

POTENSI PEMANFAATAN *SOLID LIPID NANOPARTICLES* SEBAGAI SOLUSI OPTIMALISASI BIOAVAILABILITAS OBAT ANTIDEPRESAN SSRI DALAM MENINGKATKAN EFEKTIVITAS PENGOBATAN DEPRESI: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

Nathaniel Gilbert Dyson¹

¹ Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, Indonesia

Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

Email Korespondensi:

nathanielgilbert88@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 26 – 11 – 2022

Selesai revisi: 15 – 07 – 2023

DOI :

10.53366/jimki.v10i2.556

ABSTRAK

Pendahuluan: Saat ini, lebih dari 264 juta orang penderita secara global tercatat mengalami gangguan depresi mayor. Tatalaksana farmakologis yang menjadi pilihan utama pada kasus depresi seperti antidepresan masih terkendala bioavailabilitas yang rendah terutama pada otak. Penelitian terbaru menunjukkan potensi *solid lipid nanoparticles* (SLN) sebagai agen pembawa obat antidepresan yang spesifik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas pada otak.

Metode: Kajian literatur ini disusun berdasarkan pencarian artikel pada basis data internasional, seperti PubMed, Scopus, dan Cochrane selama 10 tahun terakhir hingga 11 November 2022. Kriteria inklusi studi meliputi studi klinis maupun *in vitro* yang mengukur perbedaan bioavailabilitas obat antidepresan dengan dan tanpa SLN.

Pembahasan: Pada penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini, diketahui bahwa SLN dapat membawa duloxetine masuk melalui sawar darah otak dengan efektif. Hal ini dibuktikan dari uji *behavioral despair test* dan konsentrasi BDNF yang menunjukkan adanya penyembuhan depresi yang signifikan dan bisa menyamai tikus normal atau kontrol. Selain itu, pada uji keamanan atau *biosafety*, SLN juga telah terbukti aman untuk digunakan pada percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, yaitu melalui administrasi dermal terutama, dan oral maupun parenteral, meskipun masih memerlukan studi lebih lanjut.

Simpulan: Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa SLN merupakan solusi optimalisasi bioavailabilitas obat antidepresan SSRI yang sangat potensial. Penelitian klinis lanjutan sangat diperlukan untuk memastikan efikasi dan keamanan dari penggunaan SLN sebagai carrier obat antidepresan pada manusia, khususnya pada administrasi oral dan parenteral karena masih kurangnya data hingga saat ini.

Kata Kunci: nanopartikel lipid padat, depresi, antidepresan, bioavailabilitas

POTENTIAL UTILIZATION OF SOLID LIPID NANOPARTICLES AS A SOLUTION TO OPTIMIZE THE BIOAVAILABILITY OF ANTIDEPRESSANT DRUG SSRI IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF DEPRESSION TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background: Currently, more than 264 million people globally suffer from major depressive disorder. Pharmacological treatments that are the main choice in cases of depression such as antidepressants are still constrained by low bioavailability, especially in the brain. Recent research shows the potential of solid lipid nanoparticles (SLN) as a specific antidepressant drug carrier agent and is able to increase bioavailability in the brain.

Methods: This literature review was compiled based on article searches in international databases, such as PubMed, Scopus, and Cochrane for the last 10 years until November 11, 2022. Study inclusion criteria included clinical and in vitro studies that measured differences in bioavailability of antidepressant drugs with and without SLN.

Discussion: In the research that has been conducted to date, it is known that SLN can carry duloxetine through the blood brain barrier effectively. This is evidenced by the behavioral despair test and BDNF concentrations that show a significant cure for depression and can match normal or control rats. In addition, in the biosafety test, SLN has also been shown to be safe for use in in vitro and in vivo experiments, namely through dermal administration mainly, and oral and parenteral, although it still requires further study.

Conclusion: In conclusion, SLN is a very potential solution to optimize the bioavailability of SSRI antidepressant drugs. Further clinical research is needed to confirm the efficacy and safety of using SLN as a carrier for antidepressant drugs in humans, especially in oral and parenteral administration due to the lack of data to date.

