

ШПРИЦ-РУЧКА ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА С МИНИМАЛЬНЫМ ШАГОМ УСТАНОВЛИВАЕМОЙ ДОЗЫ 5 МЕ

Подкорытов А.Б.¹, Жилиев О.В.¹, Ползиков М.А.²

¹ ООО «Завод Медсинтез», Екатеринбург

² ООО «АйВиФарма», Москва

Резюме

На сегодняшний день для самостоятельных инъекций раствора рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (рФСГч) используются шприцы-ручки с минимальным шагом изменения дозы, равным 8,33 МЕ и 12,5 МЕ (МЕ – международные единицы активности). Для обеспечения возможности более точного титрования стартовой дозы рФСГч, а также минимальной ее корректировки в процессе лечения существует потребность в разработке новых шприцев-ручек, позволяющих вводить рФСГч в широком диапазоне доз и с шагом изменения дозы меньшим, чем существующие дробные значения. **Цель исследования:** разработка многодозовой шприца-ручки с предустановленными картриджами, содержащими раствор рФСГч с дискретностью устанавливаемой дозы 5 МЕ в диапазоне от 0 до 300 МЕ. **Материалы и методы.** Гравиметрическое исследование точности дозирования шприцем-ручкой устанавливаемой минимальной дозы 5 МЕ. **Результаты.** Для минимального шага изменения дозы рФСГч, равного 5 МЕ, содержащихся в 0,0083 мл, среднее измеренное значение объема вводимого раствора составило 0,0081 мл, среднее отклонение – $\pm 0,0006$ мл (или $\pm 0,36$ МЕ) при исследовании 48 шприцев-ручек, что соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E) для точности вводимой минимальной дозы устройствами-инжекторами. **Заключение.** Разработана новая шприц-ручка, позволяющая вводить рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ, с возможностью корректировки дозы с минимальным дискретным шагом, равным 5 МЕ. Индивидуальный подход для выбора стартовой дозы и последующей ее корректировки с использованием минимального шага 5 МЕ может способствовать более точному назначению необходимой дозы рФСГч для прогнозируемого роста фолликулов как в программах контролируемой индукции суперовуляции в клиниках экстракорпорального оплодотворения, так и в протоколах индукции овуляции при активации к росту 1-2 фолликулов.

Ключевые слова

Шприц-ручка, фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, биоаналог, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Статья поступила: 11.11.2017 г.; в доработанном виде: 01.12.2017 г.; принята к печати: 29.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Подкорытов А.Б., Жилиев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 35-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

A PEN INJECTOR FOR SELF-ADMINISTRATION OF FOLLITROPIN ALPHA SOLUTION WITH A MINIMAL DOSE INCREMENT OF 5 IU

Podkorytov A.B.¹, Zhilyaev O.V.¹, Polzikov M.A.²

¹ Zavod Medsintez LLC, Yekaterinburg

² IVFarma LLC, Moscow

Summary

To date, self administrations of recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH) are carried out using pen injectors with minimal dose increments of 8.33 IU or 12.5 IU (IU – international units of activity). To ensure the accuracy of dose titration and to minimize the dose adjustments during the treatment, new pen injectors are needed. Those would provide for the self administration of rhFSH in a wide range of doses and with a dose increment less than the existing fractional values. **Aim:** to develop a pre-filled, multi-dose pen injector for rhFSH solution with a 5 IU dose increment and a dose setting from 0 to 300 IU. **Materials and methods.** Dispensed volumes containing the minimal dose of 5 IU were measured gravimetrically. **Results.** After testing 48 pen injectors the estimated minimal dose of 5 IU (0.0083 ml of the solution) produced the following results: the mean value of the dispensed volume was 0.0081 ml, the mean deviation was ± 0.0006 ml (or ± 0.36 IU). The results are in consistence with the ISO 11608-1:2014(E) requirements of dose accuracy for the minimal dose setting in commercial injectors. **Conclusion.** We have developed a pen injector for rhFSH administration with a dose setting from 0 to 300 IU and with a minimal increment of dose adjustment of 5 IU. The individual approach to the dose selection/adjustment with a minimal increment of 5 IU may help achieving a highly accurate administration of rhFSH for the controlled ovarian hyperstimulation and for the induced-ovulation protocols with growth activation of 1-2 follicles.

