

王梦云, 王俊丽, 郭凡溪, 等. 盐酸头孢噻呋注射液在比格犬体内的药代动力学研究 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (4): 45-50.

WANG M Y, WANG J L, GUO F X, et al. Pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride injection in beagle dogs [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (4): 45-50.

盐酸头孢噻呋注射液在比格犬体内的药代动力学研究

王梦云, 王俊丽, 郭凡溪, 仇亚伟, 陈宝昌, 赵欣雨, 余祖功*

(南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095)

摘要: 旨在考察成年健康比格犬皮下注射盐酸头孢噻呋注射液后体内头孢噻呋的药物代谢动力学行为。选取 6 只成年健康比格犬, 雌雄各半, 以 10 mg/kg 剂量单次皮下注射 10% 盐酸头孢噻呋注射液, 于给药前和给药后不同时间点经前肢静脉采血, 分离血浆, 血浆样品经二硫赤鲜醇 (DTE) 作用, 使头孢噻呋及其脱氧呋喃甲酰头孢噻呋 (DFC) 代谢物从蛋白或含硫化合物中分离, 经提取净化后用高效液相色谱法测定, 外标法定量, 测得的血药浓度以非房室模型计算药物代谢动力学参数。结果: 达峰时间 (T_{max}) 为 (7.33±3.27) h, 达峰浓度 (C_{max}) 为 (33.87±7.58) $\mu\text{g/mL}$, 药-时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 为 (720.54±150.39) $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 药-时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 为 (726.77±148.90) $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 消除半衰期 ($t_{1/2\alpha}$) 为 (16.61±5.51) h, 单次给药可维持有效血药浓度达 4 d 以上。本试验结果表明, 犬皮下注射自研盐酸头孢噻呋注射液后, 消除缓慢且能够维持较长时间的有效血药浓度。

关键词: 盐酸头孢噻呋注射液; 比格犬; 皮下注射; 药物代谢动力学; 高效液相色谱法

中图分类号: S859 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)04-0045-06

Pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride injection in beagle dogs

WANG Mengyun, WANG Junli, GUO Fanxi, QIU Yawei,

CHEN Baochang, ZHAO Xinyu, YU Zugong*

(College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: To investigate the pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride in adult healthy beagle dogs after subcutaneous ceftiofur hydrochloride injection. Six adult healthy beagle dogs, half male and half female, were injected subcutaneously with 10% ceftiofur hydrochloride injection at a single dose of 10 mg/kg. Then, blood samples were collected from the veins in the forelimbs of the dogs before and after administration at different time points. Next, plasma samples were treated with dithioerythritol (DTE) to separate ceftiofur and its desfuoylceftiofur (DFC) metabolites from proteins or sulfur-containing compounds. After extraction and purification, the plasma concentration was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) and quantified using the external standard method. Finally, the measured plasma concentration was calculated by a non-compartment model. The results were as follows: The peak time (T_{max}) was (7.33±3.27) h, the peak concentration (C_{max}) was (33.87±7.58) $\mu\text{g/mL}$, the area under the drug time curve (AUC_{0-t}) was (720.54±150.39) $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, the area under the drug time curve ($AUC_{0-\infty}$) was (726.67±148.90) $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$, and the eliminating half-life ($t_{1/2\alpha}$) was (16.61±5.51) h. The effective plasma concentration could be maintained for more than 4 days after a single dose. These results indicated that the method of subcutaneous injection of ceftiofur hydrochloride developed here was eliminated slowly in the body of dogs, and it could maintain the effective plasma concentration for a long time, with a sustained-release and long-acting effect.

Keywords: pharmacokinetics; ceftiofur hydrochloride injection; beagle dogs; subcutaneous injection; high performance liquid chromatography

头孢噻呋 (ceftiofur) 是动物专用的第三代头孢菌素类抗菌药物, 抗菌谱广, 抗菌作用强。对葡萄球菌、链球菌等革兰阳性菌, 以及胸膜肺炎放线杆菌、巴氏杆菌、大肠杆菌、沙门菌等革兰阴性菌均表现良

