小児向け剤形の開発に関する研究 (第8報) 酸性, および中性グミベースを用いたグミ製剤の調製^{†1}

並木徳之^{*†2}, 根岸 徹^{†2}, 加藤潤一郎^{†2}, 金子昌弘^{†2}, 石倉豊昭^{†3}, 永田文子^{†3}
東京慈恵会医科大学附属第三病院薬剤部^{†2}
明治製菓(株)薬剤研究所^{†3}

The Development of a Dosage Form for Pediatric Use (No. 8) in the Preparation of Gummi Drug Using Acidic and Neutral Gummi Base^{†1}

Noriyuki Namiki^{*†2}, Tooru Negishi^{†2}, Junichirou Katou^{†2}, Masahiro Kaneko^{†2},
Toyoaki Ishikura^{†3} and Fumiko Nagata^{†3}

Department of Pharmacy, The Jikei University School of Medicine Daisan Hospital^{†2}
Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha LTD.^{†3}

[Received April 24, 2002]
[Accepted October 26, 2002]

A novel neutral gummi base was newly formulated and several gummi containing model drugs (carboxylic acid drug: ibuprofen and mefenamic acid, sodium carboxylate drug: loxoprofen sodium and sodium valproate) were prepared in order to compare the base and a conventional acidic gummi base using citric acid. By acidic formulation, both loxoprofen sodium and sodium valproate were found to not be able to jell into a gummi form. Furthermore, an acidic gummi base containing mefenamic acid lost its uniformity of drug contents during the jelling process. On the other hand, a neutral formulation made it possible for gummi containing loxoprofen sodium or sodium valproate to jell into gummi form, and thereby maintained the distribution of mefenamic acid in the neutral gummi base.

Keywords — neutral gummi base, acidic gummi base, sodium carboxylate drug, carboxylic acid drug

緒 言

小児のコンプライアンスの向上を目的に, アセトアミノフェン含有グミ製剤の開発を行い¹⁻⁸⁾, これまでに, メイラード反応⁹⁻¹²⁾に起因すると考えられる変色の抑制^{13,14)}, マルチトールと推察される結晶の析出防止^{15,16)}などの種々の改良を施した結果, 有効性, 安定性, ならびに, 安全性の点から臨床使用に適した院内製剤化が可

能となった.

しかしながら, 従来のグミ製剤はクエン酸を配合した酸性グミベースを使用しているため, 酸性条件下で溶解度が低下するカルボン酸系薬物などを配合した場合, 当該薬物が析出することが懸念された. そこで, 院内製剤としてグミ製剤化できる薬物の選択肢を広げるために, 中性グミベースを新たに開発し, これを用いたグミ製剤の調製方法について検討を行った. 含有薬物としては,

^{†1} 本報の一部は, 日本薬学会第120年会 (2000年3月, 岐阜) で発表した.

^{†2} 東京都狛江市和泉本町4-11-1; 4-11-1, Izumi-Honchou, Komae-shi, Tokyo, 201-8601 Japan

^{†3} 神奈川県横浜市港北区師岡町760; 760, Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 222-8567 Japan

臨床汎用薬であるイブプロフェン、メフェナム酸、ロキソプロフェン Na, ならびにバルプロ酸 Na をモデル薬物として選択した。

方 法

1. 試料および試薬

含有薬物は、イブプロフェン [生化学用, 和光純薬工業 (株) (大阪)], メフェナム酸 [生化学用, 和光純薬工業 (株) (大阪)], ロキソプロフェン Na [日局, ダイト (株) (富山)], バルプロ酸 Na [日局, アルプス薬品工業 (株) (岐阜)] を使用した。また、ゼラチン [酸性グミベースには AP-270, 中性グミベースには AD を用いた, (株) ニッピ (静岡)], 還元麦芽糖水飴 [アマルティー® (固形分75%, 乾燥物組成: マルチトール75%以上, D-ソルビトール, およびオリゴ糖アルコールからなる), 東和化成工業 (株) (東京)], D-ソルビトール液 [日局, 日研化学 (株) (東京)], 無水クエン酸 [日局, 高砂香料 (株) (東京)], 水酸化ナトリウム [日局, 小堺製薬 (株) (東京)] を用いた。また, 他の試薬等は試薬特級品を使用した。

2. 酸性グミベースならびに中性グミベースの調製

酸性ならびに中性グミベースの処方を Table 1 および 2 にそれぞれ示した。酸性グミベースは, クエン酸の添加により薬物添加後の pH が約 3 となるように, また,

Table 1. Formula of Acidic Gummi Base.

