

Bewertende Zusammenfassung

der

nichtklinischen Daten

zum Antrag auf Zulassung

von

Ukrain

Injektionslösung

Wirkstoff:

Chelidonium majus L.-Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat

10. Oktober 1996

Antragsteller:

Nowicky Pharma
Margaretenstraße 7
1040 Wien

INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung	1
2. Pharmakodynamik	2
2.1 Pharmakodynamische Wirkungen in Zusammenhang mit den vorgeschlagenen Indikationen	2
2.2 Allgemeine Pharmakodynamik (Sicherheitspharmakologie)	6
2.3 Wechselwirkungen	7
3. Pharmakokinetik	7
4. Toxizität bei einmaliger Verabreichung	8
5. Toxizität bei wiederholter Verabreichung	11
6. Reproduktionstoxizität	16
7. Genotoxizität	17
8. Tumorigene Wirkung	17
9. Lokale Verträglichkeit	18
10. Zusammenfassende Bewertung	18
Zitierte Literatur	20

Angaben zur Person des Gutachters

Verzeichnis der nichtklinischen Dokumentation

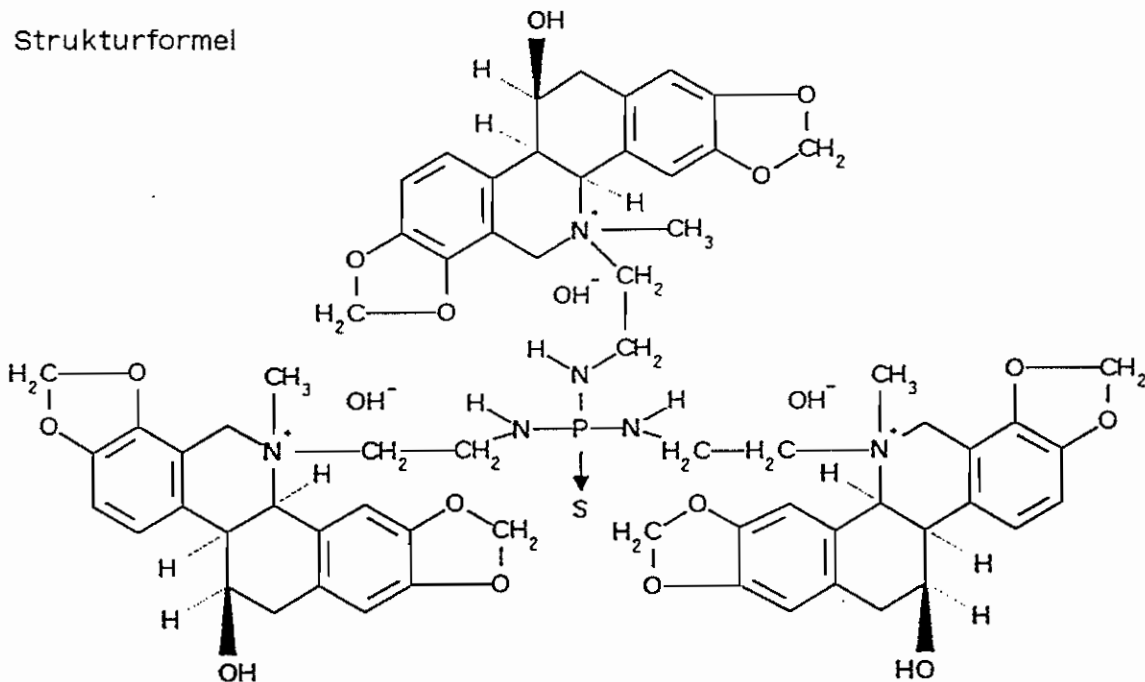
ANHANG (Nichtklinische Formblätter)

1. EINLEITUNG

Ukrain-Injektionslösung enthält als Wirkstoff ein Chelidonium majus L.- Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat in wässriger Lösung. Weitere Hilfsstoffe sind nicht enthalten. Die Konzentration in der Injektionslösung beträgt 1 mg/ml, der pH-Wert 3,5-5,5.

Ukrain ist eine semisynthetische Verbindung, die durch Umsetzung von gereinigten Chelidonium majus-Alkaloiden mit dem Thiophosphorsäurederivat Triethylen-thiophosphorsäuretriamid (Thio-TEPA) gewonnen wird, wobei 3 mol Chelidonium-Alkaloide an 1 mol Thio-TEPA binden.

Strukturformel



Summenformel: $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS \cdot 6 HCl$
Molekulargewicht (als Hydrochlorid): 1522,15
Molekulargewicht (als Base): 1302,69

Nach Angaben des Herstellers enthält Ukrain mindestens 90 % Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat und maximal 10 % freie Chelidonium majus-Alkaloide. Thio-TEPA oder freie Aziridin-Ringe sind nicht nachweisbar.

Ukrain wirkt in niedriger Dosierung immunmodulierend, in höheren Dosen spezifisch zytotoxisch auf entartete Zellen.

Vorgeschlagene Indikationen sind die alleinige oder unterstützende Behandlung von malignen Tumoren verschiedener Lokalisation.

Die zur Synthese von Ukrain eingesetzten Reaktionspartner, Thio-TEPA und Chelidonium-majus-Alkaloide, sind in der medizinisch-pharmakologischen Literatur bekannt. Thio-TEPA ist in zahlreichen Arzneibüchern angeführt (z.B. Großbritannien, Japan, Frankreich, USA) und als Zytostatikum in Österreich zugelassen. Chelidonium herba (Schöllkraut) ist im DAB 10, 2.Nachtrag 1993, enthalten.

Ukrain ist in Belarus (Weißrußland) als Arzneimittel registriert.

2. PHARMAKODYNAMIK

2.1 PHARMAKODYNAMISCHE WIRKUNGEN IN ZUSAMMENHANG MIT DEN VORGESCHLAGENEN INDIKATIONEN

Für Ukrain wird im niedrigeren Dosisbereich eine immunmodulierende Wirkung postuliert, die bei höheren Dosen in eine selektive zytotoxische Wirkung auf maligne Zellen übergeht.

Am National Cancer Institute in Bethesda wurde in einem umfangreichen in-vitro-Screeningprogramm die tumorhemmende Wirkung von Ukrain auf insgesamt 60 Zell-Linien von 8 verschiedenen menschlichen Tumoren untersucht.

177-186
192-202
203-219

Dabei konnte gezeigt werden, daß Ukrain (Code-Bezeichnung: NSC 631570) in praktisch allen Tumorzellkulturen eine ausgeprägte wachstumshemmende Wirkung aufwies, die bei höheren Konzentrationen in eine zytolytische Wirkung, das heißt in eine Abnahme der Zellmasse mündete. Im Beilageblatt 1 zu Formblatt DYNA/1 sind die Dosis-Wirkungsbeziehungen der Versuchsergebnisse graphisch dargestellt.

Formblatt
DYNA/1

Unter identischen Bedingungen wurde auch 5-Fluorouracil (Code-Bezeichnung: NSC 19893) untersucht. (Beilageblatt 2 zu Formblatt DYNA/1). Die Dosis-Wirkungskurven verlaufen hier wesentlich flacher als bei Ukrain und erreichen nur in Einzelfällen und bei extrem hoher Dosierung eine völlige Wachstumshemmung.

Auf den Beilageblättern 3 und 4 zu Formblatt DYNA/1 sind die molaren Konzentrationen für 50 % Wachstumshemmung ($\text{Log}_{10}\text{GI}_{50}$) von Ukrain, 5-Fluorouracil und Thio-TEPA tabellarisch gegenübergestellt.

Insgesamt zeigte hier Ukrain, bezogen auf die molaren Konzentrationen, die größte Hemmwirkung. Als Mittelwert aus allen Tests wurde eine 50 %-ige Wachstumshemmung mit 2,8 μmol Ukrain ($\text{Log}_{10}\text{GI}_{50}$: -5,55), 23 μmol 5-Fluorouracil ($\text{Log}_{10}\text{GI}_{50}$: -4,63) bzw. 64 μmol Thio-TEPA ($\text{Log}_{10}\text{GI}_{50}$: -4,19) erreicht.

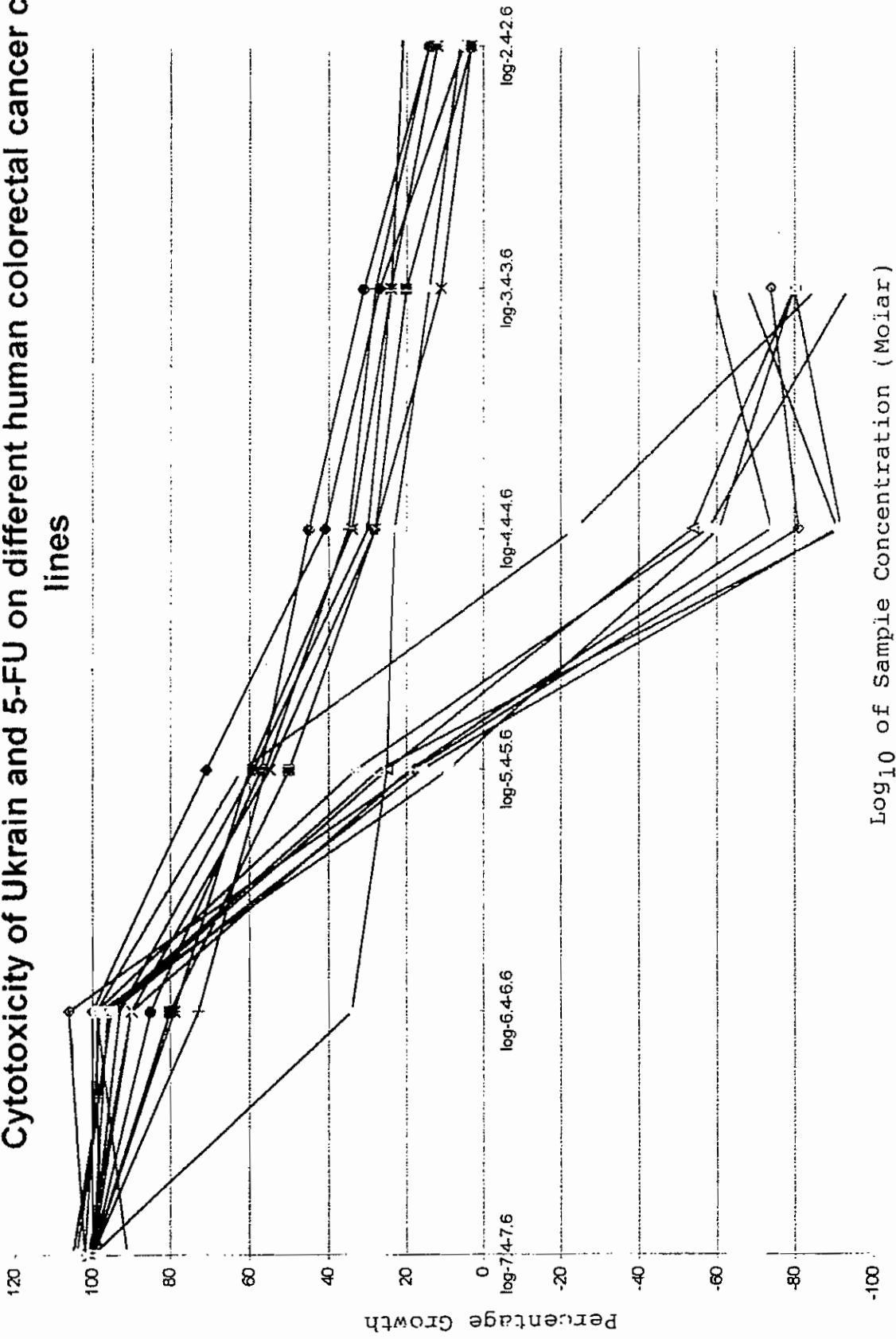
Auf Gewichtskonzentrationen umgerechnet entspricht dies 3,7 $\mu\text{g/ml}$ Ukrain, 3,05 $\mu\text{g/ml}$ 5-Fluorouracil bzw. 12,2 $\mu\text{g/ml}$ Thio-TEPA.

Tabelle1 Diagramm 2

UKRAIN: NSC 631570

5-FU, NSC i9893

Cytotoxicity of Ukrain and 5-FU on different human colorectal cancer cell lines



●	COLO206 5-FU
■	DLD-1 5-FU
—	HCC-2998 5-FU
×	HCT-116 5-FU
✱	HT29 5-FU
●	KM12 5-FU
+	KM20L2 5-FU
—	SW620 5-FU
○	COLO206 Ukrain
△	DLD-1 Ukrain
—	HCC-2998 Ukrain
—	HCT-117 Ukrain
—	HT30 Ukrain
—	KM13 Ukrain
—	KM20L3 Ukrain
—	SW621 Ukrain

Log₁₀ of Sample Concentration (Molar)

In einer ähnlichen Untersuchung der European Organization for Research and Treatment of Cancer an der Universitätsklinik in Amsterdam wurden menschliche Tumorgewebe Nacktmäusen implantiert und anschließend die Zellen in einem Colony-forming-assay mit verschiedenen Ukrain-Konzentrationen während 1 Woche inkubiert. Bestimmt wurde die Abnahme der Koloniezahl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Untersucht wurden folgende Tumorarten: Kolonkarzinom, Magenkarzinom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Melanom, Ovarialkarzinom. Die geprüften Ukrainkonzentrationen lagen zwischen 0,001 µg/ml bis 100 µg/ml.

224-225
226-230
Formblatt
DYNA/2

Ukrain zeigte eine eindeutige dosisabhängige zytotoxische Wirkung: bei Kolonkarzinom und Ovarialkarzinom ab 10 µg/ml, bei den anderen Tumorarten ab 100 µg/ml. Keine eindeutige Reaktion zeigte lediglich die Mammakarzinom-Kultur.

HOHENWARTER et al. (1992) untersuchten die selektive Hemmung von Ukrain auf das Wachstum von Tumorzellen. Verglichen wurden normale Endothelzellen (aus Nabelvenen gewonnen) und Osteosarkomzellen. Es zeigte sich eine dosisabhängige Hemmung des Zellwachstums, wobei die Tumorzellen deutlich sensibler reagierten. Bei einer Ukrain-Konzentration von 5 µg/ml waren die Endothelzellen nur zu 10 % gehemmt, die Osteosarkomzellen hingegen zu 50 %, bei 20 µg/ml betragen die Hemmungen 50 % bzw. 90 %.

262-265
Formblatt
DYNA/7

NOWICKY et al. (1996) konnten über die Inkorporation von ³H-markiertem Thymidin, Uridin und Leucin an normalen und malignen Zellen ab einer Ukrain-Konzentration von 1 µg/ml eine dosisabhängige Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese nachweisen, wobei diese Hemmung auch hier an Tumorzellen deutlicher ausgeprägt war.

277-284
Formblatt
DYNA/10

SOTOMAYOR et al. (1992) konnten auch im in-vivo-Versuch an BALB/c-Mäusen, denen ein rasch wachsendes Mammaadenokarzinom überimpft worden war, die tumorhemmende Wirkung von intravenösen Ukrain-Verabreichungen (4 µg/Tag) nachweisen. Ab dem 14. Behandlungstag war das Tumorwachstum in der Verumgruppe signifikant ($p < 0,05$) verlangsamt. Subkutane und intraperitoneale Ukrain-Verabreichung zeigte hingegen keine wesentliche Wirkung.

290-296
Formblatt
DYNA/12

Die Mechanismen der tumorhemmenden Wirkung von Ukrain sind noch weitgehend unbekannt. LIEPINS et al. (1996) beobachteten an K562-Erythroleukämiezellen unter dem Einfluß von Ukrain eine dosisabhängige Erhöhung der Membranpermeabilität mit morphologischen Veränderungen der Zelloberfläche, die nach Einschätzung der Autoren dem klassischen Bild des programmierten Zelltodes bzw. einer Apoptose entspricht.

270-276
Formblatt
DYNA/9

BRÜLLER (1992) beobachtete an Ehrlich-Asziteszellen unter dem Einfluß von Ukrain einen wenige Minuten andauernden massiven Anstieg des oxidativen Zellstoffwechsels, gemessen als Sauerstoffverbrauch in der Zeiteinheit, gefolgt von einem völligen Sistieren der oxidativen Zellatmung. Normale Meerschweinchenleberzellen zeigten unter identischen Versuchsbedingungen hingegen praktisch keine Reaktion.

266-268
Formblatt
DYNA/8

Bemerkenswert sind Untersuchungen von THAKUR et al. (1992). Die Autoren untersuchten an BALB/c-Mäusen den Einfluß von bekannten Immunmodulatoren auf die selektive Anreicherung von ^{99m}Tc-markiertem Tumornekrose-Faktor im Gewebe von intramuskulär implantierten Tumoren. Als Immunmodulatoren wurden Interferon, Ukrain und Pokeweed-Mitogen eingesetzt.

297-305
Formblatt
DYNA/13

Unter Ukrain (10 µg/Tier) konnte mit 3,2 % der verabreichten TNF-Dosis die stärkste Anreicherung von TNF im Tumorgewebe beobachtet werden, gefolgt von Interferon (1000 I.U./Tier) und Pokeweed-Mitogen (10 µg/Tier) mit jeweils 2,5 %.

Diese selektive Anreicherung von TNF im Tumorgewebe unter dem Einfluß von Ukrain ist zweifellos ein interessanter Aspekt, der möglicherweise auf neue Wege in der Tumorbehandlung hinweist. Dies gilt selbstverständlich nicht nur für Ukrain allein, sondern läßt allgemein die Rolle der Immunmodulatoren als Adjuvantien in der Krebsbehandlung in einem neuen Licht erscheinen.

BOYKO et al. (1996) konnten im Tierversuch für Ukrain eine strahlenprotektive Wirkung nachweisen.

Wurden Mäuse einer Ganzkörper-Gamma-Bestrahlung in einer Dosis, die der LD₇₀ - LD₉₀ entsprach, ausgesetzt, führte die intraperitoneale Verabreichung von Ukrain in Dosen zwischen 0,2 mg und 1,4 mg/kg zu einer signifikant erhöhten Überlebensrate. Die größte Überlebensrate wurde erzielt, wenn Ukrain 6 Stunden vor bis 3 Stunden nach Bestrahlung appliziert wurde. Extrem hohe Ukrain-Dosen (10 mg/kg) hatten keine protektive Wirkung.

285-289
Formblatt
DYNA/11

Hinweise auf eine Ukrain-vermittelte Stärkung des Immunsystems liefern auch Untersuchungen von CIEBIADA et al. (1995 und 1996). Mehrfache prophylaktische subkutane Injektionen von 40 bis 400 µg Ukrain pro kg KG führten bei Mäusen, die mit einer 2-fachen LD₅₀ an E. coli, Staphylococcus aureus oder Influenza-Viren der Gruppe APR8/HON1/13 infiziert worden waren, zu einer signifikant erhöhten Überlebensrate. Sehr hohe Dosen von 4 mg Ukrain pro kg KG zeigten wie bei der Studie von BOYKO et al. (1996) keine protektive Wirkung.

239-243
Formblatt
DYNA/5
258-261
Formblatt
DYNA/6

Hinweise auf eine immunmodulierende Wirkung fanden auch LIEPINS und NOWICKY (1992), die an frisch isolierten Milz- und Peritoneal-lymphozyten von alloimmunisierten C57BL/6-Mäusen unter Ukrain einen signifikanten Anstieg der lytischen Aktivität fanden, und JIN et al. (1996), die an mit Phytohämagglutinin inkubierten humanen Lymphozyten einen durch Ukrain verstärkten Einbau von ³H-Thymidin beobachten konnten.

231-236
Formblatt
DYNA/3

255-257
Formblatt
DYNA/4

Schlußfolgerung: Die vorliegenden Daten aus in-vitro-Versuchen an zahlreichen Zellkulturen von menschlichen und tierischen Tumoren belegen überzeugend eine ausgeprägte wachstumshemmende und zytotoxische Wirkung von Ukrain, die selektiv gegen maligne Zellen gerichtet ist und normale Zellen nur wenig beeinträchtigt. Eine tumorwachstumshemmende Wirkung konnte auch in vivo an transplantierten Mammaadenokarzinomen in Mäusen nachgewiesen werden. In dieses Bild paßt auch die durch Ukrain vermehrte Aufnahme von Tumornekrosefaktor in Tumorgewebe.

Vorliegende Untersuchungen bestätigen auch das Vorhandensein einer immunmodulierenden Wirkung im Sinne einer Aktivierung der zellulären Abwehrmechanismen. Dies wird auch durch in vivo-Studien an Mäusen unterstützt, bei denen durch Ukrainprophylaxe die Überlebensrate nach potentiell tödlichen bakteriellen und viralen experimentellen Infektionen erhöht werden konnte.

2.2 ALLGEMEINE PHARMAKODYNAMIK (SICHERHEITSPHARMAKOLOGIE)

306-326

Studienergebnisse zu folgenden Untersuchungen sind im Dossier enthalten:

- 1) Einfluß auf die motorische Koordination
- 2) Einfluß auf die Körpertemperatur
- 3) Einfluß auf die lokomotorische Aktivität
- 4) Einfluß auf die Hexobarbitalschlafdauer
- 5) Analgetische Effekte
- 6) Antikonvulsive Wirkung
- 7) Anxiolytische Wirkung
- 8) Einfluß auf Amphetamin-induzierte Hyperaktivität
- 9) Einfluß auf experimentell induziertes Stereotypieverhalten
- 10) Einfluß auf Apomorphin- u. Reserpin-induzierte Hypothermie
- 11) Einfluß auf m-CPP-induzierte Hyperthermie
- 12) Einfluß auf 5-HT-induzierte Kopfzuckungen
- 13) Einfluß auf Atemfrequenz und Blutdruck
- 14) Prüfung auf Ukrain-induzierte Antikörperbildung

Formblatt
DYNA/14
DYNA/15
DYNA/16
DYNA/17
DYNA/18
DYNA/18
DYNA/18
DYNA/19
DYNA/19
DYNA/19
DYNA/20
DYNA/21
DYNA/22
DYNA/23

An wesentlichen Ergebnissen sind hervorzuheben:

In Dosen ab 9,5 mg/kg führte Ukrain bei Mäusen zu einer deutlichen Reduktion der spontanen motorischen Aktivität. Dies kann ein Hinweis sein, daß die Fähigkeit zum Lenken von Kraftfahrzeugen unter Umständen durch Ukrain beeinträchtigt werden könnte. Die motorische Koordinationsfähigkeit war allerdings auch bei extrem hohen Ukraindosen nicht beeinträchtigt.

Im Hexobarbitalschlafstest wurde bei Mäusen ab Ukrain-Dosen von 2,37 mg/kg die Schlafdauer signifikant verlängert. Eine mögliche Auswirkung auf die hepatische Metabolisierung anderer Pharmaka sollte daher gegebenenfalls beachtet werden.

An Ratten und Kaninchen konnte unter Ukrain-Einfluß ein dosisabhängiger Abfall des arteriellen Blutdrucks mit Anstieg der Atemfrequenz beobachtet werden. Dabei waren Kaninchen rund 10x empfindlicher als Ratten. Auch in Studien zur akuten Toxizität konnte dieser Blutdruckabfall, der bei schneller Injektion großer Dosen durchaus dramatisch sein kann, beobachtet werden.

Weiters geben die vorliegenden Versuchsergebnisse Hinweise auf eine depressive Wirkung von Ukrain auf das serotoninerge System ohne jedoch den cerebralen Hydroxytryptamingehalt selbst zu beeinflussen.

2.3 WECHSELWIRKUNGEN

327-338

Analgetika, Morphin

Aus tierexperimentellen Untersuchungen kann abgeleitet werden, daß Ukrain einerseits selbst eine gewisse analgetische Wirkung entfaltet, andererseits mit anderen Analgetika in Wechselwirkung treten kann, wobei es zu einer Verstärkung oder Abschwächung der analgetischen Wirkung kommen kann, teilweise auch in Abhängigkeit vom verwendeten Schmerzmodell.

Formblatt
DYNA/25

Wesentlich sind Untersuchungen von JAGIELLO-WOJTOWICZ et al. (1996), wonach bei mehrtägiger gleichzeitiger Behandlung mit Morphin und Ukrain die schmerzdämpfende Wirkung von Morphin, wie auch jene von Ukrain, vollkommen aufgehoben wurde (Writhing Test). Bei der Anwendung an Patienten sollte diese mögliche Interaktion beachtet werden.

Formblatt
DYNA/24

Antiepileptika

Tierexperimentell zeigte Ukrain eine Anhebung der antikonvulsiven Wirkung von Valproat. Dies wurde ab Ukrain-Dosen von 9,5 mg/kg beobachtet. Ob diese Beobachtung für die in der Therapie eingesetzten sehr viel geringeren Ukrain-Dosen von klinischer Relevanz ist, läßt sich nicht beurteilen.

332-334
Formblatt
DYNA/26

Auf die Wirksamkeit anderer Antiepileptika (Diazepam, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Phenobarbital) war kein signifikanter Einfluß zu beobachten.

3. PHARMAKOKINETIK

In einer Studie an Ratten wurden nach i.p.-Injektion von 28 mg Ukrain pro kg KG ein t_{max} von ca. 60 Minuten und eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von 61,3 Minuten bestimmt (Meßwerte liegen nicht vor).

339-343
Formblatt
KINE

Spezielle Untersuchungen zur Organverteilung wurden nicht durchgeführt. Es konnte jedoch unter Ausnutzung der von Ukrain bekannten Autofluoreszenz (ist auch von Chelidonium-Alkaloiden bekannt) mittels Laser-Scanner-Mikroskopie eine Anreicherung von Ukrain in malignen Zellen, und hier speziell im Nukleus und in den Nukleoli nachgewiesen werden. Auch in vivo war nach parenteraler Verabreichung eine bevorzugte Anreicherung im Tumorgewebe zu beobachten.

265

262

Untersuchungen zur Ausscheidung von Ukrain liegen nicht vor. In einer Studie zur kumulativen Toxizität von Ukrain an Ratten und Mäusen konnten aber keine Anzeichen einer Anreicherung gefunden werden: Ratten und Mäuse erhielten über 4 Tage eine Ukrain-Dosis von 0,09 LD₅₀ i.p. verabreicht. Anschließend wurde die Dosis um 50 % erhöht und wieder über 4 Tage verabreicht. Diese 50 %-ige Dosiserhöhung wurde so lange fortgesetzt, bis alle Tiere gestorben waren. Daraus errechnete sich eine kumulative LD₅₀, die 86,1 % für Mäuse und 88,3 % der LD₅₀ für Ratten betrug. Dies belegt, daß eine Kumulation von Ukrain auch bei Langzeitverabreichung nicht anzunehmen ist.

122, 126

Diverse Untersuchungen zur allgemeinen Pharmakodynamik, in denen Ukrain Einfluß auf zentralnervöse Funktionen gezeigt hatte, lassen vermuten, daß Ukrain die Blut-Hirn-Schranke zu passieren imstande ist.

4. TOXIZITÄT BEI EINMALIGER VERABREICHUNG

a) Ukrain

7-42
310-322

Es liegen Ergebnisse über Untersuchungen zur akuten Toxizität von Ukrain bei intravenöser (Ratte), intraperitonealer (Maus, Ratte) und oraler (Maus, Ratte) Verabreichung vor:

Verabreichungsweg	Tierart	LD ₅₀ [mg/kg KG]
intravenös	Ratte	310
intraperitoneal	Maus	190 (174-207)
	Ratte	280 (209-375)
oral	Maus	460 (410-515)
	Ratte	> 1000

Gemessen am LD₅₀-Wert ist die akute Toxizität von Ukrain gering. Die therapeutische Dosis beim Menschen bewegt sich zwischen 5 mg und 20 mg. Das entspricht einer Dosis von etwa 0,07 bis 0,3 mg/kg KG und liegt damit weit im sicheren Bereich.

Ukrain wird beim Menschen vorzugsweise intravenös verabreicht, alternativ auch intramuskulär.

Vorversuche zur Bestimmung der intravenösen Toxizität haben gezeigt, daß die Injektionsgeschwindigkeit ein wesentlicher Faktor für die akute Toxizität von Ukrain ist: Wurden Ratten 50 mg Ukrain pro kg KG rasch i.v. injiziert, fiel die Atemfrequenz von 110/min auf 35/min ab. Wurde die gleiche Dosis anschließend noch einmal, aber diesmal langsam injiziert (innerhalb einer halben Minute), blieb der Zustand der Tiere stabil.

25

In parallel laufenden Untersuchungen wurde auch die akute Toxizität der reinen Alkaloidfraktion, wie sie zur Umsetzung mit Thio-TEPA verwendet wird, geprüft: Wurden 30 mg der Alkaloidfraktion pro kg KG im Bolus injiziert, starben innerhalb von 2 Minuten 2 von 6 Tieren unter Konvulsionen. In einer zweiten Serie erhielten die Tiere die doppelte Dosis (60 mg/kg) injiziert. Sobald Atembeschwerden auftraten, wurden jetzt aber die Tiere künstlich beatmet (Intubation mit Luftinsufflation von 0,5 ml alle 5 Sekunden) und der Thorax leicht massiert. Diese Tiere erholten sich rasch und zeigten bereits 1 Stunde nach Injektion wieder ein unauffälliges Verhalten.

