



Análisis de Riesgos: AMEF

Folio: 23-208

Versión 1.0

Título Evaluación del impacto al proceso y a la calidad en los productos Tabcin Noche y Tabcin Active por el uso de bobina de PVC/PDVC invertida durante el acondicionamiento

Tecnología de Procesos

Tecnología de Empaque

1. Objetivo

Valorar los posibles riesgos asociados al uso del material PVC en contacto directo con la capsula del producto 88578953 Tabcin Noche CAPS BLI 12 MX y 88578945 Tabcin Active CAPS BLI 12 MX acondicionados en la línea S6, debido al uso invertido del material PVC/PVDC en la estructura de empaque, con el fin de identificar y priorizar los riesgos asociados, desarrollar estrategias de mitigación eficaces y garantizar la seguridad, eficacia y cumplimiento normativo del producto farmacéutico.

2. Alcance

El alcance de este AR está enfocado en 2 lotes de 88578953 Tabcin Noche CAPS BLI 12 MX X25P62 y X25PAA así como 2 lotes de 88578945 Tabcin Active CAPS BLI 12 MX X25P4R y X25R4S acondicionados en la línea S6 con la estructura de PVC en contacto con la cápsula del producto; la implementación del uso del termoformable con PVC en contacto con el producto para los próximos lotes de fabricación, se hará mediante un Control de Cambios; una vez que se comisionen y califiquen se determinara la cara de sello con el aluminio.

SKU's de Tabcin Fabricados para México:

Código	Descripción
88578945	Tabcin Active CAPS BLI 12 MX
88578953	Tabcin Noche CAPS BLI 12 MX

3. Sistema de Calidad Relacionado

Desviación: 2023/DEV/013501

Control de Cambios: PP003612

4. Descripción

Los productos TABCIN ACTIVE y TABCIN NOCHE (para México) son acondicionados en empaque primario y secundario en el sitio Lerma. Como materiales de empaque primario son utilizados el 89476380 AL TABCIN NOCHE 234mm, 88592182 AL TABCIN ACTIVE 234mm y película termoformable 88397746 PVC300 PVDC60 236mm

Durante la fabricación de la campaña Tabcin Noche se tuvieron problemas de hermeticidad, por lo que los lotes X25P62 & X25PAA están involucrados en la desviación 2023/DEV/013501 al momento de realizar el proceso estándar de fabricación del producto de venta, con materiales de empaque previamente liberados, normalmente durante la producción el sello de aluminio vs termo formable consiste en dejar la cara interna de PVdC en contacto con el producto y el aluminio, y el PVC en la cara externa tal y como se muestra a continuación, ver FIGURA 1 Descripción:

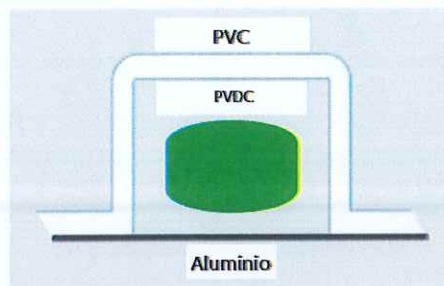


FIGURA 1. Descripción

Sin embargo, durante la fabricación de los lotes anteriormente mencionados se reportaron problemas durante la fase de sellado del blíster, ocasionando las fallas identificadas tanto en el proceso como en el análisis realizado por los laboratorios, por lo que los departamentos de empaque en conjunto con Tecnología de empaque y bajo recomendación del proveedor Klockner((proveedor de la bobina de PVC/PVdC) (la cual fue que ambas caras del material PVC/PVdC sella en contacto con el AL) y del proveedor Marchesini (proveedor de la máquina blisteadora), tomaron la decisión de invertir el sentido de la bobina de termoformable, es decir, la cara que estaría en contacto directo con el producto y que sellaría con el aluminio sería el PVC, mientras que el PVdC quedaría situado en la cara externa (opuesto al proceso normal), esto bajo la indicación del proveedor de que la funcionalidad del material de empaque se conservaría por ambas caras y ayudaría al proceso de sello; para realizar este ajuste no se requirió de modificación de estructura de material de empaque previamente liberado por parte del proveedor, ni los parámetros críticos del proceso únicamente se realizó el giro de la bobina para cambiar su sentido de desembobinado y así invertir las caras de sello, tal y como se muestra a continuación, ver FUGURA 2. Posición:

