

メルファラン錠 Melphalan Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液 V mL を正確に量り，表示量に従い 1mL 中にメルファラン($C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$)約 2.2 μ g を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし，試料溶液とする．別に塩酸メルファラン標準品(別途本品 1g につき，105 で 2 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し，その減量を測定しておく)約 0.025g を精密に量り，メタノール/酢酸(100)混液(24:1)に溶かし，正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，水を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 260nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品が溶出規格を満たすときは適合とする．

メルファラン($C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 9 \times 0.893$$

W_S : 乾燥物に換算した塩酸メルファラン標準品の量(mg)

C : 1 錠中のメルファラン($C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg	60 分	70%以上

塩酸メルファラン標準品 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$: 341.66 4-Bis(2-chloroethyl) amino-L-phenylalanine monohydrochloride で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 塩酸メルファランをエタノール(99.5)に加温して溶かし，冷所に放置し，白色の結晶を析出させる．同様の操作を 3 回繰り返して得た結晶を 60 で減圧乾燥させる．

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→50)につき，核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により測定するとき， δ 3.0ppm 付近に

二重線のシグナル A を， $\delta 3.7\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル B を， $\delta 4.1\text{ppm}$ 付近に多重線シグナル C を， $\delta 6.7\text{ppm}$ 及び $\delta 7.1\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル D 及び E を，また， $\delta 8.3\text{ppm}$ 付近に幅広いシグナル F を示し，各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F はほぼ 2 : 8 : 1 : 2 : 2 : 2 である．

類縁物質 本品 0.010 g をメタノール/酢酸(100)混液(24 : 1)100mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 20 μL につき，次の条件(1)及び(2)で液体クロマトグラフ法により試験を行う．条件(1)及び(2)から得られた試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し，面積百分率法によりメルファラン以外のピークの合計量を求めるとき，それぞれ 0.50% 以下である．

試験条件(1)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：炭酸アンモニウム 1.0g を水 400mL に溶かし，酢酸(100)4mL 及びメタノール 200mL を加える．

流量：メルファランの保持時間が約 9 分になるように調整する．

面積測定範囲：溶媒のピークの後からメルファランの保持時間の約 1.5 倍の範囲

システム適合性(1)

検出の確認：試料溶液 5mL を正確に量り，メタノール/酢酸(100)混液(24:1)を加えて正確に 100mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5mL を正確に量り，メタノール/酢酸(100)混液(24:1)を加えて正確に 50mL とする．この液 20 μL から得たメルファランのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のメルファランのピーク面積の 8 ~ 12% になることを確認する．

システムの性能：本品 2.5mg 及びアントラニル酸メチルのメタノール溶液(1 → 2000)5mL にメタノール/酢酸(100)混液(24 : 1)を加えて 200mL とする．この液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，アントラニル酸メチル，メルファランの順に溶出し，その分離度は 3 以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，メルファランのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

試験条件(2)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 1.36g を水 1000mL に溶かして，リン酸を加え，pH3.0 に調整した後，メタノール 1000mL を加える．

流量：メルファランの保持時間が約 5 分になるように調整する．

面積測定範囲：メルファランのピークからメルファランの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性(2)

検出の確認：試料溶液 5mL を正確に量り，メタノール／酢酸(100)混液(24:1)を加えて正確に 100mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5mL を正確に量り，メタノール／酢酸(100)混液(24:1)を加えて正確に 50mL とする．この液 20 μ L から得たメルファランのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のメルファランのピーク面積の 8～12%になることを確認する．

システムの性能：本品 1.5mg 及びアミノ安息香酸エチル 2mg にメタノール／酢酸(100)混液(24: 1)を加えて 200mL とする．この液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アミノ安息香酸エチル，メルファランの順に溶出し，その分離度は 5 以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，メルファランのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

乾燥減量 1.5%以下(1g，減圧・0.67kPa 以下，105℃，2 時間)．

含量 99.0%以上(換算した乾燥物として)． 定量法 本品約 0.2 g を精密に量りビーカーに入れ，0.5mol/L の水酸化カリウム溶液 20mL を加えてガラス製ビーカーで覆い，30 分間加熱する．このとき液量を維持するため，必要に応じて水を加える．冷後，フェノールフタレイン試液を加え，酢酸(100)を用いて中和した後，更に酢酸(100)1mL を加える．0.1 mol/L 硝酸銀液で滴定する(電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1 mol/L 硝酸銀液 1mL = 11.39mg $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$

アントラニル酸メチル $C_8H_9NO_2$ 無色又は淡黄色の結晶塊又は液体でぶどうようのにおいがある．

凝固点 22℃ 以上