Keywords: solid lipid nanoparticles, major depressive disorder, antidepressant, bioavailability

1. PENDAHULUAN

Saat ini, lebih dari 264 juta orang penderita secara global tercatat oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengalami gangguan depresi mayor.^[1] Tidak mengherankan jika depresi dinobatkan sebagai penyebab utama disabilitas di seluruh dunia dan

menyumbangkan kontribusi yang signifikan bagi beban kesehatan global.^[2] Gangguan depresi mayor merupakan suatu isu kesehatan mental berupa gangguan suasana hati yang dicerminkan dalam perasaan sedih dan rasa tidak peduli pada lingkungan sekitarnya. Di samping itu, berbagai gejala gangguan kesehatan mental lainnya, seperti

stres akut, PTSD (*post-traumatic stress disorder*), ansietas, dan termasuk juga depresi, ditemukan meningkat secara signifikan selama pandemi COVID-19.^[3,4] Faktor penyebabnya sangat beragam, mulai dari kekhawatiran akan keselamatan diri dan keluarga, hingga beratnya mencari uang untuk bertahan hidup dan ditinggalkan oleh orang terdekat.^[3,5]

Gangguan depresi mayor dapat diatasi melalui terapi, baik secara farmakologis maupun nonfarmakologis. Secara nonfarmakologis, terapi perilaku seperti *cognitive behavioral therapy* (CBT)^[6], aktivitas fisik yang meningkatkan hormon endorfin^[7], serta asupan nutrisi yang sehat^[8], dapat dianjurkan kepada pasien. Di sisi lain, terapi farmakologis depresi secara sederhana terdiri atas obat-obat yang memiliki efek antidepresan. Beberapa kelompok obat yang termasuk seperti SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), MAOI (*monoamine oxidase inhibitors*), antidepresan trisiklik (TCA) merupakan contoh golongan obat yang selama ini digunakan dalam mengontrol dan memperbaiki gejala depresi. Namun, menurut *American Psychological Association* (APA), obat golongan SSRI merupakan terapi lini pertama yang lebih direkomendasikan menimbang efek samping yang relatif lebih rendah sehingga lebih aman digunakan.^[9] Obat golongan SSRI bekerja dengan menghambat penyerapan serotonin sehingga meningkatkan kadarnya di otak, dimana serotonin merupakan neurotransmitter monoamino yang penting dalam regulasi suasana hati dan mencegah depresi.^[10]

Salah satu obat antidepresan SSRI yang sering digunakan adalah

duloxetine sebagai pengobatan lini pertama untuk depresi. Selain untuk depresi, obat ini juga telah digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan, fibromyalgia dan neuropati perifer yang terkait dengan diabetes.^[11,12] Namun, duloxetine masih memiliki beberapa kekurangan, yaitu kelarutan air yang buruk sekitar 130 μ g / mL pada suhu 25 ° C, metabolisme ekstensif oleh enzim pada hati, dan rentan mengalami degradasi pada pH asam. Hal-hal ini menyebabkan variabel dan bioavailabilitas oral dari duloxetine masih cukup rendah.

Selain itu, sawar darah otak juga dilaporkan menghambat akses obat antidepresan ke otak setelah pemberian oral maupun parenteral. Fenomena ini menambah penyulit dalam mekanisme kerja obat antidepresan. Sawar darah otak sendiri terdiri dari sel endotel yang terikat erat dan dikelilingi oleh sejumlah perisit, astrosit, dan sel mast yang memungkinkan hanya molekul spesifik yang dapat menembus dan masuk ke dalam parenkim otak. Ekspresi pompa efflux, terutama P-gp dan MRP, pada permukaan apikal sel endotel otak menghalangi transportasi transeluler obat melintasi sawar darah otak. Obat antidepresan golongan SSRI lain, seperti fluoxetine, diketahui dapat merangsang sintesis dan pelepasan IGF-I dari perifer yang mengindikasikan adanya hambatan pada pemasukan obat melalui sawar darah otak. Maka dari itu, hambatan yang berat dapat berpotensi membatasi pengiriman obat antidepresan ke dalam otak sehingga menurunkan efektivitas dan respons terapeutik yang dari obat antidepresan.^[13,14]

Terdapat beberapa pendekatan yang umum digunakan dalam mengatasi kelarutan serta bioavailabilitas obat yang rendah, salah satunya yaitu penggunaan solid lipid nanoparticle (SLN). SLN terdiri dari inti lipid padat yang ditutupi oleh cangkang surfaktan. SLN sangat potensial sebagai pembawa obat karena sifat biokompatibilitas yang baik, daya penggabungan obat yang tinggi, pelepasan obat yang berkelanjutan, peningkatan stabilitas fisik dan kimia, dan peningkatan perlindungan obat dalam lingkungan fisiologis.^[15] Lebih penting lagi, karena ukuran partikelnya yang kecil dan sifat lipidnya, SLN memiliki kemampuan yang melekat untuk menembus sawar darah otak sehingga dapat bisa menjadi salah satu solusi untuk masalah obat antidepresan.^[16] Hal ini membuat penulis tertarik untuk mendalami lebih jauh lagi mengenai potensi penggunaan SLN dalam administrasi obat antidepresan golongan SSRI sebagai solusi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya pada organ target.