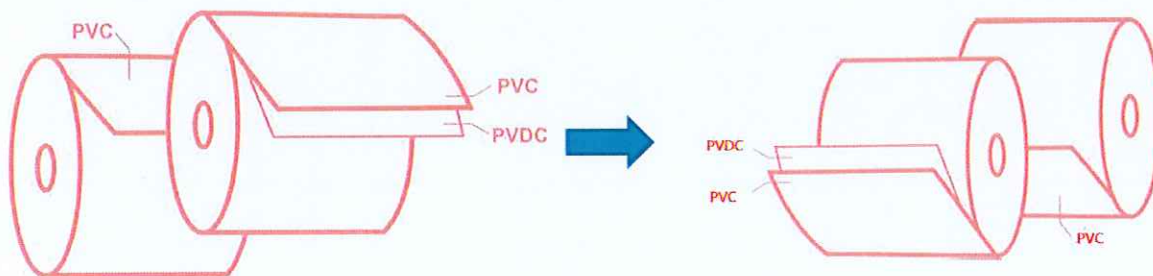


FIGURA 2. Posición

Como resultado el producto en el blíster quedaría de la siguiente manera, ver FIGURA 2. Descripción 2:

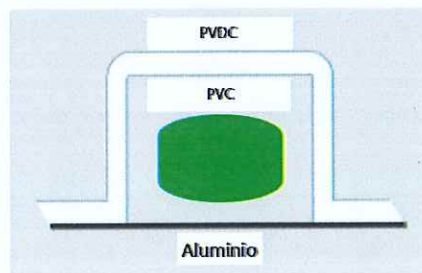


FIGURA 3. Descripción 2

Este cambio favoreció al proceso solucionando el problema de sellado de estos materiales, por lo que la fabricación continuó conservando esta configuración únicamente para los 2 lotes antes mencionados de los 7 fabricados en la corrida.

Es importante aclarar que debido a que el ajuste realizado se enfocó únicamente en utilizar el mismo material de empaque sin modificación de estructura y solo cambiando la cara de sello, también se conservaron los mismos parámetros de operación previamente definidos durante el proceso de calificación (Reporte de calificación- LER-EQQR-EQE-S6-00135.001 & LER-EQQR-EQE-S6-00129.001/PVC en contacto con producto) y validación del sellado de la línea (E..13.33.02 Reporte de validación de proceso de acondicionado de Tabcin active y Tabcin noche cápsulas en la línea S6/ PVC en contacto con producto) lo que asegura que aun con el cambio de la cara de sello, las condiciones óptimas para funcionamiento del material no se vieron modificadas, por lo que no se espera un cambio o alteración en las propiedades del material.

Adicional y como acción inmediata se convocó de manera presencial a un equipo multidisciplinario incluyendo a los departamentos involucrados (Empaque, Mantenimiento, Tecnología de empaque, Proyectos de Inversión), al proveedor del material PVC/PVdC (Klockner) y al proveedor de la maquinaria (Marchesini), confirmando por parte de Klockner a todo el personal presente, que en cuanto a la funcionalidad del material, este puede sellar de ambos lados de la película (PVC o PVdC) sin afectar la funcionalidad del material, mientras que por parte del proveedor Marchesini se definieron otro tipo de acciones correctivas sobre el herramental tales como solicitar placas nuevas para poder dar un correcto sellado al material.

Por lo que mediate los riesgos evaluados en el AMEF, se determinarán las acciones necesarias para implementar el uso de bobina invertida en los próximos lotes de fabricación temporalmente.

5. Análisis de riesgo

a. Abreviaturas

CPP's: Parámetros críticos de Proceso.

