

SYSTEMATIC REVIEW: OPTIMIZATION OF RETINOL STABILITY IN COSMETICS FORMULATIONS

**Tasya Permata Shella, Devi Ratnasari*, Theresia Natalie Cahyani,
Muhammad Adit Adzкия, Diva Valentin, Ailla Az-Zahraa**

Program Studi Farmasi, Universitas Singaperbangsa Karawang, Jl. HS.Ronggo
Waluyo, Puseurjaya, Telukjambe Timur, Karawang, Jawa Barat 41361,
Indonesia.

*Corresponding author: Devi Ratnasari (devi.ratnasari@fkes.unsika.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 06 November 2024

| Revised: 23 December 2024

| Accepted: 10 January 2025

Abstract

Retinol is the active form and first-generation derivative of vitamin A, known for its many benefits in skincare, such as improving skin texture, stimulating collagen production, and addressing issues related to aging and acne, which is why retinol is commonly used in cosmetic formulations. However, the stability of retinol in cosmetic products presents several challenges due to its susceptibility to degradation from exposure to external factors that can trigger toxic effects. Therefore, this review aims to identify the factors that can enhance the stability of retinol in cosmetic formulations. Through a literature review of 15 international journals over the past 10 years, it was found that the addition of various excipients and other active ingredients in formulations, the use of different preparation methods such as emulsions, microencapsulation, and nanoparticle encapsulation with various matrices, as well as the selection of appropriate packaging, can significantly improve the stability of retinol.

Keywords: cosmetics, formulation, retinol, stability

KAJIAN SISTEMATIK: OPTIMALISASI STABILITAS RETINOL PADA SEDIAAN KOSMETIKA

Abstrak

Retinol adalah bentuk aktif dan turunan generasi pertama dari vitamin A yang memiliki banyak manfaat untuk perawatan kulit, seperti memperbaiki tekstur kulit, merangsang pembentukan kolagen, dan mengatasi masalah penuaan serta jerawat yang membuat retinol banyak dibuat dalam sediaan kosmetika. Namun, stabilitas retinol dalam sediaan kosmetik memiliki banyak tantangan karena rentan mengalami degradasi akibat paparan faktor eksternal yang dapat memicu efek toksisitas retinol. Sehingga, *review* ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan stabilitas retinol dalam sediaan kosmetik. Melalui kajian literatur dari 15 jurnal internasional dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, ditemukan bahwa penambahan berbagai eksipien dan zat aktif lain dalam formulasi, penggunaan berbagai metode pembuatan seperti emulsi, enkapsulasi mikropartikel dan nanopartikel dengan beragam matriks, serta pemilihan kemasan yang sesuai dapat secara signifikan meningkatkan stabilitas retinol.

Kata kunci: formulasi, kosmetik, retinol, stabilitas

Pendahuluan

Retinol adalah bentuk aktif dan turunan generasi pertama dari vitamin A yang termasuk dalam kelas senyawa retinoid, retinol mencakup bentuk alami maupun sintetis dari vitamin A.¹ Retinol memiliki peran dalam memperbaiki masalah-masalah pada kulit seperti merangsang pembentukan kolagen, memperbaiki tekstur kulit, memperbaiki tanda penuaan seperti flek hitam, mengurangi pigmen epidermis untuk berbagai bentuk kelainan pigmentasi, mengurangi sumbatan pori-pori, merawat kulit berjerawat, memudahkan bekas jerawat, dan mengatasi kulit kusam.² Banyaknya manfaat retinol untuk menyelesaikan berbagai permasalahan kulit menyebabkan dalam beberapa tahun terakhir bertambahnya produk-produk retinol di pasaran terutama dalam bentuk kosmetika. Menurut *Food and Drug Administration* USA, kosmetika adalah bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia dengan tujuan membersihkan, mempercantik, mempromosikan daya tarik, atau mengubah penampilan tanpa mempengaruhi struktur atau fungsi tubuh.³ Retinol dalam sediaan kosmetika dikemas dalam bentuk *skincare* sediaan topikal seperti serum, toner, krim atau *gel*.⁴