Component	Content (g)
Gelatin (AP-270)	7.0
Hydrogenated maltose starch syrup	64.0 (solid:75%)
D-Sorbitol sol.	45.6 (solid:70%)
Citric acid	0.7
Water	q.s.
Total	100.0

Table 2. Formula of Neutral Gummi Base.

Component	Content (g)
Gelatin (AD)	7.0
Hydrogenated maltose starch syrup	64.0 (solid:75%)
D-Sorbitol sol.	45.6 (solid:70%)
2% Sodium hydroxide sol.	1.0
Water	q.s.
Total	100.0

中性グミベースは, 水酸化ナトリウム液の添加により pH が約 7 となるように配合量をそれぞれ設定した。なお, いずれのグミ製剤においても同じ甘味が得られるように, 酸性グミベースにおける還元麦芽糖水飴, D-ソルビトール液の配合量は, これらを加熱・沸騰させることにより水分の一部を蒸発させて残る糖質の固形分量が, 酸性, および, 中性グミベースで同程度となるように設定した。また, グミ製剤には食感の向上の観点から, 甘味料の他に香料, ならびに, 色素を配合するが, 本研究では, 外観形状からグミ製剤化が可能であるかについて評価することを第一の目的としたことから, これらの成分無添加のグミベースを調製した。

酸性グミベースの調製は, 前報^{15,16)}に従い, Fig. 1 に示した方法で行った。すなわち, ①ゼラチンに水を加え膨潤させた後に60℃で加温溶解した液, ②還元麦芽糖水飴, ならびに D-ソルビトール液を秤量混和した後に135℃になるまで加熱し水分の一部を蒸発させた濃縮液, ③クエン酸を加水溶解した液, 以上①, ②, および, ③を約50℃で混合し酸性グミベースを調製した。

中性グミベースの調製は, Fig. 2 に示した方法で行い, ①ゼラチン加温溶解液, ②還元麦芽糖水飴, D-ソルビトールの混合濃縮液, ③水酸化ナトリウム水溶液を混合して製した。

3. 酸性グミベースを用いた各種薬物のグミ製剤化

Table 3 に酸性グミベースを用いた各種グミ製剤の処方について示した。なお, ロキソプロフェン Na, および, バルプロ酸 Na 含有のグミ製剤では, 薬物を添加した後の pH が約 3 となるように薬物に応じてクエン酸の配合量を増量した。また, 薬物含有量は苦味を考慮してグミ製剤に含有できる最大量とした。以下, 含有薬物別に調製方法について記載する。

1) 酸性グミベース・イブプロフェングミ製剤の調製
イブプロフェンをエタノールに約60℃で加熱溶解し, 前報^{15,16)}のグミ製剤の場合と同様にプラスチックプレートへ分注 (以下, 分注と略す) して50mg/5g/個の製剤を調製した。

2) 酸性グミベース・メフェナム酸グミ製剤の調製
メフェナム酸を粉末のまま酸性グミベースに添加混合し, 分注して65mg/5g/個の製剤を調製した。

3) 酸性グミベース・ロキソプロフェン Na グミ製剤の調製

ロキソプロフェン Na を少量の水に溶解した後, 酸性グミベースに添加混合し, 分注して30mg/5g/個の製剤を調製した。

4) 酸性グミベース・バルプロ酸 Na グミ製剤の調製

Fig. 1. Preparation Method of Acidic Gummi Base.

Fig. 2. Preparation Method of Neutral Gummi Base.

