



联合国
环境规划署

Distr.
LIMITED

UNEP/OzL.Pro/ExCom/37/58
21 June 2002
CHINESE
ORIGINAL: ENGLISH

执行蒙特利尔议定书
多边基金执行委员会
第三十七次会议
2002年7月17日至19日，蒙特利尔

计量吸入器项目准则草案

一. 引言

1 《蒙特利尔议定书》缔约方在其第 12 次会议（2000 年）上讨论了关于向无氯氟化碳计量吸入器过渡的问题，并除其他事项外，决定鼓励第 5 条缔约方：(a) 制订它认为从环境和健康角度看是可接受的国家或区域过渡战略，这种战略应根据在经济上和技术上可行的替代物或代用品，并包括确定何时可以用无 CFC 的替代物取代 CFC 计量吸入器的有效标准和措施；(b) 至迟于 2005 年 1 月 31 日把任何此种战略的案文送交臭氧秘书处；以及(c) 此后每年 1 月 31 日之前向臭氧秘书处报告其向无 CFC 计量吸入器过渡的进展情况。

2. 在同一次会议上，缔约方还请执行委员会考虑向第 5 条国家提供技术、财政和其他援助，以促进制定计量吸入器过渡战略和执行其中经核准的活动，并请全球环境基金考虑向符合资助条件的转型期经济国家提供同样在援助（第 XII/2 号决定）。

3. 随后，缔约方在其第 13 次会议上决定请执行委员会拟定关于编制计量吸入器项目的准则，项目编制包括制订各种战略和投资项目，以便能够逐渐在第 5 条国家生产 CFC 计量吸入器，并使这些国家能够履行它们根据《蒙特利尔议定书》承担的义务（第 XIII/9 号决定）。

4. 执行委员会根据第 XII/2 和 XIII/9 号决定，在其第 35 次会议上请秘书处与执行机构合作，就与制定 CFC 计量吸入器次级行业项目有关的问题编写一份文件，供执行委员会审议，以便实施缔约方第 13 次会议的第 XIII/9 号决定（第 35/4(c)号决定）。执行委员会在其第 36 次会议上决定将在第 37 次会议上审议关于计量吸入器项目的准则草案(第 36/9 号决定)。

5. 本文件是按照缔约方和执行委员会的上述决定编写的，供执行委员会审议。

任务

6. 为编写本文件，秘书处聘用了一位国际专家，这位专家一直积极参与药品以及气雾剂和吸入技术的研究，并自 1996 年以来一直是环境署气雾剂技术选择委员会的成员。基金秘书处拟定了编制 CFC 计量吸入器次级行业项目的准则的任务范围草稿，并将其送交各执行机构，征求它们的意见。

文件结构

7. 本文件由以下三节组成：

(a) 第一节：引言

(b) 第二节：计量吸入器次级行业情况概览

(c) 第三节：制定过渡战略以及编制在计量吸入器次级行业中淘汰 CFC 的投资项目的准则草案。

二. 计量吸入器次级行业情况概览

A. 背景

8. 计量吸入器是一套复杂的系统，用来喷出细小的药雾，其中的悬浮微粒通常不到 5 微米的，让患者直接吸入呼吸道，治疗诸如哮喘或慢性肺部呼吸困难疾病（慢性肺部疾病）等呼吸道疾病。

9. 计量吸入器的主要构成部分是：

- (a) 有效成份（药物）既可溶于推进剂，也可溶于某种助溶剂（例如乙醇），或成为推进剂中的悬浮物。其中可能有表面活性剂，以确保药物适当悬浮，并有助于润滑计量阀；
- (b) 推进剂（液化气体），通常是各类 CFC（CFC-12 和 CFC-11，有时是 CFC-114），最近使用 HFC-134a 和 HFC-227ea（在制药次级行业，HFC 被称为 HFA）。此外，把碳氢化合物作为推进剂方面已展开了初步工作；
- (c) 计量阀是控制药量、向患者提供稳定和准确的剂量的关键，它由若干精密的塑料或金属部件组成。计量阀拧紧在压缩罐上；
- (d) 压缩罐通常是铝制的；
- (e) 触动器/咬嘴接托住压缩罐，患者通过它吸入药剂。

