公告本

389696

申請日期	84.3.4
案號	84102083
類別	A61K 47/47 Int.Cl.[6]

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

389696

發明 專利說明書

一、發明名稱	中文	含有溴麥角環肽之加速釋放組成物
	英文	ACCELERATED RELEASE COMPOSITION CONTAINING BROMOCRIPTINE
二、發明人	姓名	⑴桑德拉 L. 提格納 ⑵克里斯多佛 E. 朗尼士 ⑶克里斯多佛 L. 培隆尼 ⑷安東尼 H. 辛高塔 ⑸亞伯特 H. 梅爾
	國籍	美國
	住、居所	⑴美國科羅拉多州布魯費爾德市綠環12667號 ⑵美國科羅拉多州丹佛市饒列街2050號 ⑶美國科羅拉多州路易維爾市惠羅士道649號 ⑷美國麻州安多佛市榆木街134A號 ⑸美國路易西安那州巴頓路吉市張德勒大道6165號
三、申請人	姓名（名稱）	⑴美商・日內瓦製藥股份有限公司 ⑵美商・爾高科技公司
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	⑴美國科羅拉多州布魯費爾德市西密威道2555號 ⑵美國麻州查理斯頓市查理斯頓海軍造船場第一街100號
	代表人姓名	⑴查理斯 T. 賴 ⑵大衛・伯特

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：1993.12.22　案號：08/171,897　，□有　□無主張優先權

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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

〔發明領域〕

本發明係有關含有溴麥角環肽之組成物及固體口服劑量形式，並提供一種顯然比先前技藝之溴麥角環肽劑量形式更快之溶解圖形。另一方面，本發明係有關於固體口服劑量形式中使用此等組成物之方法。

〔發明背景〕

固體口服溴麥角環肽製劑長久以來即以分別含2.5及5毫克溴麥角環肽之藥片與膠囊形式之溴麥角環肽甲磺酸鹽(PARLODEL®)出現在市面上。美國已准許這類製劑用於治療某些與血內催乳激素過高有關之官能障礙與肢端肥大症，用於預防生理性產乳，及治療已金森氏症與預防對巴金森氏症之左旋多巴(Levopoda)療法產生耐受性。

此等徵狀中，其目的為在24小時期間內投與可壓抑催乳激素之有效量溴麥角環肽。事實上，已有報告指出，每日2.5毫克溴麥角環肽之劑量即可在24小時期間內有效壓抑催乳激素至相當均一之低濃度。

近來，同在申請中之美國專利申請案系列No.07/719,945(1991年6月24日申請，於1993年1月7日公告為WO 93/00092)及同在申請中之美國專利申請案系列No. 07/813,135(1991年12月23日申請，於1993年7月8日公告為WO 93/12793)，及美國專利申請案系列No.995,292 (1992年12月22日申請)曾為了完全不同之目的投與溴麥角環肽，亦即修飾異常之每日催乳激素濃度周期性，使其圖相及振幅上類似，或更接近同品種與性別之精瘦、年輕及健康者之正常每日血漿

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

催乳激素濃度周期性。（此等揭示文獻已併為本文之參考文獻）。

已知人類之正常健康每日催乳激素濃度圖形具高度規律性與再現性，其特性為出現一個低且相當恒定之日間濃度，隨後在夜間出現一個陡峭高峯，然後日間再回到低濃度。（參見第1圖，說明健康年輕男性與女性依照每日正常時間表之正常催乳激素圖形）。

此等先前之申請案已揭示用於哺乳動物之個別化療程，若哺乳動物患者（尤指人類）之日間催乳激素濃度異常地高時(至少比相同性別者之任何日間正常濃度高出1 SEM)，則在24小時期間內之預定時間點為患者投與催乳激素抑制劑(如：溴麥角環肽)。投藥方式與投藥時間之設計在於降低患者異常高之日間催乳激素濃度。（若患者在夜間具有異常低之催乳激素濃度時，則需要在24小時期間內不同之預定時間點投與催乳激素刺激劑；將此等夜間之催乳激素濃度最好提高至不低於相同性別者之正常夜間催乳激素濃度以下1 SEM之程度。相同患者亦可能在不同時間下同時接受催乳激素抑制劑與催乳激素刺激劑投藥，同時使日間催乳激素濃度下降，夜間催乳激素濃度提高）。