Aus diesem Grund wurde bei der Ukrain-Toxizitätsstudie sehr langsam injiziert (200 µl/Minute), um ein plötzliches Anfluten des Wirkstoffs zu vermeiden. Wenngleich die humantherapeutisch eingesetzten Konzentrationen mit 1 mg/ml nur 1/50 der hier eingesetzten Konzentration beträgt, wird auch beim Menschen langsame Injektion empfohlen.

Todesfälle traten in der i.v.-Studie zumeist innerhalb der ersten 5 Minuten auf, längstens innerhalb von 2-3 Stunden: Die Atemfrequenz sank, wurde unregelmäßig und sistierte schließlich völlig. Die Obduktion ergab eine Lungen-, Nieren- und Leberstauung und einen dilatierten linken Ventrikel. Der Tod trat somit wahrscheinlich durch zentrale Atemhemmung und durch Vasodilatation-bedingtem hypotonen Schock ein. Gleiches gilt auch für die mitgeprüfte reine Chelidonium-Alkaloidfraktion, jedoch lag hier die LD₅₀ mit 140 mg/kg KG deutlich niedriger als bei Ukrain (LD₅₀ = 310 mg/kg KG)

29

Überlebende Tiere erholten sich vollständig. Futter-, Wasserverbrauch und die Körpergewichtsentwicklung in den folgenden 14 Tagen waren unauffällig. Die Harnwerte (Combur8 Test) unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe.

27

Hämatologische Untersuchungen an den Tagen 0, 3 und 14 ergaben am Tag 3 post injectionem in allen Verumgruppen signifikant erhöhte Werte für Reticulozyten, segmentkernige Granulozyten und Monozyten sowie leicht erniedrigte Lymphozytenzahlen. Am Tag 14 waren alle diese Werte wieder im Normbereich.

28, 32

Lokale Verträglichkeit: An den Injektionsstellen (Schwanzvenen) zeigten sich am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes bei einigen Tieren der hohen Dosisgruppen (\geq LD₅₀) entzündliche Stellen und eine leichte Verhärtung des Gewebes. Bei Beurteilung dieser lokalen Reaktionen ist zu beachten, daß die Konzentrationen der eingesetzten Injektionslösung mit 50 mg/ml extrem hoch war und das 50-fache der humantherapeutisch eingesetzten Injektionslösung (1 mg/ml) betrug.

26

b) Akute Toxizität der bei der Synthese von Ukrain eingesetzten Reaktionspartner

Für den Gesamtalkaloidextrakt, wie er für die Synthese von Ukrain eingesetzt wird, wurde eine LD₅₀ von 140 mg/kg KG (Ratte, i.v.) bestimmt. Damit ist die Alkaloidfraktion rund doppelt so toxisch wie das Syntheseprodukt aus der Chelidonium-Alkaloidfraktion und Thio-TEPA.

38

Für einige Chelidoniumalkaloide werden in der Literatur folgende LD₅₀-Werte (Maus) bei i.v.-Verabreichung angegeben:

Chelidonin:	35 mg/kg [1]
Chelerythrin:	18,5 (14,3-23,1) mg/kg [2]
Sanguinarinchlorid:	15,9 (13,7-18,4) mg/kg [2]

Der LD₅₀-Wert für Thio-TEPA liegt mit 13,2 mg/kg (i.v., Ratte) [3] in ähnlicher Größe wie jener der genannten Chelidonium-Alkaloide.

Die akute Toxizität der Synthesepartner ist damit wesentlich höher als jene des Syntheseprodukts Ukrain. (Thio-TEPA nimmt an der Bildung von Ukrain mit rund 12 Gew.% teil) Daraus kann abgeleitet, daß die Bindung so gut ist, daß im Körper durch Metabolisierung keine akut-toxisch relevanten Mengen wieder freigesetzt werden können.

Schlußfolgerung: Ukrain weist mit einer i.v.-LD₅₀ bei der Ratte von 310 mg/kg eine relativ geringe Toxizität auf, die deutlich unter jener der Reaktionspartner liegt. Wesentlich für die akute Toxizität von Ukrain dürfte eine zentral depressive Wirkung auf die Atmung und eine erschlaffende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur sein, wodurch es bei hoher Dosierung zum hypotonen Schock und Herzstillstand in Diastole kommen kann. Wird diese Phase überwunden (z.B. durch künstliche Beatmung und Herzmassage) erholen sich die Tiere rasch.

Verhindert man ein rasches Anfluten des Wirkstoffs durch sehr langsame Injektion, ist Ukrain nur wenig toxisch.

5. TOXIZITÄT BEI WIEDERHOLTER VERABREICHUNG

Ergebnisse folgender Studien sind im Dossier enthalten:

Tierart	Verabrei- chungsweg	Behandlungs- dauer	Dosierungen mg/kg	Tiere pro Gruppe	Formblatt 13/WTOX Nr.	
Kaninchen	i.v.	6 Wochen	0,3, 1,5, 3,0	10	1	43-73 74-119
Maus	i.p.	3 Monate	4,75, 9,5, 19,0	15	2	120-150
Ratte	i.p.	3 Monate	7,0, 14,0 28,0	15	3	120-150
Ratte	i.p.	3 Monate	7,0, 14,0, 28,8	10	4,6,8,10	151-165
Maus	i.p.	3 Monate	4,75, 9,5, 19,0	10	5,7,9	151-165

6-Wochen-Studie an Kaninchen (intravenös)

Ukrain wurde in Dosen von 0,3, 1,5 und 3 mg täglich intravenös über 6 Wochen verabreicht. Die Gruppengröße betrug 10 Tiere pro Geschlecht und Dosis.

Formblatt
WTOX/1

Geprüft wurden hämatologische und serumchemische Parameter. Die Tiere wurden obduziert und die Organgewichte bestimmt. Histologisch wurden ausgewählte Organe licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Zusätzlich wurden die Serumkonzentrationen folgender Hormone bestimmt: Estradiol, Testosteron, Progesteron, Thyroxin und Trijodthyronin. Harnanalysen wurden nicht durchgeführt.

Wesentliche Ergebnisse

Mortalität: in der höchsten Dosierung starben je 3 männliche und weibliche Tiere an den Tagen 3, 4 und 14 bzw. 1, 4 und 6. Angaben zur Todesursache sind im Bericht nicht angegeben.

84, 89

Im Differentialblutbild waren Thrombozyten und segmentkernige neutrophile Granulozyten dosisabhängig vermindert (in der höchsten Dosierung etwa um 1/3), Leukozyten (absolut), Lymphozyten, stabkernige neutrophile Granulozyten und Monozyten erhöht. Diese Veränderungen im Differentialblutbild sind charakteristisch und traten auch bei anderen Studien regelmäßig auf.

90, 95

Histologie: Abgesehen von einer geringgradigen Hyperämie im Bereich der Dura mater bei einzelnen Tieren der 0,3 mg- und 1,5 mg-Gruppe und kleineren Kongregationen von Mikrogliazellen um Gefäße bei 2 Tieren der 1,5 mg-Gruppe und 1 Tier der 3 mg-Gruppe, wurde über keine behandlungsabhängigen Abweichungen berichtet.

43-73

47

Hormonkonzentrationen: Alle untersuchten Hormone zeigten einen Trend zu höheren Konzentrationen (ausgenommen Testosteron und Thyroxin bei weiblichen Tieren), der aber nicht klar dosisabhängig war. Höchste Konzentrationen wurden durchwegs in den 0,3 mg- und 1,5 mg Gruppen gesehen (siehe Tabelle).

110,115

Einfluß einer 6-wöchigen Ukrain-Verabreichung auf die Hormon-Serumkonzentrationen bei Kaninchen:

		Kontrolle	0,3 mg/kg	Ukrain	
				1,5 mg/kg	3 mg/kg
Estradiol [pg/ml]	m	19,8 ± 3,7	22,2 ± 4,3	34,8 ± 8,22*	25,7 ± 7,32
	w	18,8 ± 2,01	22,0 ± 4,19	33,0 ± 4,19*	19,3 ± 2,55
Testosteron [ng/ml]	m	0,53 ± 0,09	1,94 ± 0,41*	0,73 ± 0,23*	0,63 ± 0,23
	w	0,164 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,03
Progesteron [ng/ml]	m	0,36 ± 0,09	0,9 ± 0,06*	0,57 ± 0,1	0,68 ± 0,14*
	w	0,68 ± 0,06	2,71 ± 1,02*	0,56 ± 0,14	1,42 ± 0,26*
Thyroxin [ng/ml]	m	88,4 ± 9,44	112,8 ± 6,66*	171,4 ± 19,2*	142,0 ± 4,46*
	w	132,9 ± 23,1	113,7 ± 5,77	112,3 ± 14,8	126,1 ± 8,36
Trijod- thyronin [ng/ml]	m	0,74 ± 0,06	1,6 ± 0,3*	1,92 ± 0,05*	1,07 ± 0,07*
	w	0,65 ± 0,03	0,97 ± 0,04	2,48 ± 0,46*	0,86 ± 0,14

* p < 0,001 im Vergleich zur Kontrolle

3-Monate Studien an Mäusen und Ratten bei i. p.-Verabreichung

120-165
Formblätter
WTOX/2-10

Das vorliegende Dossier enthält eine Reihe von Studien zur 3-Monate-Toxizität von Ukrain an Ratten und Mäusen. Die Dosierungen waren in allen Studien einheitlich für Mäuse 4,75, 9,5 und 19,0 mg/kg KG, für Ratten 7,0, 14,0 und 28,0 mg/kg KG.

Jeder dieser Studienberichte bzw. Publikation behandelt zumeist nur einzelne Aspekte aus der üblichen Untersuchungspalette im Rahmen von Langzeituntersuchungen zur Toxizität. Zusammen ergeben sie aber ein weitgehend vollständiges Bild, mit Ausnahme harnanalytischer Parameter, die in den vorliegenden Studien nicht behandelt sind.

Zusätzlich zum Standard-Untersuchungsprogramm wurden folgende Parameter aufgenommen:

- Noradrenalin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin, 5-Hydroxyindolessigsäure im Gehirn,
- Prolaktin im Serum.

Formblatt
WTOX/2-5
Formblatt
WTOX/8

Ergebnisse

Allgemeine Beobachtungen: Zwischen der 1. und 3. Behandlungswoche leichter Durchfall bei Mäusen und Ratten. Bei weiblichen Tieren stärker ausgeprägt. Futter- und Trinkwasseraufnahme aber normal.

Formblätter
WTOX/4, 5

Lokomotorische Spontanaktivität bei Mäusen und Ratten in den beiden höheren Dosierungen reduziert.

135, 136

Hämatologische Untersuchungen: In allen Studien - soweit untersucht - Leukozyten dosisabhängig erhöht, Thrombozyten mäßig erniedrigt.

Formblätter
WTOX/
2,3,6,7

Im Leukogramm war der Anteil der Lymphozyten und stabkernigen neutrophilen Granulozyten erhöht, segmentkernige neutrophile Granulozyten waren erniedrigt.

Table I Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in male rats

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band segments	Lympho- cytes	Mono- cytes	Eosino- phils	
Control group	12.7 ± 0.12	4.23 ± 0.04	39 ± 0.36	6.10 ± 0.07	354.5 ± 2.7	1 ± 0.26	58 ± 0.6	40 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.22
Ukrain 7.0	12.6 ± 0.12	4.19 ± 0.04	39 ± 0.38	6.18 ± 0.04	326.6 ± 4.8*	2.1 ± 0.3	60 ± 1.0	35.2 ± 1.16	1.5 ± 0.45	1.1 ± 0.27
Ukrain 14.0	12.7 ± 0.17	4.20 ± 0.04	39 ± 0.36	6.60 ± 0.1	335.7 ± 3.6*	4 ± 0.58*	22 ± 0.7*	73 ± 0.8*	0.7 ± 0.26	0.9 ± 0.27
Ukrain 28.0	12.6 ± 0.09	4.19 ± 0.03	39 ± 0.32	11.60 ± 0.24*	265.0 ± 3.3*	4 ± 0.4*	35 ± 1.3*	58 ± 0.8*	2 ± 0.65	0.7 ± 0.26

Male Wistar rats were treated with Ukrain (7, 14 or 28 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (N = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test.

157

Table II Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in female rats

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band segments	Lympho- cytes	Mono- cytes	Eosino- phils	
Control group	12.2 ± 0.13	4.09 ± 0.04	38 ± 0.42	6.30 ± 0.11	332.5 ± 4.13	2 ± 0.33	61 ± 0.56	36 ± 0.73	0.7 ± 0.21	0.6 ± 0.22
Ukrain 7.0	12.4 ± 0.1	4.15 ± 0.04	39 ± 0.32	7.81 ± 0.11*	325.7 ± 4.3	1 ± 0.23	58 ± 0.7	39 ± 0.7	1.1 ± 0.17	0.9 ± 0.23
Ukrain 14.0	12.4 ± 0.13	4.16 ± 0.05	39 ± 0.42	13.23 ± 0.18*	268.4 ± 4.12*	3 ± 0.3	26 ± 0.54*	69 ± 0.6*	1.3 ± 0.42	1 ± 0.25
Ukrain 28.0	12.5 ± 0.2	4.20 ± 0.06	39 ± 0.54	13.20 ± 0.22*	273.8 ± 3.03*	4 ± 0.4	23 ± 0.6*	72 ± 0.77*	0.8 ± 0.2	1 ± 0.23

Female rats were treated with Ukrain (7, 14 or 28 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (n = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test.

Serum-chemische Untersuchungen: GOT und GPT bei Mäusen leicht aber ohne klinische Relevanz erhöht, bei Ratten praktisch unverändert.

143, 164
144

Prolaktin war bei Ratten in beiden Geschlechtern dosisabhängig erhöht. 1x-Verabreichung von Ukrain in gleicher Dosierung hatte keinen Einfluß auf die Serum-Prolaktin-Konzentration.

Formblatt
WTOX/8

Table II *Effect of a three month treatment with Ukrain on the serum prolactin concentrations in rats**

Treatment mg/kg i.p.	Sex	Prolactin ng/ml
Control group	Male	21.7 ± 0.13
	Female	24.2 ± 0.21
Ukrain - 7.0	Male	28.4 ± 0.17**
	Female	32.0 ± 0.31**
Ukrain - 14.0	Male	37.1 ± 0.22**
	Female	54.1 ± 0.26**
Ukrain - 28.0	Male	41.2 ± 0.19**
	Female	59.0 ± 0.31**

161

* Ukrain was given once daily for three months. The rats were decapitated 24 h after the last dose of the drug. Values are means ± s.e.

**Differences statistically significant from control values: p < 0.001.

Die Dopamin-Konzentration im Gehirn von Mäusen und Ratten war dosisabhängig erniedrigt (jeweils in den beiden höheren Dosis-Gruppen signifikant).

145, 146
153, 154

Table IV *The effect of three months treatment with Ukrain on the levels of dopamine DA in the whole brain in rats*

Treatment mg/kg i.p.	Sex	DA /ng/g fresh tissue
Control	male	1267 ± 36.0
Ukrain - 7.0	male	1284 ± 40.0
Ukrain - 14.0	male	1018 ± 26.0*
Ukrain - 28.0	male	963 ± 43.6*
Control	female	1311 ± 46.0
Ukrain - 7.0	female	1294 ± 29.0
Ukrain - 14.0	female	1052 ± 34.0*
Ukrain - 28.0	female	940 ± 38.0*

Each value is the mean ± s.e. from 10 determinations. *p < 0.001 as compared with the control group.

Table V *The effect of three months treatment with Ukrain on the levels of dopamine DA in the whole brain in mice*

Treatment mg/kg i.p.	Sex	DA /ng/g fresh tissue
Control	male	840 ± 32.0
Ukrain - 4.75	male	826 ± 18.0
Ukrain - 9.5	male	764 ± 22.0*
Ukrain - 19.0	male	703 ± 19.6*
Control	female	856 ± 27.0
Ukrain - 4.75	female	851 ± 30.0
Ukrain - 9.5	female	723 ± 21.2*
Ukrain - 19.0	female	700 ± 18.4*

Each value is the mean ± s.e. from 10 determinations. *p < 0.001 as compared with the control group.

153, 154

Relative Organgewichte: Die Milz war bei Ratten deutlich vergrößert, bei Mäusen hingegen nicht. Histologisch waren zahlreiche Granulozyten- und Thrombozyten-ähnliche Zellen in der weißen Milzpulpa erkennbar.

137, 140
153
130

Table III The effect of three months treatment with Ukrain on the size of spleen in rats

Treatment mg/kg i.p.	Sex	Total body weight (g)	The mass of spleen
Control	male	345 ± 9.6	0.22 ± 0.02
Ukrain - 7.0	male	342 ± 10.2	0.34 ± 0.03*
Ukrain - 14.0	male	347 ± 5.6	0.40 ± 0.05*
Ukrain - 28.0	male	350 ± 10.1	0.47 ± 0.04*
Control	female	340 ± 11.0	0.21 ± 0.01
Ukrain - 7.0	female	344 ± 5.6	0.36 ± 0.02*
Ukrain - 14.0	female	350 ± 8.6	0.41 ± 0.02*
Ukrain - 28.0	female	342 ± 6.0	0.49 ± 0.04*

Results expressed as a mean percent of the total body ± s.e.
n = 10. *p < 0.001 as compared with the control group.

153

Schlußfolgerung

Humantherapeutisch wird Ukrain 2 x wöchentlich in Dosen von 5 mg bis maximal 20 mg über jeweils 5 Wochen verabreicht. Anschließend an eine ein- bis zwei-wöchige Behandlungspause beginnt die nächste Behandlungsserie. Unter Berücksichtigung der nur 2x-wöchentlichen Verabreichung können die vorliegenden Langzeitstudien über 6 Wochen bei Nichtnagern (Kaninchen) und 3 Monaten bei Nagern (Maus, Ratte) zur Beurteilung eines möglichen toxischen Potentials als ausreichend erachtet werden.

Insgesamt war Ukrain in diesen Studien gut verträglich. Hervorzuheben ist die bei Ratten beobachtete deutliche Milzvergrößerung und der Abfall der Dopamin-Konzentration im Gehirn. Der beobachtete Rückgang der motorischen Spontanaktivität kann als möglicher Hinweis auf ein verlangsamtes Reaktionsverhalten gedeutet werden, wenngleich die Koordination nicht gestört war. Die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises in die Fachinformation wird daher empfohlen.

Der beobachtete Abfall der Thrombozyten ist trotz hoher Dosierung relativ gering und stabil und dürfte daher klinisch nicht besonderes Gewicht haben.

Die Erhöhung der absoluten Zahl und die Einflüsse auf die relative Verteilung der weißen Blutzellen kann Ausdruck der immunmodulierenden Wirkung von Ukrain sein und somit als erwünschte Wirkung angesehen werden.

Da Thio-TEPA regelmäßig zu einem Abfall der Leukozyten führt, kann der Anstieg der Leukozyten unter Ukrain in den vorliegenden Studien als Hinweis gewertet werden, daß kein freies Thio-TEPA vorhanden ist und auch durch eine eventuelle Metabolisierung von Ukrain nicht freigesetzt wird.

6. REPRODUKTIONSTOXIZITÄT

166-172

Die Ergebnisse je einer Studie zur Embryotoxizität bzw. Teratogenität an Hamster und Ratte liegen vor. Die geprüften Ukrain-Dosen sind bei beiden Tierarten 0,1, 1,67 und 28 mg/kg KG. Die niedrigste Dosierung entspricht etwa der humantherapeutischen Dosis, die höchste etwa der 100-fachen maximalen humantherapeutischen Dosis.

Ergebnisse der Teratogenitätsstudien

Bei Ratten konnten unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine Hinweise auf mögliche embryotoxische oder teratogene Wirkungen gefunden werden.

Formblatt
EREP/1, 2

Bei Hamstern war bei der höchsten Dosierung eine leichte embryotoxische Wirkung erkennbar: Die Zahl der Corpora lutea, der Implantationen und somit auch der Zahl der Föten war deutlich reduziert. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

Schlußfolgerung

Lediglich bei der rund 100-fachen humantherapeutischen Dosis wurden embryotoxische Wirkungen beim Hamster, nicht aber bei der Ratte gesehen. Aus den vorliegenden Ergebnissen ist daher keine besondere Gefährdung bei Anwendung während einer Schwangerschaft abzuleiten.

Eine Teratogenitätsstudie an Nichtnagern sowie Studien über mögliche Auswirkungen auf Fertilität sowie zur peri- und postnatalen Toxizität liegen nicht vor.

Da die vorliegenden Studien zur Teratogenität und Genotoxizität keine Hinweise auf mögliche unerwünschte Wirkungen gebracht haben, und Ukrain ausschließlich zur Behandlung von malignen Tumoren vorgesehen ist und meist in Kombination mit oder als Adjuvans zu etablierten zytostatischen Therapien eingesetzt werden soll, stellt das Fehlen dieser Studien keinen wesentlichen Mangel in Bezug auf die Patientensicherheit dar.

Aus Sicherheitsgründen sollten aber vorerst für Ukrain die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten wie für Zytostatika. Insbesondere sollte - sofern möglich - auf den Einsatz während einer Schwangerschaft verzichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten aus Gründen der besonderen Vorsicht auf die Notwendigkeit eines Konzeptionsschutzes hingewiesen werden. Dies gilt auch für den Fall der Behandlung des männlichen Partners.

7. GENOTOXIZITÄT

173-176

Das Dossier enthält die Ergebnisse folgender Studien:

- Amestest an Salmonella typhimurium TA 100
- Transformationstest an primären Kulturen von embryonalen Hamsterzellen
- Mikronukleustest an Mäusen

Formblatt
GVIT/1
GVIT/2

GVIV

Ergebnisse: Die vorliegenden Ergebnisse lassen keine Hinweise auf mögliche genotoxische Wirkungen erkennen.

Wenngleich im vorliegenden Amestest nur 1 Salmonella typhimurium-Stamm geprüft worden ist (meist werden zumindest 5 Stämme in die Untersuchungen miteinbezogen), ist dieser Mangel nicht gravierend. Die meisten Zytostatika und Immunsuppressiva, wie sie in der Tumorbehandlung eingesetzt werden, sind zumeist auch potente Mutagene, die in der vorliegenden Testpalette auch als solche erkannt würden. Da Ukrain hier aber keine derartigen Hinweise geliefert hat, kann angenommen werden, daß Ukrain nicht mutagen wirkt oder zumindest nur ein sehr kleines mutagenes Potential besitzt.

Für den beanspruchten Indikationsbereich werden die vorliegenden Untersuchungen daher als ausreichend erachtet.

Diese Ergebnisse unterstützen auch die Annahme, daß das bei der Synthese von Ukrain als Reaktionspartner eingesetzte Thio-TEPA eine nachgewiesene genotoxische und humankanzerogene Verbindung in Ukrain nicht mehr frei vorliegt und auch durch Metabolismus nicht freigesetzt wird.

8. TUMORIGENE WIRKUNG

Spezifische Untersuchungen auf mögliche tumorogene Wirkungen wurden mit Ukrain nicht durchgeführt.

Gemäß Dosierungsanleitung in der Fachinformation wird Ukrain üblicherweise 2x wöchentlich verabreicht, wobei nach jeweils 5-wöchiger Behandlung eine 1 bis 2-wöchige Behandlungspause eingelegt werden soll. Die Gesamtbehandlungsdauer kann mehrere Monate betragen.

Bei Einhaltung dieser Dosierungshäufigkeit würde das pro Behandlungsjahr rund 80 Applikationen entsprechen. In Anbetracht der begrenzten Applikationshäufigkeit und der negativ verlaufenen Untersuchungen zur Genotoxizität und Teratogenität kann geschlossen werden, daß Ukrain kein wesentliches tumorogenes Potential besitzt.

Unter Berücksichtigung, daß bei dem vorgesehenen Indikationsgebiet routinemäßig Therapien mit erheblichem tumorigenem Potential eingesetzt werden, kann für Ukrain auf Grund der vorhandenen Daten und Erfahrungen, auch ohne Vorliegen einer spezifischen Studie, ein vergleichbar nur sehr geringes Risiko einer Tumorauslösung oder Tumorpromotion angenommen werden.

9. LOKALE VERTRÄGLICHKEIT

Gezielte tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit liegen nicht vor.

Im Rahmen von Untersuchungen zur akuten Toxizität bei i.v.-Verabreichung wurden bei hohen Ukrain-Dosen (\geq LD₅₀) lokale Entzündungen im Bereich der Injektionsstelle (Schwanzvene bei der Ratte) beobachtet. Die Konzentration der Injektionslösung betrug 50 mg/ml.

Beim Menschen konnten bisher keine unerwünschten lokalen Reaktionen nach i.v.-Injektion beobachtet werden. Die Konzentrationen im Fertigarzneimittel beträgt lediglich 1 mg/ml.

Bei intramuskulärer Injektion wurden beim Menschen Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet. Auf diesen Umstand wird in der Fachinformation hingewiesen.

10. ZUSAMMENFASSENDER BEWERTUNG

- 1) Ukrain ist ein halbsynthetisches Produkt, in dem 3 Moleküle Chelidonium-Alkaloide über 1 Molekül Thio-TEPA miteinander verbunden sind.

Thio-TEPA ist ein polyfunktionelles alkylierendes Zytostatikum, das speziell für die Therapie von Blasen- und Harnröhrentumoren, Kondylomen, Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen, chronischen Leukämien und Morbus Hodgkin empfohlen wird.

Auch für eine Reihe der in Chelidonium majus vorkommenden Alkaloide, wie auch für die Gesamtalkaloide wurden in vitro wie auch in vivo tumorhemmende bzw. zytotoxische Wirkungen eindeutig nachgewiesen [4, 5, 6].

- 2) Die vorliegenden Ergebnisse aus Studien an Zellkulturen verschiedener menschlicher Tumortypen belegen für Ukrain überzeugend eine ausgeprägte selektive tumorhemmende bzw. zytotoxische Wirkung, die unter identischen Versuchsbedingungen jener von 5-FU und Thio-TEPA überlegen war.

Auch in vivo konnte an implantierten Tumoren eine signifikante Hemmung des Wachstums nachgewiesen werden.

- 3) Die für Ukrain in niedriger Dosierung angegebene immunmodulierende Wirkung im Sinne einer Stärkung der zellulären Abwehr, findet in den vorliegenden Studienergebnissen ihre Bestätigung.

Hervorzuheben ist auch die unter Ukrain beobachtete erhöhte Resistenz gegen bakterielle und virale Infektionen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die für mehrere Chelidonium-Alkaloide eine ausgeprägte Wirkung gegen Bakterien, Pilze und Protozoen bestätigt haben (z.B. Chelerythrin, Sanguinarin, Berberin u. a.).

- 4) Die akute wie auch die chronische Toxizität von Ukrain ist relativ gering, wodurch eine für tumorhemmende Mittel eher ungewöhnlich hohe therapeutische Sicherheit zu erwarten ist. Die in den Toxizitätsstudien bei hoher Dosierung beobachteten unerwünschten Wirkungen, wie Blutdruckabfall, Atemdepression, verminderte lokomotorische Aktivität, werden auch von Chelidonium-Alkaloiden berichtet, und dürften bei den humantherapeutisch eingesetzten Dosen keine allzu große Relevanz haben. Auf die Empfehlung, intravenös langsam zu injizieren, wird ausdrücklich hingewiesen.
- 5) Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen für Ukrain weder teratogene noch genotoxische Wirkungen erkennen, woraus geschlossen werden kann, daß die Thio-TEPA-eigenen teratogenen, genotoxischen und kanzerogenen Wirkungen durch die Bindung an Chelidonium-Alkaloide verloren gegangen sind.

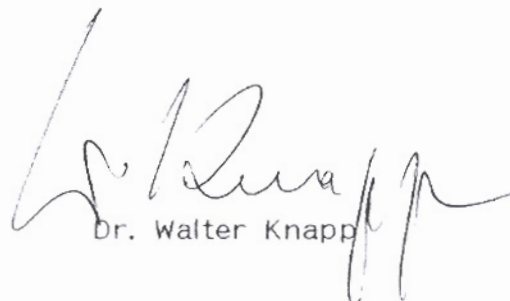
Aus Gründen der besonderen Vorsicht sollte aber, solange nicht umfangreichere Untersuchungsergebnisse vorliegen, auf die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit verzichtet werden. Außerdem sollte während einer Behandlung erforderlichenfalls für einen geeigneten Konzeptionsschutz gesorgt werden.

Zusammenfassend kann Ukrain auf Basis der präklinischen Untersuchungsergebnisse ein interessantes Wirkungsspektrum bescheinigt werden, das den Einsatz in der Behandlung maligner Erkrankungen erfolgreich erscheinen läßt.

Die akute und chronische Toxizität von Ukrain ist gering. Hinweise auf mögliche teratogene oder genotoxische Wirkungen wurden nicht gefunden. Die Ergebnisse der präklinischen Untersuchungen belegen eine gute Verträglichkeit des Präparates und lassen daher eine hohe therapeutische Sicherheit mit einem günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis erwarten.

