

PAPER DETAILS

TITLE: Migren Tedavisinde Nanoteknoloji Temelli İlaç Tasiyici Sistemler

AUTHORS: Tugba ÇOPUR,Sibel BOZDAG,Levent ÖNER

PAGES: 23-34

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1202381>

Migren Tedavisinde Nanoteknoloji Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemler

Nanotechnology Based Drug Delivery Systems in Migraine Treatment

Tuğba Çopur¹,
Sibel Bozdağ Pehlivan¹,
Levent Öner^{1*}

Hacettepe University, Faculty
of Pharmacy, Department of
Pharmaceutical Technology, 06100,
Ankara, Turkey

Corresponding author:

Levent Öner
Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Technology,
06100, Ankara, Turkey
E-mail: loner@hacettepe.edu.tr
Tel: 0 312 305 12 41
Fax: + 90 312 311 47 77

Received date : 14.07.2020
Accepted date : 30.10.2020

ABSTRACT

Migraine is a disease characterized by recurrent headache with high socio-economic burden accompanied by neurological symptoms as well as gastrointestinal and autonomic symptoms. None of the drugs used in the clinic for prophylactic and attack treatment have improved more than 50% in 50% of patients and also have serious side effects. Recently, the most studied molecules for developing specific treatment in migraine are 5-HT_{1F} receptor agonists (ditans), Calcitonin gene related peptide (CGRP) receptor agonists (gepants), Anti-calcitonin gene related (CGRP) (receptor) peptide monoclonal antibodies, Anti-pituitary adenylate cyclase activating polypeptide/pituitary adenylate cyclase (PACAP/PAC1) and monoclonal antibodies. Specific treatment approaches are needed due to the short half-lives, first-pass effects, low bioavailability, frequent application and side effects of the drugs used in migraine treatment. By increasing the bioavailability and brain targeting of anti-migraine drugs with nanotechnology-based drug delivery systems, they can show their therapeutic effects and decrease their side effects. In this review, nanotechnology-based drug delivery systems for migraine treatment in the literature were evaluated. It is thought that the positive results obtained in these studies with mostly triptans will lead to promising results for future migraine treatment in the future.

Keywords: migraine, nanotechnology, drug delivery system, targeted treatment

ÖZET

Migren, nörolojik semptomların yanı sıra gastrointestinal ve otonomik semptomların da eşlik ettiği sosyo-ekonomik yükü yüksek tekrarlayan baş ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Klinikte profilaktik tedavi ve atak tedavisinde kullanılan ilaçların hiçbirisi hastaların % 50'sinde % 50'den daha fazla iyileşme sağlayamamış olup, aynı zamanda ciddi yan etkilere sahiptir. Son zamanlarda migrende spesifik tedavi geliştirmeye yönelik olarak üzerinde en çok çalışılan moleküller 5-HT_{1F} reseptör agonistleri (ditanlar), Kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP) reseptör agonistleri (gepantlar), Anti-kalsitonin geni ilişkili (CGRP) (reseptör) peptit monoklonal antikorları, Anti-hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit/hipofiz adenilat siklaz (PACAP/PAC1) monoklonal antikorlarıdır. Migren tedavisinde kullanılan ilaçların kısa yarılanma ömürleri, ilk geçiş etkisine uğramaları,

biyoyararlanımının düşük olması, sık tekrarlanmalarının gerekmesi ve yan etkileri nedeniyle spesifik tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemler ile bilinen anti-migren ilaçların biyoyararlanımının ve beyin hedeflemesinin artırılmasıyla terapötik etkilerini daha iyi göstermeleri ve yan etkilerinin azalması sağlanabilir. Bu derlemede, literatürde yer alan migren tedavisine yönelik nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemler değerlendirilmiştir. Daha çok triptanların yer aldığı bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçların gelecekte migren tedavisi için umut verici tedavilerin ortaya çıkmasına yol açacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: migren, nanoteknoloji, ilaç taşıyıcı sistem, hedeflendirilmiş tedavi

Giriş

Nörolojik hastalıklar tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu hastalıklara bağlı olarak gelişen mortalite ve morbiditenin azaltılması için yeni ve etkin tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Nörolojik hastalıklar arasında en yaygın görülen hastalıklardan olan migren, nörolojik semptomların yanı sıra gastrointestinal ve otonomik semptomların da görüldüğü, sosyo-ekonomik yükü yüksek tekrarlayan baş ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Toplumun geniş bir kesimini etkileyen ve iş gücü kaybına sebep olan migren, bireyin sosyal aktivitelerini ve iş hayatını kısıtlamasının yanı sıra ilaç tüketimini artırma gibi sağlık harcamalarıyla ekonomik zararlara neden olmaktadır. Migren tipi baş ağrıların genellikle tek taraflı olması nedeniyle literatürde 'başın yarısı' anlamına gelen 'hemikrania' terimi kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuştur [1-4].

Migrenin Evreleri

Migren genel olarak otonomik semptomlarla ilişkili tekrarlayan şiddetli baş ağrısıyla ortaya çıkmaktadır. Migren hastalarının yaklaşık %15-30'unda auralı migren görülür ve auralı migreni olanlar da sıklıkla aurasız migren geçirmektedir. Ağrının şiddeti, baş ağrısının süresi ve atak sıklığı değişkendir. Genel olarak, migrende dört aşama bulunmaktadır:

- 1) Baş ağrısından saatler veya günler önce meydana gelen *prodrom*,
- 2) Baş ağrısından hemen önce gelen *aura*,
- 3) Baş ağrısı fazı olarak da bilinen *ağrı fazı*,
- 4) *Postdrom*, migren atağının sonunu takiben yaşanan etkiler [5]

Prodrom evresi: Migren hastalarının yaklaşık %60'ında ağrının veya auranın başlangıcından iki saat ile iki gün arasında değişebilen bir sürede prodromal belirtiler görülmektedir. Bu belirtiler değişmiş ruh hali, sinirlilik, depresyon veya öfori, yorgunluk, belirli yiyecekler için istek, sert kaslar (özellikle bo-

yunda), kabızlık veya ishal, kokuya ve sese duyarlılık olarak sıralanabilir [6].

Aura evresi: Aura baş ağrısından önce veya sırasında meydana gelebilen geçici odaksal (*fokal*) nörolojik bir olgudur. Aurada en sık görsel etkiler meydana gelmektedir. Görme bozuklukları genellikle görme merkezinin yakınında başlamakta ve daha sonra zikzak çizgiler ile kenarlara yayılmaktadır. Genellikle çizgiler siyah beyazdır, renkli çizgiler de görülebilmektedir. Bazı migren hastalarında görme alanının bir kısmı kaybolurken bazılarında bulanık görme meydana gelmektedir. Buna ilaveten bazı migren hastalarında duyuşal aura da görülmektedir. Duyuşal aurada el ve kolda iğnelenme hissi başlayarak ağız bölgesine doğru yayılmaktadır. Konuşma ve dil bozuklukları da görülmektedir [7].

