A triptánok kémiai és hatástani jellemzése

Kelemen Hajnal, Filep Bíborka-Erzsébet, Papp Lajos Attila

Marosvásárhelyi Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem

AUTHOR AFFILIATION

University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology of Târgu
Mureș, Department of Pharmaceutical
Chemistry

CORRESPONDING AUTHOR

Lajos Attila Papp

University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology of Târgu Mureș
str. Gh. Marinescu nr. 38,
540139 Târgu Mureș, Romania
Email: lajos.papp@umfst.ro

ARTICLE HISTORY

Received: 22-May-2019
Accepted: 1-Jul-2019

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0007

Chemical and pharmacological characterization of triptans

ABSTRACT

Triptans are specific drugs for migraine attack, their use leads to selective vasoconstriction, while the inflammatory condition that usually occurs during migraine is reduced. The structurally indolamine derivatives are selective agonists of the serotonin 1B/1D receptor. This review presents the history, representatives, production, and physico-chemical properties of triptans, but also discusses their pharmacological properties and mechanism of action.

Keywords: triptans, migraine, analytics, mechanism of action, pharmacokinetics

KIVONAT

A triptánok a migrénes roham specifikus gyógyszerei, alkalmazásuk szelektív érösszehúzódáshoz vezet, ugyanakkor csökken a gyulladásos állapot, amely a migrén során általában jelentkezik. Szerkezetileg indolamin származékok, a szerotonin 1B/1D receptor szelektív agonistái. Az összefoglalóban bemutatjuk a triptánok történetét, képviselőit, előállítását, fizikai-kémiai tulajdonságait, de kitérünk ezek farmakológiai tulajdonságaira és hatásmechanizmusára is.

Kulcsszavak: triptánok, migrén, analitika, hatásmechanizmus, farmakokinetika

Történet, áttekintés

A triptánok a migrén specifikus rohamgyógyszerei. A migrén olyan, nem tüneti jellegű, primer, többnyire epizodikusan ismétlődő fejfájás, amelyben az egyes fájdalomrohamokat, rövidebb szabad intervallum választja el. A visszatérő fejfájásrohamok 4-72 órán át tartanak. A fejfájás jellegzetesen féloldali, homlok-, halántéktáji lokalizációval, lüktető jellegű, közepes vagy súlyos erősségű, a szokásos fizikai aktivitás súlyosbítja, gyakran hányinger, hányás, phono- és photophobia kíséri [1-4].

Az esetek körülbelül 20%-ában a rohamot megelőzően reverzibilis neurológiai tünetek, *auratünetek* fejlődnek ki, melyek kevesebb, mint 60 percig tartanak.

2. táblázat. Az Európai Gyógyszerkönyvben, az Amerikai Gyógyszerkönyvben hivatalos és a Romániában jelenleg törzsközsvezett triptánok

Hatóanyag	Európai Gyógyszerkönyv	Amerikai Gyógyszerkönyv	Romániában törzskönyvezett
Sumatriptan	Sumatriptani succinas	Sumatriptan Sumatriptan succinate	+
Almotriptan	-	Almotriptan malate	-
Eletriptan	-	-	+
Frovatriptan	-	-	-
Naratriptan	-	Naratriptan hydrochloride	+
Rizatriptan	Rizatriptani benzoas	Rizatriptan benzoate	+
Zolmitriptan	-	Zolmitriptan	-

Előállítás

A triptánok előállítását a sumatriptán példáján szemlél-
tetjük, amely vegyület előállítása 4-nitro-
fenil-N-metil-metánszulfonamidból kiin-
dulva történik a (2. ábra) által bemutatott
folyamatok szerint [27].

Fizikai-kémiai tulajdonságok

A triptánok fehér vagy fehéres színű kris-
tályos vegyületek, kivéve a naratriptant,
amely sárgás színű. Általában jól oldódnak
vízben, a naratriptan kivételével, amely víz-
ben kevésbé oldódik [23-24].

A triptánok amfoter vegyületek, az
indolgyűrű mobilis hidrogénje miatt savas,
míg az oldalláncban levő tercier nitrogén
miatt bázikusak (3. táblázat). Általában
szerves savakkal (benzoésav, maleinsav,
borostyánkősav) képzett sóik formájában
használatosak, néhányuk bázisként is hiva-
talos a Gyógyszerkönyvben. Ritkábban
ásványi savakkal (sósav) sót képeznek. A
több apoláros csoport jelenléte miatt lipofil
vegyületek, az oldalláncban levő alkil-
amino csoport gyűrűbe zárása (naratrip-
tan, eletriptan, frovatriptan) a vegyület
bázicitásának csökkenésével jár.