Die Unbedenklichkeit von Ukrain wird auch durch die bisher vorliegenden Erfahrungen an klinischen Anwendungen an Patienten bestätigt.

Mauerbach, 10. Oktober 1996



Dr. Walter Knapp

ZITIERTE LITERATUR

(Im Dossier nicht enthalten)

- [1] MARQUART, H. u. SCHÄFER, S.G. (1994)
Lehrbuch der Toxikologie. p. 673
Bibliographisches Institut
Wissenschaftsverlag, Mannheim

- [2] LENFELD, J. KROUTIL, M. MARSALEK; J. SLAVIK, J.
PREININGER, V. SIMANEK, V. (1981)
Antiinflammatory activity of quarternary benzophenanthridine
alkaloids from *Chelidonium majus*.
Planta medica 43, 161-165

- [3] BROCK, N. (1958)
Arzneimittelforschung-Drug Res. 8 (1), zit. in:
SCHMÄHL, D. (Hrsg.): Maligne Tumoren.
Editio Cantor, Aulendorf 1981, p. 412

- [4] KIM, H.K. et al. (1969):
Biological and phytochemical evaluation of plants V:
Isolation of two cytotoxic alkaloids from *Chelidonium majus*.
Journal of Pharmaceutical Sciences 58 (3), 372-374

- [5] BHAKUNI, D.G., JAIN, S. (1986):
Protoberine alkaloids.
In: BROSSIA, A. (Ed.): *The Alkaloids.*
Chemistry and Pharmacology. pp. 229
Academic Press

Dr. Walter Knapp
Allhangstraße 26
A-3001 Mauerbach/Wien

Beruflicher Werdegang

- 1960-1965 Absolvierung der Höheren Technischen Bundeslehranstalt für Maschinen-, Motoren- und Kraftfahrzeugbau in Steyr
- 1965-1975 Studium der Biologie (Hauptfach Zoologie, Dissertationsfach Tierphysiologie, Nebenfach Botanik), Dissertation am Institut für Zoophysiology der Universität Innsbruck
- 1975 Promotion zum Dr. phil. an der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck
- 1972-1975 Studienassistent am Institut für Zoophysiology der Universität Innsbruck
- 1975-1976 Universitätsassistent am Institut für Zoophysiology der Universität Innsbruck; Verantwortlicher für Tierversuche (gemäß Tierversuchsgesetz 1974)
- 1977-1982 Alleinverantwortlicher Sachbearbeiter für Pharmakologie und Toxikologie an der Abteilung für Arzneimittelentwicklung und Forschung der Firma Gebro Broschek KG, chemisch-pharmazeutische Fabrik, Fieberbrunn
- 1978-1980 Lehrbeauftragter für allgemeine Biologie an der Universität Innsbruck
- 1980-1986 verantwortlicher Leiter für Tierversuche der Firma Gebro gemäß Bescheid der Bezirkshauptmannschaft Kitzbühel
- 1980 Bestellung zum Prüfungskommissär der Diplomprüfungskommission der Studienrichtung Biologie und Erdwissenschaften an der Universität Innsbruck
- 1982-1986 Leiter der Abteilung für Arzneimittelentwicklung und Forschung der Firma Gebro, mit den Bereichen pharmazeutische Entwicklung, Pharmakologie/Toxikologie und klinische Prüfung von Entwicklungspräparaten
- seit 1986 freiberuflich tätig als Konsulent für die pharmazeutische und chemische Industrie im Bereich Arzneimittelprüfung, Arzneimittelentwicklung und Arzneimittelzulassung mit den Schwerpunkten Pharmakologie, Toxikologie und klinische Prüfung
- 30.3.1987 Bestellung zum allgemein beeideten gerichtlichen Sachverständigen für die Fachgebiete Toxikologie und Tierversuche.
- 13.5.1987 Ablegung der Konzessionsprüfung und Ausbilderprüfung zum Nachweis der Befähigung für das Gewerbe des Großhandels mit Drogen und Pharmazeutika
- 14.2.1995 Erweiterung der Bestellung zum allgemein beeideten gerichtlichen Sachverständigen auf das Fachgebiet Umwelttoxikologie
- Gründungs- und Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Toxikologie

Verzeichnis
der nichtklinischen Dokumentation zu
Ukrain

NIKL Dok.Nr.		Seite
<u>ÜBERSICHTSARBEITEN</u>		
1	NOWICKY, J. W. (1993) Ukrain Drugs of the Future <u>18</u> , 1011-1015	1
<u>TOXIZITÄT BEI EINMALIGER VERABREICHUNG</u>		
2	STAHL, K.-W. (1990) Intravenous acute toxicity of Ukrain [UKSR-222] in comparison to the native alkaloidfraction from Chelidonium majus (NACSR-224) in wistar-rats. Originalbericht	7
<u>TOXIZITÄT BEI WIEDERHOLTER VERABREICHUNG</u>		
3	CHIBOWSKI, D. et al. The effect of six-week treatment with Ukrain on the morphological picture of the liver, brain, eye, male and female gonads, heart, pancreas, adrenal gland, kidney and spleen of rabbits. Originalbericht	43
4	KLEINROK, Z. et al. Effect of six-week treatment with Ukrain on some pharmacological parameters in rabbits. Originalbericht	74
5	KLEINROK, Z. et al. (1990) Studies of the chronic toxicity of Ukrain. Originalbericht	120
6	KLEINROK, Z. et al (1992) Some pharmacological properties of prolonged administration of Ukrain in rodents. Drugs Exptl.Clin.Res. <u>XVIII</u> (Suppl.) 93-96	151
7	JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992) Effect of three months treatment with Ukrain on peripheral blood morphology in rodents. Drugs Exptl.Clin.Res. <u>XVIII</u> (Suppl.) 79-83	155

- 8 JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992)
Effect of single and prolonged administration of
Ukrain on prolactin concentration in rats.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.)89-91 160
- 9 JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992)
Effect of single and three months treatment with
Ukrain on aminotransferases (ALT and AST) and the
serum protein level in rodents.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 85-87 163

REPRODUKTIONSTOXIZITÄT

- 10 JUSKIEWICZ, T. et al. (1992)
Teratological evaluation of Ukrain in hamsters and
rats.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 23-29 166

GENOTOXIZITÄT

- 11 CHLOPKIEWICZ, B. et al. (1992)
Evaluation of mutagenic, genotoxic and transforming
properties of Ukrain.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 31-34 173

PHARMAKODYNAMIK

Indikationsbezogene Wirkungen

- 12 National Cancer Institute, Bethesda (1990)
Untersuchungen zur tumorhemmenden Wirkung von
Ukrain (NSC: 631570) in einem vom NCI entwickelten
in vitro-Modell an 60 Zell-Linien.
Originalbericht 29.9.1990 177
- 13 LIEPINS, A.
Evaluation of Ukrain anti-tumor activity by the NCI
(USA) in vitro preclinical drug discovery program.
Originalbericht 203
- 14 NOWICKY, J.W. et al. (1993)
Cytostatic and cytotoxic effects of Ukrain on
malignant cells.
Journal of Chemotherapy 5 (Suppl.1), 797-799 220
- 15 NOWICKY, J.W. (1991)
Screening results-human tumor xenografts in vitro.
Originalbericht 224
- 16 NOWICKY, J.W. et al. (1996)
Influence of Ukrain on human xenografts in vitro.
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 21-25 226

- 17 LIEPINS, A. und NOWICKY, J.W. (1992)
Activation of spleen cell lytic activity by the
alkaloid thiophosphoric acid derivative: Ukrain.
Int. J. Immunopharmac. 14, 1437-1442 231
- 18 LIEPINS, A. et al. (1993)
Biological response-modifying properties of the
alkaloid derivative Ukrain (NSC631570).
in: J. Einhorn et al. (Hrsg.): Recent advances in
chemotherapy. Proceedings of the 18th International
Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, June
27 - July 2, 1993 237
- 19 CIEBIADA, I. et al. (1996)
Does the Ukrain preparation protect mice against
lethal doses of bacteria ?
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.) 135-139 239
- 20 LIEPINS, A. und NOWICKY, J.W. (1996)
Modulation of immune effector cell cytolytic
activity and tumour growth inhibition in vivo by
Ukrain (NSC 631570).
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 31-41 244
- 21 JIN, Y.M. et al. (1996)
Mitogenic properties of Ukrain (NSC-631570) on
human peripheral blood monocytes: Clinical
implications.
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 27-29 255
- 22 CIEBIADA, I. et al. (1995)
Effect of Ukrain preparation on immune response in
mice affected by influenza virus.
Journal of Chemotherapy 7, (Suppl. 4) 101-104 258
- 23 HOHENWARTER, O. et al. (1992)
Selective Inhibition of in vitro cell growth by the
anti-tumour drug Ukrain.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 1-4 262
- 24 BRÜLLER, W. (1992)
Studies concerning the effect of Ukrain in vivo and
in vitro.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 13-16 266
- 25 LIEPINS, A. et al. (1996)
Induction of bimodal programmed cell death in
malignant cells by the derivative Ukrain (NSC-
631570).
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 1-7 270

- 26 NOWICKY, J.W. et al. (1996)
Influence of Ukrain on DNA, RNA and Protein
synthesis in malignant cells.
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 9-19 277
- 27 BOYKO, V.N. et al. (1996)
Action of Ukrain a cytostatic and immunomodulating
drug, on effects of irradiation.
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 95-99 285
- 28 SOTOMAYOR, E.M. et al. (1992)
Enhancement of macrophage tumoricidal activity by
the alkaloid derivative Ukrain. In vitro and in
vivo studies.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 5-11 290
- 29 THAKUR, M.L. et al. (1992)
Evaluation of biological response modifiers in the
enhancement of tumor uptake of technetium-99m
labeled macromolecules.
Journal of Immunological Methods 152, 209-216 297

Sicherheitspharmakologie

- 30 WYCZOLKOWSKA, J. et al. (1992)
The immunomodulating preparation Ukrain does not
induce anaphylactic sensitization in mice and
guinea pigs.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 35-38 306
- 31 KLEINROK, Z. et al. (1992)
Basic central pharmacological properties of
thiophosphoric acid alkaloid derivatives from
Chelidonium majus L.
Pol. J. Pharmacol. Pharm. 44, 227-239 310
- 32 REMISZEWSKA, M. et al. (1992)
Pharmacological effects of Ukrain in rat and
rabbits.
Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research 49,
43-45 324

Wechselwirkungen

- 33 JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992)
Modification of antinociceptive action of morphine
by Ukrain in rodents.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 101-105 327
- 34 JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1996)
Interaction between Ukrain and morphine in their
ten-day treatment in mice in the writhing syndrome
test.
Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.), 133-134 331/1

- 35 JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992)
Effect of Ukrain on the efficacy of anti-epileptic
drugs against maximal electroshock-induced seizures
in mice.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 107-109 332
- 36 KLEINROK, Z. et al. (1992)
Interaction between Ukrain and aminophenazone in
analgesic tests in rodents.
Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.), 97-100 335

PHARMAKOKINETIK

- 37 Preliminary pharmacokinetic studies of Ukrain in
rats. 339

A N H A N G

NICHTKLINISCHE FORMBLÄTTER

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

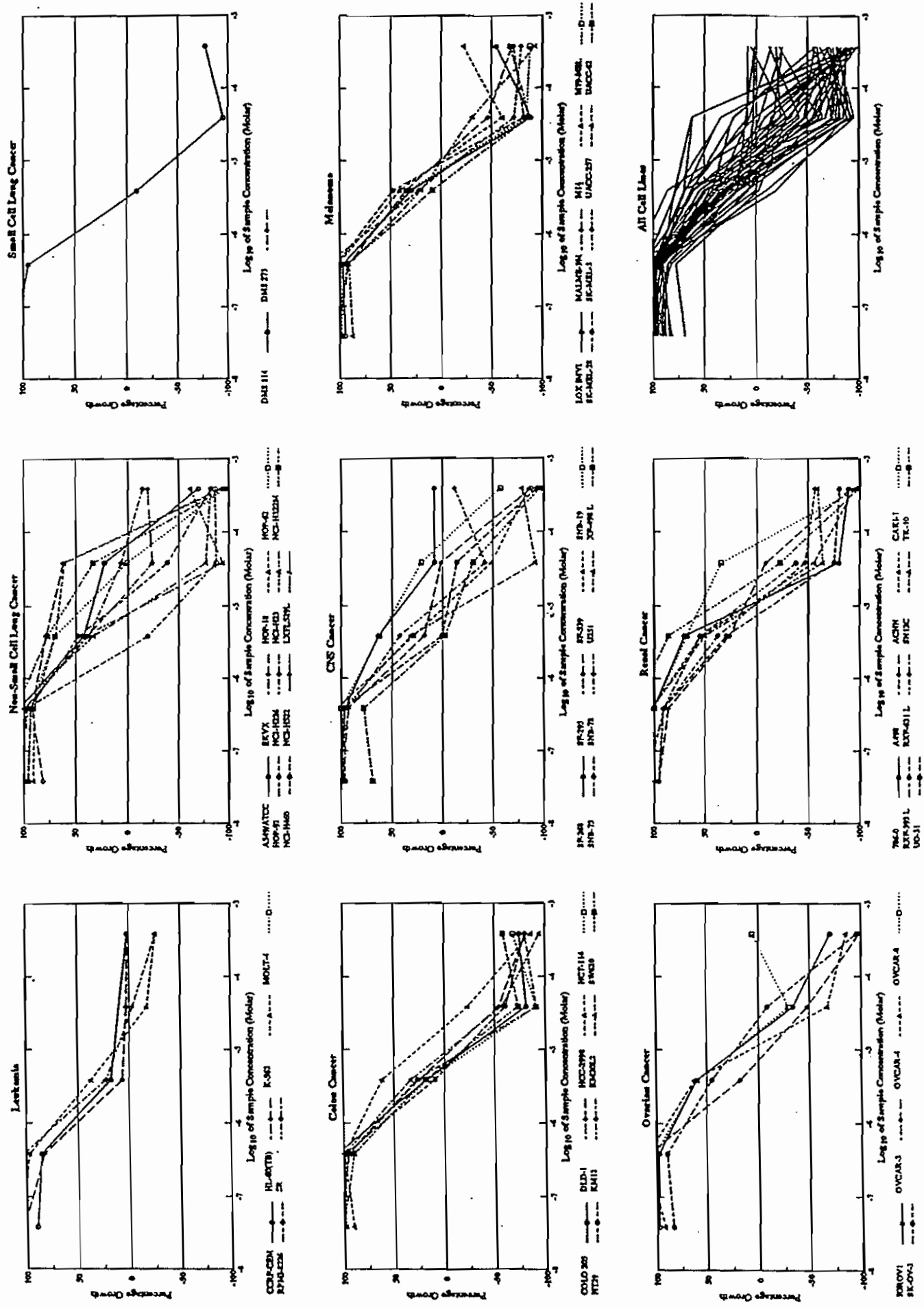
Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>National Cancer Institute, Bethesda: Untersuchungen zur tumorhemmenden Wirkung von Ukrain (NSC: 63 15 70) in einem vom NCI entwickelten in-vitro-Screening-Modell an 60 menschlichen Zell-Linien. Berichtsdatum: 29.Sept.1990</p> <p><u>Testmodell</u>: Zellkulturen mit definierter Ausgangszellzahl wurden nach 24-stündigem Wachstum mit 5 verschiedenen Konzentrationen der zu prüfenden Substanzen in 10-facher Verdünnung versetzt und über 48 Stunden inkubiert. Anschließend wurden die Zellen in situ fixiert, gewaschen, getrocknet und gefärbt und die Zelldichte spektralphotometrisch bestimmt. Berechnet wurde die relative Zelldichte in Bezug auf unbehandelte Proben. Angegeben sind die Testkonzentrationen bei:</p> <p>GI50 = 50 % Wachstumshemmung TGI = 100 % Wachstumshemmung LC50 = 50 % Reduktion der Biomasse</p> <p>Die relativen Zelldichten wurden graphisch gegen die Konzentration der Testsubstanzen aufgetragen.</p> <p>Folgende Tumorarten kamen in jeweils mehreren Zell-Linien zum Einsatz: Leukämie, nichtkleinzellige Lungentumoren, kleinzellige Lungentumoren, Colocarzinom, ZNS-Tumoren, Melanom, Ovarialkarzinom und Nierentumor.</p> <p><u>Ergebnisse</u>: Ukrain zeigte in allen Tumorarten nicht nur eine ausgeprägte Wachstumshemmung sondern führte in höheren Konzentrationen auch zu einer absoluten Abnahme der Zellmasse. Im Vergleich dazu war die wachstumshemmende Wirkung von 5-Fluorouracil unter identischen Versuchsbedingungen deutlich geringer ausgeprägt (Hemmkonzentration, ausgedrückt als \log_{10} der molaren Konzentration; siehe auch nachfolgende Diagramme).</p> <p>Thio-TEPA hatte unter diesen Versuchsbedingungen deutlich höhere GI₅₀-Werte als Ukrain. Dies belegt, daß die unter Ukrain beobachtete Wirkung nicht auf das als Reaktionspartner eingesetzte Thio-TEPA zurückzuführen ist, sondern eine eigenständige Wirkung von Ukrain darstellt (siehe nachfolgende Gegenüberstellung der GI₅₀-Werte von Ukrain, 5-Fluorouracil und Thio-TEPA.</p>	177-223

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Dose Response Curves

Report Date: September 29, 1990

Test Date: June 25, 1990



Beilageblatt 3 zu 10/DYNA/1

Panel/Cell Line	Log ₁₀ GI50 (molar)		
	Ukrain	5-Fluorouracil	Thio-TEPA
Leukemia			
CCRF-CEM	-5,90	-4,66	-5,1
HL-60(TB)	-5,99	-4,87	-5,1
K-562	-5,63	-4,21	-3,7
MOLT-4		-4,84	-5,1
RPMI-8226		-5,22	-3,8
SR	-5,76	-4,83	
Non-Small Cell Lung Cancer			
A549/ATCC	-5,54		-4,3
EKVX	-4,34	-3,17	-3,8
HOP-18	-4,34		-3,7
HOP-62	-5,12	-4,99	-4,6
HOP-92	-5,46		-4,2
NCI-H226	-5,62	-2,82	-4,3
NCI-H23	-5,65	-5,35	-4,3
NCI-H322M	-4,79	-4,05	-3,7
NCI-H460	-6,01	-6,39	-5,2
NCI-H522	-5,59	-4,82	-4
LXFL529L	-5,56	-4,69	
Small Cell Lung Cancer			
DMS 114	-5,99	-3,98	-4,4
DMS 273		-5,29	-4,9
Colon Cancer			
COLO 205	-5,78		-3,8
DLD-1	-5,77	-5,60	-3,7
HCC-2998	-5,28	< -6,60	-4
HCT-116	-5,84	-5,41	-3,9
HT29	-5,87	-5,22	-3,8
KM12	-5,75	-5,03	-3,7
KM20L2	-5,67	-5,32	-3,7
SW620	-5,85	-5,30	-3,9
CNS Cancer			
SF-268	-5,18	-4,57	-4,3
SF-295	-5,84	-4,79	-4,6
SF-539	-5,70		-4,3
SNB-19	-5,12	-3,84	-3,9
SNB-75	-5,93	-3,83	-4,1
SNB-78	-5,57		-3,7
U251	-5,70	-4,66	-4,4
XF-498 L	-6,07		-4,4

Panel/Cell Line	Log ₁₀ GI50 (molar)		
	Ukrain	5-Fluorouracil	Thio-TEPA
Melanoma			
LOX IMVI	-5,72	-5,54	-4,4
MALME-3M	-5,68	-4,07	-3,8
M14	-5,56	-3,71	
M19-MEL	-5,69	-5,02	-3,8
SK-MEL-28	-5,46	> -2,60	-3,7
SK-MEL-5	-5,72	-4,57	-4
UACC-257	-5,84	-4,34	-4
UACC-62	-5,91	-4,43	-5
Ovarian Cancer			
IGROV1	-5,31	-3,89	-3,8
OVCAR-3	-5,77	-4,11	-4,1
OVCAR-4	-5,32	-4,11	-3,7
OVCAR-5		-4,29	-3,9
OVCAR-8	-5,31	-4,91	-4,1
SK-OV-3	-5,53	-4,15	-4
Renal Cancer			
786-0	-5,28		
A498	-5,81	-5,07	-3,9
ACHN	-5,38	-5,58	
CAK-1	-4,88	-4,86	-4,6
RXF-393 L	-5,75	-3,42	-4,5
RXF-631 L	-5,65	-5,42	
SN12C	-5,42	-4,01	-4,7
TK-10	-5,09		
UO-31	-5,37	-4,60	-4
MG-MID	-5,55	-4,63	-4,19
Delta	0,52	1,97	1,1
Range	1,73	4,00	1,6

Ukrain

Raum für
Stempelmarke

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)																																																																														
<p>EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer: Screening results–human tumor xenografts in vitro. Berichtsdatum: 9. Juni 1991.</p> <p><u>Testprinzip:</u> In einer in-vitro-Versuchsserie wurden verschiedene menschliche Tumorzellen (Colorectal, gastric, largecell lung, breast, melanoma xenograft, ovarial cancer xenograft) mit verschiedenen Ukrain-Konzentrationen über mindestens 1 Woche inkubiert. Als Parameter wurde die Zahl der gebildeten Kolonien im Verhältnis zu einer unbehandelten Kontrollgruppe herangezogen. Als positive Wirkung wurde festgelegt, wenn die Koloniezahl in der Testgruppe <30 % von jener in der Kontrollgruppe betrug. Die geprüften Ukrain-Konzentrationen lagen zwischen 0,001 µg und 100 µg/ml.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Zwischen 1 und 100 µg/ml zeigte Ukrain eine dosisabhängige Cytotoxizität mit der ausgeprägtesten Wirkung bei Colorectal- und Ovarial cancer-xenografts.</p>	<p>224–230</p>																																																																														
<p>IN-VITRO EFFECT OF U122 IN HUMAN TUMOR XENOGRAPTS</p>																																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">TUMOR/ PASSAGE NO.</th> <th rowspan="2">EXP. NO.</th> <th rowspan="2">COL ONY CONTR.</th> <th colspan="6">Test/Control (%) at Drug Concentration (µg/ml)</th> </tr> <tr> <th>.001</th> <th>.01</th> <th>.1</th> <th>1.</th> <th>10.</th> <th>100.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CXF 1103/8</td> <td>P016GM</td> <td>109</td> <td>101 -</td> <td>115 -</td> <td>88 -</td> <td>79 -</td> <td>32 +</td> <td>8 ***</td> </tr> <tr> <td>GXF 217/17</td> <td>P018GM</td> <td>98</td> <td>115 -</td> <td>108 -</td> <td>106 -</td> <td>127 -</td> <td>89 -</td> <td>10 **</td> </tr> <tr> <td>LXFL 529/16</td> <td>O308AM</td> <td>187</td> <td>102 -</td> <td>83 -</td> <td>98 -</td> <td>81 -</td> <td>68 -</td> <td>15 **</td> </tr> <tr> <td>MAXF 401/13</td> <td>P017AM</td> <td>33</td> <td>51 -</td> <td>66 -</td> <td>68 -</td> <td>49 +</td> <td>50 +</td> <td>34 +</td> </tr> <tr> <td>HEXF 276/10</td> <td>P019GM</td> <td>122</td> <td>90 -</td> <td>90 -</td> <td>104 -</td> <td>86 -</td> <td>63 -</td> <td>10 **</td> </tr> <tr> <td>OVXF 899/9</td> <td>P003AM</td> <td>135</td> <td>102 -</td> <td>98 -</td> <td>89 -</td> <td>80 -</td> <td>28 **</td> <td>1 ***</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Active(+, **)/Total Xenografts only</td> <td>0/6 0X</td> <td>0/6 0X</td> <td>0/6 0X</td> <td>0/6 0X</td> <td>1/6 17X</td> <td>5/6 83X</td> </tr> </tbody> </table>		TUMOR/ PASSAGE NO.	EXP. NO.	COL ONY CONTR.	Test/Control (%) at Drug Concentration (µg/ml)						.001	.01	.1	1.	10.	100.	CXF 1103/8	P016GM	109	101 -	115 -	88 -	79 -	32 +	8 ***	GXF 217/17	P018GM	98	115 -	108 -	106 -	127 -	89 -	10 **	LXFL 529/16	O308AM	187	102 -	83 -	98 -	81 -	68 -	15 **	MAXF 401/13	P017AM	33	51 -	66 -	68 -	49 +	50 +	34 +	HEXF 276/10	P019GM	122	90 -	90 -	104 -	86 -	63 -	10 **	OVXF 899/9	P003AM	135	102 -	98 -	89 -	80 -	28 **	1 ***	Active(+, **)/Total Xenografts only			0/6 0X	0/6 0X	0/6 0X	0/6 0X	1/6 17X	5/6 83X
TUMOR/ PASSAGE NO.	EXP. NO.				COL ONY CONTR.	Test/Control (%) at Drug Concentration (µg/ml)																																																																									
		.001	.01	.1		1.	10.	100.																																																																							
CXF 1103/8	P016GM	109	101 -	115 -	88 -	79 -	32 +	8 ***																																																																							
GXF 217/17	P018GM	98	115 -	108 -	106 -	127 -	89 -	10 **																																																																							
LXFL 529/16	O308AM	187	102 -	83 -	98 -	81 -	68 -	15 **																																																																							
MAXF 401/13	P017AM	33	51 -	66 -	68 -	49 +	50 +	34 +																																																																							
HEXF 276/10	P019GM	122	90 -	90 -	104 -	86 -	63 -	10 **																																																																							
OVXF 899/9	P003AM	135	102 -	98 -	89 -	80 -	28 **	1 ***																																																																							
Active(+, **)/Total Xenografts only			0/6 0X	0/6 0X	0/6 0X	0/6 0X	1/6 17X	5/6 83X																																																																							
<p>AKM Human Bone Marrow, AT Animal Tumor, BXF Bladder Cancer Xenograft, CEXF Cervix, CXF Colorectal, GXF Gastric, HNXF Head and Neck; LXF Lung A adeno, L large cell, E epidermoid cell, S small cell; MAXF Breast, HEXF Melanoma Xenograft, OVXF Ovarian Cancer Xenograft, PAXF Pancreas, PXF Mesothelioma, RXF Renal, SXF Sarcoma, TXF Testicular Cancer, UXF Uterine Body, XF Miscellaneous Cancer Xenograft - (T/C ≥ 50) + (30 ≤ T/C < 50) ** (10 ≤ T/C < 30) *** (T/C < 10), s single plate result</p>																																																																															

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend nummerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>LIEPINS, A., NOWICKY, J.W. (1992): Activation of spleen cell lytic activity by the alkaloid thiophosphoric acid derivative: Ukrain. Int. J. Immunopharmac. <u>14</u>, 1437-1442</p> <p><u>Testprinzip:</u> C57BL/6-Mäuse wurden durch eine einmalige i.p.-Injektion von $1 \cdot 10^6$ P815-Mastocytomzellen immunisiert. Zu verschiedenen Zeiten nach Immunisierung wurden Milz- und Peritonealexsudatzellen (Lymphozyten) entnommen und als Effektorzellen eingesetzt. Als Targetzellen wurden Mastozytom P815-Zellen genommen, die zuvor mit $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ inkubiert worden waren. Als Maß für die Zytolyse wurde das ausgetretene ^{51}Cr gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Frisch isolierte Milzlymphozyten von alloimmunisierten C57BL/6-Mäusen zeigten bei Zusatz von Ukrain zum Kulturmedium einen signifikanten Anstieg der lytischen Aktivität. Maximale Wirkung war in Gegenwart von $1,18 \mu\text{mol}$ Ukrain (Milzlymphozyten) und $4,72 \mu\text{mol}$ (Peritoneallymphozyten) bzw. am Tag 18 nach Alloimmunisierung zu beobachten.</p>	231-236

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

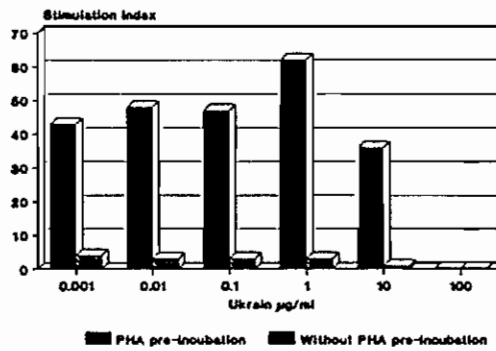
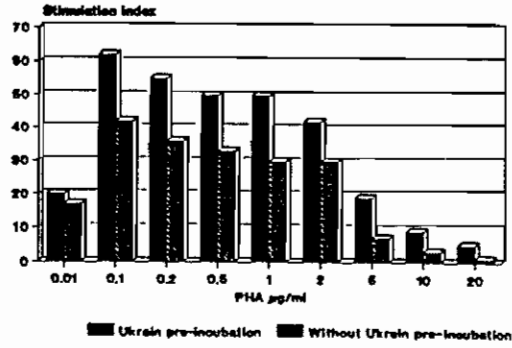
Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>JIN, Y.M. et al. (1996): Mitogenic properties of Ukrain (NSC-6315170) on human peripheral blood monocytes: clinical implications. Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.) 27-29</p> <p><u>Testprinzip:</u>In einem Zellproliferationstest an humanen Lymphozyten wurde der mitogene Effekt von Ukrain mit jenem von Phytohämagglutinin (PHA) verglichen. Lymphozyten in Kulturmedium wurden 1 Stunde mit 5 µg/ml Ukrain und anschließend mit verschiedenen PHA-Konzentrationen über 72 Stunden inkubiert. In einer 2. Versuchsserie wurden die Lymphozyten mit 0,1 µg/ml PHA inkubiert (optimale Konzentration in der 1. Versuchsserie) und anschließend 72 Stunden mit verschiedenen Ukrainkonzentrationen. Zur Bestimmung der mitogenen Aktivität wurde den Kulturen jeweils 1 µCi ³H-Thymidin zugesetzt und nach 3 Stunden die ³H-Thymidin-Inkorporation gemessen. Als Maß für die stimulierende Wirkung (Stimulationsindex) wurde der Quotient aus ³H-Thymidinaufnahme mit PHA bzw. Ukrain und der ³H-Thymidin-Aufnahme ohne Zusatz von Immunmodulatoren genommen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Während Ukrain allein keinen nennenswerten Einfluß auf die ³H-Thymidinaufnahme hatte, konnte jeweils durch Präinkubation mit Ukrain oder PHA und anschließender Inkubation mit dem jeweils anderen Immunmodulator eine deutliche Wirkungsverstärkung erzielt werden. Die optimalen Konzentrationen (maximaler Thymidineinbau) betragen unter den jeweils angegebenen Präinkubationsbedingungen 0,1 µg/ml PHA bzw. 1 µg/ml Ukrain.</p>	255-257

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.



