

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ
(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Визначення ментолу, камфори та тимолу у складі трьохкомпонентної субстанції для виготовлення мазей методом газової хроматографії»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи Ф1А
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання
Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»
«Фармація»

(назва освітньої програми)

Мосійчук Ольга Русланівна
(прізвище та ініціали)

Керівник: **к.б.н. Мелешко Р.А.**
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: **проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.**
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2025-2026 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	11
 РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ МЕНТОЛУ.....	 11
1.1. Особливості хімічної будови	11
1.2. Біологічна активність	16
 РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ МЕНТОЛУ.....	 21
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	21
 РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	 28
 ВИСНОВКИ.....	 35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY	40
ДОДАТОК 1.....	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

г – грам

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ГРХ – газо-рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

мкл – мікролітр

мкм – мікрометр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – нанометр

РХ – рідинна хроматографія

см⁻¹ – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

T. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

Hal – галоген

J, Гц – значення константи спин-спінової взаємодії, герци

MOR – μ -opioid receptor

ВСТУП

Актуальність теми. Ментол - це органічна речовина з ефірної олії м'яти. Вона має характерний охолодний ефект і сильний м'ятний аромат. Широко використовується в медицині, косметичі, харчовій промисловості завдяки своїм антисептичним та болезаспокійливим властивостям. Ментол є безбарвними кристалами з вираженим запахом перцевої м'яти. Він леткий, майже нерозчинний у воді, легко розчиняється у спирті, ефірі та жирних оліях [1-8].

Ментол має наступні властивості:

- Охолоджуючий ефект: стимулює рецептори шкіри та слизових оболонок, викликаючи відчуття прохолоди та свіжості.
- Знеболювальна дія: має слабку місцевоанестезуючу та болезаспокійливу дію, зовнішнє застосування.
- Антисептична та протизапальна дія: має слабку подразнюючу, антисептичну, протизапальну дію на шкіру та слизові.
- Полегшення дихання: при інгаляціях подразнює рецептори дихальних шляхів, допомагає полегшити дихання при нежиті.

Ментол використовується у:

- Медицині: зовнішньо у вигляді спиртових (5%) або масляних (5-10%) розчинів при невралгіях, міозитах, артритах, для змащування або інгаляцій при запаленні слизових оболонок рота, носа та горла; входить до складу багатьох комбінованих лікарських препаратів - льодяників від кашлю та мазей.
- Косметології: додається в шампуні, бальзами, мило, лосьйони, креми, гелі для створення відчуття свіжості та тонізування шкіри.
- Харчовій промисловості та побутових товарах: як натуральний ароматизатор у жувальній гумці, цукерках, чаях, алкогольних та

молочних продуктах; входить до складу зубних паст, ополіскувачів для рота, кремів для гоління.

Аналіз ментолу (левоментолу та рацементолу) для лікарських засобів у 2025 році проводиться відповідно до актуальних державних та міжнародних фармакопей:

- 1). Державна Фармакопея України (ДФУ): аналіз субстанції проводиться за монографією «Лівоментол» (Levomentholum), яка гармонізована з Європейською Фармакопеєю.
- 2). Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): Використовується 11-е видання (додатки 11.1–11.5), описані стандарти для Levomentholum та Mentholum racemicum.
- 3). Британська Фармакопея (British Pharmacopoeia): Чинним на 2025 рік є видання BP 2025, 1 січня 2025 року. Включає оновлені монографії, які відповідають стандартам Ph. Eur.
- 4). Фармакопея США (USP-NF): Використовується актуальна версія на 2025 рік. Для ментола передбачені специфічні вимоги до аналізу - коефіцієнт асиметрії піку при хроматографії.

Основні фармакопейні методи для аналізу Ментолу:

1. Ідентифікація: температури плавлення, питомого оптичного обертання (для левоментолу) та ІЧ-спектрометрія.
2. Чистота: газова хроматографія (ГХ), визначення супутніх домішок та ізомерів.
3. Кількісне визначення: метод газової хроматографії з використанням внутрішнього стандарту [9-12, 27, 28].

Аналіз камфори для лікарських засобів у 2025 році проводиться відповідно до монографій національних та міжнародних фармакопей:

- 1). Державна Фармакопея України (ДФУ): монографія «Камфора рацемічна» (*Camphora racemica*).
- 2). Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): діють стандарти 11 видання (з поточними доповненнями 11.6–11.8). Основні монографії - 0655 (*Camphor, racemic*) та 1400 (*Camphor, d-*).
- 3). Фармакопея США (USP-NF 2025): офіційна монографія *Camphor*, діє на лютий 2025 року - вимоги для натуральної (з *Cinnamomum camphora*) та синтетичної камфори.
- 4). Британська Фармакопея (BP 2025): з 1 січня 2025 року та відповідають стандартам Ph. Eur. для європейського регіону

Основні показники якості Камфори за фармакопейними стандартами (на 2025 р.):

1. Ідентифікація:

Оптичне обертання: Для натуральної камфори (d-камфори) USP встановлює критерій від +41 ° до +43 °. Синтетична (рацемічна) камфора оптично неактивна.

ІЧ-спектрометрія: порівняння спектра випробуваного зразка зі стандартним зразком (CRS/RS).

Температура плавлення: 174°-179 °C (для USP) або близько 175 °C.

2. Випробування на чистоту:

Прозорість розчину: перевіряється 10% розчин у спирті чи гексані.

Нелеткий залишок: маса залишку після сублімації не повинна перевищувати 0,05%.

Галогени: вміст хлоридів (ліміт близько 0,035% у перерахунку на HCl).

Вода: на відсутність вологи (розчин у петролейному ефірі має бути прозорим).

3. Кількісне визначення: Для субстанції застосовують метод газової хроматографії (ГХ) з використанням внутрішніх стандартів. Для лікарських форм («Камфорний спирт») може застосовуватися гравіметричний метод після осадження з динітрофенілгідразином [15-18].

Аналіз Тимолу для лікарських засобів у 2025 році:

1). Державна Фармакопея України (ДФУ): проводиться за монографією «Тимол» (Thymolum).

2). Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): 11-те видання (додатки 11.1–11.6). Монографія 0191 встановлює вимоги до чистоти та справжності тимолу в країнах ЄС.

3). Фармакопея США (USP-NF 2025): діюча монографія Thymol, яка регламентує стандарти якості, пакування та зберігання.

4). Британська Фармакопея (BP 2025): з 1 січня 2025 року, містить усі тексти Ph. Eur., містить специфічні британські вимоги до лікарських форм на основі тимолу.

Основні методи аналізу Тимолу (за стандартами 2025 р.):

1. Ідентифікація:

Температура плавлення: в межах 48–51 °C.

ІЧ-спектрометрія: Порівняння спектра поглинання зі стандартним зразком тимолу.

Хімічні реакції: реакція з розчином хлороформу та кристалічним гідроксидом натрію (фіолетове забарвлення).

2. Випробування на чистоту:

Кислотність: Перевірка на нейтральність розчину.

Споріднені домішки: метод газової хроматографії (ГХ) або тонкошарової хроматографії.

Залишок після випаровування: не повинен перевищувати встановлений ліміт (зазвичай 0,05%).

3. Кількісне визначення: Застосовується метод зворотного бромометричного титрування в кислому середовищі (надлишок броду титрують розчином натрію тіосульфату).

Під час розробки або адаптування умов хроматографування субстанції важливі відтворювані умови дослідження. Це актуально, поскільки під час проведення хроматографічних досліджень можлива хімічна деградація субстанції, яка може привести до збільшення кількості домішок.

Актуальним завданням експериментальної роботи є впровадження високоселективного методу ГХ для ідентифікації у досліджуваних трьохкомпонентної суміші субстанцій Ментолу, Камфори та Тимолу (евтектична суміш) та визначення їх чистоти.

Мета і завдання дослідження. Метою експериментального дослідження є ідентифікація та визначення чистоти методом ГХ трьохкомпонентної суміші субстанцій Ментолу, Камфори та Тимолу (евтектична суміш) при їхній одночасній присутності, адаптація умов хроматографування випробовуваної суміші субстанцій.

Завдання експериментального дослідження:

- ідентифікувати методом ГХ АФІ у складі трьохкомпонентної суміші субстанцій Ментолу, Камфори та Тимолу (евтектична суміш) ;
- визначити чистоту досліджуваної трьохкомпонентної суміші субстанцій

- хроматографічним методом (ГХ) (присутність супровідних речовин);
- адаптувати методики дослідження та розробити умови дослідження, які дозволять захистити структуру молекули речовин від хімічної деградації.

