



联合国
环境规划署



Distr.
GENERAL
UNEP/OzL.Pro/ExCom/72/9
14 April 2014
CHINESE
ORIGINAL: ENGLISH

执行蒙特利尔议定书
多边基金执行委员会
第七十二次会议
2014年5月12日至16日，蒙特利尔

关于氟氯化碳计量吸入器转用无氟氯化碳技术的项目评价报告

一. 引言

1. 执行委员会根据第 65/9 号决定核准了关于氟氯化碳计量吸入器转换技术的评价项目。开展了案头研究并向第六十七次会议提交了研究报告，其中审议了与制定和执行涉及氟氯化碳计量吸入器过渡到无氟氯化碳计量吸入器项目有关的问题。还分析了执行工作的体制背景和涉及的不同有关利益方。案头研究审查了这一过渡战略的组成部分，例如协调机制，并考察了须为新的保健产品建立的法律框架、过渡活动的技术方面以及旨在提高医疗从业人员和患者的认识的活动。

2. 案头研究建议在实地开展工作，例如与不同的有关利益方会谈，以更好地了解在实现项目目标方面的挑战，从而进一步调查评价项目的执行情况。案头研究要求对技术选择作出说明，并就控制无氟氯化碳计量吸入器价格的可持续性和用户获取药物治疗的可持续性提供更多信息。还可以就医疗保健专业人员、政府卫生主管部门、患者向无氟氯化碳治疗过渡以及医学界和患者对新产品的态度提出进一步的问题。

3. 本报告综合了 2013 年 9 月至 2014 年 3 月期间不同的顾问在以下各国开展的个案研究的成果：阿根廷、孟加拉国、中国、古巴、印度和巴基斯坦。¹

4. 多边基金网站上的国家报告中载有更多针对具体国家的详细分析（执行委员会的成员可登陆查阅）。

¹ 在第七十一次会议上，高级监测和评价干事介绍了一份涵盖阿根廷、孟加拉国、中国和古巴的临时报告 (UNEP/OzL.Pro/ExCom/71/15)。她解释称，基于多种理由，没有对列举的两个国家也即埃及和印度开展访问。第 71/26 号决定要求高级监测和评价干事访问另外两个国家，并在第七十二次会议上提交最终报告。这两个国家是印度和巴基斯坦。

二. 评价目标

5. 旨在评估过渡战略在促进实现项目目标，也即在不氟氯化碳计量吸入器取代氟氯化碳计量吸入器方面的有效性。

三. 方法

6. 编写了用于收集信息的详细调查问卷，各国的国家臭氧机构均可使用该问卷。在实地考察期间，评价小组访问了生产厂家、国家臭氧机构、执行机构、专业协会和其他有关利益方。评价小组还参观了生产设施，会见了医疗和制药行业的成员以及项目各执行阶段所涉正式工作人员。

四. 项目背景

7. 所有项目的首要目标均为淘汰各国制造的计量吸入器所消费的氟氯化碳。提高认识活动也是这些项目的一个组成部分，目的是医疗专业人员和普通公众更多地了解无氟氯化碳计量吸入器的益处。除阿根廷的一家公司以外，所有公司都倾向于采用以 HFA-134a 为推进剂的技术。Laboratorio Pablo Cassará 公司起初将其使用沙丁胺醇的计量吸入器生产转为使用氢氟烷烃，但目前正在实施其项目，以最终使用异丁烷作为推进剂。此外，印度的两家公司也在使用 HFA 227。下文表 1 概要介绍了各个项目的详情。

表 1. 计量吸入器最终评价报告中分析的项目示例

国家	目录编号和核准日期	机构	短期项目名称	批准供资	预计完成日期
阿根廷	ARG/ARS/56/INV/15 2008 年 11 月	世界银行	在 Laboratorio Pablo Cassará 公司的沙丁胺醇计量吸入器的生产中用异丁烷取代氟氯化碳以及在通过第三方充注自己的计量吸入器的四个地方实验室生产沙丁胺醇和布地奈德的过程中把氟氯化碳替换成氢氟烷烃；以及执行计量吸入器过渡战略	2 806 874 美元	2012 年 1 月（2014 年 12 月修订）
孟加拉国	BGD/ARS/52/INV/26 2007 年 7 月	开发计划署	淘汰气雾剂计量吸入器制造中的氟氯化碳消费（Beximco、Square Pharmaceutical 和 Acme Pharmaceutical）	2 776 778 美元	2011 年 7 月
	BGD/ARS/52/INV/27	环境规划署	关于淘汰计量吸入器制造过程中使用的氟氯化碳的过渡	70 000 美元	2011 年 7 月（2011

国家	目录编号和核准日期	机构	短期项目名称	批准供资	预计完成日期
	2007年7月		战略		年12月完成)
中国	CPR/ARS/56/INV/473 2008年11月	工发组织	计量吸入器行业氟氯化碳消费淘汰行业计划	13 500 000 美元	2013年12月 (2015年12月修订)
古巴	CUB/ARS/41/INV/23 2003年12月	开发计划署	淘汰气雾剂计量吸入器制造中的氟氯化碳消费	5 960 000 美元	2006年9月(2011年12月完成)
古巴	CUB/ARS/36/TAS/19 2002年3月	开发计划署	制定计量吸入器过渡战略	24 002 美元	2003年4月(2004年3月完成)
印度	IND/ARS/56/INV/423	开发计划署	医用计量吸入器制造中的氟氯化碳淘汰计划(Zydus Cadila、Cipla、Midas Care和Sun Pharma。GSK选择退出项目)。	8 082 267 美元	2013年11月(到2012年完成所有转换,待最后核实)
	IND/ARS/56/INV/424	意大利		2 000 000 美元	
	IND/ARS/56/TAS/425	环境规划署	国家无氟氯化碳计量吸入器过渡战略	120 000 美元	2013年11月
巴基斯坦	PAK/ARS/56/INV/71	开发计划署	医用计量吸入器制造中的氟氯化碳淘汰计划(GSK和Zafa选择退出项目)。	449 996 美元	2011年11月 (GSK正等待商业生产批准)
	PAK/ARS/56/INV/72	环境规划署	国家无氟氯化碳计量吸入器过渡战略	70 000 美元	2011年11月(已完成)