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan pada rentang batas yang telah ditetapkan serta selama periode penyimpanan dan penggunaan, dengan memiliki sifat dan karakteristik yang tetap sama ketika produk dibuat. Terdapat beberapa jenis stabilitas yang umum dikenal, diantaranya adalah stabilitas kimia, stabilitas fisika, stabilitas mikrobiologi, stabilitas toksikologi.⁵ Uji stabilitas dilakukan dengan tujuan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas, serta kemurnian produk yang telah beredar di pasaran, sehingga aman bila digunakan oleh konsumen. Berdasarkan hasil uji stabilitas dapat diketahui pengaruh faktor lingkungan seperti suhu dan kelembaban terhadap parameter-parameter stabilitas suatu produk seperti kadar zat aktif, pH, berat jenis, bau, warna, dan lainnya. Untuk sediaan obat dan kosmetik, stabilitas lebih ditujukan pada kemampuan produk tersebut untuk mempertahankan sifat dan karakteristik serta khasiatnya hingga batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (*shelf-life*), yaitu seperti tidak mengalami pengurangan kadar, tidak terjadi perubahan warna, bau ataupun bentuk.⁶

Pada stabilitas nya, retinol memiliki beberapa tantangan tersendiri karena retinol yang cenderung tidak stabil di bawah cahaya dan paparan udara sehingga akan menyebabkan retinol mudah terdegradasi dan mengalami penurunan aktivitas antioksidan dan mengalami perubahan kondisi fisik seperti terjadinya perubahan warna, bau, dan bentuk serta cemaran mikroba pada sediaan yang menjadi tanda bahwa stabilitas retinol menurun.⁷ Pada sediaan retinol, terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kestabilannya seperti formulasi, nilai pH, penyimpanan, wadah kemasan, cahaya, panas, dan antioksidan.⁸ Sifat dan stabilitas fisik sediaan retinol topikal akan mempengaruhi stabilitas kimia retinol itu sendiri yaitu dapat menentukan pelepasan zat aktif ketika diaplikasikan ke permukaan kulit, sehingga retinol dapat memberikan efek terapeutik secara maksimal dan juga terhindar dari efek samping yang toksik seperti terjadinya iritasi lokal, yaitu eritema, rasa terbakar, perih, mengelupas, dan kulit kering atau xerotik.⁴ Sehingga dibuatnya *review* dengan tujuan untuk mengidentifikasi dan memberikan informasi terkait faktor-faktor yang dapat diaplikasikan saat produksi sediaan kosmetik retinol dalam upaya mengoptimalkan stabilitas retinol dalam sediaan kosmetika.

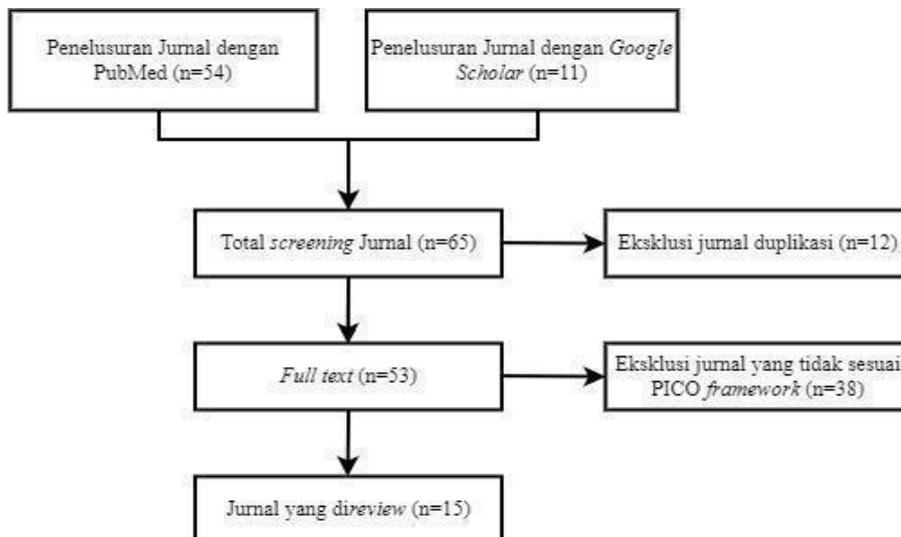
Metode

Metode yang digunakan dalam penyusunan review ini yaitu dengan mencari literatur berupa jurnal nasional dan jurnal internasional dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Dalam pencarian sumber literatur dilakukan dengan merumuskan *keywords* “*Retinol stability*”, “*Retinol cosmetics*” dan “*retinol stability in cosmetics*” pada situs pencarian literatur dengan 2 media *online database* yaitu *Google Scholar* dan *PubMed*. Dalam menentukan kriteria sumber yang akan digunakan dilakukan penilaian kualitas yang berdasar pada kriteria inklusi dan eksklusi.⁹ Metode yang digunakan untuk menentukan kriteria inklusi dan eksklusi pada *review* ini menggunakan *PICO framework* sebagai berikut:

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Studi yang membahas stabilitas retinol dalam sediaan kosmetika	Penelitian yang tidak fokus pada retinol
<i>Intervention</i>	Penelitian yang menggunakan suatu metode untuk optimasi stabilitas retinol	Studi yang tidak mengukur stabilitas retinol dalam sediaan
<i>Comparison</i>	Penelitian yang memiliki variabel pembandingan	Penelitian yang tidak mencantumkan data kuantitatif hasil metode sebagai perbandingan
<i>Outcomes</i>	Adanya peningkatan pada hasil penelitian dalam stabilitas sediaan	Penelitian yang tidak mencantumkan data hasil akhir stabilitas sediaan

Pada *article review* ini menggunakan 15 jurnal yang akan direview dari hasil penelusuran pustaka yang didapat dari dua *database* yaitu *PubMed* dan *Google Scholar* yang sesuai dengan kriteria inklusi pada *PICO framework*.



Gambar 1. Pencarian jurnal

Hasil

Hasil studi literatur dari beberapa jurnal penelitian yang digunakan menyatakan bahwa terdapat beberapa faktor yang dapat diperhatikan serta digunakan untuk meningkatkan stabilitas retinol dalam sediaan kosmetika. Berbagai faktor yang dapat diaplikasikan untuk meningkatkan stabilitas kosmetik retinol telah dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Identifikasi Faktor-Faktor Pengaruh Stabilitas Kosmetik Retinol

Metode	Hasil Penelitian	Pustaka
Pemilihan kemasan botol kaca berwarna gelap sebagai kemasan sediaan serum retinol	Berdasarkan konsentrasi serum retinol setelah penyimpanan terpapar cahaya ruangan selama 30 hari, pada serum yang dikemas dalam botol gelap mengalami penurunan menjadi 40,12% dari konsentrasi awal sedangkan serum dengan botol transparan mengalami penurunan lebih besar yaitu 79,14% dari konsentrasi awal	(8)
Campuran polisakarida dalam formulasi retinol	Formulasi campuran 0,5% retinol dan 3,0% polisakarida sebagai agen pengikat, mampu melindungi molekul retinol hingga berhasil mempertahankan tingkat hidrasi kulit setelah periode regresi 3 hari.	(10)
Penggunaan <i>triple</i> matriks kapsul untuk mengenkapsulasi retinol	Pada pengujian stabilitas menggunakan HPLC pada retinol murni yang dienkapsulasi tiga layer dengan retinol yang tidak terenkapsulasi kadar 5000 IU/g setelah di inkubator selama 30 hari menunjukkan bahwa kadar retinol <i>triple</i> matriks kapsul jauh lebih stabil yaitu 4.978 IU/g (99,56%) daripada retinol yang tidak terenkapsulasi yaitu 2.170 IU/g (55,6%).	(11)

Tabel 2. (Lanjutan)