Методи дослідження. Газова хроматографія. Хроматограф Agilent 6890A з полум'я-іонізаційним детектором (FID), колонка – DB-1701 ((14%-ціанопропіл-феніл)-метилполісілоксан), 30 м × 530 мкм × 1 мкм; колонка була підключена до заднього полум'я-іонізаційного детектора (FID), комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального дослідження полягає у осучасненні фармацевтичного аналізу шляхом впровадження високоселективного хроматографічного методу ГХ АФІ трьохкомпонентної суміші субстанцій Ментолу, Камфори та Тимолу (евтектична суміш), розробити умови, які дозволять зберегти хімічну структуру від хімічної деградації.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації 1 тези доповіді.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 41, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 28.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ МЕНТОЛУ

1.1. Особливості хімічної будови

Камфора, ментол та тимол використовують разом у лікарських засобах (мазі, бальзам «Золота зірка», спреях для горла), вони мають синергічну дію, підсилюючи терапевтичні ефекти один одного.

Основні причини спільного застосування Камфори, Ментолу та Тимолу в 2025 році:

- Комплексна дія на рецептори (ефект подвійного контролю). Ментол стимулює холодові рецептори шкіри, викликаючи відчуття прохолоди. Камфора подразнює теплові рецептори, створює відчуття тепла та покращуючи мікроциркуляцію крові. Разом вони відволікають мозок від больових сигналів, що ефективно знімає м'язовий та суглобовий біль.
- Потужний антисептичний бар'єр: Тимол сильний антисептик, який знищує мікроорганізми, що спричиняють інфекції. Камфора має антимікробні властивості. Їх комбінація забезпечує надійний захист від бактерій та грибків, важливо в стоматологічних препаратах та засобах для лікування запалень шкіри.
- Протизапальний та протинабряковий ефект. Суміш цих речовин сприяє: зменшенню набряку тканин, зниженню інтенсивності запального процесу (антиексудативна дія), полегшенню свербіжу.
- Технологічна особливість - Евтектична суміш. При змішуванні кристалів камфори, ментолу та тимолу вони утворюють евтектичну суміш — однорідну прозору рідину. Ця особливість дозволяє створювати вискоєфективні рідкі та

м'які лікарські форми без використання складних розчинників, що покращує проникнення діючих речовин через шкіру.

Лікарські засоби із комбінацією Ментолу, Камфори та Тимолу вживаються у:

- Ревматології: невралгії, міалгії, артрити.
- Оториноларингології: запалення дихальних шляхів (інгаляції, мазі).
- Стоматології: антисептичні розчини для ротової порожнини.

Mentha piperita L. широко відома як м'ята перцева. Широко використовується у традиційних системах лікування. М'ята перцева добре відома характерним ароматом та смаком завдяки багатому вмісту летких олій - ментолу.

Окрім м'яти перцевої відомі своїм високим вмістом ментолу *Mentha arvensis* L., *Mentha longifolia* (L.) L., *Mentha requienii* Benth., *Mentha pulegium* L., *Mentha haplocalyx* Briq. та *Mentha canadensis* L.

Ментол існує у вигляді оптичних ізомерів, d-ментолу та l-ментолу, які є енантіомерами. Вони відрізняються просторовою конфігурацією своїх хіральних центрів.

L-ментол є природно переважною та фармакологічно активною формою. d-ментол зустрічається в природі рідше, проявляє слабшу сенсорну та фармакологічну активність. L-ментол поширений у *M. arvensis*, *M. piperita* та *M. Canadensis*. d-ментол можна знайти в слідових кількостях у деяких видах *Mentha* [15-20, 27, 28].

Клінічна значущість інтегративної медицини привертає увагу, особливо в лікуванні хронічних захворювань. Натуральні продукти з ментолом включалися до стратегій комплементарної та інтегративної медицини завдяки їх сприятливому профілю безпеки. Кілька етнофармакологічних та клінічних досліджень підкреслили широке використання лікарських рослин при діабеті,

дисліпідемії та вірусних респіраторних захворюваннях.

Доклінічні дослідження вивчали антиоксидантну, протизапальну, антимікробну та імуномодулюючу активність ментолу.

Клінічні дослідження вивчали його корисність у лікуванні шлунково-кишкових розладів, неврологічних станів, стоматологічних проблем, шкірних захворювань.

Дані доклінічних та клінічних досліджень рідко розрізняються. Аспекти безпеки розглядаються неоднозначно. Необхідний стислий синтез, який прояснює ці питання, підкреслює терапевтичний потенціал [20-26].

Токсикологічні оцінки показали, що летальна доза ментолу при пероральному прийомі становить приблизно 50–150 мг/кг.

Доклінічні дослідження на тваринах продемонстрували, що надмірне введення L-ментолу може викликати ефекти з боку центральної нервової системи - ейфорія, судоми, кома, зміни з боку печінки та нирок. Ці побічні ефекти є оборотними після припинення впливу.

Описано випадки токсичності, пов'язаної з ментолом: алергічний контактний хейліт та риніт, пов'язані з використанням засобів догляду за ротовою порожниною та різних засобів особистої гігієни.

Тривале вживання засобів від кашлю з ментолу пов'язане з різноманітними шкідливими наслідками - повторні виразки в роті, напади діареї, атаксія, запаморочення, печія, плямиста зміна кольору шкіри, зменшення діурезу, темно пігментована сеча та кома внаслідок шоку.

Безпека ментолу досліджувалася в контексті тютюнових виробів. Деякі дослідження свідчать про потенційне збільшення канцерогенного ризику при використанні ментолованих сигарет. Результати масштабніших, добре спланованих епідеміологічних досліджень не підтвердили причинно-наслідковий зв'язок. Незважаючи на відсутність доказів підвищеної канцерогенності, ментолові сигарети продавалися як більш м'які або менш шкідливі альтернативи. Ментолові добавки можуть сприяти початку куріння

серед молоді. У квітні 2022 року FDA запропонувало постанови, що забороняють маркетинг сигарет з ментоловим ароматизатором.

Перцева м'ята не має задокументованих протипоказань. Вживання олії перцевої м'яти, багатой на ментол, може спричинити печію через розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, сприяючи гастроєзофагеальному рефлюксу. Іноді може викликати відчуття печіння в анальній або періанальній ділянці. Вживання олії перцевої м'яти в кулінарних кількостях вважається безпечним під час вагітності та лактації.

Біологічна активність ментолу. Протизапальні ефекти.

Показано, що ментол виявляє помітні протизапальні ефекти в ряді експериментальних моделей. Дані досліджень виявили численні периферичні шляхи, через які ментол опосередковує свою протизапальну функцію.

Імунні клітини містять членів транзиторного рецепторного потенціалу (TRP) - транзиторний рецепторний потенціал меластатину (TRPM8), транзиторний рецепторний потенціал ванілоїду (TRPV1), транзиторний рецепторний потенціал анкірину (TRPA1). Вони опосередковують активність ментолу, це знижує запалення через катіонні сигнальні механізми, запобігаючи вивільненню прозапальних цитокінів.

Мишачі моделі *in vivo* продемонстрували, що активація TRPM8 послаблює експериментальний коліт, пом'якшує запалення та ремоделювання серця після інфаркту міокарда.

Ментол модулює запалення при гастроєзофагеальному рефлюксі, взаємодіючи з рецепторами TRPV1 в епітеліальній тканині стравоходу. Ці механізми проілюстровано на рисунку (рис. 1.1.1).

