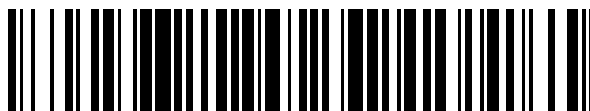


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 303**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 38/31** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 47/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05077559 .2**

96 Fecha de presentación: **10.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1787658**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Formulaciones de inhibidores de la liberación prolongada de la hormona del crecimiento análogos de la somatostatina**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2012**

73 Titular/es:  
**CHEMI S.p.A.**  
**Via dei Laboratori, 54**  
**20092 Cinisello Balsamo (Milano), IT**

72 Inventor/es:  
**Mascagni, Paolo**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 383 303 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

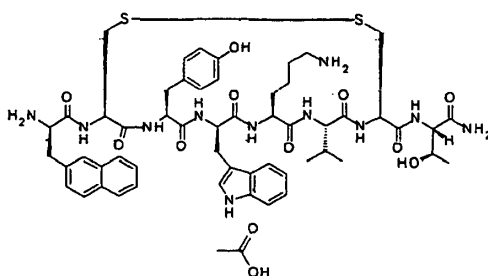
**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones de liberación prolongada de inhibidores de la hormona del crecimiento análogos de la somastatina.

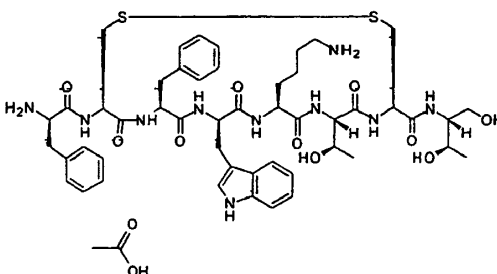
5 La presente invención se refiere a soluciones en lípidos de inhibidores de la liberación de la hormona del crecimiento análogos de la somatostatina físicamente estables, transparentes, biológicamente compatibles y fáciles de preparar.

10 En el contexto de la presente invención, la expresión " análogo de la somatostatina inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento" hace referencia a cualquier oligopéptido biológicamente activo que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria de mamífero. Estos oligopéptidos biológicamente activos son bien conocidos en la técnica, junto con el mecanismo de acción de los mismos, que da a conocer, por ejemplo, Weckbecker *et al. Nature Reviews*, vol. 2, páginas 999-1016, diciembre de 2003 y Murray *et al. The Journal of Clinical Investigation*, vol. 114, n° 3, páginas 349-356, agosto de 2004. Aparte de la propia somatostatina, estos oligopéptidos biológicamente activos comprenden de manera no limitativa la octreotida, lanreotida, vapreotida, pasireotida, PTR-3173, BIM-23268, junto con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente el acetato. Para mayor abundamiento, las fórmulas de algunos de estos compuestos se describen en la presente memoria a continuación.

