雌二醇在不同途徑下的等效劑量估計值

E2:參照(男性:11.3-43.2)(停經女性: < 138)(排卵期: 41-398)(黃體期: 22.3-341)(濾泡期: 12.4-233)
T: 參照(男性:249-836)(女性:8.4-48.1)

凝膠皮膚外用，每天 1-2 計量尺，即 2.5g-5g 凝膠。塗抹於易於吸收的部位，厚度越小越好，這樣更有利於吸收，
半衰期:37 小時(經皮)吸收率:10%
高濃度的雌二醇可導致血栓和乳腺癌風險。因此，不宜使雌二醇濃度連續3天以上超過200pg/mL
.絕經婦女每日使用 1 計量尺，雌二醇的血漿濃度平均為 80pg/mL，MtF 會略低於此數值

透皮雌二醇貼片也有效，但通常需要 3-4 個 100 μg/天的貼片才能完全抑制睾酮水準，
E1活性約E2的30%~50% 、E3活性約E2的10%
許多女性傾向跨性別者常就雌二醇在不同給葯途徑：吸收速度:吸入>舌下>直腸>肌注>皮下注射>口服>皮膚

雌激素療法的優點包括減少潮熱、保持骨密度、保留部分性欲、改善生活品質、以及低得多的成本。

黏膜給藥
人體的一些黏膜表面(如口腔黏膜給藥、鼻黏膜給藥、肺部呼吸道黏膜給藥、直腸黏膜給藥、陰道黏膜給藥等)緊密接觸,通過該處上皮細胞吸收,發揮藥物局部或全身作用的給藥途徑。藥物經黏膜吸收進人循環系統,可以避開肝首過效應,避開胃腸道的降解作用,通常可以提高生物利用度。同時黏膜給藥有一定的靶向作用,用法方便,患者易於接受。

雌二醇給藥:繞過肝臟、腸胃發生的首過代謝

黏膜給藥:(鼻內、肺部、直腸、尿道、陰道(片劑、乳膏、環、栓劑)、宮內給藥) 吸收率50%~100%
透皮給藥:手臂(凝膠、乳膏、貼劑)吸收率:10%、(外生殖器皮膚(如陰囊、陰莖和陰唇皮膚)、龜頭和陰蒂)吸收率:50%
肌肉或皮下注射(油性或水性)、植入脂肪中的植入物
~~口服:吞服 吸收率3%~5%、含服舌下約口服的約 2-5 倍 (6%10%~15%25%)~~
~~舌下含服產生的血濃度峰很尖銳，每次含服2mg雌二醇產生的血濃度峰值約1000pg/mL。雌二醇濃度超過1000pg/mL以上，其效用飽和(增加濃度不會有更多效用)~~

下表展示了雌二醇在不同途徑下的等效劑量估計值:等效雌二醇劑量的表格

| 雌二醇給藥途徑 | 低劑量 | 中等劑量 | 高劑量 | 超高劑量 |
|---|---|---|---|---|
| 透皮貼片 | 50–100 μg/天 | 100–200 μg/天 | 200–400 μg/天 | 300–600 μg/天 |
| 透皮凝膠 | **1.5 mg**/天 | **3 mg**/天 | **6 mg**/天 | **9 mg**/天 |
| 透皮用於外生殖器 | **0.3 mg**/天 | **0.6 mg**/天 | **1.2 mg**/天 | **1.8 mg**/天 |
| 肌肉或皮下注射[5] | **1 mg**/周 | **2 mg**/周 | **4 mg**/周 | **6 mg**/周 |
| 皮下植入微球 | **25 mg**/六個月 | **50 mg**/六個月 | **100 mg**/六個月 | **150 mg**/六個月 |
| ~~透皮噴霧劑 Lenzetto~~ | ~~9.18 mg/天~~ | ~~18.36 mg/天~~ | ~~36.72 mg/天~~ | ~~45.9 mg/天~~ |
| ~~口服[4]~~ | ~~2 mg/天~~ | ~~4 mg/天~~ | ~~8 mg/天~~ | ~~12 mg/天~~ |
| ~~舌下或面頰含服[2]~~ | ~~0.5–1 mg/天~~ | ~~1–2 mg/天~~ | ~~2–4 mg/天~~ | ~~3–6 mg/天~~ |
| 雌二醇血濃度的大致平均水準 | 50 pg/mL (184 皮摩爾/升) | **100** pg/mL (**367** 皮摩爾/升) | 200 pg/mL (734 皮摩爾/升) | 300 pg/mL (1101 皮摩爾/升) |
| 相近的月經週期 | 卵泡期 | 全週期綜合平均 | 黃體期 | 排卵期 |

藥代動力學，包括生物利用度、代謝、生物半衰期和其他參數取決於給藥途徑。

跨性別激素治療Transgender Hormone Therapy(THT)體內，血濃度需要控制在50ng/dL以下，10ng/dL以下最佳。
女性型THT可通過觀察自己的高潮射液性狀來推測體內的睾酮水準。當睾酮在25ng/dL或以下時，高潮射液具有斯基恩氏腺射液的性狀，清澈透明，質稀薄，無黏性或黏性很小，無氣味。當睾酮在50ng/dL左右時，高潮射液是半透明液體，有一定黏性，有部分精液氣味。當睾酮在100~250ng/dL時，高潮射液具有大部分精液的性狀，但較稀薄且不凝固。