Ağrı evresi: Migrende genel olarak baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı ve ortadan yüksek şiddete kadar görülmektedir. Ağrı yavaş olarak başlar ve fiziksel aktivite ile şiddetlenmektedir. Migren vakalarının yaklaşık %40'ından fazlasında ağrı iki taraflı olarak meydana gelmekte ve boyun ağrısına neden olmaktadır. Özellikle aurasız migreni olanlarda iki taraflı baş ağrısı görülmektedir. Ağrı genellikle erişkinlerde 4 ile 72 saat arasında sürerken çocuklarda sıklıkla 1 saatten daha az sürmektedir. Migrende ağrıya sıklıkla bulantı, kusma, ışığa, sese ve kokuya duyarlılık, yorgunluk ve sinirlilik eşlik etmektedir [8].

Postdrom evresi: Migren postdromu, akut baş ağrısının yerleşmesiyle ortaya çıkan belirtilerden sonra meydana gelen düşünme bozukluğu, yorgunluk, kognitif zorluklar, gastrointestinal semptomlar, duyudurum değişiklikleri ve güçsüzlük olarak tanımlanabilir [9].

Migreni tetikleyen etmenler şu şekilde sıralanabilir:

Fizyolojik etmenler: Psikolojik stres, açlık ve yorgunluk, uyku ve beslenme düzeni değişikliği

Çevresel etmenler: Yüksek ses, keskin kokular, tit-reşen ışıklar

Beslenme: Çikolata, peynir, süt, aspartam, kırmızı şarap vb.

Hormonal etmenler: Menstrüasyon siklusu, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, perimenopoz ve menopoz [10]

Migrenin Sınıflandırılması

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından migren nörolojik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya nüfusunun %11'inin (303 milyon) migren hastalığına sahip olduğu bildirilmektedir. IHS tarafından yapılan migren sınıflandırması şu şekildedir:

- 1) Aurasız Migren
 - a) Menstürel Migren
- 2) Auralı Migren
 - a) Beyin Sapı Auralı Migren
 - b) Ailesele ve Seyrek Hemiplejik Migren
- 3) Abdominal Migren
- 4) Retinal Migren
- 5) Aseplajik Migren [11]

Farklı yoğunluk, sıklık ve sürede tekrarlayan baş ağrısı ile karakterize olan migren, birbirinden farklı patofizyolojik süreçleri olan auralı ve aurasız olmak üzere iki alt grupta incelenebilir. Her iki grupta da ruhsal durum ve iştahla belirsiz uyarıcı değişiklikler vardır (prodrom). Migren olgularının beşte birinde baş ağrısının gelişimi esnasında veya öncesinde ortaya çıkan migren aurası geçici fokal nörolojik semptomlar, konfüzyon, işitsel halüsinasyonlar vb nörolojik bozukluklardır [2].

Auralı migren, sıklıkla görsel alan ve nöral fonksiyonlarda bozukluk ile başlar ve 1-2 dk içinde hemikranial ağrı veya bilateral baş ağrısı, bulantı ve bazen kusma görülür. Baş ağrısı birkaç saat ya da 1-2 gün kadar sürebilir. Aura sırasında migren hastalarında, fotopsi (hareket eden ışık parıltısı), skotom (görme kaybının olduğu sınırlı bir alan), ekstremitelerin bir tarafında parestezi veya güçsüzlük görülür [12-14].

Aurasız migren, ani başlangıçlı, dakikalar içinde veya daha uzun sürede gelişen bulantı veya kusmanın eşlik ettiği hemikranial ağrı ve daha az sıklıkla genele

yayılan baş ağrısı ile karakterizedir. Sonrasında auralı migren ile aynı geçici tabloyu takip eder. Işık ve sese karşı hassasiyet her ikisinde de vardır ve baş hareketiyle ağrının şiddetlenmesi tipiktir. Hastalar sessiz, karanlık odada yatmayı tercih eder. Migren ağrısının hemikranial ve zonklayıcı (pulsatil) tipte oluşu, diğer baş ağrılarından ayrılan en karakteristik özelliğidir. Oftalmoplejik, hemiplejik ve baziler arter migreni komplikasyonlu migren çeşitleridir [15-16].

Migrende Tedavi Yaklaşımları

Migren tedavisinde profilaktik tedavi yaklaşımı ve atak tedavisi şeklinde iki yol izlenmektedir [1,4,17].

1. Profilaktik tedavi

Migren tedavisinde profilaktik yaklaşım büyük bir öneme sahiptir ve profilaksinin gerçekleştirilmediği durumlarda atakların sıklığı artarak günlük baş ağrısına dönüşmektedir. Profilakside antikonvülzanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antidepresanlar, serotonin antagonistleri, botulinum toksin tip A, steroid olmayan antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar ve lityum kullanılmaktadır. Profilaktik tedavi için spesifik bir tedavi seçeneği bulunmamakta ve klinikte halihazırda kullanılan ilaçlar ile etkin bir tedavi sağlanamamaktadır. Migrenin önlenmesi için farklı ülkelerde oral uygulanan çeşitli ilaçlar mevcuttur, ancak klinik araştırmalarda bu ilaçların hiçbir hastaların % 50'sinde % 50'den daha fazla iyileşme sağlayamamış olup, aynı zamanda ciddi yan etkilere sahiptir [18-20].

2. Atak tedavisi

Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar spesifik (ergot türevleri ve triptanlar) veya spesifik olmayan (basit analjezikler, kombinasyon analjezikler, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, antiemetikler, opioidler, nöroleptikler) ilaçlar olarak sınıflandırılabilir. Migren atağı tedavisine, rutinde basit analjezik/NSAİ ilaçlar ile başlanır ve gerekli durumlarda bir prokinetik-antiemetik ilaç eklenir. 1990'ların başına kadar akut migren atağı tedavisinde kullanılan bu ilaçlara ek olarak triptanların keşfedilmesi ve erken dönemde kullanılması migren atağının tedavisine büyük katkı sağlamıştır [4,21,22]. Tablo 1'de migrenin atak tedavisinde kullanılan ilaçların doz, yan etki, kontrendikasyon ve etkinlik düzeyleri (A, B, C) verilmiştir [23-27].

