

公 告 本

申請日期	85.4.16
案 號	85105004
類 別	A61K47/2, 3/557

413637 A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 413637		
一、發明 名稱	中 文	經皮吸收製劑
	英 文	PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION
二、發明 人	姓 名	(1) 上釜兼人 (2) 入江徹美 (3) 原三千雄 (4) 堀内保秀
	國 籍	日 本
三、申請人	住、居所	(1) 日本國熊本縣熊本市長嶺町1716-80 (2) 日本國熊本縣熊本市月出4-5-2 (3) 日本國神奈川縣川崎市麻生區王蠟寺1714-73 (4) 日本國神奈川縣鎌倉市手廣1111手廣寮
	姓 名 (名稱)	美商・東麗股份有限公司
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區日本橋室町2丁目2番1號
	代 表 人 姓 名	前田勝之助

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

37

413637

(由本局填寫)

承辦人代碼：	..
大類：	
IPC分類：	

A6
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
1994.11.17 特願平6-283793

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術領域

本發明係一有關於含有前列腺素衍生物(以下稱為「PGI₂」之經皮吸收製劑。詳言之，係有關於一添加脂肪酸類作為皮膚透過促進劑，提高了PGI₂衍生物由皮膚之透過性的經皮吸收製劑者。

技術背景

PG係一廣泛分布於生體內各種臟器或體液中，由於以微量顯示出強力的生理活性故受到多方面注目的藥物，在PG類之中又以PGI₂具有強力之血小板凝集抑制作用和血管擴張作用而被期待具有作為各種疾病治療藥的可能性。

然而PG類，包括此PGI₂，在化學上極不安定，故有效之投與方法僅靜脈內投與等限定之方法，有關於安定衍生物之開發或新投與路徑投與形態可能性的研究正在進行中。

對多種藥物有關於經皮吸收製劑的研究亦很盛行，特別是有關於提高水溶性藥物對皮膚透過性的皮膚透過促進劑正以脂肪酸類、萜類等為中心進行研究(J. Phar. Pharmacol., 39, 535 (1987)、J. Pharm. Sci., 80, 39 (1991)、Drug Des. Delivery, 1, 245 (1987)、Drug Des. Delivery, 6, 229 (1990)、Drug Delivery System, 6, 5 (1991)、特開平3-261721、特開平2-3613、特開昭60-36423、特表平2-503672、特表昭63-502108)。

一方面，有關於以PGI₂為始之PG類經皮吸收製劑的研究亦蓬勃進行著(特開昭58-124778、特開平4-22808、特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

開平 4-138187、特開平 4-243827、特開平 4-164034、特開昭 63-211241、特開平 4-312520、特表平 6-509346)。

然而，有所謂含此等 PGI₂ 衍生物所成之經皮吸收劑未必具有滿意之皮膚透過性的問題。

發明之揭示

本發明在於提供：一含有 PGI₂ 衍生物以及脂肪酸類作為有效成分，PGI₂ 衍生物對皮膚透過性高的經皮吸收製劑，特別是含有 5,6,7-三去甲-4,8-間-m-伸苯基 PGI₂ 衍生物以及碳數 6-24 所成之脂肪酸類、其鹽或酯類或此等 2 種以上，皮膚透過性高的經皮吸收製劑。

實施本發明之最佳樣態

本發明者為解決上述問題，銳意檢討累積之結果，藉著選擇基劑以及皮膚透過促進劑的組合，發現 PGI₂ 衍生物對皮膚透過性高的經皮吸收製劑，終於完成本發明。

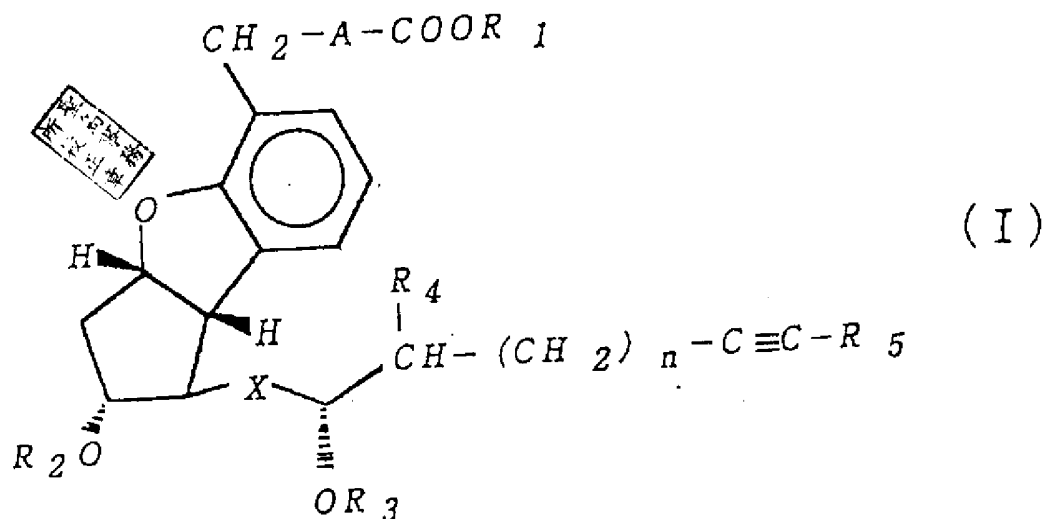
即，本發明係有關於一經皮吸收製劑，其特徵在於含有 PGI₂ 衍生物以及脂肪酸類作為有效成分。

