



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 22 662 T2 2008.06.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 399 141 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 22 662.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IT02/00336

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 728 055.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/096409

(86) PCT-Anmeldetag: 24.05.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.12.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.03.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.09.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.06.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/221 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

RM20010293 29.05.2001 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
S.p.A., Rom/Roma, IT

(72) Erfinder:

CALVANI, Menotti, Pomezia, IT; MOSCONI, Luigi,
Pomezia, IT

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON L-AZETYL CARNITIN ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES ZUR PRÄ-
VENTIVEN POST-CHIRURGISCHEN SCHMERZBEHANDLUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft die Verwendung von Acetyl-L-carnitin zur Herstellung eines Medikamentes mit analgetischer Aktivität zur vorbeugenden Therapie von postchirurgischen Schmerzen.

[0002] Mit Analgesie ist ein Zustand gemeint, bei dem Schmerzstimulus, der im Körper vorhanden ist, nicht als Schmerz festgestellt wird.

[0003] Ein Analgetikum ist ein Medikament, das in der Lage ist, Analgesie zu erzeugen, d. h. Verschwinden von Schmerz, indem mit der Empfindung des nozizeptiven Stimulus ohne Induktion von Anästhesie oder einem Verlust des Bewußtseins interferiert wird.

[0004] Die Verabreichung eines Medikamentes vor Beginn des Schmerzes wird als präventive Therapie für Schmerz oder als präventive Analgesie bezeichnet.

[0005] Mit präventiver Analgesie ist eine therapeutische Strategie gemeint, die die frühzeitige Verabreichung einer Substanz vor dem Schmerzereignis involviert, die in der Lage ist den Schmerzstimulus zu blockieren, bevor er das zentrale Nervensystem erreicht, wodurch die Vermittlungsantwort verhindert wird, die durch den nozizeptiven Input im Rückenmark verursacht wird.

[0006] Es wird festgestellt, daß die Wirksamkeit eines präventiven analgetischen Medikamentes nicht nur von der Zeit abhängt, wann der Verabreichungsschritt vor dem Schmerzereignis durchgeführt wird, sondern ebenfalls von der realen Kapazität des Medikamentes, Änderungen des Medikamentes, Änderungen des Mechanismus der zentralen Sensibilisierung, die schmerzbezogen ist, zu verhindern.

[0007] Daher klärt dieses Konzept, daß die Wirksamkeit einer Substanz davon abhängt, ob sie vor dem Beginn des nozizeptiven Stimulus verabreicht wird.

[0008] Die präventive analgetische Eigenschaft von Acetyl-L-carnitin ist nicht bekannt, während dessen analgetische Aktivität bei der peripheren Neuropathie von unterschiedlicher Ätiologie untersucht worden ist. Diese angenommene antalgetische Aktivität war der neurotrophen Aktion der Substanz zuzuschreiben, d. h. ihrer Fähigkeit, die peripheren Nerven zu schützen und/oder die Regenerierung davon zu stimulieren.

[0009] Eine solche Verwendung von Acetyl-L-carnitin ist in Clin. Drug. Invest. 10(6): 317–322, 1995 beschrieben. In der gleichen Studie wurde auch die antalgische Wirkung der Substanz erwähnt, aber die Ergebnisse sind vom statistischen Standpunkt her nicht signifikant. Daher unterscheidet sich eine solche Verwendung von Acetyl-L-carnitin von der Verwendung, die erfundungsgemäß vorgeschlagen wird, weil die zuerstgenannte keine analgetische Wirkung der Substanz identifiziert.

[0010] Die Schmerzaktivität von Acetyl-L-carnitin bei Patienten mit peripheren Neuropathien ist in Int. J. Clin. Pharm. Res. XV(1): 9–15, 1995 mit statistisch signifikanten Ergebnissen beschrieben.

[0011] Diese Studie unterscheidet sich ebenfalls von dieser Erfindung, weil sie den neuropathischen Schmerz und die interventionistische therapeutische Annäherung eher betrifft als die präventive (Blockade des Schmerzbeginns) oder vorbeugende (vor dem Schmerzbeginn), wie in dieser Erfindung beschrieben, betrifft.

[0012] In Exp. Gerontol. 29(5): 569–574; 1994 wird die Verwendung von Acetyl-L-carnitin in Ratten beschrieben, die einer Kaltwasserbeanspruchung unterworfen sind, zur Untersuchung des Mechanismus, der durch die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenachse in der Analgesie mediert ist, die durch eine solche Beanspruchung induziert wird.

[0013] Durch Vergleich von jungen und alten Ratten offenbart diese Arbeit die Kapazität des Acetyl-L-carnitin, eine effiziente Belastungsantwort in den alten Ratten durch einen Mechanismus aufrechtzuerhalten, der mit der Verlangsamung des altersabhängigen Verlustes von Glucocorticoid-Rezeptoren verbunden ist, die im Hippocampus lokalisiert sind, wodurch das positive Altern der zellulären Strukturen, ausgedrückt als Aufrechterhaltung und Funktion, favorisiert wird.

[0014] Die oben erwähnten Arbeiten beschreiben die analgetische Aktivität von Acetyl-L-carnitin und dessen Fähigkeit, den Alterungsprozeß abzusenken, aber sie beschreiben weder die Verwendung von Acetyl-L-carnitin als analgetische Verbindung, insbesondere als präventives Analgetikum, noch legen sie diese nahe.

[0015] Arzneimittel zur vorbeugenden Behandlung von Schmerzen sind bereits bekannt.

[0016] Das Indomethacin ist aktiv bei der Verhinderung oder Reduktion von postchirurgischem Schmerz bei Patienten, die chirurgische Interventionen eingehen. Die Nebenwirkungen dieser Verbindungen sind: einzelne oder multiple Ulzerationen des oberen Gastrointestinaltraktes und vorderer Kopfschmerz (Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Hardman J. G., Limbird L. E.; Molinoff P. B., Ruddon R. W., Herausgeber: McGraw-Hill, 997).

[0017] Clonidin und Ketamin, die Verbindungen sind, die als präventive Analgetika verwendet werden, führen zu unerwünschten Wirkungen wie Sedation, Anästhesie und Immobilität (Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Hardman J. G., Limbird L. E.; Molinoff P. B., Ruddon R. W., Herausgeber: McGraw-Hill, 1997).

[0018] Auf dem medizinischen Gebiet gibt es ein großes Bedürfnis für Medikamente mit analgetischer Aktivität, die zur vorbeugenden Behandlung von Schmerz nützlich sein können und nicht die Nachteile der oben erwähnten Arzneimittel präsentieren.

[0019] Es wurde nun festgestellt, daß das Acetyl-L-carnitin eine analgetische Aktivität aufweist und als Mittel verwendet werden kann, das zur präventiven Therapie von postchirurgischen Schmerz nützlich ist.

[0020] Insbesondere wird die Verbindung gemäß der Erfindung als präventives analgetisches Arzneimittel zur präemptiven analgetischen Arzneimittel zur präventiven Therapie von postchirurgischen Schmerzen verwendet.

[0021] Ein anderes Ziel dieser Erfindung ist die Verwendung von Acetyl-L-carnitin oder einen pharmazeutisch akzeptablen Salz davon zur Herstellung eines Medikamentes zur vorbeugenden Therapie von postchirurgischen Schmerzen.

[0022] Mit dem pharmazeutischen Salz von Acetyl-L-carnitin ist irgendein Salz davon mit einer Säure gemeint, das keine unerwünschten toxischen Wirkungen ergibt. Diese Säuren sind dem Pharmakologen und den Experten auf dem Gebiet der Pharmazie gut bekannt.

[0023] Nicht-beschränkende Beispiele dieser Salze sind: Chlorid, Bromid, Orotat, saures Aspartat, saures Citrat, Citratmagnesium, saures Phosphat, Fumarat und saures Fumarat, Fumaratmagnesium, Lactat, Maleat und saures Maleat, Mucat, saures Oxalat, Pamoat, saures Pamoat, saures Sulfat, Phosphatglucose, Tartrat, saures Tartrat, Tartratmagnesium, 2-Aminethansulfonat, Magnesium-2-aminethansulfonat, Tartratcholin und Trichloracetat.