在進行人類臨床試驗期間，此等同在申請中之申請案之發明者發現市售固體口服溴麥角環肽製劑並不適合許多人類患者，因為會長期壓抑催乳激素濃度，導致夜間催乳激素濃度異常地低或更惡化。由於市售溴麥角環肽劑量形式具有長效作用，因此在夜間仍無法恢復血清中催乳激素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

濃度。

因此需要沒有這些缺點之含溴麥角環肽組成物及含溴麥角環肽之固體口服劑量形式，且將可有效地〝塑造〞患者血漿催乳激素圖形，使之在正常之日間低濃度內，不會使壓抑血漿催乳激素之效果延長至夜間（或睡眠時間）。此外，需要為這種溴麥角環肽組成物發展固體口服劑量形式，因為經口投藥較方便（相較於例如：非經腸式投藥法而言）。

〔發明之目的〕

因此，本發明之目的為提供含有溴麥角環肽之組成物及固體口服劑量形式，可在24小時期間內所需之階段有效壓抑催乳激素濃度。

本發明另一個目的為提供溴麥角環肽劑量形式，其降低哺乳動物血清內催乳激素濃度之速度比市售溴麥角環肽劑量形式還快。

本發明另一個目的為溴麥角環肽固體口服劑量形式，其溶解速率比市售溴麥角環肽固體口服劑量形式還快。

本發明另一個目的為提供更方便及更準確調節異常之催乳激素濃度圖形之方法，該異常圖形係在日間出現太高催乳激素濃度。

〔發明之概要說明〕

本發明此等目的及其他目的均可根據下列揭示文完成。

本發明包括含有溴麥角環肽、檸檬酸及一種或多種醫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

藥上可接受之賦形劑之固體口服劑量形式。本發明之固體口服劑量形式係用於為日間出現異常高之血漿催乳激素濃度之患者調整催乳激素圖形。

〔圖式之概要說明〕

第１圖為健康年輕男性與健康年輕女性之催乳激素濃度隨一天時間變化之作圖。第１圖不為本發明之一部份。

第２圖為說明患者在不同日期之催乳激素圖形。每一個日期之催乳激素係隨一天時間變化作圖。亦出示相同性別之健康者之正常催乳激素圖形。

〔發明之詳細說明〕

本發明者認為市售溴麥角環肽製劑之問題之一在於溴麥角環肽之用量太高，且口服投與藥物至藥物出現主要生物效果之間之時間太長，因此很難採用市售溴麥角環肽劑量形式來修改患者異常之催乳激素濃度，使其圖相及振幅上，使類似或更接近相同性別與品種之精瘦、年輕及健康者之正常每日催乳激素濃度周期性。PARLODEL之用量(2.5毫克)會壓抑許多患者之催乳激素濃度至低濃度，即使到了夜間仍無法恢復。市售之製劑無法適當地控制患者之催乳激素圖形，此外，患者族群中有相當大比例者在醫藥期間（可能持續數週至數日，甚至數年），無法耐受，此等製劑之溴麥角環肽含量。

本發明者意外地發現，可在患者血流內加速釋出溴麥角環肽之溴麥角環肽製劑（藉以縮短口服藥物至血清中催乳激素效價出現其生物效果時之時間），在調節（或塑造

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

）催乳激素圖形之效果上比緩慢釋出溴麥角環肽（即使在總含量較高下）之製劑更佳。

本發明者在進行實驗時發現，使用僅含0.8毫克溴麥角環肽之加速釋出之口服劑量形式時，更能以控制之方式，為患者族群中相當高比例調節異常之日間催乳激素濃度。他們發現例如：每劑量單位僅含0.8毫克溴麥角環肽之加速釋出製劑可在至少約3小時內，有效調整異常高之日間催乳激素濃度下降至接近正常濃度，有時候這種低劑量溴麥角環肽正是患者所需者。

此點完全出人意料之外，因為相關技藝專家們咸認為溴麥角環肽降低催乳激素濃度之效果強烈依賴溴麥角環肽投藥量。反之卻發現，加速釋出之製劑（亦即比市售藥片具有更高溶解率之溴麥角環肽之製劑）使用較少量溴麥角環肽即可更迅速降低催乳激素達到或接近所需濃度，而此降低作用持續時間則隨溴麥角環肽用量及投藥調配物而定。此等製劑之用法係改進市售製劑中較高量緩釋性溴麥角環肽之用法。

