(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 550 350**

(51) Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012** **E 12808347 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2793967**

(54) Título: **Dispositivos médicos revestidos con fármaco**

(30) Prioridad:

23.12.2011 WO PCT/EP2011/073946

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2015

(73) Titular/es:

INNORA GMBH (100.0%)
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin, DE

(72) Inventor/es:

BERG, MADELEINE CAROLINE y
SPECK, THOMAS

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 550 350 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

Dispositivos médicos revestidos con fármaco.

Campo técnico

La invención se refiere a la transferencia de un fármaco adherido laxamente a la superficie de un dispositivo médico en un sitio dentro del cuerpo, habitualmente la pared de un vaso sanguíneo enfermo. La aplicación más frecuente es la terapia de fármaco local durante la angioplastia transluminal percutánea (ATP) o la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Estas intervenciones se llevan a cabo para restaurar el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos estenóticos u ocluidos, habitualmente en arterias. Se introduce un catéter en una arteria mayor. En el extremo distal, el catéter es portador de un balón cilíndrico en un estado plegado con un diámetro muy pequeño. En este estado el balón puede entrar o pasar el segmento estenótico u ocluido del vaso sanguíneo. Una vez situado en el segmento estrechado, se hincha el balón con una presión baja o alta para expandir la luz del vaso sanguíneo hasta su diámetro original. Simultáneamente, puede transferirse un fármaco a la pared del vaso para evitar un reestrechamiento temprano o tardío debido a la deposición de trombos y/o a la hiperproliferación de la pared del vaso dañado.

Antecedentes

Los dispositivos médicos pueden contener fármacos para mejorar la tolerancia, eficacia o tiempo de vida *in vivo* del dispositivo o utilizar el dispositivo como portador para el fármaco. En cualquier caso, la densidad de la dosis (por ejemplo mg de fármaco/mg de dispositivo o mg de fármaco/mm^2 de superficie de dispositivo), la estabilidad química, la adherencia, la pérdida prematura de fármaco, la tasa de liberación y la cantidad total liberada son elementos importantes y con frecuencia críticos de la formulación de fármaco. Estas propiedades resultan todavía más críticas cuanto más varíen los requisitos durante la producción y aplicación del dispositivo o incluso pueden ser contradictorias. Los catéteres para angioplastia revestidos de fármaco son ejemplos típicos: el revestimiento de fármaco debe adherirse firmemente para tolerar el estrés mecánico durante la producción, incluyendo el pliegue de balones, el fruncido de stents, el empaquetamiento, el envío a los clientes y durante la aplicación final, que implica el paso a través de una válvula hemostática estrecha, una vaina de introducción o catéter guía, y una distancia variable de vasos sanguíneos posiblemente tortuosos y estrechos. Al hinchar el balón, el fármaco debería liberarse en un minuto o menos tan rápida y completamente como resulte posible.

El problema fue demostrado por Cremers *et al.* (Cremers B., Biedermann M., Mahnkopf D., Böhm M., Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. Clin. Res. Cardiol. 98:325-330, 2009), quienes recuperaron hasta 50% de la dosis de los balones tras la expansión durante un minuto en arterias coronarias de cerdos, mientras que otros catéteres revestidos con el mismo fármaco y dosis pero en una formulación diferente liberaron más de 95%. Se consiguieron resultados prácticamente perfectos (es decir, una pérdida de sólo 10% de la dosis y sólo aproximadamente 10% de fármaco residual sobre el balón tras la expansión en una arteria) con un balón prototipo rígido (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004). La aplicación de la misma composición de revestimiento en catéteres con balón modernos más flexibles resultó en problemas, es decir, una pérdida prematura más grande de fármaco.

Otro problema se refiere a la rugosidad incrementada de los dispositivos médicos revestidos de fármaco, por ejemplo catéteres con balón y stents. Habitualmente, la superficie es muy lisa, lo que se consigue mediante el pulido cuidadoso en el caso de los stents. En el caso de los catéteres, pueden aplicarse una capa hidrófila deslizante delgada sobre la superficie para reducir la fricción en el interior de los catéteres guía y de los segmentos de vaso tortuosos y estrechados.

Técnica anterior: protección frente a la pérdida prematura de fármaco

La pérdida prematura de fármaco a partir de un balón es un problema importante que ha sido tratado mediante una diversidad de métodos. Algunos de ellos son mecánicos, por ejemplo la utilización de tubos protectores, vainas o cubiertas. Son ejemplos las patentes US nº 5.370.614, nº 6.306.166 y nº 6.616.650, las cuales dan a conocer diversas vainas protectoras que se retraen antes de hinchar el balón, o la patente US nº 6.419.692, que propone una cubierta que estalla durante la expansión del balón. Se adopta un enfoque diferente en la patente US nº 5.893.840, que da a conocer membranas de balón estructuradas con cavidades diminutas; el documento nº WO 94/23787 con membranas de balón rugosas para incrementar la adherencia del revestimiento, o más recientemente la patente US nº 7.108.684, que propone una bolsa que protege la capa que contiene fármaco sobre el balón, y el documento WO 2009/066330, que da a conocer métodos en los que se sitúa el fármaco selectivamente bajo los pliegues de un balón plegado. Aunque eficaces, estos métodos adolecen de las desventajas de incrementar la complejidad y el coste de producción o de provocar que la manipulación de los dispositivos resulte más difícil, o de incrementar el diámetro de los dispositivos (que deben mantenerse tan pequeños como resulte posible para facilitar el paso a través de lesiones estenóticas). En algunas formas de realización, las membranas protectoras o membranas perforadas impiden la transferencia homogénea del fármaco al tejido o incluso comportan un riesgo para el paciente.