[0024] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

[0025] Das anti-nozizeptive Profil von Acetyl-L-carnitin wurde in Mäusen durch Durchführen der traditionellen Tests bei Analgesie, wie Heißplatten-Test (thermischer Stimulus) und abdominaler Konstriktions-Test (chemischer Stimulus) und einige experimentelle Modelle von Hyperalgesie untersucht, die indiziert wurden durch:

- interperitoneale Verabreichung (IP) von 0,3% und 0,6% Essigsäure-Lösung;
- Morphin-Entzugssyndrom;
- Verabreichung von Kaininsäure (20 mg/kg, IP);
- Verabreichung von N-Methyl-D-aspartat (1,64 mpg/Maus intrathekal)

[0026] Das erste Experiment war der Heißplatten-Test.

[0027] Männliche Swiss Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 und 30 g wurden verwendet.

[0028] Der Test wurde entsprechend O'Callaghan und Holtzman in J. Pharmacol. Exp. Ther. 197: 533–537, 1976 durchgeführt.

[0029] Gemäß diesem Test wird ein nicht-rostender Stahlbehälter in einem Wasser bei einer Temperatur von 52,5°C angeordnet.

[0030] Die Maus wurde von der heißen Platte unmittelbar nach dem ersten Anzeichen eines Schmerzstimulus entfernt. Die maximale Latenzzeit, die auf der heißen Platte registriert wurde, war 45 Sekunden.

[0031] Die Analgesiewerte wurden bei 15 Minuten-Intervallen bestimmt.

[0032] Die Daten von Tabelle 1(A) zeigen, daß die akute subkutane (SC)-Verabreichung von Acetyl-L-carnitin bei einer Dosis von 100 mg/kg keine schützende Wirkung ausübte.

Tabelle 1 (A)

Akute SC-Behandlung

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung (PS)	13,6 ± 1,2 (20)	14,7 ± 1,5 (20)	13,1 ± 1,8 (20)	14,5 ± 1,6 (20)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg	13,9 ± 0,7 (30)	17,3 ± 1,7 (30)	16,8 ± 1,2 (30)	15,2 ± 1,7 (30)

[0033] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0034] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0035] Die Daten der Tabelle 1(B), die sich auf die Tiere beziehen, die mit Acetyl-L-carnitin bei einer Dosis von 100 mg/kg zweimal täglich (BID), SC 7 Tage lang behandelt wurden, zeigen eine statistisch signifikante antinozizeptive Wirkung.

Tabelle 1 (B)

7-tägige subchronische Behandlung (SC)

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	16,4 ± 1,6 (20)	17,5 ± 1,5 (20)	15,3 ± 1,9 (20)	14,9 ± 2,1 (20)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	21,8 ± 1,1^ (41)	22,1 ± 1,8^ (41)	22,5 ± 1,9^ (41)	22,2 ± 1,7^ (41)

[0036] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0037] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0038] ^p < 0,05 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit PS.

[0039] Wenn das Acetyl-L-carnitin 14 Tage verabreicht wurde, beeinflußte es nicht die Intensität der antinozizeptiven Wirkung, die die gleiche war wie nach 7 Tagen, aber der Test war nicht statistisch signifikant, weil die Belastung, die durch die wiederholten Verabreichungen (zwei Injektionen/Tag für 14 Tage) verursacht waren, zu einer Erhöhung der Toleranzschwelle der Kontrollratten um einige Sekunden führte, Tabelle 1(C).

Tabelle 1 (C)

14-tägige subchronische Behandlung (SC)

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	18,7 ± 1,7 (7)	19,1 ± 2,2 (7)	17,9 ± 2,4 (7)	18,0 ± 2,0 (7)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	22,4 ± 1,4 (27)	22,1 ± 2,7 (27)	22,5 ± 2,1 (27)	23,4 ± 2,9 (27)

[0040] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0041] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0042] Die antinozizeptive Wirkung von Acetyl-L-carnitin dauerte noch 7 Tage nach der letzten 14-tägigen Serie der Injektionen bei einer Dosis von 100 mg/kg BID, SC an; Tabelle 1 (D) an.

Tabelle 1 (D)

7 Tage nach Ende der 14-tägigen Behandlung

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	14,0 ± 1,2 (7)	15,1 ± 2,0 (7)	13,8 ± 2,5 (7)	13,0 ± 2,1 (7)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	19,2 ± 1,6 [^] (12)	21,1 ± 1,9 [^] (12)	18,5 ± 1,8 (12)	19,0 ± 2,3 (12)

[0043] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0044] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0045] [^]p < 0,05 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit PS.

[0046] In diesem Fall führte die Schmerzschwelle der Kontrollratten zu den anfänglichen Werten zurück und daher wurde festgestellt, daß die Erhöhung der Schlaglatenzzeit erneut statistisch signifikant war.

[0047] Im gleichen Test beeinflußte das Acetyl-L-carnitin nicht die Schmerzschwelle nach 1 bis 8 Stunden von einer einzelnen Verabreichung von 100 mg/kg SC, Tabelle 2.

Tabelle 2

SC-Behandlung

Heiße Platte							
Schlaglatenzzeit (s)							
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung					
		1h	2h	3h	4h	6h	8h
Physiologische Lösung	14,1 ± 1,0 (8)	14,9 ± 1,7 (8)	13,7 ± 1,9 (8)	13,8 ± 1,4 (8)	14,0 ± 1,6 (8)	13,3 ± 1,5 (8)	14,6 ± 2,1 (8)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg	14,5 ± 0,9 (12)	15,8 ± 2,2 (12)	14,7 ± 1,5 (12)	15,6 ± 1,9 (12)	14,1 ± 2,0 (12)	15,2 ± 1,9 (12)	14,9 ± 1,6 (12)

[0048] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0049] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0050] Das Acetyl-L-carnitin hatte bei einer Dosis von 30 mg/kg SC keine analgetische Wirkung auf Mäuse während des Heißplatten-Testes sowohl nach der akuten Verabreichung (Tabelle 3 (A)) als auch der Verabreichung von 30 mg/kg BID SC für 7 Tage (Tabelle 3 (B)).

Tabelle 3 (A)

SC akute Behandlung

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	13,4 ± 1,1 (10)	14,3 ± 1,3 (10)	14,1 ± 1,7 (10)	15,1 ± 1,9 (10)
Acetyl-L-carnitin 30 mg/kg	14,2 ± 0,9 (15)	15,8 ± 1,8 (15)	16,5 ± 2,0 (15)	15,0 ± 2,1 (15)

[0051] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0052] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

Tabelle 3 (B)

7-tägige subchronische Behandlung (SC)

Heiße Platte				
Schlaglatenzzeit (s)				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	17,1 ± 1,2 (10)	17,5 ± 1,9 (10)	16,6 ± 1,8 (10)	15,9 ± 2,1 (10)
Acetyl-L-carnitin 30 mg/kg BID	15,8 ± 1,3 (16)	16,3 ± 2,1 (16)	17,3 ± 1,9 (16)	15,2 ± 1,5 (16)

[0053] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0054] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

Beispiel 2

[0055] Das zweite Experiment war der abdominale Konstriktionstest.

[0056] Männliche Swiss Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 und 30 g wurden verwendet.

[0057] Der abdominale Konstriktionstest wurde entsprechend Koster et al., Fed. Proc. 18: 412, 1959 durchgeführt.

[0058] Gemäß diesem Test erfolgte eine IP-Injektion von 0,6%iger Essigsäure-Lösung 5 Minuten vor Beginn der Beobachtung, die 10 Minuten dauerte.

[0059] Bei einigen Experimenten wurde der Prozentsatz der Essigsäure um die Hälfte reduziert (0,3%).

[0060] Wenn der abdominale Konstriktionstest durch Verwendung 0,6%iger Essigsäure-Lösung durchgeführt wurde, benötigte es 14 Tage der Behandlung, bevor das Acetyl-L-carnitin eine antinozizeptive Wirkung (100 mg/kg BID, SC oder IP) ausühte, während die akute Verabreichung (SC oder IP) und eine, die für 7 Tage wiederholt wurde, immer bei derselben Dosis, überhaupt keine Wirkung zeigte ([Fig. 1](#)).