在不希望受到任何理論之限制下，咸信血流中溴麥角環肽濃度迅速提高似乎比傳送至血流中之溴麥角環肽總量更重要。意即，咸信最重要的作法為所使用之劑量形式可儘速將溴麥角環肽送入血流中。咸信溴麥角環肽之迅速釋出可提供二項優點，即⑴有能力更準確地調節患者之血清催乳激素濃度，及⑵加強隨時間變化來活化神經系統之能力（亦即更能重新設定神經系與內分泌系之24小時周期性）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

。

含有溴麥角環肽之加速釋出調配物之製劑因活性成份容易異構化及氧化，尤其是濕氣下，因此會出現問題。

經過利用各種已知加速釋出之賦形劑進行實驗後，本發明者得到一種安定之加速釋出調配物，其中含有溴麥角環肽、抗氧化劑、填料、崩解劑、脫水劑及潤滑劑。

根據本發明之較佳調配物具有下列組成：

	總用量	（劑量形式）
溴麥角環肽甲磺酸鹽 USP	149克	(0.945毫克)
乳糖 NF	11,867克	(77.58毫克)
檸檬酸 USP	212克	(1.35毫克)
玉米澱粉 NF	1,413克	(9.0毫克)
膠體二氧化矽 NF	71克	(0.45毫克)
硬脂酸鎂 NF	106克	(0.675毫克)
	13,818克	(90.9毫克)

上述組成可用於製造含有0.945克溴麥角環肽甲磺酸鹽（相當於0.8毫克無水溴麥角環肽）之藥片，可提供所需之快速釋出速率及配合所需之少量活性成份。少量之活性成份可為每位患者精密地調整適當劑量。較好使用無水乳糖填料使水份含量減至最低。檸檬酸為抗氧化劑。玉米澱粉為崩解劑。膠體二氧化矽在此用量下沒有流動劑之作用，但可作為脫水劑。硬脂酸鎂之作用為潤滑劑。此等為上述化合物之未設限實例。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

本發明組合物及劑量形式可根據相關技藝上已知之各種方法製備。一種較佳方法如下：

取溴麥角環肽與一部份乳糖（乳糖用量約為溴麥角環肽甲磺酸鹽之三倍）共同混合，經20篩目篩網過濾，以協助活性成份勻散。然後取此混合物，及其餘乳糖、檸檬酸與玉米澱粉於菲德勒(Fielder)高剪力混合機中混合1分鐘。硬脂酸鎂及膠體二氧化矽分別與約等量之上述混合物混合。通過20篩目篩網。將此混合物舖在含有來自菲德勒混合機之其餘混合物之V-摻和器中，摻和2分鐘，最終摻和物壓成直徑5/16"藥片。

含有0.8毫克溴麥角環肽(0.945毫克甲磺酸鹽衍生物)之根據本發明藥片與PARLODEL之溶解圖形比較係於500毫升0.1 N HCl中，在37±0.5℃下，使用USP設備1(Baskets)，於120 rpm下進行。結果如下：

時間		5	15	30	45	分鐘
本發明0.8毫克	12次平均值	95	100	101	100	%
Parlodel 2.5毫克	12次平均值	20	54	90	97	%

由上表即了解，本劑量形式之溶解速率遠比市售之PARLODEL藥片之溶解速度還快（這二種藥片基本上呈相同大小）。

為日間出現異常高催乳激素濃度之患者進行之實驗如下：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

由三位患者組成一組，於早上8:30投與PARLODEL(2.5毫克)；另一組三位患者則於早上8:30投與一片0.8毫克根據本發明加速釋出溴麥角環肽藥片(總劑量0.8毫克溴麥角環肽)；第三組三位患者則於早上8:30投與二片0.8毫克，根據本發明加速釋出溴麥角環肽藥片（總劑量1.6毫克溴麥角環肽）；第四組三位患者亦於早上8:30投與三片0.8毫克根據本發明加速釋出溴麥角環肽藥片（總劑量2.4毫克溴麥角環肽)。最後第五組於早上8:30投與四片0.8毫克根據本發明加速釋出溴麥角環肽藥片(總劑量3.2毫克溴麥角環肽)。所有患者均具有異常高之日間催乳激素濃度，但日間之異常程度（不論出現一個或數個日間〝高峯〞或其超出正常值之程度）及同時存在之夜間異常程度均有變化。此外，每位患者對溴麥角環肽之反應性未列入考慮。換言之，患者係隨機選出。

