

不同水温和给药方式下磺胺甲噁唑在草鱼体内的药动学研究

艾晓辉 刘长征 周运涛

(农业部淡水鱼类种质资源与生物技术重点开放实验室;
中国水产科学研究院长江水产研究所, 荆州 434000;
中国水产科学研究院淡水渔业研究中心, 无锡 214081)

摘要: 在18℃和28℃的不同水温条件下, 分别采用口灌和腹腔注射的给药方式, 给予草鱼100mg/kg体重单剂量的磺胺甲噁唑(SMZ), 以HPLC法测定草鱼血浆和肌肉中药物浓度, 用MCPKP药代动力学软件处理药时数据, 结果表明, 18℃条件下, 草鱼口灌SMZ的分布半衰期 $T_{1/2a}$ 、消除半衰期 $T_{1/2b}$ 、达峰时间 T_p 均显著长于28℃($P < 0.01$), 其峰浓度 C_{max} 显著低于28℃下的值($P < 0.01$); 腹腔注射给药时, SMZ在鱼体血浆和肌肉中的吸收与分布较口服快, 消除较口服也快。在水温18℃条件下, 口灌SMZ在草鱼血浆中的药时数据符合带时滞的二室开放模型, 腹腔注射的符合无时滞二室开放模型; 水温28℃条件下, 口灌SMZ在草鱼血浆中的药时数据符合可忽略时滞的二室开放模型。根据SMZ的药代动力学规律、最低有效血药浓度和抗菌药物应用的一般原则, 制定了SMZ的用药方案: 治疗温水性鱼类细菌性疾病, 在水温18℃左右, 口服或注射100mg/kg剂量的SMZ, 以每天给药两次, 3d一个疗程为宜; 在水温28℃左右, 以每天给药3—4次为宜。该项研究全面了解了在不同水温和不同给药方式下SMZ在鱼体内的药动学规律, 为确定合理的临床用药方案以及无公害水产品中药物残留监测提供了可靠的理论依据。

关键词: 磺胺甲噁唑; 草鱼; 药代动力学; 水温; 给药方式

中图分类号: S948 文献标识码: A 文章编号: 1000-3207(2005)02-0210-05

磺胺类药物是水产养殖生产上广泛应用的抗微生物药, 对鱼类多种革兰氏阴性细菌和一些革兰氏阳性细菌有较显著的抑菌效果, 同时对某些真菌、衣原体等亦有抑制作用, 是一种广谱的抑菌药物^[1]。近年来的研究资料表明, 磺胺类药物在人体及不同动物体内的代谢情况存在明显的种属差异性^[2-3], 同一种药物在同一种水生动物体内, 即使性别不同, 其代谢规律也存在差异性^[4]。因此, 只根据某一种实验动物或人的实验数据, 为磺胺药在水产上的临床应用制订给药方案, 很不合理。

磺胺甲噁唑(SMZ)在草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)体内的药代动力学研究尚未见报道, 本文就磺胺甲噁唑在不同水温和不同给药方式的条件下, 在草鱼体内的药代动力学进行了研究, 为制订磺胺甲噁唑在水产临床应用上的合理给药方案提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂 磺胺甲噁唑(SMZ)粉, 含量99.7%, 由昆山双鹤药业有限责任公司提供, 批号020709。二氯甲烷、无水醋酸钠为分析纯, 85%的磷酸为优级纯, 配成0.017mol/L磷酸缓冲液及1mol/L的醋酸钠溶液备用; 乙腈为色谱纯; 蒸馏水为三蒸水。

1.2 仪器与色谱条件 高效液相色谱仪(Waters 600型, 由717自动进样器、515高压泵, 2487双通道紫外检测器及MILLENNIUM³²组成); WH-1微型漩涡混合仪; TDL-16B高速离心机; 电热恒温水浴锅; SCQ-250超声波清洗器; IKA ALLbasic组织捣碎机; 0.45μm过滤器。ODS-C₁₈柱, 150mm×3.9mm(id), 粒度5μm; 流动相: 乙腈: 0.017mol/L磷酸缓冲液(40:60 v:v); 流速: 1.0mL/min; 检测波长: 287nm; 柱温:

收稿日期: 2003-09-17; 修订日期: 2003-11-12

基金项目: 农业部重点科研项目(渔95-B-00-01-03)