推动剂

10. HFC-134a 和 HFC-227ea 是新型药物赋型剂（非有效成份），用来广泛和长期地取代计量吸入器中的各类 CFC。在计量吸入器中推进剂占了配剂的很大一部分（经常超过 98 %），并且使用这些药物的患者的呼吸道特别易受刺激或受有毒物质的伤害，因而必须对这些推进剂进行大量的试验。因此这两种 HFC 已经了任何新的化学药品必须经过的毒性检验，都已被普遍批准用为计量吸入器的推进剂。

11. 所有的 HFA 计量吸入器的构成部分都与使用 CFC 的计量吸入器相同（即药物、推进剂、压缩罐、计量阀和触动器）。然而，HFC 推进剂极为不同的物理性质意味着必须对这些构成部分的技术作出重要改变。

干粉吸入器

12. 无 CFC 的“另类”替代物现在越来越多。最早的干粉吸入器是在 1968 年出现的。直至 1980 年代末，所有干粉吸入器都只装有事先定量、装在胶囊内一剂药（单剂量产品）。今天仍在使用这些产品。大多数抗哮喘药都可装入干粉吸入器内使用。干粉吸入器已在非第 5 条国家和一些第 5 条国家广泛使用。

13. 有些患者更喜欢用干粉吸入器，因为干粉吸入器容易使用。但就所有患者和所有药物而言，干粉吸入器并不是取代计量吸入器的令人满意的治疗方法。干粉吸入器的配剂或是只有有效药物成分，或是把同药物同将其带入呼吸道的粉装物（例如乳糖）混合。药物微粒必须极其细小，能够悬浮在空中，从而能进入并附在呼吸道上。如果患者适当的吸气能力，能够从干粉吸入器吸入足够的气体，他就能吸入微末状的干粉，使其附在呼吸道上。然而，幼小的儿童、一些哮喘严重的患者或老年慢性肺部疾病患者有时可能呼吸量不够，而不能确保从干粉吸入器获得最佳剂量的药物。

14. 有两类干粉吸入器：

- (a) 单剂量干粉吸入器中有一个装干粉的胶囊。胶囊在吸入器内打开，干粉吸入患者体内。胶囊在使用后必须丢弃，下一剂药用新的胶囊。过去几年中，在一些地区，包括在一些第 5 条国家，开始使用单剂量干粉吸入器，这种吸入器使人们能够以可负担得起的价格购买剂量不多的药物。
- (b) 多剂量干粉吸入器可使患者多次用药而无需每次重新装药。这种吸入器通常或是把每剂药装在一个塑料囊内（离散剂），或把所有药装在吸入器的小盒内，每次按剂量给药。目前这类产品可装 4 至 200 剂药。多剂量干粉吸入器使用得越来越多，由于现在普遍供应装在多剂量吸入器内的各种药物，使用多剂量干粉吸入器的趋势可能加快。

无 CFC 计量吸入器的供应情况

15. 1994 年，HFA 计量吸入器第一次在联合王国问世，用来取代医生们普遍开给患者的短效 β 激动剂柳丁氨醇。今天，在有 60 多个国家，包括 30 多个第 5 条国家，至少已批准和在市场上销售一种柳丁氨醇 HFA 计量吸入器。

16. 气雾剂技术选择委员会估计，2001 年在全球共生产了 1 亿个 HFA 计量吸入器（大约占全世界计量吸入器总量的 25%）和 7000 多万个多剂量计量吸入器。这些替代产品现在在全世界若干国家使用（技术和经济评估小组 2002 年报告）。一些欧洲国家还使用另一种 β 激动剂（fenoterol, Boehringer-Ingelheim）。在德国，已不再使用任何含有柳丁氨醇的 CFC 计量吸入器。