[0061] Daher war eine 14-tägige Verabreichung notwendig, um eine Analgesie in diesem besonderen Test zu erhalten, der einen intensiven abdominalen Schmerz involviert.

[0062] Wenn die abdominalen Kontraktionen durch 0,3%ige Essigsäure induziert wurden, wurde die statistische Signifikanz des Acetyl-L-carnitins (100 mg/kg BID, IP oder SC) nach einer 7-tägigen Behandlung erzielt ([Fig. 2](#)).

[0063] Gleichermassen wie es beim Heißplatten-Test beobachtet wurde, hatte das Acetyl-L-carnitin bei einer Dosis von 30 mg/kg IP (oder SC) selbst nach einer 18-tägigen Behandlung in der Gegenwart von 0,6%iger Essigsäure keine Wirkung ([Fig. 3](#)). Im Gegensatz zu dem, was beim Heißplattentest passierte, wurde die statistische Signifikanz nach 14 Tagen in der Gegenwart einer kleinen Konzentration an Säure erhalten ([Fig. 4](#)).

[0064] Sowohl beim Heißplatten-Test (Tabelle 4(A) als auch beim abdominalen Konstriktions-Test (0,3 und 0,6%) (Tabellen 4(B) und (C)) wurde keine Erhöhung der Schmerzschwellen bei solchen Mäusen beobachtet, die eine Acetyl-L-carnitin-Lösung (3 mg/ml), aufgelöst in einer Flasche, 7 und 14 Tage erhielten:

Tabelle 4 (A)

7-14-tägige subchronische Behandlung

Heiße Platte			
Schlaglatenzzeit (s)			
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	
		7 Tage	14 Tage
Physiologische Lösung	$14,4 \pm 1,0$ (15)	$16,6 \pm 1,9$ (15)	$17,2 \pm 2,2$ (15)
Acetyl-L-carnitin 3 mg/ml in Trinkwasser	$13,8 \pm 0,8$ (15)	$17,8 \pm 2,3$ (15)	$18,8 \pm 2,5$ (15)

[0065] Die Werte sind Mittel \pm Standardabweichung.

[0066] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

Tabelle 4 (B)

Anzahl der Konstriktionen (0,6%ige Essigsäure)			
Subchronische Behandlung			
		Nach der Behandlung	
		7 Tage	14 Tage
Physiologische Lösung	$33,1 \pm 3,6$ (10)	$25,8 \pm 4,8$ (10)	
Acetyl-L-carnitin 3 mg/ml in Trinkwasser	$31,5 \pm 4,0$ (6)	$28,3 \pm 5,1$ (6)	

[0067] Die Werte sind Mittel \pm Standardabweichung.

[0068] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

Tabelle 4 (C)

Anzahl der Konstriktionen (0,3%ige Essigsäure)			
Subchronische Behandlung			
		Nach der Behandlung	
		7 Tage	14 Tage
Physiologische Lösung	$14,5 \pm 2,6$ (10)	$12,7 \pm 3,4$ (10)	
Acetyl-L-carnitin 3 mg/ml in Trinkwasser	$12,7 \pm 3,5$ (6)	$11,9 \pm 2,2$ (6)	

[0069] Die Werte sind Mittel \pm Standardabweichung.

[0070] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0071] In diesem Fall muß berücksichtigt werden, daß die Quantität der Lösung, die durch die behandelten Mäuse getrunken war, grob die Hälfte der normalen Menge des Wassers war, das von Mäusen mit dem gleichen Gewicht getrunken wurde.

Beispiel 3

[0072] Die Analgesie, induziert durch das Acetyl-L-carnitin (100 mg/kg BID, SC für 7 Tag) wurde in Gegenwart einiger Antagonisten für einige Neutrotrnasmissionssysteme bestimmt, die stark bei der Regulierung der Schmerzschwelle involviert waren, und insbesondere Naloxon (Opioid-Antagonist), CGP-35348 (GABA_B-Antagonist) und alpha-Methyl-p-tyrosin (Inhibitor der Synthese von Cathecolaminen).

[0073] Diese Verbindungen waren nicht in der Lage, die Analgesie zu antagonisieren, die durch das Acetyl-L-carnitin induziert war (Tabelle 5).

[0074] In Übereinstimmung mit den Standardvorgängen, die dem Fachmann bekannt sind, waren die Dosen, die für jeden Antagonisten verwendet wurden, das Minimum, das erforderlich war, um die Analgesie zu verhindern, die durch Morphin (7 mg/kg SC) (1, 100 und 200 mg/kg IP), Baclofen (4 mg/kg SC) und Amphetamin (1 mg/kg SC) (nicht-berichtete Daten) induziert wurde.

[0075] Gemäß diesen Experimenten war es möglich, auszuschließen, daß die Opioid-, GABAergische und catecholaminergische/serotoninergische Systeme bei der Analgesie involviert waren, die durch die betreffende Verbindung induziert wurde.

[0076] Im Gegensatz dazu erwies sich die Behandlung mit Verbindungen mit anticholinergischer Aktion wie Atropin (nicht-selektiver Muscarinin-Antagonist), S-(-)-ET-126 (0,1 µg/Maus ICV), (M₁ selektiver Antagonist), Pirenzepin (0,1 µg/Maus ICV), (M₁ selektiver Antagonist) und Hemicholinium-3 (HC-3) 1 µg/Maus ICV) (Verbraucher von Acetylcholin durch die Blockade der Cholin-Wiederaufnahme) als fähig, die Erhöhung der Schmerzschwelle zu antagonisieren, die durch das Acetyl-L-carnitin induziert wurde (Tabelle 5).

Tabelle 5

Heiße Platte					
Schlaglatenzzeit (s)					
Vorbehandlung	Behandlung	Vor Behandlung	Nach Behandlung	Nach Behandlung	Nach Behandlung
			15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung 10 ml/kg	Physiologische Lösung (PS)	15,6 ± 0,9	14,7 ± 1,5	14,9 ± 0,8	14,8 ± 0,8
Physiologische Lösung 10 ml/kg	Acetyl-L-carnitin	21,8 ± 1,1*	22,6 ± 1,3*	22,5 ± 1,3*	22,9 ± 1,6^
Naloxon 1 mg/kg	PS	14,0 ± 0,7	13,3 ± 1,3	13,1 ± 1,1	14,2 ± 1,3
Naloxon 1 mg/kg	Acetyl-L-carnitin	22,6 ± 0,6*	22,3 ± 1,9*	22,1 ± 2,0*	20,6 ± 1,2^
CGP 35348 100 mg/kg	PS	14,4 ± 0,8	12,4 ± 1,0	12,6 ± 1,3	12,2 ± 1,6
CGP 35348 100 mg/kg	Acetyl-L-carnitin	22,1 ± 0,7*	21,1 ± 1,2^	21,0 ± 2,1^	20,3 ± 1,9^
alpha-M-p-T-200 mg/kg	PS	14,6 ± 0,9	15,4 ± 1,6	16,1 ± 1,8	13,6 ± 1,5
alpha-M-p-T-200 mg/kg	Acetyl-L-carnitin	22,0 ± 1,3*	22,5 ± 2,0*	21,5 ± 1,7*	21,6 V 1,5^
Atropin 5 mg/kg	PS	14,1 ± 0,9	13,7 ± 1,1	15,4 ± 1,2	13,1 ± 1,9
Atropin 5 mg/kg	Acetyl-L-carnitin	21,2 ± 1,0^	11,4 ± 1,7°	12,6 ± 1,9°	12,8 ± 1,3°
HC-3 1 µg ICV	PS	14,1 ± 0,9	13,7 ± 1,1	15,4 ± 1,2	13,1 ± 1,9
HC-3 1 µg ICV	Acetyl-L-carnitin	22,0 ± 1,1^	14,6 ± 1,3°	14,0 ± 1,8°	15,5 ± 1,9°
Pirenzepin 0,1 µg ICV	PS	13,6 ± 0,8	13,9 ± 1,5	14,5 ± 1,8	15,5 ± 1,5
Pirenzepin 0,1 µg ICV	Acetyl-L-carnitin	21,6 ± 1,3^	16,5 ± 1,8°	14,3 ± 2,0°	17,1 ± 1,6°
S-(-)-ET-126 0,1 µg ICV	PS	15,0 ± 1,0	15,3 ± 1,8	16,2 ± 1,9	16,1 ± 2,0
S-(-)-ET-126 0,1 µg ICV	Acetyl-L-carnitin	22,9 ± 1,3^	15,8 ± 2,2°	16,9 ± 2,3°	15,8 ± 1,8°

Acetyl-L-carnitin: 100 mg/kg BID, SC für 7 Tage.

