

# Untersuchung zur Pharmakokinetik eines Trimethoprim/Sulfadimidin-Kombinationspräparates (ROTA-TS) nach einmaliger peroraler Applikation beim Pferd

Autor(en): **Dettwiler, M. / Straub, R. / Heitmann, H.H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **129 (1987)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592842>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 129, 473–480, 1987

Aus dem Forschungsinstitut ETS Magglingen und  
der Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern  
(Direktor: Prof. Dr. H. Gerber)

## Untersuchung zur Pharmakokinetik eines Trimethoprim/Sulfadimidin-Kombinationspräparates (ROTA-TS) nach einmaliger peroraler Applikation beim Pferd

*Dettwiler M., Straub R., Heitmann H. H. und Gysin J.*

### Einleitung

Die Entdeckung der antibakteriellen Wirkung des Trimethoprim (TMP; 2,4-Diamino-5-(3,4,5-Trimethoxy-Benzyl)-Pyrimidin) hat in den siebziger Jahren der Chemotherapie neue Wege eröffnet, da mit diesem Wirkstoff die Sulfonamidwirkung sowohl gegen Bakterien, als auch gegen Kokzidien verstärkt werden kann. TMP wirkt als Blocker für die bakterielle Dihydrofolsäurereductase, einem Ferment, das die Reduktion der Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure ermöglicht. Die Affinität zur Dihydrofolsäurereductase im Bakterium ist etwa 50 000mal grösser als zum entsprechenden Ferment der Säugetiere. In denselben Synthesvorgang greifen auch die Sulfonamide ein, die durch Verdrängung der p-Aminobenzoessäure die Entstehung von Dihydrofolat hemmen. Dadurch, dass die Kombination von Trimethoprim und Sulfonamid zwei aufeinanderfolgende bakterielle Stoffwechselvorgänge beeinflusst, kommt es zu einem synergistischen Effekt (*Bisping, 1970*). Somit kann mit verhältnismässig geringen Dosen eine keimhemmende Wirkung erzielt werden, die sich bei Anwendung eines Sulfonamides allein nur mit wesentlich höheren Dosierungen erreichen lässt. In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Kombination von TMP und Sulfonamid, wie zum Beispiel das Sulfadoxin, in vitro bis 5mal wirksamer ist als der Sulfonamidanteil allein (*Bisping, 1970*). Exakte Angaben in der Literatur über die Blutkonzentrationen der einzelnen Komponenten, bei welchen ein noch ausreichender keimhemmender Schutz vorliegt, konnten wir nicht finden. Bei den Sulfonamiden wird allgemein eine Plasmakonzentration von 5 mg/100 ml angegeben. Nach *Walter und Heilmeyer (1975)* ist ein wirksamer antibakterieller Schutz des allein applizierten Trimethoprim bei Konzentrationen von 0,1–4 µg/ml je nach Bakterienstamm zu erwarten.

Eine ausführliche Studie über TMP nach intravenöser, intramuskulärer und peroraler Applikation führten *Alexander und Collett (1975)* beim Pony durch. Die pharmakologische Eigenschaft von Sulfadimidin (Sulfamethazin) wurde von *Tschudi (1972)* und von *Lender et al. (1980)* nach intravenöser Injektion sowie von *Meier et al. (1980)* nach peroraler Applikation beschrieben. Untersuchungen mit der Kombination Tri-

methoprim/Sulfadimidin beim Pferd sind uns nicht bekannt. Hingegen wurde die Wirkung der Kombination von Trimethoprim und Sulfadiazin beim Pferd nach oraler Verabreichung von *Sigel et al.* (1981) und von *White und Prior* (1982) sowie nach einmaliger intravenöser Injektion von *Brown et al.* (1983) untersucht.

Wegen der häufigen Verwendung der Trimethoprim/Sulfadimidin-Suspension ROTA-TS erschien es uns angezeigt, die Plasmakonzentration dieser Substanzen beim Pferd nach oraler Applikation zu untersuchen.

