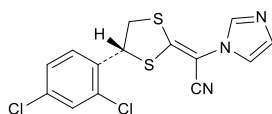


ルリコナゾール

Luliconazole



$C_{14}H_9Cl_2N_3S_2$: 354.28

(2*E*)-2-[(4*R*)-4-(2,4-Dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-2-

(1*H*-imidazol-1-yl)acetonitrile

[187164-19-8]

本品を乾燥したものは定量するとき、ルリコナゾール ($C_{14}H_9Cl_2N_3S_2$) 98.5 ~ 102.0%を含む。

性状 本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は、アセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって徐々に黄色となる。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 約 -32° (乾燥後, 0.5 g, アセトン, 10 mL, 100 mm)。

確認試験

(1) 本品0.1 gに水酸化ナトリウム0.5 gを加え、徐々に加熱して融解し、炭化する。冷後、希塩酸10 mLを加えるとき、発生するガスは潤した酢酸鉛(II)紙を黒変する。

(2) 本品につき、炎色反応試験(2) (1.04)を行うとき、緑色を呈する。

(3) 本品を乾燥し、そのメタノール溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したルリコナゾール標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したルリコナゾール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

融点 (2.60) 150 ~ 153°C

純度試験

(1) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品0.10 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル100 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。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それらの量を求めるとき、ルリコナゾールに対する相対保持時間約0.9の類縁物質A(ジアステレオマー)のピークの量は0.1%以下であり、ルリコナゾール及び類縁物質A以外のピークの合計量は0.1%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：295 nm)

カラム：内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル

化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：1-ウンデカンスルホン酸ナトリウムの水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/酢酸(100) 混液(54 : 45 : 1)溶液(13→10000)

流量：ルリコナゾールの保持時間が約12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ルリコナゾールの保持時間の約2倍までの範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加えて正確に100 mL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5 mLを正確に量り、液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加えて正確に50 mLとする。この液10 µLから得たルリコナゾールのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のルリコナゾールのピーク面積の9 ~ 11%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液4 mLを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル100 mLに溶かす。この液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ルリコナゾールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5900段以上、0.8 ~ 1.2である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ルリコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

(2) 鏡像異性体 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品0.10 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル100 mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液10 µLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。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それらの量を求めるとき、ルリコナゾールに対する相対保持時間約1.2の類縁物質B(鏡像異性体)のピークの量は1.0%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：295 nm)

カラム：内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に10 µmの液体クロマトグラフィー用セルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム水合物の液体クロマトグラフィー用メタノール/水混液(4 : 1)溶液(7→500)

流量：ルリコナゾールの保持時間が約31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ルリコナゾールの保持時間の約2倍までの範囲

システム適合性

検出の確認：本品0.10 gを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル100 mLに溶かし、標準溶液とする。標準溶液1 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加えて100 mL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5 mLを正確に

量り，液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加えて正確に50 mLとする。この液10 µLから得たルリコナゾールのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のルリコナゾールのピーク面積の9 ～ 11%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液2 mLを液体クロマトグラフィー用アセトニトリル100 mLに溶かす。この液10 µLにつき，上記の条件で操作するとき，ルリコナゾールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ3000段以上，0.8 ～ 1.4である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液10 µLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ルリコナゾールのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1 g, 105℃, 2時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品及びルリコナゾール標準品を乾燥し，その約0.1 gずつを精密に量り，それぞれを液体クロマトグラフィー用アセトニトリルに溶かし，正確に100 mLとする。この液10 mLずつを正確に量り，それぞれに内標準溶液10 mLずつを正確に加えた後，液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加えて50 mLとし，試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 µLにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するルリコナゾールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ルリコナゾール($C_{14}H_8Cl_2N_3S_2$)の量(mg) = $M_S \times Q_T / Q_S$

M_S ：ルリコナゾール標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 アミノ安息香酸エチルの液体クロマトグラフィー用アセトニトリル溶液(1→2000)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：295 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に10 µmの液体クロマトグラフィー用セルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：ジエチルアミンの液体クロマトグラフィー用ヘキサン/液体クロマトグラフィー用2-プロパノール混液(3：2)溶液(1→1000)

流量：ルリコナゾールの保持時間が約17分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液5 µLにつき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，ルリコナゾールの順に溶出し，その分離度は10以上である。

システムの再現性：標準溶液5 µLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するルリコナゾールのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

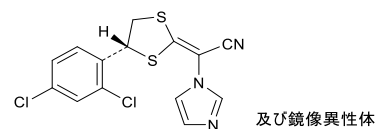
保存条件 遮光して保存する。

容器 密閉容器。

その他

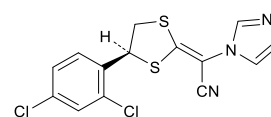
類縁物質A(ジアステレオマー)：

(2Z)-2-[(4R)-4-(2,4-Dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-2-(1H-imidazol-1-yl)acetonitrile



類縁物質B(鏡像異性体)：

(2E)-2-[(4S)-4-(2,4-Dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-2-(1H-imidazol-1-yl)acetonitrile



9. 01 標準品(1)の項に次を追加する。

ルリコナゾール標準品

9. 41 試薬・試液の項に次を追加する。

1-ウンデカンスルホン酸ナトリウム $C_{11}H_{23}NaO_3S$ 白色の結晶又は粉末である。

強熱残分 (2.44) 27.2 ～ 27.8%(1.0 g)。