Lst

Fig. 2 Human peripheral blood mononuclear cells were isolated from blood of healthy donors as described in Materials and methods. The cells were either incubated in RPMI tissue culture medium containing 0.1 $\mu\text{g/ml}$ of PHA or the medium containing indicated concentrations of Ukrain for 72 h. The ^3H -thymidine incorporation of the cells was measured and their stimulation indices were calculated as described in Materials and methods. The data are presented as the mean of nine individual blood donors.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>CIEBIADA, I. et al. (1996): Does the Ukrain preparation protect mice against lethal doses of bacteria ? Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Supl.), 135-139</p> <p><u>Testprinzip:</u> Mäuse wurden per i.p.-Injektion mit Staphylococcus aureus oder Escherichia coli infiziert. Die verabreichte Bakterienmenge entsprach dem 2-fachen der in Vorversuchen ermittelten LD₅₀. Gruppen zu je 10 Tieren erhielten prophylaktisch Ukrain über 10 Tage jeden 2.Tag folgende Ukraindosen s.c. verabreicht: 0,04 mg, 0,4 mg und 4,0 mg/kg.</p> <p>Weitere Gruppen erhielten die gleichen Ukraindosen 48, 24 und 2 Stunden vor Verabreichung der Bakteriensuspension sowie 2, 24 und 48 Stunden nach Infektion. Zusätzlich wurden infizierte aber unbehandelte Kontrollgruppen mitgeführt. Gemessen wurde die Überlebensrate innerhalb von 10 Tagen nach Injektion.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die prophylaktische Gabe von 0,04 mg/kg und 0,4 mg/kg Ukrain 2 x täglich über 20 Tage führte zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate, die bei E.coli deutlicher ausgeprägt war als bei S.aureus. 4,0 mg/kg Ukrain hatte hingegen keine protektive Wirkung.</p> <p>Bei der Ukrainverabreichung 48, 24 und 2 Stunden vor und 2, 24 und 48 Stunden nach Infektion war die protektive Wirkung nur gering bis nicht erkennbar. Am ehesten könnte auch hier bei den beiden niedrigeren Dosierungen eine positive Wirkung erkannt werden. 4 mg Ukrain pro kg KG waren auch bei diesem Behandlungsschema ohne Wirkung.</p>	239-243

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

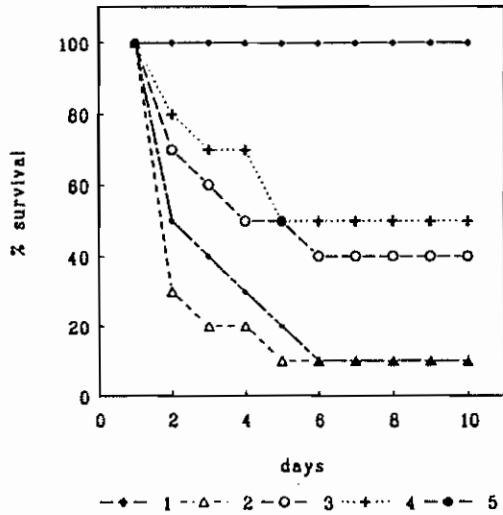


Fig. 1 Influence of Ukrain preparation administered every second day during 20 days on the survival of mice infected by *E. coli* (result in %).

1 - Control uninfected mice 3 - infected mice + Ukrain 0,04 mg/kg
 2 - infected mice 4 - infected mice + Ukrain 0,4 mg/kg
 5 - infected mice + Ukrain 4,0 mg/kg

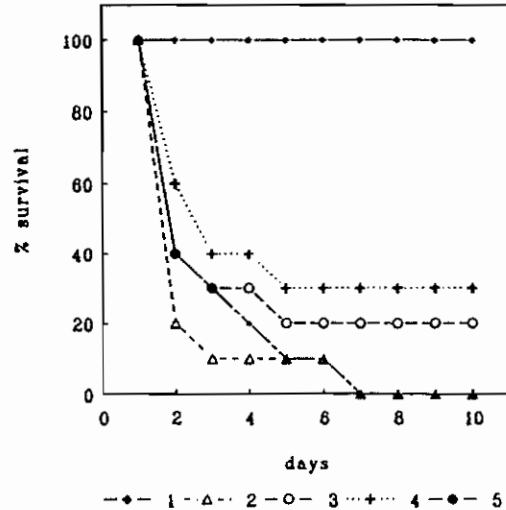


Fig. 3 Influence of Ukrain preparation administered every second day during 20 days on the survival of mice infected by *S. aureus* (result in %).

1 - Control uninfected mice 3 - infected mice + Ukrain 0,04 mg/kg
 2 - infected mice 4 - infected mice + Ukrain 0,4 mg/kg
 5 - infected mice + Ukrain 4,0 mg/kg

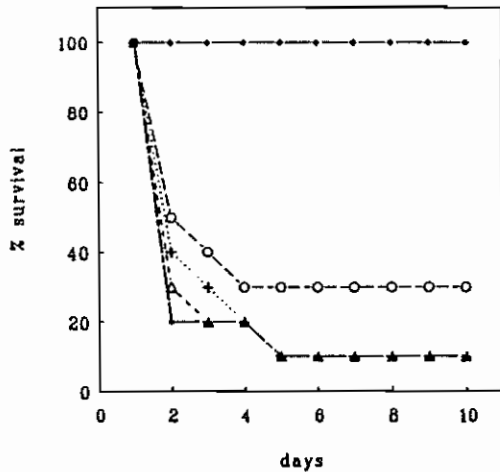


Fig. 2 Influence of Ukrain preparation administered 48h, 24h and 2h before infection and 2h, 14h and 48h after infection on the survival of mice infected by *E. coli* (result in %).

1 - Control uninfected mice 3 - infected mice + Ukrain 0,04 mg/kg
 2 - infected mice 4 - infected mice + Ukrain 0,4 mg/kg
 5 - infected mice + Ukrain 4,0 mg/kg

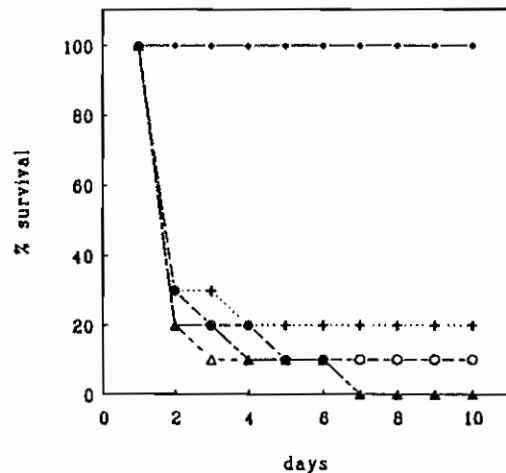


Fig. 4 Influence of Ukrain preparation administered 48h, 24h and 2h before infection and 2h, 14h and 48h after infection on the survival of mice infected by *S. aureus* (result in %).

1 - Control uninfected mice 3 - infected mice + Ukrain 0,04 mg/kg
 2 - infected mice 4 - infected mice + Ukrain 0,4 mg/kg
 5 - infected mice + Ukrain 4,0 mg/kg

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>CIEBIADA, I. et al. (1995): Effect of Ukrain preparation on immune response in mice affected by influenza virus. J.Chemotherapy <u>7</u>, Suppl. No.4, 101-104</p> <p><u>Testprinzip</u>: 10 - 12 Wochen alte Mäuse (Balb/c) wurden in einer kurzen Äthernarkose nasal mit der 2-fachen LD₅₀ von Influenzaviren der Gruppe APR8/HON1/13 infiziert. 3 Gruppen dieser Tiere erhielten vor der Infektion subkutane Injektionen von 0,04 mg, 0,4 mg bzw. 4,0 mg Ukrain pro kg KG subkutan jeweils 48, 24 und 2 Stunden vor der Infektion verabreicht.</p> <p>3 weitere Gruppen erhielten vor der Virusinfektion jeden 2. Tag über 20 Tage die gleichen Ukraindosen subkutan verabreicht. Zusätzlich wurde jeweils eine Negativkontrolle (nichtinfizierte Mäuse) und eine Positivkontrolle (infizierte aber unbehandelte Mäuse) mitgeführt. Die Tiere wurden über 10 Tage beobachtet und die Überlebensrate ermittelt (Gruppengröße jeweils 10 Tiere). Eine weitere Gruppe von 40 Mäusen erhielt jeden 2. Tag über 20 Tage 0,4 mg/kg KG Ukrain s.c. Am 20. Tag wurden die Tiere mit Influenzaviren nasal infiziert. Die Dosis betrug in dieser Versuchsserie nur 0,2 x LD₅₀. Bei jeweils 10 Tieren wurde an den Tagen 3, 6, 9 und 14 nach Infektion der Antikörpertiter im Blut, die Phagozytoseaktivität in der Peritonealflüssigkeit, die Hemmung der Leukozytenmigration in Milzzellen sowie die Hemmung der Hämagglutination im Serum untersucht.</p> <p><u>Ergebnisse</u>: Bei unbehandelten infizierten Mäusen betrug die Überlebensrate 10 %. Wurden die Tiere jeden 2. Tag über 20 Tage mit Ukrain vorbehandelt, betrug die Überlebensraten 60 % (0,04 mg/kg Ukrain) bzw. 70 % (0,4 mg/kg Ukrain) innerhalb der 10-tägigen Beobachtungszeit. Die höchste Dosis von 4 mg/kg Ukrain sowie die prophylaktische Gabe von Ukrain lediglich 48, 24 und 2 Stunden vor Infektion hatten keine protektive Wirkung. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten keine behandlungsabhängigen Abweichungen.</p>	258-261

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

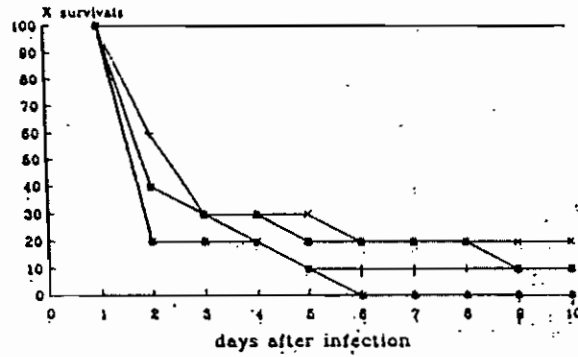


FIGURE 1 - Survival of influenza-infected mice and those treated with Ukrain 48, 24, and 2 h before infection and 2, 24 and 48 h after infection.
 —○— uninfected mice; —□— infected mice; —*— infected mice + Ukrain 0.04 mg; —◇— infected mice + Ukrain 0.40 mg; —×— infected mice + Ukrain 4.00 mg

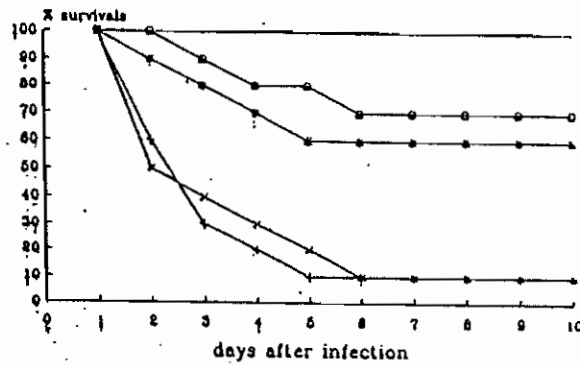
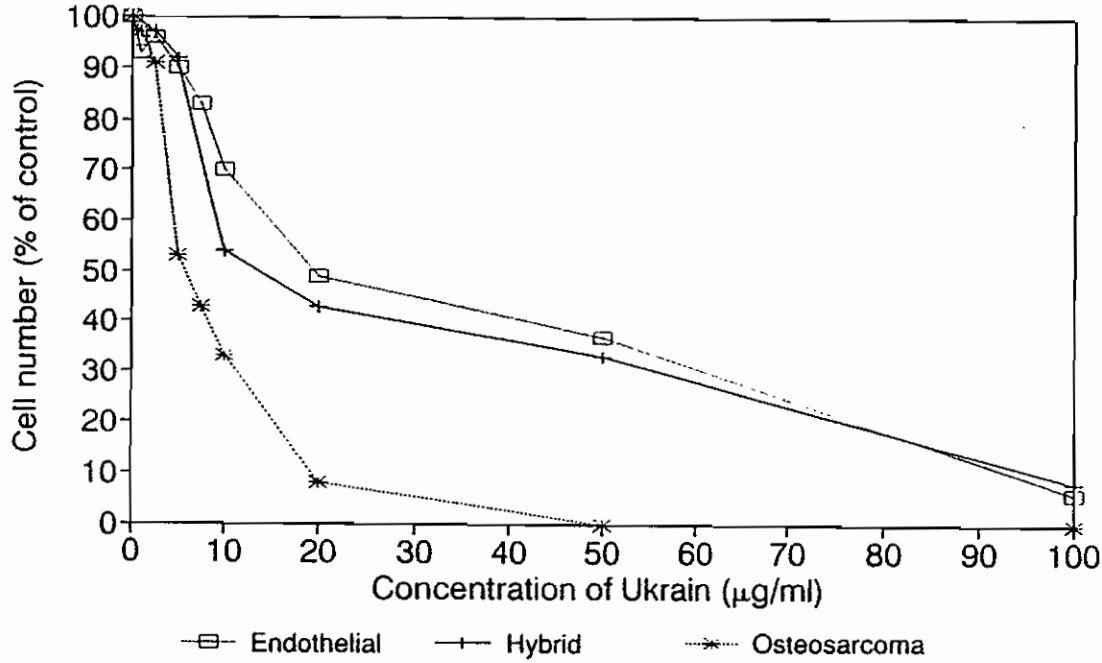


FIGURE 2 - Survival of influenza-infected mice and those treated with Ukrain every second day for 20 days.
 —○— uninfected mice; —□— infected mice; —*— infected mice + Ukrain 0.04 mg; —◇— infected mice + Ukrain 0.40 mg; —×— infected mice + Ukrain 4.00 mg

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>HOHENWARTER, O. et al. (1992): Selective inhibition of in-vitro-cell growth by the anti-tumor drug ukrain. Drugs Exptl. Clin.Res. XVIII (Suppl.), 1-4</p> <p><u>Testprinzip:</u> In in-vitro-Untersuchungen wurden normale und maligne Zellen mit verschiedenen Ukrainkonzentrationen zwischen 1 µg und 100 µg/ml über 48 Stunden inkubiert und der Einfluß auf das Zellwachstum gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Normale und Hybridzellen waren gegen die toxischen Einflüsse von Ukrain wesentlich weniger empfindlich als Osteosarkomzellen. Während z.B. bei einer Ukrainkonzentration von 20 µg/ml die Zellzahl von Normal- und Hybridzellen um etwa 50 % zurückging, wurde die Zahl der Osteosarkomzellen um über 90 % reduziert.</p>  <p>Fig. 1 Inhibition of cell growth by Ukrain.</p>	262-265

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>BRÜLLER, W. (1992): Studies concerning the effect of Ukrain in vivo and in vitro. Drugs Exptl. Clin. Res. XVIII (Suppl.) 13-16</p> <p><u>Testprinzip:</u> Es wurde vergleichend der Sauerstoffverbrauch einer Ehrlich-Aszites-Zellsuspension und von Meerschweinchenleberhomogenat vor und nach Zusatz von Ukrain mittels einer Sauerstoffelektrode nach Clark gemessen. Die Ukrainkonzentration im Testansatz betrug 0,33 mg/ml.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Während Ukrain auf den Sauerstoffverbrauch normaler Leberzellen keinen Einfluß hatte, ging die Zellatmung von Ehrlich-Aszites-Tumorzellen nach anfänglicher Stimulierung auf null zurück. Ukrain, in einer Konzentration von 0,33 mg/ml, führte somit bei Ehrlich-Aszites-Zellen nach einer Latenzzeit mit stimulierter Zellatmung von etwa 10 Minuten zu einem Sistieren des oxidativen Zellstoffwechsels.</p>	266-269

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

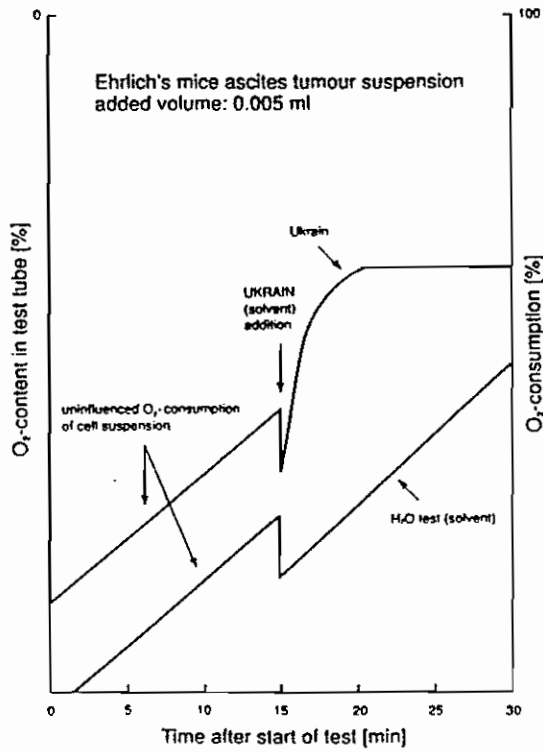


Fig. 1 Ukrain influence on oxygen consumption in malignant cells. (Ehrlich's mice ascites tumour suspension).

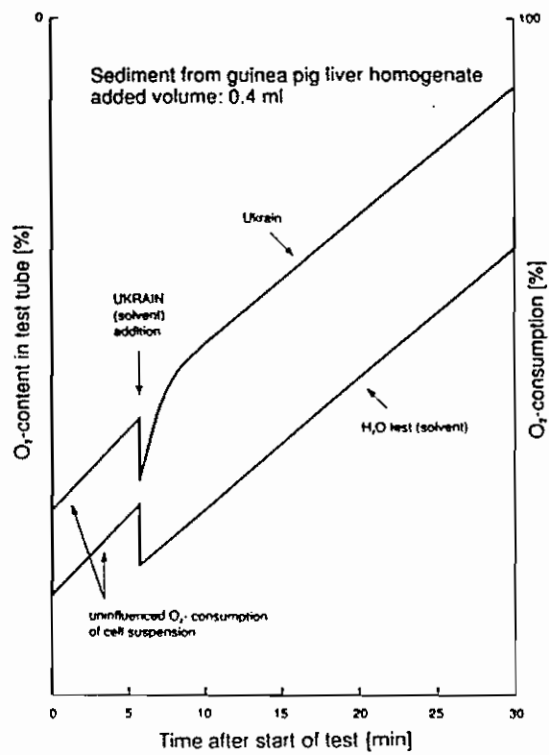


Fig. 2 Ukrain influence on oxygen consumption in normal cells. (Sediment from guinea pig liver homogenate).

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>LIEPINS, A. et al. (1996): Induction of bimodal programmed cell death in malignant cells by the derivative Ukrain (NSC-631570).</p> <p><u>Testprinzip:</u> Zur Untersuchung morphologischer Einflüsse wurden K 562-Erythroleukämiezellen mit verschiedenen Ukrain-Konzentrationen zwischen 0,78 und 100 µg/ml inkubiert. Von den Zellen wurden mikroskopische Bilder angefertigt und auf morphologische Veränderungen untersucht.</p> <p>Zur Untersuchung von Einflüssen auf die Membranpermeabilität wurden die Zellen mit $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ inkubiert. Anschließend wurde nicht inkorporiertes $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ ausgewaschen und die Zellen mit verschiedenen Ukrain-Konzentrationen inkubiert. Gemessen wurde die ^{51}Cr-Freisetzung im Vergleich zu Ukrain-freien Ansätzen.</p> <p>Zur Bestimmung des DNA-Gehalts wurden Zellen eine definierte Zeit mit verschiedenen Ukrain-Konzentrationen inkubiert. Anschließend wurden die Zellen inaktiviert, abzentrifugiert und mit RNase inkubiert. Anschließend wurde Propidiumjodid zugesetzt und die Intensität der Fluoreszenz in einem Durchflußzytometer gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Morphologische Zellveränderungen: Bei Ukrain-Konzentrationen von 6,25 und 12,5 µg/ml zeigten sich Zellveränderungen, die nach Einschätzung der Autoren dem klassischen Bild des programmierten Zelltodes entsprachen. Bei weiterer Erhöhung der Ukrain-Konzentration auf 25 µg/ml wiesen die Zellen wieder weitgehend normale Oberflächenstruktur auf – die Autoren bezeichnen dies als "silent period" – und erst bei Dosen von 50 und 100 µg/ml zeigte sich wieder Blasenbildung an der Zelloberfläche.</p> <p>Weitgehend parallel zu obigem Bild verlief auch die ^{51}Cr-Freisetzung mit weitgehend normalen Werten bei 25 µg/ml ("silent period").</p>	270–276

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Percent Specific Chromium-51 Release
by K562 Cells

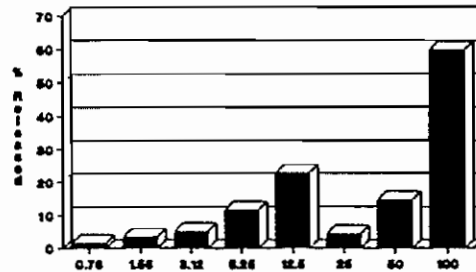


Fig. 2 Bimodal specific ^{51}Cr release by K562 cells treated with various concentrations of Ukrain for 4 h *in vitro*. Note that the first phase of ^{51}Cr release occurs at 6.25 and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ Ukrain, followed by background level of ^{51}Cr release at 25.0 $\mu\text{g/ml}$ (silent period); high specific ^{51}Cr release occurs at 100.0 $\mu\text{g/ml}$ which corresponds to cell surface blister formation (Fig. 1D).

Ukrain-Konzentrationen von 50 und 100 $\mu\text{g/ml}$ führten zu einem extensiven Anstieg des DNA-Gehaltes der Zellen, der auf Polyploidie zurückgeführt wird. Dies ist wiederum in Übereinstimmung mit den bei hohen Ukrainkonzentrationen beobachteten morphologischen Zellveränderungen und der erhöhten ^{51}Cr -Freisetzung. Ukrainkonzentrationen unter 50 $\mu\text{g/ml}$ hatten keinen Einfluß auf den zellulären DNA-Gehalt.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>NOWICKY, J.W. et al. (1996): Influence of Ukrain on DNA, RNA and protein synthesis in malignant cells. Drugs Exptl. Clin.Res. XXII (Suppl.), 9-19</p> <p><u>Testprinzip:</u> Verschiedene normale und transformierte Zellkulturen wurden in Mikrotiterplatten mit ³H-markiertem Thymidin, Uridin und Leucin sowie verschiedenen Ukrain-Konzentrationen (Kontrolle, 0,1, 1, 10 und 100 µg/ml) eine definierte Zeitspanne inkubiert. Anschließend wurden die Zellen gestoppt, gewaschen und im β-Counter ausgemessen.</p> <p>Folgende Zell-Linien kamen zum Einsatz: Human tonsil cells Guinea pig hepatocytes Murine lymphoma cells HeLa-cells Murine lymphoma tumour cells Yoshida tumour cells Murine myeloma Human WiDr tumour cells C1L-hepatocytes EB tumour cells EsB tumour cells YAC-1 tumour cells P 815 tumour cells</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain zeigte eine von den Zell-Linien abhängige, unterschiedlich ausgeprägte dosisabhängige Hemmung der DNA-, RNA- und Protein-Synthese. Diese war bei normalen Zellen durchwegs gering ausgeprägt, bei transformierten Zellen zumeist deutlich. Nennenswerte Hemmungen waren je nach Zelltyp ab einer Ukrain-Konzentration von 1-10 µg/ml erkennbar. Nachfolgende Diagramme zeigen beispielhaft die Hemmverläufe bei einigen Tumorzelltypen.</p>	277-284

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

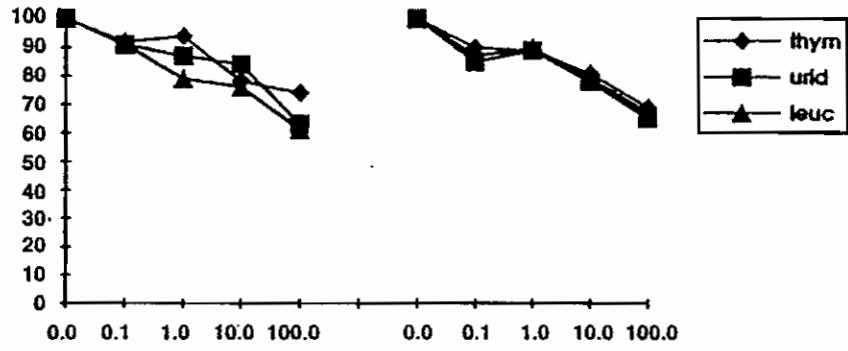


Fig. 10 Murine myeloma, 2 h incubation.

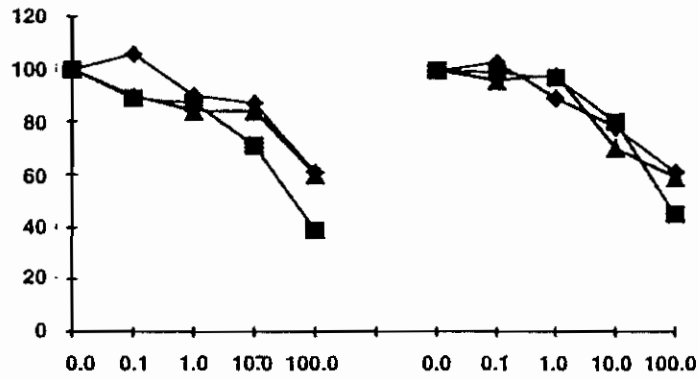


Fig. 11 Murine myeloma, 4 h incubation.

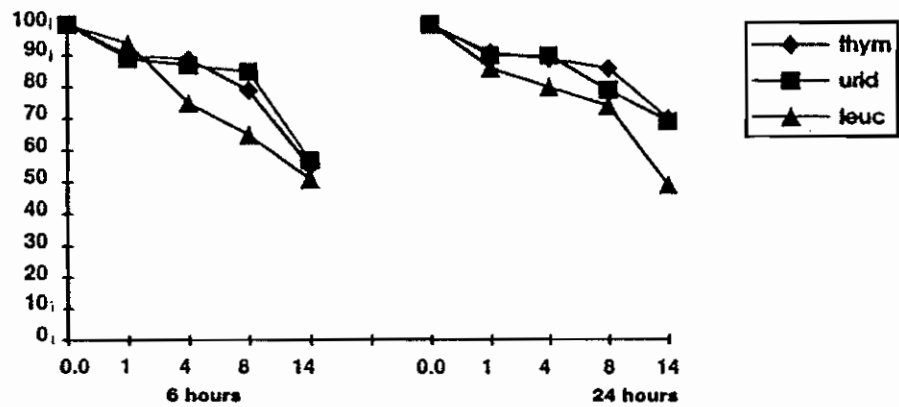


Fig. 12 Human WiDr tumour cells, 4 h drug and 2 h isotope vs 22 h drug and 2 h isotope.

