

APLICAÇÃO PRÁTICA DO DESIGN THINKING NA RESOLUÇÃO DE DESVIOS DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA – UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

PRACTICAL APPLICATION OF DESIGN THINKING IN RESOLVING QUALITY DEVIATIONS IN THE
PHARMACEUTICAL INDUSTRY – AN EXPERIENCE REPORT

Artigo submetido em 18 de março de 2024

Artigo aprovado em 28 de março de 2024

Artigo publicado em 30 de junho de 2024

Scientia et Ratio

Volume 4 – Número 6 – Junho de 2024

ISSN 2525-8532

Autor:

Diego Pizarro de Oliveira[\[1\]](#)

Resumo: O *Design Thinking* (DT) é considerado um modelo versátil e ágil, esse método surge como um modelo de inovação com alto potencial de gerar resultados diferenciados para as organizações que buscam a liderança, pois contempla métodos de investigação e de desenvolvimento de soluções. Este relato de experiência visa demonstrar a utilização do DT

na resolução de desvios de qualidade dentro da indústria farmacêutica, especificamente dentro da área de manipulação de medicamentos injetáveis, em uma etapa crítica do processo, o ajuste do pH final do medicamento.

Palavras-chave: *Design Thinking*, Solução de problemas, Indústria farmacêutica, Inovação, Agilidade

Abstract: *Design Thinking* (DT) is considered a versatile and agile model, this method emerges as an innovation model with high potential to provide differentiated results for organizations seeking leadership, as it includes research and solution development methods. This experience report aims to demonstrate the use of DT to solve quality deviations in the pharmaceutical industry, specifically within the area of injectable sterile solutions medicines, in a critical stage of the process, the adjustment of the final pH of the sterile solution.

Keywords: *Design Thinking*, Problem solving, Pharmaceutical industry, Innovation, Agility

Introdução

Durante a análise de trabalhos realizados com relevância acadêmica não foram encontrados trabalhos com uma análise aprofundada sobre a metodologia utilizada para medição de pH em processos industriais farmacêuticos, principalmente para medicamentos injetáveis, estes que por sua vez possuem acesso direto ao corpo humano, por via intravenosa, de maneira a ser fundamental que suas atribuições químicas estejam de acordo com o previsto em farmacopeia para que sua finalidade terapêutica seja alcançada.

Como introdução ao tema, a definição do termo pH é uma abreviação de “*pondus hydrogenii*” ou “*potentia hydrogenii*” (pondus=peso; potentia=potência; hydrogenii=hidrogênios; daí o termo comum potencial hidrogeniônico). Este termo surgiu através de Søren Peder Lauritz Sørensen (1868-1939) em 1909, para expressar concentrações muito pequenas de íons hidrogênio em soluções aquosas. A medição do pH

são comumente feitas com eletrodos apropriados tendo o padrão de hidrogênio como referência; eletrodo de vidro combinado (Ag/AgCl) e tampões padronizados nos valores de 4,0 e 7,0, ou também em alguns casos 10,0. É importante salientar que se evitam medidas potenciométricas de pH em soluções com valores abaixo de 2 ou acima de 12, uma vez que o eletrodo (de vidro) tende a apontar valores incorretos de pH devido aos erros ácido (em $\text{pH} < 2$) e alcalino (em $\text{pH} > 12$). (DE ANDRADE, 2010)

Através de análises utilizando equipamento similares aos citados anteriormente pôde-se constatar que o pH do sangue humano está em uma faixa 7,35 a 7,45. (GOERSCH, 2022)

Com base no pH sanguíneo alguns estudos da literatura demonstram a importância do pH dentro da faixa de especificação para manter a qualidade do medicamento. A determinação do pH da solução é um fator essencial para a qualidade do produto, pois este parâmetro está diretamente relacionado à estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo, adicionalmente, erros ou variações no ajuste do pH durante o processo de formulação e em sua determinação podem afetar a estabilidade do fármaco e favorecer a sua decomposição reduzindo a eficácia terapêutica do mesmo. (FONSECA, 2020)

Somente como exemplificação do impacto do pH na formulação, quando se tem um pH de característica ácida, este pode inclusive possuir efeitos colaterais em órgão ou tecidos. Como se pôde constatar medicamentos com pH abaixo de 5,5 possui características cariogênicas aos tecidos dentais (DA SILVA, 2015).