2. METODE

Kajian literatur ini disusun berdasarkan pencarian artikel pada basis data internasional, seperti PubMed, Scopus, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan adalah *solid lipid nanoparticles*, antidepresan, dan bioavailabilitas. Kriteria inklusi yang digunakan dalam pencarian literatur ini yaitu literatur yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir, menguji efektivitas penggunaan *solid lipid nanoparticles* untuk meningkatkan bioavailabilitas obat antidepresan pada pasien dengan gangguan depresi. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah studi yang tidak tersedia dalam bentuk akses

penuh dan studi dalam bahasa selain Inggris dan Indonesia.

3. PEMBAHASAN

3.1 Mekanisme Kerja SLN Sebagai *Nanocarrier*

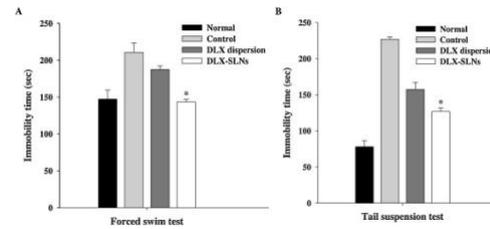
Pemanfaatan nanopartikel dalam berbagai bidang, termasuk bidang kedokteran, telah berkembang dengan sangat pesat akhir-akhir ini. Dalam menjawab masalah bioavailabilitas obat yang rendah dalam organ target, para peneliti mulai mempertimbangkan pemanfaatan nanopartikel sebagai agen pembawa (*carrier*) obat ke situs kerjanya karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik. Penelitian mengenai potensi kombinasi *nanocarrier* pada berbagai jenis obat, termasuk antidepresan telah mendapatkan hasil yang memuaskan dan layak dilanjutkan dalam tahapan penelitian lebih lanjut.^[17]

Salah satu nanopartikel yang berada pada prioritas utama penelitian saat ini adalah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). SLN adalah kelompok partikel lipid berbentuk bola yang bersifat padat pada suhu ruang dan memiliki ukuran antara 10 hingga 1000 nm.^[19] SLN terdiri dari komponen matriks lipid padat yang distabilkan oleh agen pengemulsi seperti fosfolipid atau alkohol. SLN termasuk dalam golongan agen pembawa (*carrier*) koloid, namun memiliki keunggulan signifikan di antara jenis lainnya, seperti biokompatibilitas dan stabilitas molekul yang baik, mampu membawa partikel obat lipofilik maupun hidrofilik, serta harga produksi yang terjangkau.^[17]

Pada penelitian Venkateswarlu dan Manjunath, SLN sebagai *nanocarrier* obat

menunjukkan kerja yang sangat baik dalam meningkatkan bioavailabilitas obat dan mempertahankan efek *sustained release* dari obat yang bersifat lipofilik. Sejak itulah mulai banyak dikembangkan penelitian untuk memanfaatkan SLN sebagai agen pembawa obat antipsikotik yang memiliki target organ sebagian besar pada otak. Secara anatomi, otak manusia terlindungi oleh adanya sawar darah otak yang berfungsi melindungi otak dari berbagai zat toksik yang beredar dalam pembuluh darah, termasuk mikroorganisme dan obat. Mekanisme nanopartikel dalam meningkatkan penetrasi obat ke otak dapat dijelaskan dalam beberapa mekanisme yang diusulkan oleh Kreuter et al, seperti (1) Nanopartikel dapat mengalami transcytosis atau endositosis melalui lapisan sel endotel sehingga obat yang terkandung di dalamnya dapat ikut menembus sawar darah otak; (2) Nanopartikel mampu menghambat sistem efluks transmembran; atau (3) Nanopartikel dapat membuka *tight junction* antara sel endotel sehingga obat dapat menembus sawar.^[20]