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>BOYKO, V.N. et al. (1996): Action of Ukrain, a cytostatic and immunomodulating drug, on effects of irradiation. Drugs Exptl Clin.Res. XXII (Suppl.) 95-99</p> <p><u>Testprinzip:</u> Männliche CBA/J-Mäuse wurden einer Kurzzeit-Ganzkörper-Gammabestrahlung von 6,0 (LD70) bis 7,5 Gy (LD90) oder einer Langzeitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 8,75 Gy (0,02 Gy/min) ausgesetzt. Ukrain wurde in Dosen von 0,2, 1,4 und 10 mg/kg KG zu verschiedenen Zeitpunkten vor oder nach Bestrahlung i.p. verabreicht. Bestimmt wurde die Überlebensrate nach 30 Tagen sowie die mittlere Überlebensdauer in Tagen. Die Daten wurden einer multifaktoriellen Analyse unterzogen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain-Verabreichung bewirkt eine Erhöhung der Überlebensrate. Diese war besonders im niedrigen Strahlendosenbereich (6 bis 6,75 Gy) deutlich ausgeprägt. Bei 7,5 Gy war keine Wirkung mehr feststellbar. Der Zeitpunkt der Ukrain-Verabreichung war wesentlich. Die größte Überlebensrate konnte erzielt werden, wenn Ukrain etwa 6 Stunden vor bis 3 Stunden nach Bestrahlung gegeben wurde, aber auch 24 Stunden vor oder 23 Stunden nach Bestrahlung verabreicht, war die Überlebensrate signifikant erhöht. Die Ukrain-Dosis im Bereich zwischen 0,2 und 1,4 mg/kg zeigte keine dosisabhängige Wirkung. Extrem hohe Dosen (10 mg/kg KG) wirkten sich bei hohen Strahlendosen (7,5 Gy) sogar negativ auf die Überlebensrate aus. Niedrigere Dosen im Bereich zwischen 0,2 mg und 1,4 mg scheinen somit eher geeignet zu sein, die Tiere vor einer potentiell letalen Strahlendosis zu schützen.</p> <p>Ukrain, 24 h bis 3 h vor einer Langzeitbestrahlung verabreicht (0,2 bzw. 1,4 mg/kg KG) hatte ebenfalls eine signifikante Erhöhung der 30-Tage-Überlebensrate zur Folge.</p>	285-289

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Fig. 1a
control group

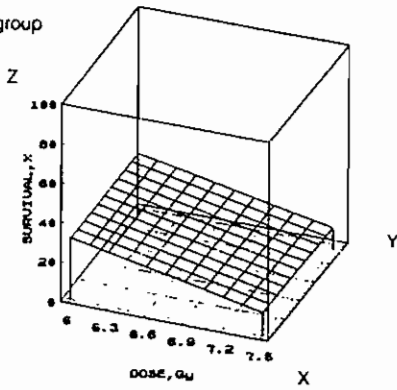


Fig. 1b
experimental group

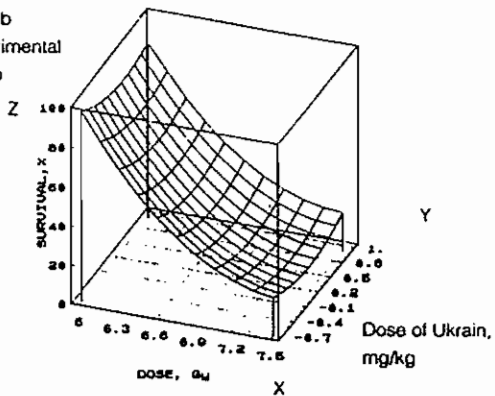


Fig. 1 The effect of Ukrain administration at 2 h before irradiation on the survival rate of CBA/J mice.
a) control group (X: irradiation dose, Gy; Y: administration of saline; Z: survival rate, %)
b) experiment group (X: irradiation dose, Gy; Y: administration of Ukrain at doses indicated, mg/kg; Z: survival rate, %).

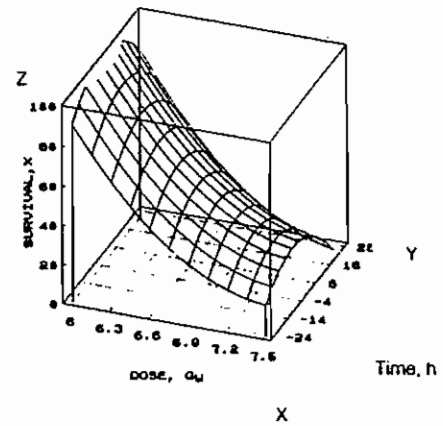


Fig. 2 The dependence of the survival rate of CBA/J mice on the time of Ukrain administration at the dose of 0.2 mg/kg and on the dose of irradiation.
(X: irradiation dose, Gy; Y: time of Ukrain administration, h; Z: survival rate, %).

Table II Radiomodifying potency of Ukrain as manifested in survival rates of irradiated mice

Conditions of Ukrain administration		Survival rate at day 30 following irradiation, %
Dose, mg/kg	Time before irradiation, hours	
0.2	3	80*
0.2	24	90*
1.4	3	70*
1.4	24	70*
Control	—	30

* (p<0.05) significantly different from control.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>SOTOMAYOR, E.M. et al. (1992): Enhancement of macrophage tumouricidal activity by the alkaloid derivative Ukrain. In vivo and in vitro studies. Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 5-11</p> <p><u>Testprinzip:</u> BALB/C -Mäusen wurde durch s.c.-Injektion ein transplantables Mammaadenocarcinom (D1 DMBA-3) überimpft. Der Tumor wächst rasch an und ist nach 5 Tagen bereits manifest. Nach 30 Tagen bilden sich nekrotische Bezirke und die Tiere beginnen zu sterben.</p> <p>Beginnend 5 Tage nach Überimpfung des Tumors wurde mit der Ukrainverabreichung begonnen. Alle Tiere erhielten täglich über 5 Tage 4 µg Ukrain. Nach einer jeweils 72-stündigen Pause wurde diese Behandlung insgesamt 3 x wiederholt. Jeweils eine der 3 Testgruppen wurde Ukrain i.v., i.p. bzw. s.c. verabreicht.</p> <p>An den Tagen 7, 9, 12, 14, 16, 19, 21 und 23 wurde der Tumordurchmesser gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Während subkutane und intraperitoneale Ukrainverabreichung keinen Einfluß auf das Tumorstadium hatte, konnte bei intravenöser Verabreichung ab dem 5. Behandlungstag ein signifikant vermindertes Tumorstadium beobachtet werden.</p>	290-296

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

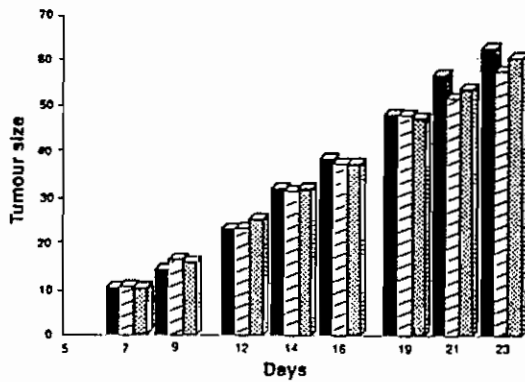


Fig.1 Effects of Ukrain (4.0 µg/mouse) administered subcutaneously (▧) or intraperitoneally (▨), on the *in vivo* growth of DA-3 mammary adenocarcinoma tumours in Balb/c mice. These routes of drug administration had no inhibitory effect on the tumour growth rate when compared to controls (■). At day 21 mice began to die due to tumour burden, hence the apparent differences in tumour size are not statistically significant.

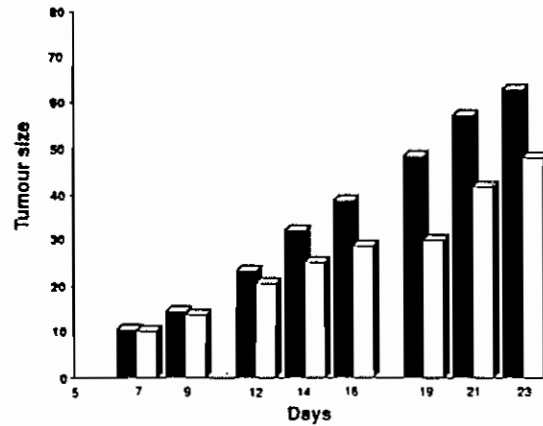


Fig.2 Effects of Ukrain (4.0 µg/mouse) administered intravenously (□) on the *in vivo* growth of established DA-3 mammary adenocarcinoma tumours in Balb/c mice. This route of drug administration produced significant ($p < 0.05$) inhibition of tumour growth at day 14 and thereafter as compared to control mice (■). All mice in the experiment received five consecutive injections at 24 h intervals, followed by 72 h without drug. This regimen was repeated three times. None of the treated mice, regardless of route of drug administration, showed any adverse effects.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>THAKUR, M.L. et al. (1992): Evaluation of biological response modifiers in the enhancement of tumor uptake of technetium-99m labeled macromolecules. J.Immunol.Methods <u>152</u>, 209-216</p> <p>Ausgehend von der Hypothese, daß Immunmodulatoren die Aufnahme tumorspezifischer Makromoleküle in das Tumorgewebe unterstützen, wurde der Einfluß der als Immunmodulatoren bekannten Substanzen Interferon γ, Ukrain und Pokeweed-Mitogen (Extrakt aus den Wurzeln von <i>Phytolacca americana</i>; PKWD) auf die Aufnahme von ^{99m}Tc-markiertem Tumornekrosefaktor α (TNF-α) untersucht. Als Modell dienen embryonale Mauskarzinomzellen, die BALB/c-Mäusen intramuskulär implantiert wurden. Innerhalb von 8 - 10 Tagen erreichten die Tumoren eine Größe von 0,5 - 1 cm im Durchmesser. Die Tiere erhielten in Gruppen zu je 5 tumortragenden Mäusen 1 Stunde vor i.v.-Verabreichung von ^{99m}Tc-TNF (40 $\mu\text{Ci}/10 \mu\text{g}/300 \mu\text{l}$) 10 μg Ukrain, 10 μg PKWD oder 1000 IU IFN. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten 100 μl isotone Salzlösung. 90 und 240 Minuten nach Verabreichung wurden die Tiere getötet und die Verteilung von ^{99m}Tc in den Geweben untersucht.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Unter dem Einfluß der eingesetzten Immunmodulatoren war 90 Minuten nach ^{99m}Tc-TNF-Verabreichung eine deutlich erhöhte Aufnahme von Radioaktivität im Tumorgewebe zu beobachten, wobei die absolute Aufnahme unter Ukrain hochsignifikant ($p = 0,006$) am stärksten forciert wurde (Kontrolle: $1,8 \pm 0,4 \%$ der verabreichten Dosis; Ukrain: $3,2 \pm 0,5 \%$; IFN: $2,5 \pm 0,7 \%$; PKWD: $2,5 \pm 0,2 \%$). Die relative Aufnahme, bezogen auf die Konzentration im Muskel, betrug für Ukrain ca. 150 %, für IFN ca. 200 % und für PKWD ca. 125 %.</p>	<p>297-305</p>
	<p>301</p>

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>UNTERSUCHUNGEN ZUR ALLGEMEINEN PHARMAKODYNAMIK</p> <p><u>Einfluß von Ukrain auf zentralnervöse Funktionen</u></p> <p>KLEINROK, Z. et al. (1992): Basic central pharmacological properties of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from <i>Chelidonium majus</i> L. Pol.J.Pharmacol.Pharm. <u>44</u>, 227-239</p> <p>1) <u>Einfluß auf die motorische Koordination</u></p> <p><u>Testprinzip</u>: Ratten bzw. Mäuse wurden auf einen sich langsam drehenden Zylinder gesetzt (5 rpm). Gesunde Tiere mußten sich zumindest 2 Minuten halten können.</p> <p><u>Ergebnisse</u>: i.p.-Verabreichung von Ukrain Dosen von 9,5 mg/kg bzw. 19 mg/kg an Mäuse sowie 14 mg/kg bzw 28 mg/kg an Ratten führte zu keinen Störungen der motorischen Koordination.</p>	<p>310-322</p> <p>314</p>

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)																																								
<p>2) <u>Einfluß auf die Körpertemperatur</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Es wurde die Rektaltemperatur von Mäusen vor und nach i.p.-Verabreichung von Ukrain gemessen. Verabreichte Dosen: 4,75 mg/kg, 9,5 mg/kg, 19 mg/kg. Umgebungstemperatur konstant $21 \pm 0,5$ °C.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> 4,75 mg/kg zeigte keinen Einfluß auf die Körpertemperatur. Bei 9,5 mg/kg und 19 mg/kg war die Körpertemperatur 30 bis 60 Minuten nach Verabreichung signifikant um bis zu $1,8$ °C (Mittelwert) erniedrigt. 2 Stunden nach Verabreichung war die Körpertemperatur wieder im Normalbereich.</p> <p><i>Table 2. Effect of Ukrain on the body temperature of the normothermic mice</i></p> <table border="1" data-bbox="280 1361 1225 1832"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Treatment mg/kg ip</th> <th rowspan="2">Basic temperature °C</th> <th colspan="5">Time min</th> </tr> <tr> <th>30</th> <th>45</th> <th>60</th> <th>90</th> <th>120</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>–</td> <td>36.8 ± 0.1</td> <td>36.9 ± 0.1</td> <td>37.0 ± 0.1</td> <td>37.2 ± 0.1</td> <td>36.9 ± 0.0</td> <td>36.9 ± 0.1</td> </tr> <tr> <td>Ukrain – 4.75</td> <td>36.9 ± 0.1</td> <td>37.1 ± 0.1</td> <td>37.1 ± 0.1</td> <td>36.9 ± 0.2</td> <td>36.8 ± 0.2</td> <td>36.8 ± 0.1</td> </tr> <tr> <td>Ukrain – 9.5</td> <td>36.6 ± 0.1</td> <td>35.6 $\pm 0.2^*$</td> <td>35.4 $\pm 0.2^*$</td> <td>35.6 $\pm 0.1^*$</td> <td>36.2 ± 0.1</td> <td>36.6 ± 0.1</td> </tr> <tr> <td>Ukrain – 19.0</td> <td>36.7 ± 0.1</td> <td>35.2 $\pm 0.1^*$</td> <td>35.2 $\pm 0.2^*$</td> <td>35.4 $\pm 0.1^*$</td> <td>35.6 $\pm 0.0^*$</td> <td>36.3 ± 0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>* – $p < 0.001$ compared with control group. Results are expressed as a mean temperature \pm SEM; $n = 6$/group</p>	Treatment mg/kg ip	Basic temperature °C	Time min					30	45	60	90	120	–	36.8 ± 0.1	36.9 ± 0.1	37.0 ± 0.1	37.2 ± 0.1	36.9 ± 0.0	36.9 ± 0.1	Ukrain – 4.75	36.9 ± 0.1	37.1 ± 0.1	37.1 ± 0.1	36.9 ± 0.2	36.8 ± 0.2	36.8 ± 0.1	Ukrain – 9.5	36.6 ± 0.1	35.6 $\pm 0.2^*$	35.4 $\pm 0.2^*$	35.6 $\pm 0.1^*$	36.2 ± 0.1	36.6 ± 0.1	Ukrain – 19.0	36.7 ± 0.1	35.2 $\pm 0.1^*$	35.2 $\pm 0.2^*$	35.4 $\pm 0.1^*$	35.6 $\pm 0.0^*$	36.3 ± 0.1	<p>315</p> <p>315</p>
Treatment mg/kg ip			Basic temperature °C	Time min																																					
	30	45		60	90	120																																			
–	36.8 ± 0.1	36.9 ± 0.1	37.0 ± 0.1	37.2 ± 0.1	36.9 ± 0.0	36.9 ± 0.1																																			
Ukrain – 4.75	36.9 ± 0.1	37.1 ± 0.1	37.1 ± 0.1	36.9 ± 0.2	36.8 ± 0.2	36.8 ± 0.1																																			
Ukrain – 9.5	36.6 ± 0.1	35.6 $\pm 0.2^*$	35.4 $\pm 0.2^*$	35.6 $\pm 0.1^*$	36.2 ± 0.1	36.6 ± 0.1																																			
Ukrain – 19.0	36.7 ± 0.1	35.2 $\pm 0.1^*$	35.2 $\pm 0.2^*$	35.4 $\pm 0.1^*$	35.6 $\pm 0.0^*$	36.3 ± 0.1																																			

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke

Pharmakodynamik

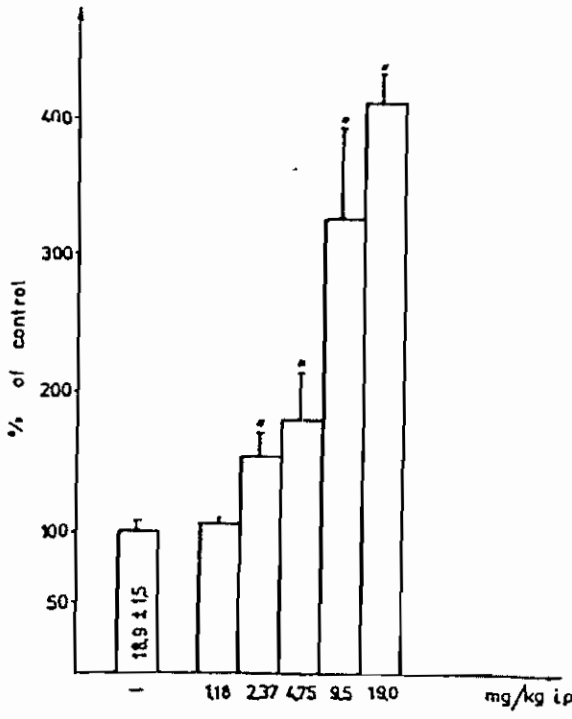
(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)																																							
<p>3) <u>Einfluß auf die lokomotorische Aktivität von Mäusen</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Die Aktivität der Tiere wurde in einem geschlossenen Raum von 32 cm Durchmesser über 1 Stunde mittels einer Lichtschranke automatisch registriert. Meßbeginn: 30 Minuten nach Verabreichung des Testpräparates. Geprüfte Dosierungen (i.p.): 4,75 mg/kg, 9,5 mg/kg, 19 mg/kg. Gruppengröße: 10 Tiere pro Dosis.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die beiden höheren Dosierungen führten zu einer signifikanten Reduktion der motorischen Aktivität auf etwa 50 – 60 % der Normalaktivität.</p> <div data-bbox="383 1276 1117 1691" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data from Figure 2: Effect of Ukrain on locomotor activity</caption> <thead> <tr> <th>Time Interval</th> <th>Dosage (mg/kg ip.)</th> <th>% of Control (Mean ± SEM)</th> <th>n</th> <th>Significance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">0 - 30 min</td> <td>- (Control)</td> <td>100 ± 33.7</td> <td>287</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.75</td> <td>~85</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.5</td> <td>~55</td> <td></td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>19.0</td> <td>~50</td> <td></td> <td>*</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">0 - 60 min</td> <td>- (Control)</td> <td>100 ± 61.0</td> <td>344</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.75</td> <td>~95</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.5</td> <td>~55</td> <td></td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>19.0</td> <td>~50</td> <td></td> <td>*</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Fig. 2. Effect of Ukrain on the spontaneous locomotor activity in mice. Results are expressed as mean ± SEM; n = 10/group. * – p < 0.001 compared with control group</p>	Time Interval	Dosage (mg/kg ip.)	% of Control (Mean ± SEM)	n	Significance	0 - 30 min	- (Control)	100 ± 33.7	287		4.75	~85			9.5	~55		*	19.0	~50		*	0 - 60 min	- (Control)	100 ± 61.0	344		4.75	~95			9.5	~55		*	19.0	~50		*	<p>313</p> <p>315</p>
Time Interval	Dosage (mg/kg ip.)	% of Control (Mean ± SEM)	n	Significance																																				
0 - 30 min	- (Control)	100 ± 33.7	287																																					
	4.75	~85																																						
	9.5	~55		*																																				
	19.0	~50		*																																				
0 - 60 min	- (Control)	100 ± 61.0	344																																					
	4.75	~95																																						
	9.5	~55		*																																				
	19.0	~50		*																																				

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)														
<p>4) <u>Einfluß auf die Hexobarbitalschlafdauer (Mäuse)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Es wurde der Einfluß von i.p.-verabreichten Ukrain auf die Hexobarbitalschlafdauer gemessen. Die Testdosen wurden 30 Minuten vor Hexobarbital (75 mg/kg KG i.p.) verabreicht. Geprüfte Ukrain-Dosen: 1,18, 2,37, 4,75, 9,5 und 19 mg/kg.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ab einer Ukrain-Dosis von 2,37 mg/kg KG wurde die Hexobarbitalschlafdauer signifikant und dosisabhängig verlängert.</p>  <table border="1" data-bbox="446 1142 1021 1859"> <caption>Data for Figure 3: Effect of Ukrain on time of hexobarbital sleep in mice</caption> <thead> <tr> <th>Ukrain Dose (mg/kg i.p.)</th> <th>% of control (approx.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100 ± 15</td> </tr> <tr> <td>1.18</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>2.37</td> <td>155*</td> </tr> <tr> <td>4.75</td> <td>180*</td> </tr> <tr> <td>9.5</td> <td>325*</td> </tr> <tr> <td>19.0</td> <td>410*</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Fig. 3. Effect of Ukrain on time of hexobarbital sleep in mice. Results are expressed as mean ± SEM; n = 8/group. * – p < 0.001 compared with control group</i></p>	Ukrain Dose (mg/kg i.p.)	% of control (approx.)	1	100 ± 15	1.18	105	2.37	155*	4.75	180*	9.5	325*	19.0	410*	<p>315, 317</p> <p>317</p>
Ukrain Dose (mg/kg i.p.)	% of control (approx.)														
1	100 ± 15														
1.18	105														
2.37	155*														
4.75	180*														
9.5	325*														
19.0	410*														

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>5) <u>Analgetische Effekte</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> 2 Testmodelle wurden eingesetzt:</p> <p>a) Essigsäure-induzierter Writhing-Test: 3 % Essigsäure wurde 30 Minuten nach Ukrain-Verabreichung i.p. injiziert und 5 Minuten später über 30 Minuten die Writhing-Episoden gemessen.</p> <p>b) Hot plate-Test: Die Tiere wurden einzeln auf die Heizplatten gesetzt ($55 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) und die Latenzzeit bis zur Reaktion gemessen. Der Versuch wurde 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach Ukrain-Injektion durchgeführt.</p> <p>Geprüfte Ukrain-Dosen: 9,5 und 19 mg/kg i.p.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Der Writhing-Test ergab keine Hinweise auf eine antinociceptive Wirkung. Im Hot-plate-Test hingegen war bei einer Dosis von 19 mg/kg die Latenzzeit 15 - 45 Minuten nach Ukrainverabreichung um 40 - 50 % signifikant verlängert. 60 Minuten nach Ukrain-Verabreichung war der antinociceptive Effekt nicht mehr nachweisbar.</p>	316
<p>6) <u>Antikonvulsive Wirkung (Mäuse)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> 2 Testmodelle wurden angewendet:</p> <p>a) Elektroschock, Wechselstrom von 50 Hz, 50 mA und 0,2 sec Impulsdauer</p> <p>b) Pentetrazol-Test (110 mg/kg KG s.c.)</p> <p>In beiden Tests wurde Ukrain 30 Minuten vorher verabreicht.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Es wurden keine Hinweise auf antikonvulsive Wirkungen gefunden.</p>	316
<p>7) <u>Prüfung auf anxiolytische Wirkungen im "four plate test" (Mäuse)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Der Boden eines Käfigs besteht aus 4 Metallplatten. Bei Wechsel von einer Platte auf eine andere wird ein Elektroschock ausgelöst, der zu einer Fluchtreaktion führt. Testdauer: 1 Minute. Gemessen wird die Zahl der ausgelösten Elektroschocks.</p> <p>Ukrain wurde 30 Minuten vor Testbeginn i.p. verabreicht.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Keine Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung.</p>	316

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>8) <u>Einfluß auf die Amphetamin-induzierte Hyperaktivität (Mäuse)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Mäuse erhielten 30 Minuten nach Ukrain-Verabreichung (4,75, 9,5 bzw. 19 mg/kg KG i.p.) 0,5 mg/kg s.c. d-Amphetamin. Unmittelbar daran anschließend wurde über 1 Stunde die Aktivität mittels Photozellen gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> In den beiden höheren Dosierungen wurde die Amphetamin-induzierte Hyperaktivität geringgradig aber signifikant verstärkt.</p>	316
<p>9) <u>Einfluß auf Stereotypie-Verhalten (Ratten)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> 30 Minuten nach Ukrain-Verabreichung (14 bzw. 28 mg/kg i.p.) erhielten die Tiere 3 mg/kg s.c. Apomorphin oder 5 mg/kg s.c. d-Amphetamin zur Auslösung eines stereotypen Verhaltens. Das Stereotypie-Verhalten der Tiere wurde mittels einer 5-stufigen Skala bewertet.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain führte zu einer dosisabhängigen mäßigen aber signifikanten Verstärkung des Stereotypie-Verhaltens.</p>	318
<p>10) <u>Einfluß auf Apomorphin- und Reserpin-induzierte Hypothermie (Mäuse)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u></p> <p>a) Apomorphin-induzierte Hypothermie: Mäuse erhielten 30 Minuten nach Ukrain-Verabreichung (4,75, 9,5 bzw. 19 mg/kg) 16 mg/kg s.c. Apomorphin. Die Körpertemperatur wurde über 180 Minuten verfolgt.</p> <p>b) Reserpin-induzierte Hypothermie: Mäuse erhielten 18 Stunden vor Ukrain-Verabreichung 2 mg/kg s.c. Reserpin. Nach Ukrain-Verabreichung (4,75, 9,5 bzw. 19 mg/kg) wurde die Körpertemperatur über 180 Minuten verfolgt.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Während Ukrain die Apomorphin-induzierte Hypothermie in allen Dosierungen verstärkte, wurde die Reserpin-induzierte Hypothermie ab Ukrain-Dosen von 9,5 mg/kg antagonisiert.</p>	319 316

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

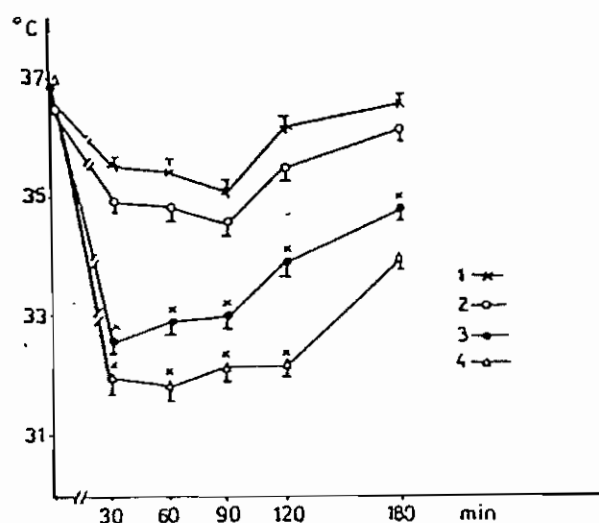


Fig. 6. Effect of Ukrain on apomorphine-induced hypothermia in mice. Explanations: 1 – apomorphine (16 mg/kg sc), 2 – Ukrain (4.75 mg/kg) + apomorphine, 3 – Ukrain (9.5 mg/kg) + apomorphine, 4 – Ukrain (19 mg/kg) + apomorphine. Results are expressed as mean \pm SEM; $n = 6$ /group. * – $p < 0.001$ compared with control group

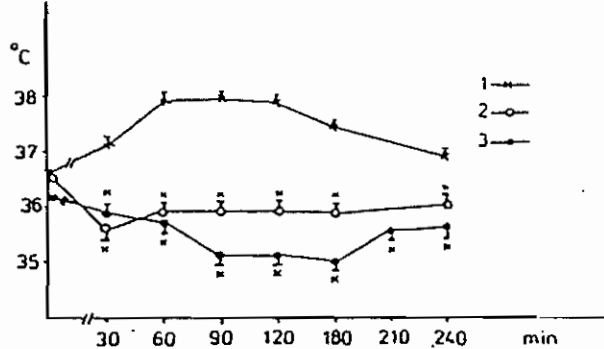
Table 3. Effect of Ukrain on reserpine-induced hypothermia in mice

Treatment mg/kg ip	Basic temperature °C	Time				
		30 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h
Control	37.0	36.9 ± 0.2	37.0 ± 0.1	37.1 ± 0.3	37.1 ± 0.0	37.2 ± 0.1
Reserpine ¹ – 2:0	36.8	35.0 ± 0.1	34.6 ± 0.2	34.6 ± 0.3	34.7 ± 0.2	34.7 ± 0.3
Ukrain – 4.75 + reserpine – 2.0	37.1	35.0 ± 0.2	34.9 ± 0.1	34.7 ± 0.2	34.7 ± 0.2	34.8 ± 0.1
Ukrain – 9.5 + reserpine – 2.0	37.0	36.7 $\pm 0.1^*$	36.9 $\pm 0.0^*$	37.0 $\pm 0.2^*$	36.9 $\pm 0.2^*$	36.8 $\pm 0.2^*$
Ukrain – 19.0 + reserpine – 2.0	36.9	37.0 $\pm 0.1^*$	37.0 $\pm 0.2^*$	36.9 $\pm 0.3^*$	36.8 $\pm 0.2^*$	36.9 $\pm 0.1^*$