酸性グミベース・ロキソプロフェン Na グミ製剤と同様の方法で行い、100mg/5g/個の製剤を調製した。

4. 中性グミベースを用いた各種薬物のグミ製剤化

Table 4 に中性グミベースを用いた各種グミ製剤の処方について示した。なお、イブプロフェン、および、メフェナム酸含有のグミ製剤では、薬物を添加した後の pH が約 7 となるように薬物に応じて水酸化ナトリウムの配合量を増量した。また、薬物含有量は酸性グミベースの場合と同様に、苦味を考慮してグミ製剤に含有できる最大量とした。以下、含有薬物別に調製方法を記載する。

1) 中性グミベース・イブプロフェングミ製剤の調製
中性グミベースの調製に際して、あらかじめイブプロフェンを 2% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解する方法で中性グミベースに添加混合し、分注して 50mg/5g/個の

製剤を調製した。

2) 中性グミベース・メフェナム酸グミ製剤の調製
中性グミベース・イブプロフェングミ製剤と同様の方法で行い、65mg/5g/個の製剤を調製した。

3) 中性グミベース・ロキソプロフェン Na グミ製剤の調製

ロキソプロフェン Na を少量の水に溶解した後、中性グミベースに添加混合し、分注して 30mg/5g/個の製剤を調製した。

4) 中性グミベース・バルプロ酸 Na グミ製剤の調製
中性グミベース・ロキソプロフェン Na グミ製剤と同様の方法で行い、100mg/5g/個の製剤を調製した。

5. 各種グミ製剤の外観、ならびに食感の評価

各種グミ製剤を調製し室温で 24 時間放置した後に、外

Table 3. Formula of Acidic Gummi Drug Including Ibuprofen, Mefenamic Acid, Loxoprofen Sodium, or Sodium Valproate.

Ibuprofen Gummi Drug (50mg/5g/piece)		Mefenamic Acid Gummi Drug (65mg/5g/piece)	
Component	Content(g)	Component	Content(g)
Ibuprofen	1.0	Mefenamic acid	1.3
Ethanol	1.0	Acidic Gummi Base	95.5
Acidic Gummi Base	95.8	Water	q.s.
Water	q.s.		
Total	100.0	Total	100.0

Loxoprofen Sodium Gummi Drug (30mg/5g/piece)		Sodium Valproate Gummi Drug (100mg/5g/piece)	
Component	Content(g)	Component	Content(g)
Loxoprofen sodium	0.6	Sodium Valproate	2.0
Acidic Gummi Base	95.8	Acidic Gummi Base	92.5
Citric acid	0.3	Citric acid	1.7
Water	q.s.	Water	q.s.
Total	100.0	Total	100.0

Table 4. Formula of Neutral Gummi Drug Including Ibuprofen, Mefenamic Acid, Loxoprofen Sodium, or Sodium Valproate.

Ibuprofen Gummi Drug (50mg/5g/piece)		Mefenamic Acid Gummi Drug (65mg/5g/piece)	
Component	Content(g)	Component	Content(g)
Ibuprofen	1.0	Mefenamic acid	1.3
Neutral Gummi Base	95.6	Neutral Gummi Base	95.2
Sodium hydroxide	0.21	Sodium hydroxide	0.25
Water	q.s.	Water	q.s.
Total	100.0	Total	100.0

Loxoprofen Sodium Gummi Drug (30mg/5g/piece)		Sodium Valproate Gummi Drug (100mg/5g/piece)	
Component	Content(g)	Component	Content(g)
Loxoprofen sodium	0.6	Sodium Valproate	2.0
Neutral Gummi Base	96.2	Neutral Gummi Base	94.6
Water	q.s.	Water	q.s.
Total	100.0	Total	100.0

観形状、色彩、結晶析出の有無などの肉眼観察、および、官能試験による食感の評価を行い、酸性、ならびに、中性グミベースに上記各種薬物を添加することによりグミ製剤化が可能であるかの実験を行った。なお、官能試験は3名の健常人（男性、年齢26-36歳、平均30.7歳）に

より、硬さ、歯触り、歯切れの良さについて、薬物を含有するグミ製剤と含有しないグミベースとをその都度比較する一対比較法（paired comparisons）を用いて、評価尺度を設定し食感の評価を行った。また評価尺度は、硬さ（変化なし0点、やや硬い・軟らかい1点、硬い・軟

らかい2点, 明らかに硬い・軟らかい3点), 歯触り(変化なし0点, やや違和感あり1点, 違和感あり2点, 明らかに違和感あり3点), 歯切れ(変化なし0点, やや噛み切れ難い・やすい1点, 噛み切れ難い・やすい2点, 明らかに噛み切れ難い・やすい3点)とスコア化した。そして, 3名の健常人の平均スコアがすべての評価項目で0~1点の場合をグミ製剤として適した食感を有すると判定した。