作者简介: 艾晓辉(1968—), 男, 湖北京山人; 副研究员; 主要从事鱼类药物代谢与残留检测研究, E-mail: aixh@yfi.ac.cn

室温;进样量: 20 μ L。

1.3 试验鱼饲养及试验分组 草鱼, 体重 76.14 ± 5.27g, 健康无伤, 由长江水产研究所鱼类育种试验场提供, 试验前在 100cm × 68cm × 80cm 的两个室内小水泥池中暂养 5—7d, 不投食, 连续充氧, 水温一个池控制在 18 ℃, 另一池控制在 28 ℃, pH6.8—7.0。试验共分 3 组, 每组鱼数 80 尾。(1) 水温 18 ℃单次口腔灌药组; (2) 水温 28 ℃单次口腔灌药组; (3) 水温 18 ℃单次腹腔注射组。

1.4 给药方法 (1) 口腔灌药组 称取 7.614g SMZ 粉于 1000mL 烧杯中, 加水约 800mL, 同时加入少量淀粉加热搅拌均匀至乳浊状, 冷却后定容至 1000mL, 每尾鱼灌 1mL, 即灌药剂量为 100mg/kg 鱼体重, 灌药采用文献^[5]的方法进行。(2) 注射给药组

用 0.2mol/L 氢氧化钠溶液溶解 SMZ, 使药液浓度为 0.7614g/100mL 水, 过滤、灭菌, 进行鱼体安全试验后, 每尾鱼腹腔注射该药液 1mL, 即注射剂量为 100mg/kg 鱼体重, 其余操作同单次灌药。

1.5 采样 每组分 16 个时间段采样, 每次随机取草鱼 5 尾, 从每尾鱼的尾动脉抽取血液 1.0mL, 分别置预先涂有肝素钠的塑料离心管中, 做 5 个平行样, 4000r/min 离心 5min, 分离出血浆; 随后将取过血样的草鱼剖杀, 迅速取出背脊两侧肌肉, 分别装于白色塑料袋中, 按取样时间顺序编号, 保存于 -20 ℃冰箱中。单次给药的采样时间为给药前取一次空白血样及肌肉样, 给药后参照文献^[6]的方法进行, 分别于 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、

168h 采血样及组织样。

1.6 药物测定 鱼血浆及肌肉中 SMZ 的测定参照文献^[3]的方法进行。该法的标准曲线的线性范围是在 0.02—10.0 μ g/mL ($r = 1.00$), 回收率稳定在 75%—85%, 日内精密度与日间精密度均小于 5%。

1.7 数据处理 采用 MCPKP 药物代谢动力学参数计算程序^[7], 在微机上处理各给药组血浆、肌肉的血药浓度—时间数据, 算出有关药动学参数。

2 结果

2.1 不同水温和不同给药方式, SMZ 在草鱼血浆中的药动学特征

以 100mg/kg 鱼体重的单剂量给草鱼口灌 SMZ 后, 在水温 18 ℃条件下, 药物在 3.09 ± 0.13h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 152.67 ± 3.21 μ g/mL。在水温 28 ℃条件下, 药物在 1.93 ± 0.08h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 414.05 ± 7.31 μ g/mL。SMZ 在两种不同水温条件下的血浆药动学最佳数学模型皆为带时滞的二室开放模型, 28 ℃条件下的时滞可忽略不计。

以 100mg/kg 鱼体重的单剂量给草鱼腹腔注射 SMZ 后, 在水温 18 ℃条件下, 药物在 0.888 ± 0.251h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 195.28 ± 6.53 μ g/mL。其血浆药动学最佳数学模型符合二室开放模型。

在 18 ℃和 28 ℃两种不同水温条件下给草鱼口灌 SMZ 以及在水温 18 ℃条件下给草鱼腹腔注射 SMZ, SMZ 在草鱼血浆中的主要药动学参数见表 1, 给药后的时量曲线见图 1。

表 1 腹腔注射和口服 SMZ 在草鱼血浆中的主要药动学参数($n=5$)

Tab. 1 Plasma pharmacokinetic parameters of SMZ after intraperitoneal and oral administration in grass carps