由此等實驗可歸類出下列定性結論。

⑴每日僅接受1.6毫克加速釋出溴麥角環肽組成物治療之患者之催乳激素受壓抑之速率比接受2.5毫克PARLODEL之患者更好，儘管活性成份用量有相當大差異亦然。此點表示，本發明之加速釋出溴麥角環肽組合物以相當少量活性成份即可達到較佳之壓抑催乳激素速率，而活性成份之釋出速率在決定催乳激素壓抑速率上更扮演重要角色。

⑵最大壓抑作用之持續期似乎隨溴麥角環肽投藥量呈比例上之變化（以上述本發明四種劑量而言)。

⑶接受2.4毫克本組成物之患者產生之最大壓抑作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

持續期比接受2.5毫克PARLODEL之患者還長，但這兩例之投藥量大約相同，且在生理上沒有區別。因此根據本發明傳送1.6毫克溴麥角環肽可產生所需之抑制日間血漿催乳激素濃度之效果，但不令抑制夜間催乳激素濃度（此現象卻可能出現在2.5毫克PARLODEL藥片上）。

本發明之加速釋出溴麥角環肽藥片可適當地依照需要影響患者之催乳激素圖形之所需變化來投藥。投與特定患者之藥片(0.8毫克)總數及投藥時間均依各患者血漿催乳激素圖形變化。

因此採用本調配物時，可在清晨為患者一次投與二片0.8毫克藥片，或在清晨投與一片0.8毫克藥片及在早上稍後（例如：近中午時分）再投與一片，或在清晨投與二片及早上稍後再投與一片，端賴對所需之催乳激素圖形之影響而定。本發明較佳具體實施例中，係在白天清晨口服二片0.8毫克根據本發明加速釋出溴麥角環肽藥片。

下列實例說明為了修改人類之異常之每日催乳激素濃度周期性而投與本發明加速釋出溴麥角環肽口服劑量形式之方法。

為一位經診斷患者有異常之每日血漿催乳激素濃度之人類患者經口投與溴麥角環肽，為期18週。治療開始的二週內，患者每日早上５點(0500時)口服一片含有上述較佳溴麥角環肽配方之0.8毫克加速釋出溴麥角環肽藥片，每日早上9:30(0930時)再服用二片這種藥片。第三週開始至第十八週結束時，每日持續於早上５點(0500時)服用一片

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

五、發明說明（　）

，根據上述較佳具體實施例製備之0.8毫克加速釋出溴麥角環肽藥片，於早上9:30(0930時)再服用第二片此種藥片。患者之基礎催乳激素濃度(第0週，第２圖上之〝第0.B週〞)，正常之催乳激素濃度(〝男性基礎值〞)及治療18週後結束時之患者催乳激素濃度(第２圖上之〝第18週〞)均示於第２圖。由第２圖可見，患者最初之日間催乳激素濃度超過正常值1 SEM，但夜間催乳激素濃度則過低。根據本發明治療18週後，患者之異常催乳激素周期性有圖相及振幅上已修改成較接近正常之每日催乳激素濃度周期性（如第２圖所示）。

第２圖可見（圖中說明第18週結束時之患者之催乳激素圖形），日間之催乳激素濃度已下降，但夜間催乳激素濃度則提高，且更接近第２圖上所示正常圖形之正常夜間催乳激素圖形。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要（發明之名稱：含有溴麥角環肽之加速釋放組成物）

本發明係揭示一種含有溴麥角環肽及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑之固體口服劑量形式。該口服劑量形式於37℃下，500毫升0.1 N HCl水性基質中5分鐘內之溶解率超過90%，且適用於調整患者之血漿催乳激素圖形。

英文發明摘要（發明之名稱：ACCELERATED RELEASE COMPOSITION CONTAINING BROMOCRIPTINE）

Disclosed herein is a solid oral dosage form comprising bromocriptine and one or more pharmaceutically acceptable excipients. The oral dosage form has a dissolution rate in excess of 90% in 5 minutes in 500 ml of 0.1N HCl aqueous medium at 37°C and is useful for adjusting the plasma prolactin profile of a patient.

