ANEXO TÉCNICO

CONDICIONES TÉCNICAS MÍNIMAS O ESENCIALES DEL BIEN O SERVICIO OBJETO DE LA CONTRATACIÓN

Grupo	Segmento	Familia	Clase	Producto	Código UNSPSC	Descripción
(E) Productos de Uso Final	51000000	51140000	51142200	51142226	51142226	Clorhidrato de Metadona

1. DESCRIPCIÓN DEL OBJETO DE LA CONTRATACIÓN

Teniendo en cuenta las necesidades actuales del Fondo Nacional de Estupefacientes, la cantidad de medicamento a fabricar es la siguiente:

MEDICAMENTO	CANTIDAD A FABRICAR
(*) Metadona Clorhidrato 10mg tableta	Hasta 50.000 Cajas plegadizas x 30 Tabletas c/u
(*) Metadona Clorhidrato 40mg tableta	Hasta 12.000 Cajas plegadizas x 30 Tabletas c/u

(*) El medicamento deberá ser fabricado bajo las Buenas Prácticas de Fabricación y conforme a la legislación sanitaria vigente que aplique para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas en Colombia, lo descrito en los anexos 4 y 6 de los informes 37 y 45 de la Organización Mundial de la Salud - OMS, así como en la Resolución 1160 de 2016, lo dispuesto en el dossier técnico que reposa en el INVIMA para dicho medicamento y en conformidad con el proceso de fabricación estandarizado a la fecha.

Nota: La cantidad real de presentaciones comerciales que recibirá el FNE de parte del contratista, será la que resulte de la conciliación del producto terminado de cada lote, revisado y aprobado para su recepción. El FNE sólo pagará al contratista las presentaciones comerciales que sean recibidas en sus instalaciones.

2. ESPECIFICACIONES FARMACOPÉICAS PARA EL PRODUCTO TERMINADO

2.1 METADONA CLORHIDRATO 10 MG TABLETA.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD	ESPECIFICACIÓN TÉCNICA (*)(**)
ASPECTO Y COLOR	Tableta redonda, color blanco con una cara lisa y otra ranurada.
IDENTIFICACIÓN	Tiempo de recorrido (Rf) es igual al estándar. - Prueba de identificación por cromatografía en capa delgada <201>.
FRIABILIDAD	No mayor al 1 %
FUERZA DE RUPTURA DE LAS TABLETAS	3 a 9 Kp
PESO PROMEDIO	154 mg/tableta +/- 5 % 146,3 mg/Tableta – 161,7 mg/tableta
DIAMETRO	7,0 mm +/- 0,1 mm
ESPESOR	3,4 mm +/- 0.3 mm
DESINTEGRACIÓN	Menor a 30 minutos en agua a 37° C +/- 2° C
DISOLUCIÓN	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Clorhidrato de Metadona $C_{21}H_{27}NO{\cdot}HCl$. se disuelven en 45 minutos. <711>

UNIFORMIDAD DE DOSIS	L1 = Máximo 15,0 ; Cumple con los requisitos <905>
VALORACIÓN	No menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de Clorhidrato de Metadona $C_{21}H_{27}NO{\cdot}HCl$.
RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <61>, de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: Pruebas de recuento total de microorganismos aerobios. $<10^3$ UFC/g
RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <61> de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras. $<10^2$ UFC/g
ESCHERICHIA COLI	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <62> de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: Ausencia de Escherichia coli (1g o 1mL)
ALMACENAMIENTO	Conservar en envases bien Cerrados.
IMPUREZAS ORGANICAS	El umbral de informe es 0,05%. de los productos de degradación individuales en la porción de Tabletas tomada **Cualquier producto de degradación individual:** No más de 0,2% **Productos de degradación totales:**No más de 1,2%

(*) Se debe cumplir las Especificaciones de calidad dispuestas en el dossier técnico que reposa en el INVIMA, de acuerdo con lo señalado en la Resolución 3619 del 2018, artículo 129 del Decreto Ley 019 de 2012 y en el parágrafo 1, artículo 22 del Decreto 677 de 1995 y Resolución No. 2514 de 1995.
(**) Cumplir USP Vigente.

