

Estudio piloto sobre la prescripción en situaciones excepcionales. Uso de medicamentos de humana en medicina veterinaria

Pilot study about prescription in exceptional situations. Use of drugs for human in veterinary medicine

M. Lobo¹, M^a J. Díaz¹, J. García² y M^a T. Frejo¹

¹Dpto. de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, UCM. Avda. Puerta de Hierro s/n, 28240 Madrid

²Farmacéutica Titular de Oficina de Farmacia. Coslada. Madrid.

Resumen

En este trabajo se ha realizado una revisión de los medicamentos de uso humano prescritos para animales de compañía (perros y gatos) con el fin de comprobar el cumplimiento por parte del veterinario del supuesto de "prescripción excepcional". Para ello se llevó a cabo un estudio piloto transversal retrospectivo durante un periodo de 2 años de los medicamentos de uso humano prescritos para animales de compañía y su alternativa en medicina veterinaria. Los datos han sido obtenidos a partir de los registros en el libro recetario de tres Oficinas de Farmacia de la Comunidad de Madrid. Como conclusión de este estudio piloto, podemos señalar que para algunos de los medicamentos de uso humano prescritos en pequeños animales existen medicamentos de uso veterinario que podría ser la primera alternativa terapéutica.



Palabras clave: Medicamentos de uso humano, prescripción veterinaria, animales de compañía, prescripción excepcional.
Keywords: Human medicines, veterinary prescription, pets, exceptional prescription.

Clin. Vet. Peq. Anim., 2011, 31 (3): 143-149

Introducción

Cuando un profesional veterinario prescribe y/o administra un medicamento desarrollado para un animal de compañía, puede estar seguro de que el producto que tiene en sus manos ha sido concebido específicamente para su uso en la especie animal de destino, teniendo en cuenta todas sus consideraciones de raza, sexo, edad, estado fisiológico y reproductivo, todo ello con el fin de garantizar que el tratamiento es el más adecuado para el caso concreto de que se trate. Cuando se evalúa la calidad de un medicamento veterinario se estudia la composición del mismo, su forma farmacéutica, vía de administración y su estabilidad a lo largo del tiempo. Aunque el mismo principio activo se emplee en medicamentos de uso humano, se debe ajustar su concentración y el tipo de excipiente de manera que se optimice la absorción, distribución y eliminación en el animal de destino y así conseguir la eficacia deseada. Hoy en día son más las especialidades de uso humano prescritas para animales de compañía, que los propios medicamentos veterinarios aprobados y registrados para animales. Por esto hemos observado que existe poca información sobre el nú-

mero de unidades dispensadas de los diferentes grupos terapéutico (GT) de medicamentos de uso humano prescritos en medicina veterinaria para animales de compañía.

Muchos principios activos utilizados en medicina veterinaria son los mismos o similares a los utilizados en medicina humana, pero debido a la diferencia entre especies, y formas farmacéuticas hay factores que pueden influir en la farmacocinética del medicamento.

Las prescripciones destinadas a los animales de compañía que se dispensan en las oficinas de farmacia son, generalmente, medicamentos de uso humano y, en raras ocasiones, se reciben prescripciones de medicamentos veterinarios específicamente registrados para animales de compañía. Para realizar una correcta prescripción y dispensación será necesario conocer la legislación vigente que regula los medicamentos veterinarios y tener en cuenta las diferencias farmacocinéticas entre especies.

