**行业和FDA工作人员指南：**

联邦食品、药品和化妆品法案第201（h）条器械定义中术语“化学作用”的解释

***指南草案***

### 本指导性文件公布的目的仅用于征询意见、建议用途。

虽然您可以随时针对任何指南提出建议（请参见21 CFR 10.115 （g）（5）），但为确保机构在开始制定指南最终版本之前考虑您针对本指南草案提出的建议，关于本草案文件的任何评论及建议，请于联邦公报刊载草案文件发布通知的90天内提交。书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852。电子评论请提交至[http: //www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。所有评论应当注明案卷编号，该编号列于宣布提供指南的联邦公告中。

*其他副本可从以下地址获得：*

*组合产品办公室*

*食品药品监督管理局*

*WO32，Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring，MD 20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

[*http: //www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm*](http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm)

针对本文档的问题，请联系：组合产品办公室，Joseph Milone博士，电话：301-796-8930。

### 美国卫生和人类服务署

### 食品药品监督管理局

**委员办公室组合产品下属机构**

**生物制剂评价和研究中心（CBER）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**器械和放射卫生中心（CDRH）**

**2011年6月**

**行业和FDA工作人员指南：**

联邦食品、药品和化妆品法案第201（h）条器械定义中术语“化学作用”的解释

*其他副本可从以下地址获得：*

*组合产品办公室*

*食品药品监督管理局*

*WO32，Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

[*http://www.fda.gov/oc/combination*](http://www.fda.gov/oc/combination)*combination@fda.gov*

### 美国卫生和人类服务署

### 食品药品监督管理局

**委员办公室组合产品下属机构**

**生物制剂评价和研究中心（CBER）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**器械和放射卫生中心（CDRH）**

**2011年6月**

**目录**

1. [目的 1](#_TOC_250008)
2. [背景 2](#_TOC_250007)
3. [什么是“化学作用”？ 3](#_TOC_250006)
4. [“化学作用”示例 4](#_TOC_250005)
	1. [产品通过化学反应介导细胞或分子级身体反应： 4](#_TOC_250004)
	2. [产品通过分子间作用力介导细胞或分子级身体反应： 4](#_TOC_250003)
	3. [产品通过化学反应与实体结合或修改实体，进而改变该实体与人体或其他动物身体的相互作用： 5](#_TOC_250002)
	4. [产品通过分子间作用力与实体结合或修改实体，进而改变该实体与人体或其他动物身体的相互作用： 5](#_TOC_250001)
5. [更多信息… 6](#_TOC_250000)

# 行业和FDA工作人员指南：[[1]](#footnote-1)

## 联邦食品、药品和化妆品法案第201（h）条器械定义中术语“化学作用”的解释

本指南代表食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果您希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。

### 目的

本指南提供有关FDA如何解释联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C法案），21 U.S.C. §321（H）第201（h）条器械定义中的术语“化学作用”的信息。本机构拟发布配套指南草案“*将产品分类为药品和器械及相关产品分类问题*”（“*分类指南草案*”）（可从OCP网站获得：[http://www.fda.gov/CombinationProducts /default.htm](http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm)），其中说明了FDA如何解释器械定义中的其他语言。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本机构目前关于某一主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

### 背景

FD&C法案（21 USC 321（h））第201（h）条规定，术语“器械”是指：

具有以下特征的工具、仪器、器具、机器、装置、植入物、体外试剂或其他类似或相关制品，包括任何组件、部件或配件：

* 1. 已获得官方国家处方集或美国药典或其任何补充认可，
	2. 旨在用于诊断疾病或其他病症，或用于治愈、缓解、治疗或预防人类或其他动物疾病，或
	3. 旨在影响人体或其他动物身体的结构或功能，以及

*不通过在人体或其他动物身体内或身体上产生化学作用来达到其主要预期目的*，且不依赖代谢作用来实现其主要预期目的。（着重强调）。

根据此定义，如果产品（或者组合产品的组成部分）[[2]](#footnote-2)“在人体或其他动物身体内或身体上产生化学作用来达到其主要预期目的”，则其不属于器械。FDA经常收到产品开发商就本机构如何解释此定义中的术语“化学作用”提出的问题。本指南描述了本机构对术语“化学作用”的解释。但是，必须根据“器械”的整体法律定义解释术语“化学作用”。如“*分类指南草案*”所述，确定产品是否符合器械定义并不仅仅取决于产品是否具有“化学作用”。例如，如果可在人体内或人体上产生化学作用的产品通过化学作用“并未达到其主要预期目的”，则该产品可能符合器械定义。