Otros enfoques utilizan métodos físicos o químicos para controlar la liberación de los fármacos a partir de una superficie del balón, por ejemplo la patente US nº 5.304.121 describe un hidrogel que libera el fármaco sólo tras la exposición a un agente inductor; la patente US nº 5.199.951 se basa en la activación térmica; según la patente US nº 7.445.792, un "inhibidor de hidratación" lipófilo protege los fármacos solubles en agua de la liberación prematura, y según la patente US nº 5.370.614, una matriz viscosa protege el fármaco de la liberación prematura; sin embargo, la matriz viscosa debe protegerse con una vaina durante el paso al segmento estenótico del vaso. Ninguno de los métodos ha sido sometido a ensayo en la práctica ni se ha demostrado que satisfaga los requisitos de transferencia rápida, fiable y completa del fármaco hasta el tejido diana.

Los hidrogeles sí que reducen la fricción aunque, por otra parte, deben estar protegidos.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método o formulación que proteja el revestimiento de pérdidas prematuras durante la producción, manipulación y en su tránsito hasta la lesión y todavía permitir una liberación inmediata y completa del principio activo en una localización y punto en el tiempo determinados por el usuario.

Además, existe una necesidad de mejora de la lubricidad del dispositivo revestido en la zona de revestimiento, un problema que prácticamente no ha sido reconocido y que no ha sido tratado de una manera satisfactoria. Se han propuesto hidrogeles como revestimiento de dispositivos médicos (documento WO 95/03083, patente US nº 5.199.951, documento US 2009/0246252, patente US nº 6.524.347). Los hidrogeles pueden no sólo proporcionar una matriz para un fármaco sino también servir como lubricante en un estado húmedo. Las desventajas son la necesidad de proporcionarse con un contenido de agua suficiente (para mostrar lubricidad) o de hincharse en un medio acuoso para tornarse lubricante. Otra desventaja importante es la adherencia reducida a la superficie del dispositivo médico en el caso de que el hidrogel se encuentre en su estado funcional (es decir, húmedo). En caso de proporcionarse en un estado húmedo, la estabilidad química de los fármacos y la esterilidad resultan difíciles de mantener.

Una manera ventajosa de controlar tanto la fuerza de fricción de una superficie de revestimiento como la adherencia y liberación de un fármaco a partir de un dispositivo médico, por ejemplo un balón de angioplastia, es la selección de una formulación y revestimiento adecuados que no requieran protección mecánica, o la interacción física o química adicional con el revestimiento excepto el funcionamiento habitual del dispositivo, por ejemplo el hinchado de un balón plegado para inducir la liberación del fármaco. Los objetivos en conflicto de dosis suficiente, perfil bajo de los balones plegados, la baja fricción, la perfecta adherencia antes de la utilización y la liberación inmediata en el sitio de acción convierten la selección de las composiciones y métodos de revestimiento adecuados en una tarea difícil. Un ejemplo de la técnica anterior es el documento US 2008/0118544, que indica un número excesivo de sustancias y clases de sustancias. La patente EP nº 2386322 reivindica aceites, grasas y ceras, preferentemente ácidos grasos insaturados, como aditivos para formulaciones de revestimiento para los catéteres con balón. La patente US nº 7.445.792 da a conocer la utilización de "inhibidores de hidratación" no aplicables a la clase preferida de fármacos muy lipófilos que requieren "intensificadores de hidratación" o "intensificadores de dispersión y disolución", tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento WO 2004/028582. Aunque los aditivos hidrófilos (que pueden considerarse "intensificadores de hidratación") funcionan bastante bien en determinadas membranas de balón (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004), la adherencia del fármaco mezclado con dichos excipientes en diversos balones modernos de ATP o ACTP es excesivamente débil o excesivamente fuerte, resultando en la pérdida prematura de una proporción mayor del fármaco o en la liberación incompleta en el sitio diana. Los revestimientos de la técnica anterior habitualmente son claramente más rugosos que la superficie del dispositivo no revestido, ninguna de las composiciones ha sido sometida a ensayo con respecto a la lubricidad, y no se dan a conocer directrices sobre cómo obtener una superficie lisa que garantice una baja fricción en un estado seco o húmedo.

Técnica anterior: lubricantes

Los lubricantes generalmente garantizan que la formación y eyección de las tabletas puedan producirse con baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz. Los lubricantes más frecuentemente utilizados en los farmacéuticos son minerales comunes tales como talco o sílice, y grasas, por ejemplo la estearina vegetal, el estearato de magnesio o el ácido esteárico. Los lubricantes son agentes añadidos en cantidades pequeñas a formulaciones de comprimido y de cápsula para mejorar determinadas características de procesamiento. Se asignan tres funciones a los lubricantes:

1. Función de lubricante verdadero: reducir la fricción en la interfaz entre la superficie de un comprimido y la pared de la matriz durante la eyección y reducir el desgaste de punzones y matrices.

2. Función antiadherente: evitar la adhesión a las caras del punzón o en el caso del encapsulado y prevenir la adhesión a dosificadores automáticos, espigas compactadoras, etc.

3. Función deslizante: mejorar el flujo del producto mediante la reducción de la fricción entre partículas.

Existen dos tipos principales de lubricantes:

1. Hidrófilos: lubricantes generalmente pobres, que no presentan propiedades deslizantes o antiadherentes.

2. Lipófilos: los lubricantes más ampliamente utilizados hoy son de la categoría lipófila. Los lubricantes lipófilos generalmente son buenos lubricantes y habitualmente resultan eficaces a concentraciones relativamente bajas. Muchos también presentan propiedades antiadherentes y deslizantes. Por estos motivos se utilizan lubricantes lipófilos con mucha mayor frecuencia que compuestos hidrófilos. El lubricante más común es el estearato de magnesio.