17. 除了 β 激动剂的 HFA 计量吸入器外，现在有越来越多的装在 HFA 计量吸入器内的控制性药物，包括氯地米松、fluticasone、di-sodium cromoglycate 和 nedocromil sodium。预计在今后几年中还会出现更多的新产品。然而应指出，有些产品如果是计量吸入器和或现正在研制的替代物（诸如干粉吸入器等），就不能也不会用 HFC 重新配方。

18. 有若干公司在供应 HFA 计量吸入器和干粉吸入器（3M Pharmaceuticals, 美国；GlaxoSmithKline, 联合王国；Boehringer Ingelheim, 德国；Aventis, 法国；Cipla, 印度；Asta-Medica, 德国；Ivax-Norton Healthcare, 美国/联合王国；Chiesi, 意大利；AstraZeneca, 联合王国和 and Novartis, 瑞士）。所有这些公司不是开发新的 HFA 计量吸入器技术，就是拥有使用一种或多种药物的干粉吸入器，其中许多产品受知识产权的保护，或是保护药

物微粒、配制方法、装置（例如干粉吸入器），或是保护装罐工艺

19. 以下表 1 简要列出目前医生处方中普遍使用的吸入药物柳丁氨醇、氯地米松和 budesonide 的情况。这三种药占全世界使用的计量吸入器的 60%。其他配剂中，有些是比较新的药，有些在处方中使用得较少，诸如 ipratropium bromide、salmeterol, fluticasone、formoterol 和 budesonide，它们或是单独使用，或是合并使用。

表 1

柳丁氨醇、氯地米松和 budesonide 的现有配剂

合成药	配剂	公司
柳丁氨醇	乙醇/表面活性剂/134a	3M Pharmaceuticals
		Ivax-Norton Healthcare
	只用 134a	GlaxoSmithKline
		Cipla
氯地米松	表面活性剂/A31*	SprayTechnica
		3M Pharmaceuticals
	乙醇/134a	Ivax-Norton Healthcare
		Chiesi
Budesonide	乙醇/134a/甘油*	Chiesi
		只用 134a

* 只是实验性配剂

第 5 条国家中计量吸入器使用情况

20. 根据最近获得的资料，2001 年第 5 条国家使用的 CFC 计量吸入器估计为 4,500 万至 6,000 万（见表 2）。这相当于每年使用 1,100 至 1,500 长吨 CFC。预计其中大多数用于含有柳丁氨醇或氯地米松的 CFC 计量吸入器（同非第 5 条国家一样）。

表 2

2001 年某些第 5 条国家使用的计量吸入器的估计数

国家	计量吸入器总数 (百万)	HFA 计量吸入器 (百万)	多国公司生产 所占百分比
阿根廷	3.34	0	87
巴西	6.13	0	99
中国	12.89	0	12
古巴	(*)	(*)	(*)
印度	9.47	0.720	21

马来西亚	(*)	(*)	(*)
墨西哥	1.88	0	98
巴基斯坦	1.98	0	85
菲律宾	1.2	0.680	94
南非	1.95	0.025	53
泰土	(*)	(*)	(*)
耳其国	2.47	0	95
乌拉圭	1.27	0.047	(*)

* 现没有有关数据

B. 过渡战略

21. 在过去 5 年中，各种非第 5 条国家根据自己的市场情况和治疗哮喘病/慢性肺部疾病的方法制定 并公布了向无 CFC 计量吸入器过渡的战略。最初的战略是采用淘汰 CFC 计量吸入器的治疗方式，现已改为淘汰个别的药用物质（现有的战略详细清单载于技术和经济评估小组网站 www.teap.org）。

