



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42875** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 38/24**  
**A61K 31/165**  
**A61P 15/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ІНДУКЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ ЗА ГІПЕРАНДРОГЕННОЇ НЕПЛІДНОСТІ

1

(21) u200901684  
(22) 26.02.2009  
(24) 27.07.2009  
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.  
(72) РЕЗНІКОВ ОЛЕКСАНДР ГРИГОРОВИЧ, БОРИС ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, НОСЕНКО НАДІЯ ДМИТРІВНА, СІНІЦІН ПЕТРО ВАСИЛЬОВИЧ, ПОЛЯКОВА ЛЮБОВ ІВАНІВНА, ТАРАСЕНКО ЛАРИСА ВАСИЛІВНА  
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-

2

НИ", РЕЗНІКОВ ОЛЕКСАНДР ГРИГОРОВИЧ, БОРИС ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, НОСЕНКО НАДІЯ ДМИТРІВНА

(57) Спосіб індукції овуляції за гіперандрогенної неплідності, який включає застосування нестероїдного антиандрогенного препарату флутаміду, який відрізняється тим, що флутамід вводять протягом 8-10 діб перорально, а потім послідовно вводять внутрішньом'язово, в мінімально ефективних дозах, протягом 3 діб препарат фолікулостимулюючого гормону та через добу одноразово - лютеїнізуючий гормон.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме гінекології та ендокринології і може застосовуватись для індукції овуляції з неплідності гіперандрогенного генезу.

На сьогоднішній день проблема лікування неплідності у жінок є одним з пріоритетних як медичних, так і соціальних завдань.

Відомий спосіб стимуляції овуляції оснований на застосуванні антиестрогенів, наприклад, препарату кломіфен-цитрат (кломіфен, клomid) [Franks and Gilling-Smith, Curr. Opin. Obstet Gynecol. -1996.-№6.- P. 136-140]. Його дія базується на здатності зв'язуватись з рецепторами естрогенів в органах мішенях при цьому специфічного естрогенного впливу на клітини не відбувається. Кломіфен не знижує явища гіперандрогенії, а тому його ефективність за гіперандрогенної неплідності не перевищує 30 % випадків.

Відомо, що для лікування неплідності при недостатній функції яєчників застосовуються препарати прогестерону, прогестерону, естрогенів та їх комбінації, крім того альтернативним способом для стимуляції овуляції є застосування екзогенних гонадотропнів [Савченко О.Н., Проїмина Ф.И., Данилова О.А.. Влияние стимуляторов половой функции на гипоталамо-гипофизарную систему и плодовитость неонатально андрогенизированных самок крыс // Физиол. журн. СССР им.Сеченова.-1982.-№3.-С.411-417; Сотникова И.Е., Назаренко

Т.А., Торганова И.Т. Современные представления о методах стимуляции овуляции при гипогонадотропной аменорее // Акуш.и гинекол.-1991.-№7.- С.10-12; А.С. СССР №1519700 А1, МПКА61К37/24, опубл. 07.11.89, Бюл.№41]

Проте зазначені способи є малоефективними, оскільки вони мають побічну дію та не впливають на явища гіперандрогенії.

Протягом останніх років для індукції овуляції широко застосовують малі дози екзогенних гонадотропнів з поступовим їх збільшенням [Balasch et al., J.Assist. Reprod.Genet.-1996.-.N°13.- P.551-556] або ж зі зменшенням дози гонадотропіну [Пат.№79424С2 UA, МПК (2006) А61К38/24, А61Р5/06; Опубл.25.06.2007, Бюл.№9].

Керовану гіперстимуляцію яєчників при лікуванні непліддя як у ссавців так і у жінок здійснюють і поєднанням застосуванням фолікулостимулюючого гормону та людського хоріонічного гонадотропіну або лютеїнізуючого гормону [Пат.№81251С2 UA, МПК (2006) А61К38/24, А61Р15/08; Опубл.25.12.2007; Пат.№82052С2 UA, МПК (2006) А61К38/24, А61Р15/08; Опубл.11.03.2008].