用於本發明之 PGI₂ 衍生物選擇安定性優良、具有血小板凝集抑制作用併有血管擴張作用者。可舉出，例如：可藉由特開昭 58-124778 號所記載之方法製造，以通式 (I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)



所表示之化合物、其鹽類或酯類。

(式中 R_1 表示藥理學上所容許之陽離子、氫或碳數1~12之直鏈烷基， R_2 表示氫、碳數2~10之醯基或碳數7~18之芳醯基， R_3 表示氫、碳數2~10之醯基或碳數7~18之芳醯基， R_4 表示氫、甲基或乙基， n 表示0或1~4之整數， R_5 表示碳數1~5之直鏈烷基，

A 表示

i) $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ 或 ii) 反式 $-\text{CH}=\text{CH}-$

X 表示

i) $-\text{CH}-\text{CH}-$ 或 ii) 反式 $-\text{CH}=\text{CH}-$

可舉出(±)-(1R*, 2R*, 3aS*, 8bS*)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥-1-[(E)-(3S*)-3-羥-4-甲基-1-辛烯-6-炔基]-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-butyric acid丁酸(以下稱為「貝拉普羅斯特」、其鹽或酯類。

藥效成分之配合量多少皆可，若製劑中所佔藥效成分濃度為有治療效果之濃度即可，例如可舉0.00005~0.1%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

之範圍，但可舉出0.0001~0.05%為較佳之範圍。

皮膚透過促進劑可舉出，脂肪酸類者為碳數6~24之脂肪酸、其鹽或酯類，例如：己酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、異棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、廿烷酸、二十二烷酸、廿四酸、肉豆蔻烯酸、軟脂油酸、油酸、亞油酸、亞麻酸、花生浸烯酸、芥酸、廿六碳六烯酸、tetraconsanoic acid二十四酸、其鹽、酯類或此等2種以上之混合物。可舉出辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、硬脂酸等碳數8~18之飽和脂肪酸、軟脂油酸、油酸、亞油酸、亞麻酸、花生浸烯酸、芥酸、廿六碳六烯酸等碳數16~22之不飽和脂肪酸、其鹽、酯類或此等2種以上之混合物。特別地，可舉出癸酸、十二烷酸、十四烷酸等碳數10~14之飽和脂肪酸、油酸、亞油酸等碳數18之不飽和脂肪酸、其鹽、酯類或此等2種以上之混合物。

皮膚透過促進劑之配合量可以例如製劑全量之0.01~10%的範圍使用。配合量者可舉出1~5%為宜，特別以1~3%為佳。

基劑者，為經皮吸收製劑所用之基劑即可，可舉例如：矽油、白色凡士林、塑膠基質、流動石蠟、醇系、二醇系基劑、感壓性矽黏著劑、矽橡膠、苯乙烯-異丁烯-苯乙烯嵌段共聚物橡膠、聚異戊烯橡膠、聚異丁烯橡膠、苯乙烯-丁二烯橡膠、丁基橡膠、天然橡膠、聚乙烯烷醚、聚(甲基)丙烯酸酯、聚胺酯、聚醯胺、環丙基甲酸乙烯基共聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