### Material und Methoden

Die Untersuchung führten wir bei einem Vollblutwallach (Nr. 1), 2 Halbblutstuten (Nr. 2 und 3), einem Halbblutwallach (Nr. 4), einem Haflingerwallach (Nr. 5) und einem Freibergerwallach (Nr. 6) durch. Die Pferde erhielten die Suspension ROTA-TS Oraldoser (Chassot & Cie AG, Köniz Bern) oral verabreicht. Das Präparat hat folgende Zusammensetzung: Trimethoprim 84 mg, Sulfadimidin 420 mg, Conserv. (Na-metabisulf.) et excip. pro susp. ad 1 ml.

Im ersten Teil des Versuches wurde allen Tieren nach 12stündiger Fastenzeit 4 ml ROTA-TS pro 100 kg Körpergewicht ad 1 l Wasser per Nasenschlundsonde appliziert, was 336 mg TMP und 1680 mg Sulfadimidin pro 100 kg entspricht. Nach Verabreichung des Medikamentes sind die Pferde dreimal pro Tag gefüttert und getränkt worden. Blutproben entnahmen wir vor und 3, 10, 24 sowie 36 Stunden nach der Eingabe des Medikamentes aus der V. jugularis in Venojectcitrat®-Röhrchen. Nach der Zentrifugation wurde das Plasma bis zur weiteren Verarbeitung sofort eingefroren.

Im zweiten Teil des Versuches haben wir die Pferde Nr. 1, 4 und 6 gleich behandelt wie im ersten Teil des Versuches, die Blutentnahme erfolgte jedoch in kürzeren Intervallen. Die Blutproben sind vor sowie 2, 4, 10 und 24 Stunden nach der Applikation entnommen worden.

Im dritten Teil des Versuches wurde dem Pferd Nr. 3 vor sowie 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten sowie 24 Stunden nach gleicher Dosierung und Applikationsform wie in den ersten beiden Teilen des Versuches Blut entnommen. Zusätzlich untersuchten wir bei Tier Nr. 3 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikamentes Muskel, Leber, Milz, Niere und Fett auf ihren Gehalt an TMP und Sulfadimidin.

*Sulfadimidin* wurde mit einer HPLC-Methode (High Pressure Liquid Chromatography) nachgewiesen. Zu jeweils 5 ml Plasma werden 5 ml 0,9%ige Kochsalzlösung gemischt und danach 100 µl konzentrierte Salzsäure und 1 ml Aceton zugegeben. Im Scheidetrichter wird zweimal mit 40 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Der Äther wird abgetrennt, getrocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>sicc., eingedampft zur Trockene und mit 200 µl Methanol aufgenommen. Davon werden 50 µl mit 350 µl der mobilen Phase verdünnt und 100 µl eingespritzt.

Die Organproben werden homogenisiert. Zu 10 g Homogenat werden 10 ml 0,9%ige Kochsalzlösung gegeben und die Extraktion wie beim Plasma durchgeführt.

#### HPLC-Bedingungen:

Als Gerät diente ein Varian 5000 Chromatograph mit einer Vista 401 Workstation.

Detektion: 260 nm (Varian UV 100)  
 Säule: Micro Pak 125 × 4,0 (i.D.) mm  
 Shandon Hypersil 5 µm  
 Mobile Phase: 70 mM Natrium-Phosphatpuffer (pH 6,8): Methanol = 85:15  
 Flow: 1 ml/min (= ca. 102 atm)

*Trimethoprim* konnte mit der Gaschromatographie (GC) erfasst werden. Nach Abtrennen der Ätherphase zum Nachweis von Sulfadimidin wird der wässrige Rückstand mit einer gesättigten NH<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>Cl-Lösung auf pH 9,5 eingestellt und zweimal mit 40 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherfraktion wird gleich behandelt wie diejenige des Sulfadimidins. Aus dem Endvolumen von 200 µl werden 4 µl eingespritzt (split 1:10).

**GC-Bedingungen:**

Der Varian Gaschromatograph 3600 diente zusammen mit dem Varian Vista 401 zur Erfassung der Resultate.

Säule:	SE-30, 25 m, silica-fused				
Detektor:	TSD (N <sub>2</sub> -carrier gas)				
Temperatur:	Temp. 1	Iso time 1	Ramp 1	Temp. 2	Iso time 2
	170°C	1 min	20°C/min	285°C	3 min

Sowohl bei der HPLC- als auch bei der GC-Methode wurde mit Autosampler eingespritzt, und zwar je 3 Einspritzungen pro Probe.

