



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617074-9 A2**

(22) Data de Depósito: 31/08/2006

(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/7068 2006.01

A61K 31/7072 2006.01

A61K 31/551 2006.01

A61P 31/18 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE LAMIVUDINA, NEVIRAPINA E STAVUDINA, USO DE STAVUDINA, LAMIVUDINA E NEVIRAPINA, MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO VIRAL EM UM HUMANO, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA BICAMADAS E MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA TRI-CAMADAS**

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2005 IN 1057/MUM/2005

(73) Titular(es): Cipla Limited

(72) Inventor(es): Amar Lulla, Geena Malhotra

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003229 de 31/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/026156 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE LAMIVUDINA, NEVIRAPINA E STAVUDINA, USO DE STAVUDINA, LAMIVUDINA E NEVIRAPINA, MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO VIRAL EM UM HUMANO, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA BICAMADAS E MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA TRI-CAMADAS. Uma composição farmacêutica compreendendo de 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 50-170 mg de nevirapina para tratamento pediátrico de infecções virais. Uma composição particularmente preferida compreende um tablete contendo 12 mg de stavudina, 60 mg de lamivudina e 100 mg de nevirapina. Uma outra composição, particularmente preferida, compreende um segundo tablete contendo 6 mg de stavudina, 30 mg de lamivudina e 500 mg de nevirapina. Estas composições são apropriadas para o tratamento de crianças tendo um peso corpóreo de 5 a 30 kg.

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE LAMIVUDINA, NEVIRAPINA E STAVUDINA, USO DE STAVUDINA, LAMIVUDINA E NEVIRAPINA, MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO VIRAL EM UM HUMANO, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO
5 PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA BICAMADAS E MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA TRI-CAMADAS".

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a uma composição
10 farmacêutica e a um método para inibir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) compreendendo a preparação e a administração de uma combinação homogênea de lamivudina, stavudina e nevirapina para um paciente infectado por HIV em uma quantidade na qual consegue a
15 eficácia antiviral.

Histórico da invenção

Um retro-vírus designado vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico da doença complexa que inclui destruição progressiva do sistema imune (síndrome da
20 deficiência imune adquirida) e a degeneração do sistema nervoso central e periférico.

Uma característica comum da replicação do retro-vírus é o processo extensivo de pós-translação do precursor das poli-proteínas por meio de uma protease codificada
25 viralmente para gerar as proteínas virais maduras requeridas para a construção e a função do vírus. A inibição deste processamento previne a produção do vírus normalmente infeccioso. Os relatórios da literatura que inativam geneticamente a protease codificante de HIV
30 resultando na produção de partículas virais imaturas, não-infecciosas. Estes resultados indicam que a inibição da protease HIV representa um método viável para o tratamento da AIDS e a prevenção ou o tratamento da infecção por HIV.

35 O seqüenciamento dos nucleotídeos de HIV mostra a presença de um gene *Dol* em uma região de abertura de leitura [como relatado em "Nature", 313,277 (1985), por

Ratner, L. et al.]. A homologia da seqüência de aminoácidos provê evidência de que a seqüência de Dol codifica a transcriptase reversa, uma endonuclease e uma protease HIV [Toh, H. et al., "EMBO J.", 4, 1267 (1985);
5 Power, M.D. et al., "Science", 231, 1567 (1986); Pearl, L.H., et al., "Nature", 329, 351 (1987)].

U.S. 6,486,183 refere-se a um campo de antivirais e em particular aos inibidores de transcriptase reversa de HIV e provê novos compostos, composições farmacêuticas
10 compreendendo estes compostos e métodos para a inibição de HIV empregando eles.

WO 2004/087169 refere-se a uma invenção que provê uma composição farmacêutica útil para o tratamento ou para a profilaxia de infecções virais compreendendo nevirapina
15 e, pelo menos um composto ativo antiviral, onde a base é selecionada a partir de um grupo consistindo de timina, citosina, adenina, guanina, inosina, uracila, 5-etiluracila e 2,6-diaminopurina ou, um sal farmaceuticamente aceitável ou um pró-fármaco do mesmo,
20 um exemplo do referido composto ativo antiviral sendo a alovudina.

A lamivudina tem comprovado uma atividade antiviral contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras viroses tais como hepatite B. A lamivudina está
25 comercialmente disponível na "Glaxo Wellcome Inc.", sob o nome comercial EPIVIR. A lamivudina e seu uso contra HIV estão descritos em WO 91/17159 e EP 0382526. As formas cristalinas da lamivudina estão descritas no WO 92/21676. As combinações de lamivudina com outros inibidores de
30 transcriptase reversa, em particular a zidovudina, estão descritas em, por exemplo, WO 92/20344, WO 98/18477 e WO 99/55372.

O documento US 5047407 descreve (2R, cis)-4-amino-1-(2-hidroxi-metil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona
35 (Epivir - RTM, Lamivudina) e seu uso no tratamento e profilaxia de infecções virais. A lamivudina tem provado atividade antiviral contra HIV e outros viroses tais como

HBV.

A stavudina, um inibidor da transcriptase reversa do nucleosídeo e sua preparação estão descritos, por exemplo, na patente US 4.978.655. É conhecido que a
5 stavudina é efetiva no tratamento de infecções causadas por retro-viroses tais como o vírus da leucemia de murino e o vírus da imunodeficiência humana, ou seja, o vírus HIV; HTLV III/LAV (o vírus da aids).