Los lubricantes se mezclan como sólidos a polvos o granulados u otras formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral o entérica o con pomadas.

No pueden encontrarse documentos que sugieran las ventajas de los lubricantes como aditivos para formulaciones para la terapia farmacológica local durante la angioplastia transluminal percutánea (ATP) o la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o que proporcionen ninguna guía sobre cómo añadir los lubricantes pobremente solubles a formulaciones farmacéuticas adecuadas para el revestimiento de dispositivos médicos. No se ha considerado la tolerancia tras la administración intravascular y no se establece ninguna diferencia entre los lubricantes que pueden administrarse por vía parenteral y aquellos para los que debe excluirse el uso intravascular, por ejemplo debido a que no resultan excretados. Según el documento US 2005/0113687 [0036, tab. 1+2], determinadas grasas y aceites mejoran la adherencia y la liberación de los fármacos sobre la superficie de los dispositivos médicos e incrementan la transferencia de los fármacos al interior del tejido. También se proponen lípidos, aceites y ácidos grasos en el documento US 2008/0255509 [0102-0104] y los lípidos y aceites ya han sido propuestos en la patente US nº 7.750.041. Los lípidos son un componente principal del revestimiento farmacológico de stents tal como se da a conocer en el documento US 2011/0274732 [0089] en combinación con aditivos aromáticos. Se menciona la propiedad lubricante de los revestimientos de grasa [0041]. Aunque se consideran balones para angioplastia, la tasa de liberación del fármaco a partir del revestimiento es excesivamente lenta para resultar útil en un balón que habitualmente se hincha durante sólo un minuto. Además, el documento US 2010/0209473 describe catéteres con balón revestidos de fármaco con una matriz de aceite o grasa químicamente endurecido.

El documento EP 1 913 962 A1 da a conocer una diversidad de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de gemcitabina a modo de principios activos que entre otras aplicaciones también se utilizan para revestir dispositivos médicos expandibles para el uso intravascular. Opcionalmente se mezcla el compuesto de gemcitabina con otros fármacos o excipientes comúnmente conocidos, incluyendo lubricantes, estos últimos listados sin diferenciación de los compuestos que resultan adecuados o inadecuados para el uso vascular, y sin indicar cómo puede conseguirse un revestimiento adecuado o qué dosis o composición cuantitativa utilizar para la formulación. De manera similar, en el documento US 2004/0213826 [0051] se menciona un amplio abanico de excipientes farmacéuticos comúnmente conocidos diferentes, incluyendo lubricantes, como portadores potenciales para inhibidores de HDAC sobre diversos dispositivos médicos, incluyendo catéteres con balón para angioplastia. Lo mismo resulta de aplicación al documento WO 2010/040064 [0087] para las composiciones con myolimus como principio activo.

Aunque se mencionan lubricantes en el documento US 2010/179475, la composición del revestimiento es claramente diferente y no satisface el objetivo anteriormente indicado, ya que el lubricante se sitúa entre la superficie del balón y el revestimiento que contiene el fármaco [0270].

Presente invención

El problema subyacente a la presente invención era proporcionar un dispositivo médico revestido con fármaco que presentase una fuerza de fricción reducida de la superficie del revestimiento y una adherencia mejorada del fármaco sin efectos negativos sobre la liberación del fármaco en el sitio diana.

El problema ha sido resuelto mediante un dispositivo médico según la reivindicación 1. Se dan a conocer formas de realización preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En otras palabras, el problema ha sido resuelto mediante un dispositivo médico que porta por lo menos sobre una parte del mismo por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo en una proporción de entre 0,1% y 500% en peso del lubricante o lubricantes lipófilos en proporción a 100% en peso de fármaco. Los lubricantes comunes preferidos son lipófilos con un coeficiente de partición de n-butanol y agua >10 o son prácticamente insolubles en la mayoría de solventes orgánicos y en solventes acuosos (<10 mg/ml, 20ºC). El fármaco o fármacos es un fármaco natural, semisintético o sintético, preferentemente un fármaco semisintético o sintético, y seleccionado de entre taxanos, talidomida, trióxido arsénico, estatinas, corticoides y derivados lipófilos de corticoides y fármacos Limus. A continuación, los términos "fármaco" y "fármaco activo" se utilizan intercambiablemente al hacer referencia a la invención. En una forma de realización preferido el lubricante es menos lipófilo que el fármaco.

El lubricante o los lubricantes lipófilos es una sal de ácido monocarboxílico (longitud de cadena: C_6-C_{30}), preferentemente con Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} o amonio (NH_4^+), más preferentemente con Mg^{2+}, Ca^{2+} o Zn^{2+}. El ácido monocarboxílico C_6-C_{30} puede ser saturado o puede presentar uno o más dobles enlaces (insaturados). Las sales de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} preferentes son estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitato de magnesio, palmitato de calcio, palmitato de cinc, miristato de magnesio, miristato de calcio, laurato de magnesio, laurato de calcio, caprinato de magnesio, caprinato de calcio, caprilato de magnesio, caprilato de calcio, oleato de magnesio, oleato de calcio, palmitoleato de magnesio o palmitoleato de calcio. Opcionalmente se mezclan las sales con por lo menos uno de entre ácido esteárico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcohol esteárico, alcohol palmítico, alcohol láurico, acetato de magnesio y/o acetato de calcio.

