

Farmacocinética de la cefalona (CQMPCA)* en vacas, una nueva serie de antimicrobianos



Sofía Macouzet **
Luis Ocampo Camberos **
Héctor Sumano López **

Abstract

Pharmacokinetic variables of a new antibacterial agent called cefalona (CQMPCA), worldwide patented, were established in Holstein cows in Mexico. Twenty four Holstein cows were divided into four groups of six animals each as follows: Group 1, receiving 10 mg/kg of CQMPCA in a single IV bolus injection; Group 2 the same dose but injected IM; Group 3 receiving 5 mg/kg of CQMPCA in a single IV bolus injection, and Group 4 as for Group 2 but at 5 mg/kg. Blood samples from all animals were obtained with a catheter implanted in the jugular vein at different times for 8 hours. Analytical techniques to quantify CQMPCA included UV-visible spectrophotometry and high pressure liquid chromatography (HPLC). Plasma concentration vs. time relationship in all four groups were best described by a two compartment open model. Correlation between \ln angles in all four groups suggested that using the dose ranges specified above, the drug would follow a first order kinetics. An 84% bioavailability was calculated after the IM injection of the drug, and a maximal plasma concentration after the IM injection of 1.57 mg/ml after 2.6 h from the injection. Apparent volume of distribution (V_d area) was set at 2.86 L/kg and a half life of the post-distribution phase of 3.58 h. Based on these results, it is concluded that CQMPCA possesses suitable characteristic similar to third generation cephalosporins which included high tissue distribution and relatively slow body clearance. These pharmacokinetic features and previous references of potent *in vitro* antibacterial activity suggest excellent clinical efficacy. It is suggested that more studies should be followed.

Key words: CEFALONE, CQMPCA, PHARMACOKINETICS, COWS, ANTIBACTERIAL AGENT.

Resumen

Se establecieron las variables farmacocinéticas en bovinos, de una cefalona perteneciente a un nuevo grupo de antimicrobianos de diseño nacional y con patente internacional. Con este propósito se utilizaron 24 vacas Holstein divididas en cuatro grupos de seis vacas cada uno. El grupo 1 recibió una dosis de cefalona de 10 mg/kg de peso vía IV, el grupo 2 similar dosis, pero vía IM; el grupo 3 recibió dosis de 5 mg/kg vía IV; el grupo 4, dosis similar, vía IM. A todos los animales se les tomaron muestras de sangre por punción de la vena yugular a diferentes tiempos hasta las 8 h. Para el análisis de muestras se utilizó espectrometría (UV-visible) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las relaciones de concentración plasmáticas/tiempo en los cuatro grupos se ajustaron mejor a un modelo abierto de dos compartimentos. Se detectó que la cefalona se comporta con una cinética de primer orden a las dosis utilizadas. Los datos cinéticos revelan que posee una biodisponibilidad del 84% por la vía IM (grupos 2 y 4), una concentración plasmática pico (C_{pmax}) de 1.6 μ g/ml a las 2.6 h, con un volumen aparente de distribución (V_d área) de 2.86 L/kg a 10 mg/kg y una vida media $t_{1/2}$ de 3.58 h. Con base en estos resultados, se concluye que las cefalonas tienen características muy similares a las cefalosporinas de tercera generación; esto es, elevada penetración tisular, aunque una eliminación lenta, lo que sugiere, junto con su amplio espectro y potencia antibacteriana *in vitro*, una excelente eficacia clínica.

Palabras clave: CEFALONA, CQMPCA, FARMACOCINÉTICA, ANTIBACTERIANO, VACAS.

Recibido el 7 de octubre de 1999 y aceptado el 13 de junio de 2000.

* Laboratorios Aranda, S. A. de C.V., Querétaro, México.

** Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

Introducción

Como consecuencia de los avances tecnológicos de la química y medicina moderna, los productos que parecían inimaginables hace un par de décadas, ahora se pueden producir sintéticamente. No obstante, gozando de este privilegio, el uso y abuso indiscriminado de antibacterianos, que en su momento han evolucionado la terapéutica, podrían llegar a un no muy lejano término, debido al desarrollo de infecciones producidas por microorganismos resistentes, y por la lentitud en el avance de nuevas opciones, además del costo económico y tiempo que implica el desarrollo de un fármaco innovador y efectivo.

En la actualidad las fluoroquinolonas y los β -lactámicos integran los grupos de antimicrobianos de mayor desarrollo farmacéutico, con un amplio espectro y elevada potencia.¹ El concepto original para el desarrollo de las cefalonas fue crear un efecto doble, utilizando las cefalosporinas y fluoroquinolonas para formar moléculas híbridas. La idea fue atrevida ya que en la literatura abundan datos acerca de la pérdida de actividad generada por las manipulaciones de dichas moléculas en sitios estratégicos.^{2,3} La tarea tiene como reto obligado obtener productos con una actividad antimicrobiana superior a la de sus componentes⁴⁻⁶ para que el proyecto sea viable. Después de múltiples tentativas de hibridación, se obtuvo la unión de un grupo fluoroquinolínico con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA, precursor este último sin actividad antimicrobiana), formando un grupo carboxamido con el 7-amino del núcleo lactámico y el carboxilo en la posición 3 del fluoroquinolínico.

En virtud de que dentro del desarrollo de un medicamento se requiere la elaboración de pruebas de farmacocinética en individuos sanos, a fin de conocer con exactitud el destino del medicamento en el organismo problema, el objetivo de este proyecto fue establecer la farmacocinética sérica de una nueva molécula de la familia de las cefalonas (CQMEPCA) en vacas productoras de leche, clínicamente sanas, al aplicar el fármaco por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 10 y 5 mg/kg de peso.^{7,8}

Material y métodos

La fase experimental de campo se realizó en las instalaciones del Centro de Enseñanza Práctica, Inves-

tigación y Extensión en Rumiantes (CEPIER) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicado en el km 28.5 de la Carretera Federal México-Cuernavaca, que se encuentra a 2 760 msnm, a 19° 13' latitud Norte y 99° 08' longitud Oeste. El clima de la región, según Köppen, es C(Wz)(W)b(il), que corresponde al clima semifrío, subhúmedo, con lluvias en verano y una precipitación pluvial media anual de 800 a 1 200 mm³. La temperatura media anual es de 19°C con variación de -4.5 a 30°C.⁹

Se utilizaron 24 bovinos hembras de raza Holstein, con un peso promedio de 400 ± 7.8 kg de 2-4 años de edad, clínicamente sanos, con ordeño cada 12 horas. Se asignaron aleatoriamente en cuatro grupos de seis individuos cada uno, para distribuir los tratamientos de la siguiente manera:

Grupo	Número de animales	Vía de administración	Dosis de CQMEPCA
1	6	Intravenosa	10 mg/kg
2	6	Intravenosa	5 mg/kg
3	6	Intramuscular	10 mg/kg
4	6	Intramuscular	5 mg/kg

La cefalona que se utilizó en esta prueba fue una solución *in situ* de CQMEPCA al 10% (CQMEPCA 10 g y procaína HCl) y un diluyente preparado al momento, a base de 0.01 N de NaOH sulfóxido de dimetilo 10 ml y agua destilada c.b.p. 100 ml, con una pureza del 98.66%. La medicación intravenosa se realizó a través de punción yugular y la medicación intramuscular se aplicó en dos sitios en la región de la grupa. Después de que se aplicó el medicamento al tiempo cero, se tomaron muestras sanguíneas a diferentes tiempos en relación con la vía de administración. Para los individuos de los grupos 1 y 3 (vía intravenosa), los tiempos de sangrado en horas, desde la medicación, fueron: 0.08, 0.16, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 8.0. Para los individuos de los grupos 2 y 4 (vía intramuscular), los tiempos de sangrado en horas, después de la medicación, fueron: 0.25, 0.75, 1.5, 3.0, 6.0.¹⁰