五. 体制和监管问题

组织做法，包括不同有关利益方之间的协调和合作

8. 作为促进执行计量吸入器项目的体制背景的一部分，可以区分出三类机构，分别是：赋能机构，负责制定政策和法律框架；服务提供方，负责促进获取药品和服务；公司/制造商，负责生产计量吸入器。

9. 赋能机构是在制定法律、规则、政策和条例方面发挥“促进”作用的机构、组织和机关，负责创造有利环境，以分配资源、方便相关结构行使职能，实现项目目标。各部委、协调委员会、国家臭氧机构和执行机构在阐明优先事项、引导这些优先事项进入政策和过渡战略方面有着关键作用。

10. 服务提供方包括医疗机构（医院、诊所）以及组织不太严密的非正规服务提供方，例如替代或传统医药。有时，特别是在较为贫困和偏远的地区，非常难以获得正规服务，因此许多卫生服务可能是通过非正规网络提供的。

11. 鉴于本项目的特点，参加本项目的部委各有专长，例如环境部、产业部和卫生部。因此，这些机构之间的协调和沟通非常重要，在项目执行方面发挥了重要作用。

12. 为应对这些多样化的机构，一些政府修改了以前的组织流程，或者干脆建立了新的体制机制和结构，以开展协调。例如，在阿根廷，由综合了环境部、产业部和外交部人员的臭氧保护办公室承担国家对《蒙特利尔议定书》所负责任。计量吸入器转换项目的协调责任由臭氧保护办公室的 PRESAO²负责，主要是执行技术项目并向产业部报告。

13. 在古巴，设计和执行国家计量吸入器过渡战略需要创建一个由科学、技术和环境部(CITMA)、卫生部(MINSAP)以及基本产业部化学品和制药行业局(MINBAS)组成的协调机构。更具体而言，卫生部的以下机构都密切参与了该协调机构的创建工作：健康促进和教育中心(CNPES)、国家临床实验协调中心(CENCEC)、国家药物、医疗设备和器械管控中心(CECMED)和国家哮喘问题小组。在化学制药行业，最初只有几个独立的国有机构，但由于国家实行新的经济模式，自 2003 年以来经历了重大重组。之前的 Julio Trigo Lopez 实验室（现为 AEROFARMA）、化学医药行业的 QUIMEFA（现为 CUBAFARMA）和其他研究中心合并成为独立的国有企业 BIOCUBAFARMA。国家报告的具体活动项下对各个有关利益方的作用做出了更详尽的描述。

14. 在中国，国家消耗臭氧层物质淘汰方案获得核准之后创建了协调机制，自此之后取得了更为全面的进展。新成立的国家臭氧层保护领导小组（NLG）负责为消耗臭氧层物质的淘汰活动，包括在计量吸入器方面提供战略指导，并开展跨部门协调。该国家领导小组由环境保护部（MEP）牵头，其中包括了外交部、财政部、科技部、国家发展和改革委员会、公安部、信息产业部、中国食品药品监督管理局（CFDA）和一些负责具体产业部门的政府部门。由于结构全面，因此在执行过渡战略很久之前，早在 1995 年就开展了与计量吸入器有关的活动，例如氟氯化碳替代品识别和信息交换方法。执行委员会于 2008 年核准计量吸入器行业计划之后，中国政府在 2009 年成立了特别工作组（SWG），

² 消耗臭氧层物质削减项目小组。

该工作组的成员包括中国食品药品监督管理局、中国环境保护部环境保护对外合作中心（FECO/MEP）和个别专家。中国医药国际交流中心被选定为国内执行机构（DIA）。

15. 虽然阿根廷和孟加拉国没有报告任何协调方面的问题，但其他国家却面临一些挑战。在古巴，由于有关利益方众多，而且彼此之间缺乏联系，导致协调工作十分复杂，需要采取支持措施，采取更加系统的办法举行更多协调会议。在中国，计量吸入器行业计划需要延长至 2015 年底才能完成，比原定计划延迟约 34 个月。延迟的理由之一是该执行计划需经工发组织、中国食品药品监督管理局和中国环境保护部环境保护对外合作中心商定，而且协调工作所需时间超出预期。

16. 此外，所涉执行机构在技术援助和资源分配以及协助开展淘汰进程方面都能发挥作用。例如，在孟加拉国、印度和巴基斯坦，开发计划署推出了快速通道执行机制，允许为完成阶段目标的企业提供补偿。在古巴，由于必须与国际伙伴广泛协调，而且技术解决方法的唯一性导致执行合同极具挑战，因此开发计划署发挥了重要作用，积极参与项目的日常管理。

管制框架的演变

17. 在阿根廷、孟加拉国、古巴、印度和巴基斯坦，不要求对现有关于登记和许可无氟氯化碳计量吸入器生产的条例作出修改，因为分子是一样的。不过，新的制剂和包装必须得到地方药品管理局的批准并获得许可证才能投入商业生产。在中国，虽然不需要修改管制框架，但在改变药物制剂，包括改变赋形剂时，都必须遵循严格的程序，因此在执行“快速通道系统”减少无氟氯化碳计量吸入器的等待时间方面并不是很成功。

