

# Research Progress of Drugs for Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Fuwei Gong

Qilu Medical University, Zibo, Shandong, 255213, China

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic disease with high morbidity and mortality. COPD is a preventable and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Respiratory symptoms and airflow limitation are caused by abnormalities in the airways and/or alveoli caused by toxic particles or gases. The main cause of COPD is the inhalation of harmful particles and gases, the most common factors are smoking, dust, chemicals and air pollution. In the past, unilateral bronchodilators and anti-inflammatory drugs were generally used to treat COPD in clinical practice, with in-depth research on the pathological mechanism of the disease, compound preparations have gradually been used in clinical practice. This paper summarizes the research progress of COPD treatment drugs including bronchodilators and their compound treatment drugs.

## Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; therapeutic drugs; bronchodilators; compound preparations

# 治疗慢性阻塞性肺疾病的药物研究进展

巩馥玮

齐鲁医药学院, 中国·山东 淄博 255213

## 摘要

慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种发病率及死亡率都很高的慢性疾病。COPD 是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病, 呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和/或肺泡异常引起的。COPD 的发病原因主要是吸入有害颗粒和气体, 最常见的就是吸烟、粉尘、化学物及空气污染等因素。以往临床上一般采用单方支气管扩张剂和抗炎药物对 COPD 进行治疗, 随着对该疾病病理机制的深入研究, 复方制剂也已逐渐应用于临床。论文针对包括支气管扩张剂及其组成的复方制剂治疗药物在内的 COPD 治疗药物的研究进展进行综述。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病; 治疗药物; 支气管扩张剂; 复方制剂

## 1 COPD 概述

慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种发病率及死亡率都很高的慢性疾病。COPD 是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病, 呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道或肺泡异常引起的。有数据显示, COPD 在医疗卫生资源方面的消耗大大增加, 并在工业化国家 COPD 发病率日益增多, 老年人及吸烟者的发生率较高, COPD 导致死亡率颇高, 其医疗资源消耗量是哮喘的三倍还高<sup>[1-2]</sup>。在目前全球导致死亡的疾病中, COPD 排第 4 位, 预测到 2020

年, COPD 将成为死亡率居所有死因的第 3 位, 全球范围内因 COPD 所造成的经济负担将排到第 5 位<sup>[3]</sup>。目前对 COPD 的认识越来越多, 重视程度也越来越高, 治疗手段也逐渐丰富。目前治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 这个困难疾病的管理有所提高, 但仍有迫切需要新的治疗方法, 尤其是在减少这种疾病的进展和死亡率<sup>[4]</sup>。

COPD 的发病原因主要是吸入有害颗粒和气体, 最常见的就是吸烟、粉尘、化学物及空气污染等因素。以上因素可引发气道慢性炎症, 这一慢性炎症反应可诱发小气道病变和肺实质的破坏, 这些病理学改变最终将导致气体陷闭和进行性气流受限。吸烟是世界上 COPD 的主要原因, 戒烟是迄今为止唯一可以减少疾病进展的治疗干预措施<sup>[5-6]</sup>。

【作者简介】巩馥玮 (1993-), 女, 研究生学历, 讲师, 现任职齐鲁医药学院教务处教学管理科科长, 从事药学研究。

迄今为止，COPD 的发病机制仍不完全清楚，目前认为它是具有多基因遗传倾向的复杂疾病。主要研究认为包含以下几种机制：气道炎症反应、蛋白酶抗蛋白酶失衡、氧化抗氧化失衡机制<sup>[7]</sup>。现在对的认识越来越多，重视程度也越来越高，治疗手段也逐渐丰富。

2011 年 COPD 指南修订版指出，除肺功能外，还应对患者症状、急性加重风险、合并症的情况综合评估，对不同分级的患者实施不同的治疗措施，保证合理用药，达到治疗目的。