Devido ao fato de que as soluções injetáveis de uso intravenoso são constituídas em sua totalidade por água, principalmente as soluções diluentes utilizadas na reconstituição do princípio ativo farmacêutico Pantoprazol, que será o tema central deste relato, deve-se ter uma atenção especial para o pH nas centrais de fornecimento de água, após o tratamento e filtração por osmose reversa até que seja utilizada na manipulação de medicamentos injetáveis.

A falta de conhecimento do produto a ser manipulado, a não realização de uma avaliação técnica dos equipamentos que produzem a água, a falta de análise dos dados de pH históricos da água produzida no local em que o medicamento será manipulado, a não elaboração de uma metodologia e procedimento operacional para a aferição dos equipamentos que realizam a medição do pH e por fim a falta de treinamento e conhecimento dos colaboradores que realizam a manipulação dos medicamentos, são os principais fatores que culminaram nas falhas de medição e reprovação de lotes produtivos na indústria farmacêutica estudada.

Este relato de caso retrata uma situação ocorrida em uma indústria farmacêutica em São Paulo, onde durante a análise de pH realizada pelo setor de Controle de Qualidade para liberação de lote para comercialização, verificou-se que o pH do diluente utilizado na dissolução do pó farmacêutico, que contém o princípio ativo Pantoprazol, se apresentou fora da faixa especificada pela farmacopeia brasileira. Com o pH do diluente fora do especificado existe o risco do produto final (pó de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) + Diluente) apresentar-se com o pH fora do especificado após sua reconstituição utilizando o diluente em questão, levando à falha e/ou baixa absorção orgânica, degradação do ativo e até agravar os efeitos colaterais ao paciente, podendo levá-lo a óbito.

Para a investigação e resolução desta problemática citada foi abordada a metodologia Design Thinking juntamente com um time técnico multidisciplinar afim de se ter a compreensão do problema, implicações regulatórias, soluções factíveis dentro das especificações de processo, produto, paciente e regulamentações, de forma ágil, inovadora e com resultados visíveis e permanentes.

Relato de Experiência

O Design Thinking é considerado como uma ferramenta útil que aplica o pensamento criativo e crítico para compreender, visualizar e descrever os problemas complexos ou mal

estruturados e, em seguida, desenvolver abordagens práticas para resolvê-los. O caminho para conseguir a solução ideal passa por desvendar a necessidade dos clientes/processo ao avaliar soluções tecnologicamente confiáveis e elaborar uma estratégia de negócio viável, de modo a ser convertido em valor, para o consumidor, e em oportunidade de mercado, para a empresa. (BONINI,2011)

A mudança de concepção no que diz respeito aos valores e objetivos de longo prazo, que num primeiro momento tinham como foco apenas o aumento contínuo da capacidade de produção industrial, agora voltam-se para criação de conhecimento, capacidade de adaptação, desenvolvimento de novos produtos e soluções. Este padrão está diretamente ligado ao crescente interesse observado dentro da sociedade por assuntos relacionados à inovação e estratégia de sobrevivência. (OLSEN, 2022)

Essa metodologia de trabalho exige criatividade, pensamento crítico, interdependência de ideias e pessoas com conhecimento técnico multidisciplinar, liberdade de pensamento, flexibilidade. (MACEDO,2023)

A abordagem do *Design Thinking* pode ser encontrada em diversos formatos e nomenclaturas, porém, a essência é a mesma, é formado pelas seguintes etapas de processo: imersão (empatia), análise da informação (definição), ideação, prototipagem e testes. (SANTOS,2018)

Com base nos conceitos inerentes ao DT foram avaliadas as fases e subfases para a resolução deste problema.

1. Empatia (Imersão)

Buscando-se entender o problema houve a necessidade prioritária de se entender o produto e o processo, através da estruturação de um *road map* como se pode ver abaixo:

Figura 1: Road Map do processo produtivo

O Pantoprazol [5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2- piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol] é um fármaco inibidor da bomba de prótons, atualmente considerado um dos mais importantes para tratamento de uma variedade de doenças relacionadas ao trato gastrointestinal superior. Este fármaco vem sendo amplamente utilizado no tratamento de úlceras gástricas, refluxo gastro-esofágico e condições hipersecretórias patológicas, devido à sua capacidade de inibir irreversivelmente a bomba de prótons, diminuindo a secreção gástrica proveniente das células parietais do estômago. Outra indicação é o tratamento adjunto a antibióticos para erradicação de *Helicobacter pylori*. O mecanismo de ação do pantoprazol, um pró-fármaco, baseia-se na sua ativação no ambiente ácido das células parietais gástricas, após sua absorção intestinal e circulação na corrente sangüínea. A ativação leva à formação de uma sulfonamida catiônica cíclica, que se liga a uma ou mais subunidades catalíticas da bomba de prótons, alterando sua configuração e provocando uma inibição irreversível do transporte ácido. No entanto, para que o pantoprazol esteja apto para atuar em seu local de ação, a ativação deve ocorrer somente nos canalículos das células parietais, sendo necessária sua passagem intacta pelo lúmen do estômago. O sal sódico sesquiidratado é a forma mais utilizada do fármaco (C₁₆H₁₄F₂ N₃ O₄ SNa.1,5H₂ O), sendo solúvel em água, pouco solúvel em tampão fosfato pH 7,4 e insolúvel em n-hexano. A degradação do pantoprazol em soluções aquosas é dependente do pH, sendo que a taxa de degradação aumenta com o abaixamento do pH. Quando em pH 5, a meia vida de degradação é de aproximadamente 2,8hrs e em pH 7,8 é de 220hrs. O pantoprazol também apresenta instabilidade frente à presença de diversos sais em solução aquosa, como cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato trissódico, citrato monossódico, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio, em diferentes concentrações e valores de pH. (RAFFIN,2007)

Com base nas informações do processo e do produto durante a etapa de imersão pode-se partir para a etapa seguinte, a análise da informação.

- **Análise da informação (Investigação do Desvio de Qualidade)**

De acordo com a RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022, um desvio é o não cumprimento de requisitos determinados pelo sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

No dia 10/10/2023 após o término da manipulação da solução injetável Diluente para Pantoprazol foi constatado através do resultado de análise físico química realizada pela área de Controle de Qualidade que o pH da solução estava fora do especificado, o resultado encontrado foi de 8,2 e a faixa de especificação de processo é de 4,5 a 7,0.

Através do *road map* do processo realizado na etapa de imersão pode-se mapear os pontos críticos do processo para avaliar possíveis falhas.

- **Pesagem**

Durante a etapa de pesagem das matérias-primas suspeitou-se de uma falha no processo de fracionamento, onde a quantidade encaminhada de IFA estivesse acima do especificado causando a falha no pH do Diluente após a manipulação, em sua análise final.

Após observações realizadas durante o processo de fracionamento, pode-se constatar que o processo de fracionamento embora feito por operadores experientes, seguindo o Procedimento Operacional Padrão (POP), efetuando-se todos os registros na instrução de produção manualmente, o processo em si é totalmente automatizado, ou seja, controlado por um *software* que passou por uma certificação e testes de desafios para avaliar suas funcionalidades e que garante o fracionamento correto da quantidade solicitada de matéria-prima, onde uma etiqueta com todas as informações é emitida como evidência do fracionamento correto da quantidade a ser adicionada na etapa seguinte, no reator de manipulação.

- **Manipulação**

Ao receber as matérias-primas na área de manipulação, esta é verificada e conferida por 2

colaboradores, comparando as informações da etiqueta com sua respectiva instrução de produção para garantir que quantidade fracionada é a mesma que deve ser adicionada durante o processo.

Antes da adição das matérias primas o reator recebe uma quantidade inicial de água, uma amostra desta água é encaminhada para o setor de Controle de qualidade para verificação das propriedades físico-químicas antes da manipulação, caso esteja de acordo com o esperado o processo pode seguir seu fluxo normal. Depois da aprovação da água adiciona-se as matérias-primas respeitando a temperatura da água e os tempos de agitação dentro do reator de manipulação, de acordo com a instrução de produção, e novamente uma outra quantidade final de água é adicionada para completar o volume QSP (Quantidade Suficiente de Produto).

Após a adição deste volume e agitação correspondente, o colaborador efetua a retirada de uma amostra de produto e encaminha para a área de controle de Qualidade para análises físico-químicas, dentre estas análises o pH.

• **Envase**

O sistema de envase é completamente automatizado, utiliza uma IHM (Interface Homem-Máquina) totalmente computadorizada, certificada e qualificada pela área de Qualificação de Equipamento, que possui como principal atividade desafiar os requisitos de usuário ante ao que o fabricante fornece tecnicamente em seu equipamento, relacionando todos os dados fornecidos com as legislações vigentes, garantindo o cumprimento da RDC 658/2022 e as instruções normativas aplicáveis.