名称 Parameter	单位 Unit	18 ℃ 口灌 (Oral administration)		18 ℃ 注射 (Intraperitoneal)
		参数值 Value (X ± SD)	参数值 Value (X ± SD)	
D	mg/kg	100	100	100
Co	μ g/mL	225.34 ± 0.19	978.10 ± 0.03	351.37 ± 5.89
A	μ g/mL	187.41 ± 0.30	4669.78 ± 3.24	608.64 ± 3.24
B	μ g/mL	97.45 ± 0.72	80.83 ± 0.62	124.97 ± 1.35
α	/ h	0.203 ± 0.013	0.488 ± 0.051	1.16 ± 0.05
β	/ h	0.052 ± 0.045	0.085 ± 0.064	0.071 ± 0.012
K _A	/ h	0.724 ± 0.131	0.605 ± 0.028	1.87 ± 0.20
K ₁₂	/ h	0.049 ± 0.046	0.095 ± 0.026	0.604 ± 0.141
K ₂₁	/ h	0.112 ± 0.112	0.113 ± 0.028	0.444 ± 0.12
K _{el}	/ h	0.094 ± 0.015	0.364 ± 0.024	0.184 ± 0.013
LAGTME	h	0.210 ± 0.042	0.0002 ± 0.0007	0.00
T _{1/2α}	h	3.41 ± 0.15	1.14 ± 0.13	0.596 ± 0.117

续表

		18℃口灌 (Oral administration)	28℃口灌 (Oral administration)	18℃注射 (Intraperitoneal)
名称 Parameter	单位 Unit	参数值 Value (X±SD)	参数值 Value (X±SD)	参数值 Value (X±SD)
T _{1/2β}	h	13.31±0.61	8.19±0.47	9.85±0.64
AUC	mg·L ⁻¹ ·h	2401.3±12.7	2684.7±11.5	1908±14.6
T _p	h	3.09±0.13	1.93±0.08	0.888±0.251
C _{max}	μg/mL	152.67±3.21	414.05±7.31	195.28±6.53
TCP	h	12.82±0.43	5.04±0.25	13.02±0.13

注: D—给药剂量, Co—初始药物浓度, A—分布相的零时截距, B—消除相的零时截距, α—分布相消除速率常数, β—消除相消除速率常数, T_{1/2α}—药物的分布相半衰期, T_{1/2β}—药物的消除相半衰期, K₁₀—药物自中央室的消除速率常数, K₁₂—药物自中央室到周边室的一级转运速率常数, K₂₁—药物自周边室中央室到中央室的一级转运速率常数, AUC—血药浓度-时间曲线下面积, T_p—达峰时间, C_{max}—达峰浓度, TCP—有效血药浓度维持时间。

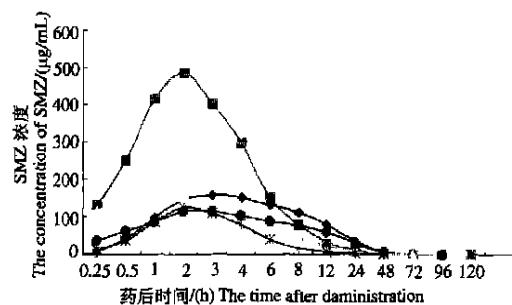


图 1 不同温度和给药方式下 SMZ 在草鱼血浆和肌肉中的浓度变化

Fig. 1 Variation of plasma and muscle SMZ concentration in grass carp after different administration at different temperatures

18℃口灌血浆浓度 Plasma concentrations of SMZ with oral administration at 18℃

28℃口灌血浆浓度 Plasma concentrations of SMZ with oral administration at 28℃

18℃注射血浆浓度 Plasma concentrations of SMZ with intraperitoneal injection at 18℃

18℃口灌肌肉浓度 Muscle concentrations of SMZ with oral administration at 18℃

28℃口灌肌肉浓度 Muscle concentrations of SMZ with oral administration at 28℃

18℃注射肌肉浓度 Muscle concentrations of SMZ with intraperitoneal injection at 18℃

2.2 不同水温和不同给药方式, SMZ 在草鱼肌肉中的药动学特征

以 100mg/kg 鱼体重的单剂量给草鱼口灌 SMZ 后, 在水温 18℃ 条件下, 草鱼肌肉中药物在 4.01

±0.22h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 57.22 ± 2.27 μg/g。在水温 28℃ 条件下, 药物在 2.06 ± 0.12h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 102.37 ± 3.11 μg/g。在水温 18℃ 条件下, SMZ 在草鱼肌肉中药动学最佳数学模型皆为带时滞的二室开放模型, 在水温 28℃ 条件下, SMZ 在草鱼肌肉中药动学最佳数学模型皆为无时滞的二室开放模型。