聖島事務所校工章

（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

A8
B8
C8
D8

86年5月[illegible]修正/更正/補充

六、申請專利範圍

第84102083號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：86年5月

1.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽(B)作為一主要的藥學活性成分，以及生理上可接受的惰性賦形劑，其包括一組可影響溴麥角環肽自該劑形釋放之速率的賦形劑，其中該釋放影響賦形劑係由檸檬酸(C)及一崩解劑(D)所組成。

2.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其中該崩解劑(D)包含有玉米澱粉，且該劑量形式更包含有惰性賦形劑乳糖、膠體矽酮及硬脂酸鎂。

3.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其中該溴麥角環肽及該釋放影響賦形劑的相對量係為0.8毫克的溴麥角環肽；1.35毫克的檸檬酸；及9毫克的玉米澱粉，以及77毫克的無水乳糖；0.45毫克的膠體矽酮；及0.675毫克的硬脂酸鎂。

4.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其更包含有一種低水分含量之填料、一脫水劑及一潤滑劑。

5.如申請專利範圍第4項之口服劑量形式，其中該劑形具有一約為90毫克的總重量。

6.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽及一種或多種藥學上可接受之賦形劑，該口服劑量形式所得到的該溴麥角環肽之溶解率在37℃下於500毫升的0.1 N HCl水性基質中，在5分鐘內超過該溴麥角環肽的90%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A8
B8
C8
D8

86年5月[illegible]修正/更正/補充

六、申請專利範圍

第84102083號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：86年5月

1.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽(B)作為一主要的藥學活性成分，以及生理上可接受的惰性賦形劑，其包括一組可影響溴麥角環肽自該劑形釋放之速率的賦形劑，其中該釋放影響賦形劑係由檸檬酸(C)及一崩解劑(D)所組成。

2.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其中該崩解劑(D)包含有玉米澱粉，且該劑量形式更包含有惰性賦形劑乳糖、膠體矽酮及硬脂酸鎂。

3.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其中該溴麥角環肽及該釋放影響賦形劑的相對量係為0.8毫克的溴麥角環肽；1.35毫克的檸檬酸；及9毫克的玉米澱粉，以及77毫克的無水乳糖；0.45毫克的膠體矽酮；及0.675毫克的硬脂酸鎂。

4.如申請專利範圍第1項之劑量形式，其更包含有一種低水分含量之填料、一脫水劑及一潤滑劑。

5.如申請專利範圍第4項之口服劑量形式，其中該劑形具有一約為90毫克的總重量。

6.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽及一種或多種藥學上可接受之賦形劑，該口服劑量形式所得到的該溴麥角環肽之溶解率在37℃下於500毫升的0.1 N HCl水性基質中，在5分鐘內超過該溴麥角環肽的90%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

7.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽(B)；作為一抗氧化劑，檸檬酸(C)；一種低水分含量之填料、一崩解劑(D)、一脫水劑及一潤滑劑，其中該B、C及D之重量比例係B:C:D為0.8:1.35:9。

8.如申請專利範圍第7項之劑量形式，其中(D)為玉米澱粉。

9.一種用於加速傳送溴麥角環肽至一病人之血流中，以達壓抑異常地高之日間催乳激素位準之目的的藥學組成物，其包含有至少一種如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7或8項中任一項之固體口服劑量形式。

10.一種用於將一血漿催乳激素日間位準異常高之病人的血漿催乳激素圖形作矯正或重設定，俾使該圖形符合同性別之年輕、精瘦之健康個體的血漿催乳激素圖形之藥學組成物，該組成物包含有至少一種如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7或8項中任一項之固體口服劑量形式，其中可在日間壓抑該病人血漿催乳激素位準達一段預定期間之該溴麥角環肽的量係被預先決定的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

7.一種固體口服劑量形式，其包含有溴麥角環肽(B)；作為一抗氧化劑，檸檬酸(C)；一種低水分含量之填料、一崩解劑(D)、一脫水劑及一潤滑劑，其中該B、C及D之重量比例係B:C:D為0.8:1.35:9。