Key words

Pen injector, follitropin alpha, recombinant follicle-stimulating hormone, biosimilar, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies.

Received: 11.11.2017; **in the revised form:** 01.12.2017; **accepted:** 29.12.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 35-42 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

Corresponding author

Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246.
E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com (Polzikov M.A.).

Введение

На сегодняшний день для контролируемой индукции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также для индукции овуляции используют препараты, содержащие фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [1]. ФСГ получают из мочи женщин, находящихся в постменопаузе, а также с использованием методов генетической инженерии – рекомбинантный ФСГ человека (рФСГч) [2]. Препараты рФСГч относят к двум международным непатентованным наименованиям: фоллитропин

альфа [3] и фоллитропин бета [4], которые получают из культур клеток яичника китайского хомячка (СНО), в геном которых был встроен ген ФСГ человека. Оба варианта рФСГч обладают идентичными с природным ФСГ человека аминокислотными последовательностями, имеют схожую третичную структуру, не различимы по своей клинической эффективности и безопасности [2, 5, 6]. Ввиду высокой степени очистки рФСГч от посторонних белковых примесей (чистота более 99%), для проведения самостоятельных подкожных инъекций раствора рФСГч с 90-х годов прошлого

столетия используют автоматические устройства введения, представляющие собой одноразовые и многоразовые шприцы-ручки (устройства-инжекторы) [7-9]. Было показано, что использование шприца-ручки позволяет более точно вводить требуемое количество рФСГч в сравнении с обычным шприцем, причем потери ФСГ при использовании обычного шприца могут достигать 18% в сравнении с использованием прецизионной шприца-ручки [8,9].

Ежедневная доза препарата, содержащего ФСГ, как мочевого происхождения, так и рекомбинантного, назначается врачом-репродуктологом в международных единицах (МЕ): стартовая доза – в зависимости от предполагаемого ответа яичников на вводимые количества рФСГч, для чего используются индивидуальные показатели для каждой пациентки, включая ее возраст, историю предыдущих протоколов стимуляции, количество антральных фолликулов и др. [10, 11]; корректировочная доза, например, на 3-5 день использования стартовой дозы рФСГч в зависимости от количества вступивших в рост фолликулов (ответа яичников на стимуляцию) [12].

С одной стороны, данные последних зарубежных рандомизированных исследований свидетельствуют в пользу использования унифицированного подхода к назначению стартовых доз гонадотропинов у женщин с регулярным менструальным циклом. Например, стартовая доза 150 МЕ ФСГ предлагается к использованию как у женщин с предполагаемым гиперответом [13], так и недостаточным ответом на стимуляцию яичников ФСГ [14], что обосновывается исследователями отсутствием значимых различий в количестве родов живых детей при использовании разных доз гонадотропинов, а также большей экономической целесообразностью использования лишь одной стандартной стартовой дозы (150 МЕ). Выводы других исследований, наоборот, позволяют более обоснованно и персоналифицировано выбирать стартовую дозу рФСГч на основе данных о возрасте, сывороточном содержании ФСГ и антимюллера гормона (АМГ) и количестве антральных фолликулов [10, 11]. Последний подход позволяет приблизиться в ежедневной клинической практике к индивидуально необходимой стартовой дозе рФСГч для обеспечения как сбалансированного и предсказуемого роста фолликулов, так и снижения риска развития основного осложнения при индукции овуляции и при вспомогательных репродуктивных технологиях – синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [15, 16].

На сегодняшний день для самостоятельных инъекций рФСГч используются шприцы-ручки с минимальным шагом изменения дозы, равным 8,33 МЕ и 12,5 МЕ [9, 17]. Для обеспечения возможности более точного титрования (установки) стартовой дозы рФСГч в соответствии с существующими международными данными [10, 11], а также для минимальной ее корректировки в процессе лечения имеется потребность в разработке новых шприцев-ручек, позволяющих

вводить рФСГч в широком диапазоне доз и с шагом изменения дозы меньшим, чем существующие дробные значения 8,33 МЕ и 12,5 МЕ.

