

**DR. MICHAEL GRAFF**

**RECHTSANWALT**

**1010 WIEN, GONZAGAGASSE 15**

**TELEFON 533 66 61**

**TELEFAX 533 17 37**

**CA-BV 71-90255/00**

**PSK 1257.333**

An den  
Verwaltungsgerichtshof

Judenplatz 11  
1010 W i e n

Beschwerdeführer:

Dipl.Ing.Dr.J.Wassyl Nowicky  
Inhaber der prot. Firma  
NOWICKY PHARMA  
Dipl.Ing.Dr.J.Wassyl Nowicky  
Pharmazeutische Produkte

Margaretenstraße 7  
1040 Wien

vertreten durch:

**DR. MICHAEL GRAFF**  
RECHTSANWALT  
1010 WIEN, GONZAGAG. 15  
TEL 533 66 61 PSK 1257.333

Vollmacht erteilt

Belangte Behörde:

Bundesminister für Gesundheit  
und Konsumentenschutz  
(zu GZ 2921.726/7-II/C/16b/95)

Radetzkystraße 2  
1031 Wien

wegen:

Zulassung einer Arznei-  
spezialität

Beschwerde gemäß Art 130 Abs 1 lit a B-VG

2-fach  
1 Bescheidkopie

I.

Die vorliegende Beschwerde richtet sich gegen den am 6.6.1995 zugestellten Bescheid des Bundesministers für Gesundheit und Konsumentenschutz GZ 2.921.726/7-1I/C/16b/95 vom 2.6.1995 und wird wegen Rechtswidrigkeit des Inhalts und Rechtswidrigkeit infolge Verletzung von Verfahrensvorschriften erhoben.

II.

Der Beschwerdeführer erachtet sich in dem Recht verletzt, daß die Arzneyspezialität UKRAIN nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen werde, ferner im Recht auf ein mangelfreies Verwaltungsverfahren.

III.

Mit dem angefochtenen Bescheid hat die belangte Behörde den am 30.8.1986 gestellten Antrag auf Zulassung der Arzneyspezialität UKRAIN unter Berufung auf § 22 Abs 1 Arzneimittelgesetz BGBl 1983/185 in der Fassung des Bundesgesetzes BGBl 1994/107 abgewiesen.

IV.

Der Verfahrensablauf ist in der Begründung des angefochtenen Bescheides im wesentlichen zutreffend wiedergegeben.

V.

Die belangte Behörde hat sich jedoch mit den Ausführungen des Beschwerdeführers nicht auf der gebotenen fachlich-wissenschaftlichen Ebene auseinandergesetzt, sondern letztlich unter unkritischer Übernahme zweier Gutachten, nämlich eines Gutachtens der Bundesanstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen und eines Gutachtens der Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen, den Zulassungsantrag abgewiesen.

Überdies hat es die belangte Behörde unter Übergehung eines gestellten Beweisantrages unterlassen, in nachvollziehbarer Weise auf gleicher wissenschaftlicher Ebene auf die Darlegungen zu erwidern, mit denen der Beschwerdeführer den Gutachten der beiden Anstalten entgegengetreten ist und die von den Anstalten erhobenen Bedenken ausgeräumt hat.

Dadurch hat die belangte Behörde Verfahrensvorschriften außer acht gelassen, bei deren Einhaltung sie zu einem anderslautenden Bescheid, nämlich zur Zulassung der Arzneyspezialität UKRAIN, gelangen hätte müssen.

#### VI.

Soweit die belangte Behörde eine klinische Untersuchung vermißt, ist ihr entgegenzuhalten:

In den Verwaltungsakten erliegt eine solche klinische Prüfung, und zwar:

#### COMPARISON OF THE CHEMO- AND X-RAY THERAPY WITH UKRAIN MONOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER

Zemskov V.S<sup>1</sup>., Yaremchuk O.Ya<sup>1</sup>., Susak Ya. M<sup>1</sup>., Kravchenco O.B<sup>1</sup>., Yatsyk I.M<sup>1</sup>., Korsh O.B<sup>2</sup>.

1) Ukrainian State Medical University, Dept. of General Surgery and Dept. of Oncology.

2) Ukrainian Anti-Cancer Institute, Margaretenstr. 7 A-1040, Vienna, Austria.

Author of correspondence: Professor Zemskov V.S.

Ukrainian State Medical University, Dept. of General Surgery and Dept. of Oncology.

Vor der Durchführung dieser klinischen Prüfung hat der Arznei-  
mittelbeirat dem Beschwerdeführer mit Schreiben vom 23.6.1993 mitgeteilt, daß hinsichtlich der vorgelegten Prüfpläne für UKRAIN nunmehr keine Einwände bestehen.

Damit hat der Beschwerdeführer dem Gebot des Gesetzes in seiner jüngsten Fassung voll entsprochen. Nach § 30 AMG in der Fassung

der AMGNovelle 1993 BGBl 107 ist nämlich vor Beginn einer klinischen Prüfung ein Gutachten des Arzneimittelbeirates darüber einzuholen, ob das zu prüfende Arzneimittel die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt.

„

Unberechtigt und im Gesetz nicht begründet wäre das Verlangen nach einer gerade in Österreich durchgeführten klinischen Untersuchung.

In allen zivilisierten Ländern und insbesondere auch in Österreich erfolgt die Zulassung von Arzneyspezialitäten immer wieder und regelmäßig auf Grund ausländischer klinischer Studien.

Die belangte Behörde hätte daher ihrer Entscheidung die in Kiew durchgeführte klinische Studie zugrundelegen müssen.

#### VII.

Darüber hinaus gibt es eine Fülle wissenschaftlicher Untersuchungen in aller Herren Länder, die der Beschwerdeführer der belangten Behörde vorgelegt hat und die in den Verwaltungsakten erliegen. v.0)

Insbesondere wurden auf internationaler Ebene, dem Stand der Wissenschaft entsprechend:

1. Im National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program die zytotoxischen Eigenschaften von Ukrain ( NSC 631570-W/1) an 60 verschiedenen humanen Krebszelllinien, Brain, Non-Small<sub>3</sub>Cell Lung, Ovary, Colon, Melanoma, Kidney, Leukemia/Lymphoma und Small Cell Lung, welche die 8 Hauptkrebsarten darstellen, evaluiert. Die Gesamtwerte ergaben für den Log10GI50 -5.55, für den Log10TGI -4.80 und für den Log10LC50 -4.17. Diese Ergebnisse wurden auch im
2. Journal of Chemotherapy, Suppl.1 Volume 5, 1993 veröffentlicht.
3. Der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). -W 122- „Free University Hospital, Amsterdam, The Netherlands, in einem Human Tumor Xenograft screening Wirksamkeit von Ukrain bei 6 Linien bewiesen, und zwar bei colorectalen, gastrischen, ovarialen, melanom, mamilaren und large-cell lung Xenograften.