A stavudina é comercialmente disponível na "Bristol Myers
10 Squibb Co.", sob a marca comercial ZERITTM para o tratamento de HIV como descrito na patente US 4.978.655. Os métodos para preparação de stavudina estão também descritos em, por exemplo, AU 8519701, WO 02/20538, US 2001039342 e WO 01/77103.

15 As formulações contendo stavudina são ainda descritas em, por exemplo, US2002002147, WO 017/4329, FR2794752 e AU4959101.

A nevirapina está comercialmente disponível na "Boehringer Ingelheim" sob a marca comercial de Viramuna
20 para tratamento do HIV como descrito nas patentes US 6172059 e US 6255481 e no WO 02/092095. O conhecimento anterior da síntese de nevirapina, por Hargrave et al., está descrito no documento US 5366972.

Uma outra patente EA4767 relata uma combinação útil para
25 o tratamento de infecções virais compreendendo pelo menos um composto onde o análogo do nucleosídeo é escolhido a partir de zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina ou lamivudina e o inibidor da transcriptase reversa do não-nucleotídeo é escolhido a partir de nevirapina,
30 delavirdina ou efavirenz e sendo que os inibidores da protease são escolhidos a partir de indinavir, nelfinavir, saquinavir ou ritonavir. Também trata de um método para o tratamento de infecções virais compreendendo a administração de uma quantidade
35 terapeuticamente eficaz de um composto para um indivíduo sofrendo de uma infecção HIV.

Um problema substancial e persistente no tratamento da

AIDS tem sido a capacidade do vírus HIV em desenvolver resistência aos agentes terapêuticos individuais empregados no tratamento da doença. Assim, permanece a necessidade de uma terapia estável em longos períodos e eficaz para a AIDS nos quais com níveis virais de HIV diminuídos de pacientes com níveis indetectáveis e elevação da contagem de células CD4 durante períodos prolongados de tempo sem o desenvolvimento de resistência.

É um objetivo da presente invenção prover uma composição farmacêutica que, *inter alia*, irá ajudar na inibição do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para o tratamento das infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Objetivo

Um objetivo da presente invenção é prover uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa do nucleosídeo ou sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, combinados juntos para co-administração com pelo menos um inibidor da transcriptase reversa dos não-nucleosídeos ou sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos em um veículo ou em um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Um objetivo da presente invenção é prover um método para a fabricação da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

Ainda um objetivo da presente invenção é prover uma terapia combinada como um método para melhorar a eficácia no tratamento da AIDS e para eliminar o desenvolvimento da resistência aos agentes terapêuticos individuais.

É ainda um objetivo da presente invenção prover um método para tratar, reverter, reduzir ou inibir as infecções retrovirais, em particular as infecções por HIV em um humano, o qual inclui a administração para um mamífero de uma quantidade segura e eficaz das composições

farmacêuticas como preparada aqui.

É ainda um outro objetivo da presente invenção, o uso de uma composição para o tratamento de infecções virais, particularmente, infecções retrovirais, as quais podem
5 incluir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Sumário da invenção

A presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos ("NRTI") ou sais
10 farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos combinados juntos para a co-administração com pelo menos um inibidor de maturação, composto anti-sentido e/ou inibidor da transcriptase reversa de não-nucleosídeos
15 (nNRTI) ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos em um veículo ou excipiente farmacêutico aceitável.

De acordo com a presente invenção também é provido um método para fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo combinar pelo menos dois NRTIs ou sais
20 farmacêuticamente aceitáveis e ésteres do mesmo juntos com pelo menos um inibidor de maturação, um composto anti-sentido e/ou um nNRTI ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, e um veículo
25 farmacêuticamente aceitável.

De acordo com a presente invenção também é provida uma terapia combinada como um método para melhorar a eficácia no tratamento da AIDS e para eliminar o desenvolvimento de resistência para os agentes terapêuticos individuais.

30 Descrição da invenção

Na presente invenção, dois ou mais NRTIs ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos são combinados juntos para a co-administração com pelo menos um inibidor de maturação, um composto anti-sentido e/ou
35 um nNRTI ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos. Esta terapia combinada é um método para aumentar a eficácia no tratamento da AIDS e para eliminar

o desenvolvimento da resistência para os agentes terapêuticos individuais.

Os NRTIs são, preferivelmente, selecionados a partir de pelo menos dois de Sulfato de Abacavir, Didanosina, emtricitabina, Lamivudina, Stavudina, fumarato de disoprixil Tenofovir, zalcitabina, Amdoxovir, Elvucitabina, GS-7340, INK-20 (formulação de fosfolipídio tioéter de AZT), MIV-310, MIV-210, Racivir, Reverset, Zidovudina, SPD-754, BCH-13520, BCH-10618 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos.

O agente antiviral adicional pode ser selecionado a partir do grupo de inibidores de maturação, compostos anti-sentido ou nNRTIs. Exemplos de antivirais adicionais incluem PA-457, KPC-2, HGTV-43, Delaviridina, Efavirenz, (+)-Calanolida A e B, Capravirina, nevirapina, GW-695634, MIV-150, MV026048, NV-05, R-278474, RS-1588, TMC-120/125, TMC-125, UC-781, YM-215389 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos. Mais preferivelmente, o agente antiviral adicional é nevirapina ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou pró-fármacos dos mesmos.

Será apreciado que as combinações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser combinadas ainda com ingredientes ativos.