[0077] Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung von wenigstens 12 Tieren.

[0078] ^p < 0,05; *p < 0,01 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit PS.

[0079] °p < 0,01 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit Acetyl-L-carnitin.

[0080] Die Beobachtung, daß die Analgesie, induziert durch das Acetyl-L-carnitin, durch den M₁ Muscarin-Re-

zeptor-Subtyp mediert wird, wird durch die Anwendung der Antisense-Strategie bestätigt.

[0081] Die Verabreichung von Oligonukleotiden beim Gen, das den M₁ (aODN-anti M₁)-Rezeptor codiert, bei einer Dosis von 3 Nanomol für jede einzelintrazerebroventrikulare Injektion (ICV) erwies sich als in der Lage, die Produktion der Antinizeption zu verhindern, die durch die wiederholte Verabreichung von Acetyl-L-carnitin (100 mg/kg BID, SC für 7 Tage) induziert wurde (Tabelle 6).

[0082] Die Idee zur Durchführung dieser Serie von Experimenten mit einem aODN in der Gegenwart von Acetyl-L-carnitin stammt von Ghelardini et al. (Br. J. Pharmacol., 128, 1633–1640, 2000), der demonstrierte, daß die Physostigmin-induzierte Analgesie und die Analgesie, die durch direkte Cholinomimetika induziert wird, vollständig durch eine Vorbehandlung mit einem aODN-anti-M₁ bei einer Dosis von 3 Nanomolen/jeder einzelnen ICV-Injektion verhindert werden.

[0083] Bei den gleichen experimentellen Bedingungen wurde festgestellt, daß die Vorbehandlung der Tiere mit dem aODN (DOTAP)-Vehikel ebenso wie mit dem Antisense-degenerativen Oligonukleotid (dODN) (Mischung von 3 × 10¹⁴ unterschiedlichen Oligonukleotiden jeweils, die an der Wirkungsstelle bei einer Konzentration von weniger als 10⁻¹⁸ M vorhanden sind) keine Wirkung auf die Analgesie ausübte, die durch Acetyl-L-carnitin induziert wurde (Tabelle 6).

[0084] Die Daten, die den Antagonismus betreffen, der durch Hemicholinium-3 ausgeübt wird, zeigen, daß es möglich ist, zu folgern, daß das Acetyl-L-carnitin nicht als direkter muscarinischer Antagonist wirkt, sondern die Funktionalität des cholinergischen Systems verstärkt.

Tabelle 6

Heiße Platte					
Schlaglatenzzeit (s)					
Vorbehandlung (ICV Einzelinjektion)	Behandlung	Vor Behandlung	Nach Behandlung	Nach Behandlung	Nach Behandlung
			15 min	30 min	45 min
AODN 3 nmol	Physiologische Lösung	14,3 ± 1,2	15,5 ± 2,3	15,4 ± 1,6	16,0 ± 2,2
AODN 3 nmol	Acetyl-L-carnitin	13,5 ± 0,8*	16,6 ± 1,9*	15,8 ± 1,8*	15,8 ± 1,5*
dODN 3 nmol	Physiologische Lösung	13,3 ± 1,4	12,9 ± 2,4	14,1 ± 2,5	15,3 ± 2,1
dODN 3 nmol	Acetyl-L-carnitin	23,6 ± 1,1	22,6 ± 2,3	21,9 ± 1,5	22,3 ± 1,7

Acetyl-L-carnitin: 100 mg/kg BID, SC, für 7 Tage

[0085] aODN wurde via ICV an den Tagen 1, 4 und 7 injiziert;

[0086] Die nozizeptive Antwort wurde 24 Stunden nach der letzten Injektion von Acetyl-L-carnitin aufgezeichnet.

[0087] Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung von wenigstens 10 Tieren.

[0088] *p < 0,01 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit dODN + Acetyl-L-carnitin.

Beispiel 4

[0089] Die folgenden Versuche wurden durchgeführt, um die Wirkungen zu bestimmen, die Acetyl-L-carnitin auf das Nervensystem haben kann: der Rota-Stabtest, der Lochbrett-Test und der Schlafinduktions-Test.

[0090] Männliche Swiss Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 g und 30 g wurden verwendet.

[0091] Der Rota-Stabtest wurde mit Hilfe einer Anlage durchgeführt, bestehend aus einer Plattform und einem rotierenden Stab mit einem Durchmesser von 3 cm (16–20 Upm) mit einer nicht glatten Oberfläche.

[0092] Die Integrität der Bewegungskoordination der Tiere wurde entsprechend der Kapazität der Mäuse bestimmt, ihr Gleichgewicht auf dem rotierenden Stab zu behalten.

[0093] Bei verschiedenen Intervallen nach der Behandlung war der berücksichtigte Parameter die Anzahl der Fälle eines Tieres innerhalb einer 30-sekündigen Beobachtung (Vaught et al., Neuropharmacol. 24: 211, 1985).

[0094] Bei dem Lochbrett-Test wurde die Bewegung der Ratten durch zwei separate Photozellsysteme aufgezeichnet, die sowohl die Bewegungen auf der Platte (spontane Motilität) als auch die Anzahl aufzeichneten, wie häufig die Mäuse ihren Kopf in die Löcher auf der Oberfläche steckten (Explorationsaktivität).

[0095] Die Mäuse wurden einzeln auf die Platte gegeben und 5 Minuten freigelassen, um sowohl die Oberfläche als auch die Löcher zu erforschen.

[0096] Beim Schlafinduktionstest mit Pentobarbital wurde die Dauer des Krümmungsreflexes in den Mäusen gemessen, die mit Pentobarbital (60 mg/kg IP) behandelt waren.

[0097] Die Motorkoordination der Mäuse, behandelt mit dem Acetyl-L-carnitin (100 mg/kg BID, SC oder IP für 7 und 14 Tage) erwies sich als nicht verschieden von der Motorkoordination der Kontrollmäuse, die mit physiologischer Lösung behandelt waren. Die Zahl der Fälle während der 30-sekündigen Beobachtung verminderte sich tatsächlich progressiv mit der Wiederholung der Behandlungen, und dies beweist, daß die behandelten Mäuse gelernt hatten, ihre Balance auf dem rotierenden Stab zu halten.

Tabelle 7 (A)

7-tägige subchronische Behandlung (IP)

Rota-Stab				
Anzahl der Fälle in 30 Sekunden				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	3,8 ± 0,4 (5)	2,0 ± 0,2 (5)	1,8 ± 0,3 (5)	0,8 ± 0,2 (5)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	3,6 ± 0,5 (5)	2,2 ± 0,4 (5)	1,5 ± 0,3 (5)	1,1 ± 0,3 (5)

[0098] Die Werte sind Mittel ± Standardabweichung.

[0099] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

Tabelle 7 (B)

14-tägige subchronische Behandlung (IP)

Rota-Stab				
Anzahl der Fälle in 30 Sekunden				
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung		
		15 min	30 min	45 min
Physiologische Lösung	4,2 ± 0,4 (5)	3,1 ± 0,4 (5)	2,2 ± 0,2 (5)	1,6 ± 0,3 (5)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	3,9 ± 0,5 (5)	2,9 ± 0,3 (5)	1,7 ± 0,4 (5)	1,0 ± 0,3 (5)

[0100] Die Werte sind Mittel \pm Standardabweichung.