Durante el ensayo de una gran diversidad de métodos de revestimiento, aditivos y combinaciones de fármaco, se realizó el inesperado descubrimiento de que determinados lubricantes lipófilos añadidos a fármacos menos o incluso más lipófilos y más o menos solubles en agua, tales como inhibidores de la proliferación celular o inhibidores de la neovascularización, en una proporción de masas definida, reducían significativamente la fuerza de fricción e incrementaban la adherencia del fármaco a una diversidad de membranas de balón del estado de la técnica durante la manipulación y en tránsito a la lesión diana aunque ésta se encontrase situada lejos del sitio en el que el dispositivo introducía inicialmente una vaina introductora llena de sangre, catéter guía o vaso que contenía sangre en rápido flujo. Además, se han desarrollado métodos que permiten la disolución y distribución homogénea de los lubricantes más eficaces aunque menos solubles, tales como el estearato de magnesio, manteniendo simultáneamente las propiedades favorables del producto seco.

Alternativamente, los problemas relativos a la solubilidad extremadamente baja de las sales indicadas anteriormente tanto en solventes acuosos como orgánicos han sido superados mediante la selección de sales de ácido graso de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables, preferentemente aminas monovalentes. Son ejemplos etanolamina, aminopropandiol, serinol, glucosamina, tris(tris(hidroximetil)aminometano), metilglucamina, aminoácido básico, en combinación con los ácidos monocarboxílicos C_6-C_{30} anteriormente indicados. Estos compuestos cumplen los requisitos con respecto a la estabilidad química, la adherencia al dispositivo médico, el impacto sobre la adherencia y la liberación de los fármacos y la biocompatibilidad. Resulta preferente el estearato de tris. Otro compuesto preferido es el estearato de lisina; resulta más preferido el estearato de arginina.

De esta manera, se utiliza por lo menos un lubricante lipófilo en una cantidad de entre 0,1% y 500% en peso como reductor de la fuerza de fricción y mejorante de la adherencia para los fármacos revestidos sobre un dispositivo médico durante dicha etapa inicial de introducción del dispositivo médico en la vasculatura. La expresión "por lo menos un lubricante lipófilo" incluyen lubricantes individuales aunque también mezclas de diferentes lubricantes. Pueden añadirse otras sustancias o compuestos farmacéuticos para ajustar adicionalmente las propiedades del producto a la demanda con respecto a la estabilidad u otros requisitos y tolerancia farmacéuticos, etc.

Son ejemplos de fármacos activos, inhibidores de la proliferación celular, tales como taxanos, preferentemente paclitaxel, docetaxel y protaxel, más preferentemente paclitaxel o trióxido de arsénico. Alternativamente, se utilizan inhibidores específicos de la neovascularización, tales como talidomida, estatinas como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina o fármacos antiinflamatorios como corticoides o incluso más preferentemente derivados lipófilos de corticoides, tales como dipropionato de betametasona o dexametasona-21-palmitato, y fármacos Limus, especialmente inmunosupresores como inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus, más preferentemente sirolimus. Es decir, un grupo preferente de fármacos consiste de paclitaxel, trióxido de arsénico, derivados lipófilos de corticoides y los fármacos Limus sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus, en el que los subgrupos más preferentes son paclitaxel, trióxido de arsénico y los fármacos Limus sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus, en el que sirolimus es el más preferente de entre dichos fármacos Limus. Pueden aplicarse diversos fármacos o combinarse en el caso de que se requieran diferentes acciones farmacológicas o deba mejorarse la eficacia o la tolerancia. Los fármacos también pueden ser preparaciones de fármacos. De esta manera, la expresión "por lo menos un fármaco (o preparación de fármacos)" se refiere a fármacos individuales, aunque también se incluyen mezclas de diferentes fármacos. Los fármacos preferentes son lipófilos (coeficiente de partición entre n-butanol y agua >10) o muestran una solubilidad en agua muy pobre (<10 mg/ml, 20ºC). Resultan preferidos aquellos fármacos que en estado seco son químicamente estables durante el almacenamiento a largo plazo, por ejemplo el paclitaxel y otros taxanos, estatinas, talidomida, corticoesteroides y derivados lipófilos de corticoides. Resultan preferidos entre ellos el paclitaxel, el protaxel y el docetaxel, siendo el paclitaxel el fármaco más preferido. Los fármacos son naturales, semisintéticos o sintéticos. Los fármacos preferidos son los fármacos semisintéticos o sintéticos. Los fármacos deben utilizarse en un intervalo de dosis que proporcione el efecto deseado sin comprometer las características técnicas del balón revestido, tal como la flexibilidad. Un intervalo de dosis preferida es de entre 1 y 10 $\mu g/mm^2$ de superficie de balón, siendo más preferente 6 $\mu g/mm^2$.

Los lubricantes lipófilos habitualmente son sólidos a temperaturas de hasta 40ºC. Resultan preferidos, tal como se ha indicado anteriormente, las sales de ácidos monocarboxílicos como el estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitato de magnesio, palmitato de calcio, palmitato de cinc, miristato de magnesio,

miristato de calcio, laurato de magnesio, laurato de calcio, caprinato de magnesio, caprinato de calcio, caprilato de magnesio, caprilato de calcio, oleato de magnesio, oleato de calcio, palmitoleato de magnesio y palmitoleato de calcio, siendo más preferentes el estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitato de magnesio o palmitato de calcio. El caprilato de magnesio resulta particularmente preferente en el caso de que se requiera una solubilidad más elevada. La expresión "por lo menos un lubricante lipófilo" incluye lubricantes individuales, aunque también mezclas de diferentes lubricantes. También se incluyen mezclas opcionales con ácido esteárico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcohol esteárico, alcohol palmítico, alcohol láurico, acetato de magnesio y/o acetato de calcio.

Las combinaciones de dichos lubricantes con los fármacos anteriormente indicados mostraron una fuerza de fricción reducida y una adherencia mejorada, resultan bien tolerados y son eficaces en el sitio en el que se depositan, por ejemplo en la pared arterial y en el tejido contiguo.