Dengan demikian, formulasi SLN sebagai *nanocarrier* menjadi solusi yang paling potensial saat ini untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan target organ otak, termasuk obat antidepresan. Sistem pengantaran obat yang lebih optimal dapat meningkatkan efek terapeutik obat sehingga dosis obat yang diberikan dapat diturunkan. Penurunan dosis ini pada akhirnya juga akan mengurangi efek samping obat tersebut sehingga kebermanfaatannya bagi pasien semakin baik.^[21]



Gambar 1. Pengaruh DLX-SLN pada waktu imobilitas tikus pada uji renang paksa (A) dan uji suspensi ekor (B) pada model tikus perilaku depresi yang diinduksi LPS^[23]

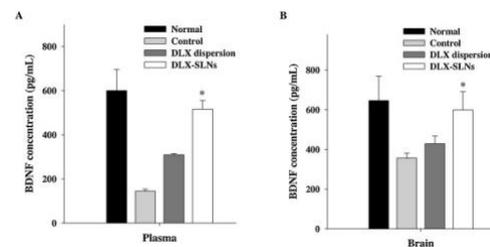
3.2 SLN Sebagai *Nanocarrier* Obat Antidepresan

Beberapa penelitian telah menguji efek *in vitro* dari penggunaan SLN pada beberapa agen antidepresan yang umum digunakan. Penelitian Rana, et. al., meneliti kemampuan SLN untuk menjadi pembawa atau carrier dari duloxetine pada tikus coba. Tikus yang digunakan adalah tikus dengan sifat depresif terinduksi akibat LPS. Penelitian ini menguji beberapa biomarker depresi pada otak salah satunya adalah brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pada otak dan plasma serta melihat manifestasi psikologis menggunakan *behavioral despair test* (BDT). BDT yang digunakan melihat waktu imobilitas dari tikus dengan perilaku depresi yang diinduksi LPS. Imobilitas adalah keadaan perilaku depresif dan digunakan sebagai indikator depresi.^[22] Efek pemberian duloxetine dengan solid lipid nanoparticle (DLX-SLN) pada waktu imobilitas tikus dalam uji *force swim test* dan *tail suspension test* ditunjukkan pada **Gambar 1**. Hasilnya menunjukkan bahwa, pada *forced swim test*, tikus pada kelompok DLX-SLN secara substansial memiliki pengurangan waktu imobilitas yang signifikan dibandingkan dengan tikus

kontrol dan tikus yang diberi DLX saja. Waktu imobilitas tikus pada kelompok pemberian DLX-SLN bahkan sebanding dengan tikus pada kelompok normal. Demikian pula pada *tail suspension test*, tikus yang diberi perlakuan DLX-SLN menunjukkan penurunan waktu imobilitas yang signifikan dalam uji dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan DLX saja. Hasil uji *forced swim test* dan *tail suspension test* menunjukkan peningkatan efektivitas antidepresan duloxetine in vivo setelah pemberian solid lipid nanoparticle.^[23]

BDNF sebagai anggota faktor neurotropik memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup neuron, proliferasi, diferensiasi, dan plastisitas. Temuan klinis menunjukkan bahwa regulasi ekspresi BDNF di otak dapat berkontribusi pada patofisiologi dan pengobatan depresi.^[24] Penelitian Rana, et. al., Selanjutnya juga menguji aktivitas antidepresan in vivo DLX-SLN dengan mengukur konsentrasi BDNF dalam plasma dan korteks prefrontal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus dengan pemberian LPS kronis pada kelompok kontrol secara signifikan menurunkan konsentrasi BDNF dalam plasma dan otak dibandingkan dengan kelompok normal. Seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 2**, perlakuan DLX-SLN menghasilkan peningkatan konsentrasi BDNF pada plasma 3,58 dan 1,67 kali lipat dibandingkan dengan kontrol dan DLX saja. Konsentrasi BDNF pada otak kelompok DLX-SLN juga meningkat 1,68 dan 1,42 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol dan perlakuan dispersi DLX saja. Hasil juga menunjukan bahwa

konsentrasi BDNF plasma dan otak setelah pengobatan DLX-SLN sebanding dengan tikus normal. Dari hasil tersebut, DLX-SLN berhasil meningkatkan konsentrasi BDNF pada tikus model depresi dengan LPS dan hasil ini konsisten dengan yang diperoleh dalam *behavioral despair test*.^[23]