Bevor die biologischen Proben quantitativ ausgewertet wurden, setzten wir dem Plasma (5 ml Aliquote) soviel Sulfadimidin oder Trimethoprim zu, dass der erwartete Konzentrationsbereich im Tier abgedeckt werden konnte, um eine Eichgerade zu erstellen.

Die Nachweisgrenze betrug für Sulfadimidin 0,5 µg/ml und für Trimethoprim 0,4 µg/ml.

**Resultate**

Im ersten Teil des Versuches wurde der Konzentrationsverlauf von Trimethoprim und Sulfadimidin im Plasma bis zu 120 Stunden nach Verabreichung der Wirkstoffe mit der Nasenschlundsonde verfolgt. Ab 36 Stunden konnte keiner der 2 Wirkstoffe

Tabelle 1a Sulfadimidinkonzentration (µg/ml) im Plasma nach einmaliger Verabreichung von ROTA-TS (4 ml/100 kg Körpergewicht) mit der Nasenschlundsonde

Pferd-Nr.	Proben – Entnahmezeiten				
	vor Appl. (Leerwert)	nach Applikation von ROTA-TS Suspension			
		3 h	10 h	24 h	36 h
1	0	32,00 ± 0,7	9,27 ± 1,2	0,70 ± 0,3	<0,5
2	0	45,60 ± 1,5	fehlt	0,55 ± 0,2	<0,5
3	0	41,46 ± 2,03	fehlt	1,06 ± 0,4	<0,5
4	0	47,80 ± 2,6	7,09 ± 0,8	0,44 ± 0,1	<0,5
5	0	42,13 ± 3,1	6,49 ± 1,1	0,46 ± 0,01	<0,5
6	0	35,92 ± 1,8	5,62 ± 1,4	0,63 ± 0,1	<0,5
$\bar{x}$		40,82	7,12	0,64	

Tabelle 1b Trimethoprimkonzentration (µg/ml) im Plasma nach einmaliger Verabreichung vor ROTA-TS (4 ml/100 kg Körpergewicht) mit der Nasenschlundsonde

Pferd-Nr.	Proben – Entnahmezeiten		
	vor Appl. (Leerwert)	nach Applikation vor ROTA-TS Suspension	
		3 h	10 h
1	0	0,2 ± 0,04	<0,4
2	0	0,8 ± 0,01	<0,4
3	0	0,9 ± 0,02	<0,4
4	0	0,6 ± 0,01	<0,4
5	0	0,9 ± 0,02	<0,4
6	0	0,4 ± 0,03	<0,4
$\bar{x}$		0,63	

Tabelle 2 a) Sulfadimidinkonzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) und  
 b) Trimethoprimkonzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) im Plasma nach einmaliger Verabreichung von  
 ROTA-TS (4 ml/100 kg Körpergewicht) mit der Nasenschlundsonde

a)

Pferd-Nr.	Proben – Entnahmezeiten				
	vor Appl. (Leerwert)	nach Applikation 2 h	vor ROTA-TS 4 h	Suspension 10 h	24 h
1	0	38,89 $\pm$ 1,9	18,20 $\pm$ 2,1	8,80 $\pm$ 1,5	1,03
4	0	55,25 $\pm$ 4,5	35,19 $\pm$ 2,0	19,40 $\pm$ 2,2	0,90
6	0	40,90 $\pm$ 3,5	20,57 $\pm$ 1,2	5,36 $\pm$ 0,8	0,50
$\bar{x}$		45,01	24,65	11,19	0,81

b)

Pferd-Nr.	Proben – Entnahmezeiten		
	vor Appl. (Leerwert)	nach Applikation 2 h	von ROTA-TS 4 h
1	0	3,1 $\pm$ 0,2	<0,4
4	0	2,5 $\pm$ 0,1	<0,4
6	0	2,3 $\pm$ 0,3	<0,4
$\bar{x}$		2,6	

mehr nachgewiesen werden. Die quantitativen Werte aller 6 Pferde unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander.

Aus Tabelle 1a ist ersichtlich, dass nach 24 h die Plasmakonzentration von Sulfadimidin bei allen untersuchten Tieren unter 1  $\mu\text{g/ml}$  liegt; für Trimethoprim wird 3 h p. appl. eine Konzentration von 0,2–0,9  $\mu\text{g/ml}$  Plasma gemessen (Tab. 1b); es kann bei der 10-h-Messung nicht mehr erfasst werden.