好的抗菌活性^[1-2]。头孢噻呋有盐酸头孢噻呋、头孢噻呋钠及头孢噻呋自由酸晶体 3 种存在形式, 分别以不同的注射剂型 (油混悬、粉针、冻干粉针) 广泛应用于食品动物, 如治疗牛呼吸系统感染尤其是溶血性巴氏杆菌或多杀性巴氏杆菌感染引起的支气管炎, 奶牛的乳房炎和子宫炎^[3-4]; 猪放线杆菌感染引起的胸膜肺炎^[3]; 雏鸡的大肠杆菌、沙门菌感染等^[5]。然而在宠物临床, 上市的头孢噻呋制剂仅有

收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2025-02-13

第一作者: 王梦云, 女, 硕士研究生

* 通信作者: 余祖功, 教授, 研究方向为兽药新制剂研发、新兽药作用及药动学、新兽药注册, E-mail: yuzugong@njau.edu.cn。

注射用头孢噻吩钠。注射用头孢噻吩钠用于敏感菌所致犬泌尿道感染的给药方案为每天1次,连用5~14 d^[6-7],可见一个疗程需要数次重复给药,频繁注射易致动物应激,不利于疾病转归。本文对实验室自研的盐酸头孢噻吩注射液进行了药物代谢动力学研究,评测其体内释药行为,为其未来应用于宠物临床提供参考。

1 材料与方 法

1.1 药品与试剂

头孢噻吩对照品:批号为K0332206,含量为89.4%,购自中国兽医药品监察所;盐酸头孢噻吩注射液:批号为20240119,规格为10%,由南京农业大学兽医药理与毒理学实验室研制。

乙腈、甲醇、三氟乙酸:HPLC级,购自北京百灵威科技有限公司;正己烷:分析纯,购自广东光华科技股份有限公司;二硫代赤藓醇:购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;醋酸铵:HPLC级,购自上海麦克林生化科技股份有限公司。

1.2 仪器与设备

高效液相色谱仪:Agilent 1260型,安捷伦科技有限公司。

高效液相色谱柱:ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)型,安捷伦科技有限公司;预柱:ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 mm×50 mm, 5 μm),安捷伦科技有限公司。

电子天平:BSA124S-CW型,北京赛多利斯天平有限公司;台式冷冻离心机:3K15型,德国Sigma公司;pH计:FE20型,梅特勒-托利多公司;可调微量移液器:规格为20~200 μL,100~1 000 μL,德国Eppendorf公司。

1.3 对照品储备液及工作液制备

头孢噻吩储备液:精密称取头孢噻吩对照品20 mg置于10 mL容量瓶中,用甲醇溶解并定容,摇匀制成浓度为2 mg/mL的头孢噻吩储备液,分装后于-20℃条件下保存备用。储备液平行制备两份,分别用于标准曲线和质控工作液的制备。

标准曲线工作液:精密取头孢噻吩储备液600 μL,加入超纯水400 μL混匀,制成浓度为1 200 μg/mL的头孢噻吩工作液。用超纯水精密稀释制成浓度为2、10、40、200、400、800 μg/mL的系列标准曲线工作液,置于4℃条件下保存备用。

质控工作液:精密取头孢噻吩储备液450 μL,加入550 μL超纯水混匀,制成浓度为900 μg/mL的头孢噻吩工作液。用超纯水精密稀释制成浓度为4和300 μg/mL的系列质控工作液,置于4℃条件下保存

备用。

1.4 主要溶液制备

1 mol/L氢氧化钠溶液:称取1.00 g氢氧化钠置于烧杯中,再加入25 mL超纯水,搅拌均匀备用。

0.1 mol/L醋酸铵溶液:称取1.56 g醋酸铵置于烧杯中,再加入200 mL超纯水,搅拌均匀,用1 mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至9.0备用。

0.4%二硫代赤藓醇溶液:称取二硫代赤藓醇0.08 g到50 mL离心管中,再加入0.1 mol/L醋酸铵溶液20 mL,涡旋混匀备用。因二硫代赤藓醇遇光易分解,需现配现用。

1.5 实验动物

6只成年健康比格犬,雌雄各半,体重在9.35~11.48 kg,购自江苏亚东实验动物研究中心,生产许可号:SCXK(苏)2016-0009,饲养于南京农业大学实验动物中心。单笼饲养,早晚各提供一次200 g无任何药物的试验犬维持饲料,自由饮水。所有动物试验均按照南京农业大学动物伦理委员会的指导方针进行,动物福利与伦理批准号为NJAU.No20220922175。