4. Der Research and Development Division der Pharmaceutical Group der Takeda Chemical Industries, Tokyo, Japan fand Zytotoxizität von Ukrain bei HEL, Colo205, WiDr, KB und A549 Zellen, Inhibition der DNA, RNA und Proteinsynthese bei WiDr Zellen, Toxizität an Meth A Fibrosarkomzellen, keine Antiangiogenizität von Ukrain, Antitumoraktivität beim M5076 Retikulumzellsarkom, P 388 Leukämie, Lewis-lung Karzinom und bei einer Kombinationstherapie mit Interleukin -2 wurden die besten hemmenden Werte bei Ukrain allein bestätigt.
5. Der University of Vermont nachgewiesen, daß Ukrain zytotoxische Wirkung auch an zwei Cis-Platinresistenten Krebszelllinien ausübt, und zwar bis zu einer 96%igen Hemmung.
6. Der Mayo Clinic cytotoxische Wirkung im colony formation Test an A375 Melanoma Zellen bewiesen.
7. Dem Krebsforschungsinstitut in Heidelberg, Deutschland, Zytotoxizität an Yac-1, P815 und WEHI Krebszelllinien bestätigt, die Zytotoxizität der NK Zellen erhöht wurde und die DNA, RNA und Proteinsynthese von Krebszellen inhibiert wurde.
8. Der Memorial University, Faculty of Medicine St. John's eine 48 fache Erhöhung der zell-lytischen Aktivität durch Ukrain induziert an alloimmunisierten Mäusen dargestellt werden konnte.
9. Der Memorial University, Faculty of Medicine St. John's HIV infizierte CEM Zellen inhibiert wurden und daß Ukrain keine toxische Wirkung an gesunden menschlichen Endothelzellen, menschlichen Fibroblasten und peripheren Lymphozyten in hypertherapeutischen Dosen bewirkt.
10. Dem Institut für angewandte Mikrobiologie der Universität für Agrikultur, Wien und der Division of Basic Medical Sciences, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada, für Ukrain die Zelltoxizität an malignen Zellen und an normalen Zellen nicht vergleichbar ist. Konzentrationen von Ukrain, welche für Krebszellen lethal sind, haben keinen Einfluß auf gesunde menschlichen Zellen.
11. Biological Activity of Ukrain in vitro and in vivo, veröffentlicht in Chemiotherapia, Supplement N. 2, Vol.6, Juni 1987, die Akkumulation von Ukrain im malignem Gewebe, die Sauerstoffverbrauchbeeinflussung und irreversible Schädigung von malignen Zellen. die Immunstimulierende Wirkung und die Atoxizität bewiesen.

12. Der Bundesstaatlichen Anstalt für Experimentell-Pharmakologische und Balneologische Untersuchungen, Wien, Österreich, nachgewiesen werden konnte, daß Ukrain bei Ehrlich's Aszitestumorzellen eine irreversible Schädigung des Sauerstoffverbrauches dieser Zellen verursacht jedoch nicht bei gesunden Leberzellensuspensionen.

13. Der Tumorimmunologieabteilung der Silesian Piast's Medizinischer Akademie, Polen, durch Ukrain eine Erhöhung der T-helper Phenotypen, eine Erniedrigung der T-suppressor Phenotypen und eine Erhöhung der T-helper/T-suppressor Ratio bei Inkubation normaler menschlicher Lymphozyten induziert werden konnte.

14. Dem Department of Microbiology and Immunology, University of Miami School of Medicine, Florida und der Division of Basic Medical Sciences, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada, tumorizidale Wirkung von Ukrain vermittelt an Peritoneal Exsudate Makrophagen nachgewiesen wurde. Der Tumor war ein auf Balb C Mäuse transplantiertes D1 DMBA-3 Mammaadenokarzinom gewachsen und die vermittelte Toxizität mit gamma-Interferon und LPS verglichen.

Diese Daten wurden von internationalen Wissenschaftern und Universitätsprofessoren in der internationalen Fachliteratur publiziert und bisher noch von niemandem widerlegt. Selbst die prüfende Anstalt hat in ihren Erkenntnissen vom 4.10.1991 auf Seite 2, Absatz 2 bestätigt:

**„...zeigen für Ukrain interessante tumorhemmende Wirkungen...“**

**„Ähnlich günstige in vitro - Ergebnisse wurden auch in Einzelberichten anderer Autoren aus USA, Polen und Japan berichtet“.**

Und auf Seite 5, Absatz 3:

**„- Studien zur antiproliferativen Aktivität sind als derart interessant zu bewerten, daß eine Weiterentwicklung des Präparates zu rechtfertigen ist...“** „...neuen Unterlagen erlauben es, daß die bisher negative ho. Betrachtung von Ukrain durch eine differenziertere Betrachtung abgelöst werden kann. Die vorgelegten in vitro..“

Und weiters in ihrer Erkenntnis vom 16. 11. 1992, Seite 1, Absatz 3:

**„In vitro liegen einige interessante Ergebnisse mit Ukrain über die zytolytische Aktivität an verschiedenen Zelllinien vor...“**

Es ist nicht zu verstehen, warum mit den gegebenen Material die Wirkung nicht nachgewiesen sein soll

VIII.

Auf Seite 12f des angefochtenen Bescheides gibt die belangte Behörde das am 24.2.1995 erstattete letzte Gutachten der Bundesanstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen wieder.

Zu diesem Gutachten hat der Beschwerdeführer am 11.5.1995 eine in den Verwaltungsakten erliegende Stellungnahme folgenden Inhalts abgegeben:

Die Stellungnahme der Bundesstaatlichen Anstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen - im folgenden kurz „Anstalt“ genannt - besteht im großen und ganzen aus einigen Fragen, die einfach und problemlos zu beantworten sind. Warum diese Fragen als „gravierende Mängel“ der vorgelegten Arbeit bezeichnet werden bleibt unbegründet. Ebenso unbegründet bleibt die Behauptung, „... daß sie für den Nachweis der Wirksamkeit von UKRAIN nicht geeignet ist.“

Die Aussage, daß der Nachweis der Wirksamkeit von UKRAIN nicht erbracht sei, ist völlig unhaltbar. Diese Aussage steht im krassen Widerspruch zur Gesamtheit der vorgelegten Untersuchungen und Studien. Die Wirksamkeit von UKRAIN wurde in vitro und in vivo eindeutig nachgewiesen. (National Cancer Institute, NSC: 631570-W/1; European Organization for Research and Treatment of Cancer, Compound: UKRAIN E90/029, W122, UKSR-222, NSC B238865; Japan NO.X-93-1; Deutsches Krebsforschungszentrum etc.) Diese Nachweise sind auch leicht nachzuvollziehen. Die in der vorliegenden klinischen Studie ebenfalls nachgewiesene Wirksamkeit ist die zu erwarten gewesene Konsequenz zu den in vitro- und in vivo-Ergebnissen.

Die durch die in der vorgelegten klinischen Studie bewiesene Wirksamkeit von UKRAIN wird durch die neuerlich gestellten Fragen in keiner Weise berührt, da diese Fragen ja lediglich die Form der klinischen Studie betreffen, nicht aber deren Inhalt und Aussage.

Die zahlreichen weiteren insgesamt vorgelegten Arbeiten (siehe beiliegende Publikationsliste) die alle nach anerkannten wissenschaftlichen Methoden die Wirksamkeit von UKRAIN beweisen, werden in der Stellungnahme überhaupt nicht erwähnt. Nach den in der Wissenschaften geltenden Denkgesetzen ist mit den vorgelegten Unterlagen, wissenschaftlichen Arbeiten und klinischen Studien die Wirksamkeit von UKRAIN unwiderlegbar dargestellt. Daran können auch die gestellten Fragen nichts ändern.

Eine dieser Fragen lautete: Können die Patientenbögen für alle 96 Patienten zugänglich gemacht werden?