O próprio sistema ERP da empresa (ERP significa *Enterprise Resource Planning* – traduzindo do inglês, “Planejamento dos Recursos da Empresa”) possui um módulo que calcula a quantidade a ser envasada para entregar dentro da embalagem primária, a ampola, a quantidade suficiente de diluente de Pantoprazol para reconstituição do IFA como produto

final.

- **Esterilização terminal**

O processo de esterilização terminal é realizado através de um equipamento conhecido como autoclave que possui a tarefa de esterilizar, ou tornar o produto asséptico e ideal para utilização em seres humanos com a sua devida finalidade terapêutica inalterada.

Este processo é fundamental para que o produto obtenha as características farmacêuticas de medicamento humano injetável, é através dele que todos os microrganismos nocivos aos seres humanos são eliminados e tornam a terapia medicamentosa injetável possível.

Todas as ampolas do processo de produção do Diluente para Pantoprazol passam por este processo, onde resumidamente o produto fica exposto a uma temperatura de 121°C por 30 minutos e logo após este período o equipamento resfria as ampolas até a temperatura de 40°C para que possa ser manuseada e seguir para as etapas seguintes do processo.

Esta etapa também possui períodos de qualificação e lotes piloto que visam garantir o cumprimento de todos os parâmetros especificados para o processo bem como a manutenção de todas características farmacêuticas do produto.

Esta etapa foi avaliada em profundidade para verificar se existe algum tipo de correlação entre a mudança do pH e a temperatura utilizada para esterilizar o medicamento.

As demais etapas, sendo a “Inspeção e Rotulagem” e “Embalagem final” não foram consideradas neste relato de experiência por não terem correlação direta com o caso citado.

- **Ideação**

Para esta etapa foram realizadas reuniões de *brainstorming* com uma equipe multidisciplinar para entender de forma consistente a real causa desta falha e como solucionar esta

ocorrência.

O time multidisciplinar foi estruturado juntamente com membros das áreas de Garantia de Qualidade, Controle de Qualidade, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Engenharia, Produção e Almoxarifado.

A primeira parte da reunião foi centralizada para entender o que poderia ter causado o problema e a segunda parte em como solucionar o problema.

- Análise de possíveis causas do problema

Para fragmentar em pequenas fontes de falhas possíveis foi utilizada a ferramenta conhecida como Diagrama de Ishikawa, que basicamente consiste em avaliar através dos 6M's (Material, Método, Medição, Mão de Obra, Meio Ambiente e Máquina) hipóteses causais de uma falha específica.

- Hipótese Máquina

Nesta hipótese foi verificado o reator de manipulação onde se originou o produto com o pH fora da especificação.

Através de uma investigação local e documental pode-se verificar que o reator e seu sistema computadorizado foram devidamente qualificados. Todos os instrumentos se encontravam com as calibrações em dia e com evidências comprobatórias.

Porém ao se observar a acuracidade do sensor de pH percebeu-se que o valor de acuracidade (*slope*) estava abaixo de 90%, podendo incorrer em uma falha de leitura de 0,5pH para mais ou para menos, de maneira que este nível de acuracidade entra na faixa de atenção e de riscos de falhas de leitura de resultados segundo o fornecedor de serviços de calibração que emitiu seu parecer para esta investigação quando foi acionado para expressar seu ponto de vista técnico.

Adicionalmente foram verificadas todas as cartas de controle em processo da envasadora de ampolas, assim como os gráficos de esterilização gerados pela autoclave terminal, e todos os equipamentos apresentaram-se qualificados, calibrados e com os valores parametrizados dentro do especificado.

Portanto esta hipótese foi considerada como causa potencial devido a falha de verificação da acuracidade do eletrodo responsável pela leitura do pH durante o processo.

- Hipótese Meio Ambiente

Durante a verificação foram verificadas quaisquer intervenções no sistema de água, nos reatores de manipulação, reformas internas ou externas, falta de energia ou falha no fornecimento de água, mas nenhuma evidência para tais falhas foi encontrada.

Todas as áreas funcionaram sem qualquer intercorrência neste dia e, portanto, a hipótese foi descartada.

- Hipótese Medição

De acordo com o departamento de DFT (Desenvolvimento Farmacotécnico), a faixa especificada de controle em processo, presente na Instrução de Produção, trata-se somente de um indicativo, sendo mais estreita que a faixa farmacopeica de liberação do produto terminado. De modo que deve ser considerado o resultado de liberação da etapa intermediária (bulk) e do produto terminado para se aprovar ou reprovar um produto.