六. 获取药物和保健服务

18. 获取药物和保健服务取决于宏观经济环境和人口的购买力，它们决定了需求方的需求和供应过程的其他差异。供应方包括药物制造商和分销商。对计量吸入器的好处的了解程度是影响需求的另一项因素。

19. 在一些接受审查的国家，妨碍获取药物的困难在于人口的购买力低。有人注意到，城市地区的患者使用计量吸入器的比例高于农村地区（孟加拉国、印度、巴基斯坦），沿海地区的使用比例高于内陆地区（中国），而城市比农村发达，沿海比内陆发达。不过，古巴似乎不存在这个问题，古巴的医疗在很大程度上由政府补助，而在阿根廷，相关条例和各种社会方案提高了弱势人口获取药物的比例。

20. 一些国家的人口更喜欢传统疗法，对计量吸入器的好处知之甚少。例如，在孟加拉国，只有 10% 的哮喘和慢性阻塞性肺部疾病的患者使用计量吸入器，这一比例低于其他国家。孟加拉国大部分人口居住在农村地区，使用更实惠但疗效不太好的治疗方法治病，例如口服药物和注射药物。沿袭旧的治疗习惯，中国的一些医生和患者仍然采用疗效不太好的口服药物或注射药物来取代计量吸入器，并通过传统药物减轻或治疗哮喘。根据 2012 年开展的一项调查（一次提高认识运动的组成部分），仅有 10% 的患者使用计量吸入器，但随着该国迅速发展，使用者的人数正在增加。

21. 此外，对计量吸入器的需求也与药物的新颖性有关。例如，计量吸入器作为治疗哮喘和慢性阻塞性肺部疾病的处方药，在孟加拉国是一种相对较新的治疗方法。第一款氟氯

化碳计量吸入器产品直到 1997 年才开发并在市场上销售。尽管计量吸入器的使用量估计每年平均增长 20%，但市场仍未成熟，计量吸入器尚未按照预期覆盖潜在患者。

22. 供应取决于计量吸入器在当地的生产和进口以及其影响计量吸入器价格的方式。在中国和巴基斯坦，本土和国外制造商都向患者供应计量吸入器。在中国，本土生产一直稳步增长，从 2004 年的 1 200 万罐增加到 2011 年的 2 800 万罐。不过，外国公司也采用了相当积极的营销策略，对本土计量吸入器制造商施加竞争压力，同时更倾向于向富裕人口居住的沿海地区而不是内陆和贫困地区销售其产品。

23. 在一些国家，本土计量吸入器的生产和患者的购买力受到立法的保护。孟加拉国的法律禁止在有本土公司生产计量吸入器的情况下从外国公司进口这种产品。进口的产品是无氟氯化碳计量吸入器和干粉吸入器，比本土生产的计量吸入器贵得多。中国的政策规定本土生产的计量吸入器的最高价格不得超过 25 元人民币，但没有规定进口产品的最高价格。所有这些因素都阻止了进口产品渗透进入需求量大的内陆城镇和广大农村市场。进口的氢氟烷烃计量吸入器和干粉吸入器产品只能在较大的城市才能买到，而新兴中产阶级往往更倾向于购买进口产品，尽管其价格较高。

24. 此外，在孟加拉国、印度和巴基斯坦，公司在登记注册时必须获得药品管理局的药品销售价格批准，特别是对沙丁胺醇制剂。公司很难涨价，因为必须为此提供正当理由，同时还要与其他的本土制造商竞争。氟氯化碳计量吸入器和氢氟烷烃计量吸入器之间的平均差价介乎于 30%（使用沙丁胺醇，最快的可移动计量吸入器）和不足 10%（使用其他化学分子）之间。

25. 在阿根廷，由于通货膨胀，计量吸入器的价格自 2008 年以来大约增长了 15% 至 20%。制造商解释称，由于政府对药物价格实行监管，因此增加的生产成本不能完全转嫁给患者。因此众多的药物捐助方案（公共和私人方案）和相当多的不太富裕人口免费获得了药物。

26. 要极大地改善计量吸入器的可获得性，让普通公众更广泛地使用计量吸入器，这取决于能否加快建立本土生产无氟氯化碳计量吸入器的能力。此外，这还取决于农村地区的医生和保健从业人员对计量吸入器及其保健益处的认识，取决于他们对把这种有别于传统治疗办法的新药写入处方并建议患者予以适当使用的信心。

27. 获取计量吸入器也取决于卫生服务体系的组织，这种组织在每个国家都不同。在古巴和中国，主要是国家卫生服务机构。在中国，通过市、县（区）、镇三级医院和卫生中心网络为人民提供医疗保健服务。私营的医疗保健提供者仅覆盖大城市的小部分市场。城市居民不能享受免费医疗，必须付费治疗或购买医疗保险。在农村地区，大部分医疗保健是由相当简陋的诊所或家庭医生提供的。这些服务均由政府控制。

28. 在阿根廷，医疗系统分为三个部门：公共医疗、社会保险医疗和私营医疗，其人口覆盖率分别为 40.5%、50.5% 和 9%。自 2002 年以来，政府执行了国家医疗政策以促进获取药物。此外，各种政府方案和非政府组织也在确保为最弱势的患者提供免费药物。

29. 所有这些证据都表明，患者获取计量吸入器的情况并没有因计量吸入器转用无氟氯化碳技术而发生显著改变，而且其可持续性在很大程度上取决于政府的医疗政策和特殊医疗援助方案以及医生和患者对计量吸入器的好处的认识水平。