Con respecto a la legislación existente sobre prescripción excepcional en animales no productores de alimentos, el veterinario está obligado a recetar medicamentos veterinarios

* Contacto: margaritalobo@vet.ucm.es



específicamente registrados para animales de compañía. Solamente en casos excepcionales en los que no exista el medicamento veterinario correspondiente se podría recurrir al régimen de prescripción excepcional, comúnmente conocido como la "cascada" (Fig. 1). Este régimen se encuentra

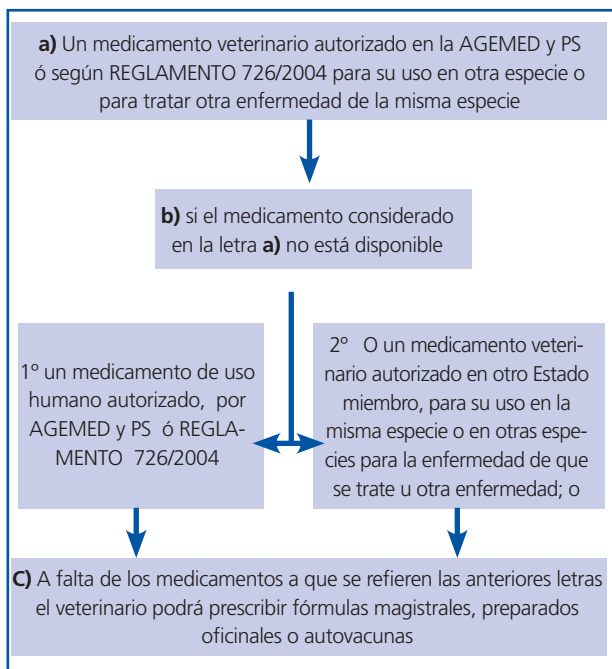


Figura 1. Artículo 81 Real Decreto 1132/2010. Prescripciones excepcionales por vacío terapéutico en animales no productores: cuando no existan medicamentos veterinarios autorizados, para una enfermedad, en una especie animal no productora de alimentos incluidas las domésticas, el veterinario podrá, de forma excepcional y bajo su responsabilidad personal directa, en particular para evitar sufrimientos inaceptables, tratar al animal o animales afectados según indicamos en la figura.

definido en la Directiva 2001/82/CE (modificada por la Directiva 2004/28).¹ En la legislación nacional, la Ley 29/2006,² de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, incorpora una necesaria diferenciación entre la práctica profesional veterinaria en animales de compañía y productores de alimentos. En la actualidad ha sido publicado el Real Decreto 1132/2010³ (Art. 81,82) que modifica el Real Decreto 109/1995⁴, y desarrolla la Ley 29/2006 en materia de prescripción y dispensación de medicamentos veterinarios. Este Real Decreto regula la obligatoriedad por parte del farmacéutico de registrar en el libro recetario los medicamentos de uso humano destinados a animales y la necesidad de guardar durante cinco años la receta veterinaria.

Muchos de los medicamentos autorizados para el hombre o para una determinada especie animal, son usados con frecuencia para otra especie, sin valorar las diferencias farmacocinéticas entre las mismas. Hay estudios que indican diferencias en la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral entre los seres humanos, perros, primates y roedores, por lo que es difícil extrapolar los resultados de los estudios realizados en el hombre con el fin de predecir la biodisponibilidad de un medicamento en las especies animales. La biodisponibilidad de los medicamentos depende en gran medida, de su forma galénica, efecto de primer paso y unión a proteínas plasmáticas; por ejemplo, la biodisponibilidad de

la ranitidina en el hombre es del 61% (tabletas) mientras que en el perro es del 100% (solución).⁶⁻⁸

Otras diferencias farmacocinéticas pueden ser debidas al diferente metabolismo de cada especie, tiempo de tránsito gástrico, permeabilidad intestinal y dieta, entre otros factores.

Los medicamentos administrados por vía oral pueden sufrir modificaciones en su absorción. El perro y el gato no tienen enzimas digestivas en su saliva, al contrario que el hombre que tiene amilasa, la cual ayuda a romper los carbohidratos, pudiendo alterar la absorción de medicamentos que presenten como excipientes este tipo de moléculas. Los perros tienen menor tránsito intestinal que el hombre (2h frente a 4h) pero pueden compensarlo en el intestino aportando una mayor superficie de absorción a través de las vellosidades intestinales.⁹ Los perros también poseen una mayor secreción de sales biliares que aumenta la solubilidad y absorción de medicamentos solubles en agua.¹⁰⁻¹² La absorción de medicamentos, bases débiles, es mayor en perros que en el hombre debido a su pH más básico en el intestino.¹³

