

ICS 11.120.10

CCS C 11

T

团体标准

T/CEATEC XXX—2026

小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求

Technical requirements for quality control of phosphoramidite monomers
for small nucleic acid drugs

(草案)

2026-X-XX 发布

2026-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

目 次

前言 III

1 范围 4

2 规范性引用文件 4

3 术语和定义 4

4 原理、原则与要求 5

 4.1 源头控制原则 错误！未定义书签。

 4.2 风险导向分级 错误！未定义书签。

 4.3 文件与追溯 5

5 质量控制要求 5

 5.1 工艺要求 错误！未定义书签。

 5.2 原材料要求 5

 5.3 人员要求 7

 5.4 设备要求 7

 5.5 环境要求 7

 5.6 安全要求 7

6 检验方法 7

 6.1 外观与性状 7

 6.2 鉴别 8

 6.3 主成分含量与纯度 8

 6.4 关键杂质 8

 6.5 水分 8

 6.6 磷化学态纯度 8

 6.7 水分 8

 6.8 残留溶剂 8

 6.9 金属杂质 8

7 检验规则 8

 7.1 检验分类 8

 7.2 出厂检验 8

 7.3 型式检验 8

7.4 抽样规则 8

7.5 判定规则 9

8 标志、包装、运输与贮存 9

8.1 标志 9

8.2 包装 9

8.3 运输 9

8.4 贮存 9

前言

本文件按照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》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件主要起草单位：

本文件主要起草人：

本文件为首次编制。

小核酸药物亚磷酰胺单体质量控制技术要求

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总体原则、质量控制要求、检验方法、检验规则，以及标志、包装、运输与贮存。

本文件适用于作为起始物料/关键原料采购、入厂验收、分级放行与供应商管理环节的质控活动；可作为企业内部标准、采购技术规范、审计检查与质量协议的技术基准。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

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)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

亚磷酰胺单体 phosphoramidite monomer

用于寡核苷酸固相合成的受保护核苷 β -氰乙基亚磷酰胺衍生物，典型结构包含：碱基保护基、糖环2'-/3'-保护基、5'-OH保护基以及磷酰胺官能团。

3.2

关键杂质 critical impurity

指可参与寡核苷酸链延伸/偶联循环、或在后续工艺中不易被清除、并可能在 API 中富集、影响序列正确性/纯度/稳定性的杂质。

3.3**有关物质 related substances**

单体中存在的、结构相近的非主成分物，一般以色谱法度量。

3.4**水分敏感性 moisture sensitivity**

亚磷酸胺 P(III)-N 键对水敏感，吸湿可导致水解生成 H- phosphonate 等失活物种，进而降低耦合效率并引入新杂质信号；因此水分和防潮操作是该类物料的关键控制点。

4 总体原则**4.1 源头分级管控**

源头管控应掌握供应商工艺路线、关键步骤与典型杂质谱；基于杂质在合成循环中的传递、转化与清除评估，确定入厂/放行控制项目及其限度，在供应商检验证书基础上，按风险等级将控制项目分为两类：

- a) 必控项（每一批入厂/放行均应检）：外观、鉴别、主成分含量/色谱纯度、关键杂质、水分（KF）、残留溶剂、稳定性相关指标；
- b) 周期确认/供应商数据采信项：在供应商审计、变更管理、质量协议与定期确认框架下，可用供应商检验证书加周期性第三方复核替代逐批全检。

4.2 文件与追溯

每批单体应至少具备：唯一批号、检验证书（含本文件规定项目或等效项目）、生产工艺版本/路线摘要、储存条件与有效期/复验期、运输温度记录。

5 质量控制要求**5.1 工艺要求****5.1.1 工艺设计**

制造商基于质量源于设计理念建立完善控制策略。应对合成与纯化的每个关键工艺步骤进行全面的风险评估，识别关键工艺参数与关键质量属性之间的关联。应为关键工序设定具体的、可量化的操作范围，并进行充分的工艺验证，以确保生产过程的稳健性、可重复性，并保证产品质量的均一性和批间一致性。