七. 提高认识运动的影响

30. 通常采取与医学界举行会议和研讨会并向公众和专家发放详实材料的方式开展提高认识运动，宣传无氟氯化碳计量吸入器的好处。一些国家（阿根廷、孟加拉国、印度、巴基斯坦）并未向这些活动提供足够的资金。

31. 在阿根廷，政府和计量吸入器制造商分别开展宣传活动。由于资金减少，政府的宣传活动范围有限，但这些活动是配合环境规划署的网络会议以及医疗技术选择委员会(MTOC)的会议举行的，并邀请了国内行业参加。该行业培训了自己的销售队伍，通过其向药店分发宣传册，向医生传达这一药物的相关信息。

32. 在孟加拉国，这一提高认识运动从高级别政治人物的参与中受益。孟加拉国的总统和各部部长参加了环境规划署举办的题为“哮喘患者新生活”的会议。会议推动了各制药公司（主要是 Beximco 公司）与孟加拉肺病基金会的合作，为医生和医学院学生举办了超过 25 次研讨会，以便让他们认识这个问题。此外，公司的代表们定期访问医生，向医生们介绍氢氟烷烃计量吸入器对环境和治疗的好处。还利用报纸广告向普通公众进行宣传，以其提高认识，并在科学期刊上刊登了技术文章。

33. 中国医药工业研究总院(CSIPI)在医院从事哮喘和慢性阻塞性肺部疾病治疗的医疗工作人员、医学院学生、医药研究人员、制药商、患者和一般公众中开展了一系列调查。调查显示，普通公众和患者很清楚氟氯化碳对臭氧层的有害影响，但认为计量吸入器中的氟氯化碳有害健康，只有少数人知道如何使用计量吸入器。接受调查的公众约有 85% 认为口服药和注射药是治疗哮喘和慢性阻塞性肺部疾病的最有效方式。调查结果有助于勾勒出提高认识运动的战略。

34. 使用各种媒体，例如网站、视频、新闻报纸、专业杂志等，极大地促进了在全国多个省份与目标人群和专业人士的接触。在项目结束时，在目标群体中开展的民意调查显示取得了非常积极的成果。

35. 此外，中国医药工业研究总院特别针对年轻的药剂师启动了继续教育方案，包括关于计量吸入器用法的方案。除根据计量吸入器行业计划开展提高认识活动之外，中国医师协会(CMDA)和中国医药协会(CPA)还开展了多项类似活动。在特别工作组层面与卫生部和专业协会更好地协调需要加强门诊医生的合作。

36. 在古巴，正采取各种办法设计和执行培训与提高认识活动，这些办法有着根深蒂固的组织文化，并以庞大的机构、人员和技术诀窍为基础。举办了几次研讨会和培训班，制作并分发了宣传册、传单、海报和视频。一项针对哮喘和慢性阻塞性肺部疾病患者的调查证实，94.2%的患者知道这一药物的成分，86.9%的人确信知道无氟氯化碳计量吸入器对保护臭氧层的重要意义，94.6%的人知道适当使用计量吸入器的步骤。

37. 在印度，针对关键有关利益方举办了一次全国性和一次区域性的提高认识讲习班，还针对氟氯化碳计量吸入器淘汰过渡战略的执行情况和采用无氟氯化碳替代品的情况举办了一次全国性的政策和条例咨询讲习班。作为根据计量吸入器项目组织的三次讲习班/研讨会的周边活动，该行业开展了外联工作。此外，根据项目文件中的原计划核准的供资不够。令人遗憾的是，目前没有关于这些活动所产生影响的反馈信息。

38. 在巴基斯坦，针对氟氯化碳计量吸入器过渡战略举办了两次国际提高认识和信息交流讲习班。提高认识方案是在本土制造的产品进入市场之前推出的，这些产品目前仍在等待批准上市。一些医生感到提高认识方案有助于引进进口的氢氟烷烃计量吸入器。

八. 培训和技能发展

39. 计量吸入器过渡战略帮助各国提高了各方面的专业能力建设。从制造端看，各公司掌握了配方的能力和分析方法。继续向医疗保健服务提供者宣传向氢氟烷烃计量吸入器过渡的益处。

40. 在大多数国家，由于受益公司掌握了专业诀窍，或者取得了开发自己的配方的专有技术，因此只需针对设备制造商提供的新设备的操作方法开展技术培训。这种培训增加了建设国家能力促进未来发展的好处。

41. 中国计划为参与企业举行六次培训讲习班，培训内容涉及：新要求、新生产工艺验证、转换项目的财务和管理方面以及相关政策的合理化。结果发现，各公司之间的技术和管理差距过大，其中四次讲习班因而取消。逐个解决了与这些问题有关的困难。举办了一次讲习班介绍新产品的注册程序和与符合条件的企业签订合同事宜。制造商根据自身的计划和过渡安排开展了培训和技能发展活动。

42. 在巴基斯坦，国际呼吸道疾病基层医疗组织（IPCRG）为基础医疗小组在当地培训普通从业人员使用吸入器和转用氢氟烷烃提供了资金。此外，Glaxo Smith Klein 公司也为阿迦汗大学提供了资金，以培训医生的护士助理适当使用计量吸入器。培训由该大学的护士实施，每次培训 2 小时至 2.5 小时，培训内容包括演示、播放视频和实践。