未打算進行性腺切除術的女性傾向跨性別者，可使用較高至非常高的雌二醇劑量來達到對睾酮水準的高度抑制效果。
上表的「高劑量」平均可將睾酮水準抑制約 90%，至 50 ng/dL 左右。
因此，其通常用於雌二醇單藥療法(即僅用雌二醇、無抗雄激素製劑的療法)。
接受性腺切除術之後，便無需抑製睾酮了，此時可僅使用較低劑量(如“中等劑量”)的雌二醇。
當與抗雄激素製劑(包括醋酸環丙孕酮、比卡魯胺、或促性腺激素釋放激素激動劑/拮抗劑)合用時，高劑量雌二醇並非必需。

未切除睾丸的女性型THT患者體內，雌激素起著最為主要的功能性抗雄作用。雌激素對垂體產生負反饋調節，LH因此下降，阻止萊迪希細胞繼續產生睾酮;FSH也下降，阻止塞爾托利細胞繼續合成雄激素受體。
低濃度的雌二醇無法起到抗雄作用;抗雄作用只在雌激素濃度較高時產生。因此，只靠每日口服4mg以下的雌二醇是不能產生抗雄效果的，必須提高劑量或配合其他抗雄激素。

生物利用度
雌二醇透皮貼片：前臂（1倍）、陰囊（5 倍）、龜頭給藥：其與海綿體有直接的靜脈連通，收率幾乎可達 100%
皮膚部位（例如背部和手掌）尤其不透水。真皮深層豐富的毛細血管，可能會將藥物“偷到”體循環中。

外生殖器皮膚（如陰囊、陰莖和陰唇皮膚）陰囊給藥的效率是常規皮膚部位的 5 倍。
故這項發現應該可推導至雌二醇凝膠。**分多次塗**，**塗不同部位**和塗同一部位相比，穀濃度更高

跨皮藥（貼片和凝膠）使用的皮膚位置與生物利用率有很大關係。常見使用位置與生物利用率的關係如下：
陰囊、陰莖 40%　臀部 10%　腹部 8%　大腿 7%

不同部位用藥後的尿液放射性係數分別為（以前臂為基準，由高到低）
陰囊（42.0）下頜角（13.0）前額（6.0）腋下（3.6）頭皮（3.5）背部（1.7）**前臂（1.0）**手掌（0.8）腳踝（0.4）足底（0.1）

雌激素可通過其抗促性腺激素作用來抑制性腺睾酮的產生；同時，還可增加性激素結合球蛋白 (SHBG) 的產生和血清水準，以降低遊離（即具備生物活性）的雄激素之比例。大劑量雌激素療法的抗雄效力，與性腺切除術和促性腺激素釋放激素 (GnRH) 激動劑、拮抗劑相當，不過其具有獨特的優缺點。

其作用包括女性化、男性乳房發育症、以及心血管毒性。相比於口服或非生物同質性雌激素（如己烯雌酚、炔雌醇和結合雌激素），使用非腸胃途徑、具生物同質性的雌二醇是更好的選擇——例如注射用雌二醇酯和透皮雌二醇。這是因為後者的心血管毒性傾向要低得多

在夜間用貼劑切片（25 微克貼劑四等分，約等於 6.2 微克甚至更少）模擬清晨血漿雌二醇峰值（透皮凝膠高劑量**0.75mg約1/4尺**）
如將雌二醇水準的穩定性（或許還有使用的便利性）納入考慮，則貼片方式應比舌下含服和直腸給藥等其它方案更具優勢。

雌二醇平均水準（即 500 pg/mL）已知足以強烈抑制性腺睾酮的產生、進而抑制血清睾酮水準；
已知高劑量200 pg/mL 的雌二醇水準可將睾酮水準平均抑制 ≥90%

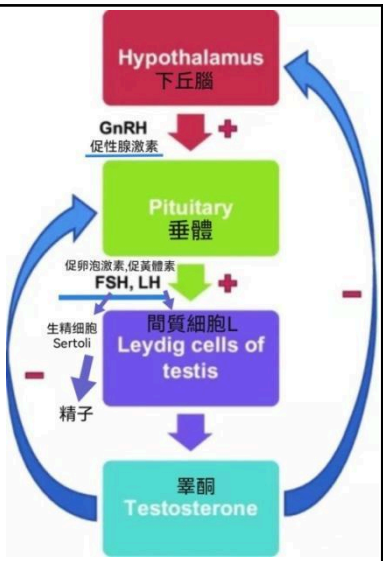
未事先接受常規的雄激素匱乏治療，其初始睾酮水準仍在男性範圍內；
以陰囊給予雌二醇貼片時的睾酮水準為 10 - 30 ng/dL(正常女性範圍T<50ng/dl)，停藥時為 200 - 600 ng/dL

口服一切無法被肝臟分解的非天然的雌激素或孕激素（如己烯雌酚、炔雌醇、醋酸環丙孕酮）都具有肝毒性
口服孕酮會導致大部分孕酮代謝為不需要的副產物（醛固酮、神經類固醇）
若想達到較高的孕酮水準，需要儘量通過注射長效孕激素藥物達到。

螺內酯具有腎毒性作用。螺內酯本身是鹽皮質激素受體拮抗劑，來抑制鹽皮質激素引發的重吸收作用，達到利尿效果。

睾酮與抗雄激素
睾酮是最重要的天然雄激素，也是最強的天然雄激素之一。在男人的體內，它能維持人體的正常新陳代謝、維持第二性徵、維持骨密度、維持性慾。在睾丸內，它能使曲細精管正常產生雄配子。它的代謝產物，另一種更強大的天然雄激素，二氫睾酮，能促進體毛生長和男性型脫髮。
在男人的體內，睾酮濃度約為250~1000ng/dL.