[0101] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0102] Die spontane Motilität und Explorationsaktivität der behandelten Mäuse, die durch den Loch-Brett-Test bestimmt waren, zeigten keinen Unterschied im Vergleich zu Kontrollgruppe:

Tabelle 8

14-tägige subchronische Behandlung (SC)

	Explorationsaktivität	Locomotoraktivität
	Anzahl der Bewegungen	Anzahl der Explorationen
Physiologische Lösung	59,4 \pm 7,7 (7)	21,3 \pm 5,6 (7)
Acetyl-L-carnitin 100 mg/kg BID	52,3 \pm 6,5 (10)	24,0 \pm 5,1 (10)

[0103] In den Klammern wird die Zahl der Tiere angegeben.

[0104] Gleichermassen wie es bei den obigen beiden Tests beobachtet wurde, beeinflußte auch beim Fall des Schlafinduktionstests mit Pentobarbital (60 mg/kg IP) (verabreicht 24 Stunden nach Beendigung der Behandlung) das Acetyl-L-carnitin (100 mg/kg BID, SC für 7 Tage) weder die Dauer des Schlafes noch die Induktionszeiten im Gegensatz zu dem, was mit Piracetam (30 mg/kg IP) passierte:

Tabelle 9

	Schlaf	
	Induktionszeit (min)	Dauer (min)
Physiologische Lösung	3,3 \pm 1,8 (16)	24,2 \pm 6,0 (16)
Acetyl-L-carnitin	3,3 \pm 2,1 (10)	23,5 \pm 3,4 (10)
Piracetam 30 mg/kg IP	4,5 \pm 2,1 (10)	12,5 \pm 5,3* (10)

Acetyl-L-carnitin: 100 mg/kg BID, SC für 7 Tage.

[0105] In den Klammern ist die Zahl der Tiere angegeben.

[0106] *p < 0,01 im Vergleich zur Gruppe, behandelt mit physiologischer Lösung.

Beispiel 5

[0107] Die Hyperalgesie, induziert durch Morphin-Entzugssyndrom wurde untersucht. Männliche Swiss Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 g und 30 g zusammen mit männlichen Ratten wurden verwendet.

[0108] Zur Induktion der Abhängigkeit wurde das Morphin in der Flasche der Mäuse aufgelöst; die Dosis an Morphin wurde alle 48 Stunden erhöht.

[0109] Die Lösung von Morphin wurde mit 5% Sucrose gesüßt, um den bitteren Geschmack zu verbergen und wurde entsprechend folgendem Schema hergestellt: 1. und 2. Tag 0,1 mg/ml; 3. und 4. Tag 0,2 mg/ml; 5. und 6. Tag 0,3 mg/ml; 7. und 14. Tag 0,4 mg/ml.

[0110] Die 7-tägige Behandlung mit Acetyl-L-carnitin begann am Tag 7 der Morphin-Behandlung.

[0111] Die Morphin-Lösung, die in der Flasche enthalten war, wurde durch Wasser am Morgen des 15. Tages ersetzt. 4 Stunden nach Ersetzen der Lösung zeigten die so behandelten Mäuse während des Heißplat-

ten-Tests eine signifikante Reduktion in der Schmerzschwelle, wobei der Peak nach 6 Stunden ($11,8 \pm 0,8$ Sekunden Schlaglatenzzeit im Vergleich zu $15,7 \pm 1,1$ Sekunden, aufgezeichnet bei der Kontrollgruppe) erreicht war.

[0112] Die Motorkoordination und die spontane Aktivität, die durch den Rota-Stabtest bzw. dem Animex-Test (aktives 8 offenes Feld-Aktivitäts-System – Harvard-Anlage) untersucht war, schien zwischen den Mäusen mit dem Morphin-Entzugssyndrom und den Mäusen, die mit der Sucrose-Lösung, die als Vehikel verwendet wurde, behandelt waren, nicht verschieden zu sein.

[0113] Das Acetyl-L-carnitin erwies sich als in der Lage, die Hyperalgesie, die durch das Morphin-Entzugs-syndrom induziert war, nach der wiederholten Behandlung (100 mg/kg BID, IP oder SC für 7 Tage) ([Fig. 5](#)) um-zukehren, aber nicht nach einer einzelnen Behandlung (5 Stunden und 30 Minuten von dem Ersatz des Morphin mit Wasser) ([Fig. 5bis](#)).

Beispiel 6

[0114] Männliche Swiss Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 g und 30 g wurden bei der Kainin-in-duzierten Hyperalgesie verwendet und der Test wurde entsprechend dem Verfahren durchgeführt, beschrieben von Giovengo et al., in Pain, 83: 347–358, 1999.

[0115] Gemäß diesem Test wird die Hyperalgesie, bestimmt bei den Mäusen durch den Heißlattentest – durch eine Lösung von Kaininsäure (20 mg/kg IP) induziert.

[0116] Die Reduktion der Schmerzschwelle, die ihren Peak 24 Stunden nach der Injektion erreichte, dauerte unverändert für eine Menge von Tagen.

[0117] Bei diesem Test wurde gefunden, daß die 7-tägige wiederholte Verabreichung von Acetyl-L-carnitin (die 48 Stunden nach der Verabreichung von Kaininsäure begann) in der Lage war, die Hyperalgesie umzu-wandeln ([Fig. 6](#)), während die einzelne Verabreichung keine antihyperalgetische Wirkung aufwies ([Fig. 6bis](#)).

Beispiel 7

[0118] Beim Test der Hyperalgesie, induziert durch NMDA (N-Methyl-D-aspaspartat) wurden männliche Swiss-Webster-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 22 g und 30 g verwendet.

[0119] Dieser Test wurde entsprechend dem durchgeführt, was für die Ratten von Davies and Inturrisi in J. Pharmacol. Exp. Ther., 289: 1048–1053, 1999 beschrieben ist, wurde aber bei uns für Mäuse angewandt.

[0120] Entsprechend diesem Test wird die Hyperalgesie, untersucht durch den Heißplattentest, durch in-trathekale Verabreichung einer NMDA-Lösung (1,64 µg/Maus, verabreicht etwa 15 Minuten nach der letzten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin) induziert.

[0121] Die Reduktion in der Schmerzschwelle, die ihren Peak 15 Minuten nach der Injektion von NMDA er-reicht, verschwindet innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung. [Fig. 7](#) zeigt die anti-nozizeptive Wir-kung, die durch das Acetyl-L-carnitin (100 mg/kg, BID, SC oder IP für 7 Tag) in der Gegenwart der Reduktion der Schmerzschwelle, induziert durch NMDA, entfaltet wurde.

[0122] Unter den gleichen experimentellen Bedingungen wurde festgestellt, daß die Dosis von 30 mg/kg BID, IP oder SC für 7 Tage nicht aktiv war ([Fig. 7](#)), gleichermaßen wie es bei [Fig. 6](#) beobachtet wurde.