La dosis del lubricante sobre la superficie de un dispositivo médico puede definirse con respecto al fármaco terapéutico. Las relaciones preferidas (peso/peso) son 0,1% a 500% de lubricante del peso de fármaco. Por ejemplo, en el caso de que la densidad de dosis del fármaco sea 2 $\mu g/mm^2$ de superficie de dispositivo, la cantidad de lubricante es de entre 0,002 y 10,0 $\mu g/mm^2$. Pueden seleccionarse proporciones más altas del lubricante en el caso de que el fármaco se aplique a una dosis inferior a 2 $\mu g/mm^2$ de superficie de dispositivo o se mejore adicionalmente la adherencia del fármaco en la superficie del dispositivo. La carga de lubricante del dispositivo puede alcanzar 10 $\mu g/mm^2$. Resulta posible una carga más alta. Otros intervalos preferidos para la relación de lubricante a fármaco en peso/peso son 1% a 200%, más preferentemente 1% a 100%, todavía más preferentemente 2% a 75%, y todavía más preferentemente 2% a 50% en relación a 100% de fármaco. Especialmente el intervalo de 2% a 50% en peso/peso reduce la fricción entre el revestimiento y, por ejemplo, válvulas hemostáticas, vainas introductorias o catéteres guía y vasos sanguíneos tortuosos e incrementa la adherencia de los fármacos a la superficie del dispositivo significativamente. Habitualmente las cantidades más bajas mejoran la lubricidad y la adherencia correspondientemente menos, es decir, cuanto más lubricante, menor es la fuerza de fricción y mayor es la adherencia, mostrando una correlación en el intervalo preferente. La relación también puede definirse en moles: en una forma de realización preferida, el lubricante se encuentra presente en una proporción de entre 0,2% molar y 1.000% molar respecto al fármaco. Pueden resultar útiles cantidades más altas del lubricante.

En el caso de que se utilice más de un fármaco, el peso total de los fármacos o los moles totales de los fármacos sirven como base para el cálculo de la cantidad de lubricante. En el caso de que se utilice más de un lubricante, el peso total de los lubricantes o los moles totales de los lubricantes sirven como base para el cálculo de la cantidad de los fármacos.

Otros aditivos y/o excipientes bien tolerados y aprobados pueden aplicarse para mejorar adicionalmente las propiedades mecánicas o farmacéuticas del revestimiento. Es una ventaja especial de las presentes composiciones que no requieren la utilización de polímeros para evitar la pérdida prematura del fármaco. Sin embargo, pueden añadirse cantidades pequeñas de polímeros farmacéuticamente aceptables tales como ácidos poliacrílicos, por ejemplo, para mejorar la distribución del fármaco sobre el balón o la adherencia del revestimiento seco durante la manipulación. La expresión "cantidades pequeñas" se refiere a aproximadamente 1% a 20% (p/p) del fármaco o fármacos. En el caso de que se utilicen polímeros, resultan preferidas las sustancias con un peso molecular bajo a moderado, es decir, de entre 2.000 y 50.000 D.

Habitualmente se utilizan fármacos y mezclas de fármacos con aditivos para revestir dispositivos médicos en forma de formulaciones líquidas en solventes volátiles. La elección del solvente resulta importante para la estructura del revestimiento en estado seco y la adherencia y la liberación del fármaco a partir de la superficie. Los solventes orgánicos volátiles preferentes son acetona, tetrahidrofurano, ácido acético y diversos alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico (isopropanol). Habitualmente se añade 1% a 30% (volumen/volumen) de agua. El fármaco o fármacos y el lubricante pueden aplicarse simultáneamente, disolverse en el mismo solvente o mezcla de solventes. Es decir, el fármaco o fármacos y el lubricante se encuentran (finalmente) presentes dentro de una única capa de revestimiento, es decir, dentro de una única capa de revestimiento. Alternativamente pueden disolverse separadamente en el mismo solvente o en solventes diferentes y aplicarse secuencialmente. Preferentemente, se consigue una superficie lubricada en la presente alternativa en el aspecto de que se reviste con el lubricante la superficie del dispositivo médico revestido con fármaco, es decir el dispositivo médico se reviste en primer lugar con el fármaco y después con el lubricante, es decir, el fármaco se encuentra (finalmente) presente en una primera capa de revestimiento y el lubricante se encuentra (finalmente) presente en una segunda capa de revestimiento (sobre la primera capa de revestimiento).

Globalmente, el dispositivo médico según la presente invención es portador por lo menos sobre una parte de su superficie de por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo en una proporción de entre 0,1% y 500% en peso del lubricante o lubricante lipófilos respecto a 100% en peso del fármaco, en el que el fármaco o fármacos se seleccionan de entre paclitaxel, trióxido de arsénico, derivados lipófilos de corticoides y sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus y el lubricante o lubricantes lipófilos es una sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} y el fármaco o fármacos y el lubricante o lubricantes se aplican simultáneamente en el mismo solvente o mezcla de solventes o el dispositivo revestido de fármaco se reviste con una capa adicional del lubricante o lubricantes.

En una forma de realización preferida, el dispositivo médico ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos juntos o cada uno por separado disueltos en tetrahidrofurano o una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de tetrahidrofurano. Opcionalmente, el lubricante o lubricantes lipófilos se disuelve en un solvente o mezcla de solventes diferente seleccionado de entre el grupo anteriormente indicado de solventes orgánicos preferentes y agua, es decir, de acetona, ácido acético, agua y alcoholes. Otra forma de realización preferida se basa en un dispositivo médico que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos juntos o cada uno por separado disueltos en acetona o una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de acetona. Opcionalmente, el lubricante o lubricantes lipófilos se disuelven en un solvente diferente o mezcla de solventes seleccionado de entre el grupo anteriormente mencionado de solventes orgánicos preferidos y agua, es decir, de entre tetrahidrofurano, ácido acético, agua y alcoholes.