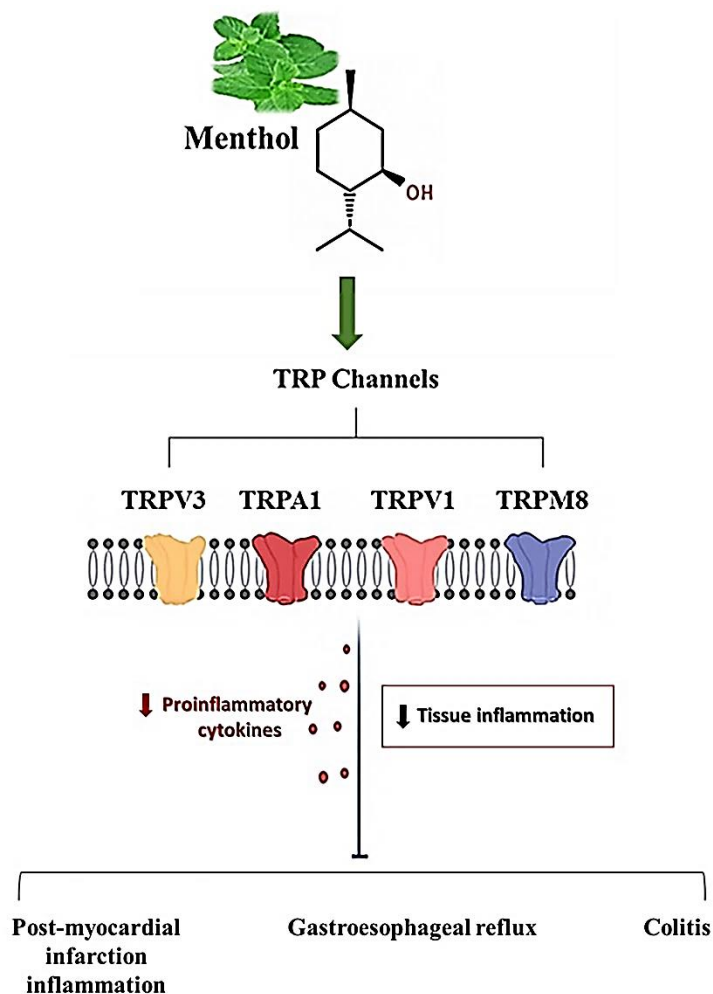


Рисунок 1.1.1. Запропоновані механізми, що лежать в основі протизапальної дії ментолу через модуляцію TRP-каналу.

Протизапальний потенціал ментолу додатково підтверджений класичними моделями - набряк вух та лап у гризунів. Водні і олійні екстракти значно зменшували набряк та запалення. Водні і олійні екстракти значно зменшували набряк та запалення в цих моделях. Завдяки цим властивостям ментол досліджували при запальних станах. Доклінічні дані свідчать про те, що ментол має терапевтичну цінність у лікуванні запальних захворювань - запальні захворювання кишечника, виразковий коліт та гастрит, запалення стравоходу та сепсис.

1.2. Біологічна активність

Імуномодулюючі ефекти. Ментол має імуномодулюючу активність завдяки своїм протизапальним та антиоксидантним механізмам. Інші біологічні шляхи можуть сприяти цьому.

Більшість досліджень імуномодулюючого потенціалу *in vivo* проводилися на водних та пташиних моделях. У риб введення ментолової олії посилює вроджений імунний захист, посилення секреції лізоциму та фагоцитарної функції, посилення гуморальної відповіді в імуностимулюючих умовах.

У дослідженнях на птиці добавки з ментолом призвели до збільшення популяцій лімфоцитів. Це пов'язано зі стабілізацією клітинних мембран лімфоцитів, захистом від окислювального пошкодження. Добавки ментолу були пов'язані з підвищеним рівнем циркулюючих імуноглобулінів (Ig) - загальний імуноглобулін G (IgG), імуноглобулін M (IgM). Це відображає позитивну модуляцію адаптивних імунних відповідей.

Модулюючи вроджені і адаптивні імунні відповіді, ментол може мати терапевтичний потенціал як природний імуномодулюючий засіб у ветеринарії та медицині при станах, що пов'язані з імунною дисрегуляцією.

Антиоксидантна та цитопротекторна дія. Окислювальний стрес характеризується порушенням балансу між виробленням активних форм кисню (АФК) та антиоксидантною захисною здатністю організму. Це сприяє як процесу старіння і розвитку довгострокових дегенеративних захворювань. Ментол продемонстрував помірну антиоксидантну активність. Він функціонує як поглинач вільних радикалів, посилюючи ендогенні антиоксидантні реакції.

Ментол посилює вироблення і функціональну здатність основних

антиоксидантних ферментів - супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ) та глутатіонпероксидазу (ГП).

Ферменти допомагають захистити клітини від перекисного окислення ліпідів та пошкодження ДНК. Завдяки цьому механізму ментол забезпечує цитопротекторні переваги - в тканинах, схильних до оксидативного пошкодження - нейронна, печінкова та шкірна системи. Антиоксидантні властивості ментолу підтверджують його використання в антивікових препаратах, для пом'якшення запалення, спричиненого оксидативним стресом, при нейродегенеративних та серцево-судинних захворюваннях.

Дані досліджень на тваринах підтверджують антиоксидантний потенціал ментолу. У тваринних моделях введення ментолу призвело до помітного зниження концентрації малонового діальдегіду (МДА). Це є показником оксидативного пошкодження ліпідів. Воно супроводжувалося відновленням функції власних антиоксидантних ферментів організму.

Антиоксидантні та цитопротекторні властивості підтверджують потенційне використання ментолу в антивікових препаратах, для пом'якшення станів, пов'язаних з оксидативним стресом (серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання).

Антибактеріальні ефекти. Більшість доказів антибактеріальної активності ментолу демонструють його здатність взаємодіяти з мембранами мікробних клітин та порушувати їх.

Завдяки своїй ліпофільній природі ментол інтегрується в ліпідний бішар мікробних мембран. Він змінює плинність та проникність мембран. Порушення призводить до витоку важливих внутрішньоклітинних компонентів - іони, АТФ та нуклеїнові кислоти. Це зрештою призводить до загибелі клітин.

Антимікробний ефект поширюється на широкий спектр патогенів. Серед грамнегативних бактерій відзначено пригнічення для *Yersinia* spp. (*Y. enterocolitica*), *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, різних видів *Enterobacter*. Кілька представників роду *Pseudomonas syringae* – це і патовари *syringae*, томат та *phaseolicola*, рослинні патогени - *Xanthomonas campestris* (pv. *phaseoli* та pv. *campestris*).

Спектр грампозитивних бактерій включав *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, метицилін-резистентний *Staphylococcus epidermidis*. Активність поширювалася на *Salmonella typhimurium* та умовно-патогенні мікроорганізми - *Klebsiella pneumoniae*.

Оцінки антимікробних препаратів показали, що *Mentha piperita* має інгібуючий вплив на низку полірезистентних патогенів. До них належать *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) та метицилін-резистентний *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), карбапенем-резистентна *Escherichia coli*.

Антибактеріальна активність підкреслила терапевтичний потенціал ментолу як додаткової стратегії в боротьбі з інфекціями - проти полірезистентних бактеріальних патогенів.

Протигрибкові ефекти. Ментол має фунгістатичну та фунгіцидну дію. Однією з ключових мішеней є H^+ -АТФаза (РМ-АТФаза) плазматичної мембрани грибів, відповідальний за регулювання внутрішньоклітинного рН, поглинання поживних речовин та клітинного гомеостазу.

Повідомлялося, що серед мішеней є *Rhizopus solani*, *Alternaria alternata*, *Penicillium* spp. та *Fusarium* spp. Додаткові чутливі штами включають *Pichia carsonii*, кілька видів *Aspergillus* та *Candida*. Ефірні олії, багаті на ментол, пригнічували ріст *Candida albicans* та *Rhizopus nigricans*.

Продемонстровано, що ментол має активність проти стійких до ліків видів грибів - ефективний проти *Cryptococcus neoformans*, основного збудника

грибкового менінгіту.

Продемонстрована протигрибкова активність вказує на перспективність ментолу як природного протигрибкового засобу з потенційним застосуванням у лікуванні стійких до ліків грибкових інфекцій.

Противірусні ефекти. Показано, що багаті на ментол ефірні олії порушують вірусну оболонку, пригнічують вірусну адсорбцію. Вони блокують проникнення в клітини хазяїна та перешкоджають процесам злиття мембран.

Ці дії значною мірою неспецифічні, зумовлені здатністю ментолу порушувати мембрану, але вони пропонують перспективні шляхи для допоміжних стратегій лікування, особливо у формулях для місцевого застосування та інгаляцій.

М'ята перцева та її ефірні олії, багаті на ментол ретельно вивчені на предмет противірусного потенціалу проти різноманітних вірусних патогенів. Один із механізмів дії ментолу включає пригнічення активності зворотної транскриптази у вірусі імунодефіциту людини (ВІЛ).

У контексті інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (ВПГ) ментол порушує цикл реплікації ВПГ-1, впливаючи на пізні фази розвитку вірусу. Ключовим фактором, що сприяє реплікації вірусу, є внутрішньоклітинне виснаження антиоксиданту глутатіону (GSH). Зазвичай спостерігається під час інфекції ВПГ-1.

