

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5122984号
(P5122984)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年11月2日(2012.11.2)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/53	(2006.01) A 61 K 31/53
C 07 D 487/04	(2006.01) C 07 D 487/04 1 4 4
A 61 K 47/10	(2006.01) A 61 K 47/10
A 61 P 43/00	(2006.01) A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 15/00	(2006.01) A 61 P 15/00

請求項の数 9 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2007-557361 (P2007-557361)
(86) (22) 出願日	平成18年2月16日 (2006.2.16)
(65) 公表番号	特表2008-531614 (P2008-531614A)
(43) 公表日	平成20年8月14日 (2008.8.14)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/001393
(87) 國際公開番号	W02006/092207
(87) 國際公開日	平成18年9月8日 (2006.9.8)
審査請求日	平成21年2月12日 (2009.2.12)
(31) 優先権主張番号	102005009240.3
(32) 優先日	平成17年3月1日 (2005.3.1)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	507113188 バイエル・ファルマ・アクチエン ヤフト Bayer Pharma Aktien gesellschaft ドイツ連邦共和国デーー13353ベルリ ン、ミューラーシュトラーセ178番
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 車二
(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された薬物動態学的特性を有する製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

口中で迅速に崩壊し、バルデナフィル塩酸塩三水和物および糖アルコールを含む製剤であって、製剤中のバルデナフィル塩酸塩三水和物用量の少なくとも 80 % が、25 % で生理塩水 10 ml に溶解し、該製剤からのバルデナフィル塩酸塩三水和物の放出速度が、生理塩水 900 ml 中、最初の 5 分以内に、毎分 50 回転の U S P パドル搅拌器で、37 % で、少なくとも 70 % であることを特徴とする、製剤。

【請求項 2】

粉碎形、無定形または既に溶解された形態でバルデナフィル塩酸塩三水和物を含む、請求項 1 に記載の製剤。 10

【請求項 3】

バルデナフィル塩酸塩三水和物が、平均粒径が 20 μm より小さい微粉化形態である、請求項 1 または請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

40 % ないし 99 % の糖アルコールを含む、請求項 1 ないし 請求項 3 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 5】

糖アルコールとしてマンニトールを含む、請求項 1 ないし 請求項 4 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 6】

10

20

糖アルコールとしてソルビトールを含む、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 7】

バルデナフィル塩基として算出して 0.8% ないし 2.5% のバルデナフィルを含む、請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 8】

糖アルコールが、ソルビトール、マンニトールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 ないし請求項 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 9】

バルデナフィルが、バルデナフィル塩基として算出して製剤の 0.8% ないし 2.5% を占める、請求項 4 ないし請求項 6 または請求項 8 のいずれかに記載の製剤。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、口中で迅速に崩壊し、バイオアベイラビリティーの増加およびプラトー様の血漿濃度プロファイルを導くバルデナフィルの新規製剤、およびそれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

イミダゾトリアジノン誘導バルデナフィルおよび c GMP ホスホジエステラーゼ阻害剤としてのその使用およびその活性スペクトルは既知であり（例えば WO 99 / 24433）、この化合物は Levitra（登録商標）の名称で購入できる。しかしながら、バルデナフィルの治療的使用は、約 1.4% と低いバイオアベイラビリティーおよびバルデナフィル投与の約 1 時間後の血漿濃度の迅速な低下により、負に影響を受ける。原則として、低いバイオアベイラビリティーは、異なる個体間で、血漿濃度の高い変動をもたらす；さらに、特定の曝露（exposition）を達成するために、用量を増やさなければならない。バルデナフィルの経口投与の約 1 時間後の血漿濃度の迅速な低下は、その後の治療活性の低下のリスクを伴う。従って、患者は、高い血漆濃度による利益を得るために、投与の時間を注意深く選ばねばならない。 20