Exemplos dos referidos ingredientes ativos adicionais são nucleosídeos acíclicos tais como aciclovir, ganciclovir; interferons tais como alfa-, beta-, e interferon-gama; inibidores de glicloronação tais como as pro-benecidas; inibidores do transporte de nucleosídeos tais como dipiridamol; imunomoduladores tais como interleucina II (IL2) e fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), eritropoietina, ampligen, timomodulina, timopentina, foscarnet, inibidores de glicosilação tais como 2-deoxi-D-glicose, castanospermina, 1-deoxinojirimicina; e inibidores de HIV ligados aos receptores de CD4 tais como CD4 solúvel,

fragmentos de CD4, moléculas híbridas de CD4 e inibidores da protease aspartil de HIV tais como L-735, 524.

O HIV causa uma variedade de condições clínicas incluindo a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e distúrbios neurológicos crônicos. Regimes de tratamento de fármacos únicos requerem, tipicamente, longos períodos de tratamento aumentando a evidência dos efeitos colaterais não desejados. Além disso, as terapias de fármacos únicos são, particularmente, vulneráveis para mutação na jornada do HIV, conduzindo aos variantes de HIV resistentes ao fármaco.

Regimes de fármacos múltiplos melhoram, dramaticamente, o tratamento de pacientes infectados por HIV. Isto ocorre devido a um fármaco cancelar, usualmente, as mutações contra os outros fármacos. As terapias de fármacos múltiplos inibem ainda a replicação dos vírus HIV por um período de tempo suficiente para eliminar o HIV do corpo. O sucesso do padrão de tratamentos com fármacos múltiplos para HIV requer freqüentemente, a submissão estrita com um regime de tratamento complexo que pode requerer a administração de muitos fármacos diferentes por dia, administrado em intervalos de tempo precisos com atenção cuidadosa na dieta. O paciente não submetido tem um problema bem conhecido acompanhando o referido regime de tratamento complexo. O paciente não submetido tem um problema importante no tratamento do HIV devido, àquelas não-complicações que podem conduzir à emergência de cepas de HIV resistentes aos fármacos múltiplos.

Esta terapia combinada de acordo com a invenção, provê um método para aumentar a eficácia no tratamento da AIDS e para eliminar o desenvolvimento de resistência para os agentes terapêuticos individuais.

Em geral, durante a alternância da terapia, uma dosagem eficaz de cada agente é administrada serialmente, enquanto que na terapia combinada, uma dosagem eficaz de dois ou mais agentes são administradas juntas. As dosagens dependerão do mesmo modo de fatores como

absorção, bio-distribuição, taxa de metabolismo e de excreção para cada fármaco bem como outros fatores conhecidos pelos técnicos no assunto. Deve ser observado que os valores da dosagem também variarão com a

5 severidade da condição a ser suavizada. Deve ser ainda entendido que para qualquer indivíduo particular, regimes de dosagens específicas e a determinação deveria ajustar além do tempo de acordo com a necessidade individual e do julgamento profissional da pessoa administrando ou

10 supervisionando a administração da composição. Exemplos de faixas de dosagens adequadas para nevirapina, preferivelmente, 3'-deoxi-3'-fluorotimidina, além de NRTIs e outros antivirais podem ser encontrados na literatura científica. Muitos exemplos de faixas de

15 dosagem apropriadas para outros compostos descritos aqui são também encontrados na literatura pública ou pode ser identificado usando procedimentos conhecidos. Estas faixas de dosagem podem ser modificadas cmo desejado para conseguir um resultado desejado.

20 As composições de acordo com a invenção podem ser administradas quando freqüentemente necessárias para conseguir o efeito terapêutico desejado. Na prática, as composições podem ser administradas, por exemplo, uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia;

25 outros deles podem ser administrados menos do que uma vez por dia, por exemplo uma vez cada dois dias ou uma vez por semana.

Os ingredientes ativos podem ser administrados oralmente na forma de dosagem sólida, tal como cápsula, tabletes e

30 pó, ou na forma de dosagem líquida, tal como elixir, xarope e suspensões. De acordo com a invenção, uma composição farmacêutica pode incluir em combinação com lamivudina, stavudina e nevirapina, ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como uma forma de

35 dosagem oral sólida, preferivelmente, como um tablete.

A forma de dosagem de acordo com a invenção é preferivelmente uma forma de dosagem dissipável. Os

tabletes dissipáveis desintegram rapidamente em água fria (ou seja, água de uma temperatura de cerca de 5°C a cerca de 30°C) para produzir uma suspensão apropriada para ingestão. Os tabletes dissipáveis têm um número de vantagens, em particular, eles são fáceis de administrar em aplicações pediátricas, e eles são fáceis para fabricação e armazenamento. Portanto, a forma de dosagem inclui, preferivelmente, um desintegrante.

As formulações podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A formulação farmacêutica apropriada para administração oral pode convenientemente ser apresentado como unidades discretas tais como cápsula, incluindo cápsulas de gelatina moles, cápsulas ou tabletes cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente(s) ativo(s); como um pó ou grânulos. Os tabletes e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, agentes de enchimento, agentes de lubrificantes, agentes desintegrantes, ou agentes umidificantes. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com os métodos bem conhecidos da técnica.

A terapia combinada pode incluir uma proporção em peso de nevirapina para lamivudina variando de cerca de 6:3 a 4:3, mais preferivelmente, cerca de 5:3, e a proporção em peso de lamivudina para stavudina é, preferivelmente, de cerca de 6:1 a 4:1, mais preferivelmente cerca de 5:1. Nestas configurações, um sal farmaceuticamente aceitável ou ésteres podem ser substituídos por qualquer um ou mais de um dos compostos per se. Em ainda um outro aspecto deste método, a proporção em peso de nevirapina para lamivudina e stavudina podem ser qualquer uma das proporções em peso representada acima.