Показано, що ментол зберігає внутрішньоклітинні рівні GSH. Це свідчить про модулюючу роль в редокс-чутливих шляхах, необхідних для дозрівання вірусу.

Він продемонстрував пряму віруцидну активність, зв'язуючись з вірусною оболонкою та глікопротеїнами, тим самим запобігаючи проникненню вірусу в клітини хазяїна.

У фармацевтичних дослідженнях ментол досліджували для

покращення ефективності ліків. Ментол використовували для кокристалізації лопінавіру. Це значно покращило швидкість його розчинення та всмоктування в кишечнику.

В іншому дослідженні методи мікроекстракції фавіпіравіру з використанням ментолу отримали точніший, екологічніший та безпечніший аналітичний підхід порівняно з традиційними методами.

Результати свідчать про те, що ментол та багаті на ментол ефірні олії можна додатково розробляти як допоміжні противірусні засоби - в місцевих або інгаляційних препаратах, спрямованих на респіраторні та слизові вірусні інфекції.

РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ МЕНТОЛУ

2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості

Хімічні формули ментолу та його ізомерів представлено на рисунку

2.1.1.

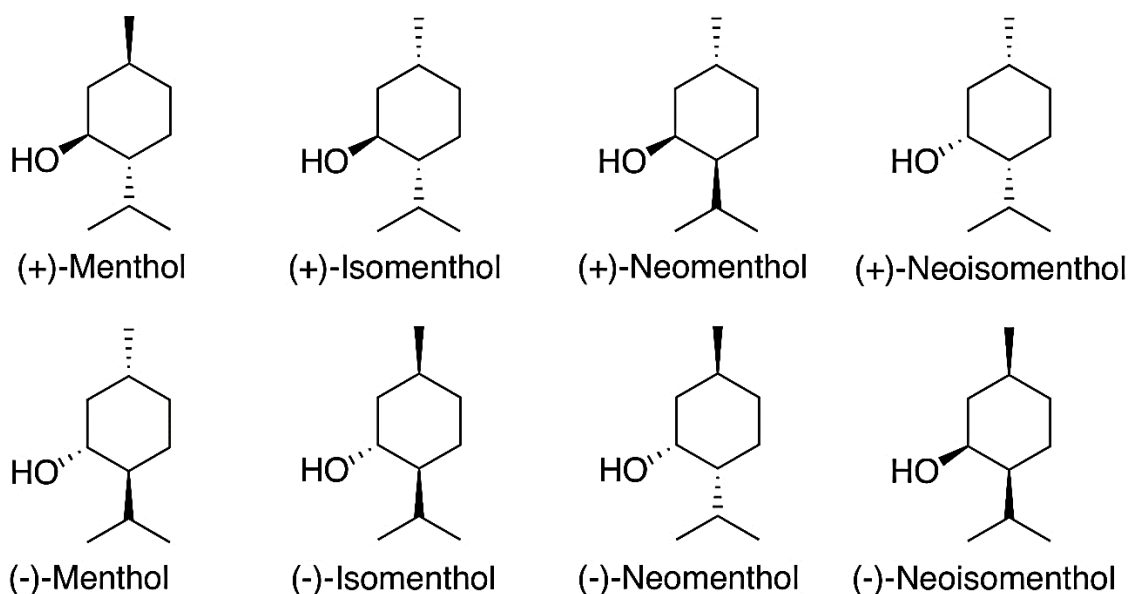


Рисунок 2.1.1. Хімічні формули ментолу, його ізомерів.

Синтез ментолу з м-крезолу був розроблений німецькою компанією Haarmann & Reimer. Він починається з алкілювання Фріделя-Крафтса м-крезолу пропеном до п-тимолу над оксидом алюмінію¹⁶ або кислими цеолітами. Гідрування тимолу над нікель- або кобальтвмісними каталізаторами за умов призводить до утворення рацемічної суміші чотирьох діастереомерів ментолу з >50% термодинамічно переважного (±)-ментолу. (±)-Ментол відокремлюють від суміші дистиляцією (рис. 2.1.1).

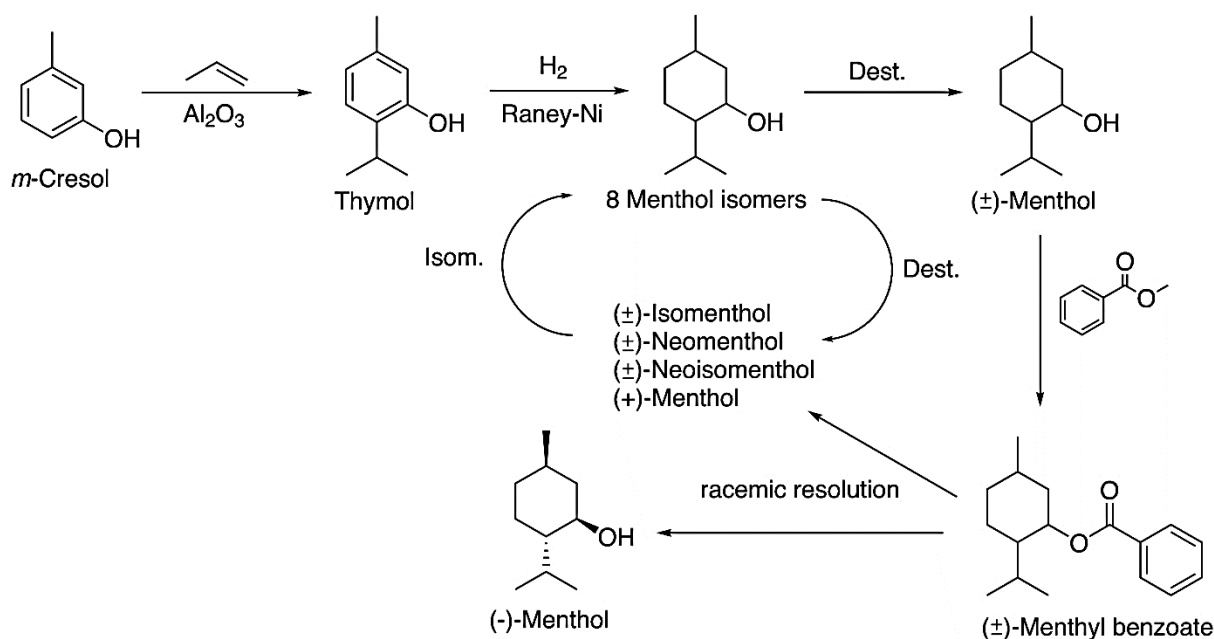


Рисунок 2.1.2. Синтез ментолу.

Ментол. Знеболювальні та спазмолітичні ефекти. Здатність ментолу модулювати сприйняття болю та тонус гладкої мускулатури відома. Знеболювальні ефекти ментолу опосередковуються його активацією каналів транзиторного рецепторного потенціалу меластатину 8 (TRPM8). Вони експресуються на шкірних та вісцеральних сенсорних нейронах.

Активація TRPM8 викликає відчуття охолодження, воно протидіє ноцицептивним стимулам та десенсибілізує нервові волокна, що передають біль.

Сенсорна модуляція зменшує сприйняття термічного та механічного болю. Вона особливо ефективна при поверхневому застосуванні - місцеві знеболювальні засоби та охолоджувальні гелі. Ментол може модулювати активність інших іонних каналів, включаючи потенціалзалежні натрієві канали (NaV).

Пригнічуючи ці канали, ментол знижує збудливість нейронів та перешкоджає поширенню потенціалів дії. Ментол проявляє центральну та

периферичну спазмолітичну дію, блокуючи потенціалзалежні кальцієві канали (CaV).

Ця дія запобігає притоку кальцію. Це призводить до розслаблення гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, судин та бронхів.

М'язорелаксанти властивості ментолу клінічно підтверджені при лікуванні синдрому подразненого кишечника (СРК), функціонального шлунково-кишкового розладу. Він характеризується вісцеральною гіперчутливістю та гіперскоротливістю гладких м'язів.

Рандомізовані контрольовані дослідження та метааналізи досліджували, що капсули з олією перцевої м'яти з кишковорозчинною оболонкою, багаті на ментол, зменшують біль у животі, здуття живота та спазми у пацієнтів з СРК. Ці переваги пояснюються здатністю ментолу пригнічувати спазми гладких м'язів, не порушуючи нормальної перистальтики.

