

《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》

（征求意见稿）

编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

本项目根据中国欧洲经济技术合作协会 2026 年团体标准制定计划，项目名称为《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》的任务而进行制订。

（二）起草单位及主要起草人

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

（三）标准制定目的和意义

从产业角度分析，制定《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》团体标准的目的和意义主要体现在以下几个方面：

1. 目的

制定该技术规范的核心目的，在于为小核酸药物研发与生产中的关键起始物料——亚磷酰胺单体，构建一套科学严谨、与国际接轨的质量控制评价体系。亚磷酰胺单体作为核酸固相合成的“砖石”，其化学纯度、非对映异构体比例及水分含量等关键指标，直接决定了长链核酸药物的合成效率、杂质谱特征及最终的药理毒理安全性。鉴于小核酸药物分子量大、结构复杂且对杂质极度敏感，单体质量的微小波动都可能导致合成失败或产生难以去除的副产物。本规范旨在通过明确单体结构确证、有关物质控制、残留溶剂及稳定性等核心技术要素，消除上下游在质量认知上的偏差，解决行业长期存在的检测手段不一、质控标准缺失等痛点，引导生产企业建立全流程质量追溯体系，从而推动上游原料产业从粗放型供应向精细化、标准化管理转型，为小核酸药物的产业化与临床应用筑牢坚实的质量根基。

2. 意义

该技术规范的实施具有深远的产业战略意义，是保障小核酸药物产业链供应链安全稳定、推动我国生物医药产业向高端化迈进的关键举措。小核酸药物作为继抗体药之后的新一代重磅药物，其上游核心原料的自主可控直接关系到国家生物安全与公共卫生利益。通过确立高标准的质量规范，不仅能够倒逼国内原料企业对标国

际先进水平，攻克高纯度单体合成与纯化等“卡脖子”技术，打破国外巨头的市场垄断，实现关键原料的国产化替代；还能有效降低下游药企的研发风险与生产成本，缩短药物上市周期，加速创新疗法惠及患者。此外，规范的建立将加速产学研医深度融合，打通从实验室合成到工业化放大的转化路径，培育一批具有核心竞争力的上游原料供应商，提升我国在国际核酸药物领域的话语权，对于构建自主可控、安全高效的生物医药产业生态具有不可替代的支撑作用。

综上，制定《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》团体标准对于规范小核酸上游原料生产、推动核酸药物合成技术创新、保障药物研发质量与安全性及增强行业核心竞争力等方面都具有重要意义。

（四）主要工作过程

1. 前期准备工作

项目立项前，标准编制小组查阅、研读相关国内外文献，广泛搜集相关的材料。同时，标准编制小组安排相关人员，多次与相关行业人员进行调研、交流，广泛征求标准制定方面的意见和建议。

2026年5月7日本团体标准由中国欧洲经济技术合作协会正式立项，立项名称为：《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》。

2. 标准起草过程

2026年5月，团体标准立项通知公示后，标准编制小组首先组织了标准制定工作会议，各编写人员根据工作计划分工和编写要求开展了相关工作。在标准起草期间，编制小组主编单位及参编单位组织了数次内部研讨会和专家咨询会，经过多次修改，于2026年7月中完成了标准初稿及编制说明的撰写工作。

二、标准编制原则和依据

（一）编制原则

标准起草小组在编制标准过程中，以国家、行业现有的标准为制订基础，结合我国目前的行业现状，按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定及相关要求编制。

（二）标准主要内容与确定依据

1. 标准主要内容

1.1 范围

本文件规定了用于化学合成小核酸药物的核苷/修饰核苷亚磷酰胺单体的原理、原则与要求、质量控制要求、检验规则，以及标志、包装、运输与贮存。

1.2 规范性引用文件

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 601 化学试剂 标准滴定溶液的制备

GB/T 603 化学试剂 试验方法中所用制剂及制品的制备

GB/T 6678 化工产品采样总则

GB/T 6679 固体化工产品采样通则

GB/T 6680 液体化工产品采样总则

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB/T 6283 化工产品中水分含量的测定 卡尔·费休法（通用方法）

GB/T 9722 化学试剂 气相色谱法通则

GB/T 16631 高效液相色谱法通则

GB/T 21191 原子荧光光谱仪

ICH Q2(R2) 《分析方法验证》(Validation of Analytical Procedures)

ICH Q3C (R7) 杂质：残留溶剂的指导原则 (impurities: guideline for residual solvents)

ICH Q11 药物的研发和生产（化学实体和生物技术产品/生物制品实体）（on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities) - questions and answers）