Exemplificativamente, a invenção é um método para prevenir a infecção por HIV, ou do tratamento da infecção por HIV, ou da prevenção ou tratamento da AIDS, compreendendo a administração a um indivíduo necessitando do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz das

composições descritas acima.

Ainda um exemplo desta invenção, é o uso de nevirapina e dois ou mais agentes anti-retrovirais selecionados a partir de inibidores de transcriptase reversa de
5 nucleosídeos tais como, stavudina, lamivudina, zidovudina ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, na preparação de um medicamento para o tratamento da infecção por HIV e/ou para o tratamento da AIDS o qual compreende uma quantidade eficaz dos agentes anti-
10 retrovirais mencionados ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, juntos ou separadamente. Adicionalmente, a presente invenção inclui um processo para fazer uma composição farmacêutica compreendendo a combinação dos inibidores de transcriptase reversa de
15 nucleosídeos e inibidores de transcriptase reversa dos não-nucleosídeos como mencionado acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Mais exemplificativamente específico, a invenção é uma composição farmacêutica compreendendo nevirapina,
20 stavudina e lamivudina, e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em um veículo farmacêuticamente aceitável.

A lamivudina (também conhecida como 3TC) é um análogo sintético conhecido quimicamente como (2R-cis)-4-amino-1-
25 [2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidinona. A lamivudina também foi relacionada como (-)-1-[(2R, 5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il] cistossina, (hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-[il] cistossina.

Foi descoberto que a lamivudina apresenta vantagens inesperadas quando utilizada em combinação com inibidores conhecidos da replicação de HIV. Em particular,
30 lamivudina mostra um melhor efeito antiviral quando utilizado em combinação com stavudina.

A stavudina é conhecida quimicamente como (3'-deoxitimidin-2-ene(3'-deoxi-2',3'-didehidrotimidina), é o
35 nucleosídeo timidina sintético, agora bem estabelecido como um importante e útil agente quimio-terapêutico para

o tratamento terapêutico dos pacientes infectados com retro-viroses.

O nome químico para a nevirapina é 11-ciclopropil-5,11-diidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2', 3'-e][1,4-diazepin-6-ona. A nevirapina é um HIV-1 específico, não-nucleosídeo, inibidor de transcriptase reversa (NNRTI). A nevirapina é utilizada para tratamento da HIV. Foi relatado que ele inibe a reprodução de HIV no corpo. Nevirapina é utilizada em conjunto com outros agentes retrovirais.

Interessantemente, foi descoberto que a nevirapina quando utilizada em regimes anti-retroviral que inclui inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo do tipo lamivudina e stavudina é muito mais eficaz.

Por meio da composição farmacêutica de acordo com a invenção, os regimes de tratamento para HIV e outras viroses podem ser simplificados com o objetivo de melhorar a submissão do paciente por meio da provisão de uma terapia de dosagem simplificada contendo uma combinação de quantidades farmacêuticamente aceitáveis de lamivudina, stavudina e nevirapina ou derivados farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

A expressão "derivado farmacêuticamente aceitável" como utilizado aqui pretende incluir qualquer sal farmacêuticamente aceitável, enantiômero, solvente, éster ou sal do referido éster, ou qualquer outro composto ou misturas dos quais, na administração ao recipiente, é capaz de prover (diretamente ou indiretamente) o ingrediente ativo pretendido ou qualquer metabólico ativo ou resíduos do mesmo.

Em uma configuração mais preferida, a composição farmacêutica da invenção emprega uma combinação segura e uma quantidade terapêuticamente eficaz de dois ou mais agentes terapêuticamente eficazes a saber, quantidades seguras e terapêuticamente eficazes de nevirapina, ou 11-ciclopropil-5-11-diidro-4-metil-6h-dipirido[3,2-b : 2', 3'-e][1,4]-diazepin-6-ona e seus sais farmacêuticamente

aceitáveis, solventes e derivados dos mesmos, uma quantidade eficaz segura e terapêutica (-) 2', 3'-dioxi, 3'-tiacitidina (Lamivudina) ou seus sais farmaceuticamente aceitável, solventes e derivados do mesmo, uma quantidade segura e terapêuticamente eficaz de stavudina, (3'-deoxitimidin-2'-eno(3'-deoxi-2',3'-dideidrotimidina), ou seus sais farmaceuticamente aceitável, solventes e derivados dos mesmos junto com uma quantidade segura e eficaz de excipientes farmaceuticamente aceitáveis para manter a homogeneidade da composição anterior na compressão do tablete.

A composição farmacêutica da presente invenção permite, convenientemente, a administração de um kit farmacêutico contendo três compostos ativos na forma de dosagem em tablete contendo variações de dosagens específicas para cada composto.

- lamivudina de cerca de 100-300 mg por forma de dosagem unitária.
- stavudina de cerca de 30-100 mg por forma de dosagem unitária.
- nevirapina de cerca de 150-400 mg por forma de dosagem unitária.