Antwort: Die Bitte, den Patienten die Bögen zugänglich zu machen, habe ich nach Kiew weitergeleitet, wo diese klinischen Studien durchgeführt wurden. Da der Postverkehr mit diesem Land sehr zu wünschen übrig läßt, wird sich der Erhalt des Schriftstückes etwas verzögern. Sobald ich es erhalte, werde ich es sofort nachreichen.

Zu den Fragen im einzelnen:

ad 1) ....zur Induzierung und Auslösung von Apoptosis....

Der Gesamtbericht von Prof. Liepins wird veröffentlicht. Es dauert aber naturgemäß immer eine gewisse Zeit von der Drucklegung bis zur fertigen Publikation. Dies stellt jedoch keinen wie immer gearteten Grund für die Verschiebung oder Verzögerung der Zulassung dar. Diese Ergebnisse betreffen nur einen Teilaspekt der bereits bekannten Wirkungsmechanismen des UKRAIN. Die Beilage dieses Berichtes erfolgte nicht, weil wir ihn als erforderlich für die Zulassung erachten, sondern lediglich als Information über die neuesten Arbeiten zum Thema.

ad 2) .... wurden diese Arbeiten schon zur Publikation aufgenommen?

Die Arbeit ist durch die Autoren zur Veröffentlichung vorbereitet. Diese klinische Studie dient aber in erster Linie als weiterer Nachweis der Wirksamkeit von UKRAIN zum Zweck der Zulassung des Heilmittels. Dafür ist eine Publikation - in welcher Zeitschrift auch immer - nicht erforderlich. Es geht ja hier nicht um den öffentlichen Nachweis der wissenschaftlichen Tätigkeit der Autoren, sondern lediglich um den klinischen Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von UKRAIN zum Zweck der Zulassung.

ad 3) ... wie ist der Unterschied zu erklären, daß ursprünglich von jeweils 18 mit UKRAIN behandelten Patienten gesprochen wurde, und nunmehr von 48? Auf Grund der guten Ergebnisse wurde die klinische Studie erweitert, um noch mehr aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.



ad 4) .... wurde der Versuchsplan geändert?

Der Versuchsplan wurde für die ersten Patienten eingehalten. Bei jenen Patienten, die an der verbreiterten Studie teilgenommen haben, wurde der Versuchsplan auf die Beobachtung der Wirksamkeit von UKRAIN am Tumor sowie auf die Lebensqualität der Patienten konzentriert.

ad 5) .... zusätzlich Immun- und Biomodulatoren enthalten hat...

Wie bereits mehrfach erwähnt, wurde die ursprüngliche Studie verbreitert. Die Behandlung der 18 Patienten im ersten Abschnitt der Studie wurde dort beschrieben. Von der Anstalt wurden die der Kontrollgruppe gegebenen Immun- und Biostimulatoren als „h.o. unbekannt“ bezeichnet. Aus diesem Grund wurde bei den Patienten in der verbreiterten Studie Interferon-alpha-2b verwendet, welches auch hier bekannt ist. Auch dadurch wird der Nachweis der Wirksamkeit von UKRAIN in keiner Weise beeinträchtigt.

Die Behandlung mit reiner Chemotherapie ist aus ethischen Gründen im Hinblick auf die Helsinki-Konvention nicht statthaft, da eine Linderung der Nebenwirkungen der Chemotherapie durch die eingesetzten Stimulatoren möglich ist.

Abschließend sei auf eine Bemerkung im Schreiben des Herrn HR Dr. Pittner vom 24. 2. 1995 eingegangen, die lautet „daß sich ein Amtsgutachter in seiner gutachterlichen Tätigkeit durch Goldmedaillen und sonstige Ehrenzeichen in keiner Weise beeindrucken lassen darf“. Ich möchte dazu betonen, daß es mir völlig fernlag, den Gutachter zu beeinflussen. Meine Absicht war lediglich, darzulegen, daß UKRAIN auf Grund seiner neuartigen Eigenschaften internationale Anerkennung gefunden hat, von bedeutenden Leuten, die sich eingehend mit den Nachweisen der Wirksamkeit des Medikamentes befaßt haben. Ich hatte gehofft, damit zu erreichen, daß die vorgelegten Unterlagen durch die Anstalt ebenso eingehend studiert werden und dadurch die Zweifel an der Wirksamkeit des UKRAIN endlich und endgültig beseitigt würden.

Die vom Gesetz geforderten Nachweise der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Nützlichkeit von UKRAIN liegen in unwiderlegbarer Form seit langem vor. Trotzdem wird in den Stellungnahmen der Anstalt immer wieder die Ansicht vertreten, daß die Wirksamkeit von UKRAIN nicht nachgewiesen sei, wobei dafür keinerlei stichhaltige Begründungen angegeben werden. Durch diese Stellungnahmen hat die Zulassung von UKRAIN Verzögerungen erfahren, die auf Grund der Nachweise und der ausgezeichneten Erfahrungen in der Anwendungspraxis kaum noch zu verantworten sind. Es muß zum wiederholten Male darauf hingewiesen werden, daß es eine beträchtliche Anzahl von Patienten gibt, bei welchen Chemo- und/oder Strahlentherapie in hohem Maße kontraindiziert ist, und die daher auf das nichttoxische und weitgehend nebenwirkungsfreie UKRAIN angewiesen sind.

Es wird somit beantragt, die Begutachtung des Zulassungsansuchens durch einen kompetenten Fachmann zu ermöglichen.

Die Stellungnahmen der Anstalt erwecken den Eindruck, daß dort die vorgelegten Unterlagen nicht einmal gelesen werden. Jedenfalls wird auf deren Inhalt nicht eingegangen, sondern es wird mit nicht stichhaltigen Begründungen stereotyp behauptet, daß die Wirksamkeit von UKRAIN nicht nachgewiesen sei!

Daher erscheint es dringend erforderlich, einen anderen Gutachter einzusetzen.

Dem Antrag, einen anderen unbefangenen - Gutachter zu befragen, ist die belangte Behörde nicht nähergetreten.

Sie hat diesen Antrag nicht einmal behandelt, sondern unerledigt gelassen.

Auch aus diesem Grund ist ihr Verfahren mit einem wesentlichen Mangel behaftet.

#### IX.

Auf den Seiten 13 ff ihres Bescheides gibt die belangte Behörde das am 27.3.1985 von der Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen erstattete letzte Gutachten wieder.

Auch zu diesem Gutachten hat die Behörde eine in allen einzelnen Punkten eine ausführliche und wissenschaftlich fundierte Stellungnahme des Beschwerdeführers vom 11. Mai 1995 erhalten, welche folgenden Inhalt hat:

Zu den vom 27. 3. 1995 datierten, negativen Beurteilungen durch die Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen in Wien 1095, Zimmermannsgasse 3, erlaube ich mir, in chronologischer Reihenfolge, einzeln zu den Punkten Stellung zu nehmen:

1a)

1) Das vorgelegte Äquivalentgewicht für die argentometrische Titration von 355 ergab sich aus den Berechnungen der aktuell verwendeten, qualitativ und quantitativ bestimmten Chelidoniumalkaloide, die, wie bekannt, nicht unbedeutenden geographischen und jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen. Es wird in weiterer Folge ausschließlich das Äquivalentgewicht von 353 für eventuelle Berechnungen verwendet werden, wie der Gutachter unter Bezugnahme auf das Äquivalentgewicht des Hauptbestandteiles Chelidonin vorschlägt.