Patentansprüche

1. Verwendung von Acetyl-L-carnitin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon zur Herstellung eines Medikaments zur präventiven Therapie von post-chirurgischen Schmerzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin das Acetyl-L-carnitinsalz ausgewählt ist aus der Gruppe, beste-hend aus Chlorid, Bromid, Orotat, saurem Aspartat, saurem Citrat, Citratmagnesium, saurem Phosphat, Fu-marat und saurem Fumarat, Fumaratmagnesium, Lactat, Maleat und saurem Maleat, Mucat, saurem Oxalat, Pamoat, saurem Pamoat, saurem Sulfat, Phosphatglucose, Tartrat, saurem Tartrat, Tartratmagnesium, 2-Ami-

DE 602 22 662 T2 2008.06.26

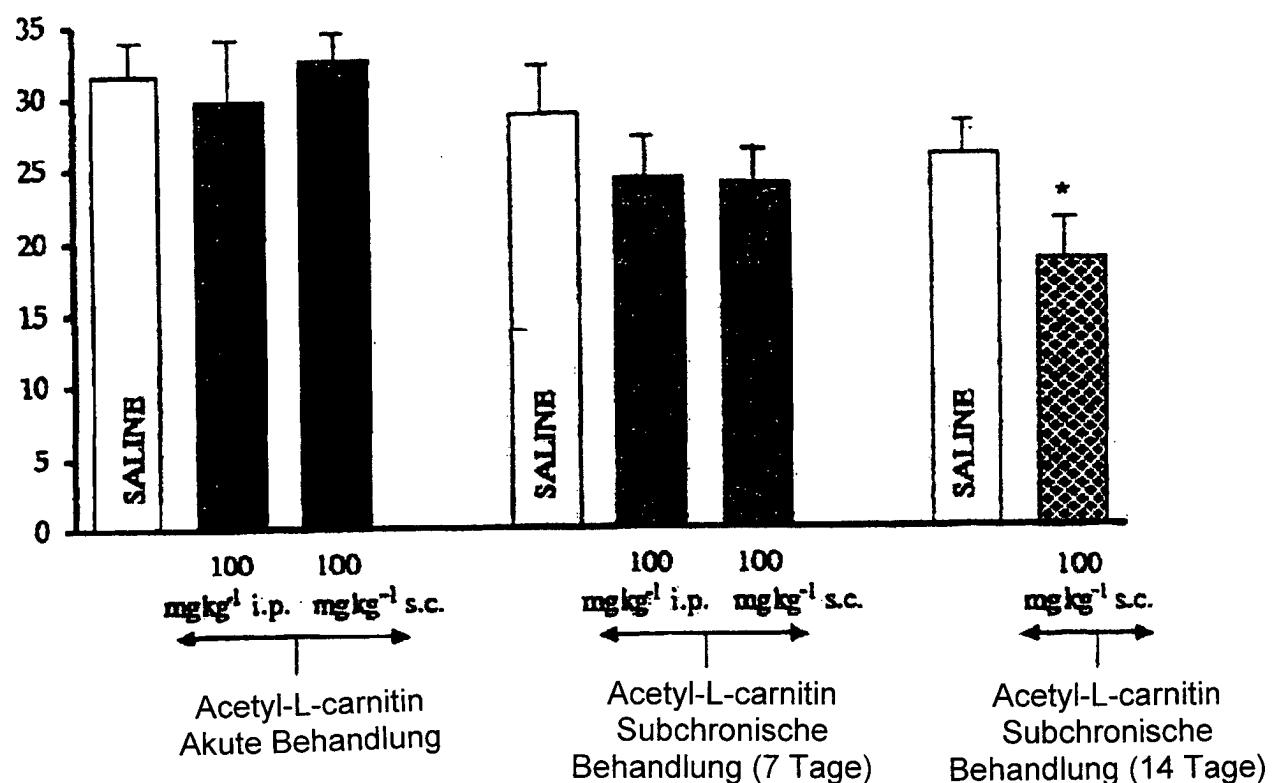
nethansulfonat, Magnesium-2-aminethansulfonat, Tartratcholin und Trichloracetat.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1

Anzahl der abdominalen Konstriktionen



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf die abdominale Konstriktion, induziert durch eine 0,6%ige Essigsäure.

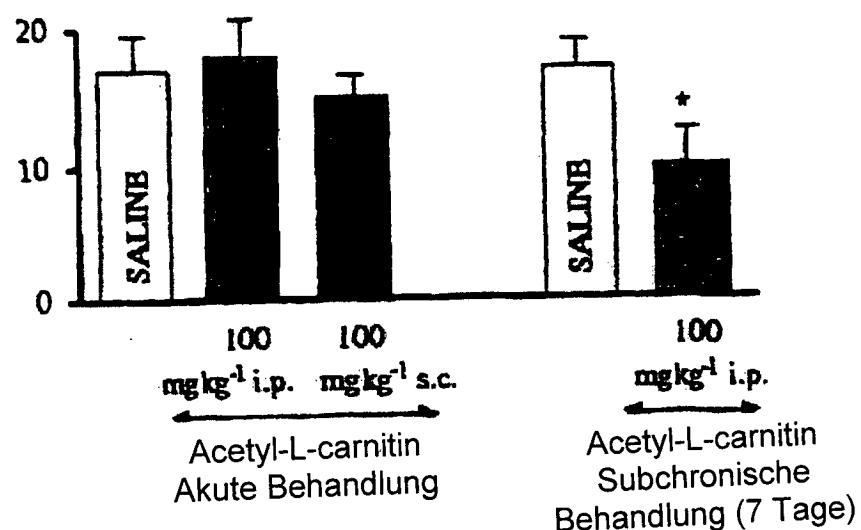
Die Antwort auf den Schmerzstimulus wurde 30 Minuten nach der akuten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.

Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 100 mg/kg i.p. oder s.c. zweimal täglich für 7 oder 14 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.

*p<0,05

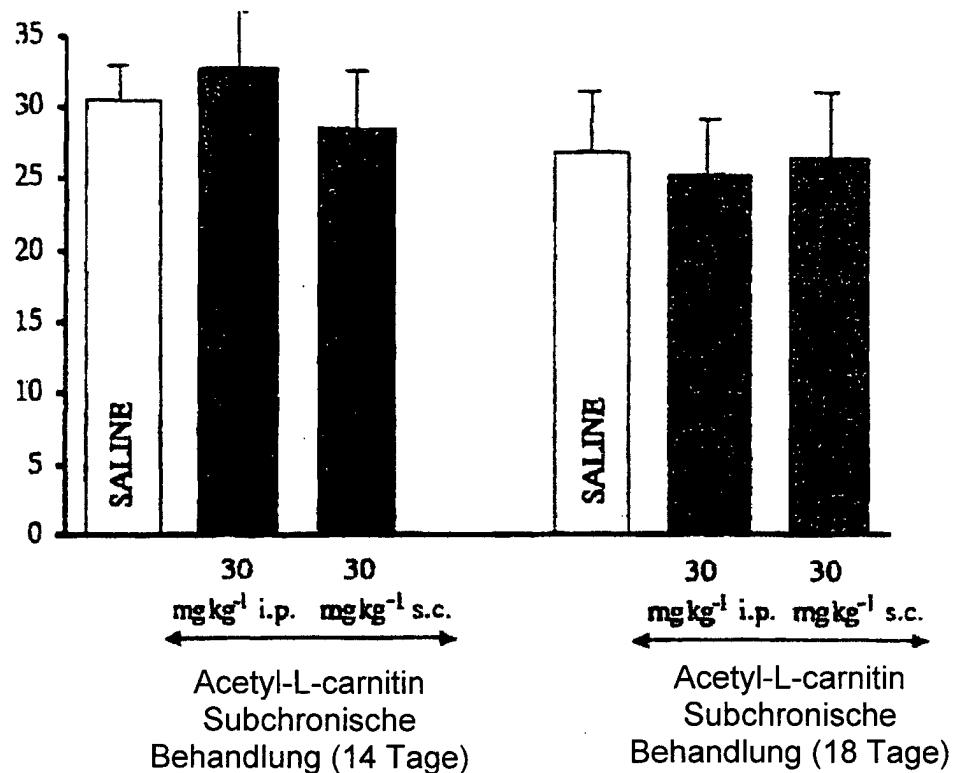
Figur 2
Anzahl der abdominalen Konstriktionen



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf die abdominale Konstriktion, induziert durch eine 0,3%ige Essigsäure.
 Die Antwort auf den Schmerzstimulus wurden 30 Minuten nach der akuten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.
 Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 100 mg/kg i.p. oder s.c. zweimal täglich für 7 Tage.
 Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.
 * $p < 0,05$

Figur 3

Anzahl der abdominalen Konstriktionen



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf die abdominale Konstriktion, induziert durch eine 0,3%ige Essigsäure.