De acordo com a presente invenção, a composição farmacêutica é para uso pediátrico e o regime de dosagem está ajustado de acordo. As variações da dosagem para cada composto para uso pediátrico são vantajosas nas seguintes faixas:

- lamivudina de cerca de 10-120 mg de mais preferivelmente cerca de 60 mg por forma de dosagem unitária.
- stavudina de cerca de 1-30 mg, mais preferivelmente cerca de 12 mg por forma de dosagem unitária.
- nevirapina de cerca de 25-170 mg, mais preferivelmente, de 50-170 mg, mais preferivelmente de cerca de 100 mg por forma de dosagem unitária.

Portanto, de acordo com um outro aspecto da invenção é provido uma composição farmacêutica compreendendo,

lamivudina, stavudina, e nevirapina, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres dos mesmos, para separar, administração simultânea ou seqüencial, compreendendo 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina.

Preferivelmente, a composição farmacêutica compreende de 10-100 mg de lamivudina, 1-25 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina.

Preferivelmente, a porcentagem em peso de nevirapina na composição de 0,75 a 2,0 vezes, mais preferivelmente, de 0,75 a 1,5 vez a porcentagem em peso de lamivudina na composição. Preferivelmente, a porcentagem em peso de lamivudina na composição, e de 2 a 6 vezes a porcentagem em peso de stavudina na composição.

A composição farmacêutica é mais preferivelmente uma forma de dosagem unitária única contendo a referida lamivudina, stavudina e nevirapina. A forma de dosagem é desejavelmente uma forma de dosagem oral sólida.

Uma composição particularmente preferida compreende um tablete contendo 12 mg de stavudina, 60 mg de lamivudina e 100 mg nevirapina. Isto está relacionado com o tablete 1 na tabela abaixo.

Uma outra composição particularmente preferida compreende um segundo tablete contendo 6 mg de stavudina, 30 mg de lamivudina e 50 mg de nevirapina. Isto está relacionado com o tablete 2 na tabela abaixo.

Esta composição é particularmente útil para uso pediátrico, ou seja, para tratar humano sob a idade de 16 anos. A dosagem preferida depende do peso do corpo da criança a ser tratada. As dosagens a seguir são mais apropriadas:

Peso do corpo/kg	Stavudina /mg	Lamivudina /mg	Nevirapina /mg	Nº ta-bletes 1	Nº ta-bletes 2
3-5	3	15	25		0,5
6-7	6	30	50		1
8-9	9	45	75		1,5
10-14	12	60	100	1	
15-19	15	75	125		2,5
20-24	18	90	150	1,5	3

25-29	24	120	200		
-------	----	-----	-----	--	--

Compatibilidade foi um outro aspecto que deve ser classificado para estes 3 fármacos. O estudo foi designado de modo a avaliar os parâmetros físico-químicos destes três fármacos. Cada ingrediente ativo foi
 5 homogeneamente misturado com o outro e após um período de quatro semanas exposto a 25°C/60% RH & 40°C/75% RH, esta mistura foi analisada.

Os detalhes estão anexos abaixo:

Ingrediente	Aparência		Impureza	
	Inicial	No fim do estudo	Inicial	No fim do estudo
Lamivudina + nevirapina	branco	Branco	0,54%	0,58%
Lamivudina + stavudina	branco	Marrom	0,87%	1,25%
Stavudina + nevirapina	Branco	Marrom	0,95%	1,97%
Lamivudina + nevirapina + stavudina	Branco	Marrom	1,28%	12,35%

Lamivudina foi compatível com nevirapina mas não com
 10 stavudina. Similarmente, stavudina foi incompatível com nevirapina.

A incompatibilidade com lamivudina & nevirapina pode ser evitada por meio da separação de stavudina a partir de outros dois fármacos de um dos caminhos a seguir:

15 (i) revestimento de stavudina ou grânulos de stavudina por meio de filme apropriado formando polímeros & adicionando os grânulos em um estágio lubrificante.

(ii) por meio do emprego do desenho de bicamadas/tricamadas para os tabletes.

20 O tablete de acordo com a presente invenção pode ser preparado por meio do uso de métodos padrões de fabricação de tabletes, ou seja, umidade granulação ou compressão direta. As técnicas de revestimento para os grânulos de stavudina empregam métodos e equipamentos que
 25 são documentados extensivamente na literatura.

A formulação pode compreender ainda ligantes, diluentes, desintegrantes, glidantes, lubrificantes e corantes

artificiais. Os ligantes são usualmente utilizados na faixa de 0,5 a 25%, desintegrantes na faixa de 0,5 - 25% de lubrificantes na faixa de 0,25% - 10%.

Um tablete pode também conter alguns enchimentos farmacêuticamente aceitáveis como excipientes. Exemplos de enchimentos/diluentes apropriados são amido e derivados, lactose, manitol, sacarose, glicose, sorbitol, fosfato de cálcio, maltodextrinas, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, celulose microcristalina, etc..

Os tabletes de acordo com a presente invenção também podem conter outros excipientes do tipo ligantes (celulose microcristalina, amidos, polivinilpirrolidona e do gênero), desintegrantes (celulose microcristalina, glicolato de sódio de amido, amido, croscarmelos e de sódio, hidroxipropil celulose, etc.), lubrificantes (talco, estearato de magnésio, sílica coloidal e do gênero), agentes de condimento ou clorantes.

(i). Opção I

Stavudina API como um pó ou na forma de grânulos pode ser revestida usando um filme apropriado formando polímeros tais como HPMC, HPMCP, Na-CMC, HPC, PVA, PVP, acrilatos tais como Eugragit para E-100, L-100, L10055, succinato de acetila HPMC, goma Xantan, etc..

