

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO
Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências da Saúde

CAROLINE DE MOURA GARCIA

**CORRELAÇÃO *IN VITRO* - *IN VIVO* DE NÍVEL A PARA
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO EM
CONDIÇÃO PÓS-PRANDIAL**

Bragança Paulista
2025

CAROLINE DE MOURA GARCIA – R.A. 202327398

**CORRELAÇÃO *IN VITRO* - *IN VIVO* DE NÍVEL A PARA
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO EM
CONDIÇÃO PÓS-PRANDIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof.(a) Dr.(a) . Patrícia de Oliveira Carvalho

Coorientador: Dr. Daniel Rossi de Campos

Bragança Paulista
2025

QV 38 G198c	Garcia, Caroline de Moura Correlação in vitro - in vivo de nível A para comprimidos de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina monoidratado em condição pós-prandial / Caroline de Moura Garcia. -- Bragança Paulista, 2025. 41 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i> em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco. Orientação de: Patrícia de Oliveira Carvalho. 1. Succinato de desvenlafaxina. 2. Bioequivalência. 3. Correlação in vitro-in vivo. 4. Comprimidos de liberação prolongada. I. Carvalho, Patrícia de Oliveira. II. Título.
----------------	---



Educando para a paz

MOURA, Caroline de Moura. "Correlação *in vitro* - *in vivo* de nível A para comprimidos de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina monoidratado em condição pós-prandial". Dissertação defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 30 de setembro de 2025 pela Banca examinadora constituída pelos(as) professores(as):

Prof(a). Dr(a). Patrícia de Oliveira Carvalho - Orientador(a) e Presidente
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Mariana Gonçalves de Oliveira Taranto
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Roberto Parise Filho
(por videoconferência)
Universidade de São Paulo

Aos meus pais pelo apoio e por sempre acreditarem em mim, aos meus amigos, familiares e professores, pela compreensão, incentivo e carinho ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser minha fortaleza, por me conceder saúde, sabedoria e força para seguir em frente mesmo diante dos desafios.

Aos meus pais, por todo amor, apoio e ensinamentos que moldaram quem sou. Por cada palavra de incentivo, por cada gesto silencioso de cuidado, e por estarem ao meu lado em todos os momentos importantes da minha vida.

À minha família, pelo suporte, carinho e compreensão ao longo desta caminhada. Cada um, à sua maneira, contribuiu para que eu pudesse chegar até aqui.

À Althaia S.A. Indústria Farmacêutica pelo apoio concedido à realização deste trabalho, em especial pela disponibilização dos dados técnicos e científicos essenciais para o desenvolvimento da pesquisa.

À minha orientadora, Prof Dra. Patrícia de Oliveira Carvalho, pela confiança, apoio e incentivo neste trabalho e por acreditar na nossa parceria.

À meu coorientador, Dr. Daniel Rossi de Campos, pela confiança, apoio e incentivo neste trabalho e por acreditar na nossa parceria.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Universidade São Francisco (USF) por meio de bolsa BDC concedida como incentivo institucional.

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem feita ou não faz”

Ayrton Senna da Silva

RESUMO

O estudo de bioequivalência permite demonstrar a equivalência terapêutica entre o medicamento genérico e o de referência, assegurando o mesmo efeito clínico para o paciente. Neste contexto, desenvolver uma forte correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV) é vital para que se possa utilizar os dados de dissolução *in vitro* para predizer o desempenho *in vivo*, reduzindo custos e tempo no processo de aprovação de registro. No presente estudo, com o conjunto de dados experimentais obtidos da fração dissolvida (*in vitro*) e da fração absorvida (*in vivo*) usando comprimidos de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina, foi construído um modelo matemático para estabelecer a CIVIV. O estudo foi conduzido em 35 voluntários sadios de ambos os sexos (18 e 55 anos) para comprimidos de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina (100mg - formulação teste e referência) na condição pós prandial. O desenho do estudo foi cruzado, randomizado, aberto, de dose única, com dois tratamentos, dois períodos e duas sequências. Os dados obtidos das frações absorvidas e das frações dissolvidas em função do tempo foram usados para construir o gráfico de Levy e estabelecer o CIVIV nível A usando o modelo de desconvolução de Wagner-Nelson. O gráfico de Levy resultou em uma equação linear ($y = 1,1648x - 3,7408$) com um R^2 de 0,9616. O modelo clássico de CIVIV mostrou ser efetivo na predição da absorção *in vivo* em situação pós-prandial, mostrando ser aplicável ao desenvolvimento mais assertivo de formulações de liberação modificada candidatas a medicamento genérico.

Palavras-chave: Succinato de desvenlafaxina. Correlação *in vitro-in vivo*. Bioequivalência. Comprimidos de liberação prolongada.

ABSTRACT

The bioequivalence study enables the demonstration of therapeutic equivalence between the generic drug and the reference product, ensuring the same clinical effect for the patient. In this context, establishing a strong *in vitro*–*in vivo* correlation (IVIVC) is essential for using *in vitro* dissolution data to predict *in vivo* performance, thereby reducing costs and time in the drug approval process. In the present study, based on experimental data obtained from the dissolved fraction (*in vitro*) and the absorbed fraction (*in vivo*) using extended-release Desvenlafaxine Succinate tablets, a mathematical model was constructed to establish the IVIVC. The study was conducted in 35 healthy volunteers of both sexes (aged 18 to 55 years), evaluating extended-release Desvenlafaxine Succinate tablets (100 mg – test and reference formulations) under fed conditions. The study design was randomized, crossover, open-label, single-dose, with two treatments, two periods, and two sequences. The data obtained for the absorbed and dissolved fractions over time were used to construct the Levy plot and to establish a Level A IVIVC using the Wagner–Nelson deconvolution model. The Levy plot resulted in a linear equation ($y = 1.1648x - 3.7408$) with an R^2 of 0.9616. The classical IVIVC model proved to be effective in predicting *in vivo* absorption under fed conditions, demonstrating its applicability for the rational development of modified-release formulations intended as generic drug candidates.

Keywords: *Desvenlafaxine succinate. In vitro–in vivo correlation. Bioequivalence. Extended-release tablets.*