Der Versuch wurde an 3 Pferden wiederholt, damit nicht nur Anfangs- und Schlusswerte der Plasmakonzentration beider Therapeutika erfasst werden. Die verabreichte Dosis war gleich gross wie beim ersten Versuch (Tab. 2a und b).

Die Plasmakonzentration 2 h nach Applikation lag für Sulfadimidin bei allen 3 Pferden etwas höher (Tab. 2a) als diejenige im ersten Versuch.

Trimethoprim war nach 2 h in wesentlich höherer Konzentration vorhanden (Tab. 2b), als nach 3 h während der ersten Untersuchung gemessen worden ist. Nach 4 h konnte kein Trimethoprim im Plasma mehr gemessen werden.

Einen Hinweis auf die Elimination beider Wirkstoffe aus dem Plasma ergab die Untersuchung bei Pferd Nr. 3. Dosis und Applikationsform blieben gleich. Es wurden aber mehr Blutproben innerhalb der vermuteten Verweildauer der Wirkstoffe im Plasma entnommen und analysiert.

Die Sulfadimidinkonzentrationen (Tab. 3a) lagen durchwegs niedriger im Vergleich zu Versuch 1. Die maximale Konzentration ist nach 1,5 h erreicht worden.

Ein gleichartiges Verhalten konnte für Trimethoprim festgestellt werden (Tab. 3b). Die Trimethoprimkonzentration betrug bereits eine halbe Stunde nach der Applikation 3,1 µg/ml Plasma. Die maximale Konzentration ist nach 1,5 h mit 17,1 µg/ml erreicht worden; nach 2 h konnten noch 0,5 µg/ml gemessen werden (Tab. 3b).

Tabelle 3 a) Sulfadimidinkonzentration und  
b) Trimethoprimkonzentration im Plasma von Pferd Nr. 3 nach einmaliger Verabreichung von ROTA-TS (4 ml/100 kg Körpergewicht) mit der Nasenschlundsonde

Proben-Entnahme nach	Konzentration (µg/ml)
Beginn	0
30 min.	11,11 ± 1,3
60 min.	14,54 ± 1,9
90 min.	22,89 ± 1,5
120 min.	20,91 ± 2,1
150 min.	13,7 ± 1,2
180 min.	fehlt
24 h	<0,5

  

Proben-Entnahme nach	Konzentration (µg/ml)
Beginn	0
30 min.	3,1 ± 0,3
60 min.	11,5 ± 0,2
90 min.	17,1 ± 0,25
120 min.	0,5 ± 0,1
150 min.	<0,4
180 min.	<0,4
24 h	<0,4

Die Analyse der Proben von Muskel, Leber, Milz, Niere sowie vom Nierenfett 24 h nach Verabreichung der Wirkstoffe zeigte, dass nach dieser Zeit weder Sulfadimidin noch Trimethoprim in den Organen nachgewiesen werden kann.

### Diskussion

Der analytische Nachweis beschränkte sich auf das Auffinden der Originalsubstanzen Sulfadimidin und Trimethoprim im biologischen Material, wie sie in der galenischen Form von ROTA-TS verabreicht werden. Mit den angewendeten Extraktionsmethoden und den nachfolgenden chromatographischen Bestimmungsverfahren erschienen ausser denjenigen der physiologischen Substanzen keine Signale, die auf metabolisierte Moleküle des einen oder anderen Wirkstoffes zurückgeführt werden konnten.

Obwohl die Analyse eines Sulfonamids zusammen mit Trimethoprim durch HPCL nach *T. B. Vree et al. (1978)* in einem Durchgang möglich scheint, wurde für Trimethoprim die Gaschromatographie mit Kapillarsäule und Stickstoffdetektor als selektive



Methode bevorzugt. Die beiden verwendeten Methoden haben sich als reproduzierbar und genügend empfindlich erwiesen.