Gambar 2. Konsentrasi BDNF dalam plasma (A) dan otak (B) pada tikus coba^[23]

Salah satu strategi yang bisa digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas rendah pada antidepresan adalah dengan melewati metabolisme tahap pertama oleh hati. Zolmitriptan merupakan salah satu antidepresan yang umum digunakan untuk mengobati depresi pada kasus migrain. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang rendah akibatkan metabolisme tahap pertama oleh hati. Penelitian oleh Mostafa et, al., mencoba zolmitriptan dengan pembawa solid lipid nanoparticles (SLN) melalui jalur permeasi mukosa hidung melalui daerah olfaktorius. Harapannya adalah jalur ini dapat melewati metabolisme hati yang meningkatkan bioavailabilitas zolmitriptan. Formulasi Zol-SLN diuji dengan berbagai parameter. Salah satunya adalah pemeriksaan histologis jaringan otak menunjukkan bahwa Zol-SLN dapat mencapai target otak yang lebih tinggi dalam waktu 24 jam. Analisis histopatologi dilakukan pada bagian jaringan otak dengan pemberian Zol-SLNs gel dan

kontrol berupa plain gel 3% bebas dari obat. Pemeriksaan histopatologi pada sel piramidal normal jaringan hipokampus diperlihatkan dengan gambar a menunjukkan tidak adanya kemunculan obat setelah 1 jam. Seiring dengan bertambahnya waktu jumlah kondensasi pada setiap lapisan jaringan hipokampus. Hingga pada akhirnya granula-granula obat terlihat pada 24 jam seperti yang ditunjukkan oleh gambar f. Hasil ini menunjukkan bahwa obat zolmitriptan mencapai target otak yang lebih tinggi dalam waktu 24 jam yang membantu meningkatkan efektivitas dalam pengobatan, khususnya pada banyak pasien yang menderita mual muntah yang dapat membuat pengobatan oral tidak efektif.^[25]

3.3 Aspek *Biosafety* Penggunaan SLN

SLN merupakan agen pembawa koloid yang secara umum telah terbukti aman dalam percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, seperti yang dilaporkan oleh Doktorovova et al. Pada uji *in vitro*, konsentrasi SLN di bawah 1 mg/ml menunjukkan tidak adanya efek samping yang signifikan dan merugikan. Namun, ditemukan juga bahwa ukuran partikel yang lebih besar dari 500 nm mengindikasikan sedikit intoleransi pada kultur sel percobaan. Hal ini mungkin terjadi akibat adanya agregasi dan sedimentasi nanopartikel berukuran besar. Selain itu, penggunaan kombinasi lebih dari satu jenis surfaktan tidak direkomendasikan karena terbukti kurang kompatibel.^[26]

Di samping itu, pengujian keamanan SLN *in vivo*, yaitu melalui administrasi via dermal, oral, parenteral, dan pulmonal, tidak menunjukkan efek biotoksitas yang berarti, kecuali terjadinya efek

samping pada sebagian subjek percobaan yang dikaitkan dengan kesalahan pemilihan zat eksipien dan dosis SLN. Selain efek tersebut, tidak ditemukan efek merugikan lainnya sehingga dapat disimpulkan bahwa SLN terbukti aman untuk digunakan melalui berbagai rute administrasi, meskipun rute teraman adalah via dermal. Hal ini dikaitkan dengan ketersediaan bahan eksipien obat via dermal yang lebih luas dibandingkan via oral atau parenteral.^[26]

3.3 Limitasi SLN Sebagai *Nanocarrier*

Secara umum, SLN merupakan kombinasi agen pembawa koloid terbaik dengan keunggulan yang tertinggi dan kelemahan yang minimal. Limitasi yang mungkin terjadi pada penggunaan SLN sebagai *nanocarrier*, seperti disampaikan pada hasil penelitian Mukherjee et al, berupa kapasitas dosis muat yang rendah, efek pengeluaran obat setelah transisi polimer selama masa penyimpanan, dan kandungan air dispersi yang relatif tinggi.^[17]