В настоящей работе описывается новая одноразовая многодозовая шприц-ручка с предустановленными картриджами, содержащими 300 МЕ, 450 МЕ и 900 МЕ раствора рФСГч (фоллитропина альфа) [18]. Механизм новой шприц-ручки позволяет устанавливать дозу рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом изменения (увеличения/уменьшения) устанавливаемой дозы, равным 5 МЕ.

Материалы и методы

Определение точности дозирования шприцем-ручкой минимальной дозы, равной 5 МЕ

Для определения объема дозированного раствора рФСГч с использованием шприца-ручки используют гравиметрический метод. При помощи аналитических весов с точностью 0,0001 г взвешивается листок фильтровальной бумаги, на шкале шприца-ручки устанавливается доза, равная 5 МЕ, нажимается спусковая кнопка дозатора, пока в окне селектора дозы напротив указателя установленной дозы не появится отметка «0». Взвешивается листок фильтровальной бумаги с полученной дозой рФСГч, вычисляется величина полученной дозы рФСГч по разнице между весом фильтровальной бумаги до и после полученной дозы рФСГч. Учитывается плотность раствора рФСГч (фоллитропина альфа) – 1,022 г/мл при температуре 25° С. Расчетное значение дозы рФСГч (мл) рассчитывают исходя из того, что приблизительно 0,600 МЕ рФСГч содержится в 1 мкл раствора (из расчета биологической активности, равной 13,6 МЕ, на 1 мкг рФСГч) (табл. 1).

Анализ данных

Согласно требованиям ISO 11608-1:2014(E) [19], точность дозирования многодозовых шприцев-ручек должна соответствовать, в том числе, следующим требованиям: для минимальной устанавливаемой на шприце-ручке дозы, равной 5 МЕ, содержащейся в 0,0083 мл (V_{set}), абсолютная ошибка шприца-ручки (α) соответствует объему минимальной устанавливаемой дозы и равна 0,0083 мл; относительная ошибка (β) равна 5%. Коэффициент ТР вычисляется по следующей формуле:

$$TR = (100 \times \alpha) / \beta = (100 \times 0,0083) / 5 = 0,166$$

Ввиду того, что V_{set} меньше вычисленного коэффициента ТР, то для определения максимального допустимого значения для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл по требованиям ISO использовали следующую формулу:

$$U = V_{set} + \alpha = 0,0083 + 0,0083 = 0,0166 \text{ мл,}$$

а для определения минимального допустимого значения для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл использовали следующую формулу:

$$L = V_{set} - \alpha = 0 \text{ мл.}$$

Устанавливаемая доза на шприце-ручке, МЕ	Расчетная доза, мл	Определенные значения, мл					Сред. отклон., мл	Требования ISO 11608-1:2014(E) (для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл)					
		Мин., мл	Макс., мл	Сред., мл	SD	CV, %		Мин., мл	Макс., мл	Абс. ошибка, мл	Относит. ошибка, %	Козф. Ktar (для шприцев-ручек, n = 48)	Козф. Kact
5	0,0083	0,0061	0,0100	0,0081	0,0008	9,95	± 0,0006	0	0,0166	0,0083	5%	2,736	10,13

Таблица 1. Определение точности дозирования шприцем-ручкой дозы рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека, равной 5 МЕ, при температуре 25° С.

Table 1. The dosing accuracy determined for the developed pen injector containing recombinant follicle-stimulating human hormone (5 IU) at 25°C.