A triptánok kémiai szerkezetüknek megfelelő lipofi-
litású vegyületek, könnyen átjutnak a vér-agy gáton, ott
kifejtve központi-idegrendszeri hatásaikat (3. táblázat) [2,
28]. Az eletriptan, zolmitriptan és a frovatriptan királis

2. ábra. A sumatriptan előállítása

3. táblázat. A triptánok sav-bázis tulajdonsága és lipofilitása

Megnevezés	logP	log D (pH=7)	pK _a	
			HA	BH ⁺
Almotriptan	1,89	-0,51	8,77	9,48
Eletriptan	3,27	0,36	10,38	10,35
Frovatriptan	0,84	-2,06	10,60	10,34
Naratriptan	1,81	-0,71	11,52	9,66
Rizatriptan	0,76	-1,64	9,48	9,49
Sumatriptan	0,67	-1,73	11,31	9,49
Zolmitriptan	1,64	-0,78	12,57	9,52

vegyületek, racém formában kerülnek forgalomba, a frovatriptant izomertiszta állapotban alkalmazzák

Analitika

A szerkezetükben levő kiterjedt konjugáció következtében UV aktív vegyületek, spektrumukra általánosan jellemző a 220 körüli kevésbé intenzív maximum. Jellegzetes és sávgazdag az IR spektrumuk. Úgy az UV, mint az IR felhasználást nyer a gyógyszerkönyvi azonosításukban [23-24].

A Ph. Eur. szerinti azonosításuk elsődleges módszerei az infravörös spektroszkópia, illetve az olvadáspont meghatározása.

A sumatriptan, naratriptan és zolmitriptan Gyógyszerkönyvi cikkelyeiben szerepel a vékonyréteg-kromatográfia is az azonosítások között, A vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) módszereknél az adszorbens réteg szilikagél, a mozgófázis a vegyületek jellemének megfelelően mérsékelt poláros elegy. A VRK alkalmazásával sikerült azonosítani triptánokat a következő mozgófázisokkal: ciklohexán-diklórmétán-dietilamin valamint kloroform-metanol-etilacetát-ammónia. Egy másik közlemény butanol-ecetsav-víz mozgófázisokról számol be, különböző szerves módosítókkal [29-30].

Szenyvezés-vizsgálatukra nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia (HPLC) van előírva általában UV detektálással. A *naratriptan* hidroklorid cikkelye nyolc rokonvegyület szenyvezést nevesít meg, amit fordított fázisú HPLC-vel vizsgálnak.

A királis triptánok (eletriptan, frovatriptan, zolmitriptan) enantiomer tisztaságát is HPLC-vel határozzák meg, a zolmitriptan *R*-izomer maximum 0,15% a megengedett [31].

A tartalmi meghatározás ugyancsak nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia (HPLC) módszerrel történik.

A bioanalitikai közlemények tucatjaiban szerepelő triptánok nem-gyógyszerkönyvi analitikájára is jellemző a kromatográfia, különösen a HPLC, különböző detektálási módszerekkel [32-33].

A HPLC módszer mellett szól az eredmények jó reprodukálhatósága egy adott rendszerben, a technika sokoldalúsága, a sokféle detektor. Az UV-detektálás mellett más hatékony technikákkal (tömegspektrometria – MS) való kapcsolást is gyakran alkalmazzák [34]. E módszerek sorában szerepel a kapilláris elektroforézis, gázkromatográfia is. Az elmúlt években elektrokémiai vizsgálat módszereket is kifejlesztettek a triptánok vizsgálatára [35].

Hatásmechanizmus

A triptánok szelektív szerotonin 1B/1D receptor agonisták. Hatásukat a meningealis erek vazokonstrikciója, a vazoaktív neuropeptidek felszabadulásának gátlása, a nervus trigeminus depolarizációjának gátlása révén fejtik ki, gátolják a neurotranszmissziót a nucleus caudalis nervus trigemini közvetítő neuronjaiban [36]. Alapvetően, farmakodinámiai szempontból valamennyi triptán egyenértékű, mind a kitűzött terápiás cél elérése, mind a nemkívánatos hatások szempontjából.