【0003】

これらの理由で、上述の問題の 1 つを解決するバルデナフィルの製剤を提供する試みがあった。特許出願 US 2003 / 0134861 A1 は、例えば頸側薬物形態または舌下錠などの、ホスホジエステラーゼ阻害剤の経粘膜投与用製剤を記載している。しかしながら、比較例 1 ないし 3 から明らかな通り、口内粘膜を介するバルデナフィル投与の場合、非常に変動しやすく、不完全かつ遅い活性化合物の吸収を伴う非常に不満足な血漆濃度の結果となる。

【0004】

加えて、c GMP ホスホジエステラーゼ阻害剤を遅延放出する製剤が記載された（WO 00 / 24383）。かかる製剤は、血漆濃度の急速な低下の問題を解決できる。しかしながら、遅延放出製剤は大きく、一部の患者にとっては嚥下が難しい。さらに、それらは、バルデナフィルの低いバイオアベイラビリティーの問題には全く対処しない。 40

【0005】

さらに、口内で崩壊する c GMP ホスホジエステラーゼ阻害剤の製剤が記載された。US 6,221,402 は、なかんずく、インポテンス用の活性化合物の製剤を記載しており、そこでは、活性化合物を含有するコアが、なかんずく、唾液に不溶であるポリマーで被覆されている。US 2002 / 0002172 は、口中で崩壊し、活性化合物を水溶性の乏しい遊離塩基として含有する c GMP ホスホジエステラーゼ阻害剤シルデナフィルの製剤を記載している。口中で崩壊するこのような製剤は、製剤が既に口中で崩壊するので、患者により摂取され易いという利点を有する。しかしながら、それらは、バイオアベイラビリティーを高めず、また、より長い血漆濃度の維持ももたらさない。患者は短時間後に 50

崩壊した製剤を嚥下するので、従来の嚥下用錠剤の場合と同様に、活性化合物は胃でのみ溶解する。従って、最良の場合でさえ、得られるバイオアベイラビリティーは従来の嚥下用錠剤の投与後のものと同様である。

【発明の開示】

【0006】

驚くべきことに、我々はこの度、口中で崩壊し、バイオアベイラビリティーの増加およびプラトー様の血漿濃度プロフィールを導くバルデナフィルの製剤を見出した。水と共に飲み込まれる常套の錠剤と比較して、本発明による製剤は、かなり高いバイオアベイラビリティーを有する。ここで、従来の嚥下用錠剤の場合は血漿濃度が既に再度低下している期間、即ち、例えば最大血漿濃度に達した0ないし5時間後の期間に、より高い血漿濃度に達する。その結果、同じ用量で、この期間中に、活性の改善が期待される。特に、特に迅速に崩壊および放出する製剤の投与の数時間後でさえ血漿濃度が上昇していることは、予測されなかった発見である。なぜなら、より迅速な活性化合物の溶解に予測される結果は、むしろバルデナフィル血漿濃度のより迅速な上昇およびより迅速な低下であろうからである。10

【0007】

従って、本発明は、用いるバルデナフィルの形態の溶解度が少量の水性液体中で十分に高く、口中で崩壊する製剤の溶解速度が十分に速いことを特徴とする、バルデナフィルを含む製剤を提供する。これは、用いる物質の形態、例えば塩または酸との混合物のバルデナフィルの用量の少なくとも80%が、25で生理塩水10mlに溶解し、生理塩水900ml中で最初の5分以内の製剤からの放出率が、少なくとも70%（37、U.S.P.パドル搅拌器、毎分50回転）であるとき、確実であると見出された。20

【0008】

本発明のさらなる態様は、本発明による製剤の最適な投与方法の適用である。通常は、例えば活性化合物を含有するフィルムを口内粘膜に貼り付けることにより、経粘膜製剤ができるだけ長く集中的に粘膜と接触させる。これが望ましくないか、または可能でない場合、錠剤は、一般的に少量の液体と共に嚥下される。両方法は、バルデナフィルの達成可能なバイオアベイラビリティーに負の影響を有することが見出された。対照的に、バルデナフィルのバイオアベイラビリティーは、患者が本発明による製剤を口腔中に置き、口内で崩壊するまで待ち、その後、生じる溶液または懸濁液を嚥下するときに、増加し得る。従って、本発明による製剤を、例えばプラスチック瓶またはプリスター・パックなどの一次包装中に包装し、上述の投与方法が記載されたラベルまたは情報説明書と共に提供する。30