22. 过渡战略一般分为三类：

- (a) 逐个淘汰（逐一淘汰每个品牌），即用其他产品替代某个知名品牌（例如用 HFA 产品替代 Ventolin）
- (b) 目标和时间表；各国选择在一定时间内减少 CFC 用量（例如澳大利亚）；
- (c) 治疗类，确定在某类治疗药物（例如 β 激动剂）中必须有多少无 CFC 的替代物方可禁止这里药物中的所有其他 CFC 产品进入市场（例如欧洲联盟）。

23. 从 CFC 计量吸入器过渡到无 CFC 产品的时期各国各不相同，取决于价格考虑、医疗做法的差异以及患者的偏好。减少使用 CFC 计量吸入器的趋势反映在现已更多地使用 HFA 计量吸入器，在有些国家开始使用干粉吸入器。然而，开始使用 HFA 计量吸入器并不一定会导致过渡成功。非第 5 条国家的经验表明，只有在一旦能普遍获得替代物后就立即淘汰相应的 CFC 产品，才能实现过渡。

24. 由于计量吸入器的价格在采用吸入法治疗中是一个非常重要的因素，除非 CFC 替代物的价格不超过可相比的 CFC 产品，否则它将是过渡的一个主要障碍。一般而言，同样药物的干粉吸入器和品牌计量吸入器的价格按每一剂药来计算相差不多。但在有些国家里，同样药物的干粉吸入器和非品牌计量吸入器的价格则相差很大。因为政府当局愿意用价格低的药品，各国就必须设法以各种方式使民众接受无 CFC 的替代物。在有些情况下，这意味着要求哮喘和慢性肺部疾病的治疗回到价格较低的口服药品。这样做被视为是危险的，从医学角度看是不合理的。

25. 尽管在非第 5 条国家发动了广泛的教育活动，同使用这些药物的患者直接接触的提供保健服务的公司大多数似乎并没有把过渡到无 CFC 计量吸入器视为重要优先事项。因此，

制药公司的教育和推销努力基本上是为无 CFC 替代物打开销路的主要动力，许多第 5 条国家的情况可能也是这样。

26. 对向无 CFC 过渡进行管理的最佳方式是与工业界和政府合作，努力实现这样一个共同目标：拟定停止销售某些 CFC 计量吸入器产品的目标日期（澳大利亚和加拿大似乎已成功地完成了这一任务）。

第 5 条国家计量吸入器过渡情况

27. 看来许多第 5 条国家将平稳地向无 CFC 替代物过渡，将其作为全面淘汰 CFC 的一部分。在许多情况下，政府当局（卫生部和环境部一道）应鼓励非第 5 条国家的制药公司按照患者的需要，并在作出适当的宣传努力后，在可行的情况下尽快改变 CFC 计量吸入器的生产。

28. 对许多第 5 条国家来说，计量吸入器的供应主要靠进口，因此国家过渡方式将是被动的。多国制药公司将改变其 CFC 产品 — 开始生产 HFA 计量吸入器、迅速评价这种计量吸入器在市场上被接受的程度，然后停止供应对应的 CFC 产品。在政府没有制定任何有关立法的情况下，这是实现向无 CFC 计量吸入器过渡的最有效途径。推动这种过渡的动力是制药公司一旦研制出这些新产品后将希望在全球推销这些产品。

29. 为了确定技术需要，第 5 条国家应对目前的吸入器市场进行切合实际的评估：谁生产这些产品以及是在何处生产的。应每年一次收集关于这些产品的有效成份、销售公司、地方所有权、计量吸入器的生产国以及所使用的计量吸入器的估计数字的数据。

30. 其本国公司生产 CFC 计量吸入器的第 5 条国家很可能需要在过渡过程中获得支持和指导。它们不仅需要有人帮助它们研制替代配剂，在改造其工厂和制订有效的过渡政策方面可能也需要帮助。所提供的技术援助将各不相同，这要看当地制造业是否在独立运作，以及是否同已开发了一种产品的非第 5 条国家国家签订了许可证协定。同非第 5 条国家一样，可能还需要评估改变某种药物配方在技术上是否可行。这就需要适当的制药专家和技术专家提供投入，以确保所有研发资金都得到最佳利用。