### 什么是“化学作用”？

根据本机构的解释，就FD&C法案第201（h）条的规定而言，如果出现以下情况，则认为产品可产生“化学作用”：

通过化学反应或分子间作用力或两者，[[3]](#footnote-3)该产品：

* 可介导细胞或分子级身体反应，或
* 与实体结合或修改实体，进而改变实体与人体或其他动物身体的相互作用。[[4]](#footnote-4)

例如，当产品通过分子间作用力与受体结合，从而启动或抑制体内某种类型细胞中的信号级联反应时，该产品可产生“化学作用”，因为其通过分子间作用力介导细胞或分子级身体反应。同样，通过化学反应与化学试剂结合，抑制试剂对身体的作用的产品可产生“化学作用”，因为其可通过化学反应与实体（化学试剂）结合，进而改变该实体与身体的相互作用。

由于存在此类因素，术语“化学反应”是指共价键或离子键的形成或断裂，且“分子间作用力”[[5]](#footnote-5)是指静电相互作用或由原子和／或分子间的局部短程电场的相互作用产生的作用力。分子间作用力包括离子—偶极相互作用，永久偶极基相互作用和诱导偶极—诱导偶极力。

根据此方法，即使产品可产生共价键结、离子键结和分子间作用力，但其未通过该共价键结、离子键结或分子间相互作用介导细胞或分子级身体反应，或与实体结合或修改实体，进而改变该实体与身体的相互作用，则其无法产生201（h）所述的“化学作用”。例如，用于填充牙齿挖空区域以治疗龋齿的牙科器械可以通过共价键与牙齿结合，或者部分依赖分子间作用力将液体或浆体变成固体形式。然而，该产品并不会通过此类化学反应来介导细胞或分子级身体反应，或者与实体结合或修改实体，进而改变该实体与身体的相互作用。

[[6]](#footnote-6)因此，FDA不认为此类牙科器械可产生201（h）所述的“化学作用”。

### “化学作用”示例

以下是根据第III节所述方法产生“化学作用”的产品示例。[[7]](#footnote-7)

### 产品通过化学反应介导细胞或分子级身体反应：

* + *原子或分子基团间形成共价键。*药物乙酰水杨酸（阿司匹林）发生化学反应，其中，阿司匹林通过共价键结将乙酰基给予环氧合酶（COX-1或COX-2）的活性位点中的丝氨酸残基，然后介导细胞级身体反应。具体来说，乙酰基与COX-1或COX-2的共价键结使酶失活，从而抑制身体的炎症反应。

*催化作用。*在催化反应中，催化剂通过分子间作用力（如下所述）或通过与反应底物进行可逆共价键结来参与瞬时相互作用（即，其不被消耗或不会因反应而永久变化）。用作镁缺乏症替代疗法的药物硫酸镁属于催化剂。其与酶一起或在与酶结合后充当电解质和反应辅助因子，且通过分子间作用力和／或共价键结，产品可通过催化身体的许多酶促反应来介导细胞或分子级身体反应，而在此过程期间，其自身的化学或原子结构并未改变。

### 产品通过分子间作用力介导细胞或分子级身体反应：

* + *化学试剂与分子靶标／受体选择性结合。*这种作用至少部分通过分子间作用力进行。分子间作用力通过促成结合作用的立体化学来介导身体反应。这些作用力可帮助化学实体符合受体分子结构的形状，从而使得化学实体可与受体结合。这种相互作用的示例是小分子，其与细胞膜受体结合，以激活或阻断分子信号级联反应，从而改变生理反应。通过这种机制生效的产品包括一些熟知类别的药物，如β-受体阻滞剂（降低心脏收缩强度和心率）、多巴胺受体拮抗剂（治疗运动障碍）和阿片类药物（治疗疼痛）。
	+ *影响液体中的分子扩散。*通常，分子扩散的特征是溶质分子在溶剂中从高浓度区域移动到低浓度区域。此过程会受溶质和溶剂之间分子间作用力影响。例如，泻盐（一种溶质）可通过分子间作用力影响水从细胞外空间到肠腔的扩散，促进排便，从而介导身体反应。