| 常見非天然雌激素相對雌二醇的 | 雌二醇受體結合力 | 雌二醇口服生物利用率 |
|---|---|---|
| 己烯雌酚 | 130 | 100% |
| 炔雌醇 | 110 | 50% |
| 雌二醇 | 100 | 3% |
| 常見非天然孕激素相對孕酮的 | 受體結合力 | 口服生物利用率： |
| 醋酸甲羥孕酮 | 330 | 100% |
| 左炔諾孕酮 | 320 | 100% |
| 醋酸環丙孕酮 | 180, | 100% |
| 醋酸甲地孕酮 | 130 | 100% |
| 孕酮 | 100, | 2.5% |
| 醋酸羥孕酮 | 45, | 3% |
| 己酸羥孕酮 | 30 | 3% |

<table>
<tr>
<td>


</td>
<td>
下丘腦分泌的促性腺激素釋放激素(Gn-RH)產生LH，腺垂體分泌LH，<br><br>
舉例 T變動的反饋影響<br>
睪酮總和較單項大且GnRH、LH、FSH為零<br>
GnRH ： LH:FSH ： T<br>
=3 ：（1:1） ：1 為正常女性分泌量<br>
= (3)-3 ：（1:1)-3 ：1內+(2)外<br>
=0 ： (0: 0) ：1內+(2)外<br>
大劑量服用外源性睪酮可使垂體LH、FSH降低，下丘腦Gn-RH降低，<br>
使內源性睪酮比例降低，而抑制精子發生。<br><br>
舉例 FSH變動的反饋影響<br>
睪酮總和較單項小且GnRH、LH、FSH不為零<br>
GnRH ： LH:FSH ： T<br>
=3 ：（1:1） ：T<br>
= (3)+1 ：（1: [ (1-1外) ]-1 ：1內-1<br>
=4 ： (0:0) ：0內<br>
服用外源性雌二醇可使垂體FSH降低，使內源性睪酮比例降低<br>
下丘腦Gn-RH降低，而抑制精子發生<br>
FSH只對精子發生的啟動起作用。<br><br>
舉例 LH變動的反饋影響<br>
睪酮總和較單項大且GnRH、LH不為零>FSH<br>
GnRH ： LH:FSH ： T<br>
=3 ：（1:1） ：1內<br>
= (3)-2 ： [(1+1外):1 ]-2 ： 1內+(1內)<br>
=1 ： (1外:0) :2內<br>
服用外源性黃體素LH能阻礙5α-還原酶合成雄激素(睪酮、DHT)<br><br>
睪酮總和較大且GnRH、LH不為零=FSH<br>
GnRH ： LH:FSH ： T<br>
=3 ：（1:1） ：1內<br>
= (3)-2 ： [（1+1）:1 ]-2 ： 1內+(1內)<br>
=1 ： (0.5:0.5) ：2內 為多囊女性分泌量<br>
垂體分泌LH小劑量與Leydig細胞膜上LH受體結合，促進睪酮的生物合成。睪酮生成之後：<br><br>
1.進入血循環，大部分與性激素結合球蛋白（SHBG）或其他血漿蛋白結合，只有少量（2%）為遊離睪酮，由血循環運至靶細胞，維持性徵、性欲、支援前列腺及精囊功能，促進發育等；<br>
2.被動擴散入生精上皮，與ABP結合，促進精子發生；<br>
3.直接與睪酮受體（如Sertoli細胞膜上的睪酮受體）結合；<br>
4.在睪丸Sertoli細胞或肝臟經芳香化而形成雌二醇，與Leydig細胞膜上受體結合抑制睪酮產生；<br>
5.形成負反饋，進入血循環抑制下丘腦及LH、FSH激素的產生。<br><br>
內源性LH在男性作用睪丸間質細胞產生濃度較高的睪酮T 。<br>
外源性睪酮不能使睪丸內達到生精所需的高睪酮濃度，只有促進Leydig細胞自身產生足夠的內源性睪酮，才能達到這一濃度。<br><br>
雄烯二酮可以通過轉化為睪酮然後成為 5α-還原酶的底物，或通過成為 5α-還原酶的底物（轉化為 5α-雄烯二酮 ）來針對最有效的雄激素 5α-二氫睪酮 (DHT)然後被轉換為DHT。任一途徑都需要通過 5α-還原酶和 17β-HSD 酶（將雄烯二酮轉化為睪酮，將 5α-雄烯二酮轉化為 DHT）一次。<br><br>
睪丸被摘除後，其血漿中LH和FSH濃度很高，體內還存有睪酮，<br>
也表明男性促性腺激素的分泌是由睪丸負反饋控制。：<br>
對內源性雄激素來源前體的轉化，占比包括腎上腺皮質25%、髓質25%和外周非內分泌組織50%（肝、脂肪組織、皮膚、毛囊及神經等）<br><br>
腎上腺髓質與交感神經節的胚胎發生同源，因此，腎上腺髓質實質上是交感神經系統的延伸部分，在功能上相當於無軸突的交感神經節後神經元，組成交感-腎上腺髓質系統，主要分泌腎上腺素和去甲腎上腺素，發揮應急、強心、縮血管、升壓、抑制胃腸活動、動員機體儲備能量等作用。<br><br>
腎上腺皮質由球狀帶、束狀帶、網狀帶構成，受“下丘腦-腺垂體-腎上腺皮質”軸的調控，分別分泌鹽皮質激素（如著名的醛固酮 ）、 糖皮質激素（如皮質醇）、性激素，在應激、物質代謝、組織器官功能的調節發揮作用。
</td>
</tr>
</table>