2.2 METADONA CLORHIDRATO 40 MG TABLETA.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD	ESPECIFICACIÓN TÉCNICA (*)(**)
ASPECTO Y COLOR	Tableta redonda, color blanco con una cara lisa y otra ranurada.
IDENTIFICACIÓN	Tiempo de recorrido (Rf) es igual al estándar. - Prueba de identificación por cromatografía en capa delgada <201>.
FRIABILIDAD	No mayor de 1% p/p
FUERZA DE RUPTURA DE LAS TABLETAS	5 – 14 kp
PESO PROMEDIO	616 mg/tabletas +/- 5 % 585,2 mg/tableta – 646,8 mg/tableta
DIAMETRO	12 mm +/- 0,1 mm
ESPESOR	5 mm +/- 0,5

DESINTEGRACIÓN	Menor a 30 minutos en agua a 37º C +/- 2º C
DISOLUCIÓN	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Clorhidrato de Metadona $C_{21}H_{27}NO{\cdot}HCl$. se disuelven en 45 minutos. <711>
UNIFORMIDAD DE DOSIS	L1 = Máximo 15,0 ; Cumple con los requisitos <905>
VALORACIÓN	No menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de Clorhidrato de Metadona $C_{21}H_{27}NO{\cdot}HCl$
RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <61>, de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: Pruebas de recuento total de microorganismos aerobios. <103 UFC/g
RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <61> de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras. <102 UFC/g
ESCHERICHIA COLI	Cumplir los criterios establecidos <1111> usando la prueba <62> de la Farmacopea Americana (USP Vigente) para examen microbiológico de productos no estériles y no acuosos para uso oral: Ausencia de Escherichia coli (1g o 1mL)
ALMACENAMIENTO	Conservar en envases bien Cerrados.
IMPUREZAS ORGANICAS	El umbral de informe es 0,05%. de los productos de degradación individuales en la porción de Tabletas tomada **Cualquier producto de degradación individual:** No más de 0,2% **Productos de degradación totales:**No más de 1,2%

(*) Se deben cumplir las Especificaciones de calidad dispuestas en el dossier técnico que reposa en el INVIMA, de acuerdo con lo señalado en la Resolución 3619 del 2018, artículo 129 del Decreto Ley 019 de 2012 y en el parágrafo 1, artículo 22 del Decreto 677 de 1995 y Resolución No. 2514 de 1995.
(**) Cumplir USP Vigente.

3. FORMULA CUALI - CUANTITATIVA DEL LOTE ESTÁNDAR DE FABRICACIÓN

Conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA el cual soporta los Registros sanitarios de los medicamentos Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

3.1 ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

3.1.1 ENVASE PRIMARIO

Conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA. Blíster de aluminio/PVC para 10 tabletas y dimensiones, son los definidos en el Dossier Técnico y Expediente vigente en el INVIMA para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

3.1.2 ENVASE SECUNDARIO

- **Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta:** Caja plegadiza, la cual contiene treinta (30) Tabletas c/u, conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA. Los colores del arte de la caja, material (cartón) y dimensiones de la misma, son los definidos en el Dossier Técnico y el Expediente vigente en el INVIMA.

- **Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta**: Caja plegadiza, la cual contiene treinta (30) Tabletas c/u, conforme a la información que reposa en el expediente radicado en el INVIMA. Los colores del arte de la caja, material (cartón) y dimensiones de la misma, son los definidos en el Dossier Técnico y el Expediente vigente en el INVIMA

3.1.3 SELLO DE SEGURIDAD

La caja plegadiza debe tener sello de seguridad en las dos (2) aletas de cierre para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

3.1.4 CODIGO DE BARRAS

En la caja plegadiza deberá incluir la impresión de un código de barras para identificación y trazabilidad única del producto para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

3.1.5 CONTENIDO DEL ETIQUETADO DE LA CAJA PLEGADIZA

La información dispuesta en las cajas plegadizas del medicamento deberá estar acorde con lo establecido en el artículo 72 del Decreto 677 de 1995, el Decreto 334 de 2022 ambos proferidos por el Ministerio de Salud y Protección Social y demás normatividad vigente en la materia para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

La información descrita en la caja plegadiza deberá disponerse bajo los lineamientos de los citados Decretos ostentando entonces como mínimo la siguiente información:

- Leyenda y logotipo de identificación del Fondo Nacional de Estupefacientes Ministerio de Salud y Protección Social, así como de Punto Azul.
- Debe cumplir con las leyendas estipuladas en el Registro Sanitario del medicamento.
- Nombre y ubicación del laboratorio fabricante.
- La caja plegadiza debe contener impreso lote y fecha de vencimiento.
- Leyenda “Manténgase fuera del alcance de los niños”.
- Almacénese a temperaturas y Humedad Relativa, especificadas por el fabricante.
- Leyenda: “Venta bajo fórmula médica”.
- Así mismo, se deberán colocar la línea de Farmacovigilancia del Fondo Nacional de Estupefacientes para Bogotá 2898569 y fuera de Bogotá a la línea nacional 018000123331.