Las muestras de sangre se tomaron por punción de la vena yugular, por medio de un catéter número 16 en sentido retrógrado,* fijado a la piel por una sutura absorbible** del número 0 y cinta adhesiva. Se conectó a una extensión de catéter*** con tapón en su porción distal. Por medio de la punción del tapón del catéter con jeringas de 10 ml, se colectaron 7 ml de sangre por cada tiempo, en tubos vacutainer que se centrifugaron

* TERUMO[®] Syringe 60 ml, TERUMO Medical corporation Insyte[®] 16ga 2 IN, Becton Dickinson Vascular Access.

** DEXON[®] II, T-10, 37 mm DAVIS-GECK.

*** Discifix[®], Tubo de extensión, 75 cm, 5.00 ml, Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.

a 10 000 g durante 10 minutos. Se extrajo el suero de los tubos y se transfirió en tubos de Ependorf de 1.5 ml. Los sueros previamente identificados se almacenaron en congelación en hielo seco a -40°C hasta su análisis

El enfoque analítico para determinar las concentraciones séricas y tisulares de la CQMEPCA se realizó

mediante la estimación del porcentaje de recuperación logrado para las partes quinolónica y β -lactámica. Los datos obtenidos se analizaron con estadística descriptiva, con media, mediana y variación de los datos. Las variables farmacocinéticas se calcularon mediante un análisis compartamental.* Se utilizó el modelo 7 para

Cuadro 1
RELACIÓN DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DE LA CQMEPCA APLICADA
POR VÍA IV E IM A DOSIS DE 5 Y 10 mg/kg

VARIABLES	10 mg/kg IV \bar{X}	10 mg/kg IV mediana	5 mg/kg IV \bar{X}	5 mg/kg IV Mediana	10 mg/kg IM \bar{X}	10 mg/kg IM Mediana	5 mg/kg IM \bar{X}
AUMC	102.71	103.11	60.44	45.48	113.60	11.40	21.98
$\mu\text{m}/\text{h}/\text{ml}$	± 35.14		± 22.16		± 35		3.16
AUC	21.22	20.55	15.02	14.45	18.01	8.19	8.3
$\mu\text{m}/\text{h}/\text{ml}$	± 4.16		± 4.2		± 4.5		± 2.6
TIEMPO	4.54	5.15	3.69	3.06	6.87	6.95	2.64
RESIDENCIA	± 1.16		± 1.12				
Vdc	0.99	1.06	1.48	1.1			
($\mu\text{m}/\text{h}/\text{ml}$)	± 0.25		± 0.86				
Vd área	2.86	3.21	1.4	1.31			
($\mu\text{m}/\text{h}/\text{ml}$)	± 0.9		± 0.7				
Vdss	2.43	2.73	1.2	1.12			
(L/kg)	± 0.82		± 0.7				
$\hat{\lambda}$	9.47	2.9	3.57	3.52			
(h^{-1})	± 3.6		± 1.6				
$\hat{\lambda}$	0.23	0.17	0.25	0.28			
(h^{-1})	± 0.08		± 1.6				
T 1/2 $\hat{\lambda}$	0.26	0.23	0.19	0.19	0.8	0.86	0.68
(h)	± 0.07		± 0.06		± 0.06		± 0.01
T 1/2 $\hat{\lambda}$	3.58	3.96	2.93	2.43	6.34	7.0	0.75
(h)	± 1.16		± 1.1		± 1.6		± 0.2
CL	0.63	0.48	0.34	0.34			
(ml/min/kg)	± 0.08		± 0.08				
C _{po}	18.29	10.3	9.8	20.15			
($\mu\text{g}/\text{ml}$)	± 7.8		± 3.15				
K ₁₂	7.07	1.65	1.77	1.71	0.35	0.31	11.35
(h^{-1})	± 2.8		± 0.6		± 0.7		± 3.1
K ₂₁	1.67	1	1.37	1.33	0.27	0.15	0.47
(h^{-1})	± 0.92		± 0.8		± 0.6		± 0.1
K ₁₀	1.83	0.7	0.17	0.67	0.96	0.42	0.86
(h^{-1})	± 0.94		± 0.09		± 0.06		± 0.2
C _{pmax}					1.9	1.5	1.57
($\mu\text{g}/\text{ml}$)					± 0.8		± 0.9
Tmax					2.49	2.9	2.65
(h)					± 0.9		± 1.1