九. 市场营销/产品验收

43. 阿根廷、孟加拉国和古巴的制造商表示，除了最后抱怨口味改变外，目前没有报告药物有任何不良反应（尽管未提供任何统计数据）。取得这个积极成果归功于政府的宣传和提高认识运动，该运动旨在考虑口味对患者的心理影响。使用含氟氯化碳的计量吸入器的用户抱怨新产品效果减弱，由于气溶胶羽对喉咙后部的影响，导致氟氯化碳计量吸入器产生了“冷氟利昂”的效果，正就这个问题为这些用户提供建议。同氟氯化碳计量吸入器相比较，新的氢氟烷烃计量吸入器的胶羽更加柔软和温和，导致周围气道形成更多的悬浮液，这非常不错。常常抱怨的另一个方面是，由于加入了氢氟烷烃，对制动器造成阻塞。不过用水清洗制动器就解决了这个问题，滤毒罐使用说明书中对此作了解释。氟氯化碳不会发生这种情况。

44. 在中国，仅有一家公司引进了使用氢氟烷烃的计量吸入器，但迄今没有报告任何市场反馈。

45. 在印度，当前可作为含氟氯化碳的吸入器的所有非专利药物现在已经以合理的价格转为含氢氟烷烃的吸入器，不过含氢氟烷烃的计量吸入器的价格略高于含氟氯化碳的计量吸入器。应该指出的是，印度药品价格监管组织在与制造商讨论后，规定了许多产品的价格。沙丁胺醇、倍氯米松、丙酸倍氯米松沙丁胺醇组合计量吸入器属于药品价格监管组织的管辖范围。对于其他产品，企业可以设定它们的价格。一家公司表示，虽然其含有沙丁

胺醇氟氯化碳的计量吸入器售价 74 卢比（1.20 美元），不过同类含氢氟烷烃的计量吸入器售价 84 卢比（1.30 美元）。

46. 在巴基斯坦，当地制造的计量吸入器仍等待批准以便进行商业生产。进口的含氢氟烷烃的计量吸入器在市场上颇受欢迎。

十. 筹资问题

47. 一些国家认为，分配用于开展宣传运动的资金不足，导致政府依靠制药公司经销其产品。例如，在孟加拉国，肺病基金会（非政府组织）宁愿单独培养医生，似乎不青睐某一特定公司的任何产品。

十一. 必要用途豁免

48. 阿根廷仅在 2010 年和 2011 年在缔约方第二十一和第二十二次会议上获准氟氯化碳的必要用途豁免量分别为 178 和 107.2 ODP 吨，尽管最初项目预计必要用途豁免申请一直会持续到 2014 年。

49. 2010 年，孟加拉国获得的供计量吸入器使用的 CFC-11 和 CFC-12 的必要用途豁免量为 156.7 ODP 吨，2011 年这一数字为 57.0 ODP 吨。然而，2012 年孟加拉国没有报告为使用计量吸入器进口任何氟氯化碳。

50. 2010 年，中国获得的必要用途豁免量为 972.2 ODP 吨，2011 年为 741.15 ODP 吨、2012 年为 532.04 ODP 吨，2013 年为 388.82 ODP 吨，并计划在 2015 年前使用豁免量。评价人员指出，按照国家过渡战略，计量吸入器行业彻底淘汰氟氯化碳可能会推迟到 2017 年底，即比计量吸入器行业计划原定日期和项目提案中设定的完成日期晚 4 年。2011 年对中国生产行业的独立核查发现了大量未使用的用于计量吸入器的氟氯化碳。生产企业仅成功地售出约 35% 的指定生产量。国内执行机构对计量吸入器生产商进行的现场视察显示，购买的配额生产量低于必要用途豁免所允许的生产量。世界银行根据第 66/54 号决定³开展的独立核查与当地执行机构开展的核查活动之间有必要开展协作。这些努力将进一步推动执行第 XXII/4 号决定，其中缔约方鼓励申请必要用途豁免的第 5 条缔约方考虑最初从可用和可获取的库存中采购必要的药用氟氯化碳。

51. 古巴没有申请任何必要用途豁免，虽然在国内停止生产含氟氯化碳的计量吸入器且国内不含氟氯化碳的计量吸入器生产无法满足国内需求时，它需要进口不含氟氯化碳的计量吸入器。

52. 2010 年，印度获准的供计量吸入器使用的 CFC-11 和 CFC-12 必要用途豁免量为 343.6 ODP 吨。

53. 巴基斯坦获准的供计量吸入器使用的 CFC-11 和 CFC-12 必要用途豁免量 2010 年为 34.9 ODP 吨，2011 年为 39.6 ODP 吨，2012 年为 24.1 ODP 吨。

³ 除其他事项外，第 66/54 号决定包括修改中国的氟氯化碳生产行业淘汰计划，允许 2012 年批准其他缔约方为必要用途生产氟氯化碳。

十二. 工艺和技术问题

获得工艺、技术转让或产品开发

54. 工艺变化提出了许多技术、组织和政治挑战。对生产企业而言，工艺和技术问题是最难解决的问题之一。

55. 面临最大挑战的国家可能是古巴，这是因为古巴是第一个执行此类项目的国家，此外它还必须解决美国对其实施的贸易限制问题。首次被拒后，古巴开始重新寻找供应商。2005年，来自加拿大安大略省的一个实验室，即 Impopharma 公司与来自瑞士的设备生产商 Pamasol Willi Mader AG 公司合作，为古巴目前生产的两个计量吸入器产品沙丁胺醇和氟替卡松提供必要的技术和设备。尽管如此，身份识别过程以及提供两种产品都需要时间。此外，加拿大的实验室在基础设施、技术或设备上不具备必要的经验，因此，从实验室阶段过渡到工业生产阶段具有挑战性，尽管已取得了成功。