2) Die Perjodidfällung mit anschließender jodometrischer Titration wurde von uns experimentell, also grundlagenforschend eingesetzt und, wie von Ihnen richtig angemerkt, als ungeeignet verworfen.

3) Es wird zur Erfassung der Gesamtalkaloide u.a. nicht die von der Bundesanstalt entwickelte HPLC-Methode verwendet, sondern die von uns entwickelte HPLC-Methode, welche im Journal of Chromatography, 543 (1991) 123 - 128, „Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of tertiary and quaternary alkaloids from Chelidonium majus L.“ beschrieben ist. Als Standardalkaloide werden Protopin (Sigma, P 9428), (+)

Chelidonin (Sigma, C 0525), Chelerythrinchlorid (Sigma, C 2932) und Sanguinarinchlorid (Sigma, S 5890) eingesetzt.

Auf Grund des Vergleiches zwischen den HPL-Chromatogrammen des Alkaloidstandards und des Chelidonium-Extraktes werden die prozentuelle Verteilung der Alkaloide sowie ihr quantitativer Anteil bestimmt.

Die Sollwerte, in Anlehnung ihrer in der Pflanze vorkommenden Prozentsätzen, betragen für

Protopin	17%
Chelidonin	70%
Chelerytrin	2.3%
Sanguinarin	2.4%

Eine Abweichung von plus/minus 33.3% des auf 100 Prozent gerechneten Einzelalkaloidanteiles wird als Verwendungslimit bestimmt.

1b) Wir freuen uns, daß diese Abteilung positiv erledigt werden konnte.

1c) Die GC Auswertungen für Chloroform und Dichloräthan ergaben folgende Resultate:

Apparatur: HGS-GC 8000-Mega 5360

Säule: Chromosorb 102 und 108

Verwendete Standards: enviromental, Volatil Matrix Spiking for GC, Sigma.

Für Dichloräthan: 38,524 - 7

Für Chloroform: 38,525 - 5

Herstellung der Probelösung: 0,01g Ukrain, kristallin, werden vollständig in 1.5 ml Methanol/H<sub>2</sub>O (3:1) aufgelöst. Darnach wird der Lösung 250 µl 0,1 n NaOH beigelegt und verschlossen für 2 Stunden stehen gelassen. Darauf folgt Filtration. Der filtrierte Rest wird in 10 µl Pipetten aufgesogen und 1:1 und 1:10 mit den Standards verdünnt. Die Standards werden 3:1 mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Beschickung des GC mit 5 µl der 9 Mischungen. Die für Dichloräthan und Chloroform charakterisierten Peaks sind in der unvermischten Ukrainprobe nicht nachweisbar. Keine Identität mit anderen Peaks von den Standards werden in der unvermischten Ukrain-Probe gefunden.

Gehalt an CH<sub>3</sub>Cl und C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: unterhalb der Nachweisgrenze für dieses System.

1d) Der höchste gefundene Glührückstand von 5 verschiedenen Alkaloidextrakten betrug 7,2 % bis höchstens 13,0%. Der signifikante Unterschied zum fertiggestellten Ukrain erklärt sich aus der mehrmaligen Waschung und Filtration bei der Herstellung.

1e) Es ist richtig, daß die Angaben des Grenzwertes und die Analysemethode, so es sich um zusammenhängende (was im gegenständlichen Fall ersichtlich ist) Aussagen handelt, zusammengehören. Auch wie unseren Ausführungen richtig entnommen wurde, wird mit „preparat“ eine Probe des Präparates „Chelidonium majus L. Extrakt“ gemeint, und eben dieser überprüft.

ad1) Diese Schwermetallbestimmung wird nicht mehr aus dem wäßrigen Auszug, sondern aus dem Glührückstand durchgeführt.

ad2) Die geforderte Nachweisbarkeit ergibt sich aus der Monographie Extracta sicca (ÖAB.: IX, 2, b, e).

2) Es wird reines Thio-Tepa nach den Anforderungen und Spezifikationen des USP 23/NF 18 verwendet.

### 3. Allgemeine Bemerkungen:

Im Abschlußgutachten gem. § 34 AMG des Arzneimittelbeirates beim Bundesministerium für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz, Abteilung II A7 Volksgesundheit, vom 11. 3. 1992 unter GZ 21.405/1011 - II/A/8/92 wird auf Seite drei dargelegt: „Auf Grund der heterogenen Zusammensetzung des Alkaloidextraktes und der sich daraus ergebenden Vielzahl an möglichen Reaktionsprodukten, die keiner weiteren Reinigung unterzogen werden, dürfte es sich bei Ukrain um ein komplexes Substanzgemisch handeln“. - Weiters auf Seite 5: „...daß die Zusammensetzung des Wirkstoffes bei weitem nicht geklärt ist. Dieser Umstand erscheint zwar bei derivatisierten Pflanzenextrakten nicht als unumgänglich notwendig...“, auf Seite 10: „ Da jedoch auf Grund der zuletzt vorgelegten Unterlagen einigermaßen gewährleistet scheint, daß die Herstellungsmethode von Ukrain reproduzierbar ist, könnte...“.

Und schließlich im Resumé: „ Bei Betrachtung aller gemachten Feststellungen kann gesagt werden, daß einer klinischen Prüfung in Österreich unter Umständen weiter zugestimmt werden kann, da die Verträglichkeit der Substanz offenbar sehr gut ist“. Die Struktur ist Gegenstand der Patente Nr. 134644 und Nr. 377988. Bisher wurden alle dem Stand der Wissenschaft bis heute entsprechenden Methoden angewendet, und die in den Patenten vorgelegte Struktur wurde hiedurch nicht entkräftet. Weitere Strukturbeweise der wirksamen Komponenten von Ukrain sind zur Zeit Gegenstand mehrerer Forschungsaufträge und Forschungsbemühungen, die auch noch Jahre dauern können. Seine z.T. ungewöhnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften, etwa im TC und HPLC am Start immobil zu verharren, überrascht genauso wie seine biologischen Eigenschaften der raschen Akkumulation im Organismus an malignen Entartungen, seine stimulierende und modulierende Wirkung auf nicht intakte Immunmechanismen, seine hohes zytotoxisches Potential gegenüber Krebszellen mittels Induzierung des programmierten Todes (Apoptosis) bei gleichzeitiger Atoxizität für Normalzellen. - Nach bestem

Wissen und Gewissen wurden die bisherigen Ergebnisse zu den Strukturcharakteristika der Anstalt übermittelt, wobei gleichzeitig zur Kenntnis genommen wird, daß es zu abweichenden Interpretationen der Einzelergebnisse kommen kann. Wir erklären uns diese physiko-chemischen Eigenschaften durch noch nicht bestimmte Interaktionen zwischen gleichen und verschiedenen Molekülen einer doch komplex zusammengesetzten Substanz unter verschiedenen Versuchsbedingungen wie unterschiedliche Temperatur, pH- und pK-Werte im Versuchsmilieu und eventuellen Interaktionen mit Fremdmolekülen. Der Antragsteller erlaubt sich darauf hinzuweisen, daß exakte Strukturbeweise nach dem Arzneimittelgesetz nicht unbedingt notwendig sind, und daß auf Grund der bisher bewiesenen ausgezeichneten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ukrain, seiner Atoxizität und seiner positiven Wirkung auf das onkologische Geschehen (bis hin zur kompletten Langzeitremission), bewiesen an hunderten Patienten außerhalb und innerhalb klinischer Beobachtungen, kein weiterer Grund besteht, die Registrierung von Ukrain noch länger zu verzögern. Der Antragsteller erlaubt sich weiterhin darauf hinzuweisen, daß die malignotoxische (direkte und indirekt vermittelte Toxizität ausschließlich gegenüber malignen, entarteten Zellen) Wirkung von Ukrain nicht nur in der Klinik, sondern auch durch sehr viele in vitro und in vivo Versuchen an den verschiedensten Universitätsinstituten der Welt abgesichert ist, und daß dies in der international anerkannten Fachliteratur publiziert wurde.