D: Detección

AMEF: Análisis de modo y defecto de falla

O: Ocurrencia

RPN: Numero de priorización de riesgo

S: Severidad

CoCa: Control de Cambios

AR: Análisis de Riesgo

OOS: Out of Specification – Parámetro fuera de especificación

QCFG1: Quality Control Finish Goods 1 – Control de Calidad 1

b. Definiciones

Parámetros críticos de Proceso: Sirven para obtener producto con la calidad apropiada por lo tanto si algún CPP es modificado, uno o varios atributos de calidad (CQAs) pueden encontrarse fuera de rango de especificación establecido y con ello obtener productos que incumplen las especificaciones establecidas para cada uno de ellos. Un CPP es un parámetro de proceso cuya variabilidad afecta a un atributo de calidad y por lo tanto tiene que ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produzca la calidad deseada. Un parámetro crítico de proceso sigue siendo crítico, incluso si se controla.

Modo de Falla Potencial: La manera en la cual un componente, subsistema o sistema, podrán potencialmente fallar en cumplir o entregar la función deseada. Las fallas son valores inadecuados de parámetros y atributos relacionados con materiales y componentes, así como valores inadecuados de las condiciones de operación de las instalaciones y equipos.

Causa potencial: Causa más probable que describe las posibles razones de las fallas. Estos pueden ser fallas de manejo, errores de control, errores de comunicación de la automatización o errores técnicos o administrativos.

Efecto de la falla: Los efectos son, por ejemplo, valores inadecuados de los atributos de calidad de un producto, así como valores inadecuados de los indicadores de rendimiento del proceso.

SEVERIDAD:

SEVERIDAD (S)	DEFINICIÓN
3	La falla o error tiene un impacto en los requisitos mandatorios (PNO, GSOP, Regulatorio) o potencialmente puede afectar la seguridad del paciente. La falla representa un incumplimiento regulatorio o potencial observación. La falla tiene un alto impacto en el negocio.
2	La falla o error tiene un impacto en atributos de calidad, pero en ninguno crítico. La falla o error tiene un impacto en los requisitos mandatorios locales (administrativos, PNO) pero estos no tienen relación con el cumplimiento a regulaciones o GSOP.
1	La falla o error no tiene impacto en ningún requisito importante y las características no están ligadas a algún riesgo de la queja.

PROBABILIDAD DE OCURRECIA (O):

OCURRENCIA (O)	DEFINICIÓN
3	El conocimiento de la probabilidad de ocurrencia es insuficiente. En el histórico del proceso la falla o error, ha sido frecuentemente observado. Se espera que la falla o error ocurra con frecuencia o,

2	La falla o el error ha sido observado como un evento aislado en un histórico del proceso o, se espera que el error ocurra ocasionalmente.
1	Basándose en el conocimiento, se espera que la falla no tenga probabilidad de ocurrir o nunca ocurra con base en los controles vigentes.

DETECTABILIDAD (D):

DETECTABILIDAD (D)	DEFINICIÓN
3	No se tiene un control de detección de la falla.
2	La falla puede no ser detectada de forma fiable a pesar de la estrategia de control vigente.
1	Con los controles actuales y con base en el conocimiento, es probable que la falla se detecté con la estrategia de control vigente. Se tienen controles robustos.

Se utilizará la Herramienta AMEF para documentar los controles existentes y evaluar si es necesario implementar acciones para mantener los riesgos en niveles aceptables. De acuerdo con el reporte técnico y análisis de riesgo proporcionado por el proveedor