Tablo 1. Migrenin atak tedavisinde kullanılan ilaçların doz, yan etki, kontrendikasyon ve etkinlik düzeyleri

Analjezik / NSAİ ilaçlar	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Asetilsalisilik asit	650-1000 (po)	Bulantı, dispepsi, ülser/kanama diyare, hipertansif hastalarda kan basıncında artma, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut renal yetmezlik veya akut tübüler nekroz, hemostazda yavaşlama, kanama süresinde uzama ve daha nadir olarak aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz ve kan diskrazileri, fotosensitivite	Aşırı duyarlılığı olanlarda, kanama diatezinde, G6PD eksikliği, gebeliğin son üç ayında, GIS kronik ve aktif ülseri olanlarda	A
İbuprofen	400-1200 (po)		Aşırı duyarlılığı olan ve akıldan sonra alerjik reaksiyon (ürtiker, astım, vb.) yaşayan hastalarda, koroner arter baypas greft ameliyatı geçirenlerde, hamileliğin üçüncü üç aylık döneminde	A
Naproksen sodyum	750-1000 (po)			A
Deksketoprofen	50 (po)			IV
Flurbiprofen	100-200 (po)			B
Diklofenak	50-100 (po)			A
Metamizol	500-1000 (po)			IV
Ketoprofen	30 (iv), 60 (im)			B
Etodolak	400-800 (po)			IV
Asetaminofen	1000 (po)		Aşırı duyarlılık, karaciğer ve böbrek yetmezliği	A
Triptanlar	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Almotriptan	12,5 (po)	Ateş basması, halsizlik, sersemlik hissi, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu disfaji	SVH, periferik damar hastalığı, Prinzmetal anjina, kontrolsüz HT, gebelik, baziler ve hemiplejik migren, son 24 saatte ergotamin türevlerinin kullanımı	A
Sumatriptan	50 (po)			A
Zolmitriptan	2,5 (po)			A
Rizatriptan	5-10 (po)			A
Eletriptan	40 (po)			A
Naratriptan	2,5 (po)			A
Frovatriptan	2,5 (po)			A
Ergotamin türevleri	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Ergotamin	1-2 (po)	Akut: Bulantı-kusma, diyare, abdominal ağrı, paresteziler, ayak krampları, tremor, göğüs ağrısı, angina pectoris	Kardiyak, karaciğer, böbrek ve periferik damar hastalıkları, hipertansiyon, sepsis, peptik ülser, gebelik ve triptan kullanımı	B
Dihidroergotamin	0,5-1 (iv, im, sc)	Kronik: Serebral ve periferik iskemik bozukluklar, hipertansiyon, taşikardi, renal bozukluk, baş ağrısı		B
Antiemetikler	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Metoklopramid	10-20 (po)	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar	B
Trimetobenzamid	100-200 (po)			IV
Nöroleptikler	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Klorpromazin	12,5-25 (po)	Hipotansiyon, taşikardi, aritmi, baş dönmesi, görme bozukluğu, istem dışı hareket bozuklukları	Hipotansiyon, epilepsi	B
Proklorbenazin	5 (po)	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar	B
Haloperidol	5 (po)	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi	Gebelik, çocuklar	IV
Opioidler	Doz (mg)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Etkinlik düzeyi
Meperidin	50-150 (po)	Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, konstipasyon, konfüzyon ve kognitif bozukluk, solunum depresyonu, bağımlılık	Gebelik, kafa travması, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitör kullanımı	C
Morfin	5-15 (po)			IV
Tramadol	50-100 (po), 100 (iv)			C
Butorfanol	1 (in)			C

IV: Veri yok

A: Etkinliği belirlenmiş ilaçlar (2 den fazla Sınıf I çalışma)

B: Muhtemelen etkili olan ilaçlar (1 Sınıf I veya 2 Sınıf II Çalışma)

C: Muhtemel etkili olan ilaçlar (1 Sınıf II Çalışma)

Akut semptomatik tedavi ile hastada rahatlatma durumu sağlansa da, migren kronik ve potansiyel olarak progresif bir olgu olmaya devam etmektedir. Kronik migren (CM), ayda en az sekiz gün boyunca aura içermeyen migren klinik özelliklerine sahip baş ağrısı olmak üzere, baş ağrısının en az üç ardışık ay boyunca on beş gün / günden fazla ortaya çıkması durumudur [21,28]. Erken tedavi uygulanmaması bu bozukluğun şiddetini artırmaktadır. CM tedavisinde etkili olan ilaçlar sınırlıdır ve FDA onaylı tek ilaç botulinum toksin A'dır [29].

Migrende Yeni Tedavi Yaklaşımları

Migrende spesifik bir tedavi geliştirmeye yönelik son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan moleküller

5-HT_{1F} reseptör agonistleri (ditanlar), Kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP) reseptör agonistleri (gepantlar), Anti-kalsitonin geni ilişkili (CGRP) (reseptör) peptit monoklonal antikorları, Anti-hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit/hipofiz adenilat siklaz (PACAP/PAC1) monoklonal antikorlarıdır. Tablo 2' de bu gruplarda yer alan ilaçlar ve bu ilaçların hangi aşamada olduğu belirtilmiştir [30].

Gepantların vasküler hemodinamiği etkilemediği için koroner arter ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda uygun olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte hepatotoksisite konusundaki endişeler telkajenin gelişmesine ve MK-3207'nin durdurulmasına neden olmuştur. Diğer gepantların etkililiğinin ve güvenliğinin araştırılması devam etmektedir.

Son zamanlarda epizodik migren için erenumab (AMG 334) ve kronik migren için fremanezumab (TEV 48125) Faz III sonuçları literatürde yayınlanmıştır. Bu etkin maddeler; etkileyici yanıt oranları, hepatotoksisite ve diğer ciddi yan etkilere neden olma olasılıklarının düşük olması, hedefe özgü olmaları ve uzun

Tablo 2. Migrende yeni tedavi yaklaşımları

Ditanlar	
Ahiditan	Geliştirme tamamlandı
Lamiditan	Faz III klinik çalışmalar
LY-334370	Geliştirme tamamlandı
CGRP reseptör agonistleri	
Atogepant (AGN-241689, MK-8031)	Faz III klinik çalışmalar (profilaktik tedavi)
Okegepant (BIBN4096BS)	Geliştirme tamamlandı
Rimegepant (BMS-927711, BHV3000)	Faz III klinik çalışmalar (akut tedavi) Faz II klinik çalışmalar (profilaktik tedavi)
Telcagepant (MK-0974)	Geliştirme tamamlandı
Ubrogepant (MK-1602)	Faz III klinik çalışmalar (akut tedavi)
BI 44370	Geliştirme tamamlandı
MK-3207	Geliştirme tamamlandı
Anti-CGRP monoklonal antikorları	
Erenumab	Faz III klinik çalışmalar (FDA onaylı)
Eptinezumab	Faz III klinik çalışmalar
Fremanezumab	Faz III klinik çalışmalar (FDA onaylı)
Galkanezumab	Faz II klinik çalışmalar (FDA onaylı)
PACAP/PAC1 monoklonal antikorları	
ALD10910	Preklinik faz
AMG-301	Faz II klinik çalışmalar

yarılanma ömürleri ile daha seyrek dozlamaya izin vermeleri, iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profiline sahip olmaları nedeniyle umut verici maddelerdir [30].

