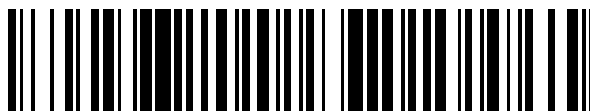


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 699**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2000 E 08004265 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1925303**

54 Título: **Uso de antagonistas del receptor de tipo 1 de la angiotensina II para la prevención de diabetes**

30 Prioridad:

**27.08.1999 SE 9903028**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.12.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
(100.0%)  
BRÜNINGSTRASSE 50  
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE**

72 Inventor/es:

**SCHOELKENS, BERNWARD;  
BENDER, NORBERT;  
RANGOONWALA, BADRUDIN;  
DAGENAIS, GILLES;  
GERSTEIN, HETZEL;  
LJUNGGREN, ANDERS y  
YUSUF, SALIM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 525 699 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**

Uso de antagonistas del receptor de tipo 1 de la angiotensina II para la prevención de diabetes

**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere al uso de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), que es un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II) según se especifica en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión arterial normal o baja. La presente invención se refiere, además, a un antagonista de la AT II para uso en un método para la prevención de diabetes, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista de la AT II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que necesita dicha prevención, en que el paciente exhibe una presión arterial normal o baja.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Los compuestos que interfieren con el SRA son bien conocidos en la técnica y se usan para tratar enfermedades cardiovasculares, particularmente hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. Principalmente, el SRA puede interferir por inhibición de las enzimas que sintetizan angiotensinas o al bloquear los correspondientes receptores en los sitios efectores. Hoy en día están disponibles inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II).

20 Los inhibidores de la ECA son compuestos que inhiben la conversión de la angiotensina I en la angiotensina II activa al igual que la degradación de la bradiquinina con actividad vasodilatadora. Ambos mecanismos conducen a vasodilatación. Tales compuestos se describen, por ejemplo, en los documentos EP 158927, EP 317878, US 4.743.450 y US 4.857.520.

25 Ramipril (descrito en el documento EP-A-079022) es un inhibidor de la ECA de larga duración. Su metabolito activo es el diácido libre ramiprilat, que se obtiene *in vivo* bajo administración de ramipril. En pacientes hipertensos la administración de ramipril se sabe que causa una reducción en la resistencia arterial periférica y, por lo tanto, una reducción de la presión sanguínea sin un aumento compensatorio en el ritmo cardiaco. Actualmente se usa en el tratamiento de la hipertensión y CHF. Además, ramipril ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva después de sobrevivir a un infarto de miocardio agudo. Se ha sugerido que ramipril tiene una ventaja añadida sobre muchos otros inhibidores de la ECA debido a su inhibición pronunciada de la ECA en tejidos resultantes de efectos protectores de órganos en p.ej. el corazón, riñón, y vasos sanguíneos.

30 Los compuestos que interfieren con el SRA incluidos inhibidores de la ECA y antagonistas de la AT II se usan actualmente en el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares, especialmente en pacientes que exhiben una presión arterial alta. El uso de dichos compuestos en la prevención de trastornos cardiovasculares es mucho menos común y el uso de dichos compuestos en la prevención de ataque cerebral, diabetes y/o CHF es hasta el momento desconocido.

35 El documento US-A-5 266 583 describe el uso de un antagonista de la AT II, que es un metabolito de losartan, entre otros para retardar el brote de diabetes de tipo II y para tratar la hipertensión.

El documento WO-A-00/02543 de la técnica anterior describe el uso de una combinación de valsartan y un bloqueador del canal de Ca para el tratamiento o la prevención, entre otros, de la hipertensión y la diabetes.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

40 La presente invención se refiere al uso de un inhibidor del SRA, que es un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II) según se especifica en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión arterial normal o baja.

45 Todavía otro aspecto de la invención es una formulación farmacéutica para uso en la prevención de diabetes, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del SRA, que es un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II) según se especifica en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

55 Se ha encontrado sorprendentemente que trastornos cardiovasculares y metabólicos tales como ataque cerebral, diabetes y CHF pueden prevenirse mediante el uso de un inhibidor de SRA, particularmente un inhibidor de la ECA que interfiere con la síntesis de angiotensina II. La presente invención es especialmente sorprendente debido a que especialmente pacientes con una función cardiaca esencialmente mantenida y/o que exhiben una presión sanguínea normal o baja se benefician considerablemente por la acción preventiva de los inhibidores de SRA. La invención describe una nueva manera de prevenir la diabetes mediante la administración de un inhibidor del SRA, que es un

antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II) según se especifica en las reivindicaciones en pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja.

