desarrolladas y validadas como lo indica el numeral 16 de la parte 3 en la Resolución 3619 del 2013 (BPL), de tal forma que así se garantice el cumplimiento de la evaluación farmacéutica del expediente a radicar ante el INVIMA**.**

Nota 2: En atención a que las actividades a realizar dentro del contrato son secuenciales, si no se obtienen resultados óptimos en las actividades, por causas externas al contratista, no se podrá continuar con las actividades restantes y en consecuencia se dará por terminado el contrato.

1.1.4 TAMAÑO DEL LOTE PILOTO

El lote piloto se determinó a partir del lote industrial estandarizado y aprobado en el dossier técnico del registro sanitario INVIMA 2018M-0008153-R1, como se muestra a continuación:

Tipo de Lote	Número de cajas plegadizas por 30 tabletas c/u.	Número de unidades farmacéuticas (Tabletas) por lote.
Lote Industrial	25.000	750.000
Lote Transferencia Tecnológica	9.766	292.980
Lote Piloto	8.333	250.000

Nota: La cantidad mínima de unidades a fabricar en el lote piloto corresponde a las señaladas en el presente numeral, sin embargo, en el caso de que el lote piloto definido por el FNE sea inferior al 10% de la capacidad de fabricación a escala industrial del laboratorio contratista, este podrá ser modificado de acuerdo con dicha capacidad.

1.2.7 CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA LOTES PILOTO

La cantidad requerida de materia prima se estimó teniendo en cuenta las actividades a desarrollar y el tamaño del lote de transferencia y los lotes piloto a fabricar, esto de la siguiente manera:

a) La cantidad a fabricar para 1 lote de ensayo de transferencia tecnológica del medicamento Hidromorfona 2.5 mg tableta, corresponde a 9.766 cajas plegadizas por 30 c/u.
b) La cantidad a fabricar para 2 lotes piloto del medicamento Hidromorfona 2.5 mg tableta, corresponde a 8.333 cajas plegadizas por 30 c/u por cada lote piloto.

1.2.7.1 CÁLCULO DE MATERIA PRIMA PARA LOTE DE TRANSFERENCIA

Para el cálculo de la materia prima requerida para la fabricación del lote de transferencia tecnológica, se considera que:

• La cantidad de principio activo por tableta es de 2.52 mg.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y la cantidad de tabletas requeridas para la fabricación del lote de transferencia tecnológica del medicamento, el cálculo de la materia prima se determina de la siguiente forma:

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{2{,}52mg}{1\ tableta}\right)\ x\ \left(\frac{292.980\ Tabletas}{1}\right) x\ \left(\frac{1\ kg}{1.000.000\ mg}\right)\ x\ 1\ lote\right) = 0{,}738\ kg$$

Cantidad Necesaria de materia prima para elaboración del Ensayo No. 6:

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{2{,}52mg}{1\ tableta}\right)\ x\ \left(\frac{250.000\ Tabletas}{1}\right) x\ \left(\frac{1\ kg}{1.000.000\ mg}\right)\right) = 0{,}63\ kg$$

1.2.7.2 CÁLCULO DE MATERIA PRIMA PARA LOTES PILOTOS

Para el cálculo de la materia prima requerida para la fabricación de los lotes piloto, se considera que:

- Se estableció que la cantidad de principio activo por unidad farmacéutica es de 2,52 mg (calculada asumiendo un exceso del 0,8% como lo establece el dossier técnico).
- Ajuste de la potencia del activo, la cual es del 100 %.
- El tamaño del lote del ensayo No. 6 es equivalente al tamaño del lote piloto.
- Cantidad de materia prima requerida para adelantar análisis requeridos y muestra de retención, los cuales son de 0,04 Kilogramos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y la cantidad de cajas plegadizas requeridas para la fabricación de los lotes piloto del medicamento, el cálculo de la materia prima se determina de la siguiente forma:

Cantidad Necesaria de materia prima para la fabricación de dos (2) lotes piloto:

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{2{,}52mg}{1\ tableta}\right) x \left(\frac{250.000\ Tabletas}{1}\right) x \left(\frac{1\ kg}{1.000.000\ mg}\right) x\ 2\ lotes\right) + 0{,}051\ kg = 1{,}311\ kg$$

En total para el desarrollo de las actividades establecidas en el numeral **1.1.1. DESCRIPCION DE LAS ACTIVIDADES A CONTRATAR** se requiere la cantidad de 2,82 Kg de Hidromorfona Clorhidrato y teniendo en cuenta el valor de la materia prima disponible en el Almacén del FNE ($ 23.500.000,00 por Kilogramo, tomado del sistema de inventarios NOVASOFT), el costo total de la materia prima requerida para la fabricación sería de $66.270.000.