6. グミ製剤中の薬物分散性の評価

非解離型のイブプロフェン, ならびに, メフェナム酸は水に対する溶解度が低いため, 水分を含有するグミベース中で均一に分散しているか疑問である。そこで, 酸性グミベースを用いたイブプロフェングミ製剤, メフェナム酸グミ製剤, ならびに, 中性グミベースを用いた同薬物含有グミ製剤について製剤中の薬物分散性を評価する目的で以下の実験を行った。

1) イブプロフェン含有グミ製剤中の薬物分散性実験

グミ製剤のゲル化過程における静置時の上下で製剤を2分割し, それぞれの重量を測定後, 分割切片を0.1mol/Lリン酸水素二ナトリウム水溶液50mL (50℃) 中で溶解させ, 放冷後加水して全量100mLとした。得られた水溶液の吸光度(264nm, 日立製作所, U-3210型自記分光光度計)を測定し, 製剤単位重量あたりのイブプロフェン含量をそれぞれ求めた。得られた値を上記製剤の上下で比較し, t検定により解析した。

2) メフェナム酸含有グミ製剤中の薬物分散性実験

グミ製剤のゲル化過程における静置時の上下で製剤を2分割し, それぞれの重量を測定後, 分割切片を0.08

mol/Lリン酸水素二ナトリウム水溶液90mL (50℃) 中で溶解させ, 放冷後加水して全量100mLとした。さらにこの水溶液2mLを正確に量り, 加水して全量50mLとした。得られた水溶液の吸光度(285nm)を測定し, 製剤単位重量あたりのメフェナム酸含量をそれぞれ求めた。得られた値を上記製剤の上下で比較し, t検定により解析した。

結果および考察

1. 外観形状の観察および食感による各種グミ製剤の評価

酸性ならびに中性グミベースに各種薬物を添加して調製した製剤について, グミ製剤としての形状を有しているかの外観観察および硬さなどの食感を試験しグミ製剤化が可能であるかの評価を行い, その結果をTable 5に示した。酸性グミベースを用いた場合, イブプロフェン, または, メフェナム酸をそれぞれ含有したグミ製剤はFig. 3の写真で明らかのように白濁が認められたもののグミ製剤としての形状に調製可能であることが観察され, しかも, グミ製剤としての食感を有していることが確認された。しかしながら, ロキソプロフェンNa, またはバルプロ酸Na含有のグミ製剤ではゲル化せず調製できなかった。これは, これらの薬物と構成成分のクエン酸とが反応して生成されるクエン酸Naが, ゼラチンネットワークの水素結合を切断しセット力を弱めたためと推察されるが, 詳細については不明である¹⁷⁾。一方, 中性グミベースを用いた場合, イブプロフェン, メフェナム酸, ロキソプロフェンNa, またはバルプロ酸Naをそれぞれ含有したグミ製剤はFig. 4に示した写真

Table 5. Evaluation of External Appearance and Texture of Gummi Drugs Prepared by Using Acidic or Neutral Gummi Base.

Gummi Drug (GD)	External appearance		Texture			
	Color	Shape		hardness	feeling	cutting
Acidic Gummi Base						
Ibuprofen GD	White	○	○ (	0	0	0)*)
Mefenamic acid GD	White	○	○ (	0	0	0)
Loxoprofen sodium GD	Clear	×	×	3	3	3)
Sodium valproate GD	Clear	×	×	3	3	3)
Neutral Gummi Base						
Ibuprofen GD	Clear	○	○ (	0	0	0)
Mefenamic acid GD	Clear	○	○ (	0	0	0)
Loxoprofen sodium GD	Clear	○	○ (	0	0	0)
Sodium valproate GD	Clear	○	○ (	0	0	0)

○ : Suitable ; × : Non-suitable ; * : Average score (n=3)

Fig. 3. Photographs of Gummi Drugs (GD) Prepared by Using Acidic Gummi Base.

Fig. 4. Photographs of Gummi Drugs (GD) Prepared by Using Neutral Gummi Base.