A migrén patomechanizmusában újabb vizsgálatok alapján jelentős szerepet játszanak a meningealis erek körüli trigeminus-végződésekből felszabaduló neuropeptidek, például a P-anyag és a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP). Az idegvégződések aktiválódása e neuropeptidek közvetítő hatása révén értágulatot és plazmakiáramlást (neurogen gyulladást) okoz [1].

Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai tulajdonságaikat és mellékhatásprofiljukat tekintve különböznek egymástól, így hatás és megelőzés szempontjából is különbözőek. A sumatriptan után előállított valamennyi vegyület kedvezőbb oralis biológiai hasznosulással és penetrációs tulajdonságokkal rendelkezik, mint az alapvegyület [37].

A triptánok metabolizációja az általános útvonalat követi – N-dezalkilezés, O-dezalkilezés, hidroxilálódás, S-oxidáció, dezamináció –, amelynek során vízdoldékonyabb, polárosabb metabolitok keletkeznek; az eltérések az egyes képviselők szerkezeti sajátosságaiból erednek.

A 3-alkil-aminoetil-tartalmú triptánok (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan és almotriptan) szubsztáciái a MAO-A-nak, amely hatására viszonylag rövid időtartam alatt (2-3 óra) az elsődleges metabolikus inaktiválás miatt indol-ecetsav származék metabolitok keletkeznek, amelyek a megfelelő glükuronid konjugáció után a vizelettel kiürülnek.

Ezért ezeknek a triptánoknak alkalmazása többszöri adagolást követel a migrénes roham megismétlődésének megelőzésére. Ezek a triptánok nem alkalmazhatók MAO-A gátlókkal együtt, mint például a moklobemiddel [1, 37-40].

Az eletriptan, frovatriptan és naratriptan szerkezetében a 3-alkil-amino-oldallánc gyűrűben zárt, ennek köszönhetően hosszabb a felezési ideje, ugyanakkor a fejfájás újbóli előfordulásának gyakorisága kisebb.

Ezeket a triptánokat főleg a CYP izoenzim (CYP1A2, 2D6, 3A4) metabolizálják: az eletriptan elsősorban a CYP3A4 izoenzim által metabolizálódik, így nem ajánlatos az eletriptant CYP3A4-inhibitorral, például ketokonazollal vagy nefazodonnal, troleandomicin, klaritromicin, ritonavir és nelfinavirral együtt alkalmazni [41].

Mivel az eletriptan és aktív metabolitja, az N-demetileletriptan is szubsztáciái a P- glikoprotein pumpáknak, ezért P-glikoprotein inhibitorokkal, pl. digoxin, diltiazem, verapamil való együttadása nem ajánlott, mert megnövekedhetnek a KIR- i (központi idegrendszeri) mellékhatások [43].

A frovatriptan a CYP1A2 enzimen keresztül metabolizálódik, N-demetil-frovatriptan aktív metabolit keletkezik. A frovatriptan egyedülállóan hosszú felezési ideje (ötször nagyobb, mint más triptánoké) lehetőséget biztosít a frovatriptan miniprofilaxisban való alkalmazására, például a menstruációval összefüggő migrénre és más helyzetekre, valamint a hosszú távú vagy visszatérő migrén alkalmazására [44-45].

A triptánok alkalmazása fokozott óvatosságot igényel máj- és vesebetegek esetén. A sumatriptan kivételével a többi triptán kiválasztásában a vesének jelentős a szerepe, így csökkent kreatinin-clearance esetén a triptánok dózisa is csökkentendő. Az injekciós (s.c.) sumatriptant kivéve a többi triptánok metabolizmusában a máj is szerepet játszik, így májbetegség a használatukat korlátozza [46-49]. A triptánok farmakokinetikai tulajdonságai a (4. táblázatban) van összefoglalva [50-52].

A triptánok mellékhatásai

Az oráisan alkalmazott triptánok egymáshoz viszonyított mellékhatásprofilja csak kis különbségeket mutat. A nem kívánt mellékhatások két típusát figyelték meg: az igen gyakori, de a beteget éppen csak kissé zavaró, enyhe tüneteket mint émelygés, fáradtság, zsibbadás, szédülés, kipirulás, hőhullámok, mellkasi nyomás vagy nyakfeszülés; valamint a jóval ritkább, ám súlyos szív- és érrendszeri szövődeményeket.