56. 在阿根廷，Laboratorio Pablo Cassará (LPC) 和 Denver Pharma (DF) 两家公司内部开发了使用异丁烷的技术，因此拥有其自身制剂的知识产权。LPC 公司生产的分子包括：沙丁胺醇、布地奈德、异丙托铵、沙丁胺醇/倍氯米松、氟替卡松/沙美特罗、沙丁胺醇/异丙托铵和布地奈德/沙美特罗。DF 公司生产的分子包括布地奈德、倍氯米松、沙丁胺醇、沙美特罗/氟替卡松和沙美特罗/倍氯米松。根据市场需求、相应的市场份额和每家企业的地位选用分子。在对所有可用的替代品进行仔细分析后，选择计量吸入器作为交付方法。LPC 公司同时进行了两次转型，即将现有的生产线转换为含氢氟烷烃的计量吸入器，并为使用异丁烷的计量吸入器设计和安装新的生产线。后者遵守生产厂项目开发的国际公认标准。

57. LPC 公司氢氟烷烃和异丁烷的制剂开发遵循通常的步骤，即：开发制剂；开发包装的不同元素：阀门、滤毒罐和制动器；试点批量试验；加速稳定性试验；开始注册过程；以及长期稳定性测试。

58. 对 LPC 公司而言，最大的挑战出现在制剂程序、稳定性测试和现场验收测试。一些氢氟烷烃制剂的稳定性试验，如果完成后不符合法律要求（比地方条例要求高），要求更多地与滤毒罐的内涂层相互作用，因此要求通过空气中的等离子感应，滤毒罐的内表层有特殊涂层。而异丁烷制剂则没有这样的问题。另一方面，氢氟烷烃制剂最终变得更流畅，需要不太严格的设备清洗，这提高了生产率。

59. 在这个过程中，一个特殊的步骤是开发用于试点批量测试的按比例缩小的设备，因为要处理的物质不再是液体而是气体。该公司与意大利 Coster 公司签署了一项协议，由当地代表负责开发阀门。对于其中的一种产品布地奈德而言，阀门无法在本地开发，而不得不进行国际采购。

60. LPC 和 DF 公司氢氟烷烃的制剂程序均是“一步到位”，它们都在沙丁胺醇计量吸入器中均使用了乙醇，最高比例为 14%，这样做的理由是，在相对湿度超过 65% 的热带和潮湿气候中，使用乙醇有优势，这是因为没有乙醇，沙丁胺醇分子因其亲水性可能会丧失某些性能。两家公司均报告称，有必要开发完整的计量吸入器装置，阀门是最具有挑战性的部分。LPC 公司报告称，采用这两种溶液剂和悬浮液取决于分子，而 DF 公司的所有制剂均是悬浮液。

61. 用于氢氟烷烃计量吸入器的滤毒罐同用于氟氯化碳计量吸入器的滤毒罐相同，都是用铝制造的。一项重要决定涉及带有聚碳酸酯的滤毒罐内涂层。两家公司决定不使用之前使用的内涂层，尽管世界其他实验室仍在使用这项技术。
62. 同转型工作一起，DF 公司为婴幼儿开发了一个新的低静电充电垫片装置，供计量吸入器使用，不过它报告称，使用氢氟烷烃而非氟氯化碳，使得制动器更易被阻塞。已将这一点告知医生和患者。
63. 尽管这两家公司均认为开发新制剂的过程具有挑战性，出现任何重大延期均要付出代价，不过两家公司成功地如期转换为氢氟烷烃。LPC 公司也按计划把沙丁胺醇生产线转换为异丁烷。截至 2014 年 2 月，已推出了使用异丁烷的沙丁胺醇计量吸入器，预计项目将按原定计划在 2014 年底完成。
64. 综上所述，可以说地方采用新技术，即氢氟烷烃和使用碳氢化合物，提出了难度不一的技术挑战，可通过仔细规划和技术准备减少此种影响。需要国际认可的安全措施和标准不过是为项目又增加了一重复杂性，这需要计划和规划，但反过来可确保进行易燃库存验收测试时操作的安全性。
65. 在孟加拉国，一个技术问题是混合容器中落在搅拌器下方的大量悬浮液。两家公司与设备制造商密切合作，能够缩小无法使用的空间。由于需求量非常少，一家计量吸入器生产商（Square 公司）未能推出其某些产品，不得不为小批量产品寻找更小的锥形混合容器。两家公司都开发了先进的生产和检测设备，并安装了高速设备，这大大增强了其能力（对应资金由公司提供）。
66. 在中国，决定开发其制剂的制药公司在从使用氟氯化碳的计量吸入器过渡到氢氟烷烃计量吸入器方面面临挑战，这是因为它们必须重新设计计量吸入器并调整生产流程。开发自己的制剂需要有足够的研发能力、实验室和检测设备。在中国遇到的其他技术挑战涉及计量吸入器的组成部分。使用 HFC -134a 赋形剂需要新的阀门和有涂层的滤毒罐。制剂的新的物理特性包括阀门设计变化，以确保适当的流量和剂量。同氟氯化碳相比，由于 HFC -134a 的化学性不太稳定，阀门部件（如密封橡胶及其添加剂）应与新的推进剂一致。在一些情况下，需要设计新的制动器，以确保活性成分颗粒的均匀分布，并调整流速。访问的四家公司从国际供应商购买了滤毒罐和阀门。根据在中国访问的公司，解决工艺和技术问题是大多数制造企业最难解决的问题，它最多可能需要四年来解决这个问题。
67. 在印度，所有产品开发都是在内部完成的，其中对来自包装供应商的一些公司提供支助。酒精存在一些稳定性问题。在一家公司，最初酒精含量为 4-5 毫升导致了稳定性问题。把酒精含量降至 1% 导致浓度发生重大变化，这是因为两级灌装机不同。借助设备供应商的支助，它们转为单级灌装机并克服了这些问题。
68. 西普拉公司的 HFA-134a 因其异丙托铵、异丙托铵/沙丁胺醇组合和噻托溴铵分子有稳定性问题。它们转而使用 HFA-227，并能够获得稳定的产品。西普拉公司表示，选择制动器非常耗时。阀门也是一个主要障碍。干燥的产品都需要一种阀门，而含酒精的产品需要另一种阀门。它们出口的产品使用西班牙的阀门。阀门供应商的任何变化或制动器孔口的变化必须经过完整的审批程序。本公司的某些产品使用普通的易拉罐，其他产品使用电镀罐，而另外的产品使用环氧涂层罐（很快将代之以等离子涂层罐）。