Results are expressed as a mean \pm SEM. ¹Reserpine was given sc to mice 18 h before injection of Ukrain. * – $p < 0.001$ compared with reserpine group; $n = 6$ /group

Pharmakodynamik

§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>11) <u>Einfluß von Ukrain auf die Metachlorphenylpiperazin (m-CPP)-induzierte Hyperthermie (Ratten)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Die Tiere erhielten 10 mg/kg m-CPP i.p. oder gleichzeitig m-CPP und 14 bzw. 28 mg/kg Ukrain. Der Verlauf der Körpertemperatur wurde über 240 Minuten gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain antagonisierte den m-CPP-induzierten Temperaturanstieg vollständig. Dies wird als depressive Wirkung auf das serotoninerge System interpretiert.</p>  <p><i>Fig. 9. Effect of Ukrain on the metachlorphenylpiperazine (m-CPP) induced hyperthermia in rats. Explanations: 1 – control group, 2 – Ukrain 14 mg/kg, 3 – Ukrain 28 mg/kg. Results are expressed as mean ± SEM. * – p < 0.001 compared with control group; n = 8/group</i></p>	<p>320 321</p> <p>320</p>

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)																				
<p>12) <u>Einfluß von Ukrain auf die durch 5-Hydroxytryptamin induzierten Kopfsuckungen (Mäuse, Ratten)</u></p> <p><u>Testprinzip:</u> Gruppen von je 10 Tieren erhielten 30 Minuten vor Verabreichung von 5-Hydroxytryptamin (170 mg/kg i.p.) verschiedene Ukrain-Dosen. Die Tiere wurden einzeln beobachtet und die Zuckungsperioden innerhalb von 60 Minuten registriert.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain zeigte bei beiden Tierarten eine dosisabhängige Antagonisierung der durch 5-Hydroxytryptamin ausgelösten Reaktionen.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="287 1209 702 1590"> <table border="1"> <caption>Data for Chart A (Mice)</caption> <thead> <tr> <th>Ukrain Dose (mg/kg)</th> <th>% of control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.75</td> <td>14.5 ± 4.0</td> </tr> <tr> <td>9.5</td> <td>~40</td> </tr> <tr> <td>19</td> <td>~20</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="766 1209 1181 1590"> <table border="1"> <caption>Data for Chart B (Rats)</caption> <thead> <tr> <th>Ukrain Dose (mg/kg)</th> <th>% of control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>26.0 ± 3.1</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>~25</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p><i>Fig. 8. Effect of Ukrain on the head twitches response induced by 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in mice (A) and rats (B). Results are expressed as mean ± SEM. * – p < 0.001 compared with control group; n = 10/group. Head twitches were counted in individual animals for 60 min after administration 5-HTP. Ukrain was injected 30 min before 5-HTP</i></p>	Ukrain Dose (mg/kg)	% of control	-	100	4.75	14.5 ± 4.0	9.5	~40	19	~20	Ukrain Dose (mg/kg)	% of control	-	100	7	26.0 ± 3.1	14	~45	28	~25	<p>320</p> <p>320</p>
Ukrain Dose (mg/kg)	% of control																				
-	100																				
4.75	14.5 ± 4.0																				
9.5	~40																				
19	~20																				
Ukrain Dose (mg/kg)	% of control																				
-	100																				
7	26.0 ± 3.1																				
14	~45																				
28	~25																				

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p><u>Einfluß von Ukrain auf Atemfrequenz und Blutdruck</u></p> <p>REMISZEWSKA, M. (1992): Pharmacological effects of Ukrain in rats and rabbits). Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research <u>49</u> (4), 43-45</p> <p><u>Testprinzip:</u> Männliche erwachsene Ratten (Wistar-Kyoto) und männliche Albinokaninchen (New Zealand) erhielten im Abstand von 10 Minuten steigende Ukrain-Dosen i.v. verabreicht. Arterieller Blutdruck und Atemfrequenz wurden in Urethan-Narkose gemessen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Beide Tierarten zeigten einen dosisabhängigen Abfall des Blutdrucks und Anstieg der Atemfrequenz. Während aber bei Ratten erst ab einer Dosis von 7 mg/kg Ukrain signifikante Änderungen zu beobachten waren, setzten diese bei Kaninchen bereits bei einer Dosis von 0,7 mg/kg ein. Die Ergebnisse zeigen eine etwa 10x höhere Empfindlichkeit von Kaninchen gegenüber Ukrain als Ratten.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="248 1395 684 1928"> </div> <div data-bbox="794 1413 1265 1910"> </div> </div> <p>Figure 1. Effects of Ukrain on mean arterial pressure (MAP) and breathing rate in rats. The data are means ± S.E.M. for 9 individuals. * p < 0.05</p> <p>Figure 2. Effects of Ukrain on mean arterial pressure (MAP) and breathing rabbits in rats. The data are means ± S.E.M. for 7 individuals. *p < 0.05 ** p < 0.01</p>	<p>324-326</p> <p>325</p>

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p><u>Prüfung auf Ukrain-induzierte Antikörperbildung</u></p> <p>WYCZOLKOWSKA, J. et al. (1992): The immunomodulating preparation Ukrain does not induce anaphylactic sensitization in mice and guinea pigs. Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 35-38</p> <p><u>Testprinzip:</u></p> <p>a) Mäuse (weiblich, BALB/c) erhielten zur Anregung der Antikörperbildung folgende Dosen subcutan injiziert (n = 10). Gruppe 1: 1 µg Ukrain Gruppe 2: 1 mg Ukrain, adsorbiert an 1 mg Aluminiumhydroxid-Gel Gruppe 3: 1 µg Ovalbumin (OA) Gruppe 4: 1 µg OA, adsorbiert an 1 mg Aluminiumhydroxid-Gel Gruppe 5: 1 µg OA + 1 mg Ukrain Alle Injektionen wurden in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gegeben und an den Tagen 7, 14, 21, 28 und 57 nach der 1. Injektion wiederholt.</p> <p>b) Meerschweinchen erhielten subcutane Injektionen von 10 µg Ukrain mit 10 mg Aluminiumhydroxid-Gel. Die Injektion wurde nach 21 Tagen wiederholt. Die Referenzgruppe erhielt 10 µg Ovalbumin mit 10 mg Aluminiumhydroxid-Gel. 7 Tage nach der letzten Injektion wurde Serum gewonnen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> In keinem Fall konnte eine gegen Ukrain gerichtete Antikörperbildung beobachtet werden. In den Positivkontrollen war die Antikörperbildung eindeutig.</p>	306-309

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Table I The lack of anti-UK IgE antibodies in the sera of UK-injected mice in comparison with the levels of anti-OA IgE antibodies in OA-immunized mice

Day of immunization	Number of mice	Subcutaneous injections (doses/mouse 20g)*					
		OA (1 µg)	UK (1 µg)	OA (1 µg) + UK (1 mg)	OA (1 µg) + alum (1 mg)	UK (1 µg) + alum (1 mg)	
		Antibody anti-OA	Antibody anti-UK	Antibody anti-OA	Antibody anti-UK	Antibody anti-OA	Antibody anti-UK
14	10	8.82 ± 0.17	<1.00	6.02 ± 0.26	<1.00	9.12 ± 0.13	<1.00
28	10	11.02 ± 0.15	<1.00	8.52 ± 0.25	<1.00	11.22 ± 0.10	<1.00
70	10	11.02 ± 0.26	<1.00	9.02 ± 0.21	<1.00	11.32 ± 0.30	<1.00

*The injections were repeated on days 7, 14, 21, 28, 57 after the first injection. The IgE levels are expressed as log₂ PCA titres in the sera of mice immunized with OA and/or UK alone or mixed with aluminium hydroxide gel (alum). The mean results obtained in 10 mice ± s.e.

Table II The lack of anti-UK IgG_{1a}, IgG_{1b} and IgE antibodies in the sera of UK-injected guinea pigs in comparison with the levels of anti-OA IgG_{1a}, IgG_{1b} and IgE antibodies in OA-immunized guinea pigs

Antibody	Log ₂ PCA titre ± s.e.	
	anti-UK (n)	anti-OA (n)
IgG _{1a}	0 (n = 8)	7.75 ± 0.25 (n = 4)
IgG _{1b}	0 (n = 8)	6.25 ± 0.31 (n = 8)
IgE	0 (n = 8)	0.5 ± 0.19 (n = 8)

n = number of guinea pig sera tested.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p>WECHSELWIRKUNGEN</p> <p><u>Analgetika (Morphin)</u></p> <p>JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1992): Modification of antinociceptive action of morphine by Ukrain in rodents. Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 101-105</p> <p>In verschiedenen Schmerzmodellen (Writhing-Syndrom-Test, Hot-plate-Test, Tail-flick-test) wurde der Einfluß i.p.-verabreichten Ukrains auf die analgetische Wirkung von Morphin untersucht. Während im Tail-flick-Test und im Hot-plate-Test hohe Ukrain-Dosen (9,5 mg/kg, 19 mg/kg) die analgetische Morphinwirkung verstärkten und auch selbst zu einer Anhebung der Reaktionsschwelle führten, konnte im Writhing-Test keine antinociceptive Aktivität festgestellt werden; vielmehr wurde die Morphin-Wirkung durch Ukrain teilweise aufgehoben.</p> <p>JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. et al. (1996): Interaction between Ukrain and morphine in their ten-day treatment in mice in the writhing syndrome test. Drugs Exptl.Clin.Res. XXII (Suppl.) 133-134</p> <p><u>Testprinzip:</u> In einer weiteren Studie wurde der Einfluß wiederholter Ukrain-Verabreichungen (i.p.) auf die Morphinwirkung an Mäusen untersucht. Als Modell wurde der Writhing-Test verwendet. 4 Gruppen zu je 10 Tieren erhielten an 10 aufeinander folgenden Tagen Ukrain-Dosen von 2,35, 4,75, 9,5 bzw. 19 mg/kg Kg jeweils unmittelbar gefolgt von 0,1 mg/kg Morphin (s.c.). 4 weitere Gruppen erhielten nur Ukrain ohne Morphin. Je eine weitere Gruppe blieb unbehandelt (Kontrollgruppe) bzw. erhielt nur Morphin.</p> <p>1 Stunde nach der letzten Verabreichung wurde über 30 Minuten die durch i.p.-Injektion einer 3 %-igen Essigsäurelösung induzierte Schmerzreaktion notiert.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ukrain, allein gegeben, bewirkte in Dosen ab 4,75 mg/kg eine ähnliche Schmerzdämpfung wie 0,1 mg/kg Morphin. Wurde hingegen Ukrain in Kombination mit Morphin gegeben, wurde die antinociceptive Wirkung beider Wirkstoffe praktisch völlig aufgehoben.</p>	<p>327-331</p> <p>331/1-331/2</p>

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Table I Interaction between Ukrain and morphine in their 10-day treatment in mice in the writhing syndrome test.

Treatment mg/kg	Number of writhing episodes	
	$\bar{x} \pm \text{s.e.}$	%
Control	23.1 \pm 3.7	100 \pm 16.0
Morphine 0.1 (s.c.)	8.2 \pm 1.5*	35.5 \pm 6.4*
Ukrain 2.37 (i.p.)	20.8 \pm 2.6	90.0 \pm 11.2
Ukrain 4.75 (i.p.)	8.4 \pm 1.0*	36.3 \pm 4.3*
Ukrain 9.5 (i.p.)	7.8 \pm 2.1*	33.8 \pm 9.0*
Ukrain 19.0 (i.p.)	7.1 \pm 1.5*	30.7 \pm 6.5*
Ukrain 2.37 (i.p.) + morphine 0.1 (s.c.)	24.1 \pm 2.3 ^{ab}	104.3 \pm 9.9 ^{ab}
Ukrain 4.75 (i.p.) + morphine 0.1 (s.c.)	24.8 \pm 2.9 ^{ab}	107.3 \pm 12.5 ^{ab}
Ukrain 9.5 (i.p.) + morphine 0.1 (s.c.)	23.9 \pm 3.7 ^{ab}	103.4 \pm 16.0 ^{ab}
Ukrain 19.0 (i.p.) + morphine 0.1 (s.c.)	23.0 \pm 3.7 ^{ab}	100.0 \pm 16.0 ^{ab}

N=10 * a b - $p < 0.001$

* - compared with control (3% solution acetic acid);

a - compared with morphine; b - compared with Ukrain

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakodynamik**

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)
<p><u>Analgetika (Aminophenazon)</u></p> <p>(KLEINROK, Z. et al. (1992): Interaction between Ukrain and aminophenazone in analgesic tests in rodents.) Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 97-100</p> <p>Es wurde die Wirkung verschiedener i.p.-verabreichter Ukrain-Dosen (9,5 und 19 mg/kg bei Mäusen bzw. 14 und 28 mg/kg bei Ratten) auf die analgetische Wirkung von Aminophenazon geprüft. Als Testmodelle wurden der Writhing-syndrome-Test (Mäuse), Hot-plate-Test (Mäuse) und Tail-flick-Test (Ratten) eingesetzt.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Im Writhing-Test und im Tail-flick-Test bewirkte Ukrain eine signifikante Verstärkung und Verlängerung der analgetischen Wirkung von Aminophenazon. Im Hot-plate-Test konnte hingegen keine Wirkungssteigerung beobachtet werden, vielmehr wurde eine Antagonisierung der antinociceptiven Wirkung von Aminophenazon festgestellt werden.</p>	335-338

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Table I Effect of Ukrain on the antinociceptive action of aminophenazone in the "writhing syndrome" test in mice

Treatment mg/kg i.p.	Number of writhing episodes $\bar{x} \pm$ s.e.
Control	20.4 \pm 2.6
Aminophenazone - 50.0	9.2 \pm 1.8 ^a
Ukrain - 9.5	22.0 \pm 2.9
Ukrain - 19.0	21.6 \pm 3.1
Ukrain - 9.5 + aminophenazone - 50.0	3.1 \pm 1.2 ^{a,b}
Ukrain - 19.0 + aminophenazone - 50.0	4.0 \pm 0.9 ^{a,b}

N = 10, a,b - p<0.001.

^a - compared with control (3% solution acetic acid)

^b - compared with aminophenazone.

Table II Effect of Ukrain on the action of aminophenazone in the "hot plate" test in mice

Treatment mg/kg i.p.	Reaction time in %					
	15	30	45	60	90	120 min
Aminophenazone - 50.0	162 \pm 11.0 ^a	170 \pm 10.2 ^a	172 \pm 14.2 ^a	165 \pm 10.6 ^a	150 \pm 11.0 ^a	112 \pm 8.6
Ukrain - 9.5	101 \pm 10.8	98 \pm 10.0	102 \pm 12.6	104 \pm 8.6	102 \pm 10.2	101 \pm 12.1
Ukrain - 19.0	118 \pm 8.1 ^a	124 \pm 10.1 ^a	128 \pm 9.6 ^a	140 \pm 6.8 ^a	116 \pm 7.8 ^a	106 \pm 9.2
Ukrain - 9.5 + aminophenazone - 50.0	92 \pm 6.8 ^b	90 \pm 7.8 ^b	89 \pm 11.2 ^b	94 \pm 7.6 ^b	90 \pm 11.0 ^b	90 \pm 6.3 ^b
Ukrain - 19.0 + aminophenazone - 50.0	106 \pm 7.3 ^b	120 \pm 9.8 ^{a,b}	109 \pm 10.1 ^b	106 \pm 9.3 ^b	102 \pm 10.2 ^b	100 \pm 10.1

Results expressed as a mean percent of control latency time \pm s.e. Control = 100%. N = 10; a,b - p<0.005

^a - compared with control group, ^b - compared with aminophenazone.

Table III Effect of Ukrain on the action of aminophenazone in the "tail flick" test in rats

Treatment mg/kg i.p.	Reaction time in %				
	30	45	60	90	120 min
Aminophenazone - 50.0	102 \pm 8.6	100 \pm 10.1	98 \pm 9.6	103 \pm 10.2	100 \pm 6.3
Aminophenazone - 100	106 \pm 7.9	132 \pm 9.2 ^a	140 \pm 10.0 ^a	112 \pm 9.1	103 \pm 11.0
Ukrain - 28.0	96 \pm 7.9	122 \pm 10.2 ^a	131 \pm 9.3 ^a	114 \pm 10.6	108 \pm 9.0
Aminophenazone - 50.0 + Ukrain - 28.0	102 \pm 6.7	129 \pm 6.7 ^a	169 \pm 6.3 ^{a,b}	184 \pm 10.3 ^{a,b}	114 \pm 11.0
Aminophenazone - 100.0 + Ukrain - 28.0	100 \pm 8.4	128 \pm 5.9	162 \pm 7.2 ^{a,b}	173 \pm 9.2 ^{a,b}	117 \pm 10.6

Results expressed as a mean percent of control latency time \pm s.e. Control = 100%. N = 10, a,b - p<0.005

^a - compared with control group, ^b - compared with aminophenazone.

Pharmakodynamik

(§ 45 Abs. 3 Z 1 ASpV)

Kurze Beschreibung der Versuche mit Angabe über geprüften Stoff oder geprüfte Zubereitung aus Stoffen, Methodik und Ergebnisse	Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite)																																			
<p>Antiepileptika (Diazepam, Carbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Magnesiumvalproat)</p> <p>JAGIELLO-WOJTOWICZ, E. (1992): Effect of Ukrain on the efficacy of anti-epileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. Drugs Exptl.Clin.Res. XVIII (Suppl.) 107-109</p> <p>In Versuchen an Mäusen wurde der Einfluß verschiedener Ukrain-Dosen (i.p.) auf die Antikonvulsive Wirkung von Diazepam, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproat geprüft. Als Testmodell wurde der Elektroschock-Krampf test verwendet. Als Krampfschwelle wurde jene Stromstärke genommen, die bei 50 % der Tiere einer Gruppe zu einer tonischen Extension der Hinterbeine führte. Folgende Ukrain-Dosen wurden geprüft: 4,75, 9,5 und 19 mg/kg KG.</p> <p>Ergebnisse: Ukrain führte in Dosen ab 9,5 mg/kg zu einer signifikanten Anhebung der krampf lösenden Wirkung von Valproat. Bei allen anderen geprüften Antikonvulsiva zeigte Ukrain in keiner der gestesteten Dosen einen Einfluß auf die krampfprotektive Wirkung.</p> <p>Table 1 Effect of Ukrain on the protection given by anti-epileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice</p> <table border="1" data-bbox="177 1547 1305 1803"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Treatment mg/kg i.p.</th> <th colspan="5">ED₅₀(mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>Diazepam</th> <th>Carbamazepine</th> <th>Diphenylhydantoin</th> <th>Phenobarbital</th> <th>Valproate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vehicle</td> <td>10.6 [7.0-16.1]</td> <td>13.9 [11.3-17.1]</td> <td>13.7 [11.6-16.1]</td> <td>24.5 [20.3-29.5]</td> <td>278.2 [250.9-309.1]</td> </tr> <tr> <td>Ukrain - 4.75</td> <td>11.4 [8.3-15.6]</td> <td>12.6 [9.8 -16.6]</td> <td>14.7 [12.2-17.7]</td> <td>22.9 [18.9-27.7]</td> <td>246.4 [213.7-284.2]</td> </tr> <tr> <td>Ukrain - 9.5</td> <td>11.4 [8.3-15.6]</td> <td>12.1 [9.4 -15.6]</td> <td>12.4 [10.7-14.4]</td> <td>21.4 [16.6-27.4]</td> <td>147.6 [94.2-231.3]*</td> </tr> <tr> <td>Ukrain - 19.0</td> <td>12.5 [9.7-16.1]</td> <td>12.6 [9.8 -16.3]</td> <td>12.3 [10.3-14.8]</td> <td>21.5 [17.4-27.0]</td> <td>179.9 [130.6-247.8]*</td> </tr> </tbody> </table> <p>All drugs were injected i.p. before the test: diazepam 60 min; carbamazepine 60 min; diphenylhydantoin 120 min; phenobarbital 120 min; valproate 30 min. The ED₅₀ values are given (95% confidence limits in parentheses) x - p < 0.001 as compared with control group.</p>	Treatment mg/kg i.p.	ED ₅₀ (mg/kg)					Diazepam	Carbamazepine	Diphenylhydantoin	Phenobarbital	Valproate	Vehicle	10.6 [7.0-16.1]	13.9 [11.3-17.1]	13.7 [11.6-16.1]	24.5 [20.3-29.5]	278.2 [250.9-309.1]	Ukrain - 4.75	11.4 [8.3-15.6]	12.6 [9.8 -16.6]	14.7 [12.2-17.7]	22.9 [18.9-27.7]	246.4 [213.7-284.2]	Ukrain - 9.5	11.4 [8.3-15.6]	12.1 [9.4 -15.6]	12.4 [10.7-14.4]	21.4 [16.6-27.4]	147.6 [94.2-231.3]*	Ukrain - 19.0	12.5 [9.7-16.1]	12.6 [9.8 -16.3]	12.3 [10.3-14.8]	21.5 [17.4-27.0]	179.9 [130.6-247.8]*	332-334
Treatment mg/kg i.p.		ED ₅₀ (mg/kg)																																		
	Diazepam	Carbamazepine	Diphenylhydantoin	Phenobarbital	Valproate																															
Vehicle	10.6 [7.0-16.1]	13.9 [11.3-17.1]	13.7 [11.6-16.1]	24.5 [20.3-29.5]	278.2 [250.9-309.1]																															
Ukrain - 4.75	11.4 [8.3-15.6]	12.6 [9.8 -16.6]	14.7 [12.2-17.7]	22.9 [18.9-27.7]	246.4 [213.7-284.2]																															
Ukrain - 9.5	11.4 [8.3-15.6]	12.1 [9.4 -15.6]	12.4 [10.7-14.4]	21.4 [16.6-27.4]	147.6 [94.2-231.3]*																															
Ukrain - 19.0	12.5 [9.7-16.1]	12.6 [9.8 -16.3]	12.3 [10.3-14.8]	21.5 [17.4-27.0]	179.9 [130.6-247.8]*																															

Falls erforderlich, bitte auf einem Beilageblatt fortsetzen und die Blätter fortlaufend numerieren.

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Pharmakokinetik**

(§ 45 Abs. 3 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 339 bis 345

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat	
②	Konzentrationen im Trägerstoff 5,6 mg/ml	
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser	
④	Spezies, Stamm (auch Mensch) Ratten, Wistar	Geschlecht männlich
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.	
⑥	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüfte Substanz 28 mg/kg KG entspr. 0,1 LD ₅₀	
⑦	Häufigkeit der Anwendung (Dosierungsschema) 1 x	
⑧	Anzahl der Individuen pro Dosisgruppe 5	
⑨	Untersuchtes biologisches Material Plasma	
⑩	Meßzeitpunkte und -zeiträume 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360 Minuten nach Verabreichung	
⑪	Bestimmungsmethode und zusätzliche Angaben zur Versuchsdurchführung Ukrainbestimmung mittels HPLC. Pro Meßzeitpunkt wurden jeweils 5 Tiere getötet.	
⑫	Meß- und Analyseergebnisse sind im Bericht nicht enthalten.	
⑬	Wesentliche Befunde (pharmakokinetische Kenngrößen/Metaboliten) Eliminationskonstante: $k_{el} = 0,0113/\text{min}$ Absorptionskonstante: $k_a = 0,0432/\text{min}$ Plasmahalbwertszeit: $t_{1/2} = 61,32 \text{ min}$ t_{max} ca. 60 min aktuelle Plasmakonzentration: $c = 33e^{-k_{el} \cdot t} - 39e^{-k_a \cdot t} \text{ } [\mu\text{g/ml}]$	

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 12/ETOX 1/1
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 1 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation		
Band	Seite 7	bis 42

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat												
②	Konzentrationen im Trägerstoff 50 mg/ml												
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) 0,9 % NaCl-Lösung												
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar, SPF												
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.v.; 0,01 ml/3 sek.												
⑥	Approximative letale Dosis oder LD 50 310 mg/kg KG												
⑦	Datum der Versuchsdurchführung Dez.89–Jän.90 Berichtsdatum: 27.3.1990						Nachbeobachtungszeit 14 Tage						
⑧		1 Kontrolle		2		3		4		5		6	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	30	30	60	60	90	90	100	100	150	150
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG) ml/kg KG	10	10	0,6	0,6	1,2	1,2	1,8	1,8	2,0	2,0	3,0	3,0
	Tiere pro Dosis	6	6	6	6	3	5	6	3	6	4	6	4
	Gestorbene Tiere innerhalb												
	6 Stunden	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7–24 Stunden	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2.–7. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8. Tag bis Ende	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
⑨	Bemerkungen zur Versuchsdurchführung Die parallel mitgeprüfte Chelidonium majus- Alkaloidfraktion hatte eine LD 50 = 140 mg/kg												
⑩	Symptomatik Der Tod trat meist innerhalb von 5 Minuten ein. Tiere, die die kritische Anfangsphase überlebten, erholten sich vollständig. In den folgenden Tagen waren Futter- u. Trinkwasserverbrauch und Körpergewicht gleich wie in der Kontrollgruppe. Die gestorbenen Tiere wiesen eine Dilatation des linken Herzventrikels (Tod in Diastole), Leberkongestion und Erweiterung der Hirnhautgefäße auf.												
⑪	Morphologische Befunde 2 Wochen nach Injektion zeigten einige Tiere an der Injektionsstelle (Schwanzvene) Entzündungsreaktionen und eine leichte Eindellung der Epidermis. In den hohen Dosisgruppen wurden Schwanznekrosen beobachtet (auch bei jenen Tieren, die die reine Alkaloidfraktion erhalten hatten).												

Fortsetzung auf Beilageblatt 1

Weitere Ergebnisse siehe Beiblatt 1/1

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Versuchsgruppe	1 Kontrolle		7		8		9					
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff			200	200	300	300	500	500				
Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)			4,0	4,0	6,0	6,0	10,0	10,0				
Tiere pro Dosis			5	6	4	4	3	3				
Gestorbene Tiere innerhalb												
6 Stunden			1	0	1	2	2	3				
7–24 Stunden			-	-	-	-	-	-				
2.–7. Tag			-	-	-	-	-	-				
8. Tag bis Ende			-	-	-	-	-	-				

ad 9) Bemerkungen zur Versuchsdurchführung

Vorversuche zeigten, daß die Injektionsgeschwindigkeit wesentlich für die akute Toxizität des Chelidonium Alkaloid-Thiophosphorsäurederivats wie auch für die reine Alkaloidfraktion ist. Wurden z.B. 30 mg/kg der Chelidodonium Alkaloidfraktion in 0,2 ml 0,9 % NaCl-Lösung als Bolus i.v. injiziert, starben die Tiere innerhalb von 2 Minuten an Atemstillstand. Wurden sie künstlich beatmet, überlebten sie auch die doppelte Dosis und waren bereits nach 1 Stunde völlig unauffällig.

Bei rascher i.v.-Injektion von 50 mg/kg des Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivats in 0,1 ml 0,9 % NaCl-Lösung fiel die Atemfrequenz von 110/min auf 35/min. Wurde die gleich Dosis gleich anschließend noch einmal verabreicht, aber langsam injiziert (0,1 ml/30 sec) blieb die Atmung stabil und die Tiere erholten sich. Daher wurde die Injektionsgeschwindigkeit für den Toxizitätstest mit 10 µl/3 sec bzw. 0,1 ml/0,5 min festgelegt.

Weitere Ergebnisse

Atemfrequenz:

Ab 100 mg/kg ausgeprägter Abfall der Atemfrequenz mit Atembeschwerden (reine Alkaloidfraktion ab 30 mg/kg).

Herzrhythmus: unauffällig

Spontane Bewegungsaktivität und Muskeltonus:

Ab 100 mg/kg deutlich reduziert

Hautfarbe: purpurfarben (Gefäßdilatation)

Körpertemperatur: um 1 - 2°C erniedrigt

Hämatologie (Untersuchungen an den Tagen 0, 3 und 14):

Am Tag 3 relative Granulozyten-, Retikulozyten- und Monozytenzahlen signifikant erhöht, Lymphozyten erniedrigt. Alle Werte hatten sich bis zum Tag 14 weitgehend wieder normalisiert.