Migren Tedavisi İçin Nanoteknoloji Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemler Üzerinde Yapılan Araştırmalar

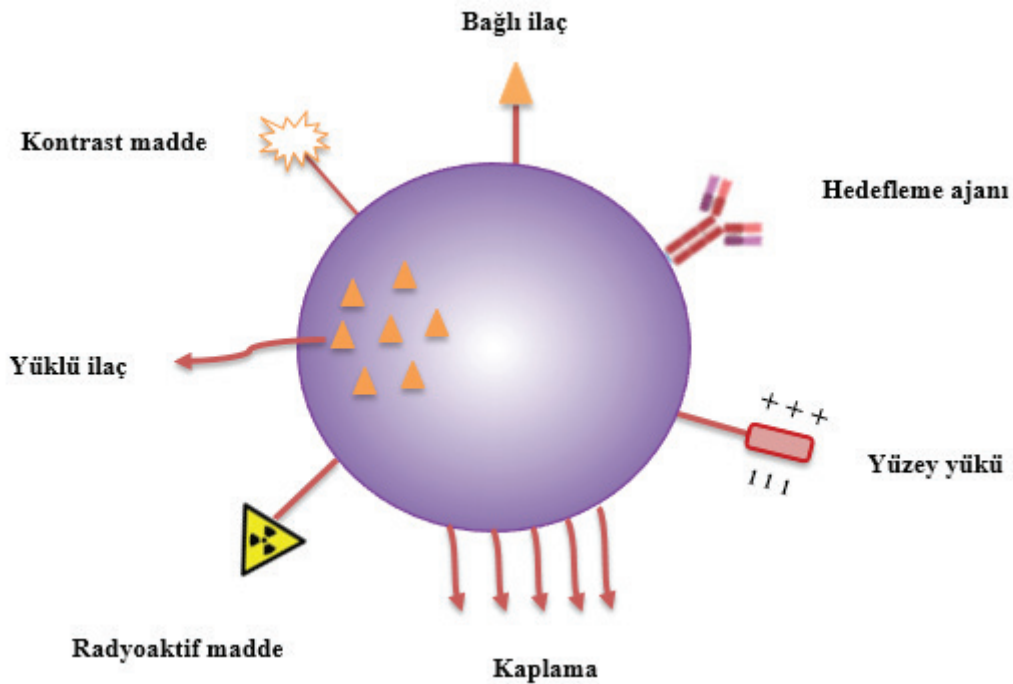
Nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesindeki hedef, konvansiyonel dozaj şekillerinde görülen ilacın çözünmemesi, hedef dokulara istenen şekilde ve miktarda ulaşamaması, seçiciliğin az olması, istenmeyen farmakokinetik özelliklerinin olması ve sağlıklı dokulara da zarar verebilmesi gibi sakıncaların ortadan kaldırılmasıdır. Buna alternatif olarak ilaç taşıyıcı yeni sistemler, taşıdıkları etkin maddenin vücutta istenen yerde, zamanda ve hızla salınmasını sağlayarak etkinliğini, güvenilirliğini artıran ve hasta uyuncunu iyileştiren ileri teknoloji kullanılarak hazırlanan formülasyonlardır. Bu yenilikçi formülasyonlar ile ilacın absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonu iyileştirilebilir [31].

Nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarlanması için son yıllarda hücresel mekanizmaların aydınlatılması ve nanoteknoloji alanında meydana

gelen ilerlemeler büyük katkı sağlamaktadır. Nanoboyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler genellikle 1-1000 nm arasında olan sistemler olarak tanımlanmalarına rağmen yaygın olarak kabul edilen aralık 1-100 nm'dir. Nanopartiküller, lipozomlar, niozomlar, nanoemülsiyonlar, katı lipid nanopartiküller, dendrimerler, miseller, nanotüpler, ilaç polimer kompleksleri bu sistemlere örnek olarak verilebilir [32].

Nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemlerin; boyutları nedeniyle damarlardan rahatça geçebilmeleri, artmış yüzey alanları nedeniyle ilacın çözünürlük, absorpsiyon, biyoyararlanım, stabilite ve raf ömründe artış sağlamaları, istenen bölgeye hedeflendirilebilmeleri, dolaşımda uzun süre kalabilmeleri, çok fonksiyonlu olarak (teşhis, tedavi, görüntüleme vb) tasarlanabilmeleri gibi birçok avantajları vardır [33]. Şekil 1' de çok fonksiyonlu nanoteknoloji bazlı ilaç taşıyıcı sistem şematik olarak gösterilmiştir.

Triptanlar migrene spesifik ilaçlar olmalarına rağmen kısa yarılanma ömürleri nedeniyle sık dozlama gerektirmeleri ve buna bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu nedenle, yan etkileri azaltacak beyin hedefli kontrollü salım sağlayan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalara ait özet bilgi Tablo 3'te sunulmuştur.



Şekil 1. Çok fonksiyonlu nanoteknoloji bazlı ilaç taşıyıcı sistemin şematik gösterimi

Migren hastalarında aşırı kusma, gastrik staz ve mide bulantısı nedeniyle oral tedavi, migren atakları sırasında öngörülemez emilimi ve gastrointestinal sistemden gastrik boşalmanın gecikmesi nedeniyle çoğunlukla başarısız olur. Dolayısıyla alternatif yollar ve spesifik tedavilere ihtiyaç vardır. İntranazal uygulama ile ilk geçiş etkisi elimine edilerek ilacın doğrudan beyne taşınması sağlanabilir. Jel formülasyonlarıyla burunda kalış süresi artırılarak daha uzun süreli etki sağlanabilir [34].

Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında doğal veya sentetik polimerler kullanılabilir. Kitin, kitosan, albumin, kolajen doğal polimerlere; poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), karboksimetil selüloz, etil selüloz sentetik polimerlere örnek olarak verilebilir [48]. PLGA, Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) onaylı, biyoparçalanır, biyoyumlu ve toksik olmayan, kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler için matriks olarak üzerinde en çok çalışılan diblok kopolimerdir [49].

Migren tedavisi için Gulati ve ark. [50] tarafından yapılan bir çalışmada, sumatriptan süksinat etkin maddesinin terapötik etkisini artırmak ve dozlama sıklığını azaltmak amacıyla kitosan nanopartikülleri iyonotropik jelasyon tekniği ile hazırlanmış ve Taguchi tasarımı kullanılarak optimize edilmiştir. Elde edilen nanopartiküller, uygun partikül büyüklüğü sayesinde burun mukozasına kolayca penetre olarak 24 saate kadar sürekli ilaç salımı göstermiş ve günlük çoklu dozları günde bir keze düşürmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

Zolmitriptan migren tedavisinde kullanılan ancak oral uygulamadan sonra düşük biyoyararlanım (%40) gösteren bir etkin maddedir. Khezri ve ark. [36], zolmitriptanın farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek ve hedefli tedavi sağlamak amacıyla kitosan nanopartikül formülasyonlarını hazırlamıştır. Çalışmada, piyasa preparatı (Zolmist), etkin madde çözeltisi ve nazal sprey şeklinde hazırlanan nanopartikül formülasyonları erkek Wistar albino ratlara inhalasyon maskesi kullanılarak uygulanmış ve farmakokinetik değerlendirmeler yapılmıştır. Araştırmacılar, nanopartikül formülasyonunun uygulanmasından sonra elde edilen plazma ve beyindeki ilaç miktarının piyasa preparatı (Zolmist) ve ilaç çözeltisine göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Zolmitriptan

üzerinde yapılan bir başka çalışmada [37] tasarımı kalite yaklaşımı kullanarak PLGA/poloksamer nanopartiküllerine zolmitriptan yüklenmiş ve erkek Wistar ratlara uygulanmıştır. Çalışmada ilaç çözeltisine göre nanopartikül uygulanan gruplarda beyne ulaşan ilaç miktarında 14,13 kat artış tespit edilmiştir.