A stavudina revestida pode ser misturada com grânulos de lamivudina & nevirapina junto com lubrificantes & comprimida usando ferramentas apropriadas.

(ii). Opção II

a) para fabricar tabletes bicamadas ou tricamadas onde a stavudina é incorporada como uma das camadas & lamivudina & nevirapina na segunda camada ou como um tablete tricamada onde a camada de stavudina & lamivudina & a camada de nevirapina é separada totalmente por uma camada inerte.

b) tablete em um tablete é outra opção disponível onde a camada de stavudina constitui o tablete interno que pode ser revestido ou não-revestido com um filme.

Portanto, em uma configuração preferida, uma barreira é

provida entre a referida stavudina e a referida nevirapina e lamivudina.

Em uma configuração preferida, a referida stavudina é provida na forma de partículas revestidas com um material
5 para prevenir o contato entre a referida stavudina e as referidas nevirapina e lamivudina.

Em uma outra configuração preferida à composição farmacêutica compreende duas camadas, onde a primeira camada contém a referida nevirapina e lamivudina em
10 combinação comum veículo farmacêuticamente aceitável, e a segunda camada contendo a citada stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra configuração, a composição farmacêutica compreende três camadas, onde a primeira camada contém a
15 referida nevirapina e a lamivudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, a segunda camada contém a citada stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, e a terceira camada é uma camada inerte contendo pelo menos um excipiente
20 farmacêuticamente aceitável, de modo que a terceira camada está disposta entre a primeira e a segunda camada. Ainda em uma outra configuração, a composição farmacêutica compreende um núcleo e uma camada externa ao redor do núcleo, de modo que o núcleo contenha a citada
25 nevirapina e a lamivudina em combinação com um veículo farmacêutico aceitável, e a camada externa contém a citada stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra configuração preferida, a composição
30 farmacêutica compreende um núcleo e uma camada externa ao redor do núcleo, sendo que o núcleo contém a citada stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e a camada externa contém a citada nevirapina e lamivudina em combinação com um veículo farmacêuticamente
35 aceitável.

De acordo com um outro aspecto da invenção é provido o uso de lamivudina, nevirapina e de stavudina na

fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral em um humano, sendo que o citado medicamento contém de 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina em intervalos
5 terapêuticamente aceitável.

A infecção viral pode ser uma infecção retroviral, tal como infecção HIV.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método de tratar uma infecção viral em um humano,
10 compreendendo a administração a um humano necessitando de uma quantidade de um medicamento contendo de 10-120 mg de lamivudina, 1-0 mg stavudina e 25-170 mg de nevirapina em intervalos terapêuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para fazer uma composição farmacêutica
15 compreendendo a combinação de 1-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em um aspecto, a invenção provê um caminho para prover
20 uma única, estável, forma de dosagem oral compreendendo stavudina, lamivudina e nevirapina.

De acordo com um outro aspecto da invenção é provida uma composição farmacêutica na forma de uma forma de dosagem oral compreendendo stavudina, lamivudina e nevirapina,
25 sendo que a lamivudina e a nevirapina são providos em uma camada da forma de dosagem oral, e a stavudina é provida em uma camada separada. A forma de dosagem pode ser provida em uma forma bicamada ou tri-camada acima, e pode ser feita por meio dos métodos descritos acima.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica na forma de uma forma de dosagem oral compreendendo stavudina, lamivudina e nevirapina,
30 sendo que a stavudina é provida na forma de partículas revestidas com um material para prevenir o contato entre a citada stavudina e as referidas nevirapina e
35 lamivudina.

Os exemplos a seguir são para o propósito de ilustração

da invenção apenas e não pretendem de forma alguma limitar o escopo de proteção da presente invenção.

EXEMPLOS 1:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/TABLETE)
Stavudina	12,00
HPMC	3,00
Talco	1,00
Água purificada	q.s.
Nevirapina	100,00
Lamivudina	60
Celulose microcristalina (Avicel PH 101)	237,50
Glicolato de sódio de amido	25,00
Amido	10,00
Glicolato de sódio de amido	10,00
Estearato de magnésio	7,50

EXEMPLO 2:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/TABLETE)
Stavudina	12,00
HPMC	2,00
Talco	1,00
Propileno glicol	0,2
Água purificada	q.s.
Nevirapina	100,00
Lamivudina	60
Celulose microcristalina (Avicel PH 101)	237,50
Glicolato de sódio de amido	25,00
Amido	10,00
Glicolato de sódio de amido	10,00
Estearato de magnésio	7,50

5

EXEMPLO 3:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/TABLETE)
Stavudina	12,0
Eudragit L100	7,0
Ftalato de dibutila	0,7
Alcool de isopropila	q.s.
Água purificada	q.s.
Nevirapina	100,00
Lamivudina	60
Celulose microcristalina (Avicel PH 101)	237,50
Glicolato de sódio de amido	25,00
Amido	10,00
Glicolato de sódio de amido	10,00
Estearato de magnésio	7,50

EXEMPLOS

1. Tricamadas:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/tablete)
PARTE I	
Lamivudina	60,00
Nevirapina	100,00
Celulose microcristalina	73,00
Amido	6,00
Glicolato de sódio de amido	8,00
Talco	1,00
Estearato de magnésio	2,00
Água purificada	q.s
	250,00
PARTE II	
Celulose microcristalina	69,95
Amido	4,00
Glicolato de sódio de amido	4,00
Corante	0,05
Água purificada	q.s.
Talco	1,00
Estearato de magnésio	1,00
	80,00
PARTE III	
Stavudina	12,00
Manitol	81,00
Celulose hidroxipropila	4,00
Aerosil	0,6
Talco	1,2
Estearato de magnésio	1,2
	100,00
TOTAL	430,0 mg