69. Midas Care 公司在利用 HFA-134a 开发噻托溴铵、异丙托铵、噻托溴铵/福莫特罗组合和福莫特罗/倍氯米松时出现了稳定性问题。利用 HFA-227 研发制定时仍然遇到了稳定性问题。最终，发现 HFA-134a 和 HFA-227（大约各 50%）的混合物能够提供稳定产品。

70. 除 Midas Care 外，所有公司均有干制剂和湿制剂（含酒精）。西普拉公司调整了其所有设施的全部生产线；Midas Care 公司改造了一个两级生产线，使其能够处理高压 HFA-134A，并购买了一个单级生产线和具有单级和两级灌装能力的生产线。Zydus Cadilla 公司的灌装生产线能同时处理氟氯化碳和氢氟烷烃产品。Sun Pharma 公司利用单级灌装的灌装头改造了其灌装生产线。

71. 在巴基斯坦，项目的唯一受益人葛兰素史克公司从其法国 Everaux 的母公司获得了技术。所有研究和开发都是在法国完成的，它们推荐了所有的设备。公司还为沙丁胺醇开发了不含酒精的制剂，并正在批准以便开始商业生产。

72. 虽然巴基斯坦的 Macter 公司不是项目的受益人，因为它们是在截止日期后开始生产的，不过它们自行着手将其使用氟氯化碳的计量吸入器生产转为使用氢氟烷烃的计量吸入器。最初由于缺乏试验设备而出现了一些问题，不过自从它们于 2009 年初开始启动这一进程以来，它们有足够的时间挑选出替代品。在卡拉奇大学的支助下，与检测相关的问题得到了解决，之后解决了设备购买问题。它们还获得了 Pharma Delivery Solutions（项目顾问）和包装部件供应商 Bepak 公司的援助。根据其顾问的建议解决了稳定性问题，并未造成任何严重的延期。该公司仍在其制剂中使用酒精，但它们能够减少酒精含量和一种味道发苦的化学品。原始设备是一个六头 Pamasol 两级灌装和封口机，已在内部完成改造并利用两级灌装进行了全面检测。目前，该公司正在研究如何改造成单级灌装。

增支资本投资和增支经营成本

73. 获批资金不涵盖从含氟氯化碳的计量吸入器过渡到不含氟氯化碳计量吸入器的所有费用，并且因基准生产量而不同。所有公司不得不提出应款项。在大多数情况下，这笔款项始终保密，可用于支付大量生产线以及建立实验室和研发中心并为其配置设备的费用。

74. 阿根廷、孟加拉国、古巴、印度和巴基斯坦的制造商没有提供增支经营费用。

75. 如前所述，印度的一家公司表示，其沙丁胺醇含氟氯化碳的计量吸入器价格为 74 卢比（1.20 美元），而同类使用氢氟烷烃的计量吸入器的价格为 84 卢比（1.30 美元）。来自中国的数据显示，四家企业的一种含氟氯化碳的计量吸入器价格介于 4.18 至 6.01 元人民币（0.67 美元至 0.97 美元）。一种含氢氟烷烃的计量吸入器的价格介于 5.96 至 8.70 元人民币（0.96 美元至 1.40 美元）。中国计量吸入器行业计划计算得出的增支经营费用为每罐 0.59 元人民币（0.09 美元），根据目前计量吸入器部件的价格，约为平均增支经营费用的 23%。主要的变量因素是滤毒罐的价格，紧随其后的是氟氯化碳和氢氟烷烃的价格。

十三. 延期的原因

76. 造成延期有多种原因。在孟加拉国的情形中，虽然 2007 年 7 月就批准了项目，但开发计划署和孟加拉国政府之间的协议于 2008 年 9 月获批，而政府与制造商之间的协议

于 2009 年 10 月签署。一直到 2011 年，制造商才有了进行商业生产的使用氢氟烷烃的工厂。

77. 在中国，对制造商而言，注册不含氟氯化碳的计量吸入器仍是一项重大挑战，这导致出现严重延期。计量吸入器制造业的结构情况是，2007 年，4 家企业（共 16 家）的产量占年度生产总量的 91%。小企业缺乏资本，且专利和版权使用费昂贵，这是技术转让的阻碍因素，也是导致许多企业开始生产不含氟氯化碳的计量吸入器的工作大量延期的原因。中国计量吸入器生产要彻底淘汰氟氯化碳不会早于 2017 年。