Metode	Hasil Penelitian	Pustaka
Kombinasi Ethylenediamine-N,N'-disuccinic acid + Pentaerythritol 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate atau [S,S]-EDDS+PBHC sebagai antioksidan dengan kemasan <i>tube aluminium foil</i> pada kosmetika retinol	Antioksidan kombinasi [S,S]-EDDS + PBHC dan kemasan <i>tube aluminium foil</i> berhasil melindungi retinol dari degradasi, dengan hasil penyimpanan retinol selama 2 bulan pada suhu 45°C dalam kemasan jar kaca yaitu retinol terdegradasi 0% dan retinol yang tidak diberi antioksidan terdegradasi 31%. Pada retinol penyimpanan 24 bulan dalam kemasan <i>tube aluminium foil</i> dengan suhu ruang yaitu retinol yang diberi antioksidan kombinasi [S,S]-EDDS + PBHC hanya terdegradasi 0,6% sedangkan retinol yang tidak diberi antioksidan terdegradasi 46%.	(12)
Enkapsulasi retinol dengan solid lipid nanopartikel dalam sediaan <i>hydrogel</i>	Retinol dengan konsentrasi 15% yang dienkapsulasi dengan SLN (solid lipid nanopartikel) terbukti dapat meningkatkan stabilitas kimia dari retinol dengan berhasil mempertahankan 89% retinol dari konsentrasi awal setelah penyimpanan selama 60 hari.	(13)
Penambahan fosfatidilkolin sebagai stabilisator	Pada formulasi tanpa fosfatidilkolin mengalami kenaikan Z-Ave +40%, PDI +105%, dan ZP +6% dari kondisi awal, sedangkan untuk formulasi dengan fosfatidilkolin mengalami penurunan pada ketiga nilai parameter fisikokimia tersebut yaitu Z-Ave -16%, PDI -17%, dan ZP -3% setelah 14 hari penyimpanan.	(14)
Enkapsulasi retinol dalam mikropartikel silika yang berasal dari produk sampingan tebu	Pada uji biokompatibilitas, retinol bebas bersifat sitotoksik pada konsentrasi di atas 0,04 µg/mL, retinol yang dienkapsulasi dengan silika menunjukkan pengurangan toksisitas yaitu menjadi sitotoksik bila di atas 1,25 mg/mL yang berarti retinol menjadi lebih stabil dan tidak mengalami degradasi atau efek negatif yang signifikan pada sel.	(15)

Tabel 2. (Lanjutan)

Metode	Hasil Penelitian	Pustaka
Penggabungan β -CD (beta-siklodextrin) dan asam lemak amida untuk enkapsulasi retinol	Sifat <i>photosensitive</i> retinol dapat ditingkatkan stabilitasnya dengan dienkapsulasi menggunakan <i>Oleamido</i> - β -CD dan <i>Stearamido</i> - β -CD yang mampu mempertahankan berturut-turut 76% dan 82% konsentrasi retinol setelah terpapar UV 9 jam dari kandungan awalnya yaitu 1,3 μ mol, sedangkan retinol yang tidak terenkapsulasi sudah terdekomposisi sebesar 50% setelah paparan UV 1 jam.	(16)
Enkapsulasi retinol menggunakan <i>Retinol-loaded vacuum-assisted lipid nanocarriers</i> (VLN-ROs) dengan emulsifikasi	Pada proses produksi <i>scale-up</i> , nilai PDI (<i>Polydispersity Index</i>) dari retinol yang dienkapsulasi dengan VLN-ROs emulsifikasi adalah $0,265 \pm 0,004$ sedangkan retinol emulsifikasi normal adalah $0,295 \pm 0,011$.	(7)
Kombinasi retinol dan oligopeptida (pentapeptida-18)	Didapatkan nilai awal parameter fisikokimia sediaan Z-Ave = $156,5 \pm 0,8$ nm; PDI = $0,284 \pm 0,002$; dan ZP = $45,6 \pm 0,2$ mV, setelah penyimpanan selama 4 minggu pada suhu 25 °C diperoleh penurunan nilai Z-Ave = $134,7 \pm 0,3$ nm; PDI = $0,269 \pm 0,017$; ZP = $42,7 \pm 1,2$ mV	(17)
Mikroenkapsulasi retinol dengan polimer kationik	Mikroenkapsulasi retinol dengan Eudragit RS 100 berhasil melepaskan retinol secara perlahan dengan periode yang lebih lama serta mampu melindungi retinol dengan mempertahankan %EE retinol hingga 71% dalam penyimpanan 8 minggu	(18)
Enkapsulasi retinol dengan partikel silikon	Retinol yang terenkapsulasi dalam partikel silikon mampu bertahan untuk tidak terdegradasi setidaknya 9 kali lebih lama dibandingkan dengan retinol yang tidak terenkapsulasi setelah dilakukan penyimpanan selama 14 hari pada suhu 45°C	(19)

Tabel 2. (Lanjutan)