31. 虽然不同的管理部门对临床试验设计有不同的期望，但必须从临床效验和安全的角度全面确定改变配剂后产品的特点。对管理研究的具体要求各国之间各不相同，有些国家可能靠现有的“主管”当局的批准来获得销售权（例如在联合王国颁发的产品许可证允许凭一种“自由销售证书”或《药物产品证书》就可在某些国家出售而无需再在当地进行试验）。

32. 可根据对一个国家现有的各种吸入器的了解来确定什么是该国最有效的过渡战略。预计许多国家的吸入器数量有限，主要是柳丁氨醇和氯地米松产品。按照当地批准产品的管理时间表来确定淘汰这些产品的时间目标，这种简单方法似乎是最有效的方式。

C. 投资项目提案

33. 由于现在有几个非第 5 条国家公司已研制了适当的柳丁氨醇和氯地米松 HFA 计量吸

入器，看来第 5 条国家企业有可能通过其政府机构谋求机会以获得研制和生产这些产品的技术。

34. 编制这种提案的第一步应是确定吸入器市场的统计数字，以及评价哪里的需求量最大。前文已指出，许多第 5 条国家有必要制订投资项目，因为非第 5 条国家公司已正在向无 CFC 过渡。在计量吸入器第 5 条生产国里，关于改为生产 CFC 计量吸入器的项目提案应明确地说明：

- (a) 正在改变其配方的产品（药物微粒）；
- (b) 拟改变其配方的具体药物微粒的现有替代技术（如何以及使用何种方法重新配制）；
- (c) 可表明替代物与 CFC 产品相似（包括稳定性）的现有数据（例如药剂喷射情况；微粒大小比较一是采用阶式碰撞采样还是用双式悬浮微粒取样器）。
- (d) 批准销售需要何种管理和政策措施，包括是否需要任何额外临床试验。
- (e) 说明设备基线（包括安装生产能力和目前生产情况），并提供 CFC 的年度消费量；
- (f) 改变配方的产品的研制时限；
- (g) 计量吸入器次级行业中的 CFC 淘汰可如何与政府提出的 CFC 全面淘汰计划协调一致。

增支成本类

35. 生产 HFC 吸入器的步骤通常与相应的 CFC 计量吸入器相似。生产计量吸入器基本上有两种方式。

- (a) 压力装罐，通过计量阀把气体或气体加上药物压入罐内；
- (b) 冷冻装罐，把配制的药物冷冻至低温（-40 °C），把冷冻后的液体装入罐内，再把阀门拧紧在罐上。

资本成本

36. 技术转换的增支成本各不相同，取决于现有的基线、制造方法和生产量。例如，一条新的高速装罐线（即每年装 1200 万罐）的费用为 200 万至 300 万美元，而速度较低的装罐线（每年装 600 万罐）的费用则为 120 万至 150 万美元。

37. 在许多情况下，如果生产量较小（即 100 万罐或以下），有可能改造生产线，以生产 HFC 产品。预计费用为 20 万至 40 万美元，依生产线的结构和将装罐的产品而定。在这种

情况下，将需要评估基线设备、将装罐的产品的种类以及年度生产量，以便确定可改造生产线的哪些部分。同计量吸入器装罐设备供应商直接讨论有关问题，将有助于对具体产品的制造费用进行比较。