Debido a la variabilidad genética entre especies, existen diferencias en el metabolismo de los medicamentos. Los gatos, por ejemplo, son deficientes en las vías de glucuroconjugación, por lo que aquellos medicamentos con estructuras fenólicas, que se eliminan preferentemente por esta vía son tóxicos para ellos. En un estudio realizado con salicilatos, en perros y gatos a dosis de 10 mg/kg para establecer regímenes de dosificación, se observó que para mantener la analgesia el intervalo de dosificación es mucho más largo en gatos que en perros (de 48 a 12 horas) debido a la lenta velocidad de transformación. Por lo tanto, se debería ajustar tanto la posología como el intervalo de dosificación cuando se administran medicamentos de uso humano que contengan grupos fenólicos. Con respecto a los perros se ha observado que son acetiladores lentos. La acetilación de los grupos amino tiene lugar en el hombre y en muchas especies animales, excepto en el perro y en el zorro que no acetilan el grupo amino aromático. En aquellos animales que son acetiladores lentos se acumula el fármaco en el organismo, incrementando por tanto su toxicidad (lupus eritematoso inducido por isoniazida, procainamina e hidralacina y neurotoxicidad inducida por isoniazida).¹⁴ Todas estas diferencias farmacocinéticas son contempladas durante el desarrollo de un medicamento de uso veterinario, por lo que los medicamentos destinados a pequeños animales presentan en su composición principios activos, excipientes y formas farmacéuticas con las características necesarias que mejoran su biodisponibilidad, su eficacia y seguridad de uso.¹⁵

Con este trabajo hemos querido evaluar que medicamentos de uso humano son dispensados en Oficinas de Farmacia mediante receta veterinaria para el tratamiento de enfermedades en animales de compañía, con el objetivo de comprobar si existe una alternativa terapéutica en medicina veterinaria con la misma composición que debería ser la primera opción para el tratamiento de los animales de compañía, tal y como establece la normativa vigente.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio piloto, durante los años 2007-2009 en tres oficinas de farmacia, situadas en las

localidades de Alcobendas, Coslada y Madrid en la Comunidad de Madrid, de los medicamentos dispensados de uso humano destinados a animales de compañía. Se trata de un estudio transversal retrospectivo, recopilando los datos de cada receta veterinaria a través del registro obligatorio en el libro recetario (formato electrónico). En el momento de la dispensación se registraron los siguientes datos: nombre del medicamento de uso humano, animal de destino, nombre del veterinario prescriptor, número de colegiado y centro sanitario (clínica y centro veterinario). A cada receta se le asignó el número correspondiente del libro recetario y se archivó.

El programa informático de gestión (Farmatic) nos permitió ordenar los datos registrados en el libro recetario, seleccionando para su revisión todos los medicamentos de uso humano destinados a animales de compañía.

Agrupamos los medicamentos de uso humano dispensados por grupo terapéutico (GT) y subgrupo terapéutico (SBGT) según la clasificación ATC (*Anatomic Therapeutic Classification*). Comparamos su composición con medicamentos veterinarios autorizados del mismo GT y con composiciones similares en medicina veterinaria consultando la base de datos de la Agencia Española del Medicamento (AGEMED)¹⁶ y la Guiavet¹⁷ de medicamentos de pequeños animales.

Resultados

Durante el periodo de estudio (2007-2009), se han dispensado y registrado en el libro recetario un total de 663 unidades de medicamentos de uso humano prescritos para medicina veterinaria, fundamentalmente para perros y gatos. En la Tabla 1 se presentan las unidades dispensadas de medicamentos de medicina humana correspondiente a cada SBGT para los que no existe alternativa terapéutica en medicina veterinaria de pequeños animales, y en la Tabla 2 las unidades dispensadas correspondiente a cada SBGT para los que si existe alternativa terapéutica en medicina veterinaria de pequeños animales. En la Figura 2 se representa el porcentaje de medicamentos dispensados correspondiente a cada GT.