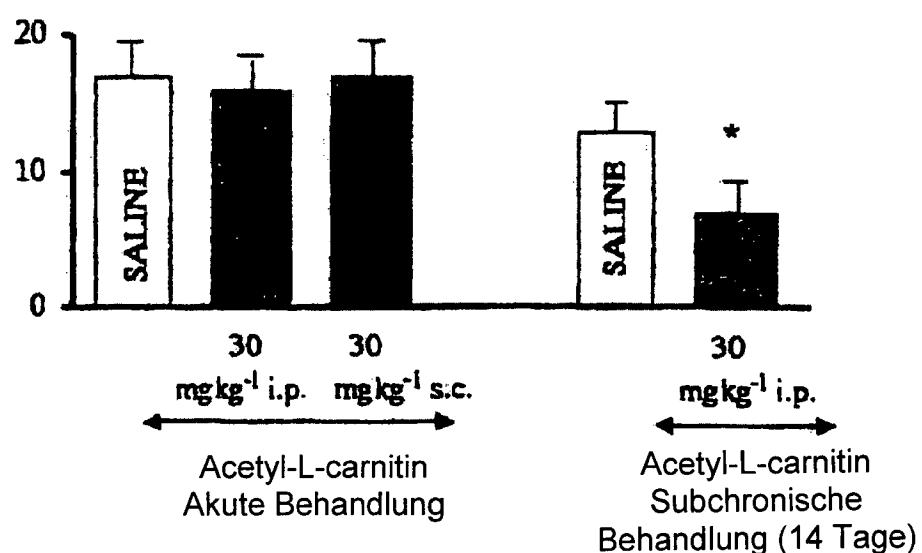
Die Antwort auf den Schmerzstimulus wurde 30 Minuten nach der akuten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin und 24 Stunden nach der letzten Verabreichung während der subchronischen Behandlung mit Acetyl-L-carnitin registriert.

Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 30 mg/kg i.p. oder s.c. zweimal täglich für 14 oder 18 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 8-9 Tieren.

Figur 4

Anzahl der abdominalen Konstriktionen



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf die abdominale Konstriktion, induziert durch eine 0,3%ige Essigsäure.

Die Antwort auf den Schmerzstimulus wurde 30 Minuten nach der akuten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.

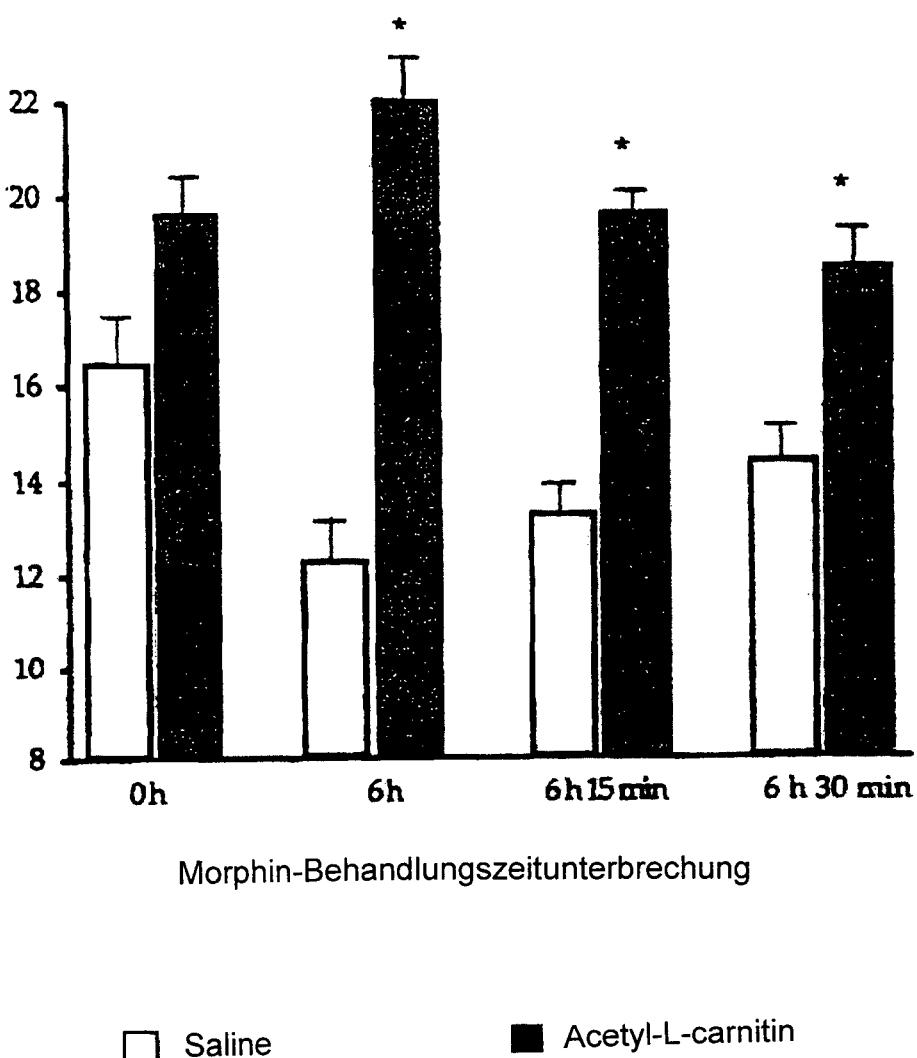
Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 30 mg/kg i.p. oder s.c. zweimal täglich für 14 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.

* $p < 0,05$

Figur 5

Schlaglatenzzeit (s)



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf Hyperalgesie, induziert durch Morphin-Entzugs Krisen (Heißplatten-Test).

Die Morphin-Lösung, die in der Flasche enthalten war, wurde durch Wasser am Morgen des 15. Tages (0h) substituiert.

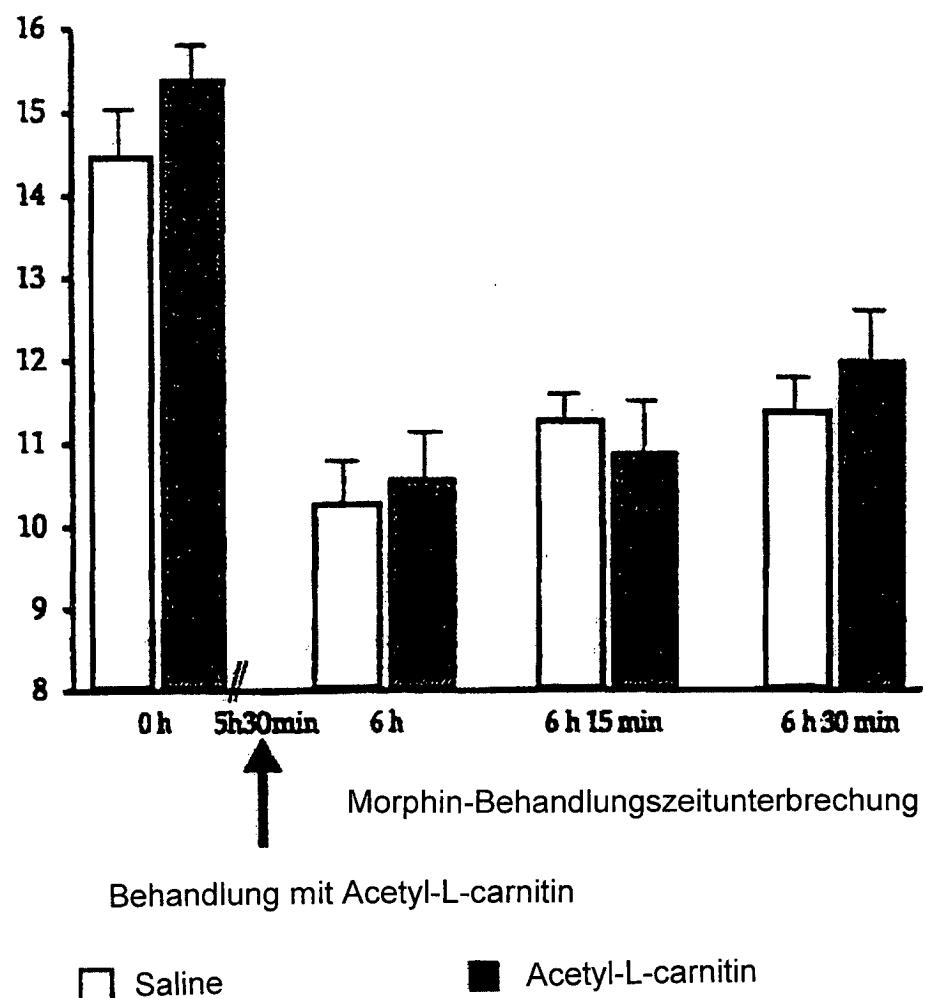
Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 100 mg/kg i.p. zweimal täglich für 7 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.