NOTA 1: Para efectos de la ejecución contractual se hará entrega al contratista en su totalidad de la materia prima correspondiente a 2.82 Kg para el desarrollo de las actividades descritas en el numeral **1.1.1 DESCRIPCION DE LAS ACTIVIDADES A CONTRATAR.** No obstante, si una vez analizada la materia prima la misma ostenta un porcentaje de pureza inferior al estimado, el contratista, podrá efectuar el ajuste a necesidad y solicitar al supervisor del contrato se proporcione la cantidad faltante sustentando debidamente (con el nuevo certificado de análisis) la pretendida solicitud. El balance de materia prima se hará de acuerdo con lo establecido en las obligaciones específicas del contratista.

NOTA 2: Toda materia prima que sea entregada por el FNE para efectos del contrato de fabricación, será siempre acompañada de una copia del certificado de análisis de calidad del fabricante y una copia del certificado de análisis de calidad local realizado por un laboratorio autorizado. Se suma a esto el hecho de que el almacén del Fondo Nacional de Estupefacientes cumple con Buenas Prácticas de Almacenamiento lo que permite asegurar que la materia prima disponible para la manufactura del medicamento objeto del contrato, se ha almacenado hasta su entrega al contratista, bajo las condiciones establecidas por el fabricante de la misma, garantizando su calidad en el tiempo y hasta su vida útil. No obstante, de presentarse un resultado fuera de especificación en los atributos de calidad de dicha materia prima una vez sea analizada por el contratista y previo a la manufactura del medicamento, se podrían adelantar las siguientes acciones:

1. El contratista deberá presentar al FNE informe en el que se detalle, analicen y determinen las causas del fuera de especificación de la materia prima de acuerdo al proceso que establezca en su sistema de gestión de calidad. Si como resultado del análisis no se le puede atribuir al contratista el fuera de especificación de la materia prima, el FNE evaluará la posibilidad de entregar una materia prima distinta, esto, de contar en el almacén con existencias de la misma.
2. Proceder a la manufactura del medicamento solo con la materia prima que cumpla con las especificaciones de calidad para la producción de este.

6. CUMPLIMIENTO DEL PÁRAGRAFO DEL ARTÍCULO 40 DE LA LEY 80 DE 1993

Se deja expresa constancia que la presente solicitud de modificación no involucra adición de presupuesto al presente contrato.

7. CONCEPTO DE LA SUPERVISIÓN

Una vez analizadas las condiciones técnicas, administrativas, financieras, contables y jurídicas de la presente solicitud, respecto de su impacto para la ejecución del CONTRATO FNE-121-2022, la supervisión viabiliza y otorga concepto favorable para la modificación del contrato.

En razón de las anteriores consideraciones, la supervisión estima conveniente, procedente y necesaria la presente solicitud.

8. DOCUMENTOS:

Por último y con el fin de adelantar el respectivo trámite, anexo los siguientes documentos:

- Justificación técnica emitida por Claripack S.A del 17/02/2023.
- Alcance a solicitud de prórroga No 2 del 24/04/2023.
- Costo materia prima Hidromorfona Clorhidrato.
- Memorando 202324110141533 del 14/04/2023 por parte de GIT ME, indicando la disponibilidad de materia prima Hidromorfona Clorhidrato.
- Soporte de pago de aportes del contratista a Sistema de Seguridad Social Integral actualizado
- Certificado de existencia y representación legal del Contratista actualizado

Atentamente,

Firmado digitalmente por Claudia Patricia Cordero Camacho

CLAUDIA PATRICIA CORDERO C
Asesora técnica
Supervisora Contrato No. 121-2022

Elaboró: M. Colina
Revisó: Hilary Gómez