



Role of Linalool in Enantioselective Permeation of Naproxen across Excised Rat Skin

Wenying YU, Liang ZHANG, Yi RONG, Xia GUO, Jincui YE *

Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences,
Tianmushan Road No. 182, Xihu District, Hangzhou 310013, China

SUMMARY. The purpose of this study is to investigate the enantioselectivity of naproxen (NP) transdermal permeation and the potential influence of linalool and lipoids on the enantioselectivity. The *in vitro* skin permeation experiment was conducted using the dual-chambered Valia-Chien permeation apparatus, and the drug concentrations of samples were analyzed by enantioselective HPLC. The possible enantioselective permeation of NP across intact rat skin and lipoids extracted rat skin and the influence of linalool were evaluated. Results showed that when *d*-, *l*-, or *dl*-linalool was added to the donor solution (ethanol:water, 2:8), the permeation of NP across intact skin was significantly improved with enantioselectivity for NP enantiomers and the racemic. In contrast, linalool had no permeation-promoting effect on lipoid-free skin, and the enantioselectivity for lipoids-free skin was completely different from that of intact skin. Moreover, compared to the control group, the asymmetric CH₂ stretching vibrations blue shift was observed after treatment with linalool. These results further confirm that the mechanism of linalool in promoting permeation is to extract and disrupt lipoids in the stratum corneum. The chiral compound, ceramide, accounts for over 50% of total skin lipoids, which speculates a relationship between the differences in the permeation-promoting effect of linalool and the enantioselective interaction among linalool, ceramide and/or the chiral drug, NP.

RESUMEN. El propósito de este estudio es investigar la enantioselectividad de la permeación transdérmica del naproxeno (NP) y la influencia potencial del linalol y de lipoides sobre la enantioselectividad. El experimento de permeación sobre la piel *in vitro* fue realizado utilizando el aparato de permeación denominado cámara dual de Valia-Chien y las concentraciones de droga en las muestras fueron analizadas por HPLC enantioselectiva. Fueron evaluados la posible permeación enantioselectiva del NP a través de la piel intacta de rata y de los lipoides extraídos de la piel de rata, así como la influencia del linalol. Los resultados mostraron que cuando *d*-, *l*- o *dl*-linalol fue agregado a la solución (etanol:agua, 2:8), la permeación de NP a través de la piel intacta mejoró significativamente con la enantioselectividad para los enantiómeros y de los racémicos para el NP. En contraste, el linalol no tienen efecto promotor de la permeación sobre la piel libre de lipoides y la enantioselectividad para la piel libre de lipoides fue completamente diferente de la de la piel intacta. Más aún, comparado con el grupo control, después del tratamiento con linalool se observó el cambio de las vibraciones asimétricas de CH₂. Estos resultados confirmaron posteriormente que el mecanismo del linalol en la promoción de la permeación es el de extraer y y desorganizar los lipoides del stratum corneum. El compuesto quiral, la ceramida, representa alrededor del 50% del total de los lipoides de la piel, lo que permite especular sobre la existencia de una relación entre las diferencias entre el efecto promotor de la permeación del linalol y la interacción enantioselectiva entre linalol, ceramida y/o la droga quiral, el NP:

KEY WORDS: enantioselective, linalool, naproxen, transdermal administration.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zjyuwenying@163.com