藥代動力學的變異性

雌二醇貼片的雌二醇水準在晚上比早上更高，皮膚位置和厚薄度。毛囊的疏密度。

溶劑（酒精）蒸發。皮膚脫水、環境高低溫度和濕度。和水庫大小。

| | |
|---|---|
| 直腸給藥<br><br>繞過肝臟、腸胃避免首過代謝 | 直腸給藥雌二醇在定性和定量上與陰道給藥相似，經下腔靜脈進入血液迴圈(繞過肝臟)的量愈多,栓劑距肛門2cm處為較理想的給藥部位。直腸給藥雌二醇後 3 小時即可達到效果。1 mg 直腸劑量的微粉化雌二醇可使雌二醇水準增加 620 pg/mL，雌酮水準增加 120 pg/mL。Lauritzen (1987, 1990) 隨後報告稱，0.5 mg/天和 1 mg/天的直腸雌二醇在最後一次給藥後 6 小時分別導致雌二醇水準分別為 363 pg/mL 和 515 pg/mL。這些雌二醇水準與陰道雌二醇所達到的水準非常相似。直腸雌二醇中雌二醇與雌酮的比例約為5:1，與陰道雌二醇相似。據報導，直腸雌二醇的吸收在30-60分鐘內迅速發生，雌二醇水準在給藥後 3 小時達到峰值，循環雌二醇水準維持 4-10 小時。雌二醇直腸給藥的持續時間需要每天重複給藥一次或兩次。<br><br>（雌二醇分子量：**272.39**）（孕酮分子量：314.47） |