Todavía otra forma de realización preferida es un dispositivo médico que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos juntos o cada uno separadamente disuelto en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol. Opcionalmente, el lubricante o lubricantes lipófilos se disuelve en un solvente diferente o mezcla de solventes seleccionado de entre el grupo anteriormente indicado de solventes orgánicos preferentes y agua, es decir, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético, agua y otros alcoholes.

Las soluciones de revestimiento con lubricantes pueden contener entre 0,01% y 25% (v/v) de ácidos volátiles, por ejemplo ácido acético o fórmico. La adición de dichos ácidos volátiles se ha descubierto que resulta particularmente útil en el caso de que deba disolverse estearato de magnesio, calcio o cinc o palmitato de magnesio, calcio o cinc en los solventes anteriormente indicados aplicados para el revestimiento de un dispositivo. También resultan posibles otros ácidos y concentraciones más altas. Resulta posible el revestimiento con partículas secas, tales como micro- o nanopartículas, cristales, cápsulas o partículas suspendidas en una preparación líquida pero adolece de claras desventajas con respecto a la homogeneidad de la capa que contiene fármaco. El revestimiento con partículas puede resultar facilitado por una superficie rugosa o adherente del dispositivo médico.

Es conocida a partir de la literatura una diversidad de procedimientos de revestimiento que proporcionan capas más o menos uniformes sobre dispositivos médicos y se dan a conocer en solicitudes de patente. Entre ellos se incluyen la simple inmersión, la pulverización y métodos que proporcionan dosis precisas y distribuciones homogéneas (por ejemplo el documento WO 2009/018816) sobre balones plegados o expandidas. El revestimiento puede aplicarse en etapas, en forma de múltiples capas de la misma composición o en forma de capas con diferentes composiciones, por ejemplo el fármaco en primer lugar y el lubricante en segundo lugar o en el orden opuesto, o lubricante en primer lugar, el fármaco en segundo lugar y después nuevamente el lubricante. Todos estos métodos pueden aplicarse en las formulaciones de la presente invención. El revestimiento secuencial con, por ejemplo, el fármaco en primer lugar y en segundo lugar el lubricante disuelto en un solvente en el que el fármaco es pobremente soluble mediante, por ejemplo, la pulverización, resulta en capas sustancialmente separadas. De esta manera, una forma de realización preferida es un dispositivo médico que ha sido revestido secuencialmente con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo de una manera en que el fármaco y el lubricante no se encuentran mezclados homogéneamente.

Además, los dispositivos médicos revestidos pueden secarse bajo condiciones diferentes, tales como temperatura, flujo de aire, composición de gases y presión en diferentes etapas del procedimiento de producción. Pueden almacenarse en sellos herméticos al vapor de agua con un agente absorbente del agua empaquetado separadamente dentro del sello.

Los dispositivos médicos preferidos son catéteres con balón, por ejemplo catéteres para angioplastia o angioplastia coronaria. Los dispositivos médicos más preferidos son los catéteres con balón para el uso breve, preferentemente durante una intervención guiada por imágenes. El uso breve se refiere a que el dispositivo no es implantado sino que se extrae del cuerpo al final del procedimiento, habitualmente en menos de 10 minutos, aunque en ningún caso después de unas cuantas, preferentemente 5, horas desde el final del procedimiento. Los catéteres pueden contener membranas de balón realizada en diversos polímeros y copolímeros, por ejemplo poliamidas (nailon-12, pebax), poliésteres, polietilenos, poliuretanos, diversos polivinilos, siliconas, poliisoprenos, ChronoPrene™ y similares. Con independencia del tipo de material, la adherencia y las propiedades de liberación de los fármacos resultan mejoradas por la adición de lubricantes lipófilos.

El dispositivo médico es portador de por lo menos un fármaco o preparación de fármacos y por lo menos un lubricante lipófilo sobre por lo menos una parte de su superficie que está destinado a entrar en contacto estrecho con el tejido que debe tratarse, por ejemplo un balón en el extremo distal del cuerpo del catéter. Esto significa que por lo menos 5%, preferentemente más de 50%, más preferentemente más de 90%, de la superficie se encuentra revestida. Preferentemente el revestimiento se encuentra presente por lo menos sobre la superficie del dispositivo en donde presenta el diámetro más ancho. En el caso de que menos de 100% de la superficie del dispositivo se encuentre revestida, preferentemente se omiten las partes partiendo desde el diámetro más pequeño del dispositivo. Sin embargo, partes tales como las asas/empuñaduras o cuerpos se omiten *per se*. Un balón como parte de un catéter de balón, que es un dispositivo médico preferido, presenta una parte cilíndrica central y dos extremos

cónicos opuestos. En el caso de que menos de 100% de la superficie del catéter de balón se encuentre revestida, resulta preferente que la parte cilíndrica se encuentre revestida y que por lo menos partes o la totalidad de los extremos cónicos permanezcan sin revestir.

Otra forma de realización es un dispositivo médico portador sobre por lo menos una parte de la superficie del mismo por lo menos un fármaco o preparación de fármacos y por lo menos un lubricante lipófilo más por lo menos un excipiente, preferentemente por lo menos un antioxidante, que puede ser ácido nordihidroguaiarético, resveratrol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, palmitato de ascorbilo en una proporción de entre 0,1% y 500% en peso de por lo menos un fármaco respecto a 100% en peso del fármaco. En el caso de que se añadan antioxidantes, pueden utilizarse fármacos menos estables, tales como diversos inmunosupresores como sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus y temsirolimus, con menos preocupación sobre los efectos del entorno químico inmediato sobre su estabilidad a largo plazo.

A continuación se describe la invención mediante unos ejemplos.

