

## Formulation and Characterization of Simvastatin Microemulsion in Combination with Niacin

Asma ASLAM<sup>1</sup>, Syed Nisar Hussain SHAH<sup>1\*</sup>, Aamna SHAH<sup>2</sup>,  
Abida Kalsoom KHAN<sup>3</sup> & Ghulam MURTAZA<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Bahaudin Zakariya University,  
Multan, Pakistan.

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Abbottabad Campus,  
Abbottabad 22060, Pakistan.

<sup>3</sup> Department of Chemistry, COMSATS University Islamabad, Abbottabad Campus,  
Abbottabad 54000, Pakistan.

<sup>4</sup> Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Lahore Campus,  
Lahore 54000, Pakistan.

**SUMMARY.** Current investigation involved the formulation and characterization of topical microemulsion containing two pharmaceutical moieties *i.e.* simvastatin and niacin. Bioavailability enhancement of simvastatin (poorly water-soluble drug) and niacin (water-soluble drug) via topical route and physicochemical characterization of the formulated microemulsions was the major objective of present investigation. Formulation of microemulsions was carried out using phase-titration technique. Preliminary solubility studies of both the drugs were conducted using numerous oil and surfactants with enhanced solubility of simvastatin (lipophilic) being observed in oily phase while niacin, indicated improved solubility in Smix. Briefly, oleic acid formed the oil phase while Tween-20 (Surfactant) and 1-butanol (co-surfactant) blended (Smix) together in different W/W ratios with the final volume being adjusted by water comprised the Smix. The microemulsion formulations were confined to a specific limit using ternary phase diagram using various oil and Smix combinations. Each oil and smix combination was continuously titrated with aqueous phase following its evaluation by visual examination for phase clarity. Moreover, the formulated microemulsions were also inspected for flow rate, transmittance and *in vitro* drug permeability studies through viscosity refractive index and percentage permeation analysis using RSM technique to attain the highly optimized microemulsion. Optimized formulation exhibiting globule size < 100 nm was perceived. Both the increased oil and Smix concentration greatly affected the formulation stability as indicated by reduced transparency or clarity with increased oil concentration and proper phase separation being noticed with increased Smix concentration (ME8 and ME9). Hence, the ternary phase diagram was used to define the appropriate oil and Smix concentration for the synthesis of optimized formulations. The prepared formulation indicated appreciable outcomes and thus supports its large scale production and characterization. The optimized formulation also looked promising regarding its utilization in future for sustained or controlled drug contents release via transdermal route.

**RESUMEN.** La investigación actual involucró la formulación y caracterización de una microemulsión tópica que contiene dos componentes farmacéuticos, simvastatina y niacina. La mejora de la biodisponibilidad de simvastatina (fármaco poco soluble en agua) y niacina (fármaco soluble en agua) por vía tópica y la caracterización fisicoquímica de las microemulsiones formuladas fue el principal objetivo de la presente investigación. La formulación de microemulsiones se llevó a cabo utilizando la técnica de titulación de fase. Los estudios preliminares de solubilidad de ambos fármacos se llevaron a cabo utilizando numerosos aceites y tensioactivos, observándose una mayor solubilidad de simvastatina (lipófila) en la fase aceitosa, mientras que la niacina indicó una mejor solubilidad en Smix. Brevemente, el ácido oleico formó la fase oleosa mientras que Tween-20 (tensioactivo) y 1-butanol (cotensioactivo) se mezclaron (Smix) en diferentes proporciones P/P con el volumen final ajustado por agua comprendiendo el Smix. Las formulaciones de microemulsión se limitaron a un límite específico usando un diagrama de fase ternario usando varias combinaciones de aceite y Smix. Cada combinación de aceite y smix se valoró continuamente con fase acuosa después de su evaluación mediante examen visual para determinar la claridad de la fase. Además, las microemulsiones formuladas también fueron inspeccionadas para estudios de tasa de flujo, transmitancia y permeabilidad del fármaco *in vitro* a través del índice de refracción de viscosidad y análisis de permeabilidad porcentual utilizando la técnica RSM para lograr la microemulsión altamente optimizada. Se percibió una formulación optimizada que presentaba un tamaño de glóbulo < 100 nm. Tanto el aumento de la

**KEYWORDS:** drug release, formulation, microemulsion, niacin, phase diagram, simvastatin.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* nisarhussain@bzu.edu.pk (S.N.H. Shah); gmdogar356@gmail.com (G. Murtaza).

concentración de aceite como de Smix afectaron en gran medida la estabilidad de la formulación, como lo indica la reducción de la transparencia o la claridad con el aumento de la concentración de aceite y la separación de fases adecuada, que se notó con el aumento de la concentración de Smix (ME8 y ME9). Por lo tanto, se utilizó el diagrama de fase ternario para definir la concentración apropiada de aceite y Smix para la síntesis de formulaciones optimizadas. La formulación preparada mostró resultados apreciables y, por lo tanto, respalda su producción y caracterización a gran escala. La formulación optimizada también parece prometedora con respecto a su utilización en el futuro para la liberación sostenida o controlada del contenido del fármaco por vía transdérmica.

---