Bei einer Dosierung von 4 ml ROTA-TS pro 100 kg Körpergewicht, was 1680 mg Sulfadimidin und 336 mg Trimethoprim entspricht, konnten nach einmaliger oraler Verabreichung der normalen Dosis – ohne Verdopplung auf die Initialdosis – nach 24 h noch Konzentrationen von Sulfadimidin zwischen 0,4 und 1,06 µg/ml nachgewiesen werden, mit Ausnahme von Pferd Nr. 3 im 3. Versuch, das keine messbare Plasmakonzentration von Sulfadimidin mehr aufwies. Die maximale Plasmakonzentration dürfte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse beim Pferd nach etwa 2 Stunden auftreten; beim Pferd Nr. 3 im 3. Versuch trat sie bereits nach 1,5 Stunden auf.

Trimethoprim erscheint nach oraler Applikation ebenfalls schnell im Plasma, wobei der höchste Wert bei Pferd Nr. 3 im 3. Versuch nach 1,5 Stunden mit 17,1 µg/ml gemessen wurde. Schon 2 Stunden p. appl. sind nur noch Werte zwischen 2,3 und 3,1 µg/ml ( $\bar{x}$  = 2,6 µg/ml) im Versuch 2 gefunden worden; 3 Stunden p. appl. lag die Plasmakonzentration bereits bei Werten zwischen 0,2 und 0,9 µg/ml ( $\bar{x}$  = 0,6 µg/ml) im Versuch 1.

Die gefundenen Werte weisen gegenüber veröffentlichten Resultaten Unterschiede auf, denn einerseits wurde damals die Extraktion weggelassen und andererseits wurde mit einer spektroskopischen Methode (*Bratton und Marshall*, 1939) gearbeitet, welche unter den gewählten Bedingungen enge Grenzen zeigen, oder dünnschichtchromatographisch und densitometrisch (*Sigel et al.*, 1981), d. h. mit Techniken, die heute erwiesenermassen fehlerhaft sind, oder mit Fluoreszenzspektroskopie (*Rasmussen et al.*, 1979), welche mit physiologischen Flüssigkeiten schwierig sein kann. Die Applikation geschah meistens intravenös, weil vermutlich die geeignete galenische Form zur peroralen Behandlung nicht vorlag.

Das ideale Verhältnis zwischen Sulfonamiden und Trimethoprim ist für pathogene Keime sehr verschieden. Dieses Verhältnis setzt sich zusammen aus der minimalen Hemmkonzentration der einzelnen Substanzen und ist gerade für Bakterienstämme in der Veterinärmedizin sehr unterschiedlich, wie *Barnett und Bushby* (1970) berichteten. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass sich Sulfonamide und Trimethoprim in Bezug auf die pharmakokinetische Verteilung ungleich verhalten: Trimethoprim tritt rasch aus dem Blut in das Gewebe über. Das Verhältnis der beiden Wirkstoffe unterscheidet sich daher im Gewebe von demjenigen im Blut oder im Urin mit einer mehrstündigen Phasenverschiebung (*Brander et al.*, 1982; *Morrow*, 1980; *Piercy*, 1978; *Walter und Heilmeyer*, 1975). Die Trimethoprim-Elimination aus dem Gewebe verläuft zudem tierartlich unterschiedlich: Beim Kalb erheblich langsamer als beim Hund, wobei den Nullwerten im Plasma des Kalbes zum Zeitpunkt 24 h p. appl. Werte in der extravasalen Gewebeflüssigkeit von 0,6 µg/ml – nach der bei 5 h gemessenen Peakkonzentration von 1 µg/ml – gegenüberstehen (*Piercy*, 1978).

Unsere Beobachtung, wonach Trimethoprim bereits kurze Zeit nach der peroralen Verabreichung im Blut erscheint und nach 2,5–4 h schon nicht mehr nachweisbar ist, während Sulfadimidin noch nach 24 h nachgewiesen werden kann, spricht bei einmaliger täglicher Anwendung dafür, dass das oben erwähnte pharmakokinetische Verhalten von Trimethoprim und Sulfadimidin auch beim Pferd zutrifft.

Die gefundene Sulfadimidinkonzentration von 7–11 µg/ml Plasma liegt im Bereich früher veröffentlichter Resultate (*Meier et al.*, 1980). Diese Konzentrationen sind um ein Mehrfaches höher als die minimale Hemmkonzentration für die meisten Bakterienstämme (*Bünger et al.*, 1961).