## 2 治疗慢性阻塞性肺疾病的药物研究进展

对于 COPD、哮喘等呼吸道疾病，在所有防治给药方式中，吸入疗法是首选方式<sup>[8]</sup>，吸入的药物可直接到达呼吸道和肺部，具有起效快，使用剂量小、毒副作用小等优点。目前 COPD 临床治疗药物主要包括<sup>[9]</sup>：支气管扩张剂、吸入糖皮质激素（ICS）、炎症因子抑制剂、粘液抑制剂、复方制剂、疫苗和免疫调节剂等<sup>[10-11]</sup>。

支气管扩张剂是目前治疗 COPD 的核心药物。支气管扩张剂包括  $\beta_2$ -受体激动剂、抗胆碱能药物、茶碱及新型磷酸二酯酶抑制剂。依据最新的 2018 年版 GOLD 指南，稳定期 COPD 的治疗目标是缓解症状和降低远期急性加重风险，支气管扩张剂可通过改变气道平滑肌张力，舒张支气管，改善气流受限，缓解呼吸困难，提高患者生活质量，是治疗稳定期 COPD 的一线基础药物。目前支气管扩张剂在 COPD 药物的治疗中主要有两个特点：其一是强调高选择性长效支气管扩张剂的使用，但从药理学原理上看，新型支气管扩张剂的开发较难；其二就是不同药物之间的联合使用，联用不同作用机制和作用时间的支气管扩张剂可能会增加支气管舒张效应并降低不良反应。

复方制剂是一种更高效的药物研发方向。近年来，新药研发费用不断攀升，研发周期不断延长；研发一个新化合物的成本已经由 12 亿美元增加到 15.4 亿美元，需要耗时从 10 年增加到 14 年<sup>[11]</sup>，因此利用不同类药物的相互协同作用开发出比现有产品效果更好的研发策略是一种高效的研发方向。复方制剂是由至少两种药品按照合理的比例组成的一种药品。这种复方药品都是经过临床验证过的最合适的搭配，与其单方药相比可以有效提高药物疗效与降低毒副作用等优点。在吸入制剂中，通过对不同药物药理的了解以及临床效果验证，目前已经上市的复方吸入制剂的种类主要有：吸入糖

皮质激素 / 长效  $\beta_2$  受体激动剂（ICS/LABA）、长效  $\beta_2$  受体激动剂 / 长效抗胆碱能剂（LABA/LAMA），短效  $\beta_2$  受体激动剂 / 短效抗胆碱能剂（SABA/SAMA）、吸入激素 / 长效  $\beta_2$  受体激动剂 / 长效抗胆碱能剂（ICS/LABA/ LAMA）。

### 2.1 用于哮喘与慢性阻塞性肺疾病防治的复方吸入制剂

#### 2.1.1 吸入糖皮质激素 / 长效 $\beta_2$ 受体激动剂

吸入型糖皮质激素 / 长效  $\beta_2$  受体激动剂（ICS/LABA）是最早应用于临床的复方吸入制剂，在作用机理上二者具有协同增效作用——ICS 与 LABA 具有不同的作用细胞，前者作用于气道炎症细胞，后者主要作用于平滑肌细胞，双重作用位点可以促进治疗效果。另一方面，吸入型糖皮质激素可以增加  $\beta_2$  受体蛋白的数量，提高长效  $\beta_2$  受体激动剂效果；长效  $\beta_2$  受体激动药通过细胞内的作用可以抑制炎症细胞，增强吸入型糖皮质激素消炎效果<sup>[12]</sup>。

ICS/LABA 类药物按照每日给药次数可以分为两类：一日两次给药与一日一次给药。一日两次给药类药物是第一代的 ICS/LABA 类药物，主要有丙酸氟替卡松 / 沙美特罗，布地奈德 / 福莫特罗、丙酸氟替卡松 / 福莫特罗、丙酸倍氯米松 / 福莫特罗与莫米松 / 福莫特罗。一日一次给药类药物是新一代的 ICS/LABA 类药物，可以提高患者的依从性，主要有糠酸氟替卡松 / 维兰特罗与莫米松 / 茚达特罗（具体见表 1）。