Girotra ve ark. [38] tarafından yapılan bir çalışmada Drugbank veri tabanından elde edilen ligandların sanal olarak taranması ve bu taramadan elde edilen bileşikler üzerinde gerçekleştirilen moleküler yerleştirme sonucunda nistatinin migrende etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Nistatin yüklü kitosan nanopartikül formülasyonları hazırlanarak beyne hedefleme etkinliği Rodamin 123 floresan maddesi ile konfokal lazer tarama mikroskobu (CLSM) kullanılarak değerlendirilmiştir. Wistar ratlarda yapılan in vivo çalışmalarda nanopartiküllerin i.p. uygulanmasıyla beyne önemli miktarda ulaştığı görülmüştür. Ayrıca, geliştirilen formülasyonlar İsviçre albino farelere uygulanarak hiperaljezi, fotofobi, bradikinin kaynaklı migren benzeri ağrı, fotofobi, fonofobi ve fasiyal allodini değerlendirmesi yapılmış ve önemli anti-migren aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir.

Migren tedavisine yönelik yapılan bir başka çalışmada [51] ilk geçiş etkisine uğradığı için düşük biyoyararlanım gösteren eletriptan hidrobromür'ün Y/S emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi ile PLGA nanopartikülleri hazırlanmıştır. Nanopartiküllerin partikül büyüklüğü üzerine etki eden fizikokimyasal faktörleri belirlemek için D-Optimal tasarım kullanılmıştır. Çalışmada eletriptan hidrobromür PLGA nanopartiküllerinin başarılı bir şekilde hazırlandığı bildirilmiştir.

Girotra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada [35] poli (butil siyanoakrilat) (PBCA) ve apolipoprotein E3 ile bağlantılı sığır serum albumini (BSA-ApoE) kullanılarak sumatriptan süksinat yüklü nanopartikül formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlar üç faktör, beş seviyeli merkezi kompozit tasarım kullanılarak optimize edilmiştir. Optimize edilmiş Polisorb 80 kaplı PBCA nanopartikülleri ve BSA-ApoE nanopartikülleri Wistar ratlara ve İsviçre albino farelere uygulanmıştır. Araştırmacılar, gerek biyodağılım gerek fotofobi çalışmaları gibi davranış çalışmalarında sumatriptan süksinatın beyin hedeflemesi için BSA-ApoE nanopartiküllerin polisorb 80 kaplı PBCA nanopartiküllerden daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir.

Tablo 3. Migren tedavisi için geliştirilmiş nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistem örnekleri

Taşıyıcı sistem	İlaç	Uygulama dozu	Uygulama yolu	In vivo çalışmada kullanılan hayvan	Formilasyon Adı/Kodu	AUC Beyin/AUC plazma	C _{max} (beyin)	t _{max} (beyin)	C _{max} (plazma)	t _{max} (plazma)	Referans
Polimerik nanopartikül	Sumatriptan	70 mg/kg	oral	Wistar rat	Sumatriptan yüklü BSA-ApoE nanopartikül (S-AA-NP)	12,67	16,386 µg/g	2 sa	İY	İY	35
					Sumatriptan yüklü Polisorbat 80 kaplı optimize edilmiş PBCA nanopartikül (FPopt)	9,45	6,866 µg/g	2 sa	0,567974 µg/ml	1 sa	
	Zolmitriptan	0,5 mg/kg	i.n.	Wistar albino rat	Zolmitriptan yüklü kitosan nanopartikül (Z-Np)	İY	15 ± 0,08 ng/g	60 dk	41,37 ± 2,31 ng/ml	10 dk	36
Katı lipid nanopartikül		5 mg/kg	oral	Wistar rat	Zolmitriptan yüklü PLGA-poloxamer nanopartikül (ZNP)	4,38	İY	İY	İY	İY	37
	Nistatin	50 mg/kg	i.p.	Wistar rat	Nistatin yüklü kitosan nanopartikül (NYS-NP)	İY	İY	İY	İY	İY	38
	Sumatriptan	70 mg/kg	oral	Wistar rat	Sumatriptan yüklü optimize katı lipid nanopartikül (FCopt)	4,54	5,38 µg/g	2 sa	İY	İY	39
	Rizatriptan	5 mg/kg	oral	Wistar rat	Rizatriptan bezotat yüklü katı lipid nanopartikül (RB-SLN)	7,48	12,53 µg/g	135 dk	İY	İY	40
	Almotriptan	0,3 mg/kg	i.n.	Sprague Dawley rat	Almotriptan yüklü katı lipid nanopartikül içeren in situ jel (NF)	0,89	2,41 ± 0,04	0,17 sa	2,69 ± 0,02	0,17 sa	41
Nanoemlasyon		0,5 mg/kg	i.n.	Albino tavşan	Almotriptan yüklü nano yapılı lipid taşıyıcı sistemler (ALM-NLC)	1,5	3,44 ± 0,03 ng/mL	10 dk	1,54 ± 0,02 ng/mL	10 dk	42
	Rizatriptan	İY	i.n.	Wistar rat	Rizatriptan yüklü intramazal nanoemlasyon (RB-nanoemlasyon)	İY	2954 ± 255,6 ng/ml g	30 dk	7806,137 ± 613,2 ng/ml g	15 dk	43
	Flunarizin	İY	i.n.	İY	Flunarizin yüklü solid lipid nanoemlasyon (FHC nanoemlasyon)	İY	İY	İY	İY	İY	44
Nanoetozom	Zolmitriptan	İY	i.n.	İY	Zolmitriptan yüklü nanoetozom (ZMT-yükülü nanoetozom)	İY	İY	İY	İY	İY	45
Demir oksit nanopartikül	Sumatriptan	İY	İY	İY	Sumatriptan yüklü demir oksit nanopartikül (SnO ₂ -Fe ₂ O ₃ Np)	İY	İY	İY	İY	İY	46
Polimerik misel	Zolmitriptan	0,3 mg/kg	i.n.	Wistar rat	99mTc işaretli Zolmitriptan yüklü misel nanot taşıyıcı (99mTc-Zolmitriptan Misel)	İY	İY	İY	İY	İY	47

İY: Veri yok

Katı Lipid Nanopartiküller

Katı lipid nanopartiküller boyutları 50-100 nm arasında değişen lipid temelli nanoyapılardır. Vücut ve oda sıcaklığında katı olan matriksten oluşan bu sistemler lipozom ve polimerik nanopartiküllere alternatif olarak geliştirilmiştir. Diğer taşıyıcı sistemlere göre, lipofilik ve hidrofilik ilaçları yapısına kolaylıkla dahil edebilme, gelişmiş fiziki stabiliteye sahip olma, kontrollü ilaç ve gen salınmasını sağlama, biyolojik uyumluluk, bölgeye özel ilaç etkinliği, enkapsüle ettikleri etkin maddeleri dış etkilere ve kimyasal parçalanmadan koruma ve kolayca hedeflendirilmeleri gibi birçok üstünlükleri bulunmaktadır [32,52].