Selain itu, pada penelitian Doktorovova et al, dilaporkan juga bahwa salah satu kelemahan SLN sebagai agen pembawa obat yaitu induksi stres oksidatif yang ditunjukkan melalui terjadinya reaksi inflamasi pada sebagian kecil sampel percobaan. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dikarenakan keterbatasan data dan bukti yang tersedia sejauh ini. Selain itu, aspek hemokompatibilitas SLN juga memerlukan pengembangan lebih lanjut karena hingga saat ini masih gagal memenuhi kriteria untuk diaplikasikan secara parenteral.^[26]

4. KESIMPULAN

Hingga saat ini, pengobatan gangguan depresi secara farmakologis, yaitu dengan obat antidepresan masih menemui banyak tantangan, seperti bioavailabilitas yang rendah pada otak sebagai organ target. Perkembangan teknologi nano dalam bidang kesehatan sangat pesat, salah satunya adalah nanopartikel lipid padat atau SLN. Dalam berbagai penelitian, SLN terbukti mampu bertindak sebagai *nanocarrier* obat yang bekerja secara spesifik dan efektif menuju organ target obat yang dibawanya, termasuk bagi obat golongan antidepresan.

Pada penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini, diketahui bahwa SLN dapat membawa duloxetine masuk melalui sawar darah otak dengan efektif. Hal ini dibuktikan dari uji *behavioral despair test* dan konsentrasi BDNF yang menunjukkan adanya penyembuhan depresi yang signifikan dan bisa menyamai tikus normal atau kontrol. Selain itu, pada uji keamanan atau *biosafety*, SLN juga telah terbukti aman untuk digunakan pada percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, yaitu melalui administrasi dermal terutama, dan oral maupun parenteral, meskipun masih memerlukan studi lebih lanjut. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa SLN merupakan solusi optimalisasi bioavailabilitas obat antidepresan SSRI yang sangat potensial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depression [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;
4. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*. 2020.
5. Johnson SU, Ebrahimi O V., Hoffart A. PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;
6. Santoft F, Axelsson E, Öst LG, Hedman-Lagerlöf M, Fust J, Hedman-Lagerlöf E. Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: Systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2019.
7. de Oliveira LDSSCB, Souza EC, Rodrigues RAS, Fett CA, Piva AB. The effects of physical activity on anxiety, depression,

- and quality of life in elderly people living in the community. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019;
8. LaChance LR, Ramsey D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World J Psychiatry.* 2018;
 9. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia V, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian Journal of Psychiatry.* 2017.
 10. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2018.
 11. De Donatis D, Florio V, Porcelli S, Saria A, Mercolini L, Serretti A, et al. Duloxetine plasma level and antidepressant response. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;
 12. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
 13. Xue W, Wang P, Li B, Li Y, Xu X, Yang F, et al. Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: An insight from molecular dynamics simulation study. *Phys Chem Chem Phys.* 2016;
 14. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Clinical significance of in vitro and in vivo findings. *British Journal of Pharmacology.* 2012.
 15. Rizvi SZH, Shah FA, Khan N, Muhammad I, Ali KH, Ansari MM, et al. Simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced anti-hyperlipidemic activity in hyperlipidemia animal model. *Int J Pharm.* 2019;
 16. Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *Journal of Controlled Release.* 2017.
 17. Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009.
 18. Montasser I, Shahgaldian P, Perret F, Coleman AW. Solid lipid nanoparticle-based calix[n]arenes and calix-resorcinarenes as building blocks: Synthesis, formulation and characterization. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):21899–942.
 19. Natarajan J, Baskaran M, Humtsoe LC, Vadivelan R, Justin A. Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2017;
 20. Kreuter J, Gelperina S. Use of nanoparticles for cerebral cancer. In: *Tumori.* 2008.
 21. Annu, Rehman S, Md S, Baboota S, Ali J. Analyzing Nanotherapeutics-Based Approaches for the Management of Psychotic Disorders. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019.
 22. Yankelevitch-Yahav R,

- Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp*. 2015;
23. Rana I, Khan N, Ansari MM, Shah FA, Din F ud, Sarwar S, et al. Solid lipid nanoparticles-mediated enhanced antidepressant activity of duloxetine in lipopolysaccharide-induced depressive model. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2020;
24. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016;
25. Mostafa DAE, Khalifa MKA, Gad SS. Zolmitriptan brain targeting via intranasal route using solid lipid nanoparticles for migraine therapy: Formulation, characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Int J Appl Pharm*. 2020;
26. Doktorovová S, Kovačević AB, Garcia ML, Souto EB. Preclinical safety of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Current evidence from in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;