*p<0,05 im Hinblick auf die mit Saline behandelte Gruppe.

Figur 5bis

Schlaglatenzzeit (s)



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf Hyperalgesie, induziert durch Morphin-Entzugs Krisen (Heißplatten-Test).

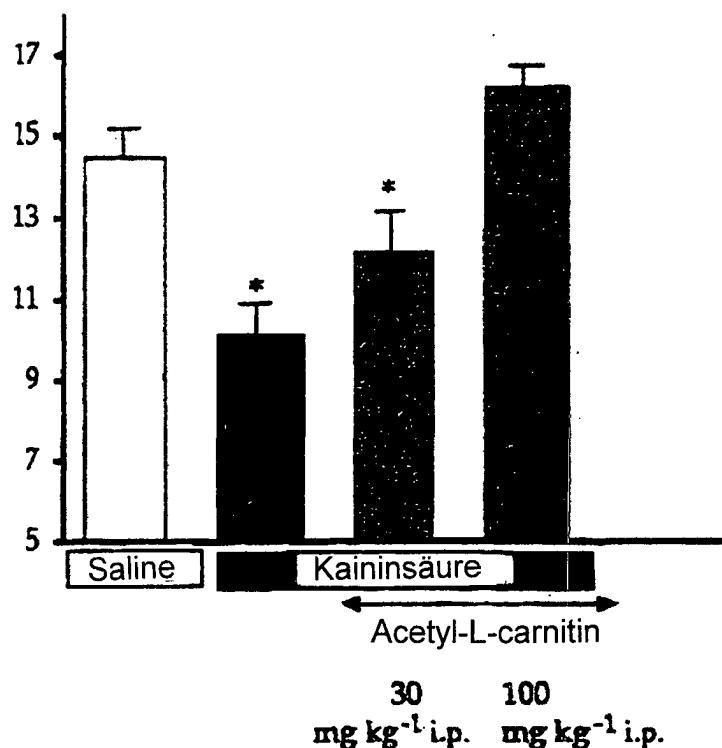
Die Morphin-Lösung, die in der Flasche enthalten war, wurde durch Wasser am Morgen des 15. Tages (0h) substituiert.

Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 100 mg/kg i.p. zweimal täglich für 7 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 10 Tieren.

Figur 6

Schlaglatenzzeit (s)



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf Hyperalgesie, induziert durch Kaininsäure (Heißplatten-Test).

Der Stimulus wurde 30 Minuten nach der letzten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.

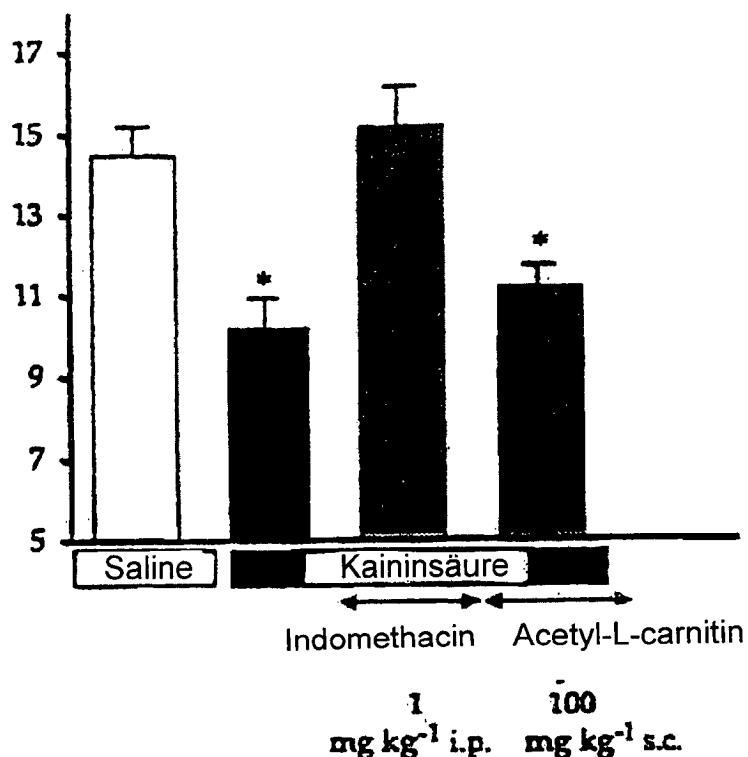
Kaininsäure wurde 48 Stunden vor der Acetyl-L-carnitin-Behandlung verabreicht.
Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 30 oder 100 mg/kg i.p. zweimal täglich für 7 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.

*p<0,01 im Hinblick auf die mit Saline behandelte Gruppe.

Figur 6bis

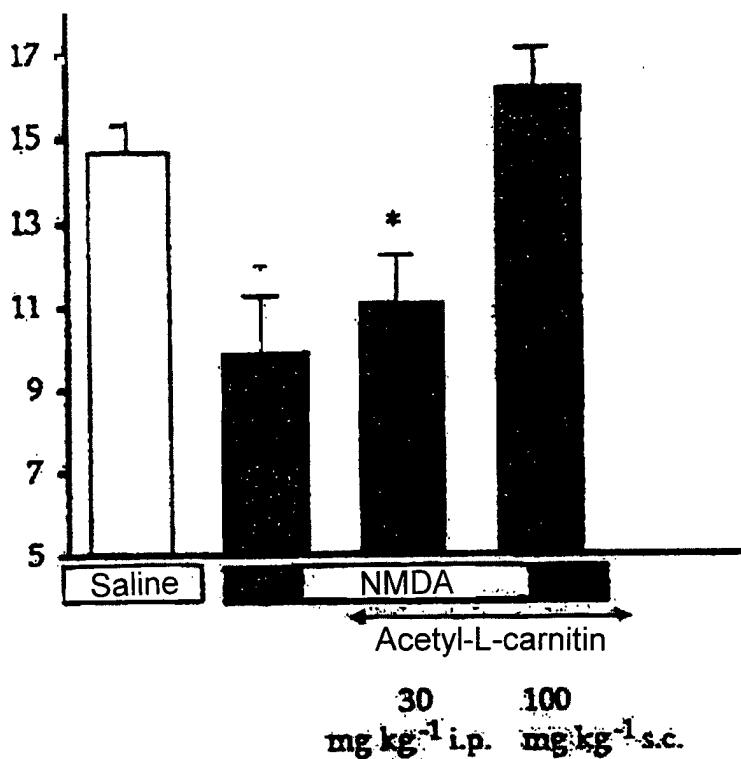
Schlaglatenzzeit (s)



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf Hyperalgesie, induziert durch Morphin-Entzugskrise (Heißplatten-Test). Vergleich mit Indomethacin.
Der Stimulus für Schmerz wurde 30 Minuten nach der letzten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.
Kaininsäure wurde 48 Stunden vor der Acetyl-L-carnitin-Behandlung verabreicht.
Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 100 mg/kg s.c.
Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.
*p<0,05 im Hinblick auf die mit Saline behandelte Gruppe.

Figur 7

Schlaglatenzzeit (s)



Wirkung von Acetyl-L-carnitin auf Hyperalgesie, induziert durch N-Methyl-D-aspartat (NMD) (Heißplatten-Test).

Der Stimulus für Schmerz wurde 30 Minuten nach der letzten Verabreichung von Acetyl-L-carnitin registriert.

NMDA wurde 15 Stunden vor dem Heißplattentest verabreicht.

Subchronische Acetyl-L-carnitin-Behandlung: 30 mg/kg i.p. oder 100 mg/kg s.c zweimal täglich für 7 Tage.

Jeder Wert bedeutet den Mittelwert \pm Standardabweichung von 12 Tieren.

*p<0,05 im Hinblick auf die mit Saline behandelte Gruppe.