# VALIDAÇÃO DA LIMPEZA:
## do método tradicional ao controlo em tempo real

Margarida Vieira[1], João Afonso[1], Maria F Rosete[1], Marta Inácio[1], Ana I Fernandes[2]

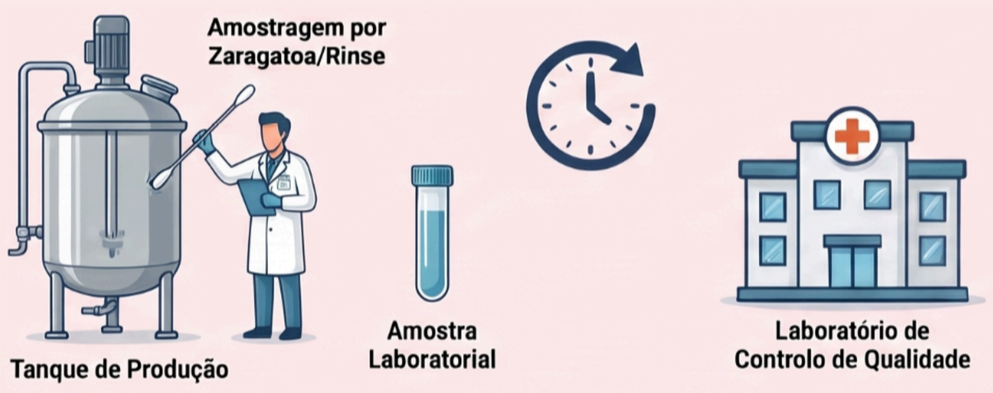
[1] MSc in Pharmaceutical Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health and Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal
[2] Egas Moniz Center of Interdisciplinary Research (CiiEM), Egas Moniz School of Health and Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

## Introdução

A **validação da limpeza** é essencial para **prevenir a contaminação cruzada** e **assegurar a qualidade dos medicamentos**. Tradicionalmente, a eficácia dos procedimentos é avaliada através de amostragens por **zaragatoa (*swab*)** ou **enxaguamento (*rinse*)**, seguidas de análise laboratorial. Embora estabelecidas, estas abordagens podem implicar tempos de resposta prolongados e fornecer informação pontual sobre a presença de resíduos.

As **tecnologias analíticas em linha (*in-line*)** surgem como alternativa promissora para reforçar o controlo do processo.

## Abordagem Tradicional

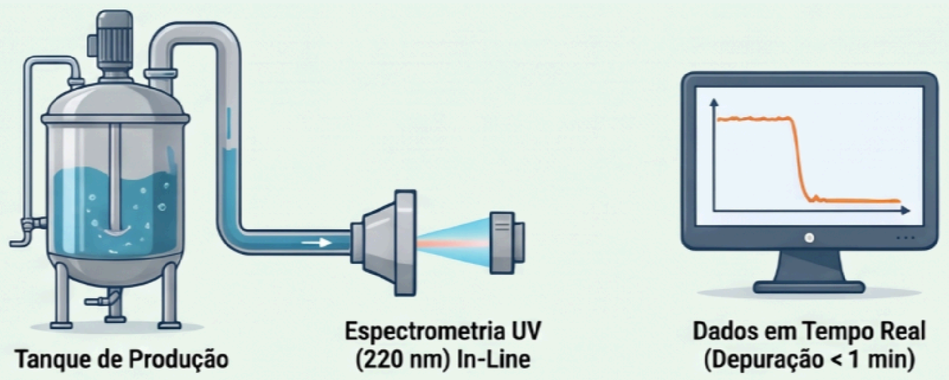



Análise laboratorial com **resposta demorada**.
**Atraso** na libertação dos equipamentos.

**vs**

## Monitorização Contínua

**UV in-line**

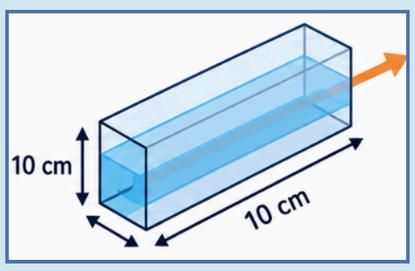



Sensores no fluxo que fornecem **dados em tempo real**.
**Acelera** a libertação de equipamentos.

## Espectrofotometria UV in-line

### Desempenho analítico da espectofotometria UV in-line:

**Percurso Ótico Expandido**




Célula de 10 cm aumenta
a sensibilidade 10 vezes

**Parâmetros Analíticos (ICH Q2)**

| Agente de Limpeza | |
|---|---|
| Fórmula Alcalina | **Faixa Linear:** 25 – 1000 ppm<br>**LOD:** 5 ppm<br>**LOQ:** 25 ppm |
| **Agente de Limpeza** | |
| Fórmula Ácida | **Faixa Linear:** 10 – 1000 ppm<br>**LOD:** 5 ppm<br>**LOQ:** 10 ppm |

**Depuração em Tempo Real**




Retorno à linha base
em menos de 1 minuto

**Parâmetros chave:**

- ✓ Sensibilidade;
- ✓ Linearidade;
- ✓ Limites de deteção e quantificação.

**Limitações técnico-analíticas**

**Falta de especificidade:** possível sobreposição dos sinais do produto e dos agentes de limpeza.
**Degradação proteica:** pode alterar a resposta espectral e dificultar a deteção.
**Interferências:** espuma e bolhas podem afetar as medições UV.

## Implicações Práticas

- Deteção mais rápida de desvios
- Maior controlo da qualidade
- Estratégias PAT (monitorização contínua) mais eficientes
- Redução de tempos
- Apoio à decisão
- Melhoria da segurança do medicamento

## Conclusão

A **monitorização *in-line*** poderá **complementar** os métodos convencionais e **reforçar a verificação** continua da limpeza sem dispensar a validação inical ou os controlos complementares.

A sua implementação exige **validação analitica**, **critérios de aceitação** adequados e **abordagem baseada no risco**.

## Referências Bibliográficas


- Schallom, J., Bosso, B., Lopolito, P., Frey, K., & Thanavaro, A. (2025). In-line UV spectrometry monitoring in cleaning validation. Pharmaceutical Technology, 49(6), 18–22.
- European Commission. (2015). EudraLex, Volume 4: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 15: Qualification and validation.
- Aramouni, N. A. K., Steiner-Browne, M., & Mouras, R. (2023). Application of process analytical technology (PAT) in real-time monitoring of pharmaceutical cleaning process: Unveiling the cleaning mechanisms governing the cleaning-in-place (CIP). Process Safety and Environmental Protection, 177, 212–222.
- U.S. Food and Drug Administration. (2004). Guidance for industry: PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.


Imagens geradas por IA (ChatGPT e Notebook LM)

Produzido no âmbito da UC Qualidade em Ciências Farmacêuticas | MICF | 5º ano | 2026-27