Результаты

Описание шприца-ручки

Разработанная шприц-ручка представлена на **рисунке 1** и состоит из защитного колпачка, держателя картриджа, корпуса, селектора дозы. В держатель картриджа в заводских условиях устанавливаются предзаполненные многодозовые картриджи с раствором рФСГч [18], содержащие 300 МЕ, 450 МЕ и 900 МЕ. Совместимыми со шприцем-ручкой являются одноразовые медицинские инъекционные иглы, выпускаемые, в том числе, для самостоятельных инъекций инсулина, например, диаметром 0,33 мм (29G) и длиной 12,7 мм. Для установки требуемой дозы рФСГч

необходимо с помощью вращения селектора дозы в любом направлении выбрать предписанную лечащим врачом дозу рФСГч для инъекции, которая должна располагаться напротив указателя установленной дозы (**рис. 1**). Шаг изменения дозы рФСГч при использовании данной шприца-ручки соответствует 5 МЕ и является на сегодняшний день минимальным для устройств-инжекторов для самостоятельных инъекций рФСГч. Установка повышающей/понижающей дозы с шагом 5 МЕ соответствует единичному звуковому/тактильному щелчку при повороте селектора дозы шприца-ручки в любом направлении. После установки необходимой дозы напротив указателя установленной дозы нажимается спусковая кнопка, пока в окне селек-



Рисунок 1. Шприц-ручка для самостоятельного введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека с минимальным шагом изменения устанавливаемой дозы 5 МЕ и диапазоном устанавливаемых разовых доз от 0 до 300 МЕ.

Figure 1. The pen injector for self-administration of recombinant human follicle-stimulating hormone with a minimal dosing increment of 5 IU and a range of the set doses from 0 to 300 IU.

тора дозы напротив указателя установленной дозы не появится отметка «0», что соответствует полностью введенной требуемой дозе рФСГч (рис. 1).

Точность дозирования

Результаты исследований точности дозирования 5 МЕ рФСГч, содержащихся в 0,0083 мл, приведены в **таблице 1** и графически изображены на **рисунке 2**. Так, для исследования точности дозирования 5 МЕ (0,0083 мл) было использовано 48 шприцев-ручек, для такого количества по ISO 11608-1:2014(E) двухсторонний предельный коэффициент допуска K_{tar} равен 2,736 ($p = 0,975$; достоверность 95%). Коэффициент K_{act} был рассчитан по следующей формуле:

$$K_{act} = (X - L) / SD = (0,0081 - 0) / 0,0008 = 10,13,$$

где X – среднее измеренное значение, L – минимальное допустимое значение, SD – стандартное отклонение. Таким образом, было получено, что коэффициент K_{tar} (2,736) меньше вычисленного коэффициента K_{act} (10,13) (**табл. 1**), что соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E) для точности дозирования тестируемой дозы, в данном случае – 5 МЕ. Графически данный вывод изображен на **рисунке 2**, где все значения измеренных объемов для устанавливаемой дозы 5 МЕ с использованием 48 шприцев-ручек не выходят за установленную максимальную границу 0,0166 мл (пунктирная линия вверх), а также больше минимального допустимого значения 0 мл.

Как упоминалось выше, существующие современные рекомендации по выбору стартовой дозы ФСГ позволяют использовать персонализированный подход для каждой пациентки [10, 11]. На **рисунке 3** приведена номограмма, разработанная Dr. La Marca et al. [11], которая позволяет на основании индивидуальных данных о возрасте пациентки, значениях АМГ и ФСГ подобрать необходимую стартовую дозу ФСГ для инъекции. Так, на **рисунке 3** показан пример для женщины 30 лет с содержанием АМГ = 4 нг/мл и ФСГ = 4 МЕ/л: с использованием номограммы стартовая рекомендуемая доза вводимого ФСГ равна 152 МЕ/день или 150 МЕ/день (при округлении до числа, кратного 5). С другой стороны, при изменении лишь одного параметра – сывороточного уровня ФСГ до 8,5 МЕ/л, вычисленная при помощи номограммы стартовая доза вводимого ФСГ равняется 170 МЕ/день, но при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 12,5 МЕ авторы номограммы предлагают выбрать стартовую дозу, равную 162,5 МЕ/день, что приведет к занижению вычисленной стартовой дозы ФСГ в данном