Ejemplo 1

Se revistieron balones de nailon-12, de 7,0-80 mm o de 4,0-40 mm para angioplastia transluminal percutánea, en condición expandida, con paclitaxel solo o con paclitaxel más estearato de magnesio (dos concentraciones), a continuación se plegaron o se revistieron en primer lugar con paclitaxel solo, se plegaron y después se revistieron con estearato de magnesio. La densidad de dosis era de 3 µg de paclitaxel por mm^2 de superficie de balón. Los balones revestidos se sometieron a ensayo para pérdida de paclitaxel durante el paso por una válvula hemostática, Flexor Check-Flo Introducer 5.5 F Cook Inc., USA, y en sangre bajo agitación (37ºC) durante un minuto. Mezclada a concentración suficiente con la solución de revestimiento, el lubricante lipófilo reduce la fricción y mejora la adhesión del paclitaxel. Se muestran los resultados en la Tabla 1.

Tabla 1

Solución de revestimiento	Marcado	Pérdida en el camino a la lesión (% de la dosis)	Ajuste en un tubo protector estrecho (2,16 mm DI para balón de 7,0-80 mm)
Sin aditivo: THF/acetona/H_2O/ácido acético 333:333:308:25 (v/v)	Control	20,4 ± 3,3	no
Estearato de magnesio al 2%=0,02 mg/mg paclitaxel; THF/acetona/H_2O/ácido acético 333:333:308:25 (v/v)	MgS-1	18,9 ± 2,2	sí
Estearato de magnesio al 10%=0,1 mg/mg paclitaxel; THF/acetona/H_2O/ácido acético 333:333:308:25 (v/v)	MgS-5	14,9 ± 13,7	sí
1) Paclitaxel; THF/acetona/H_2O 333:333:308:25 (v/v) 2) Estearato de magnesio al 10%=0,1 mg/mg de paclitaxel; Etanol/H_2O/ácido acético 750:225:25 (v/v)	MgS-5a	6,9 ± 4,9	sí

Ejemplo 2

Se revistieron catéteres con balón de ACPT Maverick 2 (Boston Scientific Corp.), de 3,5-20 mm de tamaño de balón, con paclitaxel (50 mg/ml), estearato de cinc (1 mg/ml) en tetrahidrofurano/acetona/agua/ácido fórmico (487:244:226:43, v/v), se distribuyeron homogéneamente 12 µl sobre la superficie de cada balón plegado. Los catéteres con balón se secaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se montaron sobre los balones tubos protectores de 1,05 mm de diámetro interior.

Ejemplo 3

Se revistieron catéteres con balón de ACPT Fire Star (Cordis Corp.), hidrófilos, de 3,5-20 mm de tamaño del balón, con paclitaxel (30 mg/ml), oleato de magnesio (10 mg/ml) en acetona/etanol/agua (2+2+1, v/v): se distribuyeron homogéneamente 2 veces 15 µl sobre la superficie de cada balón plegado. Los catéteres con balón se secaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se montaron sobre los balones tubos protectores, diámetro interior 1,10 mm.

Ejemplo 4

Se revistieron catéteres con balón de ATP de nailon-12, de 5,0-20 mm de tamaño del balón, con paclitaxel (50 mg/ml), caprilato de magnesio (25 mg/ml en tetrahidrofurano/acetona/agua (333:333:333, v/v): se distribuyeron homogéneamente 20 µl sobre la superficie de cada balón expandido. Se plegaron los balones y se montaron sobre los balones tubos protectores.

Ejemplo 5

Se revistieron catéteres con balón plegados producidos por Creganna, USA, de 3,5-20 mm, revestidos con paclitaxel, 3,3 µg/mm^2 de superficie de balón, con una capa adicional de diversos lubricantes en THF/agua (2:1) o etanol o etanol/agua (4:1 o 1:1) a una dosis de 0,33 µg/mm^2. Tras un secado completo, los balones se insertaron en tubos de PTFE estrechos de diámetro idéntico. Tras 24 h, se midió la fuerza máxima necesaria para sacar los tubos. El experimento mostró una reducción significativa de la fricción entre el revestimiento y el tubo. La fricción reducida es una clara ventaja en el caso de que se introduzcan los balones revestidos en un catéter guía y deban pasar segmentos de vaso altamente estenóticos. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

Tabla 2

Lubricante	Solvente (para el lubricante)	Fuerza máxima (N)	N
Ninguno	n/a	0,75±0,47	8
Estearato de magnesio	THF/agua (2:1)	0,28±0,20	8
Estearato de calcio	THF/agua (2:1)	0,36±0,09	4
Estearato de cinc	THF/agua (2:1)	0,30±0,18	4
Palmitato de magnesio	THF/agua (2:1)	0,24±0,11	4
Caprilato de magnesio	Etanol	0,12±0,03	4
Oleato de magnesio	Etanol/agua (4:1)	0,16±0,10	4
Acetato de magnesio (sin lubricante)	Etanol/agua (1:1)	0,60±0,34	4

Ejemplo 6

Se revistieron catéteres con balón plegados producidos por Creganna, USA, de 3,5-20 mm, con una solución homogénea de paclitaxel y caprilato de magnesio en THF/acetona/agua hasta alcanzar una densidad de dosis de 3,3 µg/mm^2 de superficie de balón y 0,66 µg/mm^2, respectivamente. Los balones revestidos se sometieron a ensayo para pérdida de paclitaxel durante su paso por una válvula hemostática y un catéter guía 6F Medtronic Launcher JL3.5. Los balones se mantuvieron en sangre bajo agitación (37ºC) durante un minuto. Los balones perdieron 11,6±0,5% del paclitaxel total. Se hincharon balones revestidos idénticos en arterias coronarias de cerdos; durante el procedimiento, se liberó 85,9±4,9% de la dosis durante el procedimiento.