Metode			Hasil Penelitian	Pustaka
Retinol dalam kopolimer HEMA	graft		Retinol dalam polimer berbasis HEMA menunjukkan peningkatan stabilitas retinol yang signifikan dengan polimerisasi menggunakan inisiator RET-Br menghasilkan konversi 25% dalam 24 jam, sedangkan inisiator EiB-Br mencapai 45% dalam 4,5 jam dengan nilai konversi RET-Br rendah menjadikan sifat lebih non-toksik pada retinol kosmetika	(20)
formula emulsi minyak-dalam-air	retinol		Formulasi 0,3% retinol emulsi minyak-dalam-air memberikan stabilitas yang lebih baik untuk retinol, dengan akumulasi utama di kulit dan tidak masuk ke sirkulasi darah pada uji <i>in vivo</i> yaitu setelah 2 jam, konsentrasi retinol pada kulit stabil selama 24 jam mencapai 49,59 µg/mg dan 33,66 µg/mg.	(21)
Retinol dalam Gravi-A	nanopartikel		Retinol yang dibuat nanopartikel Gravi-A terbukti lebih stabil dengan mempertahankan persentase konsentrasinya pada penyimpanan suhu 20–35°C selama 12 minggu kandungan retinol aktif lebih dari 90% sedangkan setelah 12 minggu terdapat penurunan konsentrasi retinol aktif yaitu pada persentase 74%	(22)

Pembahasan

Dari identifikasi metode-metode yang digunakan dari beberapa literatur, diklasifikasikan bahwa terdapat beberapa faktor yang dapat dioptimalkan agar terciptanya sediaan kosmetik retinol yang stabil. Faktor-faktor yang dapat ditingkatkan yaitu formulasi, metode pembuatan, serta pengemasan dan penyimpanan.²³

Formulasi

Tahap formulasi dalam pembuatan sediaan kosmetika retinol sangat penting untuk menentukan stabilitasnya, sehingga perlu mempertimbangkan kecocokan bahan tambahan, bahan pembawa, dan interaksi dengan bahan aktif lain yang berdampak pada mutu dan kualitas produk. Dalam menciptakan formulasi yang baik, perlu penambahan eksipien dalam upaya mengoptimalkan stabilitas retinol seperti penambahan antioksidan, *stabilizing agent*, *chelating agent*, dan polimer. Pada penambahan kombinasi antioksidan dan *chelating agent* seperti [S,S]-EDDS + PBHC terbukti efektif menjaga stabilitas dan melindungi retinol dari degradasi, sehingga dapat mempertahankan konsentrasi retinol dalam sediaan juga kombinasi tersebut ramah lingkungan dan tidak bersifat *ecotoxic* dibandingkan dengan kombinasi antioksidan dan *chelating agent* lain seperti EDTA + BHT.¹² Penambahan *stabilizing agent* dalam formulasi seperti 0,25 wt.% fosfatidilkolin yang merupakan senyawa lipid polar mampu

memastikan stabilitas sistem dispersi sehingga dihasilkan penurunan nilai Z-Ave, PDI (*Polydispersity Index*), dan ZP (*Zeta Potential*), penurunan ini menunjukkan ukuran partikel lebih kecil dan distribusi lebih seragam, sehingga meningkatkan penyerapan dan efektivitas retinol.¹⁴

Penambahan bahan lain ke dalam formulasi kosmetik retinol seperti campuran polisakarida dan oligopeptida berperan dalam meningkatkan stabilitas retinol sehingga dapat menghasilkan efektivitas optimal. Pada formulasi 0,5% retinol yang ditambah dengan 3,0% campuran polisakarida terbukti dapat meningkatkan stabilitas dan efektivitas retinol, dengan meningkatkan hidrasi kulit bahkan setelah regresi tiga hari penggunaan. Peningkatan tersebut karena campuran polisakarida yang merupakan polimer pengikat air dengan berat molekul tinggi, memiliki kompatibilitas baik dengan kulit sehingga dapat tetap terikat pada kulit dan mampu bertahan dalam waktu lama.¹⁰ Selain itu, penambahan oligopeptida seperti pentapeptida-18 dalam formulasi sediaan kosmetik retinol berbasis nanopartikel lipid dengan parameter fisikokimia yang diukur, termasuk nilai Z-Ave relatif kecil dan nilai PDI yang rendah menunjukkan nanopartikel akan penetrasi ke dalam kulit dengan baik, serta ZP yang tinggi menunjukkan partikel memiliki muatan yang cukup untuk mencegah agregasi sehingga stabilitas formulasi tetap terjaga.¹⁷

