



Review Development of Essential Oil Nano Preparation Formulations to Pharmacological Activity

Review Pengembangan Formulasi Sediaan Nano Minyak Atsiri Terhadap Aktivitas Farmakologi

Aliya Azkia Zahra ^{1*)}, Ike Susanti²⁾

¹⁾Universitas Singaperbangsa Karawang; Fakultas Ilmu Kesehatan, Karawang, Jawa Barat 41361

²⁾Univesitas Padjadjaran; Fakultas Farmasi, Jatinangor, 45363

e-mail author : aliya.azkia@fikes.unsika.ac.id ; ike14001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Essential oils are liquids from the extraction process of plants or parts of aromatic plants which generally contain volatile terpenoids. This oil is characterized by distinctive odor from each plant that causes by differences in its constituent compounds. Essential oils have many pharmacological activities such as antioxidant, antibacterial etc. The development of many nano formulations has been developed, including essential oils. Nanoemulsion, nanogel, and nanoemulgel are forms of nano formulations that are applied in the manufacture of pharmaceutical preparations containing essential oils. Therefore, the purpose of this review is to present the results of the latest research on essential oil formulations using nanotechnology that have been widely developed and their effect on pharmacological activity. The articles used in this review were published from 2013-2023 which are indexed by Scopus. The formulation of essential oil preparations in nano form enhances the pharmacological effects of essential oils including increasing the effects of antioxidants, antibacterial, antifungal, antiproliferative, antiviral and reducing toxicity which can be useful as a reference for nano preparation formulations for essential oils.

Keywords: *Essential oil; Pharmaceutical Preparations; Nano Formulation; Pharmacological Activity .*

ABSTRAK

Minyak atsiri merupakan cairan hasil dari proses ekstraksi tanaman atau bagian tanaman aromatis yang umunya memiliki kandungan terpenoid yang mudah menguap. Minyak ini ditandai dengan bau khas dari masing-masing tanaman yang diakibatkan perbedaan dari senyawa penyusunnya. Minyak atsiri memiliki banyak aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antibakteri dll. Pengembangan formulasi nano banyak dikembangkan tidak terkecuali pada minyak atsiri. Nanoemulsi, nanogel, dan nanoemulgel merupakan salah satu bentuk formulasi nano yang diterapkan dalam pembuatan sediaan farmasi yang mengandung minyak atsiri. Maka dari itu tujuan dari review ini adalah untuk menyajikan hasil penelitian terbaru mengenai formulasi minyak atsiri dengan nanoteknologi yang banyak dikembangkan dan pengaruhnya terhadap aktivitas farmakologinya. Artikel yang digunakan pada review ini dipublikasikan dari tahun 2013-2023 yang terindeks scopus. Formulasi dari sediaan minyak atsiri dalam bentuk nano meningkatkan efek farmakologi dari minyak atsiri diantaranya meningkatkan efek antioksidan, antibakteri, antifungal, antiproliferatif, antivirus dan penurunan toksisitas yang dapat bermanfaat sebagai acuan formulasi sediaan nano untuk minyak atsiri.

Kata Kunci: Minyak Atsiri; Sediaan Farmasi; Formulasi Nano; Aktivitas Farmakologi

PENDAHULUAN

Minyak atsiri merupakan cairan kompleks yang memiliki sifat mudah menguap. Minyak atsiri banyak terdapat pada tanaman aromatik dan banyak berkontribusi pada industri makanan, farmasi, dan kosmetik. Minyak atsiri sebagian besar terdiri dari golongan terpenoid dengan isomer yang memiliki isomer posisi, geometri, spasial, dan optik (Khan et al., 2023). Minyak atsiri larut dalam alkohol, eter, dan minyak, tetapi tidak larut dalam air. Minyak atsiri ini umumnya cair dan tidak berwarna pada suhu kamar dan memiliki bau yang khas, dan memiliki kerapatan kurang dari satu, dengan pengecualian beberapa kasus (kayu manis, sassafras, dan akar wangi) (Dhifi et al., 2016). Kandungan senyawa seperti fenol, terpen, dan senyawa aromatik lainnya pada minyak atsiri mengakibatkan aktivitas biologis seperti antimikroba, antioksidan dan anti-inflamasi (Kar et al., 2018). Namun, masalah seperti hidrofobisitas, ketidakstabilan, volatilitas yang tinggi, dan risiko toksisitas menjadi halangan dalam pemanfaatan minyak atsiri (Cimino et al., 2021).