【0009】

特に、本発明による製剤を製造するために、バルデナフィルは、その酸との塩の1つの形態で存在する。その塩は、無溶媒でも溶媒を含有していてもよく、異なる多形で存在し得る。例は、バルデナフィル塩酸塩三水和物、バルデナフィルニメシル酸塩一水和物またはバルデナフィルメシル酸塩である。しかしながら、バルデナフィルのクエン酸、酒石酸、コハク酸、硫酸、酢酸、アジピン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、リン酸、ラクトビオン酸、マロン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸またはトルエンスルホン酸との塩も好ましい。あるいは、バルデナフィルと酸と一緒に製剤に組み込むことにより、本発明による製剤を得ることも可能である。この場合、対応する塩は、口中での溶解過程で形成される。本発明に準じる溶解速度を達成するために、製剤中のバルデナフィル塩が、粉碎形、無定形または既に溶解された形態で存在するのがさらに有利である。バルデナフィルまたはバルデナフィル塩は、好ましくは、平均粒径が20μmより小さい微粉化形態で添加する。口中で迅速に崩壊する製剤中のバルデナフィルまたはバルデナフィル塩の内容量は、好ましくは、0.8%ないし25%（バルデナフィル塩基として算出）である。40

【0010】

既知方法の1つでは、バルデナフィル塩を口中で迅速に崩壊する製剤に変換する。ここで、口中で迅速に崩壊する製剤は、崩壊時間（欧洲薬局方の方法）が、3分より短い、好50

ましくは1分より短い製剤を意味すると理解される。これを達成するために、活性化合物を、糖、糖アルコール、崩壊剤または崩壊を促進する他の物質と、そしてまたさらなる補助剤、例えば界面活性剤、滑沢剤、流動調節剤、香味料、着色料または增量剤と、適当に混合し、その混合物を打錠機で打錠する。好ましいのは、特に(完成錠剤に基づいて)40%ないし99%の濃度で、マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコールを使用することである。あるいは、バルデナフィル塩を、糖、糖アルコール、ポリマーまたは界面活性剤などの補助剤と共に水性溶媒に溶解または懸濁し、その溶液または懸濁液を、ブリスターのウェルに量り入れ、凍結乾燥法に付し得る。あるいは同様に、バルデナフィル塩を有機溶媒に、フィルム形成剤、可塑剤、香味料および着色料などの補助剤と共に溶解または懸濁し、フィルムに加工し得る。融解可能フィルム製剤を使用する無溶媒フィルム製剤も可能である。製造後、フィルムを個別用量に相当する小片に切り分ける。

10

【実施例】

【0011】

比較例1

口内粘膜を介して投与するための製剤からの、バルデナフィル塩酸塩の低量および低速の吸收

バルデナフィル塩酸塩30mg、メチルパラヒドロキシベンゾエート54mg、プロピルパラヒドロキシベンゾエート6mgおよびスクロース9gを、水約20gに溶解する。20%強度乳酸溶液を使用してpHを3.9に調節する。次いで、水を使用して、混合物を全部で33.405gとする。各場合でこの溶液11.97g(バルデナフィル10mgに相当する)を、10人のボランティアに15分間舌下適用する。比較のために、水と共に嚥下され、以下の成分:バルデナフィル塩酸塩三水和物11.852mg(バルデナフィル10mgに相当)、微結晶セルロース105.023mg、架橋ポリビニルピロリドン6.25mg、コロイド状シリカ0.625mg、ステアリン酸マグネシウム1.25mg、ヒプロメロース2.391mg、マクロゴール400 0.797mg、二酸化チタン0.653mg、黄色酸化鉄0.133mgおよび赤色酸化鉄0.011mgを含む常套の錠剤を、交差法により投与する。基準として役立つこの標準錠剤と比較して得られる舌下投与溶液の相対的バイオアベイラビリティーは、24.6%にすぎない。