Der Hemmeffekt von Trimethoprim auf grampositive und gramnegative Bakterien wird durch die Verwendung der Kombination von Trimethoprim und Sulfonamid zum bakteriziden Effekt (*Bundtzen et al.*, 1981). Die gute Resorption beider Wirkstoffe aus der vorliegenden peroralen Form von ROTA-TS ermöglicht diesen Synergismus. Aus diesem Grunde ist es angezeigt, auch Pferden ein solches Kombinationspräparat zu verabreichen.

### Zusammenfassung

Bei 6 Pferden unterschiedlicher Rasse und unterschiedlichen Geschlechtes wurden nach einmaliger peroraler Applikation der Trimethoprim/Sulfadimidin-Suspension ROTA-TS Oraldoser (Chassot & Cie AG, Köniz Bern) die Originalsubstanzen dieser Suspension im biologischen Material gemessen. Die Dosis betrug 336 mg Trimethoprim und 1680 mg Sulfadimidin pro 100 kg Körpergewicht. Die Messungen ergaben, dass die maximalen Plasmakonzentrationen beider Wirksubstanzen nach ca. 1,5 h auftraten. Während Trimethoprim bereits nach 4 h kaum mehr im Plasma nachgewiesen werden kann, erscheint Sulfadimidin noch nach 24 h in geringen Konzentrationen im Plasma. Bei den Organuntersuchungen 24 h p. appl. konnte keine der beiden Substanzen mehr nachgewiesen werden.

### Résumé

Après l'application perorale unique de la suspension de triméthoprime/sulfadimidine ROTA-TS doseur oral (Chassot & Cie SA, Köniz Berne) à 6 chevaux de rase et de sexe différents, les concentrations des substances originales de cette suspension ont été mesurées dans le matériel biologique. Le dosage était de 336 mg de triméthoprime et de 1680 mg de sulfadimidine pour 100 kg de poids du corps. Les mensurations ont montré que les concentrations plasmatiques maximales des deux principes actifs sont atteintes après env. 1,5 h. Alors qu'après 4 h déjà, le triméthoprime ne peut pratiquement plus être mis en évidence dans le plasma, la sulfadimidine y est encore présente en faibles concentrations après 24 h. Lors de l'analyse des organes 24 h p. appl., aucune des deux substances ne put encore être mise en évidence.

### Riassunto

Su 6 cavalli di razze e sesso diversi, dopo una somministrazione perorale di sospensione di Trimethoprim/Sulfadimidin ROTA-TS dosatore orale (Chassot e Cie AG, Köniz Berna), vennero misurate le sostanze originali della sospensione nel materiale biologico. La dose fu di 336 Trimethoprim e di 1680 mg di Sulfadimidin per 100 kg/peso corporeo. Le misurazioni dimostrarono che la concentrazione plasmatica massima delle due sostanze attive subentra dopo circa 1,5 h. Mentre la Trimethoprim dopo circa 4 ore non è più individuabile nel plasma, la sulfadimidin viene individuata ancora dopo 24 ore in piccole concentrazioni nel plasma. Negli organi dopo 24 ore dalla applicazione, le due sostanze non poterono esser individuate.

### Summary

In 6 horses of different breeds and sex after a single oral administration of the trimethoprim/sulfadimidin suspension ROTA-TS Oraldoser (Chassot & Cie AG, Köniz Bern), the original substances of the suspension within the biological material have been measured. The dosis was 336 mg trimethoprim and 1680 mg sulfadimidin per 100 kg body weight. The measurements showed that the maximum plasma concentration of both active substances appeared after about 1.5 h. Whilst trimethoprim can



hardly be found in the plasma already after 4 h, sulfadimidin still appears after 24 h in low concentrations in the plasma. In the organs, 24 h after administration, none of the 2 substances could be shown anymore.