Знеболювальна дія ментолу поширюється на лікування первинних головних болів. Нанесення низькоконцентрованих розчинів ментолу на скроні та лоб полегшує головний біль напруги та зменшує інтенсивність мігрені. Ці ефекти пояснюються відчуттям охолодження ментолу, судинорозширювальною дією та здатністю модулювати вивільнення нейропептидів - пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), які беруть участь у патофізіології головного болю.

Терапевтичний потенціал ментолу в лікуванні мігрені оцінювався в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Два дослідження повідомили про статистично значуще зменшення симптомів мігрені при застосуванні вищих концентрацій - 10% ментолу та нерозведеної ефірної олії перцевої м'яти.

Професійні організації Німецьке товариство неврології та Італійське товариство дослідження головного болю підтримують місцеве застосування

ментолових продуктів для короткочасного полегшення головного болю напруги.

Результати підкреслюють терапевтичний потенціал ментолу в лікуванні функціональних шлунково-кишкових розладів, синдром подразненого кишечника, при синдромах первинного головного болю, включаючи мігрень та головний біль напруги.

Омолоджувальні ефекти. Виявлено, що численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи беруть участь у регуляції старіння та розвитку захворювань. Ментол може мати омолоджувальний ефект шляхом модуляції TRP-каналів — мембранних білків, ноцицепції та інших сенсорних функціях. TRP-канали відіграють регуляторну роль у клітинному старінні, процесі. Вони характеризуються постійною зупинкою клітинного циклу, тісно пов'язаний зі старінням тканин, дегенеративними станами.

Дослідження, що вивчало потенційні омолоджувальні властивості ментолу, виявило, що мезенхімальні стовбурові клітини, які зазнали впливу екстракту перцевої м'яти, багатого на ментол. Вони демонстрували підвищену експресію гена Nanog, пов'язаного з плюрипотентністю.

Спостерігалось зниження експресії маркерів, пов'язаних з клітинним старінням p53 та NF-κB. Відзначено нижчий відсоток клітин, присутніх у фазі G2/M. Це свідчить про можливий вплив на прогресування клітинного циклу.

Значна частина досліджень перцевої м'яти та ментолу залишається зосередженою на дерматологічному та косметичному застосуванні. Дослідження підкреслили переваги - покращене зволоження шкіри, покращена еластичність, покращення загального вигляду шкіри.

Ширші наслідки цих сполук для системного старіння та вікових захворювань залишаються недостатньо вивченими. Це вимагає подальших експериментальних та клінічних досліджень для уточнення їх механізмів та терапевтичної значущості.

Попередні результати свідчать про те, що препарати з ментолом можуть сприяти стратегіям боротьби зі старінням у дерматології та при вікових системних захворюваннях.

Протиракові ефекти Наукові дослідження вивчали терапевтичний потенціал ментолу та неоментолу в лікуванні різних типів раку - рак простати, рак шийки матки, лейкемію, рак/меланому шкіри, рак шкіри, асцитна карцинома Ерліха, ЕАС, рак легенів, рак шлунка, аденокарциному.

Більшість досліджень використовували клітинні аналізи, моделі на тваринах для оцінки ефективності сполук та уточнення їх механізмів дії. Ментол визнаний сильним інгібітором росту ракових клітин, діючи переважно через регуляцію клітинного циклу. Ментол проявляє супресивний вплив на інвазію пухлинних клітин, метастазування, ангіогенез, проліферацію.

Профілактична активність перцевої м'яти пов'язана з її здатністю пригнічувати проліферацію клітин. Вона діє, зупиняючи клітини в S-фазі клітинного циклу. Повідомлялося, що вона підвищує експресію гена p21. Він відіграє роль у запуску зупинки клітинного циклу у фазі G1. Антипроліферативні та антиметастатичні властивості ментолу підкреслили його потенціал як протипухлинного засобу.

Ефекти загоєння ран. Потенціал місцевих препаратів з ментолом у сприянні загоєнню ран досліджувався в різних дослідженнях. Ранозагоювальну активність ментолового крему оцінювали на щурах з використанням препаратів, містили 0,25%, 0,5% та 1% ментолу.

Серед протестованих концентрацій 0,5% препарат продемонстрував найсприятливіші результати. Він значно знижував прозапальні медіатори, посилюючи антиоксидантний захист завдяки підвищеній активності ферментів пероксидази та дисмутази.

Лікування підвищувало експресію Ki-67 - відомого маркера клітинної проліферації. Біологічні реакції разом сприяли зменшенню розміру рани та прискоренню загоєння, що відповідає різним фазам відновлення.

В іншому дослідженні оцінили гідрогель, що складається з ментолу, суміші хітозану та гуарової камеді. Модель - опікова травма у щурів. Інфіковані рани, викликані *Staphylococcus* spp., показали приблизно 90% скорочення.

Гідрогелева формула пригнічувала проліферацію видів *Candida*, *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*. Результати свідчать про те, що місцеві препарати ментолу можуть мати терапевтичне застосування в лікуванні ран, для прискорення загоєння та зменшення мікробного навантаження.

Психологічні та когнітивні ефекти. Терапевтичний потенціал ментолу досліджували при нейропсихіатричних розладах. Ментол продемонстрував антидепресантну активність, опосередковану модуляцією серотонінергічних, дофамінергічних та γ -аміномасляної кислоти (ГАМК)-ергічних шляхів.

Доклінічні дослідження запропонували кілька нейропротекторних механізмів - ослаблення відкладення амілоїду- β у тканині мозку, відновлення нейрональної морфології, зменшення пошкоджень, викликаних оксидативним стресом. У моделях хвороби Альцгеймера когнітивне покращення було пов'язане з модуляцією метаболічних шляхів аргінін-пролін, інозитолфосфат, цистеїн-метіонін.

Додаткові механізми включають покращення мозкового кровотоку та підвищення експресії нейротрофічного фактора - похідного від мозку (BDNF), у гіпокампі.

У низці клінічних досліджень вивчали анксиолітичний вплив ментолу у здорових осіб. Втручання оцінювалися у осіб, які перенесли інвазивні медичні процедури - коронарна ангіографія та генетичний амніоцентез, у вагітних

жінок та породіль під час пологів. Більшість досліджень підтвердили корисну роль ментолової ароматерапії у полегшенні симптомів тривоги.

Запропонований механізм включає модуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі. Це призводить до зниження секреції кортизолу та подальшого зменшення проявів тривоги.

Накопичення клінічних доказів свідчить про те, що ментол позитивно впливає на численні сфери пам'яті. Ментол може мати терапевтичний потенціал як додатковий підхід до управління тривогою та когнітивного покращення, при хворобі Альцгеймера.

Ментол викликає науковий інтерес завдяки своїм різноманітним фармакологічним властивостям, сприятливому профілю безпеки та тривалому використанню в традиційній та сучасній медицині.

Клінічні випробування, що підтверджують системний вплив ментолу на людей, в галузі онкології, старіння та нейродегенерації, ще обмежені.

Хоча ментол добре переноситься, важливо приділяти увагу концентрації, формі препарату, способу введення, індивідуальним факторам пацієнта. Інтеграція ментолу в клінічну медицину залежатиме від впровадження стандартизованих, високоякісних клінічних випробувань.

Не менш важливими є регуляторні міркування, включаючи розробку чітких рекомендацій щодо безпеки, довгостроковий фармаконагляд та стандартизований контроль якості.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

При аналізі окремих субстанцій використовують рекомендації Фармакопей:

ДФУ: аналіз субстанції проводиться за монографією «Лівоментол» (Levomentholum), яка гармонізована з Європейською Фармакопеею. Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): Використовується 11-е видання (додатки 11.1–11.5), описані стандарти для Levomentholum та Mentholum racemicum.

ДФУ: монографія «Камфора рацемічна» (Camphora racemica). Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): діють стандарти 11 видання (з поточними доповненнями 11.6–11.8). Основні монографії - 0655 (Camphor, racemic) та 1400 (Camphor, d-).

ДФУ: проводиться за монографією «Тимол» (Thymolum). Європейська Фармакопея (Ph. Eur.): 11-те видання (додатки 11.1–11.6). Монографія 0191 встановлює вимоги до чистоти та справжності тимолу в країнах ЄС [27, 28].

Супровідні речовини у складі кожної окремої субстанції.

Газова хроматографія (2.2.28).