Como se muestra en las Tablas 1 y 2, dentro del SBGT, AO2BA Antiulcerosos, Antagonistas de los Receptores H₂,

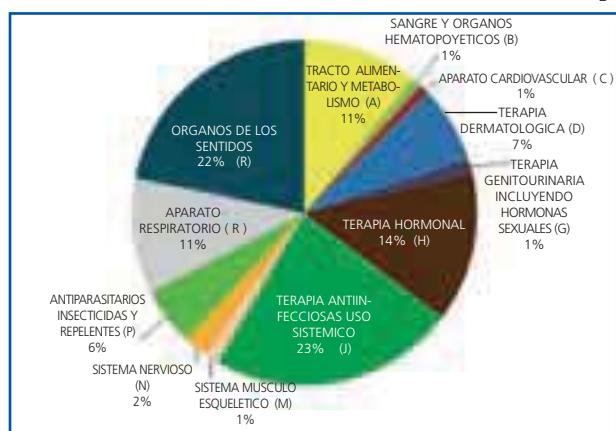


Figura 2. Número en porcentajes (%) de medicamentos humanos prescritos en animales de compañía según los diferentes grupos terapéuticos.

se han dispensado 30 unidades, cuyos principios activos son ranitidina y cimetidina. No se encuentra autorizado ningún medicamento en medicina veterinaria cuyo principio activo sea ranitidina, pero si existen presentaciones en medicina veterinaria destinadas a perros cuyo principio activo es cimetidina (Zitac vet, Lab. Intervet- Schering Plough Animal Health).

Con respecto al SBGT, D07CB, el medicamento humano más dispensado (15 unidades) es el Positon ungüento, cuyo composición es, Neomicina sulfato, Nistatina y Triamcinolona acetónido. Existe en medicina veterinaria una alternativa terapéutica, Panolog en pomada (Lab. Novartis Sanidad Animal S.L.) con la misma composición para tratar patologías dérmicas en perros y gatos.

El subgrupo terapéutico más dispensado en este estudio ha sido el H02AB (93 unidades) al cual pertenecen los medicamentos que contienen como principio activo prednisona (Dacortin, comprimidos) o dexametasona (Forte-cortin, comprimidos). Existe un medicamento veterinario con dexametasona, Deyanil comprimidos (Lab. Fatro Uriach) indicado para pequeños animales (perros y gatos).

El grupo terapéutico J (antiinfecciosos sistémicos) abarca el mayor número de unidades dispensadas con un total de 177 unidades. Dentro del mismo, de las tetraciclinas (J01AA) se dispensaron 9 unidades que contenían doxiciclina como principio activo; en medicina veterinaria existe una especialidad, Ronaxan comprimidos (Lab Merial, S.A.) con la misma composición indicada para perros y gatos.

Dentro de este mismo GT (J), el SBGT, J01CR, presentan el mayor número de unidades dispensadas (51) cuyos principios activos son, amoxicilina junto con ácido clavulánico. Existen en medicina veterinaria un total de 8 presentaciones con la misma composición que en medicina humana, adecuadas en su forma farmacéutica, dosis, posología e indicaciones para animales de compañía (perros y gatos): Clavaseptin (Lab Vétoquinol S.A); Nicilan (Lab. Calier, S.A.); Nisamox y Noroclav (Lab. Norbrook, Laboratories Limited Station Works Camlough); Synulox (Lab. Pfizer, S.L.); Eupenclav (Lab. Fatro Iberica, S.L); Clavubay (Lab. Bayer).

Dentro del SBGT, J01DB han sido dispensadas 15 unidades de Kefloridina cápsulas que contienen cefalosporinas de 1ª Generación (cefalexina). En Medicina Veterinaria hay un total de 4 medicamentos: Kefavet (Lab. Esteve); Rilexine (Lab. Virbac, S.A) y Therios (Lab. Sogeval S.A), todos contienen como principio activo cefalexina y en formas farmacéuticas y posologías indicadas para perros y gatos.