Folio de AR: 23-208 Versión: 02

Folio de AR: 23-208 Versión: 02					Evaluación antes de las acciones											
ID	Etapa del proceso/ Función	Requerimiento o Característica del sistema	Potencial Modo de Falla	Efecto potencial del modo de falla	S2	Causa potencial del modo de falla	Controles de prevención de la causa (actuales)	O	Controles de detección del efecto (actuales)	D	IPR	Clasificación inicial del riesgo	¿El riesgo es aceptable? Si/No	Acción de mitigación o Justificación	Responsable / Fecha (Firma)	
R1	Acondicionamiento primario con el material PVC en contacto con el producto	Material dentro de especificación: Gramaje total del material 446-493 g/m2specificaciones	Gramaje del material no cumple los límites definido	Rechazo del material.	9	Cambios en alguna de las capas del termo formable por parte del proveedor.	Certificado del proveedor (Coa) sin cambio en los resultados.	1	11.03.009 Foil Plástico PVC-PVDC, Polietileno (PE), PVC Y LDPE	1	9	Menor	SI	No aplica acción el material se analizó de acuerdo con el PNO 11.03.009 Foil Plástico PVC-PVDC, Polietileno (PE), PVC Y LDPE. 88397746 PVC300 PVDC60 236mm	N.A.	
R2		Desempeño satisfactorio del material dentro de la línea de producción.	Falla en la funcionalidad del material	Problemas de Hermeticidad.	9	PVDC en contacto con la placa de sellado.	Certificado del proveedor (Coa) de acuerdo con especificación Bayer. Prueba de Hermeticidad		Prueba de hermeticidad en producto acondicionado de acuerdo con los PNOs señalados: M.17.07.04- Prueba de Hermeticidad M.17.07.12 Pruebas de Control en Proceso para Cápsulas (Liquid Gel) y tabletas en la línea de Empaque S6 D.06.25.06 Hermeticidad en Empaque Primario	1	9	Menor	Si	Reporte del proveedor sobre funcionalidad en el uso del material PVC o PVdC en contacto directo con el aluminio(sello)	Alejandra Cardenas N.A. (ver ANEXO B)	

Folio de AR: 23-208 Versión: 02

Folio de AR: 23-208 Versión: 02					Evaluación antes de las acciones										
ID	Etapa del proceso/ Función	Requerimiento o Característica del sistema	Potencial Modo de Falla	Efecto potencial del modo de falla	S2	Causa potencial del modo de falla	Controles de prevención de la causa (actuales)	O	Controles de detección del efecto (actuales)	D	IPR	Clasificación inicial del riesgo	¿El riesgo es aceptable? Si/No	Acción de mitigación o Justificación	Responsable/ Fecha (Firma)
R3	Cambio de placas de sellado en Selladora línea S6	Validación del proceso	Proceso no controlado, fallas durante el proceso	Problemas de calidad durante el proceso, controles en proceso no satisfactorios	9	Cambio en el desempeño de los equipos por el uso invertido de la bobina, modificación en CPPs validados	PNO E.13.33.02 Plan de Validación de Procesos E.13.30.01 Plan de Calificación de Sistemas Técnicos (equipos)	2	M.17.07.12 Pruebas de Control en Proceso para Cápsulas (Liquid Gel) y tabletas en la línea de Empaque S6	1	18	Mayor	No	Validación del proceso de acondicionamiento de Tabcin Noche y Active con uso del material PVC en contacto con el producto	Talia Chambert Sep/2023
R4		Calidad, integridad y seguridad del producto	Blíster no herméticos Material PVC sellado con AL	Quejas confirmadas por hermeticidad, y/o apariencia de las capsulas	9	Uso de la dirección incorrecta de la bobina (PVC en contacto con producto)	Se cuenta con la carta del proveedor donde se indica que ambas caras del material sellan M.17.07.04- Prueba de Hermeticidad. D.06.25.06 Hermeticidad en Empaque Primario	2	B.17.21.06 Ejecución de Estudio de Estabilidad B.17.08.02 Manejo de Reclamaciones Técnicas de Producto e Incidentes de Sospecha de Falsificación.	1	18	Mayor	No	Realizar estudio de estabilidad a largo plazo informativa para 3 lotes de Tabcin Active y 3 lotes de Tabcin Noche acondicionados con PVC sellado con aluminio.	A. Hernández. Nov/2025
R5		Placas de sellado calificadas	Calificación de placas no satisfactoria	Problemas de Hermeticidad.	9	Placa de sellado defectuosa	Comisionamiento y calificación de blisteadora (Cambio de placas)	1	E.13.40.01 Plan de calificación de sistemas técnicos (equipos)	1	9	Menor	SI	Reporte de comisionamiento de blisteadora Reporte de calificación de placas de sellado nuevas	J. Mulia Oct/2023 F. Alcantar Oct/2023

6. Valoración del riesgo (se deja como ejemplo AMEF)

Un riesgo asociado a fallas con impacto en los atributos críticos de calidad o al negocio, es decir, qué potencialmente afecta la seguridad del paciente o al negocio ($S=3$), se considera aceptable solo si se minimiza la probabilidad de ocurrencia y se maximiza la probabilidad de detección ($D=O=1$).