1.6 液相色谱条件

色谱柱:ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 mm×250 mm, 5 μm);预柱:ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 mm×50 mm, 5 μm);检测波长:266 nm;柱温:30℃;流速:0.8 mL/min;进样量:50 μL;流动相A:0.1%三氟乙酸水溶液,流动相B:0.1%三氟乙酸乙腈溶液,梯度洗脱条件见表1。

表1 流动相梯度洗脱条件

时间/min	流速/(mL·min ⁻¹)	流动相A/%	流动相B/%
0	0.8	90	10
8	0.8	90	10
21	0.8	70	30
23	0.8	50	50
26	0.8	90	10

1.7 血浆样品前处理

取400 μL血浆置于5 mL离心管中,加入0.8 mL的0.4%的二硫代赤藓醇,涡旋2 min后置于50℃水浴中保温25 min,其间每3 min取出并涡旋10 s后立即放回50℃水浴中;自水浴中取出静置至室温,加入1 mL二氯甲烷,涡旋3 min后以4℃、8 000 r/min离心10 min,取上清液用0.22 μm滤膜过滤后注入HPLC分析。

1.8 方法学验证^[8-9]

1.8.1 专属性考察

取6个不同来源的犬空白血浆样品、空白血浆样

品添加头孢噻呋对照品以及给药后含药血浆样品，按照“1.7”方法处理后进样分析，观察目标分析物是否受到干扰。

1.8.2 标准曲线及定量限 (LOQ)

精密吸取 380 μL 空白血浆，加入“1.3”项下制备的系列标曲工作液 20 μL ，涡旋混匀，获得含头孢噻呋浓度为 60、40、20、10、2、0.5 和 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标曲血浆样品，按照“1.7”方法处理后进样分析。以脱氧喹甲酰头孢噻呋峰面积为纵坐标，以对应头孢噻呋浓度为横坐标，进行线性回归（权重为 $1/x^2$ ），计算回归方程和相关系数（ r^2 ）。

标准曲线各浓度的实测值与标示值之间的偏差在可接受的范围内时，可判定标准曲线合格。可接受范围一般规定为最低浓度的偏差在 $\pm 20\%$ 以内，其余浓度的偏差在 $\pm 15\%$ 以内。LOQ 是被测物能被定量测定的最低浓度，也是标准曲线的最低点，结合回收率及精密度试验确定。

1.8.3 精密度与准确度

精密吸取 380 μL 空白血浆，加入“1.3”项下制备的系列质控工作液 20 μL ，制成定量限（0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、低浓度（0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、中浓度（15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、高浓度（45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）的质控血浆样品，按照“1.7”方法处理后进样分析。对精密度和准确度进行考察，每个浓度平行制备 5 份，重复考察 3 d。LOQ 的准确度偏差应在 $\pm 20\%$ 以内，批内、批间变异系数不得超过 20%，其余浓度的准确度偏差应在 $\pm 15\%$ 以内，批内、批间变异系数不得超过 15%。

1.8.4 稳定性考察

考察前处理后的血浆样品在进样器中的放置稳定性。在空白血浆中分别添加 4 和 900 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 质控工作液，制成低、高质控血浆样品，分别制备 3 个平行样品，按照“1.7”方法处理后，置于进样器中放置，于不同时间点进行检测，评价经前处理后的血浆样品的放置稳定性。以当批标准曲线计算浓度，将测得浓度与标示浓度相比较，每一浓度的均值与标示浓度的偏差不得超过 $\pm 15\%$ 。

1.9 药动学试验

6 只比格犬以 10 mg/kg 皮下注射实验室自制的盐酸头孢噻呋注射液，在给药前和给药后 0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、24、30、36、48、54、60、72、78、84、96、102、108、120、126、132、144、150、156、168 h 经前肢静脉采集血液 3.5~4 mL 于肝素钠抗凝管中，2 150 g 离心 10 min，取上层血浆于离心管中， $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。所有犬在给药后 2 h 统一提供饮水，4 h 喂食。

血浆分离后按照“1.7”方法处理后，采用“1.6”的条件检测分析。

1.10 数据处理

测得的血药浓度通过 Phoenix WinNonlin 8.1 非房室模型 (NCA) 分析，获得消除半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)、达峰时间 (T_{\max})、达峰浓度 (C_{\max})、药-时曲线下面积 (AUC)、平均滞留时间 (MRT)、表观分布容积 (Vd) 和清除率 (CL) 等药动学参数。试验数据用“平均数 \pm 标准差”表示。