También dentro del GT (J), fueron dispensadas 15 unidades de medicamentos de medicina humana que contienen espiramicina y metronidazol (J01RA). En medicina veterinaria existe una presentación, Stomorgyl comprimidos apetitosos (Lab. Merial, S.A), cuya composición es espiramicina y metronidazol, indicado para perros y gatos.

Pasando al siguiente GT Sistema Nervioso (N), en el SBGT antiépilépticos: barbitúricos (N03AA) fueron dispensadas 3 unidades del medicamento humano Luminal; recientemente ha sido comercializado la especialidad Phenoleptil comprimidos cuyo principio activo es el fenobarbital (Lab. Le Vet B.V), indicado para perros y gatos.

En este estudio hemos observado un gran número de recetas veterinarias para tratamiento de patologías óticas

Tabla 1. Unidades de medicamentos de medicina humana dispensados para los que no existe alternativa en medicina veterinaria de pequeños animales

Clave subgrupo terapéutico	Nombre subgrupo	PA	UD
A02BC	Antiulcerosos: inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	3
A03AX	Otros fármacos para alteraciones funcionales intestinales	Dimeticona	3
A05AA	Sales biliares	Ac ursodesoxicólico	3
A05BA	Terapia hepática	Silimarina ^a	9
A06AA	Laxantes: lubricantes y emolientes	Parafina	6
A15AA	Estimulantes del apetito	Ciproheptadina	3
B01AD	Antitrombóticos: enzimas	Estreptoquinasa y estreptodornasa	6
C03CA	Diuréticos de techo alto: sulfamidas solas	Furosemina	6
D01AC	Antifúngicos tópicos: derivados imidazólicos y triazólicos	Clotrimazol	3
D01BA	Antifúngicos sistemas	Griseofulvina	3
D02AF	Emolientes y protectores: preparados de ácido salicílico	Ácido salicílico, málico y benzoico	3
D03AX	Otros cicatrizantes	Neomicina, Centella asiática, propilenglicol	3
D03BA	Enzimas proteolíticas	Tripsina, Quimiotripsina, nitrofurán, metionina	3
D06BA	Quimioterápicos tópicos: sulfamidas	Sulfadiazina argéntica	6
D07CC	Combinaciones de corticosteroides de alta potencia con antibióticos	Gentamicina Betametasona	9
G04CX	Otros fármacos usados en hipertrofia prostática benigna	Sabal serrulata Brauneria angustifolia Esculina	9
J01DC	Cefalosporinas de 2ª generación	Cefaclor	39
J01EE	Combinaciones de sulfamidas y trimetoprim	Sulfamida Trimetoprim	18
J05CA	Antivirales: aminos cíclicas	Amantadina	3
M03BA	Miorelajantes de acción central: carbamatos	Metocarbamol	3
M04AA	Inhibidores de la síntesis de ácido úrico	Alopurinol	6
N05BA	Ansiolíticos: benzodiazepinas	Diazepan	12
P01AB	Amebicidas: nitroimidazoles	Metronidazol	36
R03CC	Antiasmáticos: agonistas beta2-adrenérgicos select sistémico	Salbutamol	6
R03DA	Antiasmáticos xantinas	Teofilina	18
R05CB	Mucolíticos	Acetil cisteína	12
R05DA	Alcaloides del opio y derivados	Dextrometorfan	6
R05DB	Otros antitusivos	Cloperastina	27
R06AA	Antihistamínicos, usos sistémico: aminoalquil éteres	Clemastina	3
S01AA	Oftalmológicos antiinfecciosos: antibióticos	Tobramicina, Cloranfenicol Oxitetraciclina, Gentamicina,	30
S01AX	Otros antiinfecciosos	Ciprofloxacino	3
S01BC	Oftalmológicos: antiinflamatorios no esteroideos	Diclofenaco	6
S01EC	Antiglaucoma: inhibidores de la anhidrasa carbónica	Dorzolamina	3
S01FA	Midriáticos y ciclopéjicos anticolinérgicos	Atropina	12
S01XA	Otros oftalmológicos	Hipromelosa, cloruro sódico	3
S02AA	Otológicos: antiinfecciosos	Ciprofloxacino	3
S03CA	Oftalmológicos y Otológicos. Combinaciones de corticosteroides y antiinfecciosos	Oxitetraciclina, Polimixina B, Hidrocortisona	6
TOTAL UD			333