表 1 ICS/LABA 类吸入制剂上市产品

ICS/LABA	企业	产品名称	适应症	每日用药次数	剂型
丙酸氟替卡松 / 沙美特罗	葛兰素史克	舒利迭	哮喘 / COPD	一日两次	粉雾剂
布地奈德 / 福莫特罗	阿斯利康	信必可	哮喘 / COPD	一日两次	粉雾剂
莫米松 / 福莫特罗	默克	Dulera Inhaler	哮喘	一日两次	气雾剂
丙酸倍氯米松 / 福莫特罗	意大利凯西制药公司	启尔畅	哮喘	一日两次	气雾剂
丙酸氟替卡松 / 福莫特罗	Skye Pharma	Flutiform	哮喘	一日两次	气雾剂
糠酸氟替卡松 / 维兰特罗	葛兰素史克	Breo Ellipta	哮喘 / COPD	一日一次	粉雾剂
莫米松 / 茚达特罗	诺华	QMF149	哮喘 / COPD	一日一次	粉雾剂

#### 2.1.2 $\beta_2$ 受体激动剂 / 抗胆碱能剂

COPD 治疗指南目前推荐长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂（LABA）/ 长效抗胆碱能药物（LAMA）联用作为 LABA/吸入性糖皮质激素（ICS）的替代治疗。大量研究表明，LABA 和 LAMA 的组合形式在分子机制上具有协同和互补

作用，分别作用于气道的靶受体，扩张支气管效果更佳，两药的联合疗效优于单药治疗，并且两药联合并不增加患者不良反应的发生率。但是由于 LABA 和 LAMA 的结构特征：LABA 分子结构中具有苯乙胺的基本结构，其苯环上有酚羟基，对碱敏感，在空气中遇到光或热易氧化；LAMA 属于托烷类药物，多数是莨菪烷等衍生物的氨基醇与不同的有机酸缩合成酯形成的生物碱，其分子结构因含有酯键易于水解较不稳定。所以复方 LABA 和 LAMA 的吸入制剂的降解产物研究具有很大的意义。

COPD 的主要治疗药物是支气管扩张剂，人类的支气管扩张受肾上腺素能与胆碱能神经支配。支气管扩张剂的联用疗效评价研究比较多的是抗胆碱药物与  $\beta_2$ -受体激动剂的联用，两药联合应用在 COPD 治疗中具有协同增效作用。 $\beta_2$  肾上腺素受体主要分布于周围小气道，并随着气道管径的变小，分布密度越来越高，因此  $\beta_2$  受体激动剂主要作用于小气道。胆碱能神经在气道的分布不均匀，分布密度亦随气道管径变小而越来越稀疏，在大气道分布多，小气道分布少，因而抗胆碱能药物对大气道与中气道的作用显著<sup>[13]</sup>。COPD 患者在使用  $\beta_2$  受体激动药与抗胆碱能药类药物时，既可以舒展小气道平滑肌，又可以大中道平滑肌，增加治疗效果<sup>[14]</sup>。vanNoord 等<sup>[15]</sup>报道的在一项随机安慰剂对照临床研究，观察了 COPD 患者联用噻托溴铵与福莫特罗同单用噻托溴铵或安慰剂的疗效。结果发现，联合用药组在改善呼吸功能（包括 FVC、FEV1、IC 等）及减少按需使用 SABA 的时间等方面明显优于单独用药组，且药物耐受性很好。Eguchi 等<sup>[16]</sup>的研究也证实了这一点。

$\beta_2$  受体激动药与抗胆碱能药类药物复方制剂按照持续时间长短可以分为：长效  $\beta_2$  受体激动剂 / 长效抗胆碱能剂（LABA/LAMA），短效  $\beta_2$  受体激动剂 / 短效抗胆碱能剂（SABA/SAMA）。

SABA/SAMA 类复方制剂通常在数分钟内起效，疗效可维持数小时，是缓解轻、中度急性哮喘症状的首选药物。目前上市产品主要是沙丁胺醇 / 异丙托溴铵（可必特）吸入溶液。