* MicroMath Scientifica Software, Salt Lake City Utah, 1993.

el análisis de los datos correspondientes a la administración intravenosa de la CQMEPCA y el modelo 11 para el análisis de los datos correspondientes a la administración intramuscular. Las variables farmacocinéticas que se determinaron en vacas, para la CQMEPCA fueron: ÁREA = área bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC = área bajo la curva-momento; Vdc = volumen de distribución aparente del compartimento central; $\text{Vd}_{\text{Área}}$ = volumen de distribución aparente de la fase de posdistribución; Vd_{ss} = volumen de distribución aparente en la fase estable; a y b = constantes de distribución y posdistribución, respectivamente; A = extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B = extrapolación a cero de la fase de posdistribución; $T_{1/2a}$ = vida media de la fase de distribución; $T_{1/2b}$ = vida media de la fase de posdistribución; Cl_s = depuración sérica; Cp_0 = Concentración máxima plasmática al momento cero; K_{12} = constante de difusión del compartimento central al periférico; K_{21} = constante de redistribución del compartimento periférico al central; K_{10} = constante de eliminación, F = biodisponibilidad, calculado como $\text{ÁREA im} / \text{Área iv} \cdot 100$.¹¹

Resultados

La determinación de CQMEPCA en suero total por absorción UV visible fue de 100% (Figura 1). En filtrado libres de proteínas se ubicó 17% y en proteínas plasmáticas, 93% del fármaco. El análisis de las muestras de suero total por absorción es semicualitativo y cuantitativo, ya que los resultados que presenta la absorción corresponden a todo lo que se absorbe del suero a 278.00 nm y no específicamente CQMEPCA. El error intraensayo se estimó como < del 2%, y el error interensayo del 5%, aproximadamente.

En la determinación de CQMEPCA en proteínas por HPLC, se identificaron trazas de dos compuestos que corresponden a enrofloxacin y a una sustancia no identificada, que aparecen con un tiempo de retención de tres y cuatro minutos, respectivamente, y la CQMEPCA que aparece con un tiempo de retención de seis minutos, aproximadamente. El valor de la distribución de CQMEPCA en proteínas plasmáticas por HPLC fue mayor al 93%. La suma de las concentraciones del metabolito 1 + el metabolito 2 + compuesto en estudio arrojaron 93%, por lo que se considera que el error intraensayo no fue mayor al 4%.

Los datos farmacocinéticos de la CQMEPCA, tanto por la vía IV (10 y 5 mg/kg) como los de la vía IM (10 y 5 mg/kg), se presentan en el Cuadro 1, expresados como media y mediana. Finalmente, en las Figuras 1 y 2 se presentan las concentraciones séricas medias de la CQMEPCA de manera comparativa entre la vía IV e IM, a 10 y 5 mg/kg, respectivamente. Se calculó una biodisponibilidad (F) a dosis de 10 mg/kg de 84%.