1.3 术语和定义

明确亚磷酸胺单体、关键杂质、水分敏感性等核心概念。

1.4 总体原则

要求按风险分级实施源头管控，并确保批号与文件全程可追溯。

1.5 质量控制要求

涵盖工艺防潮防氧、溶剂管理、物料溯源、变更管理，以及人、机、料、法、环、安全等全要素规范。

1.6 检验方法

按相应国标与 ICH 方法进行外观、鉴别、含量、杂质、水分、磷化学态、残溶及金属杂质检验。

1.7 检验规则

分出厂检验与型式检验，明确抽样规则和合格/不合格判定及趋势预警准则。

1.8 标志、包装、运输与贮存

规定产品标签、密封低透湿包装、冷链运输温度记录、以及开封后分装和惰性气氛保存等要求。

2. 确定标准主要内容的依据

本标准的主要内容依据国家和行业现有标准，GB/T 1.1《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的要求，紧密围绕小核酸药物固相合成的反应机

理与药品全生命周期质量控制要求展开。首先，依据亚磷酰胺三酯法合成原理，规范重点考量了活性基团与保护基策略对偶联效率及副反应的影响，以此确立对二胺保护基、羟基保护基及磷酰胺基团的结构确证要求。其次，依据核酸药物对杂质的高度敏感性，规范将非对映异构体比例、有关物质及基因毒性杂质作为关键控制依据，以确保合成序列的准确性与用药安全。此外，依据单体对水氧极度敏感的特性，规范吸纳了严格的无水无氧操作与储存运输要求，并将高效液相色谱、核磁共振等先进分析技术作为检测依据。通过整合化学合成特性与药品注册法规要求，旨在构建一套涵盖理化性质、纯度指标及分析方法的综合性技术评价体系，确保原料质量满足工业化生产需求。

三、主要试验情况分析、技术经济论证、预期经济效果

（一）主要试验情况分析

试验验证工作主要围绕亚磷酰胺单体的理化性质确证与在固相合成中的实际应用性能展开，涵盖了化学结构解析、杂质谱分析及合成适用性评估。通过对不同合成工艺制备的单体样品进行对比，重点考察了化学纯度、非对映异构体比例、水分及关键杂质的检测方法学，验证了高效液相色谱、核磁共振等分析手段的专属性与准确性。实际合成试验表明，严格控制单体质量能显著提升长链核酸的偶联效率，降低缺失序列等杂质含量。试验结果证实了所确立的技术指标能够有效区分产品质量等级，检测方法科学可行，为规范最终定稿提供了坚实的数据支撑。

（二）技术经济论证

技术经济论证主要着眼于高端核酸原料的国产化替代潜力与产业链协同效益。从技术层面看，确立严格的质量规范有助于推动原料企业攻克高纯度合成、手性控制及微量杂质去除等关键技术瓶颈，提升产品批次稳定性，打破国外企业在高端亚磷酰胺单体领域的长期垄断，实现关键起始物料的自主可控。从经济层面分析，虽然高品质单体的研发与制造门槛较高，但其优异的反应性能可大幅降低下游药企的原料损耗，提高终产品收率，并减少因原料质量问题导致的批次报废风险。综合考量，该规范的实施将促进上游原料行业向高附加值方向转型，同时助力下游创新药降本增效，具有显著的技术先进性与经济合理性。

（三）预期经济效果

预期经济效果将体现在生物医药产业链上下游的价值重塑与整体竞争力的提升上。对于上游原料行业，规范将加速淘汰低端落后产能，引导资源向具备核心技术研发能力的优势企业集中，通过高端产品的溢价能力与规模效应提升行业整体利润率。对于下游小核酸药物研发与生产领域，优质稳定的国产原料供应将有效平抑进口价格波动风险，大幅降低研发成本与采购周期，加速创新药物上市进程。此外，高质量原料的应用将提升我国核酸药物的国际注册通过率，增强出口竞争力。长远来看，这将推动

我国生物医药新材料产业向全球价值链中高端迈进，产生巨大的间接经济效益与社会效益。

四、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本标准的制定过程、质量控制要求的选定、试验方法的确定、检验项目设置等符合现行法律、法规和强制性国家标准的规定。

五、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

六、废止现行有关标准的建议

本标准不涉及对现行标准的废止。

七、知识产权情况说明

本文件不涉及必要专利等知识产权情况。

八、标准作为强制性或推荐性标准的建议

建议该标准作为推荐性团体标准。

九、贯彻标准的要求和措施建议，包括（组织措施、技术措施、过渡办法）

本标准首次制定，没有特殊要求。

十、其他应予说明的事项

无。

《小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求》团体标准编制组

2026年7月