20

【0012】

比較例2

30

口内粘膜を介して投与するための製剤からの、バルデナフィルの低量および低速の吸收

バルデナフィル2g、アスコルビルパルミテート0.1g、-トコフェロール0.5gおよびトロメタモール7.8gを、ポリソルベート20 250g、1,2プロピレングリコール400g、エタノール96%250g、1M塩酸35.8gおよび水52.6gに溶解する。この溶液5ml(バルデナフィル10mgに相当する)を、10人のボランティアに15分間舌下適用する。交差比較で、比較例1に記載の水で嚥下されるバルデナフィル10mgの錠剤を、基準としてボランティアに投与する。舌下投与した溶液の相対的バイオアベイラビリティーは、18.9%である。

【0013】

比較例3

40

口内粘膜を介して投与するための製剤からの、バルデナフィルメシル酸塩の低量および低速の吸收

各場合で15分間、バルデナフィルメシル酸塩2.39mg、メタンスルホン酸0.0986mg、マンニトール20mg、クロスカルメロースナトリウム2mg、微結晶セルロース25.3mg、ステアリン酸マグネシウム1mgおよび微粉化シリカ0.25mgからなる錠剤を、10人のボランティアに舌下投与する。錠剤の崩壊時間は4分である。交差比較で、比較例1に記載の水で嚥下されるバルデナフィル10mgの錠剤を、基準としてボランティアに投与する。舌下錠の相対的アベイラビリティーは、用量で標準化して、43.9%である。

【0014】

50

比較例 4

口中で迅速に崩壊する非発明的錠剤の場合におけるバイオアベイラビリティーの増加の欠如

11人のボランティアは、各々、口中で迅速に崩壊し、バルデナフィル二水和物10.7mg（バルデナフィル10mgに相当）、黄色酸化鉄0.484mg、赤色酸化鉄0.066mg、アプリコット香料1.1mg、アスパルチーム4.4mg、ステアリン酸マグネシウム6.6mgおよびPharmaburst（登録商標）196.65mg（S P Iの市販の補助剤混合物）からなる錠剤を受容する。口中で迅速に崩壊するこの錠剤は、25で約0.1mgのみのバルデナフィル二水和物（投与用量の約1%に相当）が生理塩水10mlに溶解し、故に用いた活性化合物形態の溶解度の基準に合わないので、非発明的である。
比較例1に記載の基準錠剤との交差比較で、相対的バイオアベイラビリティーは97.3%である。

【0015】

比較例 5

口中で迅速に崩壊する非発明的錠剤の場合におけるバイオアベイラビリティーの増加の欠如

11人のボランティアは、各々、口中で迅速に崩壊し、バルデナフィル二水和物10.7mg（バルデナフィル10mgに相当）、粉碎化コハク酸5mg、黄色酸化鉄0.484mg、赤色酸化鉄0.066mg、アプリコット香料1.1mg、アスパルチーム4.4mg、ステアリン酸マグネシウム6.6mgおよびPharmaburst（登録商標）191.65mg（S P Iの市販の補助剤混合物）からなる錠剤を受容する。口中で迅速に崩壊するこの錠剤は、U S Pパドル搅拌器における37および毎分50回転での生理塩水900ml中の活性化合物の放出が5分間で40%のみであり、故に本発明による溶解速度の基準に合わないので、非発明的である。比較例1に記載の基準錠剤との交差比較で、相対的バイオアベイラビリティーは101.8%である。