PA : Principio activo; UD: Unidades Dispensadas

^a Silimarina se encuentra como complemento alimenticio, no como medicamento veterinario con el nombre de Samylin (Lab .Vet plus)

Tabla 2. Unidades de medicamentos de medicina humana dispensados para los que existe alternativa terapéutica en medicina veterinaria de pequeños animales

Subgrupo terapéutico	Nombre subgrupo	PA	UD	Nombre del medicamento Veterinario (PA)
A02BA	Antiulcerosos: antagonistas del receptor H ₂	Cimetidina, Ranitidina	42	Zitac Vet (cimetidina)
A03FA	Procinéticos	Metoclopramida	3	Vomend Anti-Emeticum inyectable (metoclopramida)
D06AX	Otros antibióticos tópicos	Acido fusídico	3	Fuciderm Gel (acido fusídico, betamesona)
D07CB	Corticosteroides de mediana potencia con antibióticos	Triamcinolona, Nistatina Neomicina	15	Panolog (nistatina sulfato de neomicina, tiostreptona, acetónido triamcinolona)
H02AB	Corticoesteroides sistémicos, solos: glucocorticoides	Prednisolona Dexametasona	93	Deyanil (dexametasona)
J01AA	Tetraciclinas	Doxiciclina	9	Ronaxan (doxiciclina)
J01CR	Combinaciones penicilinas, incl. inhibidores de beta-lactamasa	Amoxicilina, ácido clavulánico	51	Clavaseptin, Clavubay, Eupenclav, Nicilan, Nisamox, Noroclav, Synulox(amoxicilina, acido clavulánico)
J01DB	Cefalosporinas 1ª generación	Cefalexina	15	Therios, Rilexine, Kefavet Cephacare (Cefalexina)
J01RA	Combinaciones de antibacterianos	Espiramicina, Metronidazol	15	Stomorgyl (espiramicina y metronidazol)
J02CA	Antimicóticos, uso sistémico: triazoles	Itraconazol	3	Itrafungol (itraconazol)
N03AA	Antiepilépticos: barbitúricos	Fenobarbital	3	Phenoleptil (Fenobarbital)
S01CA	Oftalmológicos: corticosteroides y antiinfecciosos en combinación	Dexametaxona Gentamicina, Tobramicina Neomicina, Polimixina B Gramicidina	75	Oftalmocan (Cloranfenicol prednisolona, xilocaina) Soligental (Gentamicina) Tiazil (Gentamicina, Dexametasona)
S02CA	Otológicos: corticosteroides y antiinfecciosos en combinación	Polimixina, Neomicina, Fludrocortisona	3	Easotic Gotas (Hydrocortisona, Miconazol, Gentamicina) Otomax Gotas (Gentamicina Betametasona, Clotrimazol) Panolog (Nistatina, Sulfato de neomicina, Tiostreptona, Acetónido de triamcinolona) Posatex (Orbifloxacino, Mometasona, Posaconazol) Conofite (Polimixina B, Miconazol, Prednisolona)
TOTAL UD			330	

PA: principio activo. UD: unidades.

y oftálmicas (22%). En el SGBT, S01AA (oftalmológicos: antiinfecciosos) se utilizan un gran número de medicamentos de uso humano (Tobrex, Colircusi cloranfenicol, Colircusi gentamicina etc.) prescritos para animales de compañía (30 unidades), no existiendo alternativas en medicina veterinaria.