から明らかなようにいずれも透明な製剤を調製可能であり、かつ、グミ製剤としての食感を有していた。

2. グミ製剤中の薬物分散性の評価

非解離型のイブプロフェンならびにメフェナム酸は脂溶性が高いため、水分が約16–20%³⁾でその他水溶性の高い糖類を主原料とするグミ製剤中で薬物が均一に分散しているかが懸念された。特に、酸性グミベースを用いたイブプロフェンならびにメフェナム酸含有グミ製剤では、薬物に起因すると思われる製剤の白濁が確認されていることから、難溶性の薬物が製剤中で析出しその分散性に偏りを生じている可能性は否定できない。そこで、イブプロフェン、メフェナム酸含有の酸性および中性グミ製剤をそれぞれゲル化過程における静置時の上下で2分割した。上部および下部の薬物含量をそれぞれ求め、上部薬物含量/下部薬物含量の比で示すとともに有意差検定(t検定)を行い、比較・解析した結果をTable 6に示した。

イブプロフェン含有製剤においては、酸性および中性グミ製剤のいずれも上部、下部薬物含量の間に有意差は認められず ($p > 0.05$)、イブプロフェンが均一に分散した製剤として調製されていることが確認された。筆者ら

は、アセトアミノフェンなどエタノールに溶解しやすい薬物をエタノール溶液としてグミベースに添加することにより、薬物が微粒子としてグミベース中に均一に分散したグミ製剤が得られることを報告³⁾している。イブプロフェンもエタノールに溶解しやすい薬物であることから、イブプロフェンが溶解しない酸性グミベース中でもアセトアミノフェン含有グミ製剤と同様に高い分散性を維持していたものと推定される。

一方、メフェナム酸含有製剤においては、製剤の上部および下部薬物含量に中性グミ製剤において有意差は認められなかった ($p > 0.05$) もの、酸性グミ製剤では明らかな相違 ($p < 0.05$) が認められた。具体的には、酸性グミ製剤のゲル化過程における静置時の上下で2分割した上部薬物含量が、同下部薬物含量に比べて約1.2倍高かった。メフェナム酸はエタノールにも難溶性であるため、同酸性グミ製剤調製時には原薬を粉体のまま酸性グミベース中に添加して練合した。練合後速やかに分注したため、原薬粉体と酸性グミベースとの間で比重差があれば、分注後製剤がゲル化するまでの間にその比重差に基づいて原薬が浮上もしくは沈降する可能性がある。本剤の場合には上部薬物含量が高かったことから、製剤のゲル化過程で原薬が浮上したものと推定される。

Table 6. Distribution of Ibuprofen or Mefenamic Acid in the Gummi Bases.

Gummi Drug (GD)	Upper drug contents /Lower drug contents	t test
Ibuprofen GD		
Acidic Gummi Base	0.990±0.003*	P=0.5893
Neutral Gummi Base	1.000±0.012	P=0.7147
Mefenamic acid GD		
Acidic Gummi Base	1.230±0.033	P=0.0002
Neutral Gummi Base	1.010±0.002	P=0.0668

*: Mean ± SD ; n=3

このように、配合する薬物がグミベース中に難溶性である場合、薬物とグミベースとの間に比重差が生じると製剤中の薬物分散性が低下する可能性がある。この一方で、今回モデル薬物として選択したカルボン酸系薬物は、中性グミ製剤として製する過程においてあらかじめ水酸化ナトリウム溶液に溶解しいずれもそのNa塩とすることから溶解性が高まり、中性グミベース中で均一に分散、あるいは溶解させることができ、得られた製剤中の薬物分散性が低下することもなかったと考えられる。ところで、これらカルボン酸系薬物は、水酸化ナトリウム溶液中では不安定であるが、中性グミベース中に均一に分散した後はpHがすぐに低下し7となることから、安定性が保たれると考えられる。また、これとは別にアミン系の薬物の中にはむしろ酸性グミベース中での分散性が高い薬物も存在すると思われるが、この場合には酸性グミ製剤とした方が分散性において高い製剤を調製できるものと考えられる。

本論では、従来の酸性グミベースに加え新たに開発した中性グミベースを用いることで、製剤中薬物の分散性の高いグミ製剤として提供できる薬物の適用範囲、またはその選択肢を広げる検討を行い、以下のことが判明した。