| | |
|---|---|
| | 直腸黏膜為類脂膜結構，上皮細胞排列緊密,水性微孔分佈較少,藥物主要通過類脂質途徑透過直腸黏膜，分子量300以上的極性分子難以通過。在直腸黏膜環境中，非解離型的脂溶性好的藥物吸收較為迅速,pKa>4.3的弱酸性藥物或pKa<8.5的弱鹼性藥物一般吸收較快。 |
| 尿道給藥 | 塞入藥劑貼近前列腺進行吸收 |
| 陰道給藥 | 陰道雌二醇有片劑、乳膏、插入物或栓劑以及環的形式。陰道雌二醇片劑、乳膏和插入物通常每天一次至每週兩次，而陰道雌二醇環是長效的，應每 90 天更換一次。陰道雌二醇用作全身雌二醇療法，選擇性地實現局部陰道效應而不產生全身效應，例如用於治療更年期症狀，如陰道萎縮和乾燥。可以以非常低的劑量使用。陰道雌二醇起效迅速。幾乎完全吸收。陰道萎縮的女性陰道雌二醇吸收略高。與口服雌二醇相比，陰道雌二醇具有更高的生物利用度和顯著增加的效力，大約是口服雌二醇的 10-20 倍。與口服雌二醇相比，陰道雌二醇的效力更大，這是由於缺乏與口服雌二醇相關的首過效應以及雌二醇在陰道內的局部代謝較低。由於雌二醇水準較高，陰道雌二醇比其他途徑更能抑制 LH 和 FSH。<br><br>每日劑量 0.5 mg 陰道微粉化雌二醇可產生和的雌二醇250 pg/mL和雌酮130 pg/mL水準。使用陰道雌二醇時(雌二醇5:雌酮1)，口服雌二醇時(雌二醇1:雌酮5)，相差十倍。絕經後補充劑量不會影響肝臟蛋白質合成，類似於透皮雌二醇，因為陰道雌二醇不是首過目標，而是繞過腸道和肝臟。另一方面，陰道給藥雌二醇會引起子宮首過效應，可能影響子宮安全。 |
| 宮內給藥 | 正在研究宮內雌二醇治療女性子宮發育不全的情況 |
| 透皮給藥 | 雌二醇可作為透皮凝膠以凝膠分配器（EstroGel、Erestrin）和凝膠包（DiviGel、Sandrena）的形式提供。每天給予雌二醇凝膠。當雌二醇以水醇凝膠形式給藥時，塗抹到皮膚後 2-5 分鐘內就會乾<br>燥。單次使用透皮雌二醇凝膠可使雌二醇水準持續增加至少 24 小時。經皮雌二醇凝膠的雌二醇表觀消除半衰期為36小時。每天使用 1.25 克含有 0.75 毫克雌二醇（商品名EstroGel）的外用凝膠，連續兩週，發現雌二醇和雌酮的平均峰值水準為 46.4 pg/mL 和 64.2 pg/mL，分別。使用該製劑在24小時給藥間隔期間循環雌二醇和雌酮的時間平均水準分別為28.3 pg/mL和48.6 pg/mL。雌二醇和雌酮水準穩定，使用後 24 小時內變化相對較小。這表明該途徑的作用持續時間較長。使用 3 天后雌二醇達到穩態水準。已發現每天含有 1.5 毫克雌二醇的較高劑量雌二醇凝膠會導致平均雌二醇水準為 40-100 pg/mL，雌酮水準為 90 pg/mL，但是，每天 3 毫克，我們知道我們<br>可以得到每個的平均值。雌二醇和雌酮水準為 60-140 pg/mL 和 45-155 pg/mL。透皮雌二醇凝膠產生的雌二醇與雌酮的比例約為1:1。<br>使用雌二醇凝膠或軟膏時的雌二醇濃度為<br>3 mg/天 84 pg/mL、<br>6 mg/天 185 pg/mL、<br>10 mg/天 107 pg/mL 和<br>20mg/天。為 473pg/mL。<br>在女性中，高劑量雌二醇凝膠（例如<br>3 mg/天 99 pg/mL、<br>4 mg/天117 pg/mL<br>8 mg/天204 pg/mL<br>在乳房局部塗抹雌二醇會增加乳房組織內雌二醇的局部水準。據報導，女性經皮雌二醇凝膠的子宮內膜增殖總劑量為每個週期或14天150毫克。:然而，每天 6 毫克雌二醇凝膠也被發現對女性子宮內膜增殖有效。 |
| 其他透皮製劑 | 雌二醇有透皮乳劑（如 Estrasorb）和噴霧劑（Renzet、Evamist 等）形式。每天給予雌二醇乳劑並噴霧。已經研究了這些製劑的藥代動力學。 |
| 鼻內給藥 | 雌二醇含有環糊精的鼻噴霧劑，商品名為 Aerodiol，但這種特殊產品已於 2007 年停產。該產品以 150 μg 噴霧劑的形式注入每個鼻孔，每天一次（總計 300 μg/天）。鼻內雌二醇表現出與舌下和靜脈注射雌二醇相似的藥代動力學，包括雌二醇水準出現急劇峰值，然後迅速下降。儘管鼻內雌二醇給藥的持續時間相對較短，但在緩解潮熱等更年期症狀方面，它與其他長期給藥途徑一樣有效。 |
| 口腔給藥<br>舌下給藥 | 口服雌二醇的生物利用度約為**3%**~5%。<br>約 95% 劑量的雌二醇在進入循環之前到腎臟或腸道和肝臟中代謝為雌酮和雌激素結合物<br>95%=(15%雌酮-5%轉回雌二醇)+(65%硫酸雌酮-1.4%轉回雌二醇-21%轉為雌酮)<br>95雌酮和雌激素結合物=(14.25雌酮+13.65雌酮)+(50.44硫酸雌酮)= 0.75+0.91雌二醇<br>循環一輪之後雌二醇5+0.75+0.91回收總利用率也才6.66%<br>靜脈注射雌二醇的生物半衰期約為0.5-2小時，而口服雌二醇的生物半衰期為13-20小時， |
| 肌內注射<br>皮下注射<br>皮下植入 | 靜脈注射<br>可以達到非常高的雌二醇峰值水準，但持續時間很短。孔茨等人(1993) 報導單次靜脈注射 0.3 mg 雌二醇，注射後 5 分鐘後雌二醇峰值濃度為 8,321 pg/mL。30 分鐘後雌二醇水準降至 1,628 pg/mL，1 小時後降至 778 pg/mL，6 小時後降至 23 pg/mL。萊恩德克等人 (1975)報導單次靜脈注射 20 mg 雌二醇導致注射後 12 小時雌二醇水準達到 2,950 pg/mL（早期時間點未測量）。此後，注射後 24 小時雌二醇水準降至約 400 pg/mL，48 小時後達到接近基線水準 45 pg/mL。雌二醇與雌酮的比率最初非常高（例如，在其峰值時約10:1），但隨著雌 |