Dentro del subgrupo S01CA, con 75 unidades dispensadas de medicamentos de uso humano, (Terracortil pomada otico-oftálmica, Tobradex, Colircusi Gentadexa, etc.) si que hay alternativa en medicina veterinaria en forma de colirios, Oftalmocan (Lab e Industrias Iven S.A.) Soligental y Tiazil

(Lab. Virbac España, S.A.), los cuales contienen principios activos similares, por lo que podrían ser una alternativa terapéutica a los dispensados en medicina humana, mejorada por el contenido en excipientes que incrementarían la absorción oftálmica.

Discusión

El veterinario de animales de compañía está obligado a prescribir medicamentos veterinarios para las especies de destino. Según la Normativa vigente, no

se pueden prescribir directamente ni medicamentos de uso humano ni fórmulas magistrales o autovacunas, salvo en casos excepcionales en los que no exista el medicamento necesario y tras considerar todos los pasos previstos en el régimen de prescripción excepcional (la "cascada"). En este estudio piloto realizado con los datos sobre dispensación obtenidos de 3 farmacias de la Comunidad de Madrid, hemos observado que los grupos terapéuticos de medicina humana más utilizados para medicina veterinaria pertenecen a los grupos: terapia antiinfecciosa uso sistémico (23%), órganos de los sentidos (22%) y terapia hormonal (14%). Estos resultados son similares a los presentados por otros autores^{18,19} sobre todo en lo relacionado con el uso de antimicrobianos. En España no existen trabajos publicados donde se ponga de manifiesto el uso de medicamentos de humana como alternativa al uso de medicamentos de medicina veterinaria destinados a pequeños animales.

Tras esta revisión hemos observado que existen alternativas en medicina veterinaria para los grupos terapéuticos con mayor número de unidades dispensadas de medicamentos de humana (terapia antiinfecciosa, órganos de los sentidos y terapia hormonal). Los resultados de este primer estudio piloto, aunque están geográficamente limitados a farmacias de un área muy concreta como es la Comunidad de Madrid, podrían ser extrapolables a otras áreas geográficas.

En este trabajo hemos querido constatar que para animales de compañía, perros y gatos, la mayoría de los medicamentos recetados y dispensados son de medicina humana, quizás debido a su fácil disponibilidad, bajo coste o a la inexistencia de su homólogo en medicina veterinaria, como es el caso de oftalmológicos antiinfecciosos solos (S01AA) o cefalosporina de 2ª Generación (J01DC). En la revisión realizada en nuestro estudio, hemos podido observar que en los últimos años han sido aprobados medicamentos veterinarios, específicos para uso en perros y gatos.

Consideramos que para evitar posibles problemas (sobre-dosificación, falta de eficacia, ó efectos adversos), se prescriban medicamentos de uso veterinario. En caso de necesitar diferentes composiciones a las autorizadas en los medicamentos de uso veterinario aprobados, deberán atenerse al régimen de prescripción excepcional ("la cascada").

Agradecimientos

A Mª Isabel Ruiz García y Encarnación Paramo Aguado, farmacéuticas titulares de las Oficinas de Farmacia de Madrid, en Moratalaz y Alcobendas, por su colaboración en la recogida de información para la realización de este trabajo. También agradecemos la colaboración de los veterinarios J.Mª Lobo Alonso y Laura Scott de la Clínica Veterinaria Lobo-Scott de Aranda de Duero por su ayuda en la realización de este trabajo.

Summary

This study is a review of drugs registered for human use that are prescribed for pets (dogs and cats) in order to verify the compliance of the so-called "exceptional prescription". A pilot retrospective cross-sectional study was conducted during a period of two years on human drugs prescribed for pets and the alternative in veterinary drugs. The data were obtained from the entries in the "prescription book" of three pharmacies in the Community of Madrid. As a conclusion of this research, we can point out that some of the human drugs prescribed for pets had some specific veterinary drug that could have been chosen in first place as the best therapeutic choice.