Si dentro de la vigencia del contrato, surten algún cambio en el arte aprobado por INVIMA, se deberá concertar entre el contratista y el supervisor del contrato los lineamientos para su implementación. Los costos de estos cambios serán asumidos de la siguiente manera, el trámite de modificación ante el INVIMA será asumido por el titular del registro sanitario (FNE - FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES) Por otra parte, una vez implementado el cambio en el arte se debe considerar el agotamiento de materiales de envase y empaque y/o producto terminado según la normativa vigente, en todo caso el titular asumirá el costo de la autorización de agotamiento, por lo cual no se habría incursión en costos adicionales para el contratista.

3.1.6 INSERTO

Conforme a la información que reposa en el expediente radicado y aprobado en el INVIMA, y lo expresado en el Decreto 334 del 08 de marzo de 2022 para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

Texto del Inserto: Debe corresponder al Registro Sanitario y estar conforme a lo establecido en el Decreto 677 del 26 de abril de 1995 y Decreto 334 del 08 de marzo de 2022, y contener como mínimo la siguiente información:

- Debe incluir el nombre del medicamento, concentración, composición, posología, vía de administración, contraindicaciones y advertencias.
- Debe especificar condiciones de almacenamiento.

3.1.7 EMBALAJE

Caja de cartón corrugado con dimensiones acordes a las de las cajas plegadizas que contiene. Cada caja corrugada debe estar rotulada e identificada con el nombre del medicamento, lote, cantidad de unidades comerciales por caja, fecha de vencimiento del medicamento, N° de caja de un total de ___, y contar con firma de revisado, aplica para Metadona Clorhidrato 10 mg Tableta y Metadona Clorhidrato 40 mg Tableta.

Tener en cuenta, que las dimensiones de las estibas del FNE son: 1,20m x 1,10m.

La Caja Corrugada deberá estar fabricada con materiales que aseguren la integridad del medicamento y faciliten su transporte de acuerdo a las normas técnicas vigentes que rigen para tal fin.

.

4. REQUISITOS TÉCNICOS PARA LA FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO

El laboratorio farmacéutico deberá cumplir con los siguientes requisitos técnicos:

a) Encontrarse incluido, con su domicilio actual, como fabricante en el Registro Sanitario vigente de los medicamentos Metadona Tableta 10mg y Metadona Tableta 40mg de igual forma, contar con estudios de estabilidad acelerada y natural realizados sobre lotes del medicamento fabricados en las instalaciones incluidas en el Registro Sanitario.
b) Contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, emitido por INVIMA, que lo faculta para la fabricación de formas farmacéuticas solidas, en las condiciones que se requieren, según la Resolución 3028 de 2008, del Ministerio de Salud y Protección Social.
c) Contar con resultados favorables de los estudios de estabilidad natural del medicamento a fabricar conforme a los requerimientos técnicos establecidos en el parágrafo segundo del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 del hoy Ministerio de Salud y Protección Social.

d) Contar con un programa de estudios de estabilidad rutinarios en condiciones de envejecimiento natural, como una manera de establecer la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción de los lotes que están en el mercado, conforme al numeral 3.14 del numeral 3 de la Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos, acogida por la Resolución 3157 de 2018.
e) Contar con cabinas de estabilidad, calificadas y validadas para realizar estudios de estabilidad que cumplan parámetros técnicos de Zona Climática IV B (30±2°C y HR 75%± 5%) o en su defecto tener subcontratada una empresa que esté habilitada para prestar este servicio cumpliendo con la normatividad vigente.
f) Contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes, otorgado por INVIMA que lo faculta para realizar análisis de formas farmacéuticas solidas en las condiciones que se requieran.
g) Disponer de instalaciones (espacios seguros) donde se almacenará bajo las Buenas Prácticas de Almacenamiento el principio activo y su respectivo estándar de referencia primario, durante toda la ejecución del contrato.
h) Cumplir la normatividad vigente para el correcto almacenamiento de materias primas de control especial, estándares, producto en proceso y terminado, y muestras de retención de medicamentos.
i) El proceso de fabricación debe corresponder con lo establecido en el dossier técnico que ampara la expedición del Registro Sanitario para el medicamento, así mismo, los análisis de materias primas, controles en proceso y producto terminado deben ser acordes con las especificaciones de la USP vigente.
j) Cumplir con lo dispuesto en el artículo 146 del Decreto 677 de 1995, reglamentado en la Resolución 2004009455 de 2004 con referencia a los programas de Farmacovigilancia e informes de seguridad cuando aplique.