Ao identificar os valores fora do especificado no pHmetro do Controle de Qualidade, foi realizada uma avaliação comparativa para confirmação dos valores obtidos no pHmetro do CQP (Controle de Qualidade em Processo) e no aparelho de leitura de pH da área de Desenvolvimento Analítico, onde foram verificados os mesmos valores obtidos inicialmente no aparelho do Controle de Qualidade em Processo, ou seja, de pH 8,2. Confirmando o resultado fora de especificação.

Para compreensão do desempenho de pH do produto Diluente de Pantoprazol, o Controle de Qualidade realizou o levantamento da tendência de resultados dos últimos 10 lotes, conforme especificação de produto terminado e documentos internos da empresa farmacêutica aqui estudada, sendo a faixa de especificação considerada de 4,5 – 7,0. Pode-se ver abaixo o gráfico de carta controle onde foi possível constatar que o Diluente Pantoprazol em lotes anteriores apresentou valores próximos à média 6,79, com tendência ascendente, onde o último lote obteve medida de limite máximo pH 7,0.

Figura 2: Carta controle dos lotes avaliados

Uma vez que todas as medições foram realizadas corretamente esta hipótese foi descartada como causa provável para o desvio de qualidade.

3.14 Hipótese de Material

Em parceria com o time do almoxarifado foram verificadas todas as matérias-primas utilizadas, bem como suas datas de fabricação, validade, lote, fornecedor, quantidade, processos em que foram alocadas para que desta maneira se pudesse entender se houve qualquer interferência da matéria-prima nos lotes fabricados. Adicionalmente foi verificada a qualificação de todos os fornecedores para garantir que o processo de produção do fornecedor possui a segurança produtiva necessária para entregar uma matéria-prima com a qualidade desejada.

A matéria-prima principal do Diluente, a água, também foi avaliada e sua origem de produção, o sistema de Osmose, Tratamento e Captação também foram considerados.

Pode-se avaliar através de um levantamento realizado nas 10 últimas aferições de pH da água para manipulação que seu pH possui um valor acima da faixa anteriormente utilizada para comparação, uma vez que o produto Diluente de Pantoprazol era produzido em outra planta também em São Paulo e abastecida por uma unidade de tratamento diferente.

Portanto através do estudo de pH da água utilizada foi possível constatar que a causa raiz para que o pH se apresentasse acima do especificado foi a água utilizada para a fabricação do Diluente.

3.15 Hipótese Método

Foram observadas todas as metodologias desenvolvidas para análise de forma comparativa com a farmacopéia brasileira e americana, de maneira que pôde-se constatar que todos os dados e processos estavam coerentes, como ponto adicional o produto Diluente de Pantoprazol era produzido na unidade de São Paulo da mesma empresa e possui seu processo qualificado e validado.

Como ponto a ser considerado, uma vez que na hipótese Máquina foi citada a falha no leitor de pH, o procedimento operacional para verificação da acuracidade do leitor de pH foi observado e concluiu-se que o método não foi considerado, descrito de forma clara e objetiva a fim de se garantir a governança do conhecimento da operação que faz uso deste equipamento.

Portanto, devido ao fato de não existir um método adequado para a verificação de acuracidade do leitor de pH a hipótese método foi considerada como causa contribuinte.

3.16 Hipótese Mão de Obra

Os colaboradores envolvidos no processo de manipulação passam por treinamentos constantes para poderem operar e registrar todas as etapas que envolvem o processo de manipulação dos medicamentos injetáveis.

A governança do conhecimento e cascadeamento deste depende exclusivamente das informações registradas nos procedimentos operacionais, portanto os colaboradores da área de manipulação replicavam tudo o que foram treinados para fazer e o fato da metodologia não possuir as informações culminaram na falha de verificação da acuracidade do leitor de

pH, portanto a Mão de obra não foi considerada como causa raiz para o desvio de qualidade.

- **Ideação**

Através da avaliação das hipóteses, análise aprofundada do processo registrado pelo *road map*, foi possível elaborar ideias de melhorias para este problema, a faixa de pH mais alta que o especificado.

1. Para a Hipótese Máquina

1. Solicitar ao time de manutenção a redução da periodicidade de aferição do leitor de pH, uma vez que o mesmo é utilizado de forma diferente dos pHmetros de bancada convencionais.
1. Estabelecer uma faixa de aceitação de 95% para o *slope* e acionar a área de Engenharia quando o resultado se apresentar abaixo do especificado.