Bibliografía

1. Diario Oficial de la Unión Europea. Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/82/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. DOCE L136/58, 30/4/2004.
2. Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178, 27/7/2006.
3. Real Decreto 1132/2010, de 10 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. BOE núm 233, 25/9/2010.
4. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. BOE núm 53, 3/3/1995.
5. Grass GM, Sinko PJ. Physiologically-based pharmacokinetic simulation modeling. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 433-451.
6. Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 871-882.
7. Chiou WL, Heong HY, Chung SM, Wu TC. Evaluation of using dog as an animal model to study the fraction of oral dose absorbed of 43 drugs in humans. *Pharmac Res* 2000; 17: 135-140.
8. Martinez M, Augsburger L, Johnston T, Jones WW. Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products. Part I: biopharmaceutics and formulation considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:805-24.
9. Martinez M, Augsburger L, Johnston T, et al. Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products Part II. Physiological considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 825-850.
10. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm Drug Dispos* 1995; 16: 351-380.
11. Dressman JB. Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. *Pharm Res*. 1986; 3: 123-131.
12. Lin JH. Species similarities and differences in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 1008-1021.
13. Formulation of veterinary dosage forms, New York, Marcel Dekker, Inc., 1983, p.12- 16. Adaptado from Blodinger J (ed). *International Journal of Pharmaceutical Compound* (1997) Vol 1 N° 4.
14. Brown SA. Farmacocinética: Distribución y destino de los fármacos en el organismo. En Adams HR (ed): *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*, Editorial Acribia, Zaragoza, 2003; 13-56
15. Malmberg G.J, Lupo R. Compounding in veterinary ophthalmology. *Vet Clin Small Anim* 2004; 34: 825-838.
16. Ministerio de Sanidad y Política Social., CIMA (centro de Información on Line) acceso a la herramienta de consulta de medicamentos veterinarios autorizados. Disponible en [https://sinaem4.agemed.es/consavetPub/Fichas Técnicas.do?metodo=detalleForm](https://sinaem4.agemed.es/consavetPub/Fichas_Técnicas.do?metodo=detalleForm) 24 de enero de 2011.
17. Veterindustria. Guía de productos zoonosanitarios para animales de compañía 11ª Ed. Grupo Asis-Biomedica. Zaragoza, 2009-2010.
18. Hölsö K, Rantala M, Lillas A, et al. Prescribing antimicrobial agents for dogs and cats via University Pharmacies in Finland-patterns and quality of information. *Acta Vet Scand* 2005; 46: 87-93.
19. Grave K, Bangen M, Engelstad M, et al. Prescribing of veterinary and human preparations for animal in Norway. Was the preparation approved for the animal species for which it was prescribed? *J Vet Pharmacol Therap* 1992; 15:45-52.

DenaMarin®

La fórmula tecnológicamente más avanzada.

3 componentes, una solución.

SAMe

DE ORIGEN NATURAL

El microencapsulado permite fraccionar el comprimido.

SILIBINA

COMPLEMENTA LA EFICACIA DEL SAMe

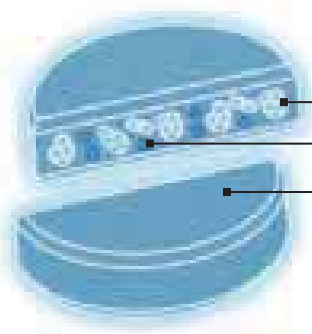
Acelera la recuperación del animal.

FOSFATIDILCOLINA

METABOLIZADOR DE LA SILIBINA

Aumenta la biodisponibilidad de la Silibina y su rapidez de metabolización.

Mejora la **FUNCIONALIDAD HEPÁTICA** especialmente en fases agudas, intoxicaciones o hepatopatías de componente inflamatorio. **DENAMARIN®** es una fórmula probada científicamente, única en el mercado.



- Molécula de **SAMe** en barrera protectora
- Complejo Silibina-Fosfatidilcolina
- Comprimidos fraccionables con saborizante que facilitan la administración de la dosis



30 y 75 comprimidos