2 结果与分析

2.1 方法学验证

2.1.1 专属性

从色谱图 (图 1) 可见，脱氧喹甲酰头孢噻呋 (DFC) 的保留时间约为 18.9 min，峰形良好，与相邻杂峰分离度高，6 个来源不同的空白基质中分析物保留时间处无杂峰干扰，方法专属性良好。

2.1.2 标准曲线及定量限

标准曲线考察结果见表 2，由结果可见，头孢噻呋在 0.1~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积呈现良好的线性关系， $r^2 > 0.99$ 。定量限浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其回算浓度与标示浓度的准确度偏差不得超过 $\pm 20\%$ ，其余标样的回算浓度与标示浓度的准确度偏差不得超过 $\pm 15\%$ ，表明 3 条曲线满足可接受标准。

2.1.3 准确度及精密度

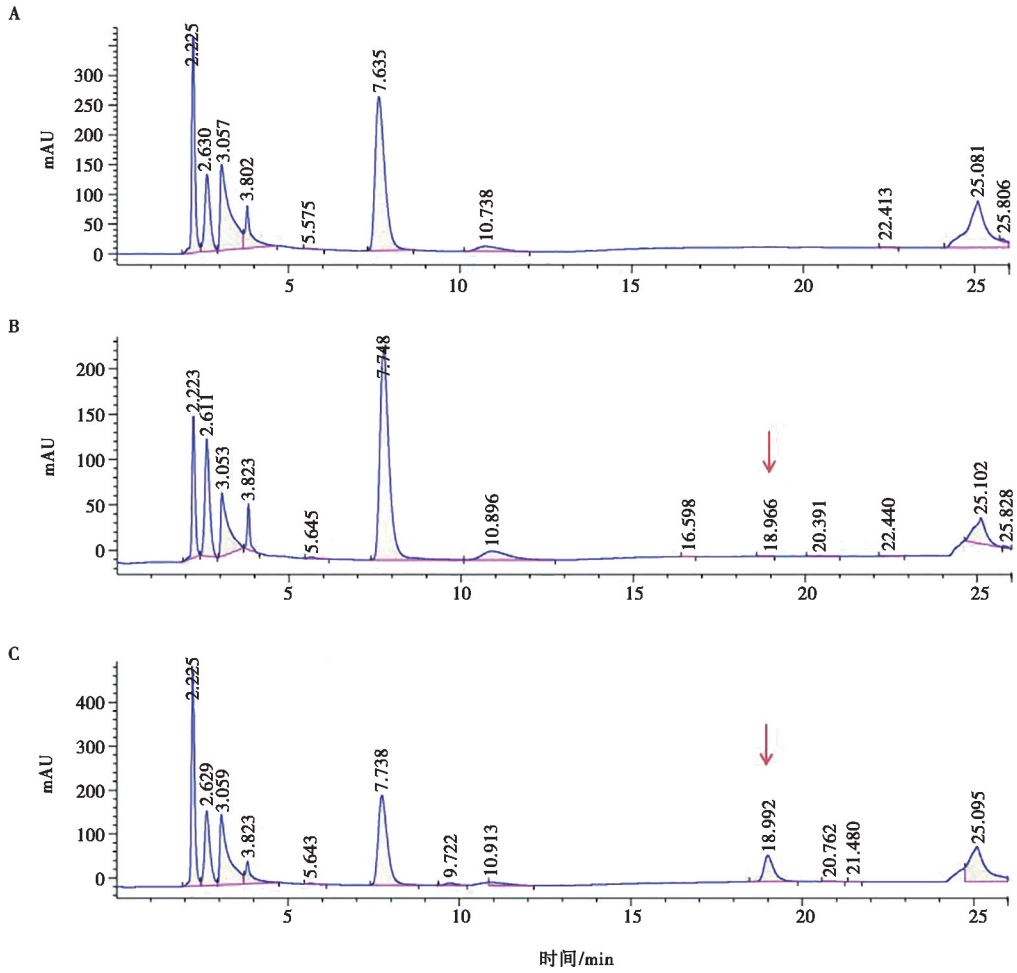
准确度与精密度考察结果见表 3，由结果可见，定量限的准确度在 88.35%~119.02% 之间，低、中、高质控的准确度为在 85.18%~109.28% 之间，所有浓度样品的批内相对标准偏差 (RSD) $\leq 10.92\%$ ，批间 RSD $\leq 9.20\%$ ，均满足要求，表明该方法的准确度和精密度良好。