38. 对于干粉吸入器来说，最可能的替代产品（例如对柳丁氨醇 CFC 计量吸入器）是储式干粉吸入器（例如联合王国 Innovata Biomed 的 ClickHaler）。这种吸入器有一个量表（让患者知道还剩多少药剂），因此直接比较并不真正具有代表性。不过，对于每年 500 万至 1000 万的生产量，资本投资通常为 280 万至 400 万美元。单独定量的多剂量计量吸入器的费用就更高（估计为 800 万至 1000 万美元）；然而，这类吸入器并不可作为严格的替代选择，不是一种可行的替代方法。

经营成本

39. HFA 计量吸入器的经常性生产费用很可能要视产量的大小而定。在最初熟悉了生产线的作业（安装、测试和培训）后，相应的 CFC 计量吸入器和 HFA 计量吸入器的技术操作基本原则是类似的，因而经常性成本也相似。

40. 因此，假设每年生产量至少为 100 万罐，CFC 和 HFA 的价格相差不多，如下表所示，除阀门外，计量吸入器的大多数构成部分的费用将非常相近：

表 3

使用 CFC 及使用 HFC 的计量吸入器的经营成本估计数

说明	CFC 计量吸入器 (美元/100)	HFA 计量吸入器 (美元/100)	差额 (美元/100)
有效成份 (例如柳丁氨醇)	4	4	0
压缩罐	6	6	0
阀门	40-45	60-70	20-25
推进剂			2
CFC	5		
HFA		7	
配剂赋形剂	2-3	0-3	-2-0
触动器	10	10	0

41. 主要的差别是阀门价格（假定所有试验的需要都是相同的，每罐的差价可高达 0.25 美元）。这些价格取决于计量吸入器产品的具体规格和装罐工艺（例如是冷冻装罐还是压力装罐；与乙醇是否兼容等）。然而，随着 CFC 计量吸入器数量的减少，CFC 阀门的费用很可能会增加，从而使二者之间的差别减少。相反，由于 HFA 计量吸入器的数量增加，其阀门费用将减少。压缩罐的费用可能有差异，依是否需要在表面涂料而定。

42. 无论如何，按初步计算，生产 100 万罐的年度经营费用增加净额约为 25 万美元。

D. 获得 HFA 计量吸入器和干粉吸入器技术的问题

43. 除了资本成本（或是建立新的装罐线，或是改造现有的生产线）和经营成本（主要是更换阀门的费用）外，还可能需与产品研制和稳定性/临床研究（最多为 2 年）有关的费用，方能注册。这些费用可能在 100 万至 300 万美元之间。

44. 第 5 条国家可采用的一种方法是同目前已研制了此类产品的制药公司作出许可证安排，从而可在部件供应方面提高效率，降低生产成本。这样，这些国家就可能通过支付专利权使用费，以较低的成本更快地获得这些技术。

45. 现已有同主要的制药公司作出了关于 HFC 技术的交叉许可证安排（例如 3M Pharmaceuticals 和 Ivax/Norton Healthcare 最近签订了关于氯地米松技术的一项协定，不过未公布协定的条款）。在此种技术有专利权的情况下，预计将支付少量的专利权使用费（通常是在签订协定时预先付款（200 至 400 万美元），或按每罐几美分支付）。

46. 在没有专利权或无法实施专利权的国家里，用给予更大的市场份额来换取获得这些技术（例如在该国建立合资企业）的方法可能会使已拥有研制成功的产品的公司认为这些安排有利可图，有吸引力。

47. 需在第 5 条国家政府机构和制药公司之间直接讨论可如何转让技术的具体问题。

48. 为此类技术支付的款项一般占销售额的几个百分点，或者是已研制的产品销售收入的一个份额。

三. 制定过渡战略以及编制在计量吸入器次级行业淘汰 CFC 的投资项目的准则

1. 本准则的目的是为了协助执行机构和双边机构编制关于替代计量吸入器中使用的 CFC 的投资项目

过渡战略

2. 在制定过渡战略（行动计划）时，第 5 条国家可根据国内每年使用的计量吸入器数量、以及根据这些计量吸入器是当地生产的还是进口的大致分类。以下把这些国家大致分为三类，供多边基金用来确定应为过渡战略提供的资助：