Metode Pembuatan

Pembuatan kosmetik retinol dalam bentuk sediaan emulsi dengan formulasi 0,3% retinol emulsi minyak-dalam-air dapat memberikan tingkat permeasi yang baik dan penyerapan retinol stabil selama 24 jam lalu konsentrasinya menurun selama 72 jam.²¹ Selain itu, pembuatan retinol dalam bentuk emulsi juga dapat dilakukan dengan mengemulsifikasi *Retinol-loaded vacuum-assisted lipid nanocarriers* (VLN-ROLs). Emulsifikasi vakum dilakukan untuk mensintesis nanopartikel lipid yang mengandung retinol sehingga dapat mengurangi degradasi retinol, karena dalam kondisi vakum akan meminimalisir paparan udara serta dalam produksi *scale-up* prosesnya mudah dan sederhana.⁷ Dari kedua penelitian tersebut, pembuatan retinol dalam bentuk emulsi terbukti mampu meningkatkan stabilitas retinol yang rentan terhadap oksidasi dengan cara mengemas retinol dalam fase terdispersi yang membuat risiko degradasi akibat paparan udara dapat diminimalkan.^{7,21}

Metode enkapsulasi berbasis kapsul polimer dapat menjadi sistem penghantaran obat yang inovatif dengan polimer sebagai zat pembawa yang dirancang untuk meningkatkan stabilitas dan aksi zat aktif dengan polimer yang harus non-toksik, non-imunogenik, biokompatibel dengan biodegradabilitasnya serta inert secara kimia.²⁰ Pada metode enkapsulasi *triple matrix* yang menggunakan tiga jenis lapisan yang berbasis matriks kapsul polimer, masing-masing lapisan memiliki fungsi untuk meningkatkan stabilitas retinol. Partikel yang telah terenkapsulasi dalam bentuk butiran berwarna dan berukuran seragam antara 2~10mm yang setelah diuji mampu mempertahankan persentase konsentrasi retinol.¹¹ Metode serupa dilakukan dengan mikroenkapsulasi menggunakan polimer kationik yaitu Eudragit RS 100 yang berhasil mempertahankan EE% (*Encapsulation Efficiency Percentage*) serta memberikan perlindungan dengan pelepasan retinol yang lebih lambat dan bertahap sehingga memungkinkan retinol untuk tetap stabil dan aktif serta dapat mengurangi risiko sitotoksitas yang sering terjadi pada konsentrasi tinggi.¹⁸ Adapun biopolimer yang dapat digunakan dalam enkapsulasi retinol yaitu retinol dalam kopolimer 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) dengan konversi pada proses polimerisasi yang lebih lama menjadikan retinol akan memiliki profil keamanan yang lebih baik dengan memperbaiki sifat biologis dan non-toksik dari awal unit retinol sehingga lebih cocok untuk aplikasi kosmetik.²⁰ Metode enkapsulasi dengan partikel silikon juga menunjukkan keberhasilan dengan kemampuan untuk bertahan lebih lama tanpa terdegradasi, memberikan keunggulan signifikan dibandingkan retinol yang

tidak terenkapsulasi.¹⁹ Keempat metode yang menggunakan polimer sebagai bahan enkapsulasi retinol, menunjukkan bahwa polimer menjadi bahan yang baik sebagai inovasi sistem penghantaran retinol pada sediaan kosmetika karena polimer mampu mengontrol *topical delivery* dengan konsentrasi yang efisien pada waktu yang tepat, selain itu dapat menjaga stabilitas dengan kemampuannya untuk mengenkapsulasi retinol sehingga cocok diaplikasikan pada sediaan kosmetik.²⁰