3.1) Die Gelpermeationschromatographie wurde als erste zufriedenstellende Trennungsmethode der Ukrain-Komponenten erkannt. Die Arbeiten, insbesondere das Durchchecken mehrerer Chargen nahm mehrere Wochen in Anspruch. Die äußeren Bedingungen waren wechselhaft (Raumtemperatur) und auf Grund der simplen, einzig uns zur Verfügung stehenden, nicht automatisierten Versuchsanordnung konnte die Durchflußgeschwindigkeit der Pufferlösung nur bedingt konstant gehalten werden. Da es sich also um ein nicht „kalibriertes“ System handelte, mit dem wir zu arbeiten gezwungen waren, entschieden wir uns, nicht die wissenschaftlichen Parameter eines kinetischen Versuchssystems zur Beschreibung zu verwenden, sondern begnügten uns mit den einfacheren Parametern, welche aber exakt dasselbe beschreiben. Trotzdem ergab sich eine hohe Reproduzierbarkeitsrate unter den gegebenen Bedingungen.

3.2) Die geschnittenen Fraktionen und die anschließenden elementaranalytischen und spektroskopischen Untersuchungen waren erste Pilotstudien und zeigten die Immobilität von Ukrainkomponenten am TC. Verschiedene, mit der Theorie nicht übereinstimmende Werte der Elementaranalyse ergeben sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aus der komplexen Zusammensetzung dieser immobilen Komponenten und möglichen chemischen Interaktionen mit der Siliciabasis.

Die in der beschriebenen Form durchgeführten TC Experimente haben einige wissenschaftliche Fragen zu lösen geholfen, sie sind aber keineswegs als Standardmethoden zur Ukrainbestimmung zu verwenden und auch nicht als solche beschrieben. Die Gefrierpunktsbestimmung wurde mit Wasser durchgeführt. Es darf angenommen werden, daß die gewählte PDMS Technik nicht optimal ist und das (die) Ukrainmolekül(e) während der Molekulargewichtsbestimmung verändert werden könnte(n). Da es sich um einen neuen Stoff mit neuen Eigenschaften handelt, die zur Zeit bei keinem anderen beschrieben wurden, ist es auch denkbar, daß er seine nur auf Krebszellen entfaltende toxische Wirkung auf Grund ebendieser physikochemischen Eigenschaften besitzt. Möglicherweise ist dieser Substanzkomplex mit den derzeit existierenden Analysetechniken noch nicht exakt definierbar.

Diese Spezifität im biologischen Bereich ist weitaus wichtiger als die exakte Molekularbestimmung. Sie verpflichtet uns zweifellos, den Betroffenen nicht weiter den Zugang zu einem lebensrettenden Medikament zu verwehren.

3.3) Hier wird auf die in 3) angeführten „Allgemeinen Bemerkungen“ verwiesen. Es wird z.Z. zum Beispiel an der CZE-Analyse (Hochspannungskapillarelektrophorese), einem verhältnismäßig neuen Trennungsverfahren, mit Computerunterstützung gearbeitet. Die Ergebnisse der Ukrainaufreinigung mittels diesem Verfahren sind noch nicht zufriedenstellend, es scheint aber, daß bei Variationen der Aufbereitungsmethoden und eines modifizierten Detektionssystems reproduzierbarere und interpretierbarere Resultate erzielt werden können. Der Antragsteller erlaubt sich nochmals darauf hinzuweisen, daß exakte Strukturbeweise nach dem Arzneimittelgesetz nicht unbedingt notwendig sind, und daß auf Grund der bisher bewiesenen ausgezeichneten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ukrain, seiner Atoxizität und seiner positiven Wirkung auf das onkologische Geschehen (bis hin zu kompletten Langzeitremission), dargestellt in den in vitro, in vivo und klinischen Untersuchungen, welche in verschiedenen renommierten internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, keine Veranlassung besteht, den Vorteil, welcher Ukrain für Betroffene bedeuten könnte, noch weiterhin zu verhindern.

3.4) Die Agar-Agar Diffusionsmethode war ein anfänglicher experimenteller Schritt, um weitere Vorbereitungen in Richtung der damit erzielten Ergebnisse zu vollziehen. Es darf darauf hingewiesen werden, daß Arbeiten aus dem „Endbericht“ die ersten wichtigen Grundlagenforschungen betreffen und teilweise nicht mit etablierten Bestimmungsmethoden verwechselt werden sollten. Es war das Anliegen des Antragstellers, einen Gesamtüberblick über die Forschungstätigkeit mit Ukrain vorzulegen

3a) Der Sollwert für eine Ukrain-Ampulle ist 5 mg. „Istwerte“ sind 5.3 plus/minus 0.2 mg der nicht verdampfbaren Substanz (siehe 25, Seite 23).

3b) Nach der potentiometrischen Stickstoffbestimmung:

$$\text{mg} = \frac{0.01 \cdot 1,471 \cdot V(\text{HClO}_4)}{a \cdot 3}$$

(a = Anzahl der Ukrainampullen, 3 = Anzahl der mit  $\text{HClO}_4$  reagierenden Stickstoffatome, V = Verbrauch von  $\text{HClO}_4$  in ml) wird der Sollwert mit dem  $\text{HClO}_4$  Verbrauch von 1,04 ml festgelegt. Er entspricht 5,3 mg Ukrain

An ein aus wäßriger Lösung gewonnenenes Ukrain-Molekül sind 6 Chlorionen gebunden.

3c) Die Elementaranalyse von Schwefel und Phosphor wurde in der Grundlagenforschung über Ukrain angewandt. Als Spezifikation für Ukrain ist diese Untersuchung nicht vorgesehen, da Gelpermeationschromatographie und modifizierte Dünnschichtchromatographie optimalere Bestimmungsmethoden darstellen.