新版的 GOLD 中，LABA/LAMA 类药物可以用于 COPD 患者的维持治疗，LABA/LAMA 联用支气管扩张剂在 COPD 治疗领域有着重要的意义。目前，LABA/LAMA 类复方吸入制剂在全球上市的产品主要有以下几种：维兰特罗 / 乌美溴铵、福莫特罗 / 阿地溴铵、茚达特罗 / 格隆溴铵、奥

达特罗 / 噻托溴铵与福莫特罗 / 格隆溴铵（具体见表 2）。

表 2 LABA/LAMA 类吸入制剂上市产品

LABA/LAMA	规格 (µg)	企业	产品名称	适应症	上市时间	每日用药次数	剂型
维兰特罗 / 乌美溴铵	25/62.5	葛兰素史克	Anoro Ellipta	COPD	2013 年	一日一次	粉雾剂
福莫特罗 / 阿地溴铵	12/400	阿斯利康	Duaklir Genuair	COPD	2014 年	一日两次	粉雾剂
茚达特罗 / 格隆溴铵	110/50	诺华	Utibron Neohaler	COPD	2015 年	一日一次	粉雾剂
奥达特罗 / 噻托溴铵	5 / 5 2.5/2.5	勃林格殷格翰	Stiolto Respimat	COPD	2015 年	一日一次	喷雾剂
福莫特罗 / 格隆溴铵	9.6/14.4	阿斯利康	Bevespi Aerosphere	COPD	2016 年	一日两次	气雾剂

### 2.1.3 ICS/LABA/LAMA 联用

目前医学还无法根治哮喘与 COPD，只能抑制病情的发展，当哮喘与 COPD 患者发展至中后期二元复方制剂不能控制疾病发展时，就需要使用 ICS/LABA/LAMA 类药物进行治疗。葛兰素史克领先推出糠酸氟替卡松 / 维兰特罗 / 乌美溴铵（ICS / LABA/LAMA），引领三元复方吸入制剂的发展<sup>[17]</sup>，三元复方吸入制剂研究已成为吸入制剂领域的研究热点。全球正在研发与上市的三方产品有以下几个：糠酸氟替卡松 / 维兰特罗 / 乌美溴铵、布地奈德 / 福莫特罗 / 格隆溴铵、糠酸莫米松 / 茚达特罗 / 格隆溴铵、环索奈德 / 福莫特罗 / 噻托溴铵、二丙酸倍氯米松 / 福莫特罗 / 格隆溴铵（具体见表 3）。

表 3 ICS / LABA/LAMA 三元复方产品研究进展

ICS / LABA / LAMA	规格 (µg)	企业	产品名称	适应症	最新进展	剂型
糠酸氟替卡松 / 维兰特罗 / 乌美溴铵	100/25/62.5	葛兰素史克	Trelegy Ellipta	COPD	2017.09 美国上市	粉雾剂
布地奈德 / 福莫特罗 / 格隆溴铵	320/9.6 / 14.4160 / 9.6/14.4	阿斯利康	PT010	COPD	2017 年临床 III 期	气雾剂
糠酸莫米松 / 茚达特罗 / 格隆溴铵	160/150/50 / 80/150/50	诺华	QVM149	哮喘	2017 年临床 III 期	粉雾剂
倍氯米松 / 福莫特罗 / 格隆溴铵	87 / 5 / 9	意大利凯西制药公司	Trimbow	COPD	2017.07 欧洲上市	气雾剂
环索奈德 / 福莫特罗 / 噻托溴铵	200/6/9	印度 Cipla	Triohale	COPD	2013 年印度上市	气雾剂

### 2.2 MABA 类药物

固定剂量的抗胆碱能药与  $\beta_2$  受体激动剂复方制剂在临床中具有显著疗效，为新药的开发提供了参考，与此同时目前已有多个具有胆碱能神经与  $\beta_2$  受体的双靶点作用的