2. Bicamadas:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/tablete)
PARTE I	
Lamivudina	60,00
Nevirapina	100,00
Celulose microcristalina	94,95
Amido	8,00
Glicolato de sódio de amido	10,00
Corante	0,06
Talco	3,00
Estearato de magnésio	4,00

Água purificada	q.s
PARTE II	
Stavudina	12,00
Manitol	81,00
Celulose de hidroxipropil	4,00
Dióxido de silicone coloidal	0,60
Talco	1,20
Estearato de magnésio	1,20
TOTAL	380,00

b) Tablete em tablete:

INGREDIENTES	QUANTIDADE (mg/tablete)
Tablete I	
Stavudina	12,00
Manitol	63,950
Celulose de hidroxipropila	5,00
Aerosil	0,50
Talco	1,0
Estearato de magnésio	2,50
Corante	0,05
Tablete II	
Lamivudina	60,00
Nevirapina	100,00
Celulose microcristalina	167,00
Amido	6,00
Glicolato de sódio de amido	8,00
Água purificada	q.s.
Estearato de magnésio	3,00
TOTAL	345,00

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma unidade de dosagem única contendo lamivudina, stavudina e nevirapina, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou ésteres dos mesmos, compreendendo de 10-120 mg de lamivudina, de 1-30 mg de stavudina e de 25-170 mg de nevirapina, sendo a citada stavudina separada da referida nevirapina e lamivudina dentro da composição.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender de 10-100 mg de lamivudina, 1-25 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina.
3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de compreender 60 mg de lamivudina, 12 mg de stavudina e 100 mg de nevirapina.
4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de compreender 30 mg de lamivudina, 6 mg de stavudina e 50 mg de nevirapina.
5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de a porcentagem em peso de nevirapina na composição ser de 0,75 vezes para 2,0 vezes a porcentagem em peso de lamivudina na composição.
6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de a porcentagem em peso de lamivudina na composição ser de 2 vezes a 6 vezes a porcentagem em peso de stavudina na composição.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de a referida forma de dosagem ser uma forma de dosagem oral.
8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de a referida forma de dosagem ser uma forma de dosagem sólida.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizada pelo fato de uma barreira ser provida entre a referida stavudina e as referidas nevirapina e lamivudina.

5 10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7, 8 ou 9, caracterizada pelo fato de a referida stavudina ser provida na forma de partículas revestidas com um material para prevenir o contato entre a referida stavudina e as referidas nevirapina e
10 lamivudina.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 9, caracterizada pelo fato de compreender duas camadas, onde a primeira camada contém a referida nevirapina e lamivudina em combinação com um
15 veículo farmacêuticamente aceitável, e a segunda camada contém a referida stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 9, caracterizada pelo fato de
20 compreender três camadas, onde a primeira camada contém a referida nevirapina e lamivudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, a segunda camada contém a referida stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, e a terceira camada é uma
25 camada inerte contendo pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo que a terceira camada está disposta entre a primeira e a segunda camada.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 9, caracterizada pelo fato de
30 compreender um núcleo e uma camada externa ao redor do núcleo, onde o núcleo contém a referida nevirapina e a lamivudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, e a camada externa contém a referida stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

35 14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 9, caracterizada pelo fato de compreender um núcleo e uma camada externa ao redor do

núcleo, onde o núcleo contém a referida stavudina em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, e uma camada externa contendo as referidas nevirapina e a lamivudina em combinação com um veículo farmacêuticamente
5 aceitável.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 14, caracterizada pelo fato de a referida forma de dosagem ser uma forma de dosagem dissipável.

10 16. Uso de lamivudina, nevirapina e stavudina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma infecção viral em um humano, onde o referido medicamento contém de 10-120 mg de lamivudina, de 1-30 mg de stavudina e de 25-170 mg de
15 nevirapina, e sendo que a citada stavudina está separada da nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de ser para tratar um humano de 16 anos de idade.

20 18. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 3 até 6 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade de
25 dosagem única contendo de 2 a 4 mg de stavudina, de 10 a 20 mg de lamivudina e de 20 a 30 mg de nevirapina, preferivelmente 3 mg de stavudina, 15 mg de lamivudina e 25 mg de nevirapina, e sendo que a citada stavudina está separada da citada nevirapina e da lamivudina dentro do
30 medicamento.

19. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 6 até 8 kg,
35 onde o medicamento está na forma de uma unidade de dosagem única, contendo de 5 a 7 mg de stavudina, de 20 a 40 mg de lamivudina e de 40 a 60 mg de nevirapina,

preferivelmente 6 mg de stavudina, 30 mg de lamivudina e 50 mg de nevirapina, e sendo que a referida stavudina é separada da citada nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

5 20. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 8 até 10 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade de
10 dosagem única contendo de 8 a 10 mg de stavudina, de 35 a 55 mg de lamivudina e de 65 a 85 mg de nevirapina, preferivelmente 9 mg de stavudina, 45 mg de lamivudina e 75 mg de nevirapina, e sendo que a citada stavudina é separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro do
15 medicamento.

21. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 10 até 15 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade dosagem
20 única contendo de 11 a 13 mg de stavudina, de 50 a 70 mg de lamivudina e de 90 a 110 mg de nevirapina, preferivelmente 12 mg de stavudina, 60 mg de lamivudina e 100 mg de nevirapina, e onde a citada stavudina está
25 separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

22. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 15 até 20 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade de
30 dosagem única contendo de 14 a 16 mg de stavudina, de 65 a 85 mg de lamivudina e de 115 a 135 mg de nevirapina, preferivelmente, 15 mg de stavudina, 75 mg de lamivudina
35 e 125 mg de nevirapina, e sendo que a citada stavudina está separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

23. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 20 até 24 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade de dosagem única contendo de 17 a 19 mg de stavudina, de 80 a 100 mg de lamivudina e de 140 a 160 mg de nevirapina, preferivelmente, 18 mg de stavudina, 90 mg de lamivudina e 150 mg de nevirapina, e sendo que a citada stavudina está separada a partir da referida nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

24. Uso de stavudina, lamivudina e nevirapina, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar uma criança sofrendo de uma infecção viral e tendo um peso na faixa de 25-29 kg, onde o medicamento está na forma de uma unidade de dosagem única contendo de 23 a 25 mg de stavudina, de 110 a 130 mg de lamivudina e de 190 a 210 mg de nevirapina, preferivelmente 24 mg de stavudina, 120 mg de lamivudina e 200 mg de nevirapina, e sendo que a referida stavudina está separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 24, caracterizado pelo fato de a infecção viral ser uma infecção retroviral.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 25, caracterizado pelo fato de a infecção viral ser uma infecção HIV.

27. Método para tratar uma infecção viral em um humano, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao humano necessitando deste tratamento, de uma quantidade de um medicamento na forma de uma unidade de dosagem única contendo 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg stavudina e 50-70 mg de nevirapina em intervalos terapeuticamente aceitáveis, sendo que a referida stavudina está separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro do medicamento.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de a infecção viral ser uma infecção retroviral.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 27 ou 29, caracterizado pelo fato de a infecção viral ser uma infecção HIV.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 27, 28 ou 29, caracterizado pelo fato de o humano ter menos que 16 anos de idade.

10 31. Método para preparar uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender: combinar de 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 25-170 mg de nevirapina dentro de uma forma de dosagem única, com um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo que a referida 15 stavudina, sendo que a referida stavudina está separada da referida nevirapina e da lamivudina dentro da composição.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de prover uma barreira 20 farmacêuticamente aceitável entre a referida stavudina e as referidas nevirapina e lamivudina.

33. Método para preparar uma forma de dosagem farmacêutica bicamadas, caracterizado pelo fato de compreender: combinar de 10-120 mg de lamivudina e 25-170 25 mg de nevirapina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma primeira camada; e combinar de 1-30 mg de stavudina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma segunda camada, e combinar a referida primeira e a segunda camada para formar a 30 referida forma de dosagem.

34. Método para fazer uma forma de dosagem farmacêutica tri-camadas, caracterizado pelo fato de compreender: combinar de 10-120 mg de lamivudina e 25-170 mg de nevirapina com um veículo farmacêuticamente aceitável 35 para formar uma primeira camada; combinar de 1-30 mg de stavudina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma segunda camada, formando uma terceira camada

compreendendo pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável e, combinar, a referida primeira, segunda e terceira camadas, para formar a referida forma de dosagem, na qual a referida terceira camada está disposta
5 entre a primeira e a segunda camadas.

35. Método para preparar uma composição farmacêutica de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de compreender: combinar de 10-120 mg de lamivudina e 25-170 mg de nevirapina com um veículo farmacêuticamente aceitável
10 para formar um núcleo; e combinar de 1-30 mg de stavudina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma primeira camada no referido núcleo.

36. Método para preparar uma composição farmacêutica de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de compreender:
15 combinar de 1-30 mg de stavudina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar um núcleo; e combinar de 10-120 mg de lamivudina e 25-170 mg de nevirapina com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma primeira camada no referido núcleo.

20 37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 35 ou 36, caracterizado pelo fato de a camada da barreira farmacêuticamente aceitável ser provida entre o núcleo e a referida primeira camada.

38. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de
25 ser na forma de uma dosagem oral unitária, compreendendo stavudina, lamivudina e nevirapina, onde a lamivudina e a nevirapina são providas em uma camada da forma de dosagem oral, e a stavudina é provida em uma camada separada.

39. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de
30 ser na forma de uma dosagem oral unitária, compreendendo stavudina, lamivudina e nevirapina, onde a stavudina é provida na forma de partículas revestidas com um material para prevenir o contato entre a referida stavudina e as referidas nevirapina e lamivudina.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE LAMIVUDINA, NEVIRAPINA E STAVUDINA, USO DE STAVUDINA, LAMIVUDINA E NEVIRAPINA, MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO VIRAL EM UM HUMANO, 5 MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA BICAMADAS E MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA FARMACÊUTICA TRI-CAMADAS".

Uma composição farmacêutica compreendendo de 10-120 mg de 10 lamivudina, 1-30 mg de stavudina e 50-170 mg de nevirapina para tratamento pediátrico de infecções virais. Uma composição particularmente preferida compreende um tablete contendo 12 mg de stavudina, 60 mg de lamivudina e 100 mg de nevirapina. Uma outra 15 composição, particularmente preferida, compreende um segundo tablete contendo 6 mg de stavudina, 30 mg de lamivudina e 500 mg de nevirapina. Estas composições são apropriadas para o tratamento de crianças tendo um peso corpóreo de 5 a 30 kg.