3d) Ähnlich der modifizierten Dünnschichtchromatographie darf der nicht umgesetzte Alkaloidanteil 20 Prozent nicht überschreiten. Andere Methoden zur Bestimmung von ThioTepaspuren als HPLC, DC und der Reaktion mit Thiosulfat sind uns nicht bekannt. Wir bitten um Bekanntgabe. Haltbarkeitsuntersuchungen von Ukrain wurden in Beilage 25, Seite 21 bis 23 dargestellt. Falls diese Haltbarkeitsbestimmungen nicht ausreichend sein sollten, erklärt sich der Antragsteller bereit, die Laufdauer zu Beginn auf ein Jahr zu reduzieren und danach weitere Ergebnisse, wie es üblich ist, nach erfolgter Zulassung, vom hergestellten Preparat 1000 Ampullen stichprobenartig aus dieser Charge zu entnehmen und unter den gegebenen Lagerbedingungen aufzuheben. 100 Ampullen werden verschiedenen Untersuchungen unterworfen, wie etablierten biologischen, in vitro und physiko-chemischen, deren Ergebnisse als Standard festgelegt und archiviert werden. Der Rest wird unter Lagerbedingungen aufgehoben und darnach die gleichen verschiedenen Untersuchungen vorgenommen, den zuständigen Behörden bekanntgemacht und, falls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, das Ansuchen zur Haltbarkeit auf zwei Jahre durchgeführt. Im dritten, vierten und fünften Jahr wird das gleiche Schema zum Ausdruck gebracht. Bei positiven Haltbarkeitskriterien wird das Ansuchen letztendlich auf 5 Jahre Haltbarkeit definiert werden.

Die Ergebnisse einer neuen Chargenuntersuchung mittels Hochspannungselektrophorese sind beigelegt.

PROBE:	JAHR:
UKR 91	1994
UKR 97	1986
UKR 95	1984



UKR 93

1982

Sie ergeben den Hinweis, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen aufgetreten sind.

4).

Brechungsindex und optische Drehung sind in Pos. 25 auf Seite 8 und 9 beschrieben. Wir erlauben uns zu wiederholen: Der Refraktions-Index (Brechungsindex) ND<sub>20</sub> 1.3348, wurde in aqua bidestillata, in Natriumlicht bei 589,3 nm, 1 dm Dicke und 1 g Substanz /lt gemessen.

Die spezifische Rotation. -a<sub>20D</sub> ist -1.5 und wurde gemessen in aqua bidestillata, bei Natriumlicht.

#### Bestandteilsanalyse im Fertigprodukt:

Auf Grund der bisherigen verschiedenen Bestimmungsmethoden der verschiedenen Inhaltsstoffe im Endprodukt Ukrain ist zu postulieren:

1. Es gibt keine freien Azirididringe und kein freies ThioTepa im Endprodukt, was durch alle durchgeführten spezifischen Methoden bestätigt wurde. (TC, HPLC und Titrationsmethode).

2. Ukrain enthält:

a) nicht umgesetzte Alkaloide aus *Chelidonium majus* L. bis maximal 20%.

b) umgesetzte Alkaloide (Alkaloidderivate) nicht weniger als 80%.

Nur diese 2 Inhaltsstoffklassen befinden sich in Ukrain, wie durch die bisher als am besten eingestufte Methode nachgewiesen werden konnte.

#### Bestimmung der Hauptkomponenten des Wirkstoffes und der möglichen Verunreinigungen sowie Festsetzung diesbezüglicher Sollwerte.

Neu ausgearbeiteter Dünnschichtchromatographienachweis für Ukrain:

Material:

Kieselgelplatten HF<sub>254</sub>, Nr.: 7734, Größe 10 x 20,

0.1 mol Zitronensäure

0.2 mol Dinatriumhydrogenphosphat, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

0.2 mol Natriumcarbonat, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Methanol, reinst zur Analyse

Chloroform, reinst zur Analyse

aqua bidestillata

Ampullen Ukrain

#### Vorbereitung des Präparates Ukrain zur qualitativen Analyse:

Der Inhalt von 5 Ampullen Ukrain wird in den Schüttelkolben gegeben. Gleichzeitig wird eine Pufferlösung für pH 5,7 - 5,9 nachfolgender Methode vorbereitet: Es werden 12 ml Dinatriumhydrogenphosphatlösung in einem Mayerkolben gebracht. Unter Schütteln werden 8 ml Zitronensäure zugegeben. Diese Pufferlösung wird in den Schüttelkolben zum Ukrain gegeben, bis ein pH von 5,7 bis 5,9 erreicht wird. Bei diesem pH Bereich werden aus der wässrigen Phase von Ukrain nach weiterbeschriebener Methode nur Alkaloide extrahiert: Man gibt in den Schüttelkolben mit Ukrain bei pH 5,7 - 5,9 mittels Pipette 3 ml Chloroform und schüttelt. Die Chloroformphase darf sich in Ruhe abtrennen und wird dann abgesaugt. Diese Prozedur wird dreimal mit der gleichen Menge neuem Chloroform wiederholt. Die Chloroformfraktionen werden zusammengesammelt und evaporiert, bis ca. 0,5 ml Rest übrigbleibt. Dieser Rest wird der Analyse für nicht umgesetzte Alkaloide unterworfen.

Zur im Schüttelkolben zurückgebliebenen wässrigen Lösung wird Natriumcarbonatlösung mittels Pipette zugegeben, bis ein pH-Wert über 8 erreicht wird. Bei diesem pH Bereich werden aus der wässrigen Phase nur Alkaloidderivate extrahiert. Zu dieser auf über pH 8 gebrachten, übriggebliebenen wässrigen Lösung wird 5 ml Chloroform gegeben und es wird geschüttelt. Die Chloroformphase darf sich in Ruhe abtrennen und wird dann abgesaugt. Diese Prozedur wird dreimal mit der gleichen Menge neuem Chloroform wiederholt. Die Chloroformfraktionen werden zusammengesammelt und evaporiert, bis 5 ml Rest übrigbleibt. Dieser Rest wird der Analyse für Alkaloidderivate unterworfen.

Analytische Dünnschichtchromatographie zur Bestimmung der Hauptkomponenten und möglicher Verunreinigungen wird nach der folgenden Methode durchgeführt:

Am markiertem Start der Kieselgeldünnschichtchromatographieplatten, 1,5 cm oberhalb der unteren Kante werden 10 µl und 25 µl der jeweiligen Versuchslösung aufgetragen. Auf dieser Platte werden 10 µl der standardisierten Alkaloidlösung aufgetragen. Nach folgendem Schema: jeweils mit 1 cm Abstand zwischen den Proben: 2. Fraktion, extrahiert bei pH über 8, aufgetragen mit Pipette 10 µl und 25 µl, Standardalkaloide einzeln aufgetragen: Chelidonin, Protopin, Sanguinerin und Chelerythrin in einer Konzentration von 0,01 mg pro ml (dieser Standard entspricht in etwa 0,05% von Ukrain pro Ampulle) mit Pipette 10 µl aufgetragen und dann die erste Fraktion, extrahiert bei pH 5,7 - 5,9; aufgetragen mit Pipette 10 µl und 25 µl. ∴∴

Der Eluent mit pH 6 besteht aus einem Teil Methanol und einem Teil - Pufferlösung (1:1).

Die Pufferlösung wird hergestellt durch Mischung von Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat nach der Methode: Es werden 12,4 ml Dinatriumhydrogenphosphatlösung in einem Mayerkolben gebracht. Unter Schütteln werden 7,6 ml Zitronensäure zugegeben.

Die Platten werden 1 cm tief in den Eluenten der Entwicklungskammer getaucht. Entwicklung bis 3 cm vor dem Plattenende.

Rf-Sollwerte für die Produkte nach Ende der Chromatographieentwicklung:

Ukrain: Rf= 0.4

Chelidonin: Rf= 0.7

Sanguinerin Rf= 0.6

Chelerythrin: Rf= 0.3

Protopin: Rf= 0.2

Wenn die Verhältnisse Methanol : Pufferlösung im Eluent in Richtung Erhöhung des Methanols geändert werden, dann steigen die Rf Werte für alle freie Alkaloide, aber für die umgesetzten Alkaloide sinkt der Rf Wert.