Nanoteknologi merupakan teknologi baru dan berkembang pesat di bidang obat-obatan maupun farmasi secara keseluruhan. Nanopartikel, sebagai sistem penghantaran obat, memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan efikasi serta pengurangan reaksi obat yang merugikan. Nanopartikel memiliki diameter 10-1000 nm. Bahan aktif farmasi akan terperangkap,

dienkapsulasi, dilarutkan, atau ditautkan ke matriks partikel nano (Mazayen et al., 2022). nanopartikel telah diformulasikan menggunakan berbagai metode, polimer, lipid, bahan anorganik atau kombinasinya dengan sifat fisikokimia dan fungsi biologis yang dibutuhkan untuk pengobatan berbagai penyakit (Zhang et al., 2018). Oleh karena itu, formulasi minyak atsiri dalam bentuk sediaan nano mulai banyak dikembangkan dengan berbagai tujuan salah satunya dalam upaya peningkatan aktivitas farmakologi.

METODE PENELITIAN

Review ini dilakukan melalui analisis artikel penelitian yang dipublikasikan pada tahun 2013-2023 mengenai (1) minyak atsiri, (2) artikel mencantumkan jenis pengembangan sediaan formulasi nano yang mengandung minyak atsiri (3) artikel yang melaporkan aktivitas yang dihasilkan dari pengembangan formulasi nano sediaan mengandung minyak atsiri. Artikel yang dipublikasikan diluar tahun 2013-2023 dan jurnal yang tidak terindeks scopus dieksklusi.

HASIL DAN DISKUSI

Melalui telaah artikel, formulasi zat aktif minyak atsiri telah banyak dikembangkan diantaranya dalam bentuk nanoemulsi, nanogel dan nanoemulgel. Daftar formulasi dan uji aktivitas sediaan nano minyak atsiri ditampilkan pada Tabel 1.

TABEL 1. Formulasi Dan Uji Aktivitas Sediaan Nano Minyak Atsiri

Sumber Minyak Atsiri	Jenis formulasi	Efek yang dihasilkan	Referensi
<i>Cuminum cyminum L</i>	Nanoemulsi	Peningkatan aktivitas antioksidan	(D. M. Mostafa et al., 2015)
<i>Curcuma longa</i> dan <i>Cymbopogon citratus</i>	Nanoemulsi	Peningkatan antiproliferatif	(Natrajan et al., 2015)
<i>Nigella sativa L</i>	Nanoemulsi	Menginduksi apoptosis pada MCF-7 cell	(Periasamy et al., 2016)
<i>Mentha spicata</i>	Nanoemulsi	Aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker oral	(Tubtimsri et al., 2018)
<i>Zingiber officinale</i>	Nanoemulsi	Aktivitas antibakteri terhadap <i>Streptococcus mutans</i>	(N. M. Mostafa, 2018)
<i>Lavandula x intermedia</i>	Nanoemulsi	Peningkatan aktivitas terhadap <i>E. coli</i> (G-) and <i>B. cereus</i> (G+)	(Garzoli et al., 2020)

<i>Satureja montana</i> L.	Nanoemulsi	Peningkatan aktivitas antimikroba terhadap <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , dan <i>S. marcescens</i>	(Maccelli et al., 2020)
<i>Mentha × piperita</i>	Nanoemulsi	Inhibitor kuat terhadap <i>E. coli</i>	(Liu et al., 2021)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Nanoemulsi	Memiliki aktivitas larvasida	(Duarte et al., 2015)
<i>Ocotea indecora</i> (Shott) Mez	Nanoemulsi	Memiliki aktivitas larvasida	(Machado et al., 2023)
<i>Ocimum basilicum</i> L.	Nanoemulsi	Peningkatan efek larvasida	(Sundararajan et al., 2018)
<i>Lavandula spica</i>	Nanoemulsi	Peningkatan aktivitas antifungal, antioksidan dan antimikroba	(Badr et al., 2021)
<i>Eucalyptus globulus</i>	Nanoemulsi	Penurunan toksisitas	(De Godoi et al., 2017)
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Nanoemulsi	Penurunan toksisitas	(Wei et al., 2021)
<i>Cuminum cyminum</i> L	Nanoemulsi dan nanogel	Peningkatan efek antibakteri dan antivirus	(Ranjbar et al., 2023)
<i>Cymbopogon citratus</i>	Nanogel	Peningkatan aktivitas anti virus herpes	(Almeida et al., 2018)
<i>Rosmarinus Officinalis</i>	Nanoemulgel	Peningkatan aktivitas antioksidan	(Eid et al., 2022)
<i>Ridolfia segetum</i>	Nanoemulgel	Pengahantaran yang diperpanjang	(Miranda et al., 2019)