A szédülés, fáradékonyság, aluszékonyság gyakrabban jelentkezik a rizatriptan, zolmitriptan és az eletriptan esetében, mivel ezek jutnak be a központi idegrendszerbe a legnagyobb mértékben. Az almotriptannak a legkevesebb a mellékhatása, csupán hányingert észleltek [1, 53].

Hatásspektrum, alkalmazás

Jelenleg hét triptán van törzsönyvezve az Egyesült Államokban és Európában [25,54].

A legtöbb triptán tablettá formájában áll rendelkezésre, ezek között vannak gyorsabban felszívódó, szájban szétteső (orodiszperz – orodispersible tablets – ODT) formák is, parenteralisan alkalmazható subcutan (sc.) auto-injekciós forma, orrspray és kúp. Szignifikáns különbségek a triptánok hatásában nem igazolhatók. Az ellenjavallatokat szem előtt tartva a kezelés biztonságos [55-57].

Sumatriptan (Imitrex®, Imigrain®) A vegyületcsoport első tagja, amelyet a migrénes betegek rohamterápiájára vezettek be. Kezdetben a gyógyszer subcutan (sc.) injekció formájában alkalmazták. Orális alkalmazáskor alacsony a biohasznosulása, mivel kis lipofilitású vegyület. Az egyszerű alkalmazhatóság és széles körű dózisszabályozás miatt a sumatriptan tablettás alkalmazása a legelterjedtebb, majd az intranasalis alkalmazás orrspray-vel; illetve kúp formájában is kezelnek rohamot vele. A sc. alkalmazás utáni hatás beálltának gyorsasága miatt egye-

4. táblázat. Triptánok farmakokinetikai tulajdonságai

Képviselő neve	Alkalmazás módja	Tmax (min)	T1/2 (h)	Biohasznosulás (%)	Metabolizáló enzim	Kiürülés	KIR-i mellékhatások (%)
Sumatriptan	po.	30 - 90	2	14	MAO-A	60%-ban vesén keresztül	1,7 - 6,3
	nazális	15 - 30		17			
	sc.	10 - 15		97			
Zolmitriptan	po.	45 - 60	2,5 - 3,0	40 - 48	MAO-A	Vesén keresztül	9,9 - 11,5
	nazális	10 - 15	3	42	CYP1A2		
Rizatriptan	po.	30 - 120	2,0 - 3,0	45	MAO-A CYP3A4	30%-ban vesén keresztül	6,1 - 9,4
Naratriptan	po	60 - 180	5,0 - 6,3	63 (férfiaknál) 74 (nőknél)	CYP3A4	70%-ban vesén keresztül	1,9
Almotriptan	po.	60 - 180	3,3	70 - 80	MAO-A CYP3A4	26 - 35%-ban vesén keresztül 13%-ban széklettel	1,5
Eletriptan	po.	30 - 60	3,6 - 5,5	50	CYP3A4	Vesén keresztül	2,6 - 14,6
Frovatriptan	po.	120 - 180	26	60	CYP1A2	26 - 35%-ban vesén keresztül	6,0

dülálló vegyület a triptánok között, s ez különösen alkalmas a súlyos migrénes rohamok kezelésére, amelyeket hányinger és hányás is kísér. A különböző adagolási formák lehetővé teszik a migrénes beteg igényeinek megfelelő terápiát [39, 57].

Zolmitriptan (Zomig®, Zomig ZMT®) A zolmitriptan időrendben a második 5-HT_{1B/1D}-agonista, amelyet klinikai felhasználásra vezettek be. Az orálisan adott zolmitriptan hatásosabb, mint az ugyanilyen formában alkalmazott sumatriptan, sokkal jobb a biohasznosulása, mert lipofilebb. Gyorsan felszívódik orrspray formában is, szájban szétcsúszó tabletta készítmény is van, amelyet víz nélkül lehet bevenni. A májban gyors N-demetilezés megy végbe CYP1A2-en, aktív metabolitja az N-demetilált származék, amely 2-6-szor erősebb hatással rendelkezik, mint a zolmitriptan. Feltételezhető, hogy a terápiás hatás és különösen a zolmitriptan központi idegrendszeri mellékhatásai az aktív metabolitnak tulajdoníthatók [58-59].