Ejemplo 7a-d

La síntesis de sales de ácido graso con diversas aminas se llevó a cabo mediante la mezcla de las soluciones siguientes: meglumina = N-metil-D-glucamina; Tris = tris(hidroximetil)aminometano; THF = tetrahidrofurano; et = etanol; isopr = isopropanol.

	Ácido esteárico 4,00 g		Amina				Rendimiento (%)
	Solvente 1	Solvente 2		g	Solvente 1	Solvente 2	
a	20 ml de et.	20 ml de THF	Arginina	2,45	40 ml de et.	16 ml de agua	94,6
b	20 ml de et.	20 ml de THF	Lisina	2,31	20 ml de et.	10 ml de agua	94,1
c	20 ml de isopr.	20 ml de THF	Meglumina	2,74	10 ml de isopr.	-	97,9
d	20 ml de isopr.	80 ml de THF	Tris	1,70	50 ml de et.	10 ml de isopr.	94,7

	Sal de ácido esteárico	Apariencia	Temp. de fusión (ºC)	Descomposición (ºC)	Solubilidad a temperatura ambiente
a	Arginina	Polvos blancos		150	Et.: 1 mg/ml
b	Lisina	Polvos blanquecinos		150	Agua o et.: 0,3 mg/ml
c	Meglumina	Polvos blancos	148		Agua: 1 mg/ml Et.: 5 mg/ml
d	Tris	Cristales blancos	128		Et.: 10 mg/ml Acetona: 0,5 mg/ml

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo médico portador por lo menos sobre una parte de su superficie de por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo en una proporción de 0,1 a 500% en peso de dicho por lo menos un lubricante lipófilo respecto a 100% en peso del fármaco, en el que dicho por lo menos un fármaco es seleccionado de entre paclitaxel, trióxido de arsénico, derivados lipófilos de corticoides y sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus y dicho por lo menos un lubricante lipófilo es una sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} y dicho por lo menos un fármaco y dicho por lo menos un lubricante se aplican simultáneamente en el mismo solvente o mezcla de solventes o el dispositivo revestido de fármaco se reviste con una capa adicional de dicho por lo menos un lubricante.

2. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} es una sal de magnesio, calcio, cinc o amonio.

3. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} es una sal de una base orgánica monovalente.

4. Dispositivo médico según la reivindicación 1 o 2, en el que la sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} se selecciona de entre estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, palmitato de magnesio, palmitato de calcio, palmitato de cinc, miristato de magnesio, miristato de calcio, laurato de magnesio, laurato de calcio, caprinato de magnesio, caprinato de calcio, caprilato de magnesio, caprilato de calcio, oleato de magnesio, oleato de calcio, palmitoleato de magnesio o palmitoleato de calcio.

5. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal de ácido monocarboxílico C_6-C_{30} se mezcla con uno o más componentes seleccionados de entre ácido esteárico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcohol esteárico, alcohol palmítico, alcohol láurico, acetato de magnesio y acetato de calcio.

6. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el dispositivo es un catéter de balón de angioplastia para una utilización breve, preferentemente durante una intervención guiada por imaginología.

7. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho por lo menos un lubricante lipófilo se encuentra contenido en una proporción de 0,1 a 500% en peso, preferentemente en una proporción de 1 a 200% en peso, más preferentemente en una proporción de 1 a 100% en peso, y todavía más preferentemente en una proporción de 2 a 75% en peso, y de la manera más preferida en una proporción de 2 a 50% en peso respecto a 100% en peso de dicho por lo menos un fármaco.

8. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho por lo menos un fármaco es más lipófilo que dicho por lo menos un lubricante lipófilo.

9. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho por lo menos un fármaco es el sirolimus.

10. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el derivado lipófilo de un corticoide se selecciona de entre dipropionato de betametasona o dexametasona-21-palmitato.

11. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho por lo menos un fármaco es natural, semisintético o sintético, preferentemente semisintético o sintético.

12. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la carga de lubricante lipófilo es de hasta 10 $\mu g/mm^2$ de superficie de dispositivo revestida.

13. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos disueltos conjuntamente en tetrahidrofurano o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de tetrahidrofurano o cada uno disuelto por separado, seleccionando opcionalmente un solvente diferente o una mezcla de los mismos para dicho por lo menos un lubricante lipófilo de entre acetona, ácido acético, agua y alcoholes.

14. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos disueltos conjuntamente en acetona o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de acetona o cada uno disuelto por separado, seleccionando opcionalmente un solvente diferente o una mezcla de los mismos para dicho por lo menos un lubricante lipófilo de entre tetrahidrofurano, ácido acético, agua y alcoholes.

15. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos disueltos conjuntamente en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol o cada uno disuelto por separado, seleccionando

opcionalmente un solvente diferente o una mezcla de los mismos para dicho por lo menos un lubricante lipófilo de entre acetona, tetrahidrofurano, ácido acético, agua y otros alcoholes.

16. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante lipófilo, ambos disueltos conjuntamente en un solvente o en una mezcla de solventes, o cada uno disuelto por separado, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para dicho por lo menos un fármaco, en el que el solvente o la mezcla de solventes contiene adicionalmente más de 0,01 a 25% (v/v) de ácido acético o ácido fórmico.

17. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que ha sido revestido secuencialmente en primer lugar con por lo menos un fármaco y a continuación con por lo menos un lubricante lipófilo de manera que el fármaco y el lubricante no se mezclan homogéneamente.

18. Dispositivo médico según las reivindicaciones 1 a 17, que ha sido revestido con por lo menos un fármaco y por lo menos un lubricante más por lo menos un excipiente adicional.

19. Dispositivo médico según la reivindicación 18, en el que el excipiente adicional es un antioxidante.