Nanoemulsi

Emulsi merupakan sistem dispersi yang mengandung tetesan kecil yang terdistribusi merata yang tidak bercampur dengan pembawa. Tipe emulsi dibedakan berdasarkan ukuran tetesannya nanoemulsi lebih kecil dari makroemulsi (1-100 μ m) dan lebih besar dari mikroemulsi (10-100nm), yaitu sekitar 20-200nm (Elmarzugi et al., 2015). Formulasi dalam nanoemulsi dapat meningkatkan aktivitas minyak atsiri terhadap bakteri, pada penelitian yang dilakukan (Garzoli et al., 2020), nanoemulsi minyak atsiri *Lavandula x intermedia* memiliki aktivitas terhadap *Eschericia coli* dan *Bacillus cereus* lebih baik dari pada minyak atsiri murninya. Hal serupa juga ditemukan pada hasil formulasi nanoemulsi minyak atisiri *Satureja montana* L. yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, dan *Serratia marcescens* lebih baik daripada bentuk minyak atisiri murni dibuktikan dengan penurunan nilai MICnya (Maccelli et al., 2020). Nanoemulsi minyak atisiri dari daun *Zingiber officinale* stabil dan memberikan aktivitas terhadap *Streptococcus mutans* dibandingkan dengan klindamisin dengan nilai MIC 62.5 μ L/mL.

Formulasi ini dapat bekerja sebagai antikaries dan memiliki mekanisme antibakteri dengan merusak lapisan biofilm pada permukaan *S. mutans* (N. M. Mostafa, 2018). Aktivitas antimikroba meningkat seiring dengan ukuran partikel dari nanoemulsi yang menurun dan menghasilkan formula yang lebih stabil (da Cruz Silva et al., 2022; He et al., 2022).

Larvasida merupakan aktivitas yang ditandai dengan kematian serangga yang belum dewasa atau masih berbentuk larva. Bentuk nanoemulsi minyak atsiri diketahui memiliki aktivitas larvasida yang lebih baik daripada bentuk minyak atsiri murni seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Sundararajan et al. (2018). Selain karena jenis minyak atsiri yang digunakan, penetrasi melalui kutikula sangat penting untuk aktivitas larvasida dimana dalam bentuk nanoemulsi ukuran partikel menjadi salah satu faktor (Duarte et al., 2015). Oleh karena itu, beberapa penelitian larvasida dengan nanoemulsi minyak atsiri menekankan formulasi yang dilakukan, dimana beberapa nanoemulsi minyak atsiri yang stabil memiliki aktivitas larvasida sehingga berpotensi digunakan sebagai insektisida (Machado et al., 2023).

Formulasi nanoemulsi minyak atsiri juga diketahui dapat menurunkan toksisitas. Pada penelitian yang dilakukan oleh de Godoi et al., (2017), minyak atsiri kayu putih dalam formula nanoemulsi tidak mengakibatkan toksisitas pada sel mononuclear darah perifer dan memperlihatkan efek perlindungan terhadap sel dibandingkan dalam bentuk minyak atsiri murninya. Pada penelitian lain yang menggunakan nanoemulsi *Tea Tree Oil*, menghasilkan toksisitas akut lebih rendah daripada bentuk murninya karena lebih stabil dan mengurangi proses oksidasi yang terjadi (Wei et al., 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Natarajan et al., (2015), nanoemulsi minyak *Curcuma longa* dan *Cymbopogon citratus* memiliki efek antiproliferatif lebih besar secara signifikan daripada minyak atsiri murninya. Formulasi dalam bentuk nanoemulsi pada penelitian yang dilakukan Mostafa et al., (2015) meningkatkan efek antioksidannya dibandingkan hanya dalam bentuk minyak atsirinya saja karena bentuk nano memberikan luas permukaan yang lebih besar sehingga meningkatkan kontak dengan DPPH dan meningkatkan efek antioksidannya.