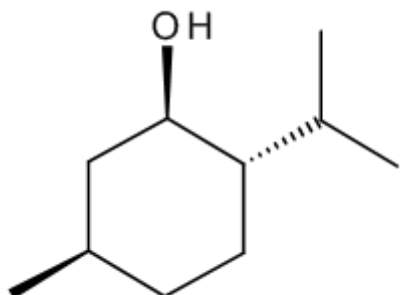
Випробовуваний розчин (а). 0,20 г випробовуваної речовини в метиленхлориді Р, об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл. Випробовуваний розчин (б). 1,0 мл випробовуваного розчину (а) до 10,0 мл метиленхлоридом Р.

Розчин порівняння (а). 40,0 мг випробовуваної речовини та 40,0 мг ізоментолу Р у метиленхлориді Р, об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

Розчин порівняння (б). 0,10 мл випробовуваного розчину (а) до 100,0 мл метиленхлоридом Р.

Розчин порівняння (с). 40,0 мг ментолу CRS у метиленхлориді Р, об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

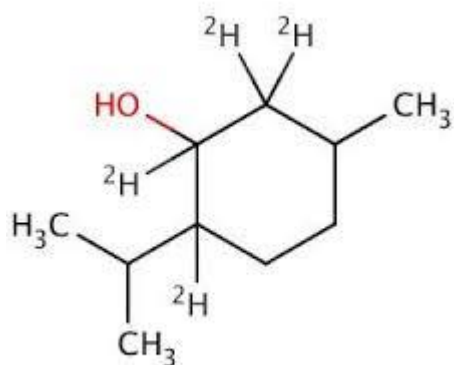
Контроль домішок у речовинах для фармацевтичного застосування Ментолу.



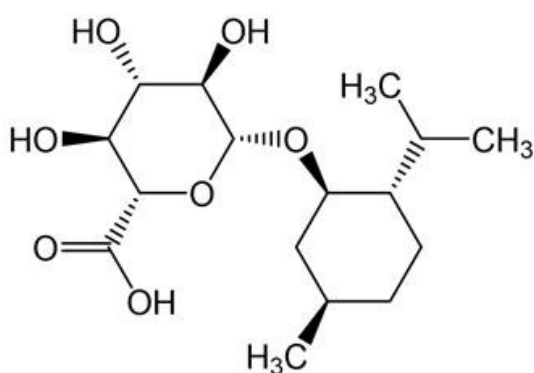
Домішка
(1R, 2S, 5R)-(-)Menthol



Домішка
Левоментол



Домішка
Ментол-d4



Домішка

Ментол-d4 (mix diastereomers)

Рисунок 3.1. Специфіковані домішки Menthol.

Нами виконано хроматографічне дослідження методом ГХ для ідентифікації та визначення чистоти трьохкомпонентної суміші субстанцій Ментолу, Камфори та Тимолу (евтектична суміш) при їхній одночасній присутності, адаптація умов хроматографування випробовуваної суміші субстанцій з використанням базових умов хроматографування і методик дослідження, які описано в Європейській Фармакопеї для дослідження методом ГХ.

Матеріали та методи.

Для проведення інструментальних досліджень використовували газовий хроматограф: Agilent 6890A з полум'я-іонізаційним детектором (FID).

Умови хроматографування:

- колонка – DB-1701 ((14%-ціанопропіл-феніл)-метилполісилоксан), 30 м × 530 мкм × 1 мкм; колонка була підключена до заднього полум'я-іонізаційного детектора (FID)
- газ-носії — азот, подача в режимі постійного потоку 5,0 мл/хв. Контроль режиму потоку здійснювався у режимі постійного потоку.

Температурна програма хроматографічного аналізу:

- початкова температура: 80 °C (утримання 2 хв),
- нагрівання зі швидкістю 3 °C/хв до 160 °C (утримання 0 хв),

- нагрівання зі швидкістю 35 °C/хв до 240 °C (утримання 4 хв),
- кінцева температура: 240 °C.
- температура інжектора — 220 °C.
- інжекція здійснювалась у режимі з діленням потоку зі співвідношенням 5:1. Об'єм ін'єкції складав 1 мкл.

Температура детектора FID — 260 °C. Детектор працював із потоком:

- водню 30 мл/хв;
- повітря 350 мл/хв;
- азоту 25 мл/хв.

Передній детектор ECD був вимкнений.

- час хроматографування – 35 хв

Ідентифікацію сполук проводили за часом утримування з порівнянням до стандартів.

У якості внутрішнього стандарту використовували метилпарабен.

Обчислення концентрацій виконували за площею піків у хроматограмах.

При проведенні *комп'ютерного аналізу* використовували програму OpenLab CDS.

Для проведення досліджень методом ГХ використовували реактиви:
вода (чистоти для ГХ).

Отримані результати.

На рисунках 3.2-3.4 представлено отримані хроматограми.

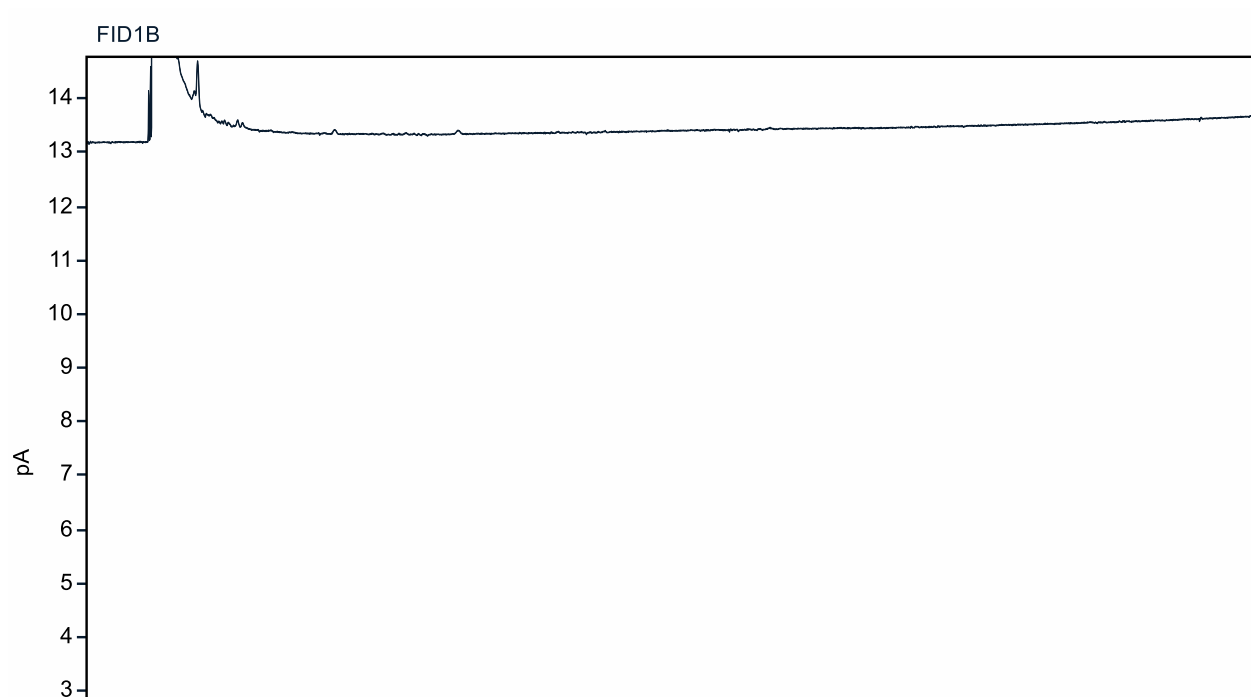


Рисунок 3.2. Хроматограма бланку.