Migren tedavisine yönelik olarak sumatriptan süksinat yüklü kitosan katı lipid nanopartiküllerin hazırlandığı bir çalışmada [39] geliştirilen formülasyonlar erkek Wistar ratlara uygulanmış ve oral uygulamadan 2 saat sonra plazmaya kıyasla beyne geçen ilaç konsantrasyonunda (beyin/plazma konsantrasyonu) 4,54 kat artış tespit edildiği bildirilmiştir. Davranış çalışmaları için formülasyonlar erkek İsviçre albino farelere uygulanmış ve migrenin en karakteristik iki belirtisi olan hiperaleji (asetik asite bağlı kıvrınma testi) ve fotofobi (aydınlık/karanlık kutu modeli) deneyleri yapılmıştır. Hiperaleji testinde formülasyonla tedavi edilen grubun, kontrol ve ilaç çözeltisi grubuna kıyasla kıvılcım sayısını ($p < 0.001$) önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Fotofobi testleri nanopartikül uygulanan farelerin tünelde harcadığı zamanın kontrol ve standart gruptaki farelere kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir ($p < 0.001$). Bu durum farelerin ışıktan kaçınmasının azaldığını ve formülasyonun kan beyin engelini başarıyla geçtiğini göstermiştir. Araştırmacılar kitosan katı lipid nanopartiküle yüklenen hidrofilik yapıdaki sumatriptan süksinatın oral yolla başarıyla beyne hedeflenebildiğini ve böylelikle migren tedavisinde etkili bir yaklaşım sunduğunu bildirmiştir.

Girotra ve ark. [40] tarafından yapılan bir çalışmada rizatriptan benzoat yüklü katı lipid nanopartiküller geliştirilmiş ve nanopartikül karakteristiklerini etkileyen çeşitli formülasyon parametreleri Plackett-Burman tasarımı (PBD) kullanılarak incelenmiştir. Belirlenen formülasyon parametreleri arasındaki etkileşimler ve gruplar arasındaki değişkenlik Box-Behnken tasarımı (BBD) kullanılarak araştırılmıştır. İn vivo çalışmalarda oral ilaç uygulamasından 2 saat sonra erkek Wistar ratların beyinlerinde optimize nanopartikül formülasyonlarının serbest ilaç ile karşılaştırıldığında 18,43 kat

daha yüksek ilaç alımına neden olduğu tespit edilmiştir. Buna ilaveten, formülasyonlar erkek İsviçre albino farelerine uygulanmış ve yapılan farmakodinamik çalışmalar formülasyonların kan beyin engelini başarılı bir şekilde geçtiğini ve anti-migren etkinliğinde önemli bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Rizatriptan benzoat yüklü nanopartiküller üzerinde yapılan bir başka çalışmada [53] hazırlanan formülasyonlar, piyasa preparatı ve ilaç çözeltisi ile karşılaştırmalı olarak Wistar ratlara uygulanmış ve beyin omurilik sıvısı ve kanda yapılan analizde, rizatriptan benzoat için nanopartikül formülasyonları ile piyasa preparatı ve iv ilaç çözeltisinden daha yüksek C_{max} ve AUC değerinin elde edildiği bildirilmiştir.

Almotriptan maleatin intranasal olarak migren tedavisinde kullanılması için hazırlanan katı lipid nanopartiküller mukoadesif in situ jel içinde disperse edilerek formülasyonlar geliştirilmiştir [41]. Çalışmada farklı mukoadesif polimerler (Carbopol-974P, Poloksamer 407, Na aljinat, Na-CMC), farklı konsantrasyonlarda (%16, %18, %20 a/h) kullanılarak jelleşme süresi ve sıcaklığı, pH ve mukoadesyon açısından değerlendirilmiştir. Sprague Dawley ratlarda yapılan in vivo çalışmada nanopartikül içeren jel formülasyonları serbest ilaç içeren jel formülasyonu ve ilaç çözeltisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek beyin/kan konsantrasyonu oranları elde edildiği bildirilmiştir. Aynı etkin madde üzerinde yapılan bir başka çalışmada Salem ve ark. [42] almotriptan maleatin mukoadesif kitosan kaplı nanoyapılı lipid taşıyıcılar ile nazal yoldan beyne etkin bir şekilde taşınma yeteneğini araştırmıştır. Araştırmacılar, Albino tavşanlarda gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda geliştirilen nanopartiküller ile ilaç çözeltisi ve piyasa preparatını (oral tablet, Migrostop®) karşılaştırarak geliştirilen nanopartikül formülasyonları ile kan ve beyinde ilacın C_{max} değerinde önemli bir artış ve t_{max} değerinde azalma olduğunu tespit etmiştir.

Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, birbiri ile karışmayan su ve yağ fazının yüzey aktif madde kullanılarak oluşturduğu ve dağılan fazın damlacık büyüklüğünün nanometre boyutunda olduğu sistemlerdir [32,52]. Bhanushali ve ark. [43] tarafından migren tedavisi için yapılan bir çalışmada rizatriptan benzoat içeren nanoemülsiyonlar geliştirilmiş ve uzun süreli ilaç salımı için mukoadesif jel içinde dağıtılarak formülasyonlar hazırlanmıştır. Çalışmada formülasyonların koyun burun mukosa-

sında toksik olmadığı ve intranasal nanoemülsiyon formülasyonları ile nanoemülsiyon içeren jel formülasyonu ve ilaç çözeltisine göre daha yüksek beyin ilaç konsantrasyonu elde edildiği tespit edilmiştir.

Migrenin profilaktik tedavisi için çözünürlük problemi olan flunarizin dihidroklorürün intranasal yoldan uygulanabilmesi için nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanmış [44] ve simüle edilmiş nazal sıvıda yapılan ilaç salımı çalışmaları ile geliştirilen formülasyonların nazal yol için uygun olduğu gösterilmiştir.