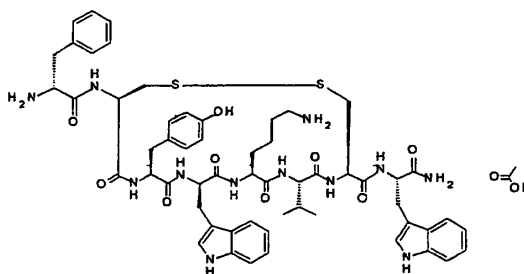
20 Acetato de lanreotida



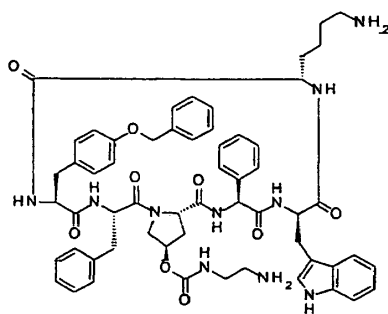
Acetato de octreotida



Acetato de vapreotida

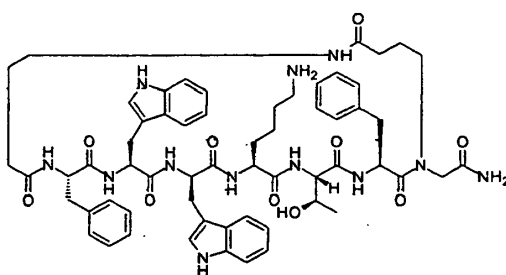


SOM-230 - Pasireotida

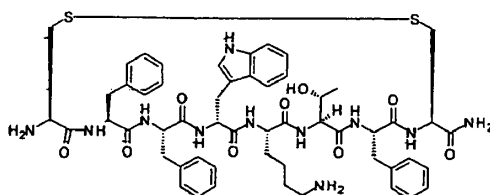


PTR-3173

5



BIM-23268



10

La presente invención se refiere además a la utilización de dichas soluciones como composición farmacéutica para la administración parenteral de estos oligopéptidos específicos biológicamente activos, con el fin de obtener una liberación prolongada de dicho principio activo tras la administración subcutánea y/o la administración intramuscular. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación específica biológicamente activa, obtenida mediante la adición del oligopéptido a una mezcla compuesta de una o más alcoholes  $C_1-C_8$ , en particular etanol, un fosfolípido, en particular, lecitina, y uno o más ésteres de ácidos grasos, en particular, miristato de isopropilo.

15

#### Antecedentes de la invención

20

Los medicamentos parenterales, especialmente péptidos o proteínas, que tienen una corta vida media *in vivo*, requieren la formulación de liberación prolongada a fin de evitar la utilización de repetidas inyecciones diarias o la administración continua de infusión. La microencapsulación en polímeros biodegradables se ha descrito como un medio adecuado para el control de liberación del fármaco en un número de documentos de patente [véase, entre otros, el documento US 6113943 y las referencias citadas en la presente memoria]. Las principales desventajas de las formulaciones de polímeros son: i) un proceso de fabricación bastante complejo, ii) la utilización de disolventes orgánicos, clorados, iii) la inyección de una suspensión sólida, y iv) la preparación de la suspensión oral.

25

También se han propuesto formulaciones de tipo microemulsión como sistema de administración de fármacos y preparación de liberación prolongada. Aunque las microemulsiones se han utilizado principalmente para la administración oral (como en el documento WO 94/08610), también se ha descrito su utilización para la preparación de formulaciones inyectables, de liberación prolongada, de fármacos hidrófilos [documento WO 01/89479, M.R. Gasco *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **62**, 119 (1990); G.C. Ritthidej *et al.* "Controlled Release Society 29<sup>th</sup> annual meeting" cartel n° 696 (2002)]. Las microemulsiones descritas en la referencia anteriormente citada se dice que permiten una liberación prolongada del principio activo que dura 3 ó 4 semanas.

30

35

Se cita y utiliza la lecitina en varios tipos de soluciones o sistemas inyectables (*Int. J. Pharm.*, 116 (2), 253-261, 1995 entre otros, documento WO 99/29301, *Int. J. Pharm.*, 143, 67-73, 1996 Trotta *et al.*); también se citan etanol y

miristato de isopropilo como excipientes utilizados para algunas microemulsiones; estos sistemas contienen un determinado porcentaje de agua.

Las formulaciones para la liberación prolongada de los inhibidores de la liberación de la hormona del crecimiento análogos de la somatostatina se describen por ejemplo en los documentos US 5538739, WO 95/06077, WO 93/20126, WO 2002/009739, WO2001/037784, WO 97/47317, WO 95/00126, EP 816413, US 5753618, US 5656721, GB 2193891, US5393738, AU 574081, US 4451452, WO 2004/045633, WO 2004/052340, WO 2003/089008, US 4801739 y US 5863549.

## 10 Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar soluciones en lípidos de inhibidores de la liberación de la hormona del crecimiento análogos de la somatostatina físicamente estables, transparentes, biológicamente compatibles y fáciles de preparar.

Se ha descubierto sorprendentemente que, aunque estos oligopéptidos no son solubles en miristato de isopropilo, etanol, lecitina o en mezclas binarias de los mismos, son solubles sin embargo en una mezcla que contiene un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un fosfolípido y un éster de ácido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lo que conduce a una solución clara, físicamente estable y transparente.