- (a) 计量吸入器消费量低的国家，每年使用的计量吸入器不到 100 万（相当于每年不到 25 吨 ODS），并且这些国家完全依靠进口产品，它们所需的援助极少；其 CFC 计量吸入器主要由多国公司供应。发达国家的经验是，可在国家的管理框架内很快采用无 CFC 的替代物，并淘汰相应的 CFC 计量吸入器；
- (b) 计量吸入器消费量高的国家，每年使用的计量吸入器超过 100 万，并且完全依靠进口产品。这些国家需要获得更多的援助以了解其国内现有的各种产品、草拟过渡行动计划以及让医生和哮喘/慢性肺部疾病患者了解这些情况；
- (c) 计量吸入器生产国，在这些国家进行此种生产的可能是本国公司、第 5 条国家和非第 5 条国家公司的合资企业、部分所有权公司（非第 5 条国家公司拥有部分所有权）和/或非第 5 条国家企业。这是大多数资助的重点，可能包括制定并宣传过渡行动计划以及获得无 CFC 的替代产品。

所需资料

- 3. 必须收集国内 CFC 计量吸入器行业的基本资料，这是制定任何过渡战略的先决条件。
- 4. 要制定任何第 5 条国家的过渡战略，提供的资料应包括：
 - (a) 使用的 CFC 计量吸入器数量，按微粒种类和治疗种类分列，以及无 CFC 替代物（包括干粉吸入器）的供应情况；
 - (b) 制造和/或销售 CFC 计量吸入器的公司的清单、当地所有权的程度以及生产/销售量（每年多少个计量吸入器）；
 - (c) 说明在关于新药物、特别是计量吸入器或干粉吸入器的测试和批准要求方面有何种现行立法/条例。
- 5. 对于主要的计量吸入器使用国（每年超过 100 万个），除了所有国家都须提供的资料外，还应提供以下资料：
 - (a) 说明无 CFC 替代物的预计供应情况，以及用其他替代物（包括干粉吸入器）取代

计量吸入器的可行性；

- (b) 概述替代产品最可能的来源（例如在当地研制；获得技术许可证；建立合资企业等）；
- (c) 使用无 CFC 计量吸入器的拟议时间表，以及 CFC 和无 CFC 的计量吸入器在市场上并存的拟议期限；
- (d) 说明计划向保健专业人员和患者展开何种宣传方案，以解释为什么必须改变他们的吸入器；
- (e) 说明过渡期间拟议的监测需要，以及如果未达到减少 CFC 用量的初步目标将采取何种补救措施。

6. 对于计量吸入器生产国，除了主要的计量吸入器使用国须提供的资料外，还需提供关于现有的 CFC 计量吸入器生产设施的基线资料。其中应包括：

- (a) 按药物种类扼要说明生产工艺，包括安装能力和现有能力；
- (b) 按有效成份、CFC 年度用量、阀门以及过去 3 年中使用的压缩罐，列明所生产的所有 CFC 计量吸入器；
- (c) 说明每一条生产线中使用的设备种类以及设施内的生产线数目；
- (d) 若有关于 CFC 计量吸入器产品的任何许可证协定或技术转让协定，请予以说明；
- (e) 关于地方所有权程度的说明。

7. 应以协商方式进行这项工作，使计量吸入器次级行业的主要利益相关者都参加这一进程。可能包括卫生部和环境部、以及海关、患者协会及其他有关的非政府组织。

8. 制定过渡战略的费用从计量吸入器低消费国的 3 万美元至高消费国（包括计量吸入器生产国）的 5 万美元不等。

投资项目准则

9. 那些本国公司制造 CFC 计量吸入器的国家需要获得援助，以研制替代配方、改进生产线和履行产品许可证的所有管理义务。需要这种援助的程度不同，要看地方制造是否是独立进行，还是按照许可证协定进行。