случае на 7,5 МЕ/день. Например, для женщины 25 лет с предполагаемым гиперответом на стимуляцию гонадотропинами с содержанием АМГ = 10,5 нг/мл и ФСГ = 4,5 МЕ/л стартовая доза по номограмме будет равняться 85 МЕ, а при использовании шага 12,5 МЕ – 75 МЕ/день, разница составляет уже 10 МЕ/день от вычисленного значения по номограмме. Таким образом, при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 12,5 МЕ авторы номограммы для индивидуального подхода к выбору стартовой дозы ФСГ предлагают «округлять» полученные значения до ближайшего значения, кратного 12,5 (модифицированная шкала справа – «FSH starting dose, IU/day»); тогда как при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 5 МЕ можно добиться более точного титрования стартовой дозы рФСГч в соответствии с

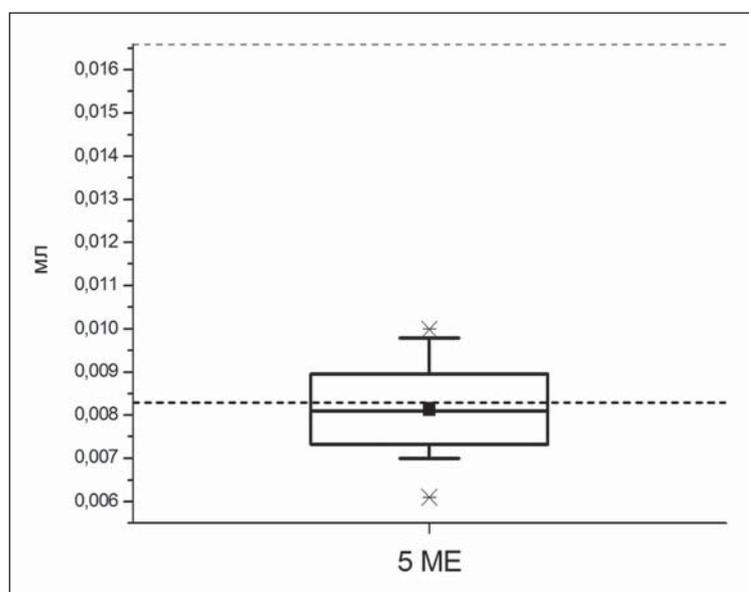


Рисунок 2. График, отображающий измеренные значения (в мл), при определении точности дозы 5 МЕ, содержащейся в 0,0083 мл (для 48 шприцев-ручек).

Среднее измеренное значение обозначено точкой. Медиана обозначена прямой горизонтальной линией внутри графика. Стандартные отклонения от среднего измеренного объема для дозы 5 МЕ изображены в виде горизонтальных границ прямоугольника. Разброс измеренных значений показан вертикальными линиями с планками. Звездочками обозначены крайние значения. Верхняя пунктирная горизонтальная линия обозначает максимальное допустимое значение по ISO 11608-1:2014(E) для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл и равное 0,0166 мл, нижняя – расчетное значение для дозы 5 МЕ, равное 0,0083 мл.

Figure 2. The dosing accuracy determined by measuring the volumes (ml) containing 5 IU of rhFSH (for 48 pen injectors).

The average value is shown by the dot. The median is indicated by a straight horizontal line inside the graph. The standard deviations from the mean value are shown by the horizontal boundaries of the rectangle. The scatter of the measured values is shown by the vertical lines crossed with the horizontal ones. The asterisks indicate the outermosts. The upper dashed horizontal line indicates the maximal allowable value (0.0166 ml) according to ISO 11608-1:2014(E) for a dose of 5 IU in a volume of 0.0083 ml, the lower dashed line is the calculated value for a 5 IU dose, which is 0.0083 ml.

