



BÖLÜM 28

MİGREN TEDAVİSİ İÇİN NANOTEKNOLOJİ TEMELLİ İLAÇ UYGULAMALARI

Dilek İŞCAN¹

GİRİŞ

Migren, 4 - 72 saat arası süren, tek taraflı yerleşim gösteren pulsatil özellikte, orta ya da çok şiddetli, fiziksel aktivite ile ağırlaşan baş ağrısına bulantı, kusma, fonofobi veya fotofobinin eşlik ettiği, sağlık ve ekonomik yükü yüksek bir hastalıktır (1). Migren baş ağrılarında önce aura semptomları görülebilir, ancak çoğu migren hastasında aura görülmez. Epizodik, sık tekrarlayan ve kronik migrenler, migren bozuklukları yelpazesinin bir parçasıdır, ancak birbirinden farklı klinik durumlardır ve farklı tedavi yaklaşımları gerektirir. Atak tedavisinde ve profilaktik tedavide kullanılan ilaçlara her zaman iyi yanıt alınmamaktadır. Tedavilerin gün içinde tekrarlanmasının gerekmesi, emilimin az olması, yan etkilerinin olması gibi nedenler, ilerleyen teknolojinin de yardımıyla günümüzde yeni tedavi arayışlarını artırmıştır (2).

İçinde bulunduğumuz çağ, çeşitli nörolojik bozuklukların başlıca nedeni olan stresle dolu bir yaşam tarzını insanlığa sunmuştur. Artan santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının tedavisi kan beyin bariyeri (KBB) ve kan beyin omurilik sıvısı bariyerinin yarattığı fizyolojik, metabolik ve biyokimyasal engeller nedeniyle zordur. Son zamanlarda, farmakologlar daha etkili ve daha güvenli SSS tedavilerini gerçekleştirebilmek için yeni ve daha verimli ilaç

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, dilekiscan@ohu.edu.tr



ilaç salınımını incelemiş ve pH=2'de %65 ve pH=7'de %56 değerlerine ulaşmışlardır. Mükemmel yükleme performansı ve kararlılığı nedeniyle manyetik $\text{SnO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanokompozitin, ilaç dağıtım sistemlerinde potansiyel bir taşıyıcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.(36).

SONUÇ

Nanotemelli ilaç taşıyıcı sistemler, ilacın kolay kana geçişini, ilk geçiş etkisinin azaltılmasını, hedef hücrelere ulaşımı kolaylaştırmayı, hedef dokuya en yüksek oranda ilaç iletilmesini, yarılanma ömrünün uzun olmasını, yan etkilerinin minimal olmasını, bozunma hızının yavaş olmasını sağlar. Tüm bunlar uzun vadede hastanın tedavi uyumunu arttırır. SSS'nin diğer hastalıkları gibi migrende de bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Kısa süre içerisinde başarılı olan hayvan çalışmalarının insanlar üzerinde de çalışıldıktan sonra günlük kullanımımıza gireceği konusunda büyük umutlar taşımaktayız. Nanotemelli ilaç taşıma sistemleri günlük hayatımıza entegre olduktan sonra migrenin sağlık ve ekonomik yükünü büyük ölçüde azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Silberstein SD. Migrain , Lancet, 2004,Jan 31;363(9406):381-91. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)15440-8
2. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. Am J Manag Care 25.2 Suppl 2019; S23-S34.
3. Srikanth M, Kessler JA. Nanotechnology—novel therapeutics for CNS disorders. Nature Reviews Neurology, 2012; 8.6: 307-318. Doi:10.1038/nrneurol.2012.76
4. Güven E. Nanotechnology-based drug delivery systems in orthopedics. Joint Diseases and Related Surgery, 2021; 32.1: 267. Doi: 10.5606/ehc.2021.80360
5. Ashina M. Migraine, N Engl J Med 383 2020; 1866-76. Doi:10.1056/nejmra1915327
6. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology, 2018; 17.11: 954-976. Doi:10.1016/s1474-4422(18)30322-3
7. Çopur T, Bozdağ Pehlivan S, Öner L. Migren Tedavisinde Nanoteknoloji Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemler. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 2021; 41.1: 23-34.
8. Agosti Reto M. 5HT1F-and 5HT7-receptor agonists for the treatment of migraines. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets. Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2007; 6.4: 235-237. Doi: 10.2174/187152707781387242
9. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial Lancet. 2001; 358, 1230-4.
10. Lambro G, Andreou AP, Guglielmetti M, et al. Emerging drugs for migraine treatment: an update. Expert opinion on emerging drugs. 2018; 23.4: 301-318. Doi:



10.1080/14728214.2018.1552939

11. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2004;350:1104–1110.
12. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2008;372:2115–2123.
13. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology.* 2014;83:958–966.
14. Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology.* 2008;70:1304–1312.
15. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2011;31:712–722
16. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia.* 2011;31:573–584.
17. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia.* 2014;34:114–125 Doi: 10.1177/033310241350727
18. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a Phase III randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38(6):1026–1037
19. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of Galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080–1088. Doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212
20. Skjarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442–1454 Doi: 10.1177/0333102418779543
21. Caronna E, Starling AJ. Update on calcitonin gene-related peptide antagonism in the treatment of migraine. *Neurologic clinics* 2021; 39.1: 1-19.
22. Edvinsson L. PACAP and its receptors in migraine pathophysiology: commentary on Walker et al. *Br J Pharmacol* 171: 1521-1533. *Br J Pharmacol.* 2015;172(19):4782–4784. Doi: 10.1111/bph.12772
23. Edvinsson L, Tajti J, Szalardy L, et al. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain.* 2018;19(1):21. Doi: 10.1186/s10194-018-0852-4
24. Ahlawat J, Henriquez G, Narayan M. Enhancing the delivery of chemotherapeutics: role of biodegradable polymeric nanoparticles. *Molecules,* 2018, 23.9: 2157. Doi: 10.3390/molecules23092157
25. Khezri F, Lakshmi CSR, Bukka R, et al. 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. Doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.236
26. Girotra P, Thakur A, Kumar A, et al. 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. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.065
27. Esim O, Savaser A, Kurbanoglu S, et al: Development of assay for determination of eletriptan hydrobromide in loaded PLGA nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Bio-*



- medical Analysis 2017; 142: 74-83. Doi: 10.1016/j.jpba.2017.05.002
28. 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. Doi: 10.1007/s11095-016-1910-8
 29. Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz ME. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: Pharmacological and biopharmaceutical aspects. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020; 7: 319. Doi:10.3389/fmolb.2020.587997
 30. Hansraj GP, Singh SK, Kumar P. Sumatriptan succinate loaded chitosan solid lipid nanoparticles for enhanced anti-migraine potential. *International journal of biological macromolecules*, 2015; 81: 467-476. Doi:10.1016/j.ijbiomac.2015.08.035
 31. Girotra P, Singh SK. Multivariate optimization of rizatriptan benzoate-loaded solid lipid nanoparticles for brain targeting and migraine management. *AAPS PharmSciTech*, 2017; 18.2: 517-528. Doi: 10.1208/s12249-016-0532-0
 32. Youssef NAHA, Kassem AA, Farid RG, et al. 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. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.014
 33. İlyasoğlu H, El SN. Nanoemülsiyonlar: Oluşumları, yapıları ve kolloidal salınım sistemleri olarak gıda sektöründe kullanım alanları. *Gıda*, 2010; 35.2: 143-150.
 34. Bhanushali RS, Gatne MM, Gaikwad RV et al. Nanoemulsion based intranasal delivery of antimigraine drugs for nose to brain targeting. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009; 71.6: 707.
 35. Jain R, Nabar S, Dandekar P, et al. Micellar Nanocarriers: Potential Nose-to-Brain Delivery of Zolmitriptan as Novel Migraine Therapy. *Pharmaceutical Research* 2010; 27(4):655-664 Doi: 10.1007/s11095-009-0041-x
 36. 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 Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.039