### 产品通过化学反应与实体结合或修改实体，进而改变该实体与人体或其他动物身体的相互作用：

* + *中和和解毒。*产品可以依靠化学反应来中和或解毒可能会伤害身体的化学试剂。例如，药物羟钴胺素已被用于治疗氰化物中毒。羟胺卡巴胺发生化学反应，期间，将氰化物与其钴基团结合，形成无毒化合物氰钴胺素，加快去除氰化物并防止其毒性效应。

### 产品通过分子间作用力与实体结合或修改实体，进而改变该实体与人体或其他动物身体的相互作用：

* + *溶液溶质沉淀和／或结晶以及通过溶剂溶解溶质。*此类行为依赖于参与沉淀或溶解作用的各个分子间的多个静电相互作用。例如，用碱性鼻腔喷雾剂清理鼻腔通道的原理部分源于喷雾可溶解鼻腔通道中的结壳异物，进而改变了异物与身体的相互作用。
	+ *表面活性剂作用。*已知表面活性剂可部分通过疏水相互作用促进非水溶性物质的溶解。[[8]](#footnote-8)表面活性剂通常具有两亲性结构，即同时具有疏水性和亲水性官能团。此类化合物可充当化学桥，通过其官能团与具有相似化学结构和特性（即极性和非极性）的物质的相互作用促进疏水性物质在水溶液中的混合和溶解。表面活性剂也作用于溶液本身来降低其表面张力，因为表面活性剂分子的极性部分通过分子间作用力与周围水相互作用，破坏了水分子之间的各个静电键，从而降低整个溶液的表面张力。

抗生素药物多粘菌素B硫酸盐属于表面活性剂，其部分通过疏水性和亲水性相互作用来产生功效。这种抗生素是具有脂肪酸官能团的阳离子蛋白质表面活性剂。也就是说，该蛋白质由具有可与疏水官能团融合的净正电荷的亲水基团组成。多粘菌素b硫酸盐通过分子间作用力，以及通过疏水作用将分子脂肪酸部分与脂双层联合／融合来与细菌膜成分结合。与外来细菌产生结合和联合相互作用后，细菌膜的完整性将被破坏，随后微生物死亡，进而改变了细菌与身体的相互作用。

### 更多信息

有关可能构成FD&C法案第201（h）条规定的“化学作用”的更多信息，请联系组合产品办公室，电话：301-796-8930或电子邮箱：combination@fda.gov。

1. 本指南由委员会办公室（OCP）组合产品下属机构，生物制剂评价和研究中心（CBER），药品评价和研究中心（CDER）及器械和放射卫生中心（CDRH）联合编制。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 术语“组合产品”在21 CFR 3.2（e）中定义。有关组合产品定义和组合产品法规的更多信息，请访问组合产品办公室网站：[www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm](http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm)。 [↑](#footnote-ref-2)
3. FDA认为，科学界和文献中的术语可能会有所不同，且本文确定的一些现象（例如静电相互作用，氢键）也可能以与本指南不同的术语提及。本节讨论的化学现象类型已纳入一般科学词典，且已在科学文献中表征和／或描述。有关此类现象的进一步解释，请参见例如Foye药物化学原理：受体与药物作用，第6版。（2008年）或Levine药理学，药物作用与反应，第7版。（2005年）。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 就此方法而言，术语“实体”包括化学品等材料和微生物等生物。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 此类相互作用也可以称为静电力、静电相互作用、静电键或电场相互作用。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 同样，液体缝线等其他产品的粘合作用不构成“化学作用”，因为产品不会通过粘合作用介导身体反应，或与实体结合或修改实体，进而改变该实体与身体的相互作用。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 请注意，虽然本节中的示例描述了每种产品通过化学反应和／或分子间作用力介导细胞或分子级身体反应，或与实体结合或修改实体，进而改变该实体与身体的相互作用的方式，这并不意味着这些作用必然是产品的唯一化学作用。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 疏水相互作用由极性环境（通常是水）排除非极性分子或部分分子的趋势引起。同样，亲水相互作用由极性分子与其他极性分子结合的趋势引起。此类相互作用由分子间作用力决定。 [↑](#footnote-ref-8)