①酸性グミベースを用いた場合、ロキソプロフェンNa、ならびにバルプロ酸Na含有製剤はゲル化せず調製不能であった。イブプロフェン、ならびにメフェナム酸含有酸性グミ製剤はゲル化したが白濁し、このうちメフェナム酸含有製剤は不溶性の薬物が製剤中で偏在化した。しかしながら、イブプロフェン含有製剤は薬物が均一に固体として分散していることから、白濁による審美性は欠くものの、使用可能と考えられた。

②中性グミベースを用いた場合、イブプロフェン、メフェナム酸はもとより、従来の酸性グミベースではグミ製剤化できなかったロキソプロフェンNa、ならびにバルプロ酸Naもグミ製剤化することができた。

引用文献

- 1) 高木宣行, 並木徳之, 医療の現場での薬の開発—グミ製剤の試作, 治療, **77**, 2957-2959(1995).
- 2) 並木徳之, 小児向け剤形としてのグミ製剤の開発, *Pharm. Tech. Jpn.*, **14**, 1063-1071(1998).
- 3) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究(第1報)ゼラチンを用いたグミ製剤の調製, 薬剤学, **57**, 86-94(1997).
- 4) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究(第2報), グミ製剤からのアセトアミノフェンの放出性, 薬剤学, **57**, 109-113(1997).
- 5) 並木徳之, 高木宣行, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け剤形の開発に関する研究(第3報), グミ製剤の保存安定性, 薬剤学, **57**, 145-151(1997).
- 6) N. Namiki, N. Takagi, H. Yuasa, Y. Kanaya, Studies on development of dosage form for pediatric use (No. 4), Time courses of plasma concentration of acetaminophen after oral administration of gummi drug and powder preparation in dogs, *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **57**, 215-219(1997).
- 7) N. Namiki, N. Takagi, H. Yuasa, Y. Kanaya, Studies on development of dosage form for pediatric use (V), Oral mucosal irritation study of gummi drugs in hamster cheek pouch, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 87-89(1998).
- 8) 並木徳之, 小児向け院内製剤としてのグミ製剤の開発, 生命とくすり, **14**, 6, 4(1998).
- 9) “生化学辞典, 第1版”, 東京化学同人, 東京, 1984, pp.260-261.
- 10) “生化学辞典, 第1版”, 東京化学同人, 東京, 1984, p.1256.
- 11) 藤巻正生, 金田尚志, 泰忠夫, 柴崎一雄, 不破英次, 稲垣長典, 坂村貞雄, 門田元, 松本博, “改訂新版食品化学”, 朝倉書店, 東京, 1989, pp.105-108.
- 12) N.R. Jones, “The Science and Technology of Gela-

- tin", Academic Press, New York/San Francisco/London, 1977, pp.372-373.
- 13) 並木徳之, 坂倉光好, 湯浅宏, 金谷芳雄, 鐘ヶ江穰, 永田文子, 石倉豊昭, 小児向け院内製剤の開発に関する研究 (第5報), アセトアミノフェン含有グミ製剤の保存安定性の向上 (I), 日本薬剤学会第14年会講演要旨集, 184(1999).
 - 14) 並木徳之, 湯浅宏, 石倉豊昭, 永田文子, 鐘ヶ江穰, 小児向け剤形の開発に関する研究 (第6報), グミ製剤の基剤変色抑制による保存安定性の向上, 医療薬学, **27**, 419-425(2001).
 - 15) 並木徳之, 坂倉光好, 湯浅宏, 金谷芳雄, 小児向け院内製剤の開発に関する研究 (第6報), アセトアミノフェン含有グミ製剤の保存安定性の向上 (II), 日本薬学会第119年会講演要旨集, 165(1999).
 - 16) 並木徳之, 湯浅宏, 石倉豊昭, 永田文子, 鐘ヶ江穰, 小児向け剤形の開発に関する研究 (第7報), グミ製剤における基剤成分の結晶析出抑制, 医療薬学, **28**, 208-215(2002).
 - 17) 伊東明彦, 杉原正泰, 高齢者向け経口製剤の検討—クエン酸ナトリウム添加ゼラチン乾燥ゲル錠の物理的性質に及ぼす添加剤の影響, 病院薬学, **21**, 448-453(1995).