El objetivo de la presente invención está representado por consiguiente por una formulación farmacéutica en forma de una solución de lípidos constituida esencialmente por al menos un inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento análogo de la somatostatina, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un fosfolípido y un éster de ácido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Según una forma de realización preferida de la invención, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente etanol; el fosfolípido es la lecitina, preferentemente lecitina de soja; y el éster de ácido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona de entre miristato de isopropilo, oleato de etilo, miristato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, oleato de etilo, miglicol, aceite de sésamo y ácido oleico, aceite de sésamo y monoestearato de glicerilo, palmitato de isopropilo, miristato de terc-butilo; según la mejor forma de realización de la invención es un miristato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente miristato de isopropilo. Dicha formulación preferida es una solución biológicamente activa y biológicamente compatible, que es clara, tiene una viscosidad muy baja y una densidad comprendida entre 0,80 y 1,10 gr/cm<sup>3</sup>.

El inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina está normalmente presente en cantidades comprendidas entre 0,1 y 10% p/p, más en particular entre 1 y 4% p/p, preferentemente entre 1 y 3% p/p.

El éster de ácido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular, miristato de isopropilo, está presente en cantidades comprendidas entre 10 y 80% p/p, más en particular entre 20 y 70% p/p, preferentemente entre 40 y 65% p/p.

El alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en particular etanol, está presente en cantidades comprendidas entre 1 a 20% p/p, más en particular entre 5 y 10% p/p, preferentemente aproximadamente 7% p/p.

El fosfolípido, más concretamente lecitina de soja, está presente en cantidades comprendidas entre 5 y 50% p/p, más en particular entre 10 y 40% p/p, preferentemente entre 20 y 30% p/p.

El inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina, el éster de ácido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y el fosfolípido están normalmente presentes en cantidades que suman hasta el 100% (es decir, la composición consta de estos cuatro componentes).

El procedimiento para la preparación de dicha formulación es el siguiente:

La preparación se realiza generalmente en peso; el procedimiento puede realizarse por simple mezcla de los componentes a temperatura ambiente (es decir, a 10-40°C, preferentemente a 15-30°C) sin calentamiento adicional requerido y sin utilizar disolventes adicionales; puede realizarse pesando el principio activo específico utilizado en la presente invención junto con todos los demás ingredientes de dicha formulación. La mezcla puede agitarse a continuación magnética o mecánicamente; el proceso puede durar de 30 minutos a 24 horas, dependiendo del tamaño del lote.

La formulación descrita se puede preparar comprendida entre miligramos y kilos, desde escala de laboratorio a la de producción.

Otro objetivo de la presente invención se refiere a la posibilidad de preparar la solución justo antes de la inyección; se descubrió que el péptido biológicamente activo específico puede liofilizarse sin añadir ningún agente de esponjamiento en el envasado primario final. El polvo liofilizado resulta a continuación una solución transparente, clara añadiendo al polvo liofilizado la cantidad exacta o el volumen de la mezcla de principios inactivos mencionada

anteriormente, almacenada en un vial diferente o en una jeringa precargada o en otro recipiente adecuado. La solución se formó inmediatamente o en unos pocos minutos.

Otro objetivo de la presente invención es dicha formulación para su utilización en un tratamiento terapéutico que comprende la liberación prolongada (en inyección subcutánea o intramuscular a un mamífero de una dosis del principio activo de 10 a 20 mg/kg del propio mamífero) del oligopéptido activo, que dura por lo menos 20 días, preferentemente 35 días, más preferentemente 40. Más en particular, y como se deduce de los ejemplos, esta solución es capaz de controlar el suministro del principio activo en la sangre de un ratón durante al menos 49 días; más en particular, características del plasma de los principios activos controlados en ratas indican la presencia de niveles farmacológicamente activos de oligopéptido durante al menos 49 días; por lo tanto, la solución según la presente invención, ya sea lista para utilizar o redisuelta antes de la inyección, se puede administrar una vez al mes, a fin de controlar de forma segura el liberación del oligopéptido activo durante 30 días.

Según una de las formas de realización preferidas, una formulación de una sola dosis según la invención contendría normalmente de 10 a 60 mg del inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina, preferentemente de 20 a 40 mg.