以 100mg/kg 鱼体重的单剂量给草鱼腹腔注射 SMZ 后, 在水温 18℃ 条件下, 草鱼肌肉中药物在 2.37 ± 0.36h 达到峰浓度, 峰浓度均值为 116.37 ± 5.74 μg/g。其药动学最佳数学模型符合一室开放模型。

在 18℃ 和 28℃ 两种不同水温条件下给草鱼口灌 SMZ 以及在水温 18℃ 条件下给草鱼腹腔注射 SMZ, SMZ 在草鱼肌肉中的主要药动学参数见表 2, 给药后的时量曲线见图 1。

由图 1 可见, 在同等的温度条件下, 以 100mg/kg 鱼体重的单剂量给草鱼无论是口灌还是腹腔注射 SMZ 后, SMZ 在草鱼肌肉中的出峰时间(T_p) 皆比血浆中长, 而峰浓度则皆比血浆中低。SMZ 口灌给药后在草鱼肌肉中的消除速度比血浆中慢, 而腹腔注射给药后, SMZ 在草鱼肌肉中的消除速度与血浆中差异不明显。

表 2 腹腔注射和口服 SMZ 在草鱼肌肉中的主要药动学参数(n=5)

Tab. 2 Muscles pharmacokinetic parameters of SMZ after intraperitoneal and oral administration of grass carp

		18℃口灌 (Oral administration)	28℃口灌 (Oral administration)	18℃注射 (Intraperitoneal)
名称 Parameter	单位 Unit	参数值 Value (X±SD)	参数值 Value (X±SD)	参数值 Value (X±SD)
D	mg/kg	100	100	100
Co	μg/mL	151.54±4.46	258.13±8.13	137.76±11.48
A	μg/mL	8168.78±12.14	2173.33±16.14	—

续表

名称 Parameter	单位 Unit	18℃ 口灌 (Oral administration)	28℃ 口灌 (Oral administration)	18℃ 注射 (Intraperitoneal)
		参数值 Value (X ± SD)	参数值 Value (X ± SD)	参数值 Value (X ± SD)
B	μg/mL	4.24 ± 0.34	6.21 ± 0.31	—
α	/ h	0.263 ± 0.021	0.465 ± 0.071	—
β	/ h	0.014 ± 0.009	0.022 ± 0.006	—
K _A	/ h	0.267 ± 0.059	0.526 ± 0.052	—
K ₁₂	/ h	0.076 ± 0.058	0.139 ± 0.079	—
K ₂₁	/ h	0.021 ± 0.037	0.032 ± 0.037	—
K _{el}	/ h	0.179 ± 0.056	0.316 ± 0.077	—
LAGTME	h	0.143 ± 0.093	0.00	0.00
T _{1/2a} (T _{1/2ka})	h	2.64 ± 0.33	1.49 ± 0.11	0.535 ± 0.421
T _{1/2B} (T _{1/2kb})	h	48.59 ± 1.14	31.94 ± 0.65	9.73 ± 0.58
AUC	mg·L ⁻¹ ·h	843.66 ± 6.9	816.27 ± 4.82	1934.5 ± 17.9
T _p	h	4.01 ± 0.22	2.06 ± 0.12	2.37 ± 0.36
C _{max}	μg/mL	57.22 ± 2.27	102.37 ± 3.11	116.37 ± 5.74