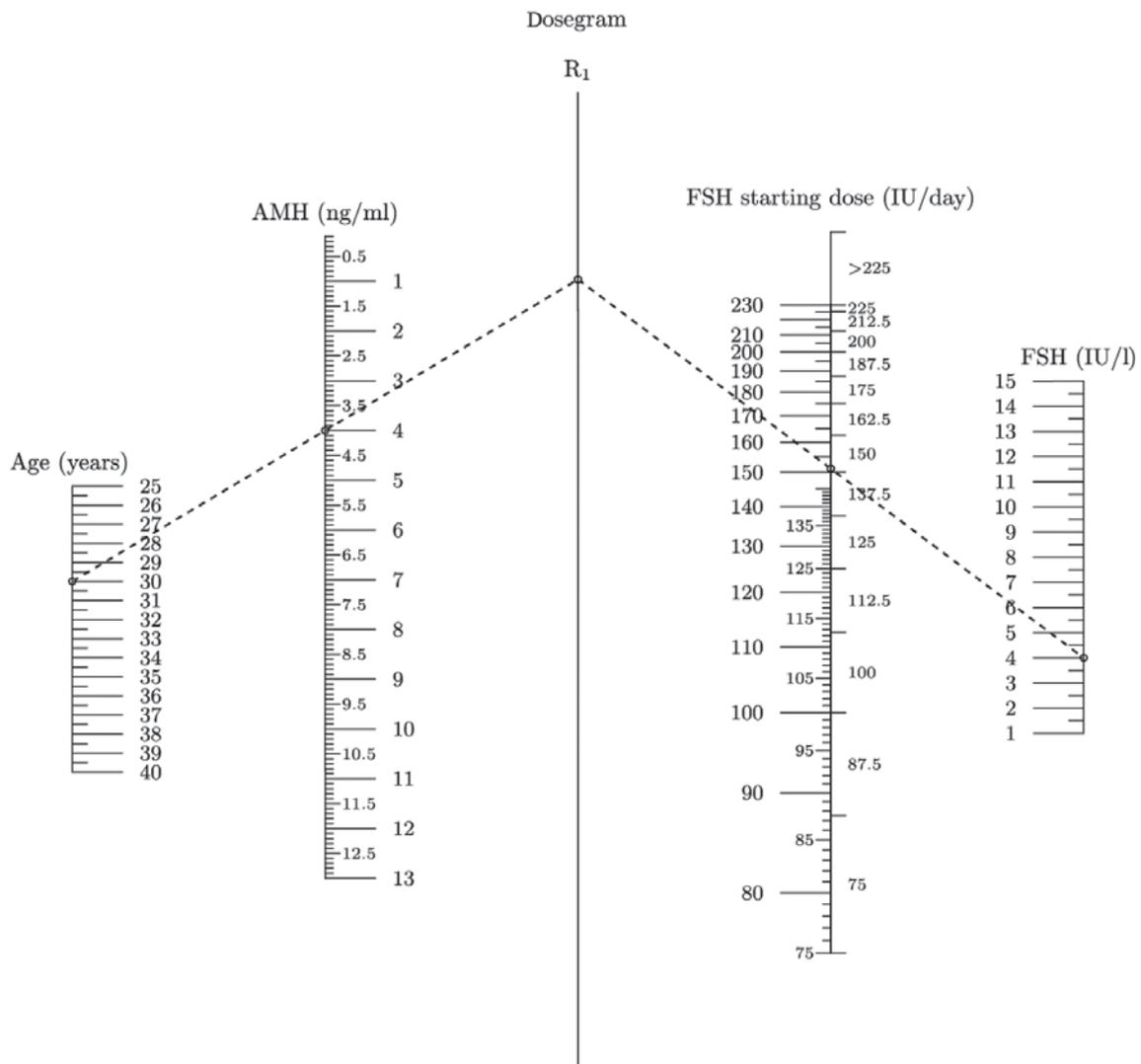


Рисунок 3. Номограмма для расчета стартовой дозы ФСГ, МЕ/день (FSH starting dose, IU/day), использующей графические функциональные зависимости данных о возрасте (Age), содержании сывороточного антимюллерова гормона (АМН) и фолликулостимулирующего гормона (FSH) [11].

Age (years) – возраст (лет), АМН (ng/ml) – АМГ (нг/мл), FSH (IU/l) – ФСГ (МЕ/л), FSH starting dose (IU/day) – стартовая доза ФСГ (МЕ/день).

Проиллюстрирован пример подбора стартовой дозы: для женщины 30 лет с содержанием АМГ = 4 нг/мл и ФСГ = 4 МЕ/л вычисленная стартовая доза вводимого ФСГ равняется 152 МЕ/день или 150 МЕ/день (при округлении). Пересчет единиц АМГ: 1 нг/мл = 7,143 пмоль/л.