物、丙烯酸烷酯-丙烯酸共聚物、羥丙基纖維素或此等2種以上之混合物。宜為矽油、感壓性矽黏著劑、矽橡膠、天然橡膠、聚(甲基)丙烯酸系黏著劑或此等2種以上之混合物。

本發明之製劑中亦可適需要添加可使用之防腐劑、黏著附與劑、可溶化劑、吸收促進補助劑以及安定化劑等添加劑。

本發明之製劑形態可經通常之工程加工成能經皮投與之形態，例如：軟膏劑、外用液劑、貼劑等。

本發明之製劑係一在製劑上安定持續性之製劑，藉著塗布或貼付在腕、胸等處，一日一次至數次或一週一次至數次貼換，容易投與，可得到安全性高安定之藥效。

本發明之製劑以局部以及全身作用為目的，使用作針對胃潰瘍、十二指腸潰瘍等之抗潰瘍劑、針對褥瘡、熱傷性潰瘍、血管障礙性潰瘍、糖尿病性潰瘍、末梢循環障礙伴隨之潰瘍、痔疾患等之創傷治療劑、針對腦梗塞、末梢循環障礙、心肌梗塞、狹心症等之抗血栓劑、降壓劑、糖尿病性神經症、動脈硬化症、抗高脂血症劑、肝疾患治療劑、惡性癌轉移抑制劑等。

實施例

以下舉出配合例，詳細說明本發明，但本發明不受限於此。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

配合例 1 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
己酸	2.5g
矽油	500g

配合例 2 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
辛酸	2.5g
矽油	500g

配合例 3 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
癸酸	2.5g
矽油	500g

配合例 4 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
十二烷酸	2.5g
矽油	500g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

配合例 5 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
十四烷酸	2.5g
矽油	500g

配合例 6 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
十六烷酸	2.5g
矽油	500g

配合例 7 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
硬脂酸	2.5g
矽油	500g

配合例 8 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
花生浸烯酸	2.5g
矽油	500g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

配合例 9 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	2.5g
矽油	500g

配合例 10 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
亞油酸	2.5g
矽油	500g

配合例 11 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
亞麻酸	2.5g
矽油	500g

配合例 12 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	1.5g
矽油	500g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

配合例 13 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
癸酸	1.5g
矽油	500g

上述液劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽 0.5g 溶解於 1.5g 或 2.5g 之各種脂肪酸中所成者均勻地混合配合於 500g 矽油中。

配合例 14 軟膏劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
癸酸	2.5g
白色凡士林	450g
流動石蠟	50g

配合例 15 軟膏劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	2.5g
白色凡士林	450g
流動石蠟	50g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

配合例 16 軟膏劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
亞麻酸	2.5g
白色凡士林	450g
流動石蠟	50g

上述軟膏劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽0.5g溶於2.5g癸酸中所成者混合於50g之流動石蠟，最後與450g加溫之白色凡士林均勻地混合冷卻而配合。

配合例 17 貼劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
癸酸	2.5g
黏著性矽基劑	250g
庚烷	250g

配合例 18 貼劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	2.5g
黏著性矽基劑	250g
庚烷	250g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

配合例 19 貼劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	2.5g
丙烯酸系基劑	250g

配合例 20 貼劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
油酸	2.5g
苯乙烯異丁烯基劑	250g

上述貼劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽 0.5g 溶解於 2.5g 油酸中所成者混合於適量溶劑中。最後與黏著性基劑混合，藉由溶劑調製黏度。將本混合液於 PET 薄膜上流延後，風乾而配合。

配合例 21 液劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
矽油	500g
乙醇	適量

上述液劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽 0.5g 溶解於少量乙醇，均勻地混合於 500g 矽油中。最後減壓下餾去乙醇而配合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(12)

配合例 22 軟膏劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
白色凡士林	450g
流動石蠟	50g
乙醇	適量

上述軟膏劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽0.5g溶解於少量乙醇所成者混合於50g之流動石蠟，最後與450g加溫之白色凡士林均勻地混合冷卻而配合。

配合例 23 貼劑

貝拉普羅斯特鈉鹽	0.5g
黏著性矽基劑	250g
庚烷	250g
乙醇	適量

上述貼劑係將貝拉普羅斯特鈉鹽0.5g溶解於少量乙醇，混合於250g庚烷中。最後與250g黏著性基劑混合。將本混合液於PET薄膜上流延後，風乾而配合。

實施例 1 利用無毛鼠背部皮膚之貝拉普羅斯特鈉鹽活體
外皮膚透過試驗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(13)

爲了確認本處方中貝拉普羅斯特鈉於皮膚之經皮吸收促進效果，進行皮膚透過試驗。

將摘出之無毛鼠背部皮膚裝著於Loveday型擴散小室上，把配合例1～11以及比較例1之各處方塗布於皮膚上部。接受器相係採用生理食鹽水於25℃進行皮膚透過試驗。其結果示於表1中。