Un riesgo asociado a fallas sin impacto en los atributos de calidad críticos ($S=2$) se considera aceptable tan pronto como la probabilidad de ocurrencia ($O=1$) o la probabilidad de detección estén optimizados ($D=2$).

Un riesgo asociado a fallas sin impacto en los atributos críticos de calidad y sin ningún riesgo de quejas (es decir, puntaje $S=1$) se considera aceptable, en cualquier caso.

Estas reglas también se reflejan en el número de priorización de riesgo (RPN) calculado:

$$IPR = S^2 * O * D$$

Los riesgos se consideran aceptables solo en caso de $IPR \leq 9$, en caso contrario, se deben establecer acciones para minimizar el riesgo.

Las reglas antes mencionadas se resumen en la matriz de aceptación de riesgos junto con los respectivos cálculos de IPR.

$O \cdot D \backslash S$	1 $S^2=1$	2 $S^2=4$	3 $S^2=9$
3*3	ACEPTABLE IPR=9	NO ACEPTABLE IPR=36	NO ACEPTABLE IPR=81
3*2=2*3	ACEPTABLE IPR=6	NO ACEPTABLE IPR=24	NO ACEPTABLE IPR=54
2*2	ACEPTABLE IPR=4	NO ACEPTABLE IPR=16	NO ACEPTABLE IPR=36
3*1=1*3	ACEPTABLE IPR=3	NO ACEPTABLE IPR=12	NO ACEPTABLE IPR=27
2*1=1*2	ACEPTABLE IPR=2	ACEPTABLE IPR=8	NO ACEPTABLE IPR=18
1*1	ACEPTABLE IPR=1	ACEPTABLE IPR=4	ACEPTABLE IPR=9

Tabla 1. Matriz de riesgo

Clasificación de Riesgos

Riesgo menor: $1 < 9$

Riesgo mayor: $10 < 53$

Riesgo crítico: $54 < 81$

7. Control del riesgo (se deja como ejemplo AMEF)

Como parte del control del riesgo se toma la decisión de aceptar los riesgos identificados o implementar acciones con el fin disminuirlos/ controlarlos /mitigarlos a un nivel aceptable o de ser posible eliminarlos.

ID	Riesgo analizado	Valoración IPR	Clasificación	Aceptable
R1	Gramaje del material no cumple los límites definido.	9	Menor	SI
R2	Fallas de Hermeticidad	9	Menor	SI
R3	Proceso no controlado, fallas durante el proceso	18	Mayor	No
R4	Integridad del producto	18	Mayor	No
R5	Calificación de equipo no satisfactoria	9	Menor	SI

8. Reducción del riesgo

Asignar un número o código de identificación a cada propuesta de mitigación (acción), el responsable quien es la persona que ejecuta la acción, la fecha programada de cierre y la evidencia documental oficial para cierre de acción propuesta.

ID	Acción código	Acción	Responsable	Fecha programada	Evidencia de cierre
R1-R5	AC-01	Reporte del proveedor sobre funcionalidad en el uso del material PVC o PVdC en contacto directo con el aluminio(sello)	A. Cardenas	Sep/2023	Carta de Proveedor
	AC-02	Validación de proceso con uso del material PVD en contacto directo con el producto	T. Chambert	Sep/ 2023	Reporte de Validación

ID	Acción código	Acción	Responsable	Fecha programada	Evidencia de cierre
	AC-03	Estudio de estabilidad a largo plazo con resultado satisfactorio	A. Hernandez	Nov/ 2025	Reporte de estabilidad a largo plazo informativa para 3 lotes de Tabcin Active y 3 lotes de Tabcin Noche acondicionados con PVC sellado con aluminio.
	AC-04	Comisionamiento y calificación de selladora	J. Mulia F. Alcantar	Oct/2023	Reporte de comisionamiento de blisteadora Reporte de calificación de placas de sellado nuevas

9. Revisión del riesgo

Dar el consecutivo como si fuera una acción más del plan de mitigación.