8.如申請專利範圍第7項之劑量形式，其中(D)為玉米澱粉。

9.一種用於加速傳送溴麥角環肽至一病人之血流中，以達壓抑異常地高之日間催乳激素位準之目的的藥學組成物，其包含有至少一種如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7或8項中任一項之固體口服劑量形式。

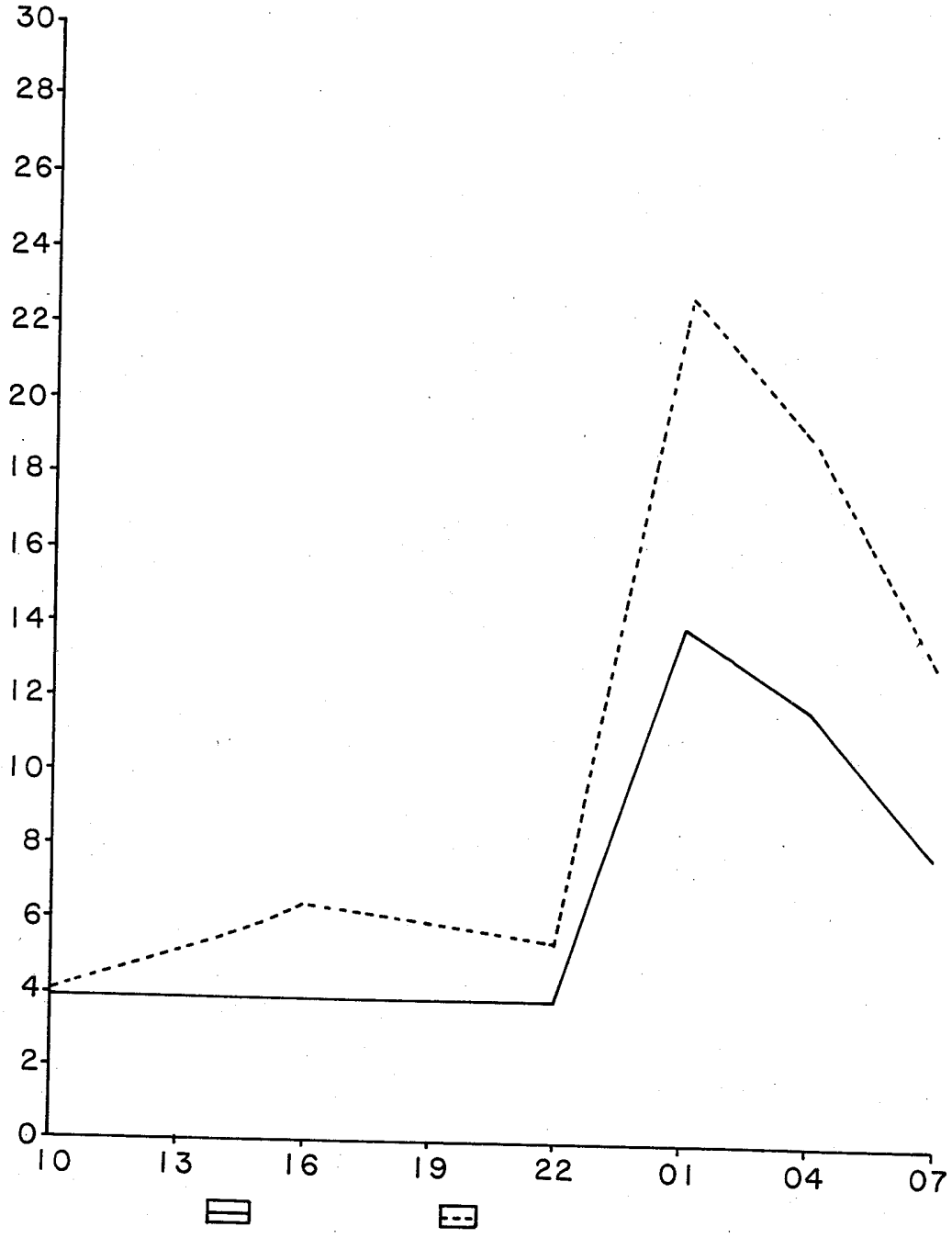
10.一種用於將一血漿催乳激素日間位準異常高之病人的血漿催乳激素圖形作矯正或重設定，俾使該圖形符合同性別之年輕、精瘦之健康個體的血漿催乳激素圖形之藥學組成物，該組成物包含有至少一種如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7或8項中任一項之固體口服劑量形式，其中可在日間壓抑該病人血漿催乳激素位準達一段預定期間之該溴麥角環肽的量係被預先決定的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