Selain polimer, penggunaan siklodextrin seperti β -CD juga dapat berfungsi sebagai agen pengenkapsulasi yang efektif dalam melindungi retinol dari degradasi akibat paparan UV. Siklodextrin dapat membentuk kompleks dengan retinol, yang mengurangi kemungkinan interaksi negatif dengan cahaya dan oksigen, sehingga mempertahankan stabilitas akibat paparan sinar UV yang dapat menyebabkan retinol terdekomposisi dalam waktu singkat. Dengan menjaga stabilitas retinol, produk yang mengandung siklodextrin tidak hanya menjadi lebih tahan lama tetapi juga lebih aman dan efektif bagi pengguna, serta mengurangi risiko efek samping yang terkait dengan degradasi senyawa.¹⁶

Enkapsulasi yang berbasis nanopartikel dan mikropartikel juga menjadi metode yang banyak dipilih dalam metode pembuatan kosmetik retinol, karena kemampuannya dalam meningkatkan stabilitas dan efisiensi *bioavailability* pada retinol. Metode pembuatan retinol dalam enkapsulasi mikropartikel silika memiliki kelebihan dengan mengurangi toksisitas, di mana retinol yang dienkapsulasi menunjukkan batas toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan retinol bebas, sehingga lebih aman untuk digunakan.¹⁵ Solid Lipid Nanopartikel (SLN) secara signifikan mempengaruhi pelepasan zat aktif yang terkontrol dari substansi di kulit serta mencapai tingkat penetrasi yang tinggi dan menunjukkan bahwa proses pelepasan yang terkontrol ini meminimalkan efek samping retinol termasuk reaksi eritema.¹⁴ Nanopartikel Gravi-A yang berukuran 101,1 nm dapat secara stabil mengendapkan retinol dalam nanocarrier dan mengontrol laju pelepasannya sehingga memberikan stabilitas tinggi dan mampu mempertahankan konsentrasi aktif retinol.²² Secara keseluruhan, metode enkapsulasi berbasis nanopartikel dan mikropartikel memberikan solusi yang inovatif untuk mengatasi tantangan stabilitas dan efektivitas pada retinol dalam produk kosmetik, sehingga menjadikan metode ini pilihan yang cukup banyak diaplikasikan dalam pengembangan metode pembuatan kosmetik retinol.

Kemasan Penyimpanan

Pemilihan kemasan yang tepat untuk sediaan kosmetik retinol menjadi faktor yang penting karena sifat retinol yang sensitif terhadap cahaya, panas, dan udara dapat menurunkan stabilitasnya. Kemasan kosmetik retinol harus mampu melindungi retinol dari paparan cahaya dan udara yang berlebih untuk meningkatkan stabilitasnya. Pilihan kemasan jar atau botol kaca berwarna gelap terbukti lebih efektif dibandingkan botol transparan, karena botol yang tidak berwarna atau transparan memiliki risiko kemungkinan cahaya untuk masuk lebih tinggi.⁸ Pilihan kemasan lainnya untuk kosmetik retinol adalah *tube* dari *aluminium foil* yang lebih baik lagi dalam mencegah terjadinya paparan cahaya dan udara berlebih karena efektif dalam memblokir sinar UV dan cahaya lainnya yang dapat menyebabkan degradasi retinol.¹²

Kesimpulan

Melalui *systematic review* ini telah diidentifikasi beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kestabilan retinol yaitu pada formulasi, metode pembuatan, dan kemasan penyimpanan. Penambahan *stabilizing agent*, *chelating agent*, antioksidan, dan polimer dalam formulasi mempengaruhi kestabilan sediaan retinol. Metode pembuatan yang terbukti mampu menjaga kestabilan retinol di antaranya adalah dengan pembuatan secara emulsi dan enkapsulasi. Terakhir, kemasan yang terbukti mampu