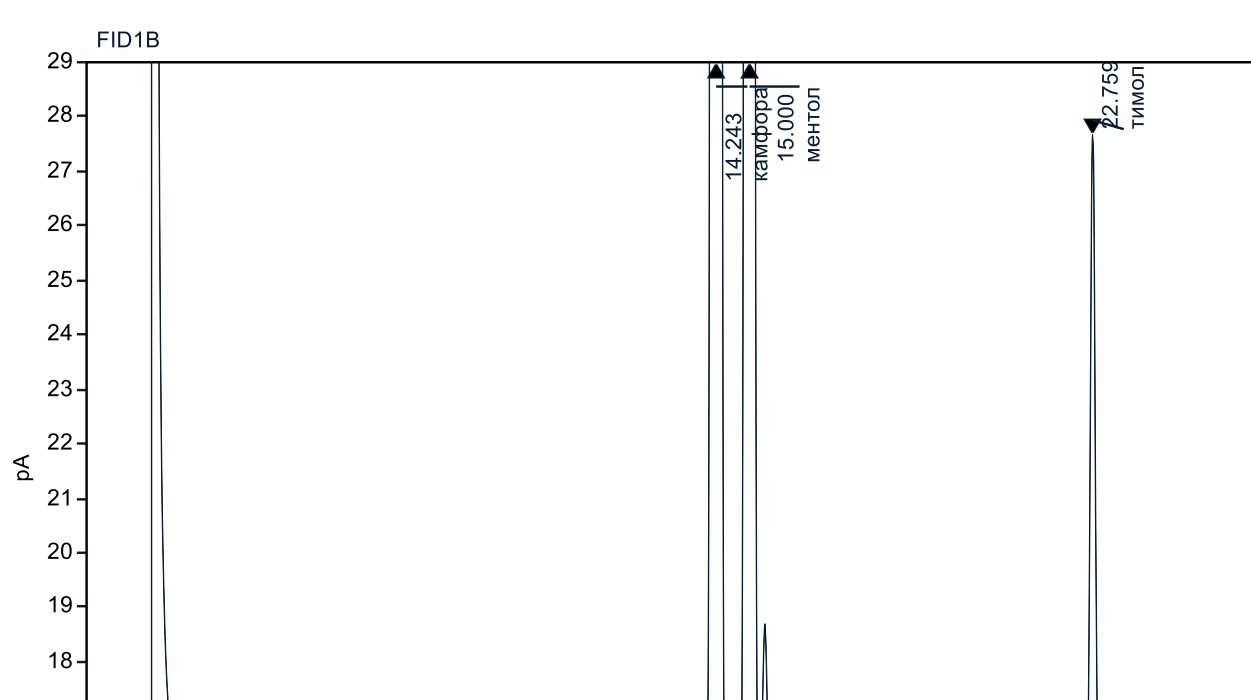


Рисунок 3.3. Хроматограма розчину стандартного зразку ДФУ.

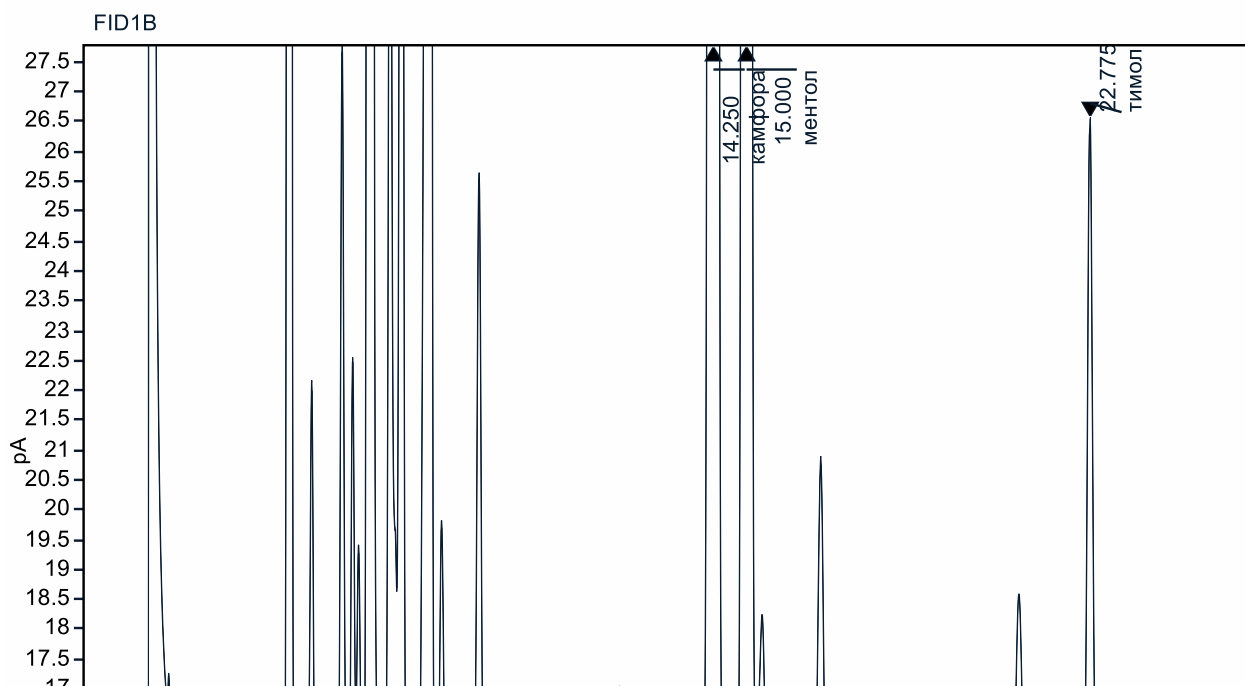


Рисунок 3.4. Хроматограма розчину випробовуваного зразку суміші субстанцій *камфори* $R_t=14.247$ хв, *ментолу* $R_t=15.004$ хв, *тимолу* $R_t=22.771$ хв, метилпарабену (стандарт) $R_t=30.767$ хв та неідентифіковані домішки.

Отримані результати представлено в таблицях 3.1 (стандарт), 3.2 (тест):

	Стандарт											
	камфора		S ₁ /S ₄	ментол		S ₂ /S ₄	тимол		S ₃ /S ₄	метилпарабен		
	м г	0,2158		м г	0,1211		м г	0,0795				
	Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁	Час
	14,248	5050,780	6,983	14,996	3009,088	4,160	22,762	103,911	0,144	30,766	723,268	
	14,248	5113,893	7,040	15,008	3038,085	4,183	22,772	104,629	0,144	30,767	726,354	
	14,247	5027,736	6,982	15,004	2986,791	4,148	22,768	102,855	0,143	30,764	720,107	
	14,245	5097,090	6,950	15,007	3033,837	4,137	22,774	104,695	0,143	30,767	733,425	
	14,248	5127,209	6,928	15,003	3060,165	4,135	22,759	105,787	0,143	30,767	740,092	
Середнє	14,247	5083,342	6,977	15,004	3025,593	4,152	22,767	104,375	0,143	30,766	728,649	
SD			0,043			0,020			0,001			
RSD%			0,61%			0,48%			0,40%			

	Тест											
	камфора		S ₁ /S ₄	ментол		S ₂ /S ₄	тимол		S ₃ /S ₄	метилпарабен		
	Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁		Час	Площа S ₁	
	14,250	4427,780	5,912	15,000	2763,481	3,690	22,775	94,790	0,127	30,767	748,931	
	14,249	4472,540	5,910	14,997	2794,994	3,693	22,778	96,122	0,127	30,768	756,775	
	14,244	4491,082	5,944	15,000	2798,605	3,704	22,776	96,289	0,127	30,767	755,598	
	14,248	4507,369	5,937	15,013	2803,524	3,693	22,765	95,964	0,126	30,766	759,219	
	14,246	4473,376	5,971	15,009	2786,818	3,720	22,763	95,185	0,127	30,766	749,227	
	14,247	4457,035	5,875	15,005	2775,246	3,658	22,767	95,229	0,126	30,766	758,688	
Середнє	14,247	4471,530	5,925	15,004	2787,111	3,693	22,771	95,597	0,127	30,767	754,740	

В таблицях:

T- тейлінг (форма піку, часто буває менше 2),

N – кількість теоретичних тарілок (чим більше теоретичних тарілок, тим вища ефективність розділення компонентів у колонці),

RSD - відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2),

SD –стандартне відхилення, використовується для визначення RSD)

В результаті проведених досліджень встановлено, що в наданій на дослідження суміші субстанцій ідентифіковано три АФІ, які одночасно присутні у суміші, – Камфора, Ментол та Тимол, суміш містить неідентифіковані домішки, а запропоновані умови хроматографування методом ГХ дозволяють ідентифікувати кожен субстанцію у випробовуваній суміші та адаптовані для практичного використання у фармацевтичний аналіз.

Ментол

(ДФУ, Eur.Ph.)

Метод ГХ (22.28)

Випробовуваний розчин.
випробовувана речовина,
метиленхлорид Р.

Розчин порівняння: випробовувана
речовина, ізоментол Р у
метиленхлориді Р.

Ментол, субстанція + камфора,
субстанція +тимол, субстанція

Метод ГХ

*Для приготування розчинів
використовували воду для
хроматографії Р*

Домішки не ідентифіковано.