10. 项目提案应符合执行委员会确定的多边基金的所有有关规则和政策。

基线情况说明

11. 为确保有效地使用可获得的资金，须提供关于现有的 CFC 计量吸入器生产设施的各种

基线资料。其中应包括：

- (a) 按药物种类说明生产工艺，包括安装能力和现有能力，以及 CFC 年度用量、阀门和过去 3 年中使用的压缩罐；
- (b) 按有效成份列明所生产的所有 CFC 计量吸入器；
- (c) 说明每一条生产线中使用的设备种类以及设施内的生产线数目；
- (d) 若有关于 CFC 计量吸入器产品的任何许可证协定或技术转让协定，请予以说明；
- (e) 关于地方所有权程度的说明。

12. 作为一项普遍原则，制造一种新的无 CFC 替代物的任何项目都只与这一产品相关。如果需要进行设备改型以生产新的阀门或压缩罐，将不在项目所涉范围内。

设备改型

13. 有可能改造现有设备以制造无 CFC 产品。这要根据目前使用的设备的种类和计划生产的 CFC 产品而定。现有的旋转式装罐（大批量）设备通常无法进行有效的改型，需用其他设备予以取代。

14. 进行设备改型是可能的，费用通常为 20 至 40 万美元，视生产线情况及其能力而定。申请任何资金时都应全面概述生产线设备改型所需的步骤，包括：

- (a) 关于现有生产线设备改型的详细的技术和经济可行性分析；
- (b) 说明改进后的设备计划生产的产品及其数量，如果可行的话包括配剂的详细情况、压缩罐和阀门；
- (c) 说明可改型的设备的主要部件以及由谁进行改型工作；
- (d) 转变为无 CFC 计量吸入器制造工艺的拟议时限；
- (e) 概述需经过何种测试/试验方可注册一种新的药物计量吸入器产品以及所需时间；
- (f) 与目前的生产相比新的生产设施的经常性经营成本的估计数。

新生产线

15. 有可能必须安装新的生产线来制造 HFA 计量吸入器。这就需要进行与以上所述类似的分析。安装新生产线的费用为 100 至 400 万美元，因此需提出有力的理由。项目申请须包括：

- (a) 关于安装替代产品的新装罐线的详细的技术和经济可行性分析；

- (b) 说明改进后的设备计划生产的替代产品及其数量，如果可行的话包括配剂的详细资料；
- (c) 说明安装和替代产品制造所必需的各种设备的主要部件；
- (d) 改为生产替代产品的拟议时限；
- (e) 概述新的药物产品和新的设备安装注册所需的测试/试验和时间；
- (f) 现有的 CFC 计量吸入器和替代产品之间的比较经营成本分析。

技术转让

16. 替代产品的最后来源可能是第 5 条国家的企业（或国家）同有关的国际制药公司（包括某些第 5 条国家拥有的公司）讨论签订一项协定，以便获得非第 5 条国家已研制和生产的的产品。获得这些产品的可能的安排可包括：

- (a) 供应制成品；
- (b) 向第 5 条国家企业转让技术以便在当地生产；
- (c) 为在当地生产替代产品建立合资企业。

17. 获得技术的费用取决于有关产品是否已有专利以及这些专利在第 5 条国家是否可行。

18. 在这一技术领域已签订了交叉许可证协定，这些协定要依所涉产品和国家而定。支付的款额通常包括签订协定时的预付款以及随后如果应支付许可证费用则支付这种费用（一般是销售额的一个不大的百分比，或按每罐的许可证使用费计算）。

19. 鼓励同国际制药公司（包括某些第 5 条国家拥有的公司）进行讨论，以确定某些公司是否愿意协助扩大其产品供应。对于这种做法可编制项目提案，但需要提出经济方面有力的理由。从经济角度看，与现有设备改型或建立新的生产线相比，这可能是更好的替代办法。