**Ejemplo 1: Composición de la solución de lípido**

La tabla siguiente (Tabla 1) describe un ejemplo de la solución de lípido, principal objeto de la presente invención.

Tabla 1

| Composición             | Porcentaje, p/p |
|-------------------------|-----------------|
| Acetato de octreotida   | 3,37            |
| Lecitina de soja        | 27,00           |
| Miristato de isopropilo | 62,63           |
| Étanol                  | 7,00            |

La solución biológicamente activa y compatible es transparente, clara, con una viscosidad muy baja y una densidad de 0,89 gr/cm<sup>3</sup>.

Se trataron dos grupos de animales con una sola administración cada uno sc. e im., de ~~100~~ de la formulación (3,37 mg de oligopéptido igual a 15 mg/kg). Se recogieron muestras de sangre de 5 animales por punto de tiempo en diferentes puntos de tiempo hasta 49 días después del tratamiento. Se determinaron las concentraciones en el plasma de análogo de la somatostatina por un método LC/MS-MS.

Las concentraciones medias en el plasma y las desviaciones estándar para cada punto de tiempo se muestran en la tabla siguiente (Tabla 2) y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 2

|   | Tiempo |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | 1 h    | 6 h   | 24 h  | 7 gg  | 14 gg | 21 gg | 28 gg | 35 gg | 42 gg | 49 gg |
| <b>Formulación 30mg/ml intramuscular (TF04/275) 15mg/kg</b> |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| D.E.  | 33,10  | 11,33 | 8,55  | 12,02 | 2,97  | 2,06  | 1,17  | 1,04  | 0,42  | 0,63  |
| media   | 35,95  | 5,38  | 4,06  | 8,30  | 1,63  | 1,32  | 0,92  | 0,45  | 0,20  | 1,10  |
| <b>Formulación 30mg/ml subcutánea (TF04/251) 15mg/kg</b>    |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| D.E.  | 25,85  | 13,93 | 13,85 | 4,01  | 3,03  | 1,50  | 1,56  | 0,70  | 0,94  | 0,10  |
| media   | 9,17   | 10,25 | 14,48 | 1,95  | 1,11  | 0,74  | 0,80  | 0,33  | 0,67  | 0,15  |

La presencia de concentraciones detectables del oligopéptido de hasta 49 días tanto después de la inyección sc. como im.

Las características farmacodinámicas de la formulación se han evaluado también en ratas. La eficacia de la preparación se ha evaluado como efecto inhibitor de la producción de hormona del crecimiento (GH) provocada por barbitúricos durante un período de 4 semanas.

En el presente estudio los animales (machos, de 200 gr Sprague-Dawley) se dividieron en dos grupos. El primer

grupo se trató con placebo (30 µl sc.), mientras que el segundo con 4,5 mg/kg de principio activo (30 µl sc.). Los días 1°, 3°, 7°, 14° y 21° los animales se trataron con barbitúrico (60 mg/kg ip.) y 30 minutos más tarde extrajo sangre. La GH en el suero se cuantificó mediante un kit comercial específico para ratas. El día 28° los animales se sometieron a una segunda administración de la formulación o de placebo y se evaluó la producción de GH provocada por el barbitúrico los días 29°, 31° y 35°.

La eficacia del tratamiento se expresa en porcentaje de inhibición de la producción de GH con respecto al grupo de referencia y los resultados obtenidos se resumen en la Figura 3. Los resultados obtenidos indican que la formulación inhibe potentemente la producción de GH en aproximadamente 70 por ciento sólo después de 24 horas tras el tratamiento y, a continuación, manteniendo su eficacia durante todo el período del estudio.

**Ejemplo 2: Composición de la solución de lípido**

En la tabla siguiente (Tabla 3) se describe un ejemplo adicional de la solución del lípido, principal objeto de la presente invención.

Tabla 3

| Composición             | Porcentaje, p/p |
|-------------------------|-----------------|
| Acetato de octreotida   | 2,00            |
| Lecitina de soja        | 27,00           |
| Miristato de isopropilo | 64,00           |
| Etanol                  | 7,00            |

**Ejemplo 3: Composición de la solución de lípido**

La tabla siguiente (Tabla 4) describe otro ejemplo de la solución de lípido, principal objeto de la presente invención.