Naratriptan (Amerge®, Naramig®), a vegyületcsoport következő tagjának orális adagolás után jó a biohasznosulása, hosszú a felezési ideje, hatása később jelentkezik, ami előnyös lehet hosszan tartó migrénes rohamok, valamint a „status migrainosus” kezelésében. Továbbá rövid profilaxisként történő alkalmazás mellett kiváló

hatékonysággal volt képes megelőzni a menstruációs migrén kialakulását. Azok a betegek, akik egyébként jól reagálnak a naratriptanra, jóval ritkábban számolnak be a tünetek visszatéréséről, mint akiket gyorsabban ható triptánokkal kezeltek. Metabolikusan stabilabb, kedvezőbb a KIR-i mellékhatás, mivel hiányzik az N-demetilezett aktív metabolit [60].

Rizatriptan (Maxalt®, Maxalt-MLT®) egy gyors hatású triptán, igen rövid idő alatt eléri a maximális plazmakoncentrációt. Mindemellett ez volt az első olyan triptán, amelyből gyorsan oldódó, szájban szétcsúszó gyógyszerformát is készítettek, amely lehetővé teszi, hogy a beteg víz nélkül, vagyis gyakorlatilag bármilyen körülmények között be tudja venni a gyógyszert [61].

Frovatriptan (Prova®) egy újabb triptán, szerkezetében a 3-alkil-amino-oldalláncot beépítették egy karbazolgyűrűbe, ezáltal a frovatriptan nem szubsztitálja a MAO-A vagy CYP3A4-nek, így, ellentétben a többi triptánnal, a hatása sokkal hosszabb ideig tart, kevesebb KIR-i mellékhatással [62-63].

Almotriptan (Axert®) a legnagyobb orális biohasznosulású triptán, metabolizálódik mind a MAO-A, mind a CYP3A4 izoenzimen. Kedvezőbb a mellékhatásprofilja a sumatriptanhoz képest. [64-65].

Eletriptan (Relpax®) a legújabb az 5-HT_{1B}, az 5-HT_{1D} és az 5-HT_{1F} receptorokhoz a legmagasabb affinitást mutató triptán. Ez a leglipofilebb triptán, jól tolerálható. Főleg a CYP3A4 izoenzim által metabolizálódik, N-demetil-eletriptan aktív metabolit keletkezik, gyakrabban a KIR-i mellékhatások [66-67].

2008-ban az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) jóváhagyta a Treximet nevű kombinációs készítményt, amely sumatriptan-szukcinátot és naproxen-nátriumot tartalmaz és akut migrénben javallott [68].

Összefoglalás

A triptánok kifejlesztésével lehetőség nyílt arra, hogy a migrén kezelésébe egy specifikusan ható gyógyszercsoportot vezethessenek be, ami forradalmasította a migrén terápiáját.

A triptánok alkalmazása egy szelektív éresszehúzó-dáshoz vezet, ugyanakkor csökken a gyulladásos állapot, amely a migrén során általában jelentkezik. Széles a gyógyszerforma-választék (tabletta, orrspray, autoinjekció, kúp), ezért egyénre szabott terápiát lehet tervezni.

A triptánok különbözőképpen metabolizálódnak, alkalmazásuk fokozott óvatosságot igényel máj- és vesebetegek esetén, valamint a lehetséges gyógyszer-kölcsönhatásokra is figyelni kell.

Köszönetnyilvánítás

Jelen tanulmány az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által biztosított támogatás keretén belül készült (20.2/2018/ P.2/ EMEOGYSZ)