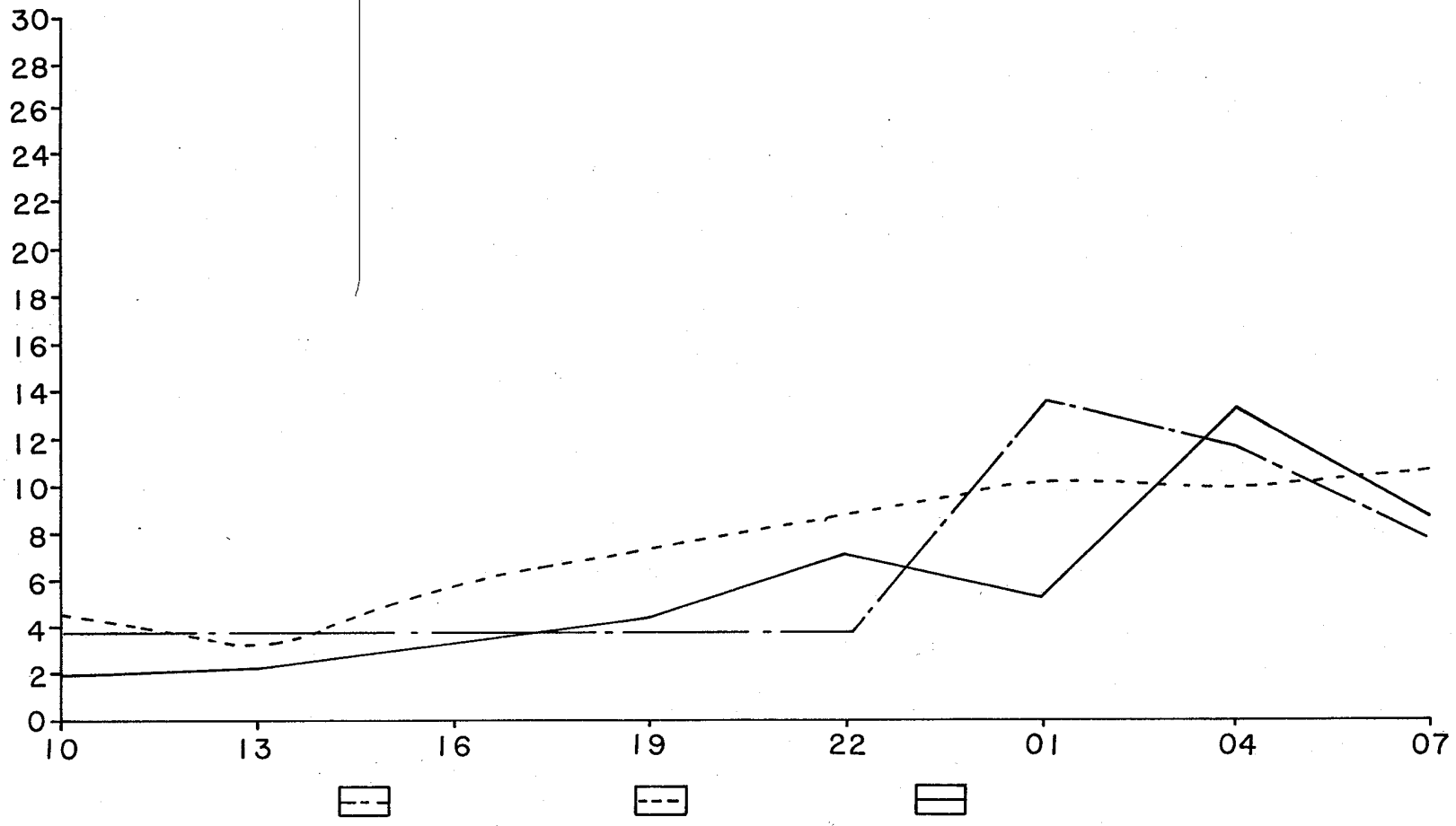
裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）



第 1 圖



第 2 圖

389696