Tabla 4

| Composición             | Porcentaje, p/p |
|-------------------------|-----------------|
| Acetato de octreotida   | 5,00            |
| Lecitina de soja        | 27,00           |
| Miristato de isopropilo | 61,00           |
| Etanol                  | 7,00            |

**Ejemplo 4: Procedimiento de fabricación de la solución a escala de laboratorio**

Se pesan lecitina de soja, etanol y miristato de isopropilo en un vaso de precipitados de vidrio adecuado; se añade a continuación a la mezcla en agitación la cantidad prescrita de acetato de octreotida; se barbotea rápidamente nitrógeno filtrado, a continuación se cierra el recipiente y se deja en agitación magnética a temperatura ambiente durante 12 a 14 horas, o en todo caso hasta que la solución esté completamente clara.

La solución se deja a continuación en reposo durante 2 horas sin agitación.

Se filtra la solución utilizando una jeringa de vidrio equipada con filtro de vidrio desechable preesterilizado con fluoruro de polivinilideno (tamaño de poro 0,22 µm). La filtración se realiza en flujo laminar para evitar la contaminación microbiana. Se inspecciona en la solución la transparencia y la ausencia de partículas antes y después de la filtración, como "en el control del proceso".

**Ejemplo 5: Redisolución del oligopéptido liofilizado**

El péptido se almacena en forma de polvo liofilizado en un vial; cantidad de polvo puede estar comprendida entre 10 y 30 mg/vial.

La solución que consta de lecitina de soja, etanol, miristato de isopropilo se almacena en viales o en una jeringa precargada, en un volumen comprendido entre 0,5 y 5 ml, más preferentemente 1,2 ml.

La solución inactiva se transfiere a continuación al vial que contiene el polvo liofilizado de péptido; a continuación el vial se agita suavemente, a mano. Se forma una solución clara, transparente y biológicamente activa.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica en forma de una soluci3n de l3pido constituida esencialmente por al menos un inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un fosfol3pido y un 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 10 2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina est3 presente en cantidades de 0,1 a 10% en peso, el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> est3 presente en cantidades de 10 a 80% en peso, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> est3 presente en cantidades de 1 a 20% en peso y el fosfol3pido est3 presente en cantidades de 5 a 50% en peso.
- 15 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina est3 presente en cantidades de 1 a 4% en peso, preferentemente de 1 a 3%.
- 20 4. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> est3 presente en cantidades de 20 a 70% en peso, preferentemente de 40 a 65%.
5. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> est3 presente en cantidades de 5 a 10% en peso, preferentemente aproximadamente 7%.
- 25 6. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fosfol3pido est3 presente en cantidades de 10 a 40% en peso, preferentemente de 20 a 30%.
- 30 7. Formulaci3n farmac3utica seg3n las reivindicaciones 2 a 6, en la que el inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina, el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y el fosfol3pido suman hasta 100%.
- 35 8. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina se selecciona de entre somatostatina, octreotida, lanreotida, vaprotida, pasireotida, PTR-3173, BIM-23268 y sus sales farmac3uticamente aceptables, preferentemente el acetato .
- 40 9. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
10. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es etanol.
- 45 11. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fosfol3pido es la lecitina, preferentemente la lecitina de soja.
12. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fosfol3pido se obtiene mediante un proceso qu3mico sint3tico o semisint3tico y los 3cidos grasos en las posiciones 1 y 2 de glicerol son saturados o insaturados.
- 50 13. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona de entre miristato de isopropilo, miristato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, oleato de etilo, miglicol, aceite de s3samo y 3cido oleico, aceite de s3samo y monoestearato de glicerilo, palmitato de isopropilo, miristato de ter-butilo.
- 55 14. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es un miristato de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 60 15. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el miristato de isopropilo.
16. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque es una soluci3n transparente.
- 65 17. Kit para la preparaci3n extempor3nea de una formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un primer recipiente que contiene un inhibidor de la liberaci3n de la hormona del crecimiento an3logo de la somatostatina y un segundo recipiente que contiene una soluci3n de l3pido constituida esencialmente por alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, el fosfol3pido y el 3ster de 3cido graso de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