- Para a Hipótese Método

- Revisar o procedimento operacional do reator de manipulação e inserir um tópico de verificação de acuracidade do leitor de pH, explicando passo a passo o como fazer a verificação e também como registrar esta atividade.
- Inserir na Instrução de Produção, no *checklist* de liberação de área a necessidade de conferir os registros de verificação do leitor de pH e a realização desta verificação de acuracidade antes de iniciar o processo de manipulação.

- Para a Hipótese Material

- Modificar a faixa de especificação de pH do Diluente, devido a característica de produção da água pelos sistemas disponíveis na planta fabril, utilizando a classificação regulatória 7J – Mudança Relacionada ao Diluente utilizando a RDC 73/2016. Deve-se aguardar o parecer favorável da ANVISA após protocolar a solicitação com todos os documentos comprobatórios solicitados para a realização da mudança.

5. Prototipagem e Testes

Após a implementação dos itens 1 e 2 da etapa 4 pode-se observar de forma expressiva a mitigação da falha, uma vez que o leitor de pH passa por um monitoramento constante de seu funcionamento e acuracidade, de maneira que as falhas de leitura puderam ser controladas através dos registros que confirmam a execução das atividades de verificação.

A redução do tempo de calibração demonstrou maior controle das manutenções e cuidado com os processos, trazendo mais robustez e segurança para o produto final.

O item 3 citado na etapa 4 leva de 8 meses a 12 meses para se obter um parecer da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), mas como todos os testes e documentos comprobatórios foram devidamente fornecidos e entregues, existe um “sentimento” favorável sobre o resultado a ser obtido destes lotes produzidos sob as novas condições propostas de faixa de leitura do pH.

Considerações Finais

Após uma implementação cuidadosa do DT no desvio de qualidade ocorrido pôde-se observar grande relevância no método, uma vez que sua essência visa a contribuição individual, a interação multidisciplinar e técnica em grupo, a necessidade de se expressar de forma simples e clara, agregar valores com ideias criativas, liberdade de fala livre de julgamento por falta de conhecimento do processo.

Seguir as etapas do método do DT associando ferramentas consolidadas de gerenciamento da qualidade culminou numa avaliação robusta, sendo possível entender e esclarecer as falhas do processo e como melhorar este, obedecendo as legislações que regulamentam o negócio de forma satisfatória e com resultados satisfatórios.

Referências

BONINI, Luiz Alberto; SBRAGIA, Roberto. O modelo de design thinking como indutor da inovação nas empresas: um estudo empírico. *Gestão e Projetos: GeP*, v. 2, n. 1, p. 3-25, 2011.

DA SILVA, Cíntia Oliveira et al. Avaliação do potencial cariogênico de anti-histamínicos de uso pediátrico. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 3, p. 15-22, 2015.

DE ANDRADE, João Carlos. Química Analítica Básica: Os conceitos ácido-base e a escala de pH. **Revista Chemkeys**, n. 1, p. 1-6, 2010.

FONSECA, Jorge Eduardo Nogueira Souza; MAGALHÃES, Marcele Souza. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DO MEDICAMENTO DIPIRONA MONOHIDRATADA SOLUÇÃO ORAL 500 mg mL⁻¹ PRODUZIDA NAS FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO EM SANTO ANTÔNIO DE JESUS-BA. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 109-121, 2020.

GOERSCH, Maria Clara da Silva. Ph e tampão. 2022.

MACEDO, Isabela Rocha de. **Design thinking no ensino de células galvânicas: uma abordagem com materiais acessíveis e de baixo custo**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

OLSEN, Jonas et al. O processo de desenvolvimento de melhorias organizacionais à luz de uma perspectiva de design thinking. 2022.

RAFFIN, Renata Platcheck et al. Validação de metodologia analítica por cromatografia líquida para doseamento e estudo da estabilidade de pantoprazol sódico. **Química Nova**, v. 30, p. 1001-1005, 2007. SANTOS, Adriana de Paula Lacerda; BAIA, Andreia Pereira. Inovação no processo de desenvolvimento de produto através do Design Thinking. **Revista Empreender e Inovar**, v. 1, n. 1, p. 33-46, 2018.

[1] MBA em Gestão de Negócios e Mercados exponenciais; sr.diegopizarro@gmail.com