menjaga stabilitas retinol adalah retinol yang dikemas dalam botol kaca coklat dan kemasan yang berbahan dasar aluminium.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan *systematic review* ini serta kepada *reviewer* yang telah berkontribusi dalam proses penyempurnaan dan penyelesaian artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2019;36(4):392–7.
2. Neneng Siti Silfi Ambarwati, Tania Salsabila Putri Harfi. Pembuatan buku saku panduan pemakaian retinol untuk mencegah penuaan bagi pemula. *J Tata Rias.* 2023;12(2):43–53.
3. Haryanti R. Krim pemutih wajah dan keamanannya. *Farmasetika.com (Online).* 2017;2(3):5.
4. Birru PW, Hilmi IL, Salman S. Riview artikel : retinol pada kosmetika. *J Pharm Sci.* 2023;6(1):256–60.
5. Widyansari V. Stabilitas fisika dan pH sediaan CC (Color Control) cream yang mengandung virgin Coconut Oil dan Aloe Vera Extract. *Calyptra J Ilm Mhs Univ Surabaya.* 2015;4(1):1–17.
6. Sugiharta S, Ningsih W. Evaluasi stabilitas sifat fisika kimia sediaan krim ketoconazole dengan metode stabilitas penyimpanan jangka panjang. *Maj Farmasetika.* 2021;6(1):162.
7. Jun SH, Kim H, Lee H, Song JE, Park SG, Kang NG. Synthesis of retinol-loaded lipid nanocarrier via vacuum emulsification to improve topical skin delivery. *Polymers (Basel).* 2021;13(5):826.
8. Maggadani BP, Rahmayati R, Rukmana TI, Mulyadi CA. Retinol stability in anti-aging face serum post-opening period. *Int J Appl Pharm.* 2024;16(4):108–13.
9. Marbawi MI, Salim TA. Mempertahankan keaslian arsip elektronik di era digital berdasarkan tinjauan literatur sistematis. *Berk Ilmu Perpust dan Inf.* 2019;15(2):149.
10. Gruber J V., Stojkoska V, Riemer J. Retinol has a skin dehydrating effect that can be improved by a mixture of water-soluble polysaccharides. *Cosmetics.* 2020;7(4):80.
11. Kim I-Y, Seong B-R, Lee S-R. Stabilizing technology of pure vitamin A using triple matrix capsulation. *J Korean Appl Sci Technol.* 2015;32(4):694–701.
12. Wang PHM, Agach M, Libii M, Chonez S, Gregoire S, Lee B, et al. An eco-friendly system for stabilization of retinol: A step towards attending performance with improved environmental respect. *Int J Cosmet Sci.* 2023;45(5):581–91.
13. Ding Y, Pyo SM, Müller RH. SmartLipids® as third solid lipid nanoparticle generation - Stabilization of retinol for dermal application. *Pharmazie.* 2017;72(12):728–35.
14. Pawłowska M, Marzec M, Jankowiak W, Nowak I. Solid lipid nanoparticles incorporated with retinol and Pentapeptide-18—optimization, characterization, and cosmetic application. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):2–20.
15. Costa JR, Costa AH, Azevedo-Silva J, Tavares-Valente D, Sousa SC, Neto T, et al. Silica microparticles from sugarcane by-products as an encapsulation system for retinoids aimed at topical sustained release. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3215.
16. Kim H, Hu Y, Jeong D, Jun BH, Cho E, Jung S. Synthesis, characterization, and retinol stabilization of fatty amide- β -cyclodextrin conjugates. *Molecules.* 2016;21(7):963.
17. Pawłowska M, Marzec M, Jankowiak W, Nowak I. Retinol and oligopeptide-loaded

- lipid nanocarriers as effective raw material in anti-acne and anti-aging therapies. *life*. 2024;14(10):1–19.
18. Goudon F, Clément Y, Ripoll L. Controlled release of retinol in cationic co-polymeric nanoparticles for topical application. *Cosmetics*. 2020;7(2):29.
 19. Shields CW, White JP, Osta EG, Patel J, Rajkumar S, Kirby N, et al. Encapsulation and controlled release of retinol from silicone particles for topical delivery. *J Control Release*. 2018;278:37–48.
 20. Odrobińska J, Niesyto K, Erfurt K, Siewniak A, Mielańczyk A, Neugebauer D. Retinol-containing graft copolymers for delivery of skin-curing agents. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):378.
 21. Wang Y, Zhang Q, Wei Y, Et.al. Retinol semisolid preparations in cosmetics: transcutaneous permeation mechanism and behaviour. *Sci Rep*. 2024;14(1):1–11.
 22. Bai D, Hu F, Xu H, Huang J, Wu C, Zhang J, et al. High stability and low irritation of retinol propionate and hydroxypinacolone retinoate supramolecular nanoparticles with effective anti-wrinkle efficacy. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):731.
 23. Qomara WF, Musfiroh I, - RW. Review : Evaluasi stabilitas dan Inkompatibilitas sediaan oral liquid. *Maj Farmasetika*. 2023;8(3):209–23.