| | |
|---|---|
| | 二醇水準下降而下降。靜脈注射雌二醇的分佈半衰期約為6分鐘，靜脈注射雌二醇的終末半衰期約為0.5- 2小時。與肌內或皮下給予雌二醇酯時相比，靜脈內給予雌二醇時，雌二醇峰值水準要高得多，持續時間要短得多。還研究了靜脈注射戊酸雌二醇。已發現它在血液中非常迅速地降解為雌二醇。戊酸雌二醇的代謝在靜脈注射和肌肉注射之間不發生變化。雖然雌二醇本身在臨床上不用於靜脈注射，但某些雌激素製劑如結合雌激素和磷酸雌莫司汀可用於靜脈注射製劑。這兩種藥物的部分功能是作為雌二醇的前藥。結合雌激素靜脈製劑的劑量為每次注射 25 毫克，由於其能夠快速、暫時地促進凝血，因此可用於治療異常子宮出血。它還用於超說明書治療宮腔鏡子宮成形術後的嚴重出血以及作為緊急避孕藥。該製劑以單次注射的形式給藥，可根據需要在 6-12 小時後重複注射。靜脈注射雌莫司汀磷酸鹽的持續時間相對較長，其使用方法與口服雌莫司汀磷酸鹽相同，用於治療前列腺癌。雌莫司汀磷酸鹽最初作為靜脈製劑引入，後來作為口服藥物引入。在引入更方便的口服製劑後，靜脈注射雌莫司汀磷酸鹽基本上被淘汰。<br><br>水溶液<br>迅速吸收和消除，類似於靜脈注射雌二醇和雌二醇酯。持續時間以小時為單位測量。<br><br>油溶液<br>單次肌內注射雌二醇油溶液1- 2mg，持續時間約為1-2天。單次肌內注射 4 或 5 mg 油溶液後，苯甲酸雌二醇在 2 天后的峰值雌二醇水準約為 950 pg/mL，戊酸雌二醇在 2 天后約為 400-650 pg/mL，在注射2天後 250-350 pg/mL。4天后服用環丙酸雌二醇。苯甲酸雌二醇的5mg劑量持續時間為4或5天，戊酸雌二醇的持續時間為7或8天，環丙酸雌二醇的持續時間為11至14天。雌二醇水準和雌二醇水準持續時間的差異是由於注射部位油庫的釋放速率不同所致。脂肪酸酯越長，因此它的親脂性越高，它從儲存庫中釋放的速度越慢，峰值探尋放射醇水準越低，並且持續時間越長。肌內注射雌二醇酯在油溶液中的持續時間是劑量依賴性的。對於戊酸雌二醇5 mg 劑量的持續時間為 7-8 天，10 mg 劑量為 10-14 天，40 mg 劑量為 2-3 週，100 mg 劑量為 3-8 天。4<br>週。較高劑量的戊酸雌二醇（例如每週 40 毫克）可以達到妊娠期雌二醇水準。在一項假孕研究中，肌內注射 40 毫克/週戊酸雌二醇和 250 毫克/週己酸羥孕酮，觀察到雌二醇水準約為 2,500 至 3,000 pg/mL。<br><br>水懸浮液<br>Aquadiol 、Diogin 、Progynon Aqueous Suspension 和Progynon Micropellets等品牌上市。我每週使用 2-3 次，每次 0.5-1.5 毫克。Newman (1950)發現每週一次攝入0.5-2毫克就足夠了。因此，該製劑的持續時間可能為2至7天。雌二醇酯的微晶水懸浮液，如苯甲酸雌二醇（單獨的商品名Agofolin Depot 和與異丁酸睾酮組合的Folivirin），通過肌肉注射給藥時比相同酯的油溶液更有效。需要更長的時間。:單次肌內注射310油溶液中的無定形苯甲酸雌二醇的持續時間為6天，而單次肌內注射微晶苯甲酸雌二醇的持續時間為6天。。水懸浮液的持續時間為16-21天。結晶水懸浮液的持續時間很大程度上取決於晶體尺寸。類固醇和類固醇脂肪酸酯是親脂性的並且具有非常低的水溶性。當它們以晶體形式懸浮在水中時，這些晶體會慢慢溶解，在此過程中從表面釋放類固醇。晶粒尺寸越大，溶解速度越慢。當通過肌肉注射施用類固醇的結晶水懸浮液時，懸浮在液體中的結晶儲庫在肌肉內局部形成。這些晶體緩慢溶解，類固醇逐漸被人體吸收，從而增加了此類製劑的持續時間。對於粒徑10μm以下的顆粒，沒有明顯的儲庫效應。類固醇的水懸浮液需要更大的針尺寸，以允許類固醇晶體穿過針的內腔。水懸浮液有引起注射部位反應的風險，例如局部刺激、腫脹、發紅，並且通常非常疼痛。隨著晶體尺寸的增加，反應惡化。對於苯甲酸雌二醇，超過 300 μm 的粒徑被發現使用起來太痛苦。油溶液不會發生的局部注射部位反應限制了雌二醇及其酯以及其他類固醇的水懸浮液的臨床使用。<br><br>乳液<br>乳液是不混溶的液體混合物。苯甲酸雌二醇油包水乳劑在 20 世紀 40 年代和 1950 年代作為用於肌肉注射的長效製劑進行了評估。僅含有苯甲酸雌二醇的製劑先前以商品名Menformon-Emulsion銷售，而含有黃體酮的製劑則以商品名Di-Pro-Emulsion銷售。10 mg 苯甲酸雌二醇乳劑肌內注射已顯示可持續約 2-3 週。這與 10 mg 苯甲酸雌二醇水懸浮液或 10 mg 戊酸雌二醇油溶液的持續時間相似。與水懸浮液相比，用於肌內注射的類固醇乳劑具有相似的特性（持續時間等）。與混懸劑類似，乳劑也有注射部位疼痛反應的報導。<br><br>聚合物<br>聚合物是由重複亞基組成的大分子。聚雌二醇磷酸酯（商品名雌二醇）是一種聚合形式的水溶性雌二醇酯，是一種水解非常緩慢的雌二醇前藥。它被配製成水溶液並通過肌肉注射給藥。該藥物的作用持續時間很長，單次注射後消除半衰期約為 70 天或 10 週。聚雌二醇磷酸鹽治療期間的雌二醇水準非常恒定且均勻。聚雌二醇磷酸酯治療 6 個月後，每月劑量為 160、240 和 320 mg 時，雌二醇水準分別約為 350、450 和 650 pg/mL。聚雌二醇磷酸鹽大多已停產，僅在某些國家/地區提供。<br><br>微球<br>微球是微小的球形顆粒，可用於封裝化合物。雌二醇在墨西哥以商品名 Juvenum E 出售，呈 1.0 mg 雌二醇微球水懸浮液形式，每月肌內注射一次。注射後前 3-12 小時內，循環雌二醇水準達到 163 pg/mL 至 219 pg/mL，但在注射後前 4 天下降至 42-66pg/mL 和 20-35 pg。/毫升。8 天后，該水準在接下來的 30 天內 |