Таке застосування як фолікулостимулюючого гормону, так і поєднаного його застосування з лютеїнізуючим гормоном, переважно використовуються у ссавців або жінок з непліддям, яких підда-

(19) **UA** (11) **42875** (13) **U**

ють лікуванню способом внутрішньоматкового запліднення або запліднення „ін вітро”.

За прототип авторами взятий спосіб лікування ендокринної неплідності шляхом застосування антиандрогенного препарату ніфтолід (міжнародна назва- флутамід). Даний препарат дозволяє подолати надмірний андрогенний фон, частково відновлює ряд гормональних, біохімічних та морфологічних показників у самиць при хронічній ановуляції і таким чином підвищує ефективність лікування [Пат.№29025А UA, МПК 6 А61К31/165; Опубл. 16.10.2000, Бюл.№ 10].

В основу даної корисної моделі поставлено завдання розробити спосіб індукції овуляції за гіперандрогенної неплідності шляхом комбінованого застосування антиандрогенних та гонадотропних препаратів, який дозволить не тільки подолати гіперандрогенний фон при неплідності, а й значно знизити дозу препаратів та за рахунок потенційної їх дії досягти максимального ефекту запліднення.

Поставлене завдання досягається тим, що у способі, який включає застосування нестероїдного антиандрогенного препарату флутаміду, згідно з даною корисною моделлю, флутамід вводять протягом 8-10 діб перорально, а потім, послідовно вводять внутрішньом'язово, в мінімально ефективних дозах, протягом 3 діб препарат фолікулостимулюючого гормону та через добу одноразово - лютеїнізуючий гормон.

До даного рішення автори прийшли досліджуючи дію даних препаратів та їх ефективність на моделі гіперандрогенної неплідності у самиць щурів.

Спосіб здійснюється наступним чином

Статевозрілим самицям щурів моделюють ендокринну неплідність. Для цього їм імплантують силастикові капсули з кристалічним тестостероном, який викликає гіперандрогенізацію з порушенням естральних циклів. Використовуючи розроблений авторами процес тестування активності

індукторів овуляції з периферичним механізмом дії (Заявка № и 200901102 от 12.02.2009) підбирають гонадотропні препарати. Відбирають самиць з постійним дієструсом. В період, попередній до запланованої вагітності, тваринам вводять послідовно впродовж 8-10 діб спочатку нестероїдний антиандроген, а потім протягом 3 діб препарат фолікулостимулюючого гормону та через добу, одноразово - лютеїнізуючий гормон. Проводять мікроскопічне дослідження вагінальних мазків впродовж всього курсу комбінованого застосування флутаміду та препаратів гонадотропних гормонів, а також після його закінчення протягом чотирьох-п'яти наступних діб (один естральний цикл). Наявність стадії еструсу є критерієм овуляції в самиць щурів і свідчить про ефективність препаратів.

Приклад.

Самицям щурів (n = 10) з модельованою ендокринною неплідністю за типом персистентного дієструсу вводили протягом 8-10 діб перорально нестероїдний антиандрогенний препарат флутамід в дозі 1.0 мг/кг. Після цього самицям щурів з постійним дієструсом або нерегулярним естральним циклом протягом 3 послідовних діб внутрішньом'язово вводили, підібраний за розробленим авторами процесом тестування активності індукторів овуляції з периферичним механізмом дії, урінарний препарат фолікулостимулюючого гормону - менопур в дозі 0.01 МО, а потім через 24 год вводили одноразово внутрішньом'язово препарат хоріонічного гонадотропіну - хорагон в дозі 5 МО. Після такої терапії відновлення овуляції виявлено у 100 % тварин.

Таким чином спосіб індукції овуляції за гіперандрогенної неплідності, який полягає у комбінованому застосуванні антиандрогенного препарату флутаміду та препаратів гонадотропних гормонів дозволяє при мінімальному їх дозуванні підвищити до 100 % ефективність гонадотропних індукторів овуляції.