Nanoetozomlar

Nanoetozomlar, fosfolipitlerden, geçirgenlik artırıcı ajan olan etanolden ve sudan oluşan tek veya çok katlı veziküllerdir [32,52]. Shelke ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada [45] Poloksamer 407, Karbopol 934 ve HPMC K100 polimerleri kullanılarak hazırlanan zolmitriptan yüklü nanoetozomlar jel içinde dağıtılarak formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlar 3^2 faktöriyel tasarım ile optimize edilmiş ve jelleşme sıcaklığı, mukoadesif güç, in vitro ilaç salımı ve ex vivo ilaç permeasyonu açısından değerlendirilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucunda formülasyonların burun mukozasında toksik etki göstermediği ve kontrollü ilaç salımı özellikleri nedeniyle migren tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Demir Oksit Nanopartikülleri

Demir oksit nanopartikülleri, farklı yapılaraya sahip demir oksitler (manyetit, hematit, maghemit, yüksek basınç ve amorf formlar) kullanılarak hazırlanan manyetik yapıdaki gözenekli nanotaşıyıcılardır [32,52]. Berah ve ark. tarafından yapılan çalışmada [46] migren tedavisinde kontrollü ve hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem geliştirmek için kalay oksit nanoparçacıkları ve demir oksitten oluşan gözenekli ($\text{SnO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$) manyetik nanokompozit sistem hazırlanmıştır. Çalışmada etkin madde olarak düşük oral biyoyararlanımı, düşük doku emilimi, spesifik olmayan ilaç dağılımı ve düşük yarılanma ömrü olan sumatriptan kullanılmıştır. Araştırmacılar, pH ya duyarlı manyetik $\text{SnO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanokompozit sisteminden ilacın pH 2'de %65 ve pH 7'de %56'sının 25 saatte salındığını ve yüksek yükleme kapasitesi ve stabilitesi nedeniyle geliştirilen sistemin ümit verici olarak migrende kullanılabileceğini bildirmiştir.

Polimerik Miseller

Polimerik miseller, hidrofilik ve hidrofobik bölümleri arasında büyük bir çözünürlük farkına sahip olan amfifilik özellikteki blok kopolimerlerin sulu bir ortamda bir araya gelmeleri ile oluşurlar [32,52]. Misellerin üstünlükleri; kolayca ligantların bağlanabilmesi sonucu yüksek hedefleme etkinliği sağlamaları, taşıdıkları etkin maddeyi biyolojik ortamda inaktivasyondan korumaları, yüzey modifikasyonu ile dolaşımda uzun süre kalabilmeleri ve yüksek ilaç yükleme kapasiteleri olarak sıralanabilir [15,40]. Migren tedavisinde zolmitriptanın nazal yoldan beyne taşınması için yapılan bir çalışmada [47] $^{99\text{m}}\text{Tc}$ işaretli misel formülasyonları hazırlanmıştır. Ratlarda yapılan in vivo biyodağılım çalışmalarında ilacın intravenöz ve nazal çözeltileri ile karşılaştırıldığında geliştirilen misel formülasyonlarının hedef bölgede daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağladığı bildirilmiştir.

Sonuç

Migren sosyo-ekonomik yükü yüksek, tekrarlayan baş ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Klinikte halihazırda kullanılan ilaçlar ile istenen düzeyde, spesifik ve etkili tedaviler elde edilememektedir. Son zamanlarda migrende spesifik tedavi geliştirmeye yönelik olarak üzerinde en çok çalışılan moleküller 5-HT_{1F} reseptör agonistleri (ditanlar), Kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP) reseptör agonistleri (gepantlar), Anti-kalsitonin geni ilişkili (CGRP) (reseptör) peptit monoklonal antikoları, Anti-hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit/hipofiz adenilat siklaz (PACAP/PAC1) monoklonal antikolarıdır. Migren tedavisinde kullanılan ilaçların vücutta kısa yarılanma ömürleri, ilk geçiş etkisine uğramaları, biyoyararlanımlarının düşük olması, sık uygulama gerektirmeleri ve yan etkileri gibi sakıncaları nedeniyle ileri tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Nanoteknoloji temelli ilaç taşıyıcı sistemler ile anti-migren ilaçların biyoyararlanımının ve beyne hedeflemesinin artırılmasıyla terapötik etkilerini daha iyi göstermeleri ve yan etkilerinin azalması için literatürde araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalarda polimerik ve katı lipid nanopartiküller, nanoemülsiyonlar, nanoetozomlar, demir oksit nanopartiküller ve polimerik miseller gibi sistemlere odaklanılmış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Gelecekte araştırmaların deney hayvanları üzerinde olumlu sonuçlar veren bu formülasyonların kliniğe taşınması yönünde ilerleyeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A: Recent advances in migraine therapy. Springer Plus 2016, 5: 637-651.
2. Ong JJY, Felice MD: Migraine treatment: Current acute medications and their potential mechanisms of action. Neurotherapeutics 2018, 15: 274-290.
3. Silberstein SD: Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia 2004, 24(2): 2-7.
4. Akçakoca Y, Yıldırım Ş, İnan LE: Migren ve Gerilim Tipi Baş Ağrısında Bilişsel-Davranışçı Tedavinin Kullanımı. JCBPR 2015, 1: 10-17.
5. Olesen J: The international classification of headache disorders. Headache classification subcommittee of the international headache society. Cephalalgia 2018, 38(1): 1-211.
6. Ropper AH, Samuels MA. Headache and Other Craniofacial Pains. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S (eds), Adams and Victor's principles of neurology. McGraw-Hill Education, New York, USA. 2019: pp 245-265.
7. Bigal ME, Arruda MA: Migraine in the pediatric population-evolving concepts. Headache 2010, 50(7): 1130-1143.
8. de Tommaso M, Sardaro M, Vecchio E, Serpino C, Stasi M, Ranieri M: Central sensitisation phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach. CNS and Neurological Disorders Drug Targets 2008, 7(6): 524-535.
9. Bose P, Goadsby PJ: The migraine prodrome. Current Opinion in Neurology 2016, 29(3): 299-301.
10. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB: Trigger factors and prodromal features of migraine attacks: summary of studies. Headache 2014, 54(10): 1670-1679.
11. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition.; 2020 June 10. Available from:
12. Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F: Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache?. Annals of Neurology 2001, 49(1): 7-13.
13. Lauritzen M: Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia 2001, 21(7): 757-760.
14. Teive HA, Kowacs PA, Maranhao Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC: Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. Neurology 2005, 65(9): 1455-1459.
15. Ropper AH, Brown RH: Adams and Victor's Principles of Neurology, Güneş Kitabevi, Ankara, Turkey, 2005.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. Cephalalgia 2004, 24(Suppl 1), 1-160.
17. Shapiro RE: Preventive treatment of migraine 2012, Headache, 52(Suppl 2): 65-69.
18. Mitsikostas DD, Alan MR: New players in the preventive treatment of migraine. BMC medicine 2015, 13(1): 279-285.
19. Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000, 55(6): 754-762.
20. Silberstein SD: Preventive migraine treatment. Headache 2015, 21(4): 973-989.
21. Branchek T, Audia JE. Recent Advances in Migraine Therapy. In: Bristol JA. (eds.), Annual reports in medicinal chemistry. Academic Press; London, England. 1997: pp 1-378.
22. Becker WJ: Acute migraine treatment in adults. Headache 2015, 55: 778-793.
23. Zarifoğlu M, Siva A, Öztürk V, Baykan B, Karlı N, Özge A, Gökçay F, Selekler M, Bıçakçı Ş, Öztürk M, Tasdemir N, Erdemoğlu AK: Türk Nöroloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi: Migren Baş ağrısı Tedavisi, Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2011.
24. Al-Quliti KW, Assaedi ES: New advances in prevention of migraine, Review of current practice and recent advances, Neurosciences 2016, 21(3): 207-214.
25. Tepper SJ, Spears RC: Acute treatment of migraine. Neurologic clinics 2009, 27(2): 417-427.
26. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A: Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar: Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları, Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 2018.
27. Ghilichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
28. Roceanu A, Antachi F, Bajenaru O: Chronic Migraine—New Treatment Options. Mædica 2014, 9(4): 401-404.
29. Edelstein SC, Rapoport AM: Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. Current Pain and Headache Reports 2016, 20(1): 6-14.
30. Do TP, Guo S, Ashina M: Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. J Headache Pain 2019, 20(1): 37-50.
31. Allen TM, Cullis PR: Drug delivery systems: entering the mainstream. Science 2004, 303 (5665), 1818-1822.
32. Kaş HS. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. In: Kontrollü Salım Sistemleri Gürsoy AZ (eds). Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti.; İstanbul, Türkiye. 2002: pp 65-102.
33. Yohan D, Chithrani BD: Applications of nanoparticles in nanomedicine. Journal of Biomedical Nanotechnology 2014, 10(9): 2371-2392.