ВИСНОВКИ

1. Впроваджено метод ГХ у аналіз трьохкомпонентної суміші субстанцій (евтектична суміш) - АФІ Камфора ($R_t=14.247$ хв), Ментол ($R_t=15.004$ хв) та Тимол ($R_t=22.771$ хв), Метилпарабен (стандарт) ($R_t=30.767$ хв), які одночасно знаходяться у випробовуваному зразку, та ідентифіковано ці речовини.
2. В результаті проведених досліджень чистоти суміші субстанції встановлено, що в наданих на дослідження зразках містяться неідентифіковані домішки, можливо, що це продукти хімічної деградації.
3. Адаптовано методики дослідження та умови хроматографування методом ГХ та запропоновано модифікації у застосуванні розчинників – метиленхлорид (канцероген, при гострому отруєнні – смерть від зупинки дихання) замінено на воду для хроматографії Р.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Martin JH, Patel J. Complementary and alternative therapies in the palliative setting. *Intern Med J*. 2022;52(10):1677-1684.
2. Baser KHC, Haskologlu IC, Erdag E. An updated review of research into carvacrol and its biological activities. *Rec Nat Prod*. 2025;19(SI):308-349.
3. Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on peppermint (*Mentha × piperita* L.)—A review. *Phytother Res*. 2020;34(9):2088-2139.
4. Baser KH, Bonello JM. Global trade of essential oils. *J Essent Oil Res*. 2025;37(2):208-214.
5. İsfendiyoğlu H, Hanoğlu A, Yiğit Hanoğlu D, Alkaş FB, Baser KHC, Özkum Yavuz D. Chemical characterization of the essential oil compositions of *Mentha spicata* and *M. longifolia* ssp. *cyprica* from the Mediterranean basin and multivariate statistical analyses. *Molecules*. 2024;29(9):1970.
6. S'hih Y, Hinad I, Loukili A, Ouahidi ML. Ethnobotanical survey of antidiabetic medicinal plants used by patients visiting health facilities in the Salé region (Morocco). *Tradit Integr Med*. 2025;10(2):138-147.
7. Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Hasheminasab FS, et al. Medicinal plants for viral respiratory diseases: a systematic review on Persian medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023;2023:1928310.
8. Kazemi A, Iraj A, Esmaealzadeh N, Salehi M, Hashempur MH. Peppermint and menthol: a review on their biochemistry, pharmacological activities, clinical applications, and safety considerations. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(8):1553-1578.
9. Zhao H, Ren S, Yang H, et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomed Pharmacother*. 2022;154:113559.

10. Lin W, Zhu J, Hayes JE, Richie JP, Jr, Muscat JE. Comparison of carcinogen biomarkers in smokers of menthol and nonmenthol cigarettes: the 2015–2016 national health and nutrition examination survey special sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(8):1539-1545.
11. Smith PH, Assefa B, Kainth S, Salas-Ramirez KY, McKee SA, Giovino GA. Use of mentholated cigarettes and likelihood of smoking cessation in the United States: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(3):307-316.
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA proposes rules prohibiting menthol cigarettes and flavored cigars to prevent youth initiation, significantly reduce tobacco-related disease and death. Published April 28, 2022. Accessed August 10, 2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-rules-prohibiting-menthol-cigarettes-and-flavored-cigars-prevent-youth-initiation>.
13. Sarecka-Hujar B, Szulc-Musioł B. Herbal medicines—are they effective and safe during pregnancy? *Pharmaceutics.* 2022;14(1):171.
14. Wang Q, Yang Y, Chen K, et al. Dietary menthol attenuates inflammation and cardiac remodeling after myocardial infarction via the transient receptor potential melastatin 8. *Am J Hypertens.* 2020;33(3):223-233.
15. Zhang Z, Wu X, Zhang L, Mao A, Ma X, He D. Menthol relieves acid reflux inflammation by regulating TRPV1 in esophageal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;523(2):479-485.
16. Kehili S, Boukhatem MN, Belkadi A, Ferhat MA, Setzer WN. Peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil as a potent anti-inflammatory, wound healing and anti-nociceptive drug. *Eur J Biol Res.* 2020;10(2):132-149.
17. Anter A, Ahmed ASF, Hammad ASA, et al. The severity of acute kidney and lung injuries induced by cecal ligation and puncture is attenuated by menthol: role of PCNA and apoptotic markers. *Front Med.* 2022;9:904286.
18. Magouz FI, Mahmoud SA, El-Morsy RA, et al. Dietary menthol essential oil enhanced the growth performance, digestive enzyme activity, immune-related

- genes, and resistance against acute ammonia exposure in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*. 2021;530:735944.
- 19.Wu Z, Tan B, Liu Y, et al. Chemical composition and antioxidant properties of essential oils from peppermint, native spearmint and scotch spearmint. *Molecules*. 2019;24(15):2825.
- 20.Soleimani M, Arzani A, Arzani V, Roberts TH. Phenolic compounds and antimicrobial properties of mint and thyme. *J Herb Med*. 2022;36:100604.
- 21.Vakili-Ghartavol M, Arouiee H, Golmohammadzadeh S, Naseri M. Antifungal activity of *Mentha × piperita* L. Essential oil. *Acta Sci Pol Hortorum Cultus*. 2022;21(1):143-152.
- 22.Reichling J. Antiviral and virucidal properties of essential oils and isolated compounds: a scientific approach. *Planta Med*. 2022;88(8):587-603.
- 23.Fayed ND, Essa EA, El Maghraby GM. Menthol augmented niosomes for enhanced intestinal absorption of lopinavir. *Pharm Dev Technol*. 2022;27(9):956-964.
- 24.Abdallah IA, Hammad SF, Bedair A, Mansour FR. Menthol-assisted homogeneous liquid-liquid microextraction for HPLC/UV determination of favipiravir as an antiviral for COVID-19 in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2022;1189:123087.
- 25.Li Z, Zhang H, Wang Y, et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: mechanisms, practices, and advances. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:1006908.
- 26.Cheng H, An X. Cold stimuli, hot topic: an updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:1023746.
- 27.Державна Фармакопея України. 2-ге вид., у 3-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2.

28. European Pharmacopoeia. Council of Europe, Strasbourg, 11-th ed., 2022.
V.1II: 3343-3344.

SUMMARY

Olga Mosiychuk

DETERMINATION OF MENTHOL, CAMPHOR AND THYMOL IN THE COMPOSITION OF THREE-COMPONENT SUBSTANCE FOR THE MANUFACTURE OF OINTMENT BY GAS CHROMATOGRAPHY

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: PhD (Biol.) Meleshko R.A.

Keywords: menthol, camphor, thymol, substance, medicinal product, ointments, GC, impurities.

Introduction. Camphor, menthol and thymol are used together in medicines (ointment, balm "Golden Star", throat sprays), they have a synergistic effect, enhancing the therapeutic effects of each other. The main reasons for the joint use of Camphor, Menthol and Thymol in 2025: - Complex effect on receptors (dual control effect). Menthol stimulates the skin's cold receptors, causing a feeling of coolness. Camphor irritates the heat receptors, creating a feeling of warmth and improving blood microcirculation. Together, they distract the brain from pain signals, which effectively relieves muscle and joint pain.

Materials and methods. Objects of research are substances of menthol, camphor, thymol and its standard samples. Research subject: development of conditions for GC study of pharmaceutical analysis of menthol, camphor, thymol substance. Methods: Agilent 6890A with flame ionization detector (FID). Chromatography conditions: - column – DB-1701 ((14%-cyanopropyl-phenyl)-methylpolysiloxane), 30 m × 530 μm × 1 μm; the column was connected to the rear flame ionization detector (FID), - carrier gas – nitrogen, constant flow rate 5.0 mL/min. OpenLab CDS program.

Results. The GC method was introduced into the analysis of a three-component mixture of substances (eutectic mixture) - API Camphor ($R_t=14.247$ min), Menthol ($R_t=15.004$ min) and Thymol ($R_t=22.771$ min), Methylparaben (standard) ($R_t=30.767$ min), which are simultaneously present in the test sample, and these substances were identified. As a result of the studies conducted on the purity of the substance mixture, it was found that the samples provided for research contain unidentified impurities, possibly products of chemical degradation.

Conclusions. The research methods and conditions of chromatography by GC were adapted and modifications in the use of solvents were proposed - methylene chloride (a carcinogen, in acute poisoning - death from respiratory arrest) was replaced with water for chromatography R.

ДОДАТОК 1

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.



Ректор Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки,
д. фарм. н., професор



Юрій КУЧИН

Уляна КАРПІЮК



Ректор Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки,
д. фарм. н., професор



Юрій КУЧИН

Уляна КАРПІЮК