化合物 (MABA) 在进行临床试验, 并有可能成为吸入制剂中的新产品类型。目前公布的 MABA 类化合物主要有: GSK961081, THRX 200495, AZD 2115, AZD8871, LAS 190792, TEI3252, PF-3429281 和 PF-4348235<sup>[18]</sup>。

### 2.3 慢性阻塞性肺疾病治疗策略的新变化

随着 COPD 临床研究的发展, 治疗策略也不断地更新(具体见表 4), LABA/LAMA 与 ICS/LABA/LAMA 类药物在新的治疗方案中变得更加重要。在 2006 年版的 GOLD 中, 推荐 C 与 D 组患者使用 ICS /LABA 作为稳定期用药, 2011 版的 GOLD 加强 ICS /LABA 类药物在 COPD 治疗用药中的地位, 2013 版的 GOLD 推荐 D 组患者使用 ICS/LABA+LAMA 类药物作为升级治疗药物。在 2017 年版 GOLD 以前, ICS /LABA 在治疗中有着重要的地位, 但在 2017 年的 GOLD 中, 对稳定期的维持治疗药物进行重大的变更: LABA 和 LAMA 联合使用优于其中单一一种药物 (A 类证据); 在减少急性加重方面, LABA 和 LAMA 联合使用优于其中单一一种药物或 ICS/LABA (B 类证据); ICS/LABA/LAMA 联合治疗相比于 ICS/LABA 或 LAMA 单药治疗, 更能改善肺功能和健康状况 (证据等级 A), 减少急性加重发作 (证据等级 B); 当 LABA/LAMA 无法控制急性症状加重时可以升级为 ICS/LABA/LAMA 联合治疗。随着新的用药指导原则的应用, 将会改变现在 COPD 患者的用药结构, 传统的 ICS/LABA 类药物有可能被新的 LABA/LAMA 与 ICS /LABA/LAMA 类药物所取代。

表 4 GOLD 中稳定期用药的重大变更

GOLD 版本	2006 年	2011 年	2013 年	2017 年
COPD 治疗药物重大变更	推荐 C 级与 D 级患者使用 ICS /LABA 类药物	提高 ICS /LABA 类药物在 COPD 中的地位	首次提出 D 级患者可以为使用 ICS/LABA +LAMA。	推荐 C 级与 D 级患者优先使用 LABA/LAMA 类药物; 当 LABA/LAMA 类药物无法有效控制时, 可以选择 ICS/LABA/LAMA 类药物。

在吸入制剂领域, 复方吸入制剂的临床效果相比于传统的单方制剂有着显著临床效果优势, 在哮喘与 COPD 的治疗中有着重要的地位。随着哮喘与慢性阻塞性肺疾病临床研究的发展, 治疗策略也发生新的变化, 复方吸入制剂在治疗中的作用越发重要。

新一代的 ICS/LABA 类药物相比于第一代的 ICS/LABA 在 COPD 临床中的治疗效果有明显提高; LABA/LAMA 类药

物相比于第一代的 ICS/LABA 在 COPD 临床中具有明显优势; 吸入制剂产品研发方向随着哮喘与 COPD 治疗策略的变化发生新的改变。2010 年以后, 在研与上市的 ICS/LABA 类药物数量明显少于 LABA/LAMA 类药物与 ICS/LABA/LAMA 类药物, LABA/LAMA 类药物与 ICS /LABA/LAMA 类药物将是未来复方吸入制剂的研究热点。

MABA 类药物将 LAMA 与 LABA 功能组合在一个分子中, 与固定剂量的复方制剂相比, 它解决了以往需要将两种药物放在同一个装置中可能产生的问题。MABA 是一类很有前景的药物, 但还需要对其进行更多研究。