Acción código	Revisión del Riesgo	Responsable	Fecha programada	Evidencia de cierre
AC-05	Implementación de acciones propuestas en el AR	A. Cárdenas	Nov/2025	Formato de Revisión de Riesgo.

10. Referencias

M.17.07.04- Prueba de Hermeticidad.

D.06.25.06 Hermeticidad en Empaque Primario

B.17.21.06 Ejecución de Estudio de Estabilidad

M.17.07.04- Prueba de Hermeticidad.

E.13.40.01 Plan de calificación de sistemas técnicos (equipos)

M.17.07.12 Pruebas de Control en Proceso para Cápsulas (Liquid Gel) y tabletas en la línea de Empaque

E.13.33.02 Plan de Validación de Procesos

11.03.009 Foil Plástico PVC-PVDC, Polietileno (PE), PVC Y LDPE

B.17.08.02 Manejo de Reclamaciones Técnicas de Producto e Incidentes de Sospecha de Falsificación.

DEV: 2023/DEV/013501

CoCa: PP003612

11. Anexos

ANEXO A " Información guía del proveedor Klockner de material termoformable"

ANEXO B " Carta de proveedor Klockner "

12. Histórico de Cambios

Versión	Cambios con respecto a la versión anterior	Fecha de Vigencia
1.0	Documento Nuevo	Ver portada u hoja de firmas





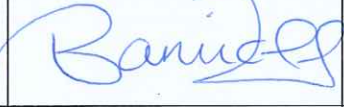




13. Conclusiones

En la revisión del Análisis de Riesgo no se detectaron Riesgos Críticos; se obtuvieron 4 riesgos con clasificación menor y 2 riesgo de clasificación mayor asociados al uso del material PVC/PVdC como material de empaque primario bajo los escenarios de contacto con el producto: PVdC -AI, en la estructura del producto de 88578953 Tabcin Noche CAPS BLI 12 MX y 88578945 Tabcin Active CAPS BLI 12 MX acondicionados en la línea S6; los riesgos serán mitigados mediante las actividades mencionadas en el punto 8 de este documento.

El estudio de estabilidad no es restrictivo para liberación, la documentación que será utilizada para liberación de producto incluye: reporte de validación satisfactoria, reporte de calificación satisfactorio y resultados analíticos satisfactorios.

14. Firmas

Personal involucrado en la elaboración, revisión, aprobación y autorización.

Autor: Líder de Análisis de riesgo	Rubrica:	Fecha:
Alejandra Cárdenas Tecnología de Empaque		18.08.23
Revisión: Equipo de Análisis de Riesgo	Rubrica:	Fecha:
Experto en la Materia Omar Riveros Aseguramiento de Calidad 2		18.08.23
Experto en la Materia Teresa Sánchez Tecnología de Empaque		18.08.23
Experto en la Materia Talía Chambert Validación	Talía Chambert P.	18.08.23
Experto en la Materia Enrique Munguia Mantenimiento de Planta		18.08.23
Dueño del proceso Baruc Huerta Empaque		18.AGO.2023
Aseguramiento de Calidad Rafael Bello Gerente de QC Income Materials		180823
Aseguramiento de Calidad Claudia Rosario Gerencia de Aseguramiento de Calidad 2		180823
Aseguramiento de Calidad Nancy Castro Gerencia de Aseguramiento de Calidad 1	N-Castro 	18Ago 2023
Aprobación	Rubrica:	Fecha:
Javier Vergil Responsable Sanitario		18 AGO 2023

Bayer de México, S.A. de C.V.
C.F.E. JAVIER VERGIL PANTOJA
AVISO DE RESPONSABLE SANITARIO
DEL 30/ENERO/2023
CED. PROF. No. 1195632