由試驗結果，配合例1～11之處方比起比較例1之無添加促進劑系顯示較高之皮膚透過性，判明由於脂肪酸而其皮膚透過促進效果不同。

表1 以無毛鼠背部皮膚之貝拉普羅斯特活體外皮膚透過速度

配合例	皮膚透過速度($\mu\text{g}/\text{hr}/\text{cm}^2$)
比較例 1	0.00
配合例 1	0.89
配合例 2	1.06
配合例 3	2.09
配合例 4	2.51
配合例 5	2.03
配合例 6	0.25
配合例 7	0.53
配合例 8	0.14
配合例 9	2.39
配合例 10	3.01
配合例 11	1.41

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

實施例2 利用老鼠之貝拉普羅斯特鈉鹽活體經皮吸收試驗

為了評價活體中貝拉普羅斯特鈉鹽由皮膚朝血液循環系之移行性，使用老鼠進行經皮吸收試驗，確認促進劑之有效性。

在不傷老鼠背部皮膚下除毛，將配合例17~19以及比較例3之各處方貼劑1×1cm貼付於除毛處。歷時地由尾靜脈採血測定血液中藥物濃度。

由表2之試驗結果可見，相對於比較例3血液中幾乎檢測不出藥物，配合例17~19顯著顯示高血中濃度，亦可確認吸收之持續化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

表 2 含有貝拉普羅斯特鈉之矽貼劑貼付後的老鼠血中藥物濃度

採血時點	血中藥物濃度 (pg/ml) 注 1			
	比較例 3	實施例 15	實施例 16	實施例 17
0 h r	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
6 h r	0 ± 0	301 ± 246	387 ± 224	91 ± 90
12 h r	14 ± 14	692 ± 591	802 ± 500	105 ± 125
24 h r	0 ± 0	278 ± 223	809 ± 282	200 ± 132
48 h r	19 ± 42	387 ± 297	710 ± 221	161 ± 110

注 1：平均值 ± 標準誤差 (n=5)

實施例 3 貝拉普羅斯特鈉鹽對於十二烷酸誘發性兔末梢動脈閉塞模式之治療效果

為了確認本發明在活體之藥理有效性，利用十二烷酸誘發性兔末梢動脈閉塞模式，評價促進劑之有效性。

使用日本白色家兔 (2.5~3.0kg)，將兩耳以動物剪具除毛。將 5mg 十二烷酸鈉 (pH7.4 10mM 等張磷酸緩衝液) 由兔右耳後耳介動脈注入誘發末梢動脈閉塞。

使配合例 12、13 以及比較例 1 各別地以 0.1ml 作為被驗藥劑染入貼覆試驗用絆創膏 (2.25cm)，1 日 1 回貼付於左耳，依以下基準，將右耳病變之進行狀態以肉眼觀察

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

計點數，觀察歷經時日之變化。

右耳病變部點數：0，正常；1，耳先端部變色；2，耳全體變色；3，耳先端部壞死；4，耳全體壞死；5，耳壞死部開始脫落。

由表3之試驗結果，矽油基劑投與群由於十二烷酸鈉處置引起強度血管閉塞，認定投與7日後蔓延右耳先端之廣範圍變色或組織或壞死。又，不含吸收促進劑之比較例1投與群較僅基劑之投與群，藉著連日投與，僅抑制病變之進行。

另一方面，含有油酸以及癸酸作為吸收促進劑之配合例12、13投與群以實施例1、2中認定之皮膚透過促進效果，觀察顯著病變部之進行抑制。特別是，配合例12投與群於貼付後第3日之後顯示治愈傾向，7日後回復至約正常之狀態。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

表 3 貝拉普羅斯特鈉鹽對於十二烷酸誘發性兔末稍動脈
閉塞模式之治療效果

時間(日)	右耳病變的治癒效果點數			
	基劑投與群	比較例 1	配合例 12	配合例 13
0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
1	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.0	0.8 ± 0.3
2	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.2	$0.7 \pm 0.0^*$	$0.8 \pm 0.2^*$
3	2.3 ± 0.0	1.8 ± 0.2	$0.7 \pm 0.2^*$	$1.0 \pm 0.3^*$
4	3.0 ± 0.3	2.5 ± 1.0	$0.5 \pm 0.0^*$	$1.2 \pm 0.4^*$
5	3.5 ± 0.3	2.5 ± 1.5	$0.4 \pm 0.1^*$	$1.0 \pm 0.5^*$
6	4.2 ± 0.1	2.5 ± 1.5	$0.2 \pm 0.2^*$	$0.8 \pm 0.5^*$
7	4.5 ± 0.3	2.5 ± 1.5	$0.2 \pm 0.2^*$	$0.6 \pm 0.4^*$