Nanogel

Nanogel merupakan sediaan semisolid dengan bahan hidrogel dalam kisaran ukuran skala nano yang dibentuk oleh jaringan polimer yang dapat mengembang dengan ikatan silang dengan kapasitas tinggi untuk menahan air, tanpa benar-benar larut ke dalam media (Soni et al., 2016). Nanogel minyak atsiri *Cymbopogon citratus* menghambat virus dalam konsentrasi non-sitotoksik, masing-masing 42,16 kali lebih rendah dari minyak atsirinya saja, 8,76 dan 2,23 kali dari bentuk nanopartikel dan hidrogel yang mengandung minyak atsirinya. Sehingga sediaan nanogel *Cymbopogon citratus* memiliki potensi untuk melindungi minyak dari penguapan, mengontrol pelepasan, dan meningkatkan aktivitas anti-herpesnya (Almeida et al., 2018). Penelitian lain yang dilakukan Ranjbar et al., (2023), efikasi nanogel terhadap *Pseudomonas aeruginosa* jauh lebih kuat daripada nanoemulsi. Namun, nanoemulsi lebih baik dalam menghambat *S. aureus* lebih efektif daripada nanogel hal ini dikarenakan jenis pembawa atau zat tambahan pada gel dan emulsi yang berbeda dapat mempengaruhi muatan pada dinding sel bakteri

yang pada akhirnya mempengaruhi interaksi antara bakteri dan sediaan. Selain itu, hidrofilisitas dinding sel bakteri gram negatif dan positif mempengaruhi masuknya zat ke dalam bakteri (Ranjbar et al., 2023).

Nanoemulgel

Nanoemulgel adalah sistem penghantaran obat yang banyak dikembangkan karena karakter gandanya yaitu adanya sifat emulsi dalam skala nano dan basis gel, keduanya digabungkan sebagai formulasi tunggal. Komponen nanoemulsi dari nanoemulgel memberikan perlindungan terhadap zat aktif dengan mencegah degradasi enzimatik dan reaksi tertentu seperti hidrolisis. Basis gel memberikan stabilitas termodinamika pada emulsi dengan meningkatkan viskositas fase air dengan menurunkan tegangan antarmuka dan permukaan. Nanoemulgel memiliki karakteristik reologi yang cocok terutama untuk penghantaran topikal (Aithal et al., 2020). Nanoemulgel minyak atsiri *Rosmarinus officinalis* memiliki aktivitas penghambatan terhadap berbagai jenis bakteri, seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA), dengan konsentrasi hambat minimum (MIC) masing-masing sebesar 2,3; 3,75; dan 6,5 µg/mL (Eid et al., 2022). Pada penelitian lain formulasi hidrogel nanoemulsi (pengembangan nanoemulgel) menunjukkan tingkat permeasi yang lebih tinggi, jika dibandingkan dengan nanosuspensi dan hidrogel (Miranda et al., 2019).

KESIMPULAN

Sediaan minyak atsiri dalam bentuk nano banyak dikembangkan seperti nanogel, nanoemulgel dan terutama dalam bentuk nanoemulsi. Formulasi dalam bentuk nano umumnya meningkatkan efek farmakologi dari minyak atsiri diantaranya karena lebih stabil, pengaruh liofilisitas dan ukuran partikel atau globul yang lebih kecil sehingga meningkatkan kontak.