34. Abdou EM, Kandil SM, ElMiniawy HM: Brain targeting efficiency of antimigrain drug loaded mucoadhesive intranasal nanoemulsion. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 529 (1-2): 667-677.
35. Girotra P, Singh SK: A Comparative Study of Orally Delivered PBCA and ApoE Coupled BSA Nanoparticles for Brain Targeting of Sumatriptan Succinate in Therapeutic Management of Migraine. *Pharmaceutical Research* 2016, 33(7): 1682-1695.
36. Khezri FANZ, LakshmiCSR, Bukka R, NidhiM, Nargund SL: Pharmacokinetic study and brain tissue analysis of Zolmitriptan loaded chitosan nanoparticles in rats by LC-MS method. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020, 142: 52-62.
37. Girotra P, Kumar S, Kumar SG: Development of zolmitriptan loaded PLGA/poloxamer nanoparticles for migraine using quality by design approach. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016, 85: 92-101.
38. Girotra P, Thakur A, Kumar A, Singh SH: Identification of multi-targeted anti-migraine potential of nystatin and development of its brain targeted chitosan nanoformulation. *International Journal of Biological Macromolecules* 2017, 96: 687-696.
39. Girotra P, Kumar HS, Kumar P: Sumatriptan succinate loaded chitosan solid lipid nanoparticles for enhanced anti-migraine potential. *International Journal of Biological Macromolecules* 2015, 81: 467-476.
40. Girotra P, Singh SK: Multivariate Optimization of Rizatriptan Benzoate-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Brain Targeting and Migraine Management, Multivariate Optimization of Rizatriptan Benzoate-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Brain Targeting and Migraine Management. *AAPS PharmSci-Tech* 2017, 18(2): 517-528.
41. Youssef NAHA, KassemAA, Farid RG, Ismail FA, El-Massik MA, Boraie NA: A novel nasal almotriptan loaded solid lipid nanoparticles in mucoadhesive in situ gel formulation for brain targeting: Preparation, characterization and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 548(1): 609-624.
42. Salem LH, El-Feky GS, Fahmy RH, El-Gazayerly ON, Abdelbary A: Coated Lipidic Nanoparticles as a New Strategy for Enhancing Nose-to-Brain Delivery of a Hydrophilic Drug Molecule. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020, 109(7): 2237-2251.
43. Bhanushali RS, Gatne MM, Gaikwad RV, Bajaj AN, Morde MA: Nanoemulsion based Intranasal Delivery of Antimigraine Drugs for Nose to Brain Targeting. *Indian J Pharm Sci* 2009, 71(6): 707-709.
44. Maria JN, Kaur H: Fabrication, Characterization, In vitro Evaluation of Solid Lipid Nanoemulsion of Flunarizine dihydrochloride for Nasal Delivery. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2017, 15(3): 204-2020.
45. Shelke S, Shahi S, Jalalpure S, Dhamecha D: Poloxamer 407-based intranasal thermoreversible gel of zolmitriptan-loaded nanoethosomes: formulation, optimization, evaluation and permeation studies. *Journal of Liposome Research* 2006, 26(4):313-323.
46. Berah R, Ghorbani M, Moghadamnia AA: Synthesis of a smart pH-responsive magnetic nanocomposite as high loading carrier of pharmaceutical agents. *International Journal of Biological Macromolecules* 2017, 99: 731-738.
47. Jain R, Nabar S, Dandekar P, Patravale V: Micellar Nanocarriers: Potential Nose-to-Brain Delivery of Zolmitriptan as Novel Migraine Therapy. *Pharmaceutical Research* 2010, 27(4): 655-664.
48. El-Sherbiny IM, Smyth HD: Biodegradable nano-micro carrier systems for sustained pulmonary drug delivery: (I) self-assembled nanoparticles encapsulated in respirable/swellable semi-IPN microspheres. *International Journal of Pharmaceutics* 2010, 395(1-2): 132-141.
49. Fung LK, Saltzman MW: Polymeric implants for cancer chemotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997, 26 (2-3): 209-230.
50. Gulati N, Nagaich U, Saraf SA: Intranasal Delivery of Chitosan Nanoparticles for Migraine Therapy. *Sci Pharm* 2013, 81(3): 843-854.
51. Esim O, Savaser A, Kurbanoglu S, Ozkan CK, Ozkan SA, Ozkan Y: Development of assay for determination of eletriptan hydrobromide in loaded PLGA nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2017, 142: 74-83.
52. Roberts MS, Mohammed Y, Pastore MN, Namjoshi S, Yousef S, Alinaghi A, Haridass IN, Abd E, Leite-Silva VR, Benson H, Grice JE: Topical and Cutaneous Delivery Using Nanosystems. *J Control Release* 2017, 247:86-105.
53. Singh A, Ubrane P, Prasad P, Ramteke S: Preparation and Characterization of Rizatriptan Benzoate Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Brain Targeting. *Materials Today: Proceeding* 2015, 2(9):4521-4543.