2.1.4 稳定性

经过前处理后的血浆样品在进样器中的放置稳定性结果见表 4，低、高质控在 12 h 内的准确度结果为 87.83%~105.66%，RSD 不超过 7.16%，表明血浆样品经前处理后在进样器 (室温) 中放置 12 h 稳定性良好。

2.2 药动学数据

6 只犬以 10 mg/kg 皮下注射盐酸头孢噻呋注射液以后，平均血药浓度-时间曲线见图 2。由结果可见，6 只犬的有效血药浓度维持时间较长，其中有 2 只犬给药后可维持有效血药浓度达 168 h ($t > 0.2\text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$)，3 只犬维持有效血药浓度达 132 h，5 只犬维持有效血药浓度达 96 h，6 只犬平均血药浓度在 108 h 仍处于 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。



A. 空白血浆；B. 空白血浆中添加头孢噻吩标准溶液（定量限：0.1 μg/mL）；C. 给药后犬血浆样品。

图 1 专属性图谱

表 2 标准曲线及定量限

批次	浓度/ (μg · mL ⁻¹)	权重	标准曲线方程	r ²	定量限最高偏差/%	其他浓度最高偏差/%
1	0.1~60		y=36.558 5x-1.384 8	0.994 2	12.88	10.97
2	0.1~60	1/x ²	y=33.697 1x+0.164 2	0.996 7	8.99	13.86
3	0.1~60		y=33.900 0x-0.422 7	0.992 2	8.01	12.23

表 3 精密度及准确度考察结果

浓度/ (μg · mL ⁻¹)	批次	准确度/%					批内 RSD/%	批间 RSD/%
		1	2	3	4	5		
0.1	1	118.70	98.38	89.67	98.38	101.28	10.53	
	2	97.88	103.92	103.92	119.02	106.94	7.35	9.20
	3	88.35	94.03	111.08	113.92	108.24	10.92	
0.2	1	88.38	95.64	88.38	105.80	86.93	8.50	
	2	107.83	95.75	85.18	89.71	100.28	9.26	7.88
	3	88.21	98.16	101.00	105.26	99.58	6.41	

续表3

浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	批次	准确度/%					批内 RSD/%	批间 RSD/%
		1	2	3	4	5		
15	1	103.81	103.21	101.94	104.41	104.03	0.93	4.88
	2	98.27	96.16	99.44	97.61	99.02	1.32	
	3	94.81	93.82	92.19	91.78	92.08	1.41	
45	1	108.69	109.18	108.13	109.04	109.28	0.43	5.52
	2	108.19	104.24	105.20	98.79	103.11	3.30	
	3	98.01	99.23	94.97	95.59	94.62	2.10	

表4 血浆样品前处理后进样器放置稳定性

浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	时间/h	准确度/%				同一时间 RSD/%	不同时间 RSD/%
		1	2	3	平均值		
0.2	0	99.54	98.08	96.61	98.08	1.49	5.15
	4	92.22	103.93	96.61	97.59	6.06	
	8	93.69	101.01	103.93	99.54	5.30	
	12	92.22	87.83	101.01	93.69	7.16	
45	0	102.35	100.83	105.66	102.94	2.40	5.62
	4	101.06	97.49	93.82	97.46	3.72	
	8	104.02	96.90	92.14	97.68	6.12	
	12	93.16	93.22	87.83	91.40	3.39	

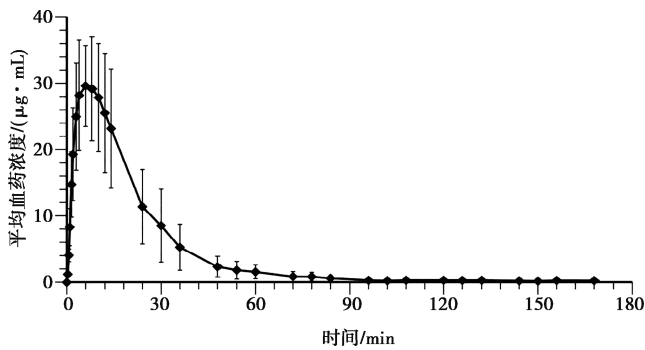


图2 头孢噻呋在犬体内的平均血药浓度-时间曲线 (n=6)