| | |
|---|---|
| | 保持在該範圍內。這些雌二醇水準與絕經前女性月經週期早期卵泡期的正常水準 (24-75 pg/mL) 相似。製劑的去除分三個階段進行。最初的 2 天快速階段，第二階段為 2-12 天，生物半衰期為 7-10 天，第三階段雌二醇水準保持在上述水準之上。長達 30 天的基線。 |
| 肺部給藥 | 肺部有可能成為一些水溶性大分子藥物較好的給藥部位,大分子藥物可通過這些空隙被吸收,也可以先被肺泡中的巨噬細胞吞噬進入淋巴系統,再進入血液迴圈。藥物的粒子大小很大程度上決定了藥物進入呼吸道的深度,溶解度則決定了吸收程度。一般直徑0.5~1.0μm的可溶性藥物微粒能到達微小肺泡囊中,並能快速產生全身作用;直徑<0.5μm 的藥物微粒可能隨呼吸有不同程度的損失；直徑在1.0~10um的藥物微粒能到達肺部終端毛細血管，其中某些能到達肺泡管,常用於局部治療。 |

藥物吸收:因為不口服與含服，這段省略

~~口服時，約 95% 劑量的雌二醇在進入循環之前在腎臟或腸道和肝臟中代謝為雌酮和雌激素結合物，例如硫酸雌酮、葡萄醣醛酸雌酮和硫酸雌二醇。~~
~~絕經前女性和透皮雌二醇中，循環雌二醇與雌酮的比例約為 1:1，~~
~~口服雌二醇的平均比例約為 1:5，有些女性的比例高達1:20。~~
~~絕經期口服雌二醇替代劑量的雌二醇水準處於正常月經週期的卵泡期，而雌酮水準與妊娠前三個月相似。~~
~~此外，絕經前婦女的正常生理硫酸雌酮水準比雌二醇和雌酮高10-25倍，而口服雌二醇的硫酸雌酮水準比該值高8-20倍。~~
~~在一項研究中，每天 2 毫克口服微粉化雌二醇或口服戊酸雌二醇導致硫酸雌酮水準比雌二醇水準高200倍，~~
~~在某些情況下，硫酸雌酮水準可能比雌二醇高近 1,000 倍。與口服雌二醇相比，透皮雌二醇或其他腸胃外雌二醇途徑不會產生過量的雌酮和雌激素複合物水準，因為沒有首過。雌二醇向雌酮和雌激素複合物的轉化是可逆的。~~
~~因此，這些代謝物可以轉化回雌二醇。大約 15% 的口服雌二醇轉化為雌酮，65% 轉化為硫酸雌酮。~~
~~大約5% 的雌酮和 1.4% 的硫酸雌酮會轉化回雌二醇。另外 21% 的硫酸雌酮轉化為雌酮，~~
~~而雌酮硫酸酯的轉化率為約 54%。雌二醇和雌酮之間的相互轉化是由17β-羥基類固醇脫氫酶(17β-HSD)介導的，~~
~~而雌酮向硫酸雌酮的轉化是由雌激素磺基轉移酶(EST)和類固醇硫酸酯酶(STS)介導的，~~
~~從硫酸雌酮到雌酮。它是通過轉化為雌激素結合物(例如硫酸雌酮)的代謝清除率和血清半衰期比雌二醇和雌酮長得多。雌激素結合物，主要是硫酸雌酮，充當雌二醇的大型循環儲存庫，因此可以大大延長口服雌二醇的生物半衰期。~~
~~因此，口服雌二醇的生物半衰期是一個複合參數，取決於雌二醇和雌激素綴合物的相互轉化和腸肝再循環。~~
~~靜脈注射雌二醇的生物半衰期約為0.5-2小時，而口服雌二醇的生物半衰期為13-20小時，~~
~~因為形成大量且持久的雌激素結合物。範圍。有助於在首過代謝過程中持續補充循環雌二醇水準。~~

口腔黏膜~~上皮表層為吸收最主要的屏障，由於角質化程度不同，不同部位的滲透性有差別，滲透性能介於皮膚和小腸之間。口腔而言，舌下黏膜滲透性最強，頰黏膜次之，牙龈黏膜和顎黏膜最慢。口腔黏膜吸收主要指舌下黏膜和頰黏膜吸收。口腔黏膜吸收以被動擴散為主，低分子量的水溶性藥物主要通過細胞間通道穿過口腔黏膜，由於口腔黏膜間存在類脂質成分，一些脂溶性藥物也能經細胞間透過黏膜吸收。低分子量的脂溶性藥物可經細胞通道被動擴散透過黏膜。藥物經口腔黏膜滲透的能力與藥物本身的脂溶性、解離度和分子量大小密切相關，大多數弱酸和弱鹼類藥物的吸收與其分配係數成正比，遵循pH分配學說，這些藥物的分子型容易透過口腔黏膜，而離子型卻難以透過。親水性藥物的吸收速度取決於分子量大小，分子量＜75~100的小分子能夠迅速通過口腔黏膜，分子量＞2000的藥物則口腔黏膜的滲透性能急劇降低。（雌二醇**分子量:272.39**）（孕酮**分子量:314.47**）~~