吸入支气管剂对于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的症状管理非常重要, 既可用于间断症状或病情恶化的缓解治疗, 也可作为持续性 COPD 患者的常规治疗用药。中重度患者的常规治疗一般是一种或多种长效支气管扩张剂的联合用药。复方吸入制剂配方中通常含有两种或两种以上的主药, 相对于单方吸入制剂, 复方吸入制剂中的降解产物及其生成机制更为复杂, 因此复方吸入制剂中药物降解的研究是复方吸入制剂研究的重点和难点。

COPD 的治疗目的是缓解症状、提高运动耐力、减少急性加重、防止病情进一步发展以及降低病死率, 单纯药物治疗对于 COPD 治疗效果仍不是非常理想, 且不能改变 COPD 患者肺功能进行性下降趋势、降低死亡率, 在控制气道炎症方面的作用仍需进一步研究。目前正在积极地寻找更好的治疗药物, 包括更为长效、安全、有效的支气管扩张剂和复方制剂, 其中复方制剂的形式将更为多样, 这不仅体现在三重复方制剂的兴起, 而且复方中可引入 PDE4 抑制剂等具有其他有效抗炎作用机制的分子<sup>[19]</sup>。新型的药物组合及具有新型抗炎机制的分子拥有巨大的潜力, 随着药物研究的发展, 相信在将来治愈 COPD 是有可能的。

### 参考文献

- [1] Rennard S I. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet (North American Edition), 2004, 364(9436):0-802.
- [2] Sutherland E. Management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of the Indian Medical Association, 1969, 50(3):324-325.
- [3] 马丹, 沈继奋. 慢性阻塞性肺部疾病的药物治疗研究进展 [J]. 医药导报, 2003, 22(6):364-366.

- [4] Barnes, P. J. . COPD: current therapeutic interventions and future approaches[J]. *European Respiratory Journal*, 2005, 25(6):1084–1106.
- [5] Anthonisen N R , Connett J E , Kiley J P , et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study.[J]. *JAMA*, 272.
- [6] Scanlon P D, Connett J E, Waller L A, et al. Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2000, 161(2 Pt 1):381.
- [7] 冯玉麟 . 慢性阻塞性肺疾病发病的分子机制 [J]. *中华结核和呼吸杂志* ,2005,28(7):438–440.
- [8] 韩飞, 赵志冬, 王跃生, et al. 肺部吸入制剂评价方法的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志* ,2012,18(11):303–306.
- [9] Vestbo J, Hurd S S, Rodriguezroisin R. [An overview of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) (revised 2011)].[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(14):937.
- [10] Cosio B G, Iglesias A, Rios A, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(5):424–429.
- [11] Martin L, Hutchens M, Hawkins C, et al. How much do clinical trials cost?[J]. *NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY*, 2017.
- [12] 秦茵茵 . 吸入糖皮质激素和长效  $\beta_2$  受体激动剂治疗支气管哮喘 [J]. *国际呼吸杂志* ,2002,22(5):266–269.
- [13] Bone R C. Goals of asthma management. A step-care approach.[J]. *Chest*, 1996, 109(4):1056–65.
- [14] Chapman K R. The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung*, 1990, 168(1):295.
- [15] Noord J A V, Aumann J L, Janssens E, et al. Effects of Tiotropium With and Without Formoterol on Airflow Obstruction and Resting Hyperinflation in Patients With COPD[J]. *Chest*, 2006, 129(3):509–517.
- [16] Eguchi Y, Tateishi Y, Umeda N, et al. Effects of tiotropium or combined therapy with salmeterol on hyperinflation in COPD[J]. *Osaka city medical journal*, 2007, 53(1):25–34.
- [17] Syed Y Y, Lyseng-Williamson K A. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol dry-powder inhaler in COPD: a profile of its use in the EU[J]. *Drugs & Therapy Perspectives*, 2018, 34(6):241–247.
- [18] Page C, Cazzola M. Bifunctional drugs for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 44(2):475–482.
- [19] 向左娟, 孙宏斌 . 慢性阻塞性肺疾病的发病机制和临床药物研究进展 [J]. *药学与临床研究* ,2013,21(1):47–51.