REFERENSI

- Aithal, G. C., Narayan, R., & Nayak, U. Y. (2020). Nanoemulgel: A Promising Phase in Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 26(2), 279–291. <https://doi.org/10.2174/13816128266661912>

26100241

- Almeida, K. B., Araujo, J. L., Cavalcanti, J. F., Romanos, M. T. V., Mourão, S. C., Amaral, A. C. F., & Falcão, D. Q. (2018). In vitro release and anti-herpetic activity of *Cymbopogon citratus* volatile oil-loaded nanogel. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28(4), 495–502.
<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.05.007>
- Badr, M. M., Badawy, M. E. I., & Taktak, N. E. M. (2021). Characterization, antimicrobial activity, and antioxidant activity of the nanoemulsions of *Lavandula spica* essential oil and its main monoterpenes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 65, 102732.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102732>
- Cimino, C., Maurel, O. M., Musumeci, T., Bonaccorso, A., Drago, F., Souto, E. M. B., Pignatello, R., & Carbone, C. (2021). Essential oils: Pharmaceutical applications and encapsulation strategies into lipid-based delivery systems. *Pharmaceutics*, 13(3), 1–35.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030327>
- da Cruz Silva, G., de Oliveira Filho, J. G., Ribeiro, M. de M. M., de Souza, C. W. O., & Ferreira, M. D. (2022). Antibacterial activity of nanoemulsions based on essential oils compounds against species of *Xanthomonas* that cause citrus canker. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(2), 1835–1846.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC122.18351846>
- De Godoi, S. N., Quatrin, P. M. I., Sagrillo, M. R., Nascimento, K., Wagner, R., Klein, B., Santos, R. C. V., & Ourique, A. F. (2017). Evaluation of Stability and in Vitro Security of Nanoemulsions Containing *Eucalyptus globulus* Oil. *BioMed Research International*, 2017, 2723418.
<https://doi.org/10.1155/2017/2723418>
- Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 3(4).
<https://doi.org/10.3390/medicines3040025>
- Duarte, J. L., Amado, J. R. R., Oliveira, A. E. M. F. M., Cruz, R. A. S., Ferreira, A. M., Souto, R. N. P., Falcão, D. Q., Carvalho, J. C. T., & Fernandes, C. P. (2015). Evaluation of larvicidal activity of a nanoemulsion of *Rosmarinus officinalis* essential oil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25(2), 189–192.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.02.010>
- Eid, A. M., Jaradat, N., Issa, L., Abu-Hasan, A., Salah, N., Dalal, M., Mousa, A., & Zarour, A. (2022). Evaluation of anticancer, antimicrobial, and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) essential oil and its Nanoemulgel. *European Journal of Integrative Medicine*, 55, 102175.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eujim.2022.102175>
- Elmarzugi, N. A., Elmahgoubi, A., Issa, Y. S., Mohamed, A. T., & Keleb, E. I. (2015). *Nanoemulsion and nanoemulgel as a topical formulation*.
- Garzoli, S., Petralito, S., Ovidi, E., Turchetti, G., Laghezza Masci, V., Tiezzi, A., Trilli, J., Cesa, S., Casadei, M. A., Giacomello, P., & Paolicelli, P. (2020). *Lavandula x intermedia* essential oil and hydrolate: Evaluation of chemical composition and antibacterial activity before and after formulation in nanoemulsion. *Industrial Crops and Products*, 145, 112068.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112068>
- He, Q., Zhang, L., Yang, Z., Ding, T., Ye, X., Liu, D., & Guo, M. (2022). Antibacterial mechanisms of thyme essential oil nanoemulsions against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus*: Alterations in membrane compositions and characteristics. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 75, 102902.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ifset.2021.102902>
- Kar, S., Gupta, P., & Gupta, J. (2018). Essential oils: Biological activity beyond aromatherapy. *Natural Product Sciences*, 24(3), 139–147.
<https://doi.org/10.20307/nps.2018.24.3.139>
- Khan, S., Sahar, A., Tariq, T., Sameen, A., & Tariq, F. (2023). *Chapter 1 - Essential oils in plants: Plant physiology, the chemical composition of the oil, and natural variation of the oils (chemotaxonomy and environmental effects,*