鼻黏膜分為前庭部、呼吸區和嗅覺區黏膜，其中呼吸區占鼻黏膜的大部分。鼻黏膜極薄，黏膜內毛細血管豐富，藥物吸收後直接進入體循環。 藥物吸收途徑包括鼻黏膜上皮細胞的脂質通道和細胞間的水性孔道，以脂質途徑為主。脂溶性藥物易吸收，生物利用度一般可接近於靜脈注射，如黃體酮經鼻黏膜給藥生物利用度與靜脈注射相當。 由於鼻黏膜上水性孔道分佈較豐富，許多親水性的藥物或離子型藥物從鼻黏膜吸收比其他部位黏膜如小腸黏陰道黏膜、直腸黏膜好。藥物經鼻黏膜吸收的機制為被動擴散和主動轉運，主要為被動擴散，鼻黏膜吸收對藥物的脂溶性比直腸和陰道黏膜更為敏感，脂溶性大的藥物吸收迅速。某些親水性藥物的鼻腔吸收與其分子量密切相關，分子量<1000的藥物較易透過人和大鼠鼻粘膜膜吸收，分子量>1000的藥物鼻黏膜吸收明顯降低。不溶性藥物粒子的大小與其在鼻腔中的分佈位置密切相關，>50μm的粒子易於沉積在鼻腔，<2μm的粒子又可能被氣流帶入肺部。

**代謝**
雌二醇代謝有幾種主要途徑，肝臟幾乎完全負責雌二醇的代謝。雌二醇也可以可逆地轉化為長壽命的類脂形式雌二醇，例如棕櫚酸雌二醇。硬脂酸雌二醇。靜脈注射雌二醇，
男性的消除半衰期為 2 小時，女性的消除半衰期為27-50 分鐘。
雌二醇的其他給藥途徑，例如口服和肌內注射。代謝清除率：
雌二醇580 L/天/m2、
雌酮1,050 L /天/m2
硫酸雌酮80 L /天/m2。

**排出**
一般雌激素75%經由腎臟排出，25%經由肝臟代謝與膽汁同時排入腸道，
雌激素也可以在肝外：如腸道、腎骨骼肌及靶器官代謝

單劑量口服戊酸雌二醇後，54%通過尿液排出，6%通過糞便排出。大量雌二醇也隨膽汁排出。雌二醇的尿代謝物主要以雌激素結合物的形式存在，例如葡萄醣醛酸苷，以及較小程度的硫酸鹽。尿液中雌二醇的主要代謝物是雌酮葡萄糖苷酸(13-30%)、2-羥基雌酮(2.6-10.1%)、未變化雌二醇（5.2-7.5%）、雌三醇（2.0-5.9%）和16α-羥基雌酮（1.0）%）。 -2.9%）。女性靜脈注射標記雌二醇後4-5天內幾乎90%通過尿液和糞便排出。腸肝再循環延遲雌二醇的排泄。

**分佈**
雌二醇在靜脈注射後迅速分佈於全身，分佈期約為 6 分鐘。由於其親脂性，雌二醇通過被動擴散被吸收到細胞中。與 ER 結合導致雌二醇優先集中在 ER 含量最高的組織中。在動物中，這些組織包括子宮、陰道、乳腺、垂體、下丘腦、其他大腦區域、脂肪組織、肝臟、腎上腺等。與雌二醇相反，雌酮由於對 ER 的親和力較低，因此不會在靶組織中積聚。研究發現雌二醇可以穿過恒河猴的血腦屏障。發現雌二醇的分佈在 0.85 至 1.17 L/kg
之間。然而，在另一項研究中，分佈容積僅為 0.082 ± 0.015 L/kg（平均體重 58.4 kg
的女性為 4.8 L）。就血漿蛋白結合而言，雌二醇與白蛋白鬆散結合，與性激素結合球蛋白緊密結合。 98% 的雌二醇與血漿蛋白結合。在循環中，大約 38% 的雌二醇與 SHBG 結合，60% 與白蛋白結合，2-3% 是遊離或未結合的。然而，口服雌二醇會增加肝臟SHBG 的產生，從而提高 SHBG 水準（例如+50%），導致遊離雌二醇比例相對下降。這可能會在一定程度上降低口服雌二醇的效力，因為只有未與血漿蛋白或性激素結合球蛋白結合的遊離雌二醇才具有生物活性。然而，一項研究發現，口服和局部雌二醇劑量中游離雌二醇的百分比相似，因此總雌二醇水準相當。

**實驗口服製劑**:因為未上市，這段省略
~~雌二醇癸酸、雌二醇環辛酯乙酸酯、雌二醇3-糖精基甲基醚和EC508（雌二醇17β-(1-(4-(氨基磺醯基)苯甲醯基) L-脯氨酸））是新型雌二醇酯和雌二醇酯。它是一種口服形式，具有增強的特性，例如增加生物利用度和減少首過效應。研究了雌二醇癸酸酯和雌二醇環辛酯乙酸酯在更年期激素治療和口服避孕藥中的潛在用途，但從未上市。 EC508 目前正在積極開髮用於更年期激素治療。~~

**也可以看看**

促性腺激素對睾丸的調節

https://www.tsu.tw/edu/5390.html

FSH、LH、T對精子發生的影響
https://www.tsu.tw/edu/5062.html

變性患者女性化激素替代治療指南
https://www.ricktroy.com/zh/mtf

成為女孩子的聲音！即效嗓音訓練
https://project-trans.github.io/jyosei-guide/

雌二醇的藥效學 黃體酮的藥效學 黃體酮的藥代動力學 睾酮的藥代動力學

Pharmacokinetics 名詞研究藥物在體內的作用：排泄方法和速率；效果持續時間； ETC。

Estradiol 名詞自然產生的最強大的女性荷爾蒙；合成並用於治療雌激素缺乏和乳腺癌