2.3 药动学参数

6只受试犬皮下注射盐酸头孢噻呋注射液(10 mg/kg)后,主要药动学参数为: $t_{1/2\alpha}$ 为(16.61±5.51)h, T_{max} 为(7.33±3.27)h, C_{max} 为(33.87±7.58) $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-1} 为(720.54±150.39)h· $\mu\text{g}/\text{mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 为(726.77±148.90)h· $\mu\text{g}/\text{mL}$, MRT_{0-1} 为(20.1±4.90)h, $MRT_{0-\infty}$ 为(21.41±5.09)h, Vd 为(344.7±154.57)mL/kg, CL 为(14.29±3.11)mL/(h·kg)。

3 讨论

头孢噻呋给药后,可在体内迅速代谢为DFC,有研究发现静注给药后头孢噻呋原型的消除半衰期不

足6 min^[1]。DFC是头孢噻呋主要代谢产物,也是与头孢噻呋有相同抗菌效力的主要活性成分,因此在头孢噻呋的药动学研究中以血浆中头孢噻呋加DFC浓度反映头孢噻呋的药动学行为^[10]。头孢噻呋和DFC在血浆中可与半胱氨酸形成二硫化物或与血浆蛋白或组织蛋白结合,极少以游离形式存在^[11]。因此样品前处理过程中需要首先添加二硫代赤藓醇切断二硫键和硫酯键,使头孢噻呋和DFC从蛋白或含硫化合物中分离,并均转化为游离态的DFC,再进一步提取和纯化。有研究基于游离态DFC稳定性相对较差的情况而添加碘乙酰胺处理,使其转为稳定性的乙酰胺衍生物^[12],也有研究不经衍生化直接进入提取和纯化步骤^[8]。本研究在考察并确定了稳定性情况后,确定不进行衍生化处理,样品控制在稳定期内完成检测。对于提取和净化步骤有不同处理方式,有研究使用固相萃取柱进行提取和净化后氮吹浓缩^[13],尽管该法净化效果好、提取回收率高,但其步骤繁琐、过程缓慢,非常影响检测分析效率,故有研究者改为沉淀蛋白或液液萃取方式。本研究即采用后者,并比较了乙腈、甲醇的提取效果,正己烷和二氯甲烷的萃取效力,最终选择二氯甲烷液液萃取方法,并优化萃取步骤,保证了定量限仍为0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,依据《生物样品定量分析方法验证指导原则》^[14]相关要求,对优化后的方法进行了方法学验证,结果显示,该方法专属

性良好且无杂峰干扰, 在 $0.1 \sim 60 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内线性关系良好 ($r^2 > 0.99$), 准确度和精密度均满足要求。该方法不再需要进行衍生化、过柱除杂、氮吹等步骤, 大大简化了血浆前处理流程, 提高样品前处理的效率, 也节约了成本。

头孢噻呋作为时间依赖性药物, 有效血药浓度的持续时间是疗效的关键因素。美国食品药品监督管理局 (FDA) 认可头孢噻呋的有效血药浓度为 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[15]。Brown 等^[1]指出血药浓度保持在 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的时间 ($t > 0.2$) 是评估生物等效性的关键指标, 并在头孢噻呋钠和盐酸头孢噻呋在猪体内的生物等效性研究中纳入了这一变量的评估。FDA 公布的盐酸头孢噻呋与头孢噻呋钠肌注给药生物等效性研究资料中, 也着重对比了两者的 $t > 0.2$, 发现盐酸头孢噻呋的 $t > 0.2$ 的 90% 置信区间不低于头孢噻呋钠的 80%。本研究结果可见, 6 只犬的有效血药浓度维持时间较长, 其中有 3 只犬的 $t > 0.2$ 达 132 h, 5 只犬维持有效血药浓度达 96 h, 6 只犬的平均血药浓度在给药后 108 h 仍能维持 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。本研究药动学参数结果中 $t_{1/2\alpha}$ 为 $(16.61 \pm 5.51) \text{h}$, T_{\max} 为 $(7.33 \pm 3.27) \text{h}$ 。比格犬以 $3 \text{mg}/\text{kg}$ 剂量静注盐酸头孢噻呋后, $t_{1/2\beta}$ (消除半衰期) 为 $(8.29 \pm 2.27) \text{h}$ ^[16]; Peekapoo 犬静脉注射或皮下注射头孢噻呋钠 ($5 \text{mg}/\text{kg}$) 后, $t_{1/2\alpha}$ 分别为 $(7.40 \pm 0.79) \text{h}$ 和 $(7.91 \pm 1.53) \text{h}$, 其中皮下注射给药的 T_{\max} 为 $(3.2 \pm 1.1) \text{h}$ ^[17]; 还有报道头孢噻呋在犬体内的半衰期为 4.1h ^[18]。与以上文献报道相比, 本研究中的消除半衰期和达峰时间明显延长。