### Literaturverzeichnis

*Alexander F., Collett R. A.*: Trimethoprim in the Horse. *Equine Vet. J.* 7, 203–206 (1975). – *Barnett M., Bushby S. R. M.*: Trimethoprim and the Sulfonamides. *Vet. Rec.* 87, 43–51 (1970). – *Bisping W.*: In vitro-Untersuchungen zur Potenzierung der Sulfonamidwirkung durch Trimethoprim. *Deutsche Tierärztl. Wochenschrift*, Nr. 19, 511–515 (1970). – *Brander G. C., Pugh D. M., Bywater R.*: *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*. Baillière Tindall, London 4, 430 (1982). – *Bratton A. C., Marshall E. K.*: A new coupling for sulphanilamide determination. *J. Biol. Chem.* 128, 537–550 (1939). – *Brown H. P., Nurray P., Kelly R. H., Stover S. N., Gronwall R.*: Trimethoprim-sulfadiazine in the horse: Serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single-dose intravenous administration. *Am. J. Vet. Res.* 44, 540–543 (1983). – *Bünger P., Diller J., Führ E., Krüger-Threiner E.*: Vergleichende Untersuchungen an neuen Sulfonamiden. *Arzneimittelforschung* 11, 247–255 (1961). – *Bundtzen R. W., Gerber A. V., Cohn D. et al.*: Post-antibiotic suppression of bacterial growth. *Rev. infect. Dis.* 3, 28–37 (1981). – *Lender S., Losch K., Mieth K.*: Zur Sulfonamidtherapie und Pharmakokinetik einiger Sulfonamide beim Pferd. *Mh. Vet.-Med.* 35, 777–780 (1980). – *Meier H. P., Tschudi P., Gerber H.*: Plasma levels of sulphamethazine in the horse after spontaneous oral uptake. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 3, 83–86 (1980). – *Morrow D. A.*: *Current Therapy in Theriogenology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto, 658 (1980). – *Piercy W. T.*: Distribution of trimethoprim/sulphadiazine in plasma, tissue and synovial fluids. *Vet. Rec.* 102, 523, 524 (1978). – *Rasmussen F., Gelsa H., Nielsen P.*: Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim in horses. Half-life and volume of distribution of sulphadoxine and trimethoprim and cumulative excretion of [<sup>14</sup>C]-trimethoprim. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2, 245–255 (1979). – *Sigel C. W., Byars T. D., Divers T. J., Murch O., DeAngelis D.*: Serum concentrations of Trimethoprim and Sulfadiazine following oral paste administration to the horse. *Am. J. Vet. Res.* 42, 2002–2005 (1981). – *Tschudi P.*: Elimination, Plasma-proteinbindung und Dosierung einiger Sulfonamide. *Zbl. Vet. Med. A* 19, 851–861 (1972). – *Vree T. B., Hekster Y. A., Baars A. M., Damska I. E., van der Kleijn E.*: Determination of Trimethoprim and Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) in body fluids of man by means of High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromat.* 146, 103–112 (1978). – *Walter A. M., Heilmeyer L.*: *Antibiotika-Fibel*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 137, 138, 139 (1975). – *White G., Prior S. O.*: Comparative effects of oral administration of trimethoprim/sulphadiazine or oxytetracycline on the faecal flora of horses. *Vet. Rec.* 111, 316–318 (1982).

Manuskripteingang: 14. Mai 1987

## BUCHBESPRECHUNG

**Sittiche und Papageien** von *Dieter Hoppe*, 127 S., 49 Farbfotos, 21 Zeichnungen. Verlag E. Ulmer, Stuttgart, 1987. Kt. DM 14.80.

Das Taschenbuch 25 aus dem Ulmer-Verlag bietet in den Kapiteln «Was sind Papageien?», «Papageien in Menschenhand», «Die bekanntesten Papageienarten» konzentriert und leicht lesbar eine Fülle von Basiswissen, wovon alle in irgendeiner Beziehung zu diesen Vögeln Stehenden profitieren können. Im allgemeinen Teil werden u. a. Kauf, Käfige und Volièren, Futter, Eingewöhnung und Verhaltensweisen abgehandelt. Im speziellen Teil werden die im Tierhandel und bei Papageienzüchtern verbreitet gehaltenen Papageien- und Sitticharten mit Text und fast durchwegs ausgezeichneten Farbfotos vorgestellt.

Einzelne Druckfehler und Ungenauigkeiten (z. B. gehören die Erreger der «Ornithose» nicht zu den Viren, sondern zu den Bakterien, und die Krankheit wird heute Chlamydiose genannt) beeinträchtigen den guten Gesamteindruck nicht und lassen sich in der nächsten Auflage ausmerzen.

H. Ehram, Zürich