**Quantitative Bestimmung der nicht umgesetzten Alkaloide und der umgesetzten Alkaloide.**

Zur quantitativen Bestimmung der nicht umgesetzten Alkaloide und umgesetzten Alkaloide wird folgende Methode angewandt:

Material:

0.1 mol Zitronensäure

0.2 mol Dinatriumhydrogenphosphat  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

0.2 mol Natriumcarbonat,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

Methanol, reinst zur Analyse

Chloroform, reinst zur Analyse

aqua bidestillata

Ampullen Ukrain

Vorbereitung des Präparates Ukrain zur Analyse:

Inhalt von 20 Ampullen Ukrain wird in den Schüttelkolben gegeben. Eine Pufferlösung wird vorbereitet: es werden 48 ml Dinatriumhydrogenphosphatlösung in einen Mayerkolben gebracht. Unter Schütteln werden 32 ml Zitronensäure zugegeben.

Diese Pufferlösung wird in den Schüttelkolben zum Ukrain gegeben, bis ein pH von 5,7 bis 5,9 erreicht wird. Bei diesem pH- Bereich werden aus der wässrigen Phase von Ukrain nach weiterbeschriebener Methode nur Alkaloide extrahiert. Man gibt in den Schüttelkolben mit Ukrain unter dem pH 5,7 - 5,9 mittels Pipette 12 ml Chloroform und schüttelt. Die Chloroformphase darf sich in Ruhe abtrennen und wird dann abgesaugt. Diese Prozedur wird dreimal mit der gleichen Menge neuem Chloroform wiederholt. Die Chloroformfraktionen werden zusammengesammelt und evaporiert bis 0.5 ml Rest übrigbleibt und von dort auf ein schon vorher gereinigtes und abgewogenes Uhrglas gebracht. Das Rotovaporglas wird 3 mal mit der selben Pipette mit 0,1 ml reinem Chloroform gewaschen und diese erhaltene Quantität auch auf das Uhrglas gegeben. Dieses wird in einen auf 42 Grad C erwärmten Vakuumexsiccator gegeben und langsam bis auf 0.3 bar Luft abgesogen. Nach zwei Stunden wird die Uhrglasprobe nach langsamer Wiederbelüftung entnommen und ihr Gewicht auf einer Metlerwaage bestimmt.

Der Unterschied zwischen dieser und der vorherigen Wägung ergibt nach der Formel:

Gewicht der Alkaloide = Gewicht des Uhrglases nach der Abdampfung -  
Gewicht des Uhrglases vor der Extraktauftragung

Sollwert: 11 (plus/minus 9) mg

Zur im Schüttelkolben zurückgebliebenen wässrigen Lösung wird Natriumcarbonatlösung mittels Pipette zugegeben, bis ein pH Wert über 8 erreicht wird. Bei diesem pH Bereich werden aus der wässrigen Phase nur Alkaloidderivate extrahiert. Zu dieser auf über pH 8 gebrachten, übriggebliebenen wässrigen Lösung wird 20 ml Chloroform gegeben und es wird geschüttelt. Die Chloroformphase darf sich in Ruhe abtrennen und wird dann abgesaugt. Diese Prozedur wird dreimal mit der gleichen Menge neuem Chloroform wiederholt.

Die Chloroformfraktionen werden zusammengesammelt, im Rotavapor bis auf ca. 0.5 ml eingedickt und von dort auf ein schon vorher gereinigtes und abgewogenes Uhrglas gebracht. Das Rotovaporglas wird 3 mal mit der selben Pipette mit 0,1 ml reinem Chloroform gewaschen und diese erhaltene Quantität auch auf das Uhrglas gegeben. Dieses wird in einen auf 42 Grad C erwärmten Vakuumexsiccator gegeben und es wird langsam bis auf 0.3 bar Luft abgesogen. Nach zwei Stunden wird die Uhrglasprobe nach langsamer Wiederbelüftung entnommen und ihr Gewicht auf einer Metlerwaage bestimmt. Der Unterschied zwischen dieser und der vorherigen Wägung ergibt nach der Formel:

Gewicht der Alkaloidderivate (der umgesetzten Alkaloide) = Gewicht des Uhrglases nach der Abdampfung - Gewicht des Uhrglases vor der Extraktauftragung

Sollwert: 89 (plus/minus 9) mg

Abschließend zur Erinnerung und Unterstützung meines Antrages auf Zulassung:

Bereits im Jahr 1986 hatte ich erstmals einen derartigen Antrag gestellt, also zu einer Zeit, in der noch keine EU-Bestimmungen in Kraft waren. Obwohl damals nicht nur großen Pharma-Konzernen, sondern auch kleineren Betrieben die Registrierung neuer Medikamente anstandslos bewilligt wurde, wurden meine wiederholten Ansuchen stets mit nicht stichhaltigen Begründungen abgelehnt.

Inzwischen wurden die Bedingungen für eine solche Registrierung erheblich geändert und somit meine Arbeit erschwert. Es ist unverständlich, daß bei meinem Kampf um Registrierung des durch viele Therapieergebnisse als lebensrettend nachgewiesenen Medikamentes kein Ende abzusehen ist.

Anlagen:

Artikel über Schöllkraut (DAB 10 - 2)

Artikel über ThioTepa

Analysenberichte über:

UKR91, UKR93, UKR95.BFF und UKR97

v0)

Wiederum fehlt jede ernsthafte Auseinandersetzung mit den Argumenten des Beschwerdeführers und den von ihm vorgebrachten Tatsachen auf einer vergleichbaren fachlichen Ebene.

Eine solche Auseinandersetzung hätte aber nicht unterbleiben dürfen. Ihr Fehlen begründet einen wesentlichen Verfahrensmangel.

X.

Eine ernstliche und nachvollziehbare Begründung ihrer Entscheidung liefert die belangte Behörde nicht.

Die "Erwägungen" des Bundesministers auf den Seiten 22ff des angefochtenen Bescheides geben zunächst die Rechtslage wieder und führen dann auf eine Reihe von Gemeinplätzen hin, bis schließlich auf den Seiten 25, 26 und 27 des angefochtenen Bescheides einzelne Bemängelungen der Gutachten der beiden Anstalten schlicht

wiederholt und neuerlich in den Raum gestellt werden, ohne daß die dazu abgegebene eingehende fachliche Stellungnahme des Beschwerdeführers berücksichtigt wird.