综上, 自研盐酸头孢噻呋注射液有效血药浓度持久, 可实现减少临床给药频次的目的。

参考文献:

- [1] BROWN S A, HANSON B J, MIGNOT A, et al. Comparison of plasma pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur sodium and ceftiofur hydrochloride in pigs after a single intramuscular injection [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 22 (1): 35-40.
- [2] YANCEY R J Jr, KINNEY M L, ROBERTS B J, et al. Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin; evaluation *in vitro* and *in vivo* in mice [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 1987, 48 (7): 1050-1053.
- [3] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业部公告第 2421 号 [EB/OL]. (2016-07-13) [2024-03-23]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201607/t20160722_5215770.htm.
- [4] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业部公告第 2527 号 [EB/OL]. (2017-05-03) [2024-03-23]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201705/t20170518_5613378.htm.
- [5] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业部公告第 2628 号 [EB/OL]. (2017-12-25) [2024-03-23]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201801/t20180115_6134896.htm.
- [6] FDA. Original Abbreviated New Animal Drug Application: ANADA 200-420 [EB/OL]. (2009-05-27) [2024-04-15]. <https://animaldrugatfda.fda.gov/adafda/views/#/home/previewsearch/200-420>.
- [7] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告第 56 号 [EB/OL]. (2018-08-27) [2024-03-23]. http://www.xmsyj.moa.gov.cn/zfw/201809/t20180904_6156742.htm.
- [8] 李长流, 俞道进, 马玉芳, 等. 猪血浆中去吠喃甲酰基头孢噻呋浓度的 HPLC 测定 [J]. *福建农林大学学报 (自然科学版)*, 2010, 39 (1): 58-62.
- [9] 中华人民共和国农业农村部, 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 动物性食品中头孢噻呋残留量的测定高效液相色谱法: GB 31658.1—2021 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2021.
- [10] XIONG J, ZHU Q, LEI Z, et al. Bioequivalence evaluation of two 5% ceftiofur hydrochloride sterile suspension in pigs [J]. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2018, 80 (12): 1847-1852.
- [11] 陈晨, 董朕, 孙继超, 等. 兽用头孢噻呋在食品动物中的研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45 (11): 1109-1115.
- [12] BECKER M, ZITTLAU E, PETZ M. Quantitative determination of ceftiofur-related residues in bovine raw milk by LC-MS/MS with electrospray ionization [J]. *European Food Research and Technology*, 2003, 217 (5): 449-546.
- [13] 徐俊, 曹芳元, 徐敏, 等. 头孢噻呋钠在成年麻鸭体内的药代动力学研究 [J]. *中国兽药杂志*, 2012, 46 (9): 18-21.
- [14] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-472.
- [15] FDA. Freedom of Information Summary: Excenel® Sterile Suspension (Ceftiofur Hydrochloride) [EB/OL]. (2008-07-01) [2024-03-23]. <https://animaldrugatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/851>.
- [16] HAO Z, WANG L, XIAO K, et al. *In vivo* investigation of ceftiofur-loaded gelatin and PLGA microspheres in beagle dogs [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2013, 24 (4): 903-910.
- [17] YANG F, YANG F, WANG H, et al. Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in Peekapoo dogs following a single intravenous and subcutaneous injection [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2020, 43 (4): 325-330.
- [18] 陈杖榴, 曾振灵. 兽医药理学 [M]. 4 版. 北京: 中国农业出版社, 2017: 245.