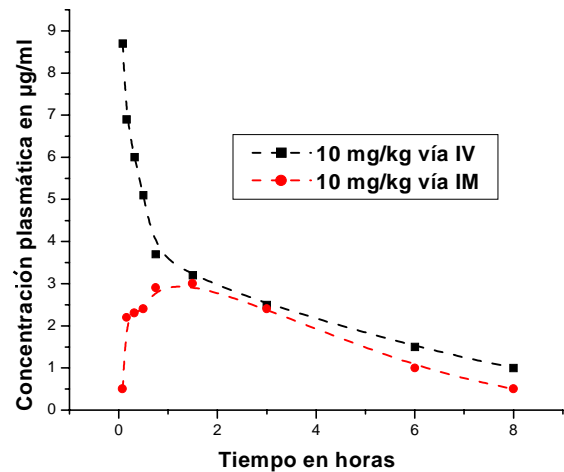


Figura 1. Comparación de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de CQMEPCA en vacas a las que se les administró la cefalona a dosis de 10 mg/kg IV e IM.

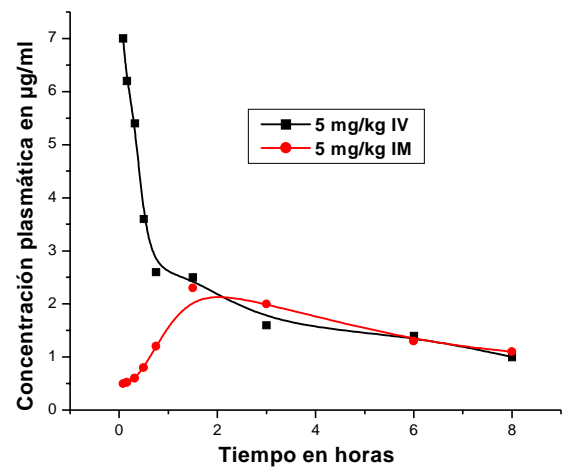


Figura 2. Comparación de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de CQMEPCA en vacas a las que se les administró la cefalona a dosis de 5 mg/kg IV e IM.

Discusión

En este trabajo se documenta por primera vez que la cefalona (CQMPCA) es un fármaco del cual aún no se tienen citas internacionales, con excepción de las que se presentan en la introducción de este trabajo. Existe una patente internacional que protege a la molécula y a la serie denominada de las cefalonas. De tal suerte, no se ha intentado desarrollar un método analítico particular a este antimicrobiano. No obstante, se considera que los errores intra e interensayo ofrecen seguridad suficiente para hacer de lo obtenido, una investigación reproducible. Un dato interesante, encontrado en la fase analítica de este ensayo, es la

elevada confiabilidad para detectar a la CQMEPCA a través de la absorción por UV-visible. En la Figura 3 se ilustra un espectro de la CQMPCA y los dos metabolitos. Esto pudo haber sido el resultado de una extracción eficiente a partir de sangre, así como al elevado peso molecular de la sustancia por analizar que alcanza los 630 daltones, y que permite que este espectro de luz incida sobre la molécula. Asimismo, se consideró más viable utilizar un método de extracción y analítico general derivado de cefalosporinas y no de fluoroquinolonas, debido a que el comportamiento farmacológico y químico de la CQMPCA la relaciona más con el primer grupo que con el segundo. Al respecto, destacan algunos rasgos como el espectro antibacteriano y la unión carboxamido en el grupo β -lactámico utilizado por las cefalosporinas de tercera generación y ausentes en las fluoroquinolonas.

En el filtrado libre de proteínas se determinó que el valor de la CQMEPCA es menor al 7% y en proteínas plasmáticas resultó del 93% del peso total de CQMEPCA en sangre. En relación con lo anterior, se establece que la molécula tiene gran tendencia a unirse a proteínas plasmáticas.