Irodalom

1. Klára G, Zsuzsanna F. A farmakológia alapjai. Medicina; 2011 p. 216-225.
2. Beale JM, Block JH, editors. Wilson and Gisvold's Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011 p 811-818.
3. Shepherd AJ, Joly-Mascheroni RM. Visual motion processing in migraine: enhanced motion after-effects are related to display contrast, visual symptoms, visual triggers and attack frequency. Cephalalgia. 2017 Apr;37(4):315-26.
4. Tabet P, Saliba I. Meniere's disease and vestibular migraine: updates and review of the literature. J Clin Med Res. 2017 Sep;9(9):733-744.
5. Shah DR, Dilwali S, Friedman DI. Current Aura Without Headache. Curr Pain Headache Rep. 2018 Nov 1;22(11):77.
6. Vgontzas A, Burch R. Episodic migraine with and without aura: key differences and implications for pathophysiology, management, and assessing risks. Curr Pain Headache Rep. 2018 Dec 1;22(12):78.
7. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B et al. Male and female sex hormones in primary headaches. The journal of headache and pain. 2018 Dec;19(1):117.
8. Dalmau LG, Navarro EG, Cuella EC, Santafe M. Factores dietéticos involucrados en la migraña aguda. Revisión sistemática. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2018;24(1).
9. Csépany, É., et al. Current pharmacotherapy in migraine. Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakológiai Egyesület lapja. 2015, 17.4: 169-176.
10. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. Pharmacology & therapeutics. 2006 Oct;112(1):199-212.
11. Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Prophylactic drug treatment of migraine in children and adolescents: an update. Curr Pain Headache Rep. 2016 Jan;20(1):1.
12. Bohm PE, Stancampiano FF, Rozen TD. Migraine Headache: Updates and Future Developments. Mayo Clinic Proceedings 2018 Nov;93(11):1648-1653
13. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. Continuum (Minneapolis). 2018 Aug;24(4):1052-65.
14. Lupi C, Benemei S, Guerzoni S, Pellesi L, Negro A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new acute treatments for migraine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Mar 4;15(3):189-98.
15. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of Medication Overuse Headache—a review. Acta Neurol Scand. 2019 May;139(5):405-414.
16. Waldman SD. Atlas of Common Pain Syndromes E-Book. Elsevier Health Sciences; 2018.
17. Cargnin S, Viana M, Sances G, Cantello R, Tassorelli C, Terrazzino S. Using a Genetic Risk Score Approach to Predict Headache Response to Triptans in Migraine Without Aura. Int J Clin Pharmacol Ther. 2019 Feb;59(2):288-94.
18. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. Neurology. 1989 Sep;39(9):1239-.
19. Macone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017 Mar;18(4):387-97.
20. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. Therapeutic drug monitoring. 2008 Feb;30(1):5.
21. Humphrey PP. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2008 May;48(5):685-7.
22. Chadha N, Silakari O. Indoles: As Multitarget Directed Ligands in Medicinal Chemistry. In: Silakari O editor. Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules Silakari. Amsterdam: Elsevier. 2018. p. 285-321.
23. ***European Pharmacopoeia 9th Edition, European Department for the Quality of Medicines within the Council of Europe, Strasbourg, 2016.
24. ***The United States Pharmacopoeia 37-National Formulary 32, Rockville, 2014