4.1 CÁLCULO DE LA MATERIA PRIMA PARA LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES

4.1.1 METADONA CLORHIDRATO 10 mg TABLETA

La cantidad a fabricar para el presente contrato para el medicamento Metadona Clorhidrato 10 mg Tabletas, es hasta por la cantidad de 50.000 cajas plegadizas x 30 tabletas c/u.

Para el cálculo de la materia prima requerida para la fabricación de cada lote del medicamento, se consideró que:

- De acuerdo con el dossier técnico, se debe tener en cuenta un 3% de exceso en el proceso.
- Ajuste de la potencia del activo, la cual es del 98%.
- Cantidad de materia prima requerida para adelantar los análisis requeridos y muestra de retención, la cual es de 0,200 Kg.

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

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{10\ mg}{1\ tableta}\right)\left(\frac{1.500.000\ table}{lote}\right) * \left(\frac{1\ Kg}{1.000.000\ mg}\right)\left(\frac{103\ \%}{100\%}\right)\left(\frac{100\%}{98\%}\right)\right) + 0{,}200\ Kg = 15{,}97\ Kg$$

En total, para la fabricación del objeto contractual se requiere la cantidad de 8.1 Kg de metadona clorhidrato y teniendo en cuenta el valor promedio de la materia prima disponible en el Almacén del FNE ($4.847.759,2 por Kg, tomado del sistema de inventarios NOVASOFT), el costo total de la materia prima requerida para la fabricación sería de **$75.964.386,66.**

4.1.2 METADONA CLORHIDRATO 40 mg TABLETA

La cantidad a fabricar para el presente contrato del medicamento Metadona Clorhidrato 40mg tabletas, es hasta por la cantidad de 12.000 cajas plegadizas x 30 tabletas c/u.

Para el cálculo de la materia prima requerida para la fabricación de cada lote del medicamento, se consideró que:

- De acuerdo con el dossier técnico, se debe tener en cuenta un 3% de exceso en el proceso.
- Ajuste de la potencia del activo, la cual es del 98 % de acuerdo con lo reportado en el laboratorio nacional.
- Cantidad de materia prima requerida para adelantar los análisis requeridos y muestra de retención, la cual es de 0,200Kg.

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

$$Cantidad\ MP = \left(\left(\frac{40\ mg}{1\ tableta}\right) * \left(\frac{360.000 tabletas}{lote}\right) * \left(\frac{1\ Kg}{1.000.000\ mg}\right) * \left(\frac{103\%}{100\%}\right) * \left(\frac{100\ \%}{98\ \%}\right)\right) + 0{,}200\ Kg = 15.35\ Kg$$

En total, para la fabricación del objeto contractual se requiere la cantidad de 7.8 Kg de metadona y teniendo en cuenta el valor promedio de la materia prima disponible en el Almacén del FNE ($4.847.759,2 por Kg, tomado del sistema de inventarios NOVASOFT), el costo total de la materia prima requerida para la fabricación sería de **$74.413.103,72**

Medicamento	Kilogramos para Fabricacion	Costo materia prima por kilogramo.	Costo Total materia prima
Metadona 10 mg Tableta	15,97 Kg	$4.847.759,2 (*)	$75.964.386,66
Metadona 40 mg tableta.	15,35 Kg	$4.847.759,2 (*)	$74.413.103,72

(*) Se aproxima al entero superior

NOTA 1: Para efectos de la ejecución contractual se hará entrega al contratista en su totalidad de la materia prima correspondiente para la fabricación del medicamento, incluido en la misma la cantidad para adelantar los respectivos análisis de calidad y posterior almacenamiento como muestra de retención. 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 a lo establecido en las obligaciones específicas del contratista.

NOTA 2: En caso que se requiera materia prima adicional para fabricar las unidades contratadas, se deberá atender el siguiente procedimiento:

a. El contratista justificará de manera debida las razones para requerir materia prima adicional.
b. El supervisor analizará las razones y aprobará por escrito la entrega de materia prima adicional.
c. Se debe ajustar por parte del contratista el valor amparado en la garantía de BUEN MANEJO Y CUSTODIA DE LA MATERIA PRIMA Y ESTÁNDARES DE REFERENCIA, teniendo en cuenta el valor de inventario al momento de la entrega de la materia prima.

NOTA 3: 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 del mismo.

Firmado digitalmente por Juan Sebastian Trujillo Amaya

JUAN SEBASTIAN TRUJILLO AMAYA
Coordinador GIT medicamentos

Elaboró: w.meneses - Contratista GIT ME