3 讨 论

SMZ 在草鱼体内的药动学实验结果表明, 在水温 18℃ 条件下, SMZ 在鱼体血浆和肌肉中的分布较慢, 而消除也慢; 在水温 28℃ 条件下, SMZ 在鱼体血浆和肌肉中的分布较快, 而消除也相对较前者快。低温 18℃ 条件下, 草鱼口服 SMZ 的分布半衰期 T_{1/2a}、消除半衰期 T_{1/2B}、达峰时间 T_p 均显著长于 28℃ 高温 (P < 0.01), 其峰浓度 C_{max} 显著低于 28℃ 高温 (P < 0.01)。该结论与 Herman 和 Degurse^[8] 报道的在 7.7℃ 与 14℃ 两个不同水温条件下研究磺胺甲基嘧啶在虹鳟体内的代谢规律以及 Lee 和 Kou^[9] 在 7℃ 与 14℃ 两个不同水温条件下研究 4- 磺胺 -6- 甲氧嘧啶 (SMM) 在鳗鱼体内的代谢规律结论都是一致的。据 Björklund 等报道, 5℃、10℃、16℃ 下土霉素在虹鳟血清中达到峰值的时间分别为 24h、12h 和 1h, 消除时间高水温与低水温相差 108d 之久。Björklund 等认为, 通常水温每升高 1℃, 鱼类的代谢和消除速度将提高 10%。以上研究均表明, 水环境的变化对水生动物药动学的规律影响很大。一般来说, 在一定温度范围内, 药物的代谢强度与水温成正比, 水温越高, 代谢速度加快。因此给药时水温是一个应予以考虑的重要因素, 尤其是水温较低时停药期应予适当延长。

在不同的给药方式同等水温条件下, SMZ 在草鱼体内进行的药动学研究结果表明, 腹腔注射给药

时, SMZ 在鱼体血浆和肌肉中的吸收与分布较口服快, 消除较口服也快, 血浆中 SMZ 的分布半衰期 T_{1/2a} 为 0.596 ± 0.117h, 消除半衰期 T_{1/2B} 为 9.85 ± 0.64h, 肌肉中 SMZ 的分布半衰期 T_{1/2a} 为 0.535 ± 0.421h, 消除半衰期 T_{1/2B} 为 9.73 ± 0.58h。注射给药吸收和消除速度比口灌给药快, 这与张雅斌和张祚新报道的在不同给药方式下诺氟沙星在鲤体内的代谢规律是一致的。

SMZ 的消除相半衰期在不同的对象体内也有差异, 其消除半衰期在人体内为 11—12h, 泰和鸡为 5.369h, 绿头鸭为 5.7h, 兔体内为 2.89h^[2], 在草鱼体内为 8.19—13.31h (水温 18—28℃), 比较而言, SMZ 在鱼体内为长效磺胺。

磺胺类药具有广谱抗菌作用, 按磺胺类药在血中最低有效血药浓度为 50μg/mL 计算, 水温 18℃ 口灌给药、水温 28℃ 口灌给药及水温 18℃ 腹腔注射给药的有效血药浓度维持时间 (TCP) 分别为 12.82 ± 0.43h、5.04 ± 0.25h、13.02 ± 0.13h, 再根据不同条件下 SMZ 的消除半衰期和抗菌药物应用的一般原则, 治疗温水性鱼类细菌性疾病, 在水温 18℃ 左右, 口服或注射 100mg/kg 剂量的 SMZ, 以每天给药两次, 3d 一个疗程为宜; 在水温 28℃ 左右, 以每天给药 3—4 次为宜, 考虑到水产养殖上投饲习惯一般是两次/d, 投药时间为了与投饲习惯吻合, 可将用药剂量增至 200mg/kg。因而养殖者应根据实际情况调整用药剂量和次数。关于 SMZ 的休药期, 作者已对 SMZ

多次给药及与甲氧苄啶(TMP)混合给药的代谢动力学进行了研究, 将结合本文研究结果另文报道。

参考文献:

- [1] Editorial board of "A handbook of medicines for aquatic animals" of Ministry of Agriculture. A Handbook of Medicines for Aquatic Animals [M]. Beijing: China Science and Technology Publishing House, 1998, 195—196. [农业部“渔药手册”编撰委员会. 渔药手册. 北京: 中国科技出版社, 1998, 195—196]
- [2] Ge Y H, Zhou J L. Studies on pharmacokinetics of SMZ and SMZ-TMP in domestic rabbits[J]. *Journal of Hebei Agricultural University*, 1989, 12(1): 123—125. [葛印怀, 周建玲. 磺胺甲基异 喹(SMZ)与复方磺胺甲基异 喹(SMZ-TMP)在家兔体内代谢动力学的研究. 河北农业大学学报, 1989, 12(1): 123—125]
- [3] Liu C Z, Ai X H. A method for the detection of sulphamethoxazole and trimethoprim content in aquatic products with high performance liquid chromatography[J]. *Freshwater Fisheries*, 2004, 34(2): 23—24. [刘长征, 艾晓辉. 水产品中磺胺甲 喹与甲氧苄啶含量的高效液相色谱测定法. 淡水渔业, 2004, 34(2): 23—24]
- [4] Yang X L, Liu Z Z, Masahito YOKOYAMA. Pharmacokinetics of ciprofloxacinum in Chinese mitten-handed crab, *Eriocheir sinensis*[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2003, 27(1): 18—22. [杨先乐, 刘至治, 横山雅仁. 盐酸环丙沙星在中华绒螯蟹体内药物代谢动力学研究. 水生生物学报, 2003, 27(1): 18—22]
- [5] Ai X H, Chen Z W, Zhang C W, et al. Studies on pharmacokinetics and tissue concentration of olaquindox in carps[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2003, 27(3): 56—60. [艾晓辉, 陈正望, 张春光, 等. 噻乙醇在鲤体内的药物代谢动力学及组织浓度研究[J]. 水生生物学报, 2003, 27(3): 56—60]
- [6] Fang W H, Shao J H, Shi Z H. Analytical method of norfloxacin in the giant tiger shrimp (*Penaeus monodon*) hemolymph and brief study on pharmacokinetics[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2003, 27(1): 13—17. [房文红, 邵锦华, 施兆鸿, 等. 斑节对虾血淋巴中诺氟沙星含量测定及药代动力学. 水生生物学报, 2003, 27(1): 13—17]
- [7] Xia W J, Cheng Z R. MCPKP-A microcomputer programme for kinetic analysis of drugs[J]. *Journal of Pharmacology of China*, 1988, 9(2): 188—192. [夏文江, 成章瑞. MCPKP—药物动力学分析的一种微机程序. 中国药理学报, 1988, 9(2): 188—192]
- [8] Herman R L, Degurz P E. Sulfamerazine residues in trout tissues[J]. *Ichthyology*, 1967, 39: 73—79
- [9] Lee M J, Kou G H. Absorption of sulfamonomethoxine by eels in medicated bath [J]. *Fish Series*, 1978, 34: 69—75

A STUDY ON PHARMACOKINETIC OF SULPHAMETHOXAZOLE IN GRASS CARP AT DIFFERENT TEMPERATURES AND ADMINISTRATION REGIMES

AI Xiaohui, LIU Changzheng and ZHOU Yun Tao

(Key Laboratory of Freshwater Fish Germplasm Resources & Biotechnology of Ministry of Agriculture,

Yangtze Fisheries Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Jingzhou 434000;

Freshwater Fisheries Research Center, Chinese Academy of Fishery Sciences, Wuxi 214081)

Abstract: At water temperature of 18 °C or 28 °C, grass carp was administered orally or by intraperitoneal injection with sulphonamethoxazole (SMZ) in single dose of 100mg/kg. The concentration of SMZ in the plasma and muscles of the fish were determined by high performance liquid chromatography and the concentration-time data were treated with MPKP practical pharmacokinetic software. The results showed that the elimination half-time ($T_{1/2a}$), the elimination half time ($T_{1/2b}$) and the peak time of SMZ at oral administration at lower temperature were remarkably longer than those at higher temperature ($P < 0.01$). The peak concentration at lower temperature was significantly lower than that at higher temperature ($P < 0.01$). Absorption and elimination of SMZ in the plasma and muscle were quicker when administered by intraperitoneal injection than those when administered orally, and its elimination was quicker by intraperitoneal injection than at oral administration. At the temperature of 18 °C, the profile of SMZ in the plasma could be described by a two-compartment open model with lag-time when administered orally. It could be described by a two-compartment model without lag-time when administered by intraperitoneal injection. At the temperature of 28 °C, the profile could be described by a two-compartment open model with an illegible lag-time.

Based on the pharmacokinetics of SMZ, the minimum effective blood drug concentration and the general principle in application of antibiotics, SMZ administration for grass carp is recommended to be in a 3 days treatment administered orally or by intraperitoneal injection twice a day, at 18 °C or 3—4 times a day at 28 °C at 100mg/kg.

Key words: Sulphamethoxazole; Grass carp; Pharmacokinetic; Water temperature; Administration regimes