【0016】

実施例 6

口中で迅速に崩壊する発明的錠剤のバイオアベイラビリティーの増加の証明

12人のボランティアは、各々、口中で迅速に崩壊し、バルデナフィル塩酸塩三水和物11.85mg、黄色酸化鉄0.55mg、赤色酸化鉄0.075mg、アプリコット香料0.75mg、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン(neohesperidin dihydrochalcone)0.125mg、アスパルチーム2.50mg、微粉化シリカ0.625mg、ステアリン酸マグネシウム3.125mgおよびPharmaburst（登録商標）105.4mgからなる錠剤を受容する。25で、約10.4mg（バルデナフィル8.8mgに相当）、故に用いた活性化合物の用量の88%が、生理塩水10mlに溶解する。生理塩水900mlへの、U S Pパドル搅拌器における37および毎分50回転での活性化合物放出は、5分間で73%である。故に、本発明による溶解度および溶解速度の基準に合致する。相対的バイオアベイラビリティーは、比較例1に記載の基準錠剤と比較して、141%である。対応する薬物動態学的パラメーターおよび平均血漿濃度プロフィールを、比較する方法で、表1（添付）および図1（添付）に各々示す。

【0017】

実施例 7

口中で迅速に崩壊する発明的錠剤のバイオアベイラビリティーの増加の証明

11人のボランティアは、各々、口中で崩壊し、バルデナフィル塩酸塩三水和物5.93mg、黄色酸化鉄0.352mg、赤色酸化鉄0.048mg、アプリコット香料0.48mg、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン0.08mg、アスパルチーム1.60mg、微粉化シリカ0.40mg、ステアリン酸マグネシウム2mgおよびPharmaburst（登録商標）69.11mgからなる錠剤を受容する。25で、用いた活性化合物の91%が、生理塩水10mlに溶解する。生理塩水900ml中、37および毎分50回転でのU S Pパドル搅拌器における活性化合物の放出は、5分間で78%である。故に、本発

明による溶解度および溶解速度の基準に合致する。比較用に、以下の成分：バルデナフィル塩酸塩三水和物 5.926 mg (バルデナフィル 5 mg に相当)、微結晶セルロース 7.5.419 mg、架橋ポリビニルピロリドン 4.35 mg、コロイド状シリカ 0.435 mg、ステアリン酸マグネシウム 0.87 mg、ヒプロメロース 1.664 mg、マクロゴール 400 0.555 mg、二酸化チタン 0.455 mg、黄色酸化鉄 0.092 mg および赤色酸化鉄 0.007 mg からなる、水で嚥下される常套の錠剤を、交差法で投与する。この基準錠剤と比較した相対的バイオアベイラビリティーは、149.6 %である。本発明による錠剤の投与後 12 時間まででさえ、血漿濃度は標準錠剤の投与後のものより高い。

【0018】

10

実施例 8

口中で迅速に崩壊する発明的錠剤のバイオアベイラビリティーの増加の証明

以下の成分を、プラウシェア (ploughshare) 混合機中で混合する：微粉化バルデナフィル塩酸塩三水和物 6.97 g、黄色酸化鉄 4.4 %、赤色酸化鉄 0.6 % および Pharmaburst (登録商標) 9.5 % からなる着色剤プレミックス 500 g、アプリコット香料 30 g、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン 5 g、アスパルテーム 100 g および Pharmaburst (登録商標) 3518 g。粉末混合物をタンブラー中で微粉化シリカ 2.5 g と混合し、0.5 mm の篩を通す。この混合物をタンブラー中でステアリン酸マグネシウム 1.25 g と 5 分間混合する。打錠機中で、完成粉末混合物を、質量 1.70 mg、直径 8 mm および破壊強度約 3.5 N を有する丸形錠剤に打錠する。比較用に、水で嚥下され、以下の成分：バルデナフィル塩酸塩三水和物 (バルデナフィル 2.0 mg に相当) 23.705 mg、微結晶セルロース 141.797 mg、架橋ポリビニルピロリドン 8.85 mg、コロイド状シリカ 0.885 mg、ステアリン酸マグネシウム 1.77 mg からなり、ヒプロメロース 3.385 mg、マクロゴール 400 1.128 mg、二酸化チタン 0.925 mg、黄色酸化鉄 0.188 mg および赤色酸化鉄 0.015 mg で被覆された常套の錠剤を、交差法で投与する。この基準錠剤と比較した相対的バイオアベイラビリティーは、128.2 % である。