- etc.) (G. A. Nayik & M. J. B. T.-E. O. Ansari (eds.); pp. 1–36). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91740-7.00016-5>
- Liu, Q., Gao, Y., Fu, X., Chen, W., Yang, J., Chen, Z., Wang, Z., Zhuansun, X., Feng, J., & Chen, Y. (2021). Preparation of peppermint oil nanoemulsions: Investigation of stability, antibacterial mechanism and apoptosis effects. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 201, 111626. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111626>
- Maccelli, A., Vitanza, L., Imbriano, A., Frascchetti, C., Filippi, A., Goldoni, P., Maurizi, L., Ammendolia, M. G., Crestoni, M. E., Fornarini, S., Menghini, L., Carafa, M., Marianecchi, C., Longhi, C., & Rinaldi, F. (2020). Satureja montana L. Essential Oils: Chemical Profiles/Phytochemical Screening, Antimicrobial Activity and O/W NanoEmulsion Formulations. In *Pharmaceutics* (Vol. 12, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics1201007>
- Machado, F. P., Folly, D., Salas Enriquez, J. J., Mello, C. B., Esteves, R., Araújo, R. S., Toledo, P. F. S., Mantilla-Afanador, J. G., Santos, M. G., Oliveira, E. E., Ricci-Junior, E., & Rocha, L. (2023). Nanoemulsion of Ocotea indecora (Shott) Mez essential oil: Larvicidal effects against Aedes aegypti. *Industrial Crops and Products*, 192, 116031. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.116031>
- Mazayen, Z. M., Ghoneim, A. M., Elbatany, R. S., Basalious, E. B., & Bendas, E. R. (2022). Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>
- Miranda, M., Cruz, M. T., Vitorino, C., & Cabral, C. (2019). Nanostructuring lipid carriers using *Ridolfia segetum* (L.) Moris essential oil. *Materials Science and Engineering: C*, 103, 109804. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109804>
- Mostafa, D. M., Kassem, A. A., Asfour, M. H., Al Okbi, S. Y., Mohamed, D. A., & Hamed, T. E.-S. (2015). Transdermal cumin essential oil nanoemulsions with potent antioxidant and hepatoprotective activities: In-vitro and in-vivo evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, 212, 6–15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.08.047>
- Mostafa, N. M. (2018). Antibacterial activity of ginger (*Zingiber officinale*) leaves essential oil nanoemulsion against the cariogenic *Streptococcus mutans*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(9), 34–41. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8906>
- Natrajan, D., Srinivasan, S., Sundar, K., & Ravindran, A. (2015). Formulation of essential oil-loaded chitosan–alginate nanocapsules. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(3), 560–568. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.01.001>
- Periasamy, V. S., Athinarayanan, J., & Alshatwi, A. A. (2016). Anticancer activity of an ultrasonic nanoemulsion formulation of *Nigella sativa* L. essential oil on human breast cancer cells. *Ultrasonics Sonochemistry*, 31, 449–455. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.01.035>
- Ranjbar, R., Zarenezhad, E., Abdollahi, A., Nasrizadeh, M., Firooziyani, S., Namdar, N., & Osanloo, M. (2023). Nanoemulsion and Nanogel Containing *Cuminum cyminum* L Essential Oil: Antioxidant, Anticancer, Antibacterial, and Antilarval Properties. *Journal of Tropical Medicine*, 2023, 5075581. <https://doi.org/10.1155/2023/5075581>
- Soni, K. S., Desale, S. S., & Bronich, T. K. (2016). Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 240, 109–126. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.11.009>
- Sundararajan, B., Moola, A. K., Vivek, K., & Kumari, B. D. R. (2018). Formulation of nanoemulsion from leaves essential oil of *Ocimum basilicum* L. and its antibacterial, antioxidant and larvicidal activities (*Culex quinquefasciatus*). *Microbial Pathogenesis*, 125, 475–485. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.017>
- Tubtimsri, S., Limmatvapirat, C., Limsirichaikul, S., Akkaramongkolporn, P., Inoue, Y., & Limmatvapirat, S. (2018). Fabrication and

characterization of spearmint oil loaded nanoemulsions as cytotoxic agents against oral cancer cell. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(5), 425–437. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.02.003>

Wei, S., Zhao, X., Yu, J., Yin, S., Liu, M., Bo, R., & Li, J. (2021). Characterization of tea tree oil nanoemulsion and its acute and subchronic toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 124, 104999. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104999>

Zhang, R. X., Li, J., Zhang, T., Amini, M. A., He, C., Lu, B., Ahmed, T., Lip, H., Rauth, A. M., & Wu, X. Y. (2018). Importance of integrating nanotechnology with pharmacology and physiology for innovative drug delivery and therapy - An illustration with firsthand examples. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(5), 825–844. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.33>