78. 在中国，确定禁止氟氯化碳消费的日期仍是一个问题。在确定彻底淘汰氟氯化碳的日期方面的不确定性给计量吸入器制造商发出了混乱的信号。这种不确定性需要尽快加以解决。执行机构（工发组织）表示，这是一个复杂的问题，因为参与进来的公司的过渡面临困难，不太容易决定是否绝对禁止氟氯化碳消费。切实可行的条例必须考虑产品的丰富多样性以及当地制造商和患者的需要。氟氯化碳禁令可在过渡过程结束时起到辅助作用，特别是为了保证转换的可持续性。此外，当地制造的计量吸入器的价格是由政府监管的，这减少了制造企业的利润率和可用资本。当地计量吸入器生产商还面临着来自跨国公司的竞争。这种情况限制了投资潜力，因此使转为不含氟氯化碳的计量吸入器变得更加困难。此外，申请数量多，而中国国家食品药品监督管理局注册部门的能力有限，这造成了一些积压。2011 年，中国国家食品药品监督管理局建立了“快速通道制度”，尝试减少不含氟氯化碳的计量吸入器的申请等待时间。然而，氟氯化碳计量吸入器的注册仍然是中国制造商的一个重大挑战，导致在过渡到不含氟氯化碳的计量吸入器方面出现重大延期。

79. 在古巴，延期与技术供应商的身份确认有关，技术供应商不会因美国对古巴的禁运而受到影响；以及与发明新的医药制剂和地方执行外国复杂技术方面的海关复杂性有关，没有发现造成延期的其他重要原因。

80. 在印度，2009 年 10 月所有公司签署了协定备忘录。所有四家公司均在 2011 年底和 2012 年初转为使用氢氟烷烃的生产。其中一些公司在签署协定备忘录前就已经引进了使用氢氟烷烃的计量吸入器。

81. 在巴基斯坦，葛兰素史克公司最初签定协定备忘录出现了延期。随后，公司发现其国外股权从项目获批时的 78% 增至 2013 年的 82.59%。不得不减少供资并最终签订了新的协定备忘录。当它们准备商业生产时，正在等待监管部门批准。

十四. 结论和汲取到的经验教训

82. 访问的所有国家均完成了项目目标或正在这样做。它们已经或将在 2014 年底前（中国则将在 2017 年）用不含氟氯化碳的计量吸入器取代氟氯化碳计量吸入器。此外，过渡不会不利于哮喘或慢性阻塞性肺病患者。

83. 尽管如此，项目执行不得不面临以下挑战：

- (a) 由于项目的复杂性和广泛的有关利益方参与了项目，如环境部、工信部和卫生部、相关部门、药品监管机构、专业组织、执行机构和私营公司，参与机构之间有必要协作和沟通，这在项目执行中发挥着重要作用。为了应对这个新情况，必须调整几个国家的组织结构，并成立了新的协调机构；
- (b) 获取药物和医疗服务取决于需求方的需求和供应品的复杂性，并受到若干因

素的影响，例如人口的购买力；患者和医疗服务提供方对新药物的了解；医疗系统的结构以及药品的制造和分销。该评价强调，农村和城市地区以及沿海和内陆地区之间的购买力存在很大差距；国际公司更倾向于关注较富裕的地区；在一些地方，患者仍然偏好传统药物。为了解决这些问题，有必要形成强大的本地生产，制定经销制度并增加提高意识活动，以惠及大量有关利益方和患者；

- (c) 在计量吸入器转换为不含氟氯化碳的技术后，患者获取药物的途径及其可持续性没有发生变化，这主要是因为政府关于公共医疗保健的政策；药品价格监管；在一些国家，为人口的重要人群免费提供保健，以及保障受益人免费获得药品的诸多社会方案；
- (d) 宣传运动取得了积极影响，有助于提高对计量吸入器的益处的了解。这场运动高度得益于高级别政治（如孟加拉国的情况）和私营公司、专业医疗和医药协会的参与；
- (e) 在中国，建立了不同有关利益方（环境保护部/对外合作中心、中国国家食品药品监督管理局和卫生部、中国医师协会和中国药学会）之间的正式沟通渠道，这将有助于执行计量吸入器行业计划。通过加强患者-医生-行业之间的合作，特别工作组汇集了卫生部、中国医师协会和中国药学会的代表，这有助于推动当地生产医院一级不含氟氯化碳的计量吸入器，并将促进继续开展宣传运动和最大限度地降低宣传运动的成本；
- (f) 在古巴，依照有大量机构、人员和专门技能基础设施支持的非常严谨的方式方法，在计量吸入器过渡战略内制定和实施了培训和宣传运动。仅这一方法就会确保类似方案有较高的成本效益，并应与其他第 5 条国家共享。在其他第 5 条国家组织了与计量吸入器相关的宣传运动，执行机构可在传播从这些运动中获得的经验方面发挥更积极的作用；
- (g) 技术转让遇到了技术、组织和政治性挑战，常常导致项目执行延期。对所有项目进行技术培训，这些培训对项目的成功至关重要，还为建设国家推动项目持续取得成果的能力和今后发展带来了更多惠益；
- (h) 世界银行根据第 66/54 号决定开展的独立核查与当地执行机构开展的核查活动之间有必要开展协作，这种合作将推动执行第 XXII/4 号决定，其中鼓励申请必要用途豁免的第 5 条缔约方考虑最初从可用和可获取的库存中采购必要的药用氟氯化碳；
- (i) 有关利益方众多却彼此缺乏联系，使项目协作变得更具有挑战性，有必要召开更多的协调会议。因此作为一项辅助性措施，有必要采取更系统的办法召集这些会议；以及
- (j) 相关国家机构的存在通过提供必要的基础设施、专门技能和成功执行所需要的大部分资源，极大地推动了开展计量吸入器过渡战略内的培训和宣传运动。

十五. 建议

84. 执行委员会不妨注意载于 UNEP/OzL.Pro/ExCom/72/9 号文件中关于从使用氟氯化碳的计量吸入器转为不含氟氯化碳的技术的项目评价报告。