Воспроизведено с разрешения A La Marca et al., Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles, (2012), BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, John Wiley and Sons.

Figure 3. Nomogram for the calculation of the starting FSH dose (IU/day) considering the age, and the levels of serum antimüller hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) [11].

An example of selecting the starting dose is shown: according to the nomogram, a 30 years old woman with an AMH level of 4 ng/ml and FSH = 4 IU/L needs to start with the FSH dose of 152 IU/day or 150 IU/day (when rounded). Conversion of the AMH units: 1 ng/ml = 7.143 pmol/L.

Used with permission from A La Marca et al., Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles, (2012), BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, John Wiley and Sons.

шкалой номограммы, приведенной слева («FSH starting dose, IU/day») (рис. 3). Таким образом, используя разработанные номограммы [10, 11], минимальный шаг шприца-ручки 5 МЕ позволяет осуществить подбор необходимой индивидуальной стартовой дозы

рФСГч более точно, чем это возможно с использованием других шприцев-ручек с большим минимальным шагом изменения разовой дозы.

Подбор стартовой дозы ФСГ с помощью разработанных номограмм, учитывающих персонафициро-

важные ключевые параметры для прогнозирования ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами, важен как для профилактики риска развития СГЯ [15, 16], так и для снижения риска развития многоплодной беременности в протоколах индукции овуляции, когда гинеколог может использовать достаточно небольшие дневные дозы ФСГ (например, в диапазоне от 40 до 90 МЕ) с повышающим/понижающим шагом 5 МЕ для индукции роста не более 1-2 фолликулов [20].

Заключение

Разработанная шприц-ручка для самостоятельного введения раствора рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека позволяет устанавливать разовую дозу рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом ее изменения, равным 5 МЕ. Точность минимальной дозы 5 МЕ соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E), предъявляемым к многодозовым устройствам-инжекторам.

Литература:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Orvieto R., Nahum R., Rabinson J., Ashkenazi J., Anteby E.Y., Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91 (4 Suppl): 1522-5.
- Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998; 9 (3): 235-60.
- Mulders J.W., Derksen M., Swolfs A., Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 51-5.
- Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (3): 116-26.
- Voortman G., van de Post J., Schoemaker R.C., van Gerven J.M. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod.* 1999; 14 (7): 1698-702.
- La Marca A., Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (1):124-40.
- La Marca A., Papaleo E., Grisendi V., Argento C., Giuliani S., Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualization of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilization cycles. *BJOG.* 2012; 119 (10): 1171-9.
- Muasher S.J., Abdallah R.T., Hubayter Z.R. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006; 86 (2): 267-73.
- Oudshoorn S.C., van Tilborg T.C., Eijkemans M.J.C., Oosterhuis G.J.E., Friederich J., van Hooff M.H.A., van Santbrink E.J.P., Brinkhuis E.A., Smeenk J.M.J., Kwee J., de Koning C.H., Groen H., Lambalk C.B., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2506-14.
- Van Tilborg T.C., Torrance H.L., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Koks C.A.M., Verhoeve H.R., Nap A.W., Scheffer G.J., Manger A.P., Schoot B.C., Sluijmer A.V., Verhoeff A., Groen H., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2496-505.
- Fiedler K., Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 32.
- Van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Mochtar M.H., van Golde R.J.T., Hoek A., Kuchenbecker W.K.H., Fleischer K., de Bruin J.P., Groen H., van Wely M., Lambalk C.B., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2485-95.
- Jeannerot F., Cusin A., Schertz J. Dose accuracy of the redesigned follitropin alfa pen injector for infertility treatment. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016; 13 (12): 1661-9.
- Воробьев И.И., Ковнир С.В., Орлова Н.А., Ходак Ю.А., Ползиков М.А. Составы растворов биологически активного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015; 13: 122-6.
- ISO 11608-1:2014(E): Needle-based injection systems for medical use – requirements and test methods – part 1: needle-based injection systems. 3-rd edition. *Geneva: IEC/ISO.* 2014: 50 p.
- Hale L. Prevention of multiple pregnancy during ovulation induction. *Twin Res.* 2003; 6 (6): 540-2.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Orvieto R., Nahum R., Rabinson J., Ashkenazi J., Anteby E.Y., Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91 (4 Suppl): 1522-5.
- Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998; 9 (3): 235-60.
- Mulders J.W., Derksen M., Swolfs A., Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 51-5.

References:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Orvieto R., Nahum R., Rabinson J., Ashkenazi J., Anteby E.Y., Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91 (4 Suppl): 1522-5.
- Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998; 9 (3): 235-60.
- Mulders J.W., Derksen M., Swolfs A., Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 51-5.

8. Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017 [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (3): 116-26 (in Russian).
9. Voortman G., van de Post J., Schoemaker R.C., van Gerven J.M. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod*. 1999; 14 (7): 1698-702.
10. La Marca A., Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (1): 124-40.
11. La Marca A., Papaleo E., Grisendi V., Argento C., Giulini S., Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualization of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilization cycles. *BJOG*. 2012; 119 (10): 1171-9.
12. Muasher S.J., Abdallah R.T., Hubayter Z.R. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006; 86 (2): 267-73.
13. Oudshoorn S.C., van Tilborg T.C., Eijkemans M.J.C., Oosterhuis G.J.E., Friederich J., van Hooff M.H.A., van Santbrink E.J.P., Brinkhuis E.A., Smeenk J.M.J., Kwee J., de Koning C.H., Groen H., Lambalk C.B., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2506-14.
14. Van Tilborg T.C., Torrance H.L., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Koks C.A.M., Verhoeve H.R., Nap A.W., Scheffer G.J., Manger A.P., Schoot B.C., Sluijmer A.V., Verhoeff A., Groen H., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2496-505.
15. Fiedler K., Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 32.
16. Van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Mochtar M.H., van Golde R.J.T., Hoek A., Kuchenbecker W.K.H., Fleischer K., de Bruin J.P., Groen H., van Wely M., Lambalk C.B., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2485-95.
17. Jeannerot F., Cusin A., Schertz J. Dose accuracy of the redesigned follitropin alfa pen injector for infertility treatment. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; 13 (12): 1661-9.
18. Vorobiev I.I., Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak Yu.A., Polzikov M.A. Compositions of aqueous solutions of the biologically active recombinant human follicle-stimulating hormone [Sostavy rastvorov biologicheskii aktivnogo rekombinantnogo follikulostimuliruyushchego gormona cheloveka]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2015; 13: 122-6 (in Russian).
19. ISO 11608-1:2014(E): Needle-based injection systems for medical use – requirements and test methods – part 1: needle-based injection systems. 3-rd edition. *Geneva: IEC/ISO*. 2014: 50 p.
20. Hale L. Prevention of multiple pregnancy during ovulation induction. *Twin Res*. 2003; 6 (6): 540-2.

Сведения об авторах:

Алексей Борисович Подкорытов – генеральный директор ООО «Завод Медсинтез». Адрес: ул. 8 марта, 90а, Екатеринбург, Россия, 620144. E-mail: alexey-podkoritov@yandex.ru.

Олег Владимирович Жиляев – начальник цеха генно-инженерного инсулина человека ООО «Завод Медсинтез». Адрес: ул. 8 марта, 90а, Екатеринбург, Россия, 620144. E-mail: zhilyaev.oleg@mail.ru.

Михаил Александрович Ползиков – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма». Адрес: Научный проезд, 20, стр. 2, Москва, Россия, 117246. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

About the authors:

Alexey Borisovich Podkorytov – General Director of Zavod Medsintez LLC. Address: ul. 8 Marta, 90a, Yekaterinburg, Russia, 620144. E-mail: alexey-podkoritov@yandex.ru.

Oleg Vladimirovich Zhilyaev – Head of the Department of Genetically Engineered Human Insulin, Zavod Medsintez LLC. Address: ul. 8 Marta, 90a, Yekaterinburg, Russia, 620144. E-mail: zhilyaev.oleg@mail.ru.

Mikhail Alexandrovich Polzikov – PhD, General Director of IVFarma LLC. Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.