18. Kit según la reivindicación 17, que contiene de 10 a 60 mg del inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina, preferentemente de 20 a 40 mg.
- 5 19. Kit según la reivindicación 17 ó 18 en el que el inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina se encuentra en forma liofilizada.
- 10 20. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su utilización en un tratamiento terapéutico que comprende la liberación prolongada de un inhibidor de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina por una administración única subcutánea o intramuscular de dicha composición una vez cada por lo menos 20 días, preferentemente cada 35 días.
- 15 21. Formulación farmacéutica según la reivindicación 20, en el que la administración única subcutánea o intramuscular de dicha composición se realiza una vez cada por lo menos 40 días, preferentemente cada 49.
- 20 22. Formulación farmacéutica según la reivindicación 20 ó 21, en la que se administran de 10 a 100 mg/ml del inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina.
23. Formulación farmacéutica según la reivindicación 22, en la que se administran de 10 a 60 mg/ml del inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina.
24. Formulación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que se administra una dosis única de 20 a 40 mg del inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento análogo de la somatostatina.



FIGURA 1

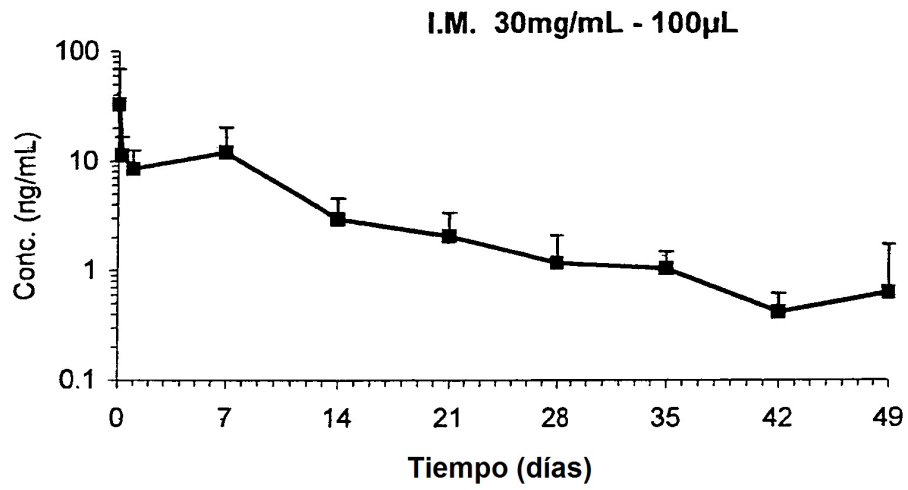


FIGURA 2

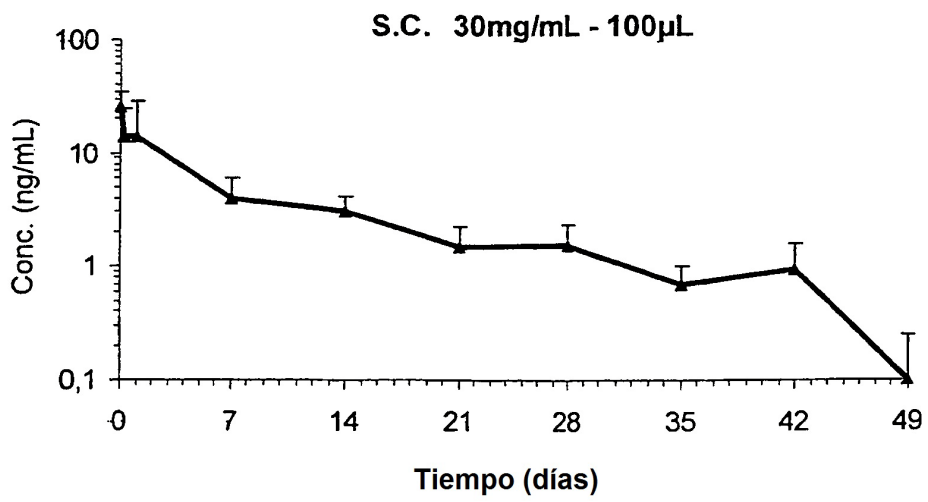


FIGURA 3