Los pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja se conocen como pacientes normotensivos. Ejemplos de directrices que definen valores de presión sanguínea para diferentes grupos de pacientes incluidas diferentes edades, incluyen directrices emitidas por la OMS y JNC (EE.UU.). En la presente invención, una definición adecuada de una presión sanguínea normal o baja puede encontrarse en JNC VI.

En la presente descripción, "ataque cerebral" incluye tanto fatal como no fatal.

En la presente invención, "diabetes" incluye tanto diabetes I, también conocida como diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) como diabetes II, también conocida como diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID).

10 En la presente descripción, "inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo" incluye cualquier compuesto que por sí mismo o tras la administración, bloquea los efectos negativos de angiotensina II sobre la vasculatura, ya sea reduciendo la síntesis de angiotensina II o bloqueando su efecto en el receptor.

15 En la presente descripción, "enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma" incluye cualquier compuesto que por sí mismo o tras la administración, interfiere en la síntesis de angiotensina II.

20 Cuando el inhibidor del SRA utilizado en la presente descripción tiene varios átomos de carbono asimétricos, éstos pueden existir consiguientemente en varias formas estereoquímicas. La presente descripción incluye la mezcla de isómeros, así como los estereoisómeros individuales. La presente descripción incluye, además, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, enantiómeros, racematos y diastereoisómeros.

En los casos en los que sea aplicable, los inhibidores del SRA pueden utilizarse en forma neutra, p. ej., en forma de un ácido carboxílico, o en forma de una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable tal como la sal de sodio, potasio, amonio, calcio o magnesio del compuesto en cuestión. En los casos en los que sea aplicable, los compuestos arriba listados se pueden utilizar en forma de éster hidrolizable.

25 En la presente descripción, los inhibidores del SRA incluyen todos los profármacos de los mismos, ya sean activos o inactivos *in vitro*. Por lo tanto, aunque tales derivados protegidos pueden no poseer actividad farmacológica *per se*, se pueden administrar, p.ej., por vía parenteral u oral y, después de ello, se pueden metabolizar *in vivo* para formar inhibidores farmacológicamente activos del SRA. Ejemplos preferidos son ramipril, el cual es metabolizado en ramiprilato, y candesartán cilexetil, el cual es metabolizado en candesartán. Inhibidores de SRA incluyen inhibidores de la ECA, antagonistas de AT II, también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs), antagonistas de renina e inhibidores de vasopeptidasa (IVPs).

La frase "inhibidores de vasopeptidasa" abarca los denominados inhibidores EPN/ECA (a los que se alude también como inhibidores de la endopeptidasa neutra de acción selectiva o dual) que poseen actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra (EPN) y actividad inhibidora de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).

35 La frase "antagonistas de renina" abarca inhibidores de renina.

En la presente descripción, los inhibidores del SRA pueden exhibir una duración a largo plazo, una duración a medio plazo o una duración a corto plazo.

Inhibidores de la ECA o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidos metabolitos activos, que se pueden utilizar para la prevención del ataque cerebral, diabetes y/o CHF incluyen los siguientes compuestos:

40 alacepril, alatriopril, altiopril calcio, ancovenina, benazepril, hidrocloreto de benazepril, benazeprilato, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutión, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilato, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilato, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilato, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanapril, moexipril, moexiprilato, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreto de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, hidrocloreto de espirapril, spiraprilato, espiropril, hidrocloreto de espiropril, temocapril, hidrocloreto de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilato, utibapril, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril y zofenoprilato.

50 Inhibidores de la ECA preferidos para uso en la presente descripción son ramipril, ramiprilato, lisinopril, enalapril y enalaprilato. Inhibidores de la ECA más preferidos para uso en la presente descripción son ramipril y ramiprilato. Información sobre ramipril y ramiprilato se puede obtener, p. ej., de the Merck Index., 12ª ed., 1996, págs. 1394-1395.