Bezeichnung der Arztspezialität

Ukrain

Formblatt 12/ETOX /2
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 1 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 310 bis 322

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus-Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat												
②	Konzentrationen im Trägerstoff variabel, konstantes Verabreichungsvolumen von 0,1 ml/10 g KG												
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser												
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino swiss, männlich												
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.												
⑥	Approximative letale Dosis oder LD 50 190 (174,3 - 207,1) mg/kg KG												
⑦	Datum der Versuchsdurchführung publ. 1992						Nachbeobachtungszeit 48 Stunden						
⑧		1 Kontrolle		2.		3		4		5		6	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff												
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)												
	Tiere pro Dosis	Gruppengröße jeweils 6 Tiere											
	Gestorbene Tiere innerhalb												
	6 Stunden												
	7–24 Stunden			weitere Angaben				nicht enthalten					
	2.–7. Tag												
	8. Tag bis Ende												
⑨	Bemerkungen zur Versuchsdurchführung												
⑩	Symptomatik Nahe der letalen Dosis reduzierte Spontanaktivität, Tremor, Hypothermie.												
⑪	Morphologische Befunde												

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 12/ETOX / 3
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 1 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 310 bis 322

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus-Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat												
②	Konzentrationen im Trägerstoff variabel, konstantes Verabreichungsvolumen von 0,5 ml/100 g KG												
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser												
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar												
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.												
⑥	Approximative letale Dosis oder LD 50 280 (208,9 - 375,2) mg/kg KG												
⑦	Datum der Versuchsdurchführung publ. 1992						Nachbeobachtungszeit 48 Stunden						
⑧	Versuchsgruppe	1 Kontrolle		2		3		4		5		6	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff												
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)												
	Tiere pro Dosis	Gruppengröße jeweils 6 Tiere											
	Gestorbene Tiere innerhalb 6 Stunden												
	7–24 Stunden	weitere Angaben nicht enthalten											
	2.–7. Tag												
	8. Tag bis Ende												
⑨	Bemerkungen zur Versuchsdurchführung												
⑩	Symptomatik Nahe der letalen Dosis reduzierte Spontanaktivität, Tremor und Hypothermie												
⑪	Morphologische Befunde												

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 12/ETOX / 4
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 1 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 310 bis 322

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat												
②	Konzentrationen im Trägerstoff												
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser												
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino swiss, männlich												
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) p.o.												
⑥	Approximative letale Dosis oder LD 50 460 (410,7 - 515,2) mg/kg KG												
⑦	Datum der Versuchsdurchführung publ. 1992						Nachbeobachtungszeit 48 Stunden						
⑧		1 Kontrolle		2		3		4		5		6	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff												
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)												
	Tiere pro Dosis			Gruppengröße jeweils 6 Tiere									
	Gestorbene Tiere innerhalb												
	6 Stunden												
	7–24 Stunden			weitere Angaben nicht enthalten									
	2.–7. Tag												
	8. Tag bis Ende												
⑨	Bemerkungen zur Versuchsdurchführung												
⑩	Symptomatik												
⑪	Morphologische Befunde												

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 12/ETOX / 5
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 1 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 310 bis 322

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat												
②	Konzentrationen im Trägerstoff nicht angegeben												
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser												
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar, männlich												
⑤	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) p.o.												
⑥	Approximative letale Dosis oder LD 50 >1000 mg/kg KG												
⑦	Datum der Versuchsdurchführung publ. 1992						Nachbeobachtungszeit 48 Stunden						
⑧		1 Kontrolle		2		3		4		5		6	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG) bezogen auf geprüften Stoff												
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)												
	Tiere pro Dosis			Gruppengröße jeweils 6 Tiere									
	Gestorbene Tiere innerhalb 6 Stunden												
	7–24 Stunden			weitere Angaben nicht enthalten									
	2.–7. Tag												
	8. Tag bis Ende												
⑨	Bemerkungen zur Versuchsdurchführung												
⑩	Symptomatik												
⑪	Morphologische Befunde												

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX / 1
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 43 bis 119

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff variabel, konstantes Darreichungsvolumen 0,2 ml/kg								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) 0,9 % NaCl in Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Kaninchen								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben, ca. 3 kg KG								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.v.								
⑦	Behandlungsdauer 6 Wochen				Behandlungstage pro Woche täglich				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen keine								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden bzw. 4 Wochen nach der letzten Verabreichung								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	0,3	0,3	1,5	1,5	3,0	3,0
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (ml/kg KG)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere	0	0	0	0	0	0	3	3
⑪	Angaben zu Satellitengruppen Ein Teil der Tiere wurde am Tag nach der letzten Verabreichung histologisch untersucht, ein Teil 4 Wochen nach der letzten Verabreichung.								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 – klinische Symptome, Verhalten, 2 – Gehörfunktion, 3 – Sehfunktion, 4 – ophthalmologische Untersuchungen, 5 – Futterverbrauch, 6 – Wasserverbrauch, 7 – Körpergewicht, 8 – Mortalität, 9 – Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen: 7, 8

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. Hämatologische Untersuchungen:

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden , 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (.....6..... Woche): 1, 2, 3, 4, 5, 7, 11.

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. Serum – chemische Untersuchungen:

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (.....6..... Woche): 1, 3, 7, 8, 10, 11, 15, 16

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. Harnanalyse:

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. Obduktionen:

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben): 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12

1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)

bei Zwischenobduktion am Versuchstag:

bei Versuchsende am Versuchstag:

am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

6. Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen): licht- + elektronenmikro-

- | | | |
|---|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), | skopis |
| <input checked="" type="checkbox"/> Augen, | <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), | <input checked="" type="checkbox"/> Herz, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input checked="" type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), | |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, | <input checked="" type="checkbox"/> Milz, | <input type="checkbox"/> Oesophagus, |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, | <input type="checkbox"/> Jejunum, | <input type="checkbox"/> Ileum, |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, | <input type="checkbox"/> Harnblase, | <input type="checkbox"/> Ureter, |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), | <input type="checkbox"/> Hypophyse, | <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, | <input type="checkbox"/> Prostata, | <input checked="" type="checkbox"/> Ovarien, |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, | <input type="checkbox"/> Knochen, | <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, | <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, |
| | | <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, |

7. Weitere durchgeführte Untersuchungen:

Hormonkonzentrationen im Serum:

Estradiol, Testosteron, Progesteron, Thyroxin, Trijodthyronin .

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

Mortalität

In der 3 mg-Gruppe starben 3 männliche Tiere an den Tagen 3, 4 und 14 und 3 weibliche Tiere an den Tagen 1, 4 und 6.

Organgewichte: kein Einfluß

Hämatolog. Untersuchungen

Hämatokrit bei männl. Tieren leicht erhöht, in der 3 mg-Gruppe signifikant, jedoch noch im Normalbereich; HK bei weibl. Tieren unauffällig.

Differentialblutbild

Thrombozytenzahl dosisabhängig vermindert.

Leukozytenzahl bei männl. Tieren etwas erhöht, bei weibl. Tieren unverändert.

Relativer Anteil von stabkernigen Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen in beiden Geschlechtern dosisabhängig erhöht, segmentkernige erniedrigt.

Blutchemie

Bilirubin: leichter Trend zu niedrigen Werten in beiden Geschlechtern

Harnsäure und Harnstoff: Trend zu leicht erhöhten Werten

Andere Parameter unverändert.

Hormone:

Östradiol: In beiden Geschlechtern in der 1,5 mg-Gruppe signifikant erhöht, nicht signifikant hingegen in den 0,3 mg- und 3,0 mg-Gruppen.

Testosteron in der 0,3 mg-Gruppe (Männchen) signifikant erhöht, nicht jedoch in den anderen beiden Gruppen.

Progesteron in 0,3- und 3 mg-Gruppe (Weibchen) erhöht, nicht jedoch in der 1,5 mg-Gruppe.

Thyroxin bei Männchen leicht erhöht (alle Versuchsgruppen), bei Weibchen unverändert.

Trijodthyronin ohne Dosiskorrelation leicht erhöht (am stärksten in der 1,5 mg Gruppe).

Ergebnisse der histologischen und histochemischen Untersuchungen

Gehirn

Abgesehen von einer geringgradig ausgebildeten Hyperämie im Bereich der Dura mater bei 3 Tieren der 0,3 mg-Gruppe und 2 Tieren der 1,5 mg-Gruppe und kleinere Kongregationen von Mikrogliazellen um die Gefäße bei 1 Tier der 3 mg-Gruppe und 2 Tieren der 1,5 mg-Gruppe keine von der Kontrolle abweichende Befunde.

Alle anderen untersuchten Organe ohne behandlungsspezifische Abweichungen.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX / 2
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 120 bis 150

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff variabel, konstantes Verabreichungsvol: 0,475 mg/ml, 0,95 mg/ml, 1,9 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino Swiss								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche 6				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende ca. 2 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	-	4,75	-	9,5	-	19,0	-
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG) (ml/10 g)	0,1		0,1		0,1		0,1	
	Zahl der Versuchstiere	15	-	15	-	15	-	15	-
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 = klinische Symptome, Verhalten, 2 = Gehörfunktion, 3 = Sehfunktion, 4 = ophthalmologische Untersuchungen, 5 = Futterverbrauch, 6 = Wasserverbrauch, 7 = Körpergewicht, 8 = Mortalität, 9 = Prüfung auf palpable Tumoren 10 = motor. Koordination

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen: 7

in der (den) 1, 4, 8, 12, Versuchswoche(n): 10

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. Hämatologische Untersuchungen:

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche): 1, 3, 4, 5, 10, 11
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. Serum – chemische Untersuchungen:

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche): 3, 7, 8
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. Hamanalyse:

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. Obduktionen:

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben): 1, 2, 3, 4, 5, 14
1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus 14 = Magen

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)
bei Zwischenobduktion am Versuchstag:
bei Versuchsende am Versuchstag:
am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (ischiadicus), | <input checked="" type="checkbox"/> Herz, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input checked="" type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, | <input checked="" type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, | <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input checked="" type="checkbox"/> Nieren, |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, | <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), | <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, | <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammæ, |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, | <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

7. Weitere durchgeführte Untersuchungen:

Noradrenalin-, Dopamin-, 5-Hydroxytryptamin- und 5-Hydroxyindolessigsäure-Konzentration im Gehirn

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungenad 2) Hämatologische Untersuchungen

In allen 3 Versuchsgruppen Leukozytenzahl erhöht (von 6400 in der Kontrollgruppe auf 12100 in der 19 mg-Gruppe).

Thrombozyten in den beiden höheren Testgruppen ohne erkennbare Dosisabhängigkeit geringgradig erniedrigt (von 285 000 auf 259 000).

Blutgerinnung in allen 3 Gruppen ohne erkennbare Dosisabhängigkeit geringgradig erhöht.

Table 8

The influence of a 3-month treatment of Ukrain on the morphology of blood in mice.

Treatment mg/kg ip.	Erythrocytes $10^6/\text{mm}^3$	Leukocytes $10^3/\text{mm}^3$	Plateletes $10^3/\text{mm}^3$	Hematocrit %	Particular subtypes of white cells (%)				
					Neutrophils band	Neutrophils segments	Lympho- cytes	Monocy- tes	Eosino- phil
Control group	3.57 ± 0.336	6.40 ± 0.15	285.1 ± 7.78	34 ± 3.2	4 ± 0.7	59 ± 2.2	34 ± 2.9	3 ± 0.7	0
Ukrain - 4.75	3.68 ± 0.147	7.28 ± 0.20^x	285.6 ± 1.65	35 ± 1.4	2 ± 0.7	30 ± 2.8^x	64 ± 2.6^x	3 ± 0.8	1 ± 0
Ukrain - 9.5	3.40 ± 0.242	9.72 ± 0.16^x	263.1 ± 1.26^x	32 ± 2.3	5 ± 0.9	28 ± 2.2^x	63 ± 2.0^x	3.4 ± 0.5	1 ± 0
Ukrain - 19.0	3.34 ± 0.1	12.12 ± 0.20^x	259.1 ± 1.76^x	32 ± 1.4	8 ± 1.5	20 ± 4.1^x	64 ± 3.0^x	4 ± 1.1	3 ± 0.8

x - p < 0.001 as compared to control group.

Male mice were treated with Ukrain (4.75; 9.5 or 19 mg/kg ip body weight/day) for 3 month.

Results are expressed as a mean \pm SD (n = 15).

ad 3) Serum-chemische Untersuchungen

GPT: dosisabhängig leicht erhöht, signifikant nur in der 19 mg-Gruppe (96 U gegenüber 82 U in der Kontrollgruppe)

ad 7) weitere durchgeführte Untersuchungen

Dopaminkonzentration im Gehirn in allen 3 Testgruppen gegenüber der Kontrollgruppe etwas erniedrigt, in den beiden höheren Dosisgruppen signifikant.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX / 3
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 120 bis 150

①	Geprüfter Stoff <u>Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäureester</u>								
②	Konzentrationen im Trägerstoff <u>variabel, konst. Verabreichungsvol.: 1,4 mg/ml, 2,8 mg/ml, 5,6 mg/ml</u>								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) <u>Wasser</u>								
④	Spezies, Tierstamm <u>Ratte, Wistar</u>								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn <u>Alter nicht angegeben, KG: 240 - 260 g</u>								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) <u>i.p.</u>								
⑦	Behandlungsdauer <u>3 Monate</u>				Behandlungstage pro Woche <u>6</u>				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen <u>---</u>								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende <u>ca. 2 Stunden</u>								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	-	7,0	-	14,0	-	28,0	-
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG) (ml/100 g)	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-
	Zahl der Versuchstiere	15	-	15	-	15	-	15	-
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 = klinische Symptome, Verhalten, 2 = Gehörfunktion, 3 = Sehfunktion, 4 = ophthalmologische Untersuchungen, 5 = Futterverbrauch, 6 = Wasserverbrauch, 7 = Körpergewicht, 8 = Mortalität, 9 = Prüfung auf palpable Tumoren 10 = motor. Koordination

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen: 7

in der (den) 1., 4., 8., 12. Versuchswoche(n): 10

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. **Hämatologische Untersuchungen:**

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden, 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n): 10
zu Versuchsende (..... Woche): 1, 3, 4, 5, 10, 11
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. **Serum – chemische Untersuchungen:**

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren. 20 = Prolaktin

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche): 3, 7, 8, 20
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. **Harnanalyse:**

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. **Obduktionen:**

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben): 1, 2, 3, 4, 5, 14
1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus 14 = Magen

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)

bei Zwischenobduktion am Versuchstag:
bei Versuchsende am Versuchstag:
am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

6. **Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):**

- | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Gehirn (Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)), | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Augen, | <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), | <input checked="" type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, | <input type="checkbox"/> Trachea, | | |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input checked="" type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, | <input checked="" type="checkbox"/> Milz, | <input type="checkbox"/> Oesophagus, | <input checked="" type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | | | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, | <input type="checkbox"/> Jejunum, | <input type="checkbox"/> Ileum, | <input type="checkbox"/> Caecum, | <input type="checkbox"/> mittleres Colon, | <input type="checkbox"/> Pankreas, | <input checked="" type="checkbox"/> Nieren, |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, | <input type="checkbox"/> Harnblase, | <input type="checkbox"/> Ureter, | <input type="checkbox"/> Haut, | <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, | <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), | <input type="checkbox"/> Hypophyse, | <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, | <input type="checkbox"/> Testes, | | | |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, | <input type="checkbox"/> Prostata, | <input type="checkbox"/> Ovarien, | <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), | <input type="checkbox"/> Nebennieren, | <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, | <input type="checkbox"/> Knochen, | <input type="checkbox"/> Sternum m.: Knochenmark, | <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | | | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, | <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | | | | | |

7. **Weitere durchgeführte Untersuchungen:**

Noradrenalin-, Dopamin-, 5-Hydroxytryptamin- und 5-Hydroxyindolessig-säure-Konzentration im Gehirn

8. **Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.**

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungenad 2) Hämatologische Untersuchungen

In allen Gruppen Anstieg der Leukozyten und Abfall der Thrombozyten (dosisabhängig).

Im Leukogramm: in allen Dosierungen Anteil der Lymphozyten etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe und deutlicher Abfall der Segmentkernigen (ohne ausgeprägte Dosisabhängigkeit).

Table 9

The influence of a 3-month treatment of Ukrain on the morphology of blood in rats.

Treatment mg/kg ip	Erythrocytes $10^6/\text{mm}^3$	Leukocytes $10^3/\text{mm}^3$	Plateletes $10^3/\text{mm}^3$	Hematocrit %	Particular subtypes of white cells (%)				
					Neutrophils band	Neutrophils segments	Lympho- cytes	Monocy- tes	Eosino- phil
Control group	4.02 ± 0.16	6.12 ± 0.57	343.0 ± 12.8	41.1 ± 1.0	2 ± 0.7	62 ± 2.6	32 ± 0.5	3.2 ± 0.7	1 ± 0.5
Ukrain - 7	4.11 ± 0.21	6.96 ± 0.51	341.0 ± 6.96	41.6 ± 1.2	2 ± 1.1	27 ± 2.3^x	66 ± 1.4^x	4 ± 0.5	1 ± 0.4
Ukrain - 14	4.19 ± 0.14	7.28 ± 0.41	321.7 ± 9.12	42.1 ± 2.1	5 ± 1.0^x	20 ± 3.5^x	60 ± 1.6^x	5 ± 1.4	2 ± 0.7
Ukrain - 28	4.05 ± 0.34	11.3 ± 0.99^x	280.9 ± 11.11^x	41.0 ± 1.4	5 ± 0.8^x	21 ± 1.9^x	67 ± 1.4^x	5 ± 1.1	2 ± 0.5

x - $p < 0.001$ as compared to control group

Male rats were treated with Ukrain (7, 14 or 28 mg/kg ip body weight/day) for 3 months.

Results are expressed as a mean \pm SD (n = 15)

ad 5) Obduktion

Milz in allen 3 Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe erheblich vergrößert.

Andere untersuchte Organe unauffällig.

ad 6) Histologie

Von den untersuchten Organen zeigte nur die Milz bei allen 3 Dosierungen geringgradige histologische Veränderungen mit zahlreichen Granulozyten- und Thrombozyten-ähnlichen Zellen in der weißen Pulpa.

ad 7) Weitere Untersuchungen

Dopamin-Konzentration im Gehirn in allen 3 Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe leicht erniedrigt (ohne erkennbare Dosisabhängigkeit).

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX / 4
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 151 bis 154

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 7, 14 bzw. 28 mg/5 ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn Alter nicht angegeben, KG: 240 - 260 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche "täglich", keine dezidierte Angabe				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	7	7	14	14	28	28
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 - klinische Symptome, Verhalten, 2 - Gehörfunktion, 3 - Sehfunktion, 4 - ophthalmologische Untersuchungen, 5 - Futterverbrauch, 6 - Wasserverbrauch, 7 - Körpergewicht, 8 - Mortalität, 9 - Prüfung auf palpable Tumoren 10 = motor. Koordination
11 = lokomotor. Aktivität

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen: 5, 6, 7

in der (den) 4...8...12... Versuchswochen(n): 10

zu Versuchsende (...12... Woche): 11

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. Hämatologische Untersuchungen:

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden, 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. Serum – chemische Untersuchungen:

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. Harnalyse:

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. Obduktionen:

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 14

1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus 14 = Magen

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)

bei Zwischenobduktion am Versuchstag:

bei Versuchsende am Versuchstag:

am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

6. Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), <input type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, <input type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input type="checkbox"/> Nieren, | |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, | |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

7. Weitere durchgeführte Untersuchungen:

Dopamin- und Noradrenalin-Konzentration im Gehirn

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

ad 1) Allgemeine Beobachtungen und Messungen

- a) Zwischen der 1. und 3. Woche Durchfall, bei Weibchen etwas stärker ausgeprägt. Während dieser Zeit Futter- und Trinkwasseraufnahme normal.
- b) Bei 14 und 28 mg/kg verminderte lokomotorische Spontanaktivität.

ad 5) Obduktion

Milz in allen Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe deutlich vergrößert (ca. 3-fach vergrößert).

ad 7) Weitere ausgeführte Untersuchungen

Dopaminkonzentration im Gehirn in der 14 mg- und 28 mg-Gruppe signifikant vermindert.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX /5
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 151 bis 154

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 0,475, 0,95 bzw. 1,9 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino Swiss								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben, KG: 28 -30 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche "täglich", keine dezidierte Angabe				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	4,75	4,75	9,5	9,5	19	19
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere	-	-	-	-	-	-	-	-
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 - klinische Symptome, Verhalten, 2 - Gehörfunktion, 3 - Sehfunktion, 4 - ophthalmologische Untersuchungen, 5 - Futterverbrauch, 6 - Wasserverbrauch, 7 - Körpergewicht, 8 - Mortalität, 9 - Prüfung auf palpable Tumoren 10 = motor. Koordination
11 = lokomotor. Aktivität

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen: 5, 6, 7

in der (den) 4., 8., 12. Versuchswache(n): 10

zu Versuchsende (.....12. Woche): 11

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. **Hämatologische Untersuchungen:**

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden , 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. **Serum – chemische Untersuchungen:**

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. **Harnanalyse:**

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. **Obduktionen:**

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 14
1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus 14 = Magen

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)
bei Zwischenobduktion am Versuchstag:
bei Versuchsende am Versuchstag:
am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), <input type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, <input type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input type="checkbox"/> Nieren, | |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), | <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

7. **Weitere durchgeführte Untersuchungen:**

Konzentration im Gehirn von: Noradrenalin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin, 5-Hydroxyindolessigsäure

8. **Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.**

ad 1) Allgemeine Beobachtungen und Messungen

- a) Zwischen der 1. und 3. Woche Durchfall, bei Weibchen etwas stärker ausgeprägt. Während dieser Zeit Futter- und Trinkwasseraufnahme normal.
- b) Bei Dosen von 9,5 mg und 19 mg/kg signifikant verminderte lokomotorische Spontanaktivität.

ad 7) Weitere durchgeführte Untersuchungen

Dopaminkonzentration im Gehirn in der 9,5 mg- und 19 mg-Gruppe signifikant vermindert.

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX /6
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 155 bis 159

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 1,4, 2,8, 5,6 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben, KG: 235 – 250 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche täglich Behandlungstage pro Woche nicht angegeben				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩	Versuchsgruppe	1 Kontrolle		2		3		4	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	7	7	14	14	28	28
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 – klinische Symptome, Verhalten, 2 – Gehörfunktion, 3 – Sehfunktion, 4 – ophthalmologische Untersuchungen, 5 – Futterverbrauch, 6 – Wasserverbrauch, 7 – Körpergewicht, 8 – Mortalität, 9 – Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. Hämatologische Untersuchungen:

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (.....12..... Woche): 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. Serum – chemische Untersuchungen:

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. Hamanalyse:

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. Obduktionen:

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben):

1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)

bei Zwischenobduktion am Versuchstag:

bei Versuchsende am Versuchstag:

am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), <input type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, <input type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input type="checkbox"/> Nieren, | |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, | |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark; <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

7. Weitere durchgeführte Untersuchungen:

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen

- a) Leukozyten bei weiblichen Ratten in allen 3 Dosierungen signifikant erhöht, bei männlichen Ratten nur in der höchsten Dosierung.
- b) Thrombozyten in allen Gruppen und beiden Geschlechtern mäßig vermindert.
- c) Im Leukogramm ist der Anteil der Lymphozyten und stabförmigen Neutrophilen in den beiden höchsten Dosierungen etwas erhöht, bei den segmentkernigen Neutrophilen erniedrigt.

Table I Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in male rats

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band segments	Lympho- cytes	Mono- cytes	Eosino- phils	
Control group	12.7 ± 0.12	4.23 ± 0.04	39 ± 0.36	6.10 ± 0.07	354.5 ± 2.7	1 ± 0.26	58 ± 0.6	40 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.22
Ukrain 7.0	12.6 ± 0.12	4.19 ± 0.04	39 ± 0.38	6.18 ± 0.04	326.6 ± 4.8*	2.1 ± 0.3	60 ± 1.0	35.2 ± 1.16	1.5 ± 0.45	1.1 ± 0.27
Ukrain 14.0	12.7 ± 0.17	4.20 ± 0.04	39 ± 0.36	6.60 ± 0.1	335.7 ± 3.6*	4 ± 0.58*	22 ± 0.7*	73 ± 0.8*	0.7 ± 0.26	0.9 ± 0.27
Ukrain 28.0	12.6 ± 0.09	4.19 ± 0.03	39 ± 0.32	11.60 ± 0.24*	265.0 ± 3.3*	4 ± 0.4*	35 ± 1.3*	58 ± 0.8*	2 ± 0.65	0.7 ± 0.26

Male Wistar rats were treated with Ukrain (7, 14 or 28 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (N = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test.

Table II Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in female rats

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band segments	Lympho- cytes	Mono- cytes	Eosino- phils	
Control group	12.2 ± 0.13	4.09 ± 0.04	38 ± 0.42	6.30 ± 0.11	332.5 ± 4.13	2 ± 0.33	61 ± 0.56	36 ± 0.73	0.7 ± 0.21	0.6 ± 0.22
Ukrain 7.0	12.4 ± 0.1	4.15 ± 0.04	39 ± 0.32	7.81 ± 0.11*	325.7 ± 4.3	1 ± 0.23	58 ± 0.7	39 ± 0.7	1.1 ± 0.17	0.9 ± 0.23
Ukrain 14.0	12.4 ± 0.13	4.16 ± 0.05	39 ± 0.42	13.23 ± 0.18*	268.4 ± 4.12*	3 ± 0.3	26 ± 0.54*	69 ± 0.6*	1.3 ± 0.42	1 ± 0.25
Ukrain 28.0	12.5 ± 0.2	4.20 ± 0.06	39 ± 0.54	13.20 ± 0.22*	273.8 ± 3.03*	4 ± 0.4	23 ± 0.6*	72 ± 0.77*	0.8 ± 0.2	1 ± 0.23

Female rats were treated with Ukrain (7, 14 or 28 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (n = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX /7
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 155 bis 159

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 0,475, 0,95 bzw. 1,9 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino Swiss								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben, KG: 25 - 27 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche täglich Behandlungstage pro Woche nicht ang.				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	4,75	4,75	9,5	9,5	19,0	19,0
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes mg/kg KG ml/kg	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 = klinische Symptome, Verhalten, 2 = Gehörfunktion, 3 = Sehfunktion, 4 = ophthalmologische Untersuchungen, 5 = Futterverbrauch, 6 = Wasserverbrauch, 7 = Körpergewicht, 8 = Mortalität, 9 = Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. Hämatologische Untersuchungen:

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (.....12..... Woche): 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. Serum – chemische Untersuchungen:

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. Hamanalyse:

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. Obduktionen:

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben):

1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)

bei Zwischenobduktion am Versuchstag:

bei Versuchsende am Versuchstag:

am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

6. Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Gehirn (Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)), | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), <input type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, <input type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input type="checkbox"/> Nieren, | |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, | |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

7. Weitere durchgeführte Untersuchungen:

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen

- a) Leukozyten in allen Gruppen dosisabhängig erhöht, bei der höchsten Dosis von etwa 6500 auf 12 000/mm³.
- b) Thrombozyten in den beiden höchsten Dosierungen leicht erniedrigt.
- c) Im Leukogramm ist der Anteil der Lyphozyten in allen Dosierungen signifikant erhöht ohne erkennbare Dosisabhängigkeit. Der Anteil der segmentkernigen Neutrophilen ist in allen Gruppen signifikant vermindert.

Table III Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in male mice

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band	Neutrophils segments	Lymphocytes	Mono-cytes	Eosino-phils
Control group	10.9 ± 0.28	3.67 ± 0.1	34 ± 0.85	6.47 ± 0.08	281.5 ± 2.3	3 ± 0.5	57 ± 0.6	38 ± 0.86	2 ± 0.35	0.4 ± 0.16
Ukrain 4.75	10.9 ± 0.14	3.67 ± 0.04	34 ± 0.44	7.3 ± 0.06*	282.6 ± 0.73	1 ± 0.3	31 ± 0.8*	66 ± 1.13*	1 ± 0.26	0.2 ± 0.13
Ukrain 9.5	10.2 ± 0.21	3.56 ± 0.07	33 ± 0.65	9.7 ± 0.05*	266.3 ± 3.07*	4 ± 0.58	28 ± 0.56*	67 ± 0.8*	0.9 ± 0.31	0.3 ± 0.21
Ukrain 19.0	10.9 ± 0.23	3.64 ± 0.08	34 ± 0.73	11.7 ± 0.18*	259.5 ± 1.1*	8 ± 0.33*	24 ± 0.61*	65 ± 1.24*	0.2 ± 0.5	2 ± 0.43

Male mice were treated with Ukrain (4.75, 9.5 or 19 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (n = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test.