La cinética observada se ajustó a un modelo de dos compartimentos, pero pudiese incluso obedecer a un modelo de tres compartimentos, si en estudios subsecuentes se toman muestras sanguíneas a tiempos posteriores a los aquí usados de 12 y 24 horas, posaplicación del fármaco. Las constantes K_{12} , K_{21} y K_{10} indican que la molécula tiene una elevada penetración tisular y una depuración en dos fases, una rápida y otra lenta. Tomados en conjunto, estos datos arrojan una depuración del organismo entre 0.24 y 1.55 ml/min/kg, lo que significa una permanencia promedio en el cuerpo de 35 horas, de acuerdo con el siguiente razonamiento: si la depuración corporal es igual a 0.34 ml/min/kg, y si se ajustan los ml/hora, será igual a

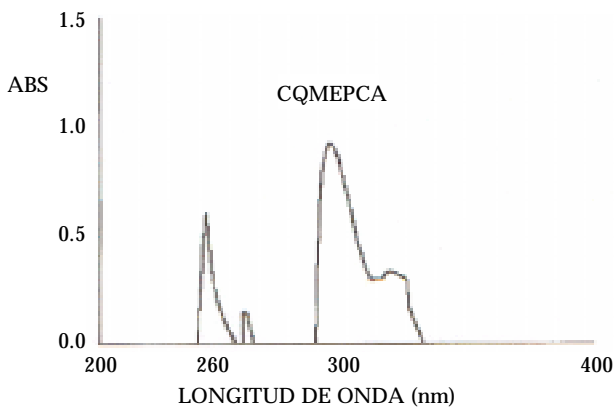


Figura 3. Espectro de absorción de la CQMEPCA por UV-visible, después de su extracción de plasma de vacas tratadas con una dosis de 10 mg/kg IV del compuesto.

20.40 l/hora/kg, que en un animal de 450 kg con 70% de su peso en agua equivaldría a 9.18 litros/hora, lo que dividido entre 315 litros de agua corporal, para eliminarlo todo, equivale a 34.31 horas de depuración completa. Esto coincide con el concepto de multiplicar por 10 la $T_{1/2}$ β para obtener el 99.99%^{7,8,12} de eliminación del fármaco, y que arroja un valor de 30 para la misma dosis.

Las bajas concentraciones plasmáticas al tiempo cero, inferiores al factor de dilución simple de dosis en volumen plasmático, revelan que el medicamento sale del compartimento central (plasma) desde el momento de su misma aplicación; esto se refleja en los elevados volúmenes aparentes de distribución ($V_{dc} = 0.99$ L/kg \pm 0.25 L/kg DE; $V_{d_{ss}} = 2.43$ L/kg \pm 0.82 L/kg; V_d AREA = 2.86 L/kg \pm 0.9 L/kg, para la dosis de 10 mg/kg IV), a pesar de que el fármaco se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas, limitando su distribución.

La biodisponibilidad se calculó para la molécula después de su aplicación IM fue en promedio de 84%. Es posible que este dato no resulte definitivo para la presentación comercial final, que puede modificarse el vehículo. Muchas cefalosporinas de tercera generación muestran una elevada unión a proteínas plasmáticas; por ejemplo, el ceftiofur en 97%^{13,14} y la ceftriaxona en 96%.¹⁵ La CQMEPCA mostró un comportamiento similar a las cefalosporinas de tercera generación en este sentido; por lo tanto, se sugiere realizar estudios dirigidos a evaluar si la presencia de fármacos como la fenilbutazona u otros antiinflamatorios no esteroideos pueden desplazar a la CQMEPCA en sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas y aumentar la proporción del fármaco libre, con el consecuente incremento de su biodisponibilidad y, por ende, de su efecto antimicrobiano, lo cual ya se ha demostrado para el ceftiofur.¹⁵

Desde el punto de vista de la relación que existe entre las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) registradas por Méndez¹⁶ y los valores plasmáticos absolutos de la CQMEPCA, tanto para la unida a proteínas plasmáticas como para la libre, se puede inferir que el medicamento ofrece concentraciones plasmáticas útiles, por lo menos equivalentes al doble de la CMI promedio, si se toma en cuenta que los valores documentados de la CQMEPCA durante un intervalo considerable, son suficientes para *Staphylococcus aureus* con CMI de 0.06 μ g/ml, y de 0.017 μ g/ml para *E.coli*.^{6,16}

Se puede también especular que el intervalo de dosificación es aproximadamente de ocho a 12 horas a una dosis de 10 mg/kg IV, cuando se toma en cuenta el valor de la CMI para *Staphylococcus aureus* (0.01 μ g/ml),⁶ y estableciendo arbitrariamente 1 μ g/ml, el intervalo de dosificación será de cuatro a seis horas y se

recomendaría que la medicación se realizara por vía intravenosa.