Antagonistas de AT II o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidos metabolitos activos, que se pueden utilizar para la prevención del ataque cerebral, diabetes y/o CHF incluyen los descritos en las Solicitudes de Patente Europea, N°s de Publicación 253310, 323841, 324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 403159, 407102, 407342, 409332, 411507, 411766, 412594, 412848, 415886, 419048, 420237, 424317, 425211, 425921, 426021, 427463, 429257, 430300, 430709, 432737, 434038, 434249, 435827, 437103, 438869, 442473, 443568, 443983, 445811, 446062, 449699, 450566, 453210, 454511, 454831, 456442, 456442, 456510, 459136, 461039, 461040, 465323, 465368, 467207, 467715, 468372, 468470, 470543, 475206, 475898, 479479, 480204, 480659, 481448, 481614, 483683, 485929, 487252, 487745, 488532, 490587, 490820, 492105, 497121, 497150, 497516, 498721, 498722, 498723, 499414, 499415, 499416, 500297, 500409, 501269, 501892, 502314, 502575, 502725, 503162, 503785, 503838, 504888, 505098, 505111, 505893, 505954, 507594, 508393, 508445, 508723, 510812, 510813, 511767, 511791, 512675, 512676, 512870, 513533, 513979, 514192, 514193, 514197, 514198, 514216, 514217, 515265, 515357, 515535, 515546, 515548, 516392, 517357, 517812, 518033, 518931, 520423, 520723, 520724, 521768, 522038, 523141, 526001, 527534 y 528762. Otros antagonistas incluyen los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional, N°s de Publicación WO 91/00277, WO 91/00281, WO 91/11909, WO 91/11999, WO 91/12001, WO 91/12002, WO 91/13063, 91/15209, WO 91/15479, WO 91/16313, WO 91/17148, WO 91/18888, WO 91/19697, WO 91/19715, WO 92/00067, WO 92/00068, WO 92/00977, WO 92/02510, WO 92/04335, WO 92/04343, WO 92/05161, WO 92/06081, WO 92/07834, WO 92/07852, WO 92/09278, WO 92/09600, WO 92/10189, WO 92/11255, WO 92/14714, WO 92/16523, WO 92/16552, WO 92/17469, WO 92/18092, WO 92/19211, WO 92/20651, WO 92/20660, WO 92/20687, WO 92/21666, WO 92/22533, WO 93/00341, WO 93/01177, WO 93/03018, WO 93/03033 y WO 93/03040.

Antagonistas de AT II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, utilizados en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en compuestos con los siguientes nombres genéricos: candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán.

Antagonistas de AT II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos particularmente preferidos para uso en la presente invención son candesartán y candesartán cilexetil. Candesartán y candesartán cilexetil son conocidos de la patente europea n° 459 136 B1, las patentes US 5.196.444 y US 5.703.110 expedidas a Takeda Chemical Industries. Candesartán cilexetil es actualmente fabricado y vendido en todo el mundo por AstraZeneca y Takeda, p. ej., bajo los nombres comerciales Atacand®, Amias® y Biopress®.

Inhibidores de EPN/ECA o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidos metabolitos activos, que se pueden utilizar para la prevención del ataque cerebral, diabetes y/o CHF incluyen los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. N°s. 5.508.272, 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 5.552.397, 4.749.688, 5.504.080, 5.612.359, 5.525.723, 5.430.145 y 5.679.671, y las solicitudes de patente europea 0461522, 0534263, 0534396, 0534492 y 0671172.

Inhibidores de EPN/ECA preferidos para uso en la presente descripción son los que se designan como preferidos en las patentes de EE.UU. y las solicitudes de patente europeas de arriba. Especialmente preferido es el inhibidor de EPN/ECA omapatrilato (descrito en la patente de EE.UU. n° 5.508.272) o MDL100240 (descrito en la patente de EE.UU. n° 5.430.145).

Inhibidores de renina o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidos metabolitos activos, que se pueden utilizar para la prevención del ataque cerebral, diabetes y/o CHF incluyen los siguientes compuestos:

enalkrein; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; CGP 29287; CGP 38560; SR 43845; U-71038; A 62198; y A 64662.

#### Formulaciones farmacéuticas

En un aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un inhibidor del SRA, que es un antagonista de AT II según se especifica en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja.

Para uso clínico, el inhibidor del SRA, que es un antagonista de AT II según se especifica en las reivindicaciones, se formula en una formulación farmacéutica para la administración oral, intravenosa, subcutánea, traqueal, bronquial, intranasal, pulmonar, transdermal, bucal, rectal, parenteral o por algún otro modo de administración. La formulación farmacéutica puede contener el inhibidor en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o soporte farmacéuticamente aceptable.

En la preparación de las formulaciones farmacéuticas para uso en la presente invención el ingrediente activo puede mezclarse con ingredientes sólidos en polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, o cualquier otro ingrediente adecuado, al igual que con agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla puede procesarse luego en gránulos o prensarse en comprimidos.

El ingrediente activo puede mezclarse previamente por separado con los otros ingredientes no activos, antes de mezclarse para formar una formulación.