Table IV Effect of a three month administration of Ukrain on peripheral blood morphology in female mice

Treatment mg/kg i.p.	Haemoglobin g %	Erythrocytes 10 ⁶ /mm ³	Haematocrit %	Leukocytes 10 ³ /mm ³	Platelets 10 ³ /mm ³	Particular subtypes of white cells (%)				
						Neutrophils band	Neutrophils segments	Lymphocytes	Mono-cytes	Eosino-phils
Control group	11.1 ± 0.3	3.47 ± 0.09	32 ± 0.85	6.6 ± 0.08	283.4 ± 2.0	3 ± 0.45	58 ± 0.105	39 ± 0.83	0.4 ± 0.22	0.3 ± 0.21
Ukrain 4.75	10.1 ± 0.13	3.35 ± 0.13	31 ± 0.4	7.2 ± 0.05*	271.6 ± 3.46*	0.8 ± 0.24*	28 ± 0.56*	70 ± 0.73*	0.5 ± 0.22	0.4 ± 0.22
Ukrain 9.5	9.9 ± 0.12	3.31 ± 0.04	30 ± 0.37	10.5 ± 0.84*	239.5 ± 2.58*	4 ± 0.5	22 ± 0.64*	72 ± 0.92*	1.1 ± 0.34	0.9 ± 0.27
Ukrain 19.0	10.1 ± 0.18	3.28 ± 0.07	30 ± 0.54	12.3 ± 0.16*	234.2 ± 3.23*	6.6 ± 0.47*	21 ± 0.62*	69 ± 0.71*	1.9 ± 0.48	0.9 ± 0.37

Female mice were treated with Ukrain (4.75, 9.5 or 19 mg/kg i.p.) once daily for three months. Results are expressed as a mean ± s.d. (n = 10). * = significant difference (p < 0.001) with respect to control group, using Student's t-test

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX /8
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation		
Band	Seite 160	bis 162

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 1,4, 2,8 bzw. 5,6 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben; KG: 180 - 240 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche täglich (nicht dezidiert angegeben)				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	7	7	14	14	28	28
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere								
⑪	Angaben zu Satellitengruppen Eine zweite Versuchsserie von Ratten erhielt die angegebenen Dosen nur 1 x verabreicht. Blutproben wurden 1 Stunde nach Verabreichung abgenommen. Die Gruppengrößen waren identisch mit jenen in der 3-Monate-Studie.								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 - klinische Symptome, Verhalten, 2 - Gehörfunktion, 3 - Sehfunktion, 4 - ophthalmologische Untersuchungen, 5 - Futterverbrauch, 6 - Wasserverbrauch, 7 - Körpergewicht, 8 - Mortalität, 9 - Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX /9
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 163 bis 165

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 0,475, 0,95 bzw. 1,9 mg/kg KG								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Maus, Albino Swiss								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben; KG 18 - 20 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche "täglich"				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	4,75	4,75	9,5	9,5	19	19
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere	-	-	-	-	-	-	-	-
⑪	Angaben zu Satellitengruppen Eine zweite Versuchsserie von Mäusen erhielt die angegebenen Dosierungen nur 1 x verabreicht. Blutproben wurden 1 Stunde nach Verabreichung abgenommen. Die Gruppengrößen waren identisch mit jenen im 3-Monate-Versuch.								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 - klinische Symptome, Verhalten, 2 - Gehörfunktion, 3 - Sehfunktion, 4 - ophthalmologische Untersuchungen, 5 - Futterverbrauch, 6 - Wasserverbrauch, 7 - Körpergewicht, 8 - Mortalität, 9 - Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 13/WTOX/10
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(§ 45 Abs. 4 Z 2 ASpV)

Bitte für jeden Versuch ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation	
Band	Seite 163 bis 165

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff 1,4, 2,8 bzw. 5,6 mg/ml								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Ratte, Wistar								
⑤	Alter bei Versuchsbeginn nicht angegeben; KG: 180 - 220 g								
⑥	Anwendungsart (bei i.v. Anwendung auch Geschwindigkeit) i.p.								
⑦	Behandlungsdauer 3 Monate				Behandlungstage pro Woche täglich nicht dezidiert angegeben				
⑧	Zeitpunkte von Zwischenobduktionen ---								
⑨	Zeitpunkte der Obduktion nach letzter Substanzgabe bei Versuchsende 24 Stunden								
⑩		1 Kontrolle		2		3		4	
	Versuchsgruppe	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0	7	7	14	14	28	28
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Zahl der Versuchstiere	10	10	10	10	10	10	10	10
	Zahl der während des Versuches gestorbenen Tiere	-	-	-	-	-	-	-	-
⑪	Angaben zu Satellitengruppen Eine zweite Versuchsserie von Ratten erhielt die angegebenen Dosierungen nur 1 x verabreicht. Blutproben wurden 1 Stunde nach Verabreichung abgenommen. Die Gruppengrößen waren identisch mit jenen im 3-Monate-Versuch.								

Durchgeführte Untersuchungen (Zutreffende Zahlen einsetzen bzw. Kästchen ankreuzen):

1. Allgemeine Beobachtungen und Messungen:

1 - klinische Symptome, Verhalten, 2 - Gehörfunktion, 3 - Sehfunktion, 4 - ophthalmologische Untersuchungen, 5 - Futterverbrauch, 6 - Wasserverbrauch, 7 - Körpergewicht, 8 - Mortalität, 9 - Prüfung auf palpable Tumoren

durchgeführte Untersuchungen vor Versuchsbeginn:

täglich durchgeführte Untersuchungen:

wöchentlich durchgeführte Untersuchungen:

in der (den) Versuchswoche(n):

zu Versuchsende (..... Woche):

gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

Bitte wenden!

2. **Hämatologische Untersuchungen:**

1 = Hämatokrit, 2 = Hämoglobin, 3 = Zahl der roten Blutkörperchen, 4 = Zahl der weißen Blutkörperchen, 5 = Zahl der Thrombozyten, 6 = Zahl der Retikulozyten, 7 = mittleres korpuskuläres Zellvolumen, 8 = mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Hb), 9 = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration, 10 = Gerinnungstest(s): Methoden , 11 = Differentialblutbild

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

3. **Serum – chemische Untersuchungen:**

1 = Harnstoff, 2 = Glukose, 3 = Gesamtproteine, 4 = Albumine, 5 = Elektrophorese (Eiweiß), 6 = Alkalische Phosphatase, 7 = GPT, 8 = GOT, 9 = LDH, 10 = Bilirubin, 11 = Kreatinin, 12 = Cholesterin, 13 = Triglyzeride, 14 = Cholinesterase, 15 = Natrium, 16 = Kalium, 17 = Calcium, 18 = Chlorid, 19 = Phosphor. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (.....1.2..... Woche): 3, 7, 8
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

4. **Harnanalyse:**

1 = Tagesvolumen, 2 = pH, 3 = spezifisches Gewicht, 4 = Protein, 5 = reduzierende Substanzen, 6 = Glucose, 7 = Ketone, 8 = Gallenpigmente, 9 = Urobilinogen, 10 = Hämoglobin, 11 = Sediment. Bitte weitere geprüfte Parameter angeben und numerieren.

Vor Versuchsbeginn:
in der (den) Versuchswoche(n):
zu Versuchsende (..... Woche):
gegebenenfalls am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

5. **Obduktionen:**

Bestimmung der absoluten und relativen Gewichte folgender Organe (zutreffende Nummern angeben):
1 = Gehirn, 2 = Herz, 3 = Leber, 4 = Nieren, 5 = Milz, 6 = Schilddrüse, 7 = Hypophyse, 8 = Nebenniere, 9 = Testes, 10 = Prostata, 11 = Samenblase, 12 = Ovar, 13 = Uterus

Makroskopische Befunde (Organläsionen und Tumoren nach Lokalisation und Häufigkeit)
bei Zwischenobduktion am Versuchstag:
bei Versuchsende am Versuchstag:
am Ende der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode:

7. **Histologische Untersuchungen, folgende Befundungen wurden durchgeführt (ankreuzen):**

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Gehirn [Medulla oblongata, Cerebellum, Großhirnrinde (mehrere Schnitte)], | <input type="checkbox"/> Rückenmark (zumindest Schnitte in 2 Höhen), |
| <input type="checkbox"/> Augen, <input type="checkbox"/> peripherer Nerv (Ischiadicus), <input type="checkbox"/> Herz, | <input type="checkbox"/> Aorta, <input type="checkbox"/> Trachea, |
| <input type="checkbox"/> Lunge (mehrere Schnitte von verschiedenen Lappen mit Stammbronchien), | <input type="checkbox"/> Leber (mehrere Schnitte von mindestens 2 Lappen), |
| <input type="checkbox"/> Gallenblase, <input type="checkbox"/> Milz, <input type="checkbox"/> Oesophagus, <input type="checkbox"/> Magen (Drüsenregion und drüsenfreie Region), | |
| <input type="checkbox"/> Duodenum, <input type="checkbox"/> Jejunum, <input type="checkbox"/> Ileum, <input type="checkbox"/> Caecum, <input type="checkbox"/> mittleres Colon, <input type="checkbox"/> Pankreas, <input type="checkbox"/> Nieren, | |
| <input type="checkbox"/> Speicheldrüsen, <input type="checkbox"/> Harnblase, <input type="checkbox"/> Ureter, <input type="checkbox"/> Haut, <input type="checkbox"/> Skelettmuskel, <input type="checkbox"/> Thymus, | |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten (cervicale und mesenteriale), <input type="checkbox"/> Hypophyse, <input type="checkbox"/> Schilddrüse mit Nebenschilddrüse, <input type="checkbox"/> Testes, | |
| <input type="checkbox"/> Samenblase, <input type="checkbox"/> Prostata, <input type="checkbox"/> Ovarien, <input type="checkbox"/> Uterus (mit Cervix), <input type="checkbox"/> Nebennieren, <input type="checkbox"/> Mammae, | |
| <input type="checkbox"/> bei Ratten Hardersche Drüse, <input type="checkbox"/> Knochen, <input type="checkbox"/> Sternum mit Knochenmark, <input type="checkbox"/> Rippenknorpelfuge, | |
| <input type="checkbox"/> Zwerchfell, <input type="checkbox"/> makroskopische Läsionen und Tumoren: | |

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~
~~Weitere durchgeführte Untersuchungen~~

ad 8:
Weder bei 1x-Gabe noch bei chronischer Gabe zeigte einer der untersuchten Parameter eine auf die Ukrain-Gabe zurückzuführende Veränderung.

8. Gegenüber der Kontrollgruppe abweichende substanzbedingte Veränderungen, geordnet nach Dosierungsgruppen, mit Angabe von Geschlecht und Behandlungsdauer und geordnet nach den Ziffern 1 bis 7 auf Beilageblatt.

Bezeichnung der Arzneyspezialität

Ukrain

Formblatt 14/EREP/1
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Reproduktionstoxizität: Embryotoxizität/Teratogenität

(§ 45 Abs. 4 Z 3 ASpV)

Bitte für jede Versuchsreihe ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 166 bis 172

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat								
②	Konzentrationen im Trägerstoff								
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser								
④	Spezies, Tierstamm Hamster, Polish National Veterinary Institute								
⑤	Mittleres Alter bei Versuchsbeginn 10 - 16 Wochen	Mittleres Gewicht bei Versuchsbeginn 90±15 g	Wievielte Trächtigkeit? 1.						
⑥	Anwendungsart i.m.								
⑦	Behandlung vom 6. bis 11. Trächtigkeitstag		Sectio am 15. Trächtigkeitstag						
⑧	Zahl der Versuchstiere	Davon mit positivem Spermiennachweis 102	Zahl der trächtigen Tiere 85						
⑨	Methoden zur Untersuchung der Foeten 1/3 der Foeten wurde in Bouin-Lösung fixiert zur Untersuchung der inneren Organe auf Abweichungen. Die anderen Tiere wurden mit Alizarinrot gefärbt - zur Untersuchung auf skelettale Abweichungen und Mißbildungen.								
⑩	Versuchsgruppe	1 Kontrolle	2	3	4				
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0,1	1,67	28,0				
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	22	21	22	20				
	Zahl der ausgewerteten Muttertiere								
	insgesamt								
	mit abweichender Symptomatik								
	mit pathologisch-klinischem Befund								
	Befunde an Muttertieren	reduzierte Futteraufnahme und geringere Gewichtszunahme							
	Zahl der Foeten	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	(m/w Quotient)	insgesamt		insgesamt		insgesamt		insgesamt	
	lebende	198	(1,0)	153	(1,0)	186	(0,8)	144	(1,8)
	tote								
	Zahl der	Corpora lutea		Corpora lutea		Corpora lutea		Corpora lutea	
	Implantationen	220		199		210		177	
	Resorptionen	210		184		201		171	
	Mittleres Gewicht der Foeten (g)	1,99 ± 0,14		2,11 ± 0,17		2,02 ± 0,14		2,11 ± 0,17	
⑪	Anomalien der Foeten Weitere Ergebnisse siehe Beiblatt.								

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Table I Maternal parameters in hamsters injected with Ukrain

Maternal parameters	Group (dose mg/kg, daily 6-11 day of gestation)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
Females mated/pregnant	24/22	26/21	26/22	26/20
Fertility index	0.92	0.81	0.85	0.83
Food consumption, g*				
days 1-7	40.9 ± 7.6	31.6 ± 5.7***	35.3 ± 7.2***	30.2 ± 6.1***
8-14	42.5 ± 8.1	33.3 ± 7.1***	32.7 ± 6.8***	34.5 ± 8.8***
Maternal weight, g*				
day 1 of gestation	98 ± 17.3	87 ± 7.9***	89 ± 8.6***	84 ± 8.9***
7	104 ± 18.1	91 ± 7.6	96 ± 8.6	88 ± 9.7
14	123 ± 17.1	108 ± 8.9	112 ± 9.9	106 ± 10.0
Maternal wt gain (1-15)**, g*	1.7 ± 8.1	-2.3 ± 6.2	-2.8 ± 7.4	0.3 ± 6.3
Uterus + litter weight, g*	29.5 ± 5.9	25.7 ± 4.8***	28.2 ± 5.4	24.5 ± 6.2***
Liver weight, g/100 g*	6.09 ± 0.86	6.61 ± 0.64***	6.99 ± 0.51***	6.40 ± 0.68
Kidneys weight, g/100 g*	1.03 ± 0.25	1.10 ± 0.15	1.22 ± 0.09***	1.05 ± 0.16
Spleen weight, g/100 g*	0.31 ± 0.10	0.32 ± 0.14	0.44 ± 0.12***	0.34 ± 0.17

* mean ± s.d.

** without uterus + litter

*** p < 0.05 vs control I. Student's t-test

Table II Reproduction data for hamsters injected with Ukrain

Reproduction data	Group (dose mg/kg, daily 6-11 day of gestation)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
Litters, n	22	21	22	20
Corpora lutea, n	220	199	210	177
mean ± s.d.	10.0 ± 1.8	9.5 ± 1.5	9.5 ± 1.4	8.8 ± 1.8*
Implantation sites, n	210	184	201	171
mean ± s.d.	9.5 ± 1.8	8.8 ± 1.4	9.1 ± 1.6	8.5 ± 1.6
Pre-implantation losses, n (%)	13 (5.7)	15 (7.5)	11 (5.2)	7 (3.9)
Post-implantation losses, n (%)	12 (5.7)	31 (16.8)**	15 (7.1)	27 (15.8)**
early	9	23	12	24
late	3	8	3	3
Live foetuses, n	198	153	186	144
mean ± s.d.	9.0 ± 1.9	7.3 ± 1.7*	8.4 ± 2.0	7.2 ± 2.1*
Male/Female ratio	1.0	1.0	0.8	1.8
Mean placental weight, g ± s.d.	0.41 ± 0.11	0.39 ± 0.06	0.36 ± 0.05	0.37 ± 0.08
Mean foetal length, mm ± s.d.	27.2 ± 1.22	27.8 ± 0.99	27.3 ± 0.94	28.3 ± 1.16
Mean foetal weight, g ± s.d.	1.99 ± 0.14	2.11 ± 0.17*	2.02 ± 0.14	2.11 ± 0.17*
Runts, n (%)	9 (4.5)	5 (3.3)	6 (3.2)	2 (1.4)

p < 0.05 vs control I *Student's t-test **Chi² test

Table III Developmental alterations (foetuses per litter) in hamsters treated with Ukrain

Alterations*	Group (dose mg/kg)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
External examination	198/22	153/21	186/22	144/20
Visceral examination:	60/22	50/21	57/22	42/20
haematoma				
pleural cavity	1/1	0	0	1/1
perineal cavity	0	0	0	1/1
Skeletal examination	137/22	102/31	128/22	102/20
Retarded ossification				
Skull				
Braincase	1/1	1/1	3/3	2/2
Hyoid body	1/1	0	3/3	0
Axial skeleton:				
< 3 (sternbrae)	26/13	13/10	12/8	17/9
< 2 (tail)	0	0	1/1	0
Pectoral girdle:				
< 3 (metacarpals)	3/3	0	2/2	1/1
Pelvic girdle:				
< 3 (metatarsals)	26/15	13/8	29/14	21/12

* no gross malformations found

Bezeichnung der Arztspezialität

Ukrain

Formblatt 14/EREP / 2
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Reproduktionstoxizität: Embryotoxizität/Teratogenität

(§ 45 Abs. 4 Z 3 ASpV)

Bitte für jede Versuchsreihe ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 166 bis 172

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat				
②	Konzentrationen im Trägerstoff				
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser				
④	Spezies, Tierstamm Ratten, Wistar				
⑤	Mittleres Alter bei Versuchsbeginn 12-18 Wochen	Mittleres Gewicht bei Versuchsbeginn 180 ± 20 g	Wievielte Trächtigkeit? 1.		
⑥	Anwendungsart i.m.				
⑦	Behandlung vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag		Sectio am 21. Trächtigkeitstag		
⑧	Zahl der Versuchstiere 100	Davon mit positivem Spermiennachweis 100	Zahl der trächtigen Tiere 81		
⑨	Methoden zur Untersuchung der Foeten 1/3 der Foeten wurde in Bouin-Lösung fixiert zur Untersuchung der inneren Organe auf Abweichungen. Die restlichen Tiere wurden mit Alizarinrot gefärbt zur Untersuchung auf skelettale Mißbildungen bzw. Abweichungen.				
⑩	Versuchsgruppe	1 Kontrolle	2	3	4
	Dosierung (mg/kg KG/Tag) bezogen auf geprüften Stoff	0	0,1	1,67	28,0
	Verabreichte Menge des Trägerstoffes (mg/kg KG)	1 ml/kg	1 ml/kg	1 ml/kg	1 ml/kg
	Zahl der ausgewerteten Muttertiere insgesamt mit abweichender Symptomatik mit pathologisch-klinischem Befund	20	20	21	20
	Befunde an Muttertieren				
	Zahl der Foeten (m/w-Quotient) insgesamt lebende tote	♂ 173 0,86	♀ 196 0,68	♂ 195 0,65	♀ 186 0,73
	Zahl der Corpora lutea implantationen Resorptionen	222 182	224 201	226 203	225 184
	Mittleres Gewicht der Foeten	3,48 ± 0,36	3,3 ± 0,32	3,71 ± 0,19	3,49 ± 0,36
⑪	Anomalien der Foeten Weitere Ergebnisse siehe Beiblatt				

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Table IV Maternal parameters in rats injected with Ukrain

Maternal parameters	Group (dose mg/kg, daily 6-15 day of gestation)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
Females mated/pregnant	24/20	28/20	23/21	25/20
Fertility index	0.83	0.71	0.91	0.80
Food consumption, g*				
days 1-7	126 ± 23.1	119 ± 23.1	123 ± 6.4	126 ± 19.1
8-14	130 ± 11.2	139 ± 24.4	153 ± 21.4***	128 ± 21.5
15-21	153 ± 15.6	140 ± 18.4	158 ± 21.8	147 ± 29.1
Maternal weight, g*				
day 1 of gestation	185 ± 27.6	189 ± 24.7	191 ± 22.9	181 ± 17.0
7	212 ± 28.3	209 ± 29.2	216 ± 23.0	208 ± 20.4
14	227 ± 27.0	227 ± 29.7	234 ± 26.2	223 ± 29.4
21	266 ± 29.7	267 ± 36.0	283 ± 30.7	263 ± 29.4
Maternal wt. gain (1-15)** g*	34.9 ± 9.5	28.5 ± 14.0	41.6 ± 11.4	33.6 ± 13.5
Uterus + litter weight, g*	45.2 ± 13.5	49.8 ± 14.6	51.2 ± 12.3	48.4 ± 18.7
Liver weight, g/100 g*	5.04 ± 0.38	5.06 ± 0.60	5.39 ± 0.32***	5.21 ± 0.58
Kidneys weight, g/100 g*	0.66 ± 0.07	0.68 ± 0.06	0.70 ± 0.06	0.72 ± 0.08***
Spleen weight, g/100 g*	0.37 ± 0.13	0.32 ± 0.12	0.35 ± 0.10	0.37 ± 0.17

* mean ± s.d.

** without uterus + litter

*** p < 0.05 vs control I. Student's t-test

Table V Reproduction data for rats injected with Ukrain

Reproduction data	Group (dose mg/kg, daily 6-15 day of gestation)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
Litters, n	20	20	21	20
Corpora lutea, n	222	224	226	225
mean ± s.d.	11.1 ± 1.9	11.2 ± 2.5	10.8 ± 1.3	11.2 ± 2.9
Implantation sites, n	182	201	203	187
mean ± s.d.	9.1 ± 2.9	10.0 ± 2.9	9.7 ± 1.9	9.3 ± 3.8
Pre-implantation losses, n (%)	40 (18.0)	23 (10.3)	23 (10.2)	38 (16.9)
Post-implantation losses, n (%)	9 (4.9)	5 (2.5)	8 (3.9)	1 (0.5)
early	9	5	6	1
late	0	0	2	0
Live foetuses, n	173	196	195	186
mean ± s.d.	8.6 ± 2.8	9.8 ± 3.1	9.3 ± 2.3	9.3 ± 3.8
Male/Female ratio	0.86	0.68	0.65	0.73
Mean placental weight, g ± s.d.	0.55 ± 0.10	0.62 ± 0.30	0.56 ± 0.10	0.60 ± 0.28
Mean foetal length, mm ± s.d.	33.5 ± 1.77	33.3 ± 1.63	34.1 ± 1.49	34.0 ± 1.28
Mean foetal weight, g ± s.d.	3.48 ± 0.36	3.31 ± 0.32	3.71 ± 0.19	3.49 ± 0.36
Runts, n (%)	6 (3.5)	15 (7.6)	2 (1.0)	12 (6.4)

p < 0.05 vs control I: *Student's t-test, **Chi² test

Table VI Developmental alterations (foetuses per litter) in rats treated with Ukrain

Alterations*	Group (dose mg/kg)			
	I (0)	II (0.1)	III (1.67)	IV (28.0)
External examination	173/20	196/20	195/21	186/20
haematoma	1/1	7/5	7/6	6/4
Visceral examination	52/20	57/20	61/21	57/20
haematoma	1/1	0	1/1	1/1
Skeletal examination	120/20	139/20	134/21	129/20
Minor alterations				
Sternebrae (irregular)	0	0	1/1	0
Sternebrae (split)	0	15/9	1/1	22/7
Retarded ossification				
Skull:				
Braincase	15/7	16/5	10/4	8/2
Tympanic bulla	7/2	0	0	4/2
Hyoid body	6/1	14/5	20/6	7/1
Axial skeleton				
< 6 (sternebrae)	12/5	19/10	8/6	10/4
< 2 (tail)	2/2	5/4	1/1	3/3
Pectoral girdle				
< 3 (metacarpals)	1/1	1/1	1/1	3/2
Pelvic girdle				
< 4 (metatarsals)	2/2	4/3	0	2/2
hypoplastic (ischium)	0	3/1	0	1/1

* no gross malformations found

Bezeichnung der Arzneispezialität

Ukrain

Formblatt 17/GVIT / 1
(Vorlage 2fach – bitte aufteilen)

Raum für
Stempelmarke

Genotoxizität in vitro

(§ 45 Abs. 4 Z 4 ASpV)

Bitte für jede Versuchsanordnung ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 173 bis 176

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat
②	Konzentrationen im Trägerstoff
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) Wasser
④	Prokaryontische/eukaryontische Testorganismen mit Angabe relevanter genetischer Eigenschaften Salmonella typhimurium TA 100
⑤	Geprüfter Stoff ($\mu\text{g/ml}$ bzw. $\mu\text{g/Platte}$) Verdünnungsreihe (geometrisch) von 1:2 bis 1:4000
⑥	Positive Kontrollsubstanz ($\mu\text{g/ml}$ bzw. $\mu\text{g/Platte}$) wurde mitgeführt, jedoch ohne nähere Angaben in der Publikation
⑦	Negative Kontrollsubstanz ($\mu\text{g/ml}$ bzw. $\mu\text{g/Platte}$) ohne Zusatz der Testsubstanz
⑧	Metabolisierendes System S-9-mix aus Rattenleber .
⑨	Metabolisierungsbedingungen
⑩	Dauer und Bedingungen der Einwirkung des geprüften Stoffes bzw. seiner Metaboliten auf den Testorganismus 2 Tage
⑪	Anzahl der Parallelproben nicht angegeben
⑫	Prinzip des Testverfahrens Ames-Test
⑬	Kurzdarstellung und Interpretation der Versuchsergebnisse Keine dosisabhängige Zunahme der His ⁺ -Revertanten erkennbar (siehe Beiblatt)
⑭	Weitere wesentliche Befunde

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.

Table I *Evaluation of mutagenic properties of Ukrain*
(*Salmonella* [Ames test])

Concentration tested	his ⁺ revertanta / plate [*]	
	without S9	with S9
0	2	22
1:2	67	76
1:4	101	78
1:8	99	85
1:16	102	97
1:32	89	101
1:64	78	120
1:128	109	127
1:250	61	95
1:500	54	92
1:1000	70	82
1:2000	70	99
1:4000	70	92

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Genotoxizität in vitro**

(§ 45 Abs. 4 Z 4 ASpV)

Bitte für jede Versuchsanordnung ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 173 bis 176

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat
②	Konzentrationen im Trägerstoff
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung)
④	Prokaryontische/eukaryontische Testorganismen mit Angabe relevanter genetischer Eigenschaften Primäre Zellkulturen von Hamsterembryonen (Syrischer Hamster)
⑤	Geprüfter Stoff (µg/ml bzw. µg/Platte) geprüfte Konz.: 1:1000 1:10 000
⑥	Positive Kontrollsubstanz (µg/ml bzw. µg/Platte) Benzo(a)pyren 0,25 µg/ml u. 0,5 µg/ml
⑦	Negative Kontrollsubstanz (µg/ml bzw. µg/Platte) nicht angegeben
⑧	Metabolisierendes System ---
⑨	Metabolisierungsbedingungen ---
⑩	Dauer und Bedingungen der Einwirkung des geprüften Stoffes bzw. seiner Metaboliten auf den Testorganismus 24 Stunden nach Suspendierung der SHE-Zellen im Nährmedium wurde die Testsubstanz zugefügt. Inkubation: 8 Tage bei 5 % CO ₂ -Atmosphäre
⑪	Anzahl der Parallelproben 12 Ansätze pro Dosierung
⑫	Prinzip des Testverfahrens Transformationstest an primären Kulturen von embryonalen Hamsterzellen als Hinweis auf mögliche kanzerogene Eigenschaften. Geprüft wurden morphologische Veränderungen der Zellkolonien, in Form von Vernetzungen und Anhäufungen der Kolonien. Eine Substanz wird als positiv angesehen, wenn die Transformationshäufigkeit in zumindest 2 unabhängigen Versuchen größer als 1 % ist.
⑬	Kurzdarstellung und Interpretation der Versuchsergebnisse Keine Hinweise auf vermehrte morphologische Transformationen von SHE-Zellen.
⑭	Weitere wesentliche Befunde

Ukrain

Raum für
Stempelmarke**Genotoxizität in vivo**

(§ 45 Abs. 4 Z 4 ASpV)

Bitte für jede Versuchsanordnung ein Formblatt einreichen!

Fundstelle in der Dokumentation
Band Seite 173 bis 176

①	Geprüfter Stoff Chelidonium majus Alkaloid-Thiophosphorsäurederivat
②	Konzentrationen im Trägerstoff
③	Trägerstoff (vollständige Zusammensetzung) physiol. NaCl-Lösung
④	Testsystem (mit Angabe der Tierspezies, des Tierstammes usw.) Mäuse, PZH, SFISS
⑤	Geprüfter Stoff (mg/kg KG) 57 mg/kg und 114 mg/kg
⑥	Positive Kontrollsubstanz (mg/kg KG) Cyclophosphamid 50 mg/kg
⑦	Negative Kontrollsubstanz (mg/kg KG) keine näheren Angaben
⑧	Anwendungsart per Injektion (keine näheren Angaben vorhanden)
⑨	Verabreichungsschema 1x-Gabe
⑩	Aufarbeitungszeitpunkte 48 Stunden nach Verabreichung
⑪	Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe (♂/♀) 5 m
⑫	Prinzip des Testverfahrens 24 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz wurden Knochenmark- ausstriche gefärbt (Giemsa) und pro Tier 500 - 1000 Polychromatische Erythrozyten auf das Vorkommen von Mikrokernen untersucht.
⑬	Kurzdarstellung und Interpretation der Versuchsergebnisse Testsubstanz ohne Einfluß auf die Häufigkeit des Vorkommens von Mikrokernen. <div style="text-align: right;">Häufigkeit polychromatischer Erythrozyten mit Mikrokernen</div>
⑭	Weitere wesentliche Befunde
	Kontrolle 0,46 %
	Cyclophosphamid 50 mg/kg 4,45 %
	Ukrain 57 mg/kg 0,44 %
	Ukrain 114 mg/kg 0,57 %

Falls erforderlich, Angaben zu einzelnen Punkten (entsprechend gekennzeichnet) auf einem Beilageblatt.