Aunque en este ensayo no se realizaron pruebas clínicas controladas, por ser posteriores a la determinación de la farmacocinética, se les tiene contempladas a futuro. Por lo pronto, se ha observado que la eficacia clínica en el tratamiento de la neumonía en becerros aumenta cuando se les aplica cada 12 horas. Con los datos farmacocinéticos obtenidos y en virtud de la potencia antibacteriana de esta molécula, es factible postular que previo a un diseño de farmacia, para encontrar el mejor vehículo posible, se puede contar ya con el primer antibiótico de diseño y desarrollo completamente mexicano. En este sentido, cabe destacar que a la fecha del presente escrito, no se ha generado en México ningún antimicrobiano (para medicina humana o medicina veterinaria) que haya alcanzado este nivel de desarrollo.

Referencias

1. Sumano H. Quinolonas y fluroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet Méx* 1993;24:83-92.
2. Ito A, Hirai K, Inove M, Koga H, Suzue S, Irikure T, Misahushi S. The *in vitro* antibacterial activity of AM-715 a new nalidixic acid analogue. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:103-108.
3. Bergan T. Quinolones. In: *Antimicrobial annual 2*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1987.
4. Chu DTW, Fernandez PB. Structure activity relationship of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:131-135.
5. Santamaría JA. Eficacia clínica de un preparado intramamario a base de una cefaquinolona experimental (CQEPA-600M), para el tratamiento de la mastitis bovina (tesis de licenciatura). México (DF): Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1997.
6. Johnson D, Erwin M, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of novel cephalosporin-fluroquinolone dual action compounds (DAC), CQEPCTM-397 and CQEPTM (414). *Proceedings of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1996 September 15-18; New Orleans: American Society for Microbiology, 1996:128.
7. Adams R. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Ames (Io): Iowa State University Press, 1997.
8. Sumano H, Ocampo L. Bases farmacológicas de la vigilancia de residuos en productos de origen animal. *Vet Méx* 1995;26:75-78.
9. García ME. Modificaciones al sistema de clasificación climática de Köppen para adaptarlo a las condiciones de la república mexicana. 3^a ed. México (DF): Instituto de Geografía, Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.
10. Rule R, Quiroga GH, Rubio M, Buschiazzo HO, Buschiazzo PM. The pharmacokinetics of ceftazidime in lactating and non lactating cows. *Vet Res Commun* 1996;20:543-550.
11. Rowland M, Tozer TN. Variability. In: Williams & Wilkins. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989:197-211.
12. Craigmill AL, Sundlof SF, Riviere JE. *Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs*. Boca Raton (Fl): CRC Press, 1994.
13. Brow SA, Chester ST, Robb EJ. Effect of age on the pharmacokinetics of single dose ceftiofur sodium administered intramuscularly or intravenously to cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 1996;19:32-38.
14. Courtin F, Craigmill SE, Wetzlich SE, Gustafson RC, Arndt TS. Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to dairy goats. *J Vet Pharmacol Ther* 1996;19:32-38.
15. Thomson TD, Quay JF, Webber JA. Cephalosporin group of antimicrobial drugs. *J Am Vet Med Assoc* 1984;10:15.
16. Méndez LA. Evaluación de la potencia y determinación del espectro antibacteriano de una cefaloquinolona de desarrollo nacional (tesis de licenciatura). México (DF): Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1996.