25. <https://www.ema.europa.eu/en> (Megtekintés dátuma: 2019.05.13.)
26. <https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente> (Megtekintés dátuma: 2019.05.13.)
27. DOS 3 320 521 (Glaxo; appl. 6.7.1983; GB-prior. 7.6.1982).
28. Velickova N. Drugs like risks factors for oral-facial clefts. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 2011(57):147-8.
29. Komsta L, Waksmundzka-Hajnos M, Sherma J, editors. *Thin layer chromatography in drug analysis*. Taylor & Francis; 2014, 344.
30. El-Bagary RI, Mohammed NG, Nasr HA. Two chromatographic methods for the determination of some antimigraine drugs. *Anal Chem Insights*. 2012 jan;7:13-21.
31. Srinivasu MK, Rao BM, Sridhar G, Kumar PR, Chandrasekhar KB, Islam A. A validated chiral LC method for the determination of zolmitriptan and its potential impurities, *J Pharm Biomed Anal*. 2005 Mar;37(3):453-60.
32. Rezk MR, Michael AM, Lotfy HM, El-Kadi AO, Shehata MA. A rapid and sensitive HPLC assay of some concomitant anti-migraine drugs. *J Chromatogr Sci*. 2013 Jul;52(7):704-6.
33. Rao BM, Srinivasu MK, Sridhar G, Kumar PR, Chandrasekhar KB, Islam A. A stability indicating LC method for zolmitriptan. *J pharmaceutl biomed*. 2005 Sep;39(3-4):503-9.
34. Ahmed S, Atia NN. Fast and efficient zirconia-based reversed phase chromatography for selective determination of triptans in rat plasma. *J pharmaceutl biomed*. 2017 Sep;143:241-51.
35. Saka C. Review of analytical methods for identification and determination of triptans. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2009 Feb 3;39(1):32-42.
36. Ferrari MD, Saxena PR. 5-HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol*. 1995 Mar;2(1):5-21.
37. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springerplus*. 2016 May;5:637.
38. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *The American Journal of Medicine Supplements*. 2005 Mar;118:36-44.
39. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs*. 2010 Aug;70(12):1505-18.
40. Aurélie U, János T, László V. A migrénes roham kezelése triptánokkal. *Lege Artis Medicinae*. 2004 Mar;14(3):191-7.
41. Mathew NT, Loder EW. Evaluating the triptans. *The American Journal of Medicine Supplements*. 2005 Mar;118:28-35.
42. Tepper SJ, Millson D. Safety profile of the triptans. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 Mar;2(2):123-32.
43. Evans DC, O'Connor D, Lake BG, Evers R, Allen C, Hargreaves R. Eletriptan metabolism by human hepatic CYP450 enzymes and transport by human P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2003 Jul;31(7):861-9.
44. Sanford M. Frovatriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS drugs*. 2012 Sep;26(9):791-811.
45. Buchan P, Wade A, Ward C, Oliver SD, Stewart AJ, Freestone S. Frovatriptan: a review of drug-drug interactions. *J Headache Pain*. 2002 Apr;42:63-73.
46. Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia*. 2004 Jun;24(6):417-24.
47. Meiyanti M. The role of triptans in the management of migraine. *Universa Medicina*. 2016 Feb;28(1):49-58.
48. Ostroff JL, Ostroff ML. An Overview of Generic Triptans for Migraine. *US Pharm*. 2017;42(6):14-8.
49. Tepper SJ, Millson D. Safety profile of the triptans. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 Mar;2(2):123-32.
50. Mathew NT, Loder EW. Evaluating the triptans. *The American Journal of Medicine Supplements*. 2005 Mar;118:28-35.
51. Buzzi MG. Triptan efficacy in migraine attacks: from appropriate diagnosis to metabolic profiles and pharmacogenomics. *Drug Dev Res*. 2007 Sep;68(6):335-40.
52. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia*. 2014 Jan;34(1):5-13.
53. Tepper SJ. Safety and rational use of the triptans. *Medical Clinics of North America*. 2001 Jul;85(4):959-70.
54. <https://www.fda.gov/> (Megtekintés dátuma: 2019.05.13.)
55. Chaplin S, MacGregor A. Triptans: properties and use in the treatment of acute migraine. *Prescriber*. 2012 Sep 5;23(17):45-8.
56. Tajti J, Majláth Z, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Drug safety in acute migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jun;14(6):891-909.
57. Silberstein SD, Marcus DA. Sumatriptan: treatment across the full spectrum of migraine. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013 Aug;14(12):1659-67.
58. Lionetto L, Casolla B, Mastropietri F, D'Alonzo L, Negro A, Simmaco M et al. Pharmacokinetic evaluation of zolmitriptan for the treatment of migraines. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Aug;8(8):1043-50.
59. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Zolmitriptan (Zomig). *Expert Rev Neurother*. 2004 Jan;4(1):33-41.
60. Stark RJ, Stark CD. Migraine prophylaxis. *Med J Aust*. 2008 Sep;189(5):283-8.
61. Hargreaves RJ. Pharmacology and potential mechanisms of action of rizatriptan. *Cephalalgia*. 2000 Nov;20(Suppl 1):2-9.
62. Cady RK, Farmer K. Managing migraine by patient profile: role of frovatriptan. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Apr;10:5019510.
63. Negro A, Lionetto L, Casolla B, Lala N, Simmaco M, Martelletti P. Pharmacokinetic evaluation of frovatriptan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Nov 1;7(11):1449-58.
64. Negro A, Lionetto L, D'Alonzo L, Casolla B, Marsibilio F, Vignaroli G, et al. Pharmacokinetic evaluation of almotriptan for the treatment of migraines. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 May;9(5):637-44.
65. Gras J, Llenas J, Jansat JM, Jáuregui J, Cabarrocas X, Palacios JM. Almotriptan, a new anti-migraine agent: A review. *CNS drug reviews*. 2002 Sep;8(3):217-34.
66. Sandrini G, Perrotta A, Nappi G. Eletriptan: a review and new perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2006 Oct 1;6(10):1413-21.
67. Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andrés F, Gentile G, Negro A et al. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2016 Sep;9(5):414-23.
68. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021926s000TOC.cfm (Megtekintés dátuma: 2019.05.13.)