治癒效果點數平均值±標準誤差 (N=3)。

相對於比較例 1 投與群之有意差： $*p<0.05$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

產業上之利用可能性

依本發明確認可藉著皮膚透過促進劑之添加使 PGI₂ 衍生物由皮膚至體內迅速地吸收，長時間持續高血中濃度，可提供 PGI₂ 衍生物類之高皮膚透過性經皮吸收劑。

此事教示著有關連於藥效持續化和副作用減輕之可能性，可期待作為以局部以及全身作用為目的之製劑，使用於種種疾患之治療。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 經皮吸收製劑)

本發明在於提供：一含有 PGI₂ 衍生物以及脂肪酸類作為有效成分，PGI₂ 衍生物對皮膚透過性高的經皮吸收製劑，特別是含有 5,6,7-三去甲-4,8-間-m-伸苯基 PGI₂ 衍生物以及碳數 6-24 所成之脂肪酸類、其鹽或酯類或此等 2 種以上之高皮膚透過性的經皮吸收製劑。本經皮吸收製劑教示著有關連於藥效持續化和副作用減輕之可能性，可期待作為以局部以及全身作用為目的之製劑，使用於種種疾患之治療。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION)

The present invention provides a preparation for percutaneous absorption comprising as an effective component a prostaglandin I₂ derivative and a fatty acid or a derivative thereof, or a mixture of two or more of these, which has high percutaneous permeability of the PGI₂ derivative. Particularly, the present invention provides a preparation for percutaneous absorption comprising 5,6,7-trinor-4,8-inter-m-phenylene PGI₂ derivative and a C₆-C₂₄ fatty acid, a salt thereof or an ester thereof, or a mixture of two or more of these, which has high percutaneous permeability of the PGI₂ derivative. This preparation for percutaneous absorption suggests a possibility to last pharmacological effects and to reduce side effects. Thus, the preparation is expected to be used for therapy of various diseases, aiming at topical and systemic actions.

訂

線

六、申請專利範圍

第85105004號專利型審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年08月

1. 一種經皮吸收製劑，其係含有作為藥效成分之前列腺素 I_2 衍生物、以及作為皮膚透過促進劑之脂肪酸類，其中該前列腺素 I_2 衍生物係為(±)-(1R*, 2R*, 3aS*, 8bS*)-2, 3, 3a, 8b-四氫-2-羥-1-[(E)-(3S*)-3-羥-4-甲基-1-辛烯-6-炔基]-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-丁酸(一般名為貝拉普羅斯特)、其鹽類或酯類。
2. 如申請專利範圍第1項之經皮吸收製劑，其中該脂肪酸類為碳數10-14之脂肪酸、其鹽類或酯類，或此等二種以上之混合物。
3. 如申請專利範圍第1項之經皮吸收製劑，其中該脂肪酸類為碳數10-14之飽和脂肪酸、碳數18之不飽和脂肪酸、其鹽、酯類、或此等2種以上之混合物。
4. 如申請專利範圍第1、2或3項之經皮吸收製劑，其中該飽和脂肪酸為辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸，而該不飽和脂肪酸為油酸、亞油酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第85105004號專利型審查案申請專利範圍修正本

修正日期：89年08月

1. 一種經皮吸收製劑，其係含有作為藥效成分之前列腺素 I_2 衍生物、以及作為皮膚透過促進劑之脂肪酸類，其中該前列腺素 I_2 衍生物係為(±)-(1R*, 2R*, 3aS*, 8bS*)-2, 3, 3a, 8b-四氫-2-羥-1-[(E)-(3S*)-3-羥-4-甲基-1-辛烯-6-炔基]-1H-環戊[b]苯并呋喃-5-丁酸(一般名為貝拉普羅斯特)、其鹽類或酯類。
2. 如申請專利範圍第1項之經皮吸收製劑，其中該脂肪酸類為碳數10-14之脂肪酸、其鹽類或酯類，或此等二種以上之混合物。
3. 如申請專利範圍第1項之經皮吸收製劑，其中該脂肪酸類為碳數10-14之飽和脂肪酸、碳數18之不飽和脂肪酸、其鹽、酯類、或此等2種以上之混合物。
4. 如申請專利範圍第1、2或3項之經皮吸收製劑，其中該飽和脂肪酸為辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸，而該不飽和脂肪酸為油酸、亞油酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線