5 Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse con cápsulas que contienen una mezcla del ingrediente activo de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener también los ingredientes activos en combinación con ingredientes sólidos en polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

10 Unidades de dosis para administración rectal pueden prepararse (i) en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base de grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un micro enema de fácil preparación; o (iv) en forma de una formulación de micro enema seco para ser reconstituido en un disolvente adecuado justo antes de su administración.

15 Las preparaciones líquidas pueden prepararse en la forma de jarabes o suspensiones, p. ej. soluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos y el resto que consisten en, por ejemplo, azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, sacarina y carboximetil-celulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas pueden prepararse también en forma de un polvo seco para ser reconstituido con un disolvente adecuado antes de su uso.

20 Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse como una solución de una formulación de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones pueden contener también ingredientes estabilizantes, conservantes y/o ingredientes tampones. Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse también como una preparación seca para ser reconstituida con un disolvente adecuado antes de su uso.

25 La cantidad total de ingrediente activo está adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 % (p/p) hasta aproximadamente 95 % (p/p) de la formulación, adecuadamente de 0,5 % a 50 % (p/p) y preferentemente de 1 % a 25 % (p/p).

Las formulaciones farmacéuticas pueden contener entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo, preferentemente entre 1 mg y 100 mg de ingrediente activo.

30 La dosis del ingrediente activo para administrar dependerá de la indicación pertinente, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. La dosis estará adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg, preferentemente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg.

35 La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio intervalo y dependerá de diversos factores tales como la indicación pertinente, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico. En general, dosis, y especialmente dosis orales y parenterales, estarán en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día de ingrediente activo, preferentemente entre 1 y 50 mg por día de ingrediente activo.

El Ejemplo siguiente es sólo para referencia.

#### **EJEMPLO**

40 Se diseñó un ensayo clínico a gran escala para examinar el efecto del inhibidor de ECA ramipril frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares.

El estudio se realizó en 267 centros en 19 países durante un período de seis años e incluía 9.541 participantes que tenían un alto riesgo de eventos cardiovasculares debido a un historial de enfermedad cardíaca isquémica previa, ataque cerebral, enfermedad arterial periférica o individuos con diabetes.

45 La presión sanguínea sistólica en la inclusión de los pacientes estaba en el intervalo de 138 mm Hg y, por lo tanto, los pacientes eran normotensos al inicio del estudio. Después de un mes de terapia con ramipril o placebo, la presión sanguínea sistólica había decrecido en 5.48 mm Hg y 1.59 mm Hg, respectivamente.

El punto final primario del estudio fue infarto de miocardio (IM), ataque cerebral y muerte (mortalidad) cardiovascular (CV).

50 El estudio se finalizó tempranamente debido a una reducción muy clara en el punto final combinado de las muertes cardiovasculares, ataques cardíacos y ataques cerebrales en pacientes que tomaron ramipril. Además de los anteriores beneficios, también hubo una reducción de entre un cuarto y un quinto en la necesidad de procedimientos de revascularización (como cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria, angioplastia con balón, etc.) y complicaciones diabéticas.

Hubo una reducción clara del 32% en el grupo de ramipril en el número de pacientes que desarrollaron un ataque cerebral, y esto es sorprendente, ya que los pacientes eran normotensos cuando se reclutaron para el estudio.

El número de pacientes que desarrollaron CHF se redujo significativamente en 21% en el grupo de ramipril, lo que fue inesperado, ya que los pacientes no tenían signos o síntomas de CHF al inicio del estudio.

- 5 Igualmente sorprendente es la marcada reducción del 36% en el número de pacientes que desarrollaron diabetes en el grupo de ramipril.

**Abreviaturas**

ECA = enzima de conversión de la angiotensina

AT II = receptor tipo 1 de la angiotensina II

- 10 CHF = insuficiencia cardiaca congestiva

DMID = diabetes mellitus insulín-dependiente

JNC = Joint National Committee

IM = infarto de miocardio

DMNID = diabetes mellitus no insulín-dependiente

- 15 OMS = Organización Mundial de la Salud

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. El uso de un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II), seleccionado del grupo que consiste en candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista de AT II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona del grupo que consiste en candesartán y candesartán cilexetil.
- 10 3. Una formulación farmacéutica para uso en la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II), seleccionado del grupo que consiste en candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 4. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el antagonista de AT II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona del grupo que consiste en candesartán y candesartán cilexetil.
5. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en forma de dosis unitaria.
7. Un antagonista del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT II), seleccionado del grupo que consiste en candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de diabetes en pacientes que exhiben una presión sanguínea normal o baja.
- 25 8. Un antagonista de AT II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el antagonista de AT II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en candesartán y candesartán cilexetil.