20

【0019】

実施例 9

以下の成分を混合し、次いで、回転乾燥造粒に付す：バルデナフィル塩酸塩三水和物 1.8.96 kg、微結晶セルロース 7.6.54 kg、クロスボビドン 2.0 kg およびケイ酸カルシウム 8.0 kg。次いで、顆粒を、微粉化シリカ 1 kg、スクラロース 0.5 kg、微粉状オレンジ香料 1 kg および篩にかけたステアリン酸マグネシウム 2 kg と混合する。完成混合物を、回転式打錠機で打錠し、直径 7 mm および質量 1.25 mg の錠剤を得る。

30

【0020】

実施例 10

以下の成分を混合する：バルデナフィル二水和物 2.1.4 kg、粉碎化コハク酸 6.0 kg、スクラロース 1.1 kg および Pharmaburst (登録商標) B2 342.1 kg、篩にかけたステアリン酸マグネシウム 13.2 kg および微粉状オレンジ香料 2.2 kg。混合物を直径 9 mm および質量 2.20 mg の錠剤に打錠する (バルデナフィル 1.0 mg の用量に相当)。25 で、バルデナフィル 1.0 mg およびコハク酸 3.0 mg は、生理塩水 1.0 ml に完全に溶解する。錠剤の溶解速度は、生理塩水 9.00 ml、37 および毎分 5.0 回転で、U.S.P. パドル搅拌器中、5 分間で 90 % である。

40

【0021】

バルデナフィルの薬物動態学的パラメーター

【表1】

A	B	
口中で迅速に崩壊する本発明による錠剤 幾何平均 幾何% CV (N = 12)	水で嚥下される常套の錠剤 幾何平均 幾何% CV (N = 12)	
AUC [μg*h/L]	32.2 (32.0)	22.8 (38.2)
f _{rel} (A : B) [%]	140.9 (120.2 - 165.2)	
C _{max} [μg/L]	7.51 (43.9)	7.35 (39.5)
t _{max} [h]	0.875 (0.50-2.50)	0.75 (0.50-2.00)
t _{1/2} [h]	4.12 (22.1)	4.08 (24.0)

t_{max} 中央値として（最小値 - 最大値）

f_{rel} 点推定値として（信頼区間 90 %）

【図面の簡単な説明】

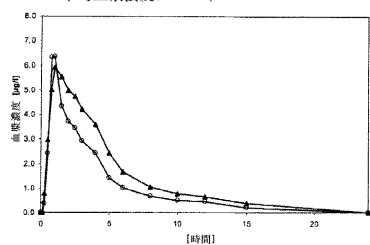
【0022】

該当する記載なし。

【図1】

Figure 1

実施例6による本発明による製剤（黒色三角形）および標準錠剤（白色円）におけるバルデナフィル10mgの投与後の平均血漿濃度プロフィール



フロントページの続き

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ペーター・ゼルノ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 4 6 7 ベルギッシュ・グラートバッハ、オッフェンバッハシュトラーセ 12 番

(72)発明者 ローラント・ハイニッヒ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、リュッケルトヴェーク 5 3 番

(72)発明者 ケルスティン・パウリ

ドイツ連邦共和国デー - 4 4 1 3 9 ドルトムント、ザールラントシュトラーセ 5 4 番

(72)発明者 ユタカ・ハヤウチ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、ヘイマンシュトラーセ 3 8 番

審査官 山中 隆幸

(56)参考文献 國際公開第 2 0 0 4 / 0 0 6 8 9 4 (WO , A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 3 8 3 6 (J P , A)

口腔内速崩壊錠に関する研究, 富山県薬事研究所年報, 2 0 0 0 年, No.27, p.7-16

ガスターOD錠の特徴と開発の経緯, 新薬と治療, 1 9 9 7 年, vol.47, p.18-21

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D487/00-491/22

A61K 31/53

A61K 47/10

A61P 15/00

A61P 43/00

CAplus(STN)

JSTPlus(JDreamII)

PubMed