1. Warum Kongreßbeiträge, die vom Beschwerdeführer selbst stammen, nicht als Studien gewertet werden konnten, die den Anforderungen der Arzneyspezialitätenordnung (nicht: Verordnung) entsprechen, wird mit keinem Wort begründet.
2. Auch die These, daß es sich nicht um verwertbare Nachweise handle, ist eine Behauptung, die ohne jede Begründung geblieben ist.
3. Die Behauptung, daß der Antragsteller zur Erfassung der Gesamtalkaloide eine Methode anbot, die vom Vorschlag der Bundesanstalt abwich, jedoch durch keine Unterlagen belegt ist, ist aktenwidrig, wie die vorstehend wiedergegebene Stellungnahme zeigt.
4. Die Behauptung, daß die Wertangabe hinsichtlich der Bestimmung des Glührückstandes eine zu große Breite habe und daher "nicht akzeptiert werden kann" entbehrt einer wissenschaftlichen Begründung.
5. Daß der Beschwerdeführer die Anregung der Bundesanstalt hinsichtlich der Schwermetallbestimmung übernahm, wird anerkannt.
6. Wenn der Beschwerdeführer zum Punkt "Spezifikationen für Thio-Tepa" angab, daß nun die Qualität gemäß dem amerikanischen Arzneibuch (USB 23/NF) verwendet werde, so ist das richtig und hinreichend. Eine Begründung, worin da ein Mangel gelegen sein soll, fehlt.
7. Die Behauptung, daß zur Struktur für den UKRAIN-Wirkstoff "zwar eine Erklärung" vorgelegt worden sei, die jedoch "keine Interpretation" enthält, ist schlicht unverständlich. Die belangte Behörde zeigt nicht in nachvollziehbarer Weise auf,

worin der Unterschied zwischen einer Interpretation und einer Erklärung gelegen sein soll.

8. Die Behauptung, die Angaben zur Fraktionierung mittels Gelpermationschromatographie böten keine Erklärung für die von der Bundesanstalt gestellten Fragen; es gebe dazu keine entsprechenden Unterlagen, ist ebenfalls nicht verständlich. Die belangte Behörde führt nicht an, welche Angaben sie unzulänglich findet. Es muß daher genügen, ihr zu erwidern, daß die gemachten Angaben durchaus hinreichend sind.
9. Die Mitteilung, der Antragsteller lege keinen Wert mehr auf die von der Bundesanstalt kritisierte Diffusionsmethode zur Molekülgrößenbestimmung, entbehrt eines erkennbaren Begründungselementes.
10. Völlig unrichtig ist die Behauptung der belangten Behörde, daß der Strukturbeweis für den UKRAIN-Wirkstoff fehle und der Beschwerdeführer dazu "keine entsprechenden Unterlagen geliefert" habe. Die Struktur des Wirkstoffes wurde in einer Reihe von Unterlagen, die auf wissenschaftlichen Untersuchungen basieren, eingehend und erschöpfend dargelegt, so insbesondere in der Stellungnahme des Beschwerdeführers vom 11.5.1995, die in der vorliegenden Beschwerde wiedergegeben ist (siehe insbesondere den Text ab Punkt 3) auf den Seiten 11 ff dieser Beschwerde). Außerdem ergibt sich die Struktur des Medikamentes mit voller Eindeutigkeit und fundierter wissenschaftlicher Beschreibung und Begründung aus der Patenturkunde Nr. 377.988, die in den Verwaltungsakten erliegt. Der Vorwurf einer "stereotypen Beantwortung" trifft nicht die vom Beschwerdeführer vorgelegten vielfältigen wissenschaftlichen Unterlagen, sondern die Begründung des angefochtenen Bescheides, die statt einer Auseinandersetzung mit der wissenschaftlichen Dokumentation des Beschwerdeführers auf ganzen zwei Textseiten immer nur stereotyp dieselben Vorwürfe wiederholt.
11. Die Behauptung, der Beschwerdeführer sei auf die Forderung der Bundesanstalt nach der Vorlage einer detaillierten und validierten Analysenvorschrift samt Festsetzung von Grenz-

werten "nur mangelhaft eingegangen" und habe keine wissenschaftlichen Unterlagen angeschossen, ist teils nicht nachprüfbar - worin sollen die Mängel liegen? -, teils durch die wissenschaftlichen Unterlagen, die die Verwaltungsakten füllen, offenkundig widerlegt, so insbesondere durch die Stellungnahme des Beschwerdeführers vom 11.5.1995 (ab "Bestandteilsanalyse im Fertigprodukt" - Seite 17 ff dieser Beschwerde).

12. Haltbarkeitsuntersuchungen für den Wirkstoff fehlen keineswegs; sie finden sich insbesondere in der Stellungnahme des Beschwerdeführers vom 11.5.1995 (Abschnitt 3d) auf Seite 16 dieser Beschwerde).
13. Die Behauptung der belangten Behörde, es sei der wesentlichste Mangel "aus der Sicht der Bundesanstalt für chemische und pharmazeutische Untersuchungen" der "nach wie vor fehlende Qualitätsbeweis inklusive Strukturbeweis" des Wirkstoffes UKRAIN erweist sich als inhaltslose Leerformel. Die vermissten Beweise wurden durch die im Verwaltungsverfahren vorgelegten Urkunden in vielfacher und manigfaltiger Weise erbracht.
14. Soweit schließlich die belangte Behörde die für die Qualität des Fertigproduktes fehlende Spezifikation (Laufzeitbestimmung, Prüfvorschriften, etc.) vermisst, ist sie auf die an die belangte Behörde gerichtete und im Verwaltungsakt erliegende Eingabe des Beschwerdeführers an das Bundeskanzleramt Sektion VI vom 11.12.1992 ("Betrifft: Registrierungsunterlagen" und die dazugehörige Darstellung

**UKRAIN,**

**pharmaceutical speciality - human, -for injection**

zu verweisen.



15. Zusammenfassend ist zu sagen, daß

- der angefochtene Bescheid im wesentlichen eine weitwändige Darstellung des Verwaltungsgeschehens, eine Wiedergabe der Gesetzeslage, eine unkritische Darstellung der von den beiden Anstalten eingeholten Gutachten und eine Reihe herabsetzender Leerformeln aufweist,
- nicht jedoch der wissenschaftlichen Argumentation des Beschwerdeführers in den zahlreichen vorgelegten Dokumenten und Unterlagen auf gleich qualifizierter Ebene in nachvollziehbarer Weise entgegentritt,
- so aber den zur nachprüfenden Rechtskontrolle berufenen, nicht heilkundigen, aber rechtskundigen und den Gesetzen logischen Denkens verpflichteten Verwaltungsgerichtshof hindert, eine Schlüssigkeitsprüfung der Argumentation der belangten Behörde im Lichte der substantiierten Ausführungen des Beschwerdeführers vorzunehmen, und
- insbesondere den angesichts des komplizierten Sachverhaltes, der Unklarheit und Widersprüchlichkeit der bisher eingeholten Gutachten und des ausdrücklichen Antrages des Beschwerdeführeres gebotenen Beweis durch die Einholung eines weiteren - wirklich unabhängigen - Sachverständigen-gutachtens nicht aufgenommen und
- den in diese Richtung gestellten Beweisantrag nicht erledigt, sondern übergangen hat.

Damit hat die belangte Behörde die Sache unrichtig beurteilt und ihren Bescheid mit Rechtswidrigkeit infolge Verletzung von Verfahrensvorschriften belastet, bei deren Einhaltung sie zu einem anderen Ergebnis - nämlich zur Zulassung der Arzneimittelspezialität UKRAIN - hätte gelangen müssen.

16. Es wird beantragt,

- a) eine mündliche Verhandlung durchzuführen,
- b) den angefochtenen Bescheid wegen Rechtswidrigkeit des Inhalts und Rechtswidrigkeit infolge Verletzung von Verfahrensvorschriften aufzuheben und
- c) der belangten Behörde Aufwandsersatz in der gesetzlichen Höhe aufzuerlegen.

Wien, den 13. Juli 1995  
G/e/b239a

Dipl.Ing.Dr.J.Wassyl Nowitzky

10