5.1.2 防潮防氧

工艺全过程应实施严格的防潮、防氧控制：

- a) 反应与纯化环境：关键工序必须在惰性气体保护下进行，反应设备应具备良好的密闭性，并建立在线氧分仪/露点仪的过程监控机制；
- b) 干燥与分装：终端产品的真空干燥或冷冻干燥工艺需经验证，确保水分脱除达标；分装过程必须在受控的干燥环境中完成；
- c) 控制目标：终端产品水分应可稳定达到 $KF \leq 0.30\%$ (3000 ppm) 量级，治疗级宜 $\leq 0.10\%$ ；同时需有效控制氧化态的 P(V) 类杂质生成。

5.1.3 溶剂管理

应确保溶剂质量与用药安全：

- 溶剂可追溯性：所有工艺用溶剂的采购、检验、使用及回收（如有）必须具有可追溯性，溶剂批次应与亚磷酰胺单体生产批号清晰对应；
- 残留评估：应根据工艺路线对残溶种类进行全面识别与评估，残留溶剂的分类与限度必须与 ICH Q3C（R7）口径对齐；
- 回收溶剂控制：若工艺中使用回收溶剂，必须建立回收溶剂的质量标准与可接受标准，并定期验证其不影响最终产品的杂质谱与质量。

5.1.4 物料溯源

应建立严格的起始物料与原材料质量溯源体系：

- 涉及动物源物料：若生产过程中使用或接触动物源物料，须提供 TSE/BSE 风险评估报告、合规声明及完整的溯源文件，符合相关药典要求；
- 生物发酵路径：若核苷骨架来源于生物发酵路径，须提供非动物源声明及菌种溯源信息；
- 当原材料源头、生产工艺或供应商发生变更时，应重新启动风险评估并及时刷新相关合规声明。

5.1.5 变更管理

制造商应建立严格的变更控制系统，任何涉及工艺路线、关键原料、生产场地、关键设备的变更，均需开展变更前后的质量对比与风险评估，并提前书面通知下游客户。同时，制造商应定期开展持续工艺确认，监控质量趋势，防范系统性漂移，确保工艺始终处于受控状态。

5.2 原材料要求

原材料要求见表1：

表 1 原材料要求

序号	控制项目	要求	备注
1	外观与性状	白色至类白色粉末/颗粒，无结块、无异物；0.2 mol/L 无水乙醇溶液澄清	目视检查
2	鉴别	至少两种正交方法与参比一致	首次导入需结构确证
3	主成分含量	高效液相色谱法外标法：98.0% - 102.0%；面积归一法须验证	治疗级可 ≥99.0%
4	纯度与有关物质	总杂 ≤2.0%	关键杂质单独设限
		单杂 ≤0.5%（治疗级 ≤0.3%）	
5	关键杂质	≤0.3%（严控级 ≤0.15%）	须定性识别后监控
6	磷化学态纯度	P(III) 主信号区 ≥98.0%	治疗级 P(III) ≥99.0%
		； P(V) 区 ≤1.0%	
7	水分（KF）	≤0.30%（3 000 ppm）	取样须惰性气氛
		治疗级宜 ≤0.10%	
8	残留溶剂	按 ICH Q3C 分类与限度执行（GC-MS）	检验证书 须列溶剂清单
9	金属杂质	工艺涉金属催化剂时设限	不强制逐批

10	来源符合性	生物发酵路径须提供非动物源/TSE-BSE 声明	变更时刷新
11	包装验收	密封完好、无泄漏、无冷凝水痕、内充惰气	标签批号与检验证书对应
12	验收放行	A 级（逐批全检）	周期确认 6 - 12 月
		B 级；必控项超标即拒收	

5.3 人员要求

从事取样、称量、溶解配制、水分与对空气/水分敏感操作的人员应符合：

- 经 药品生产质量管理规范/药物非临床研究质量管理规范质量意识、化学品安全、无水操作培训并可追溯记录；
- 分析人员需持有高效液相色谱、超高效液相色谱、卡尔费休水分仪、顶空气相色谱、核磁共振等仪器操作资质；在分析方法转移与方法验证工作过程中，全部数据需安排第二人员复核。
- 关键偏差必须启动偏差调查与供应商通知程序。

5.4 设备要求

取样与分装设备应符合：

- 滴定仪：应定期校准；溶剂/滴定剂应符合 GB/T 601 体系；
- 高效液相色谱系统：泵、检测器、柱温箱、自动进样器应具备 安装确认/运行确认/性能确认；色谱柱与流动相应文件化；
- 储运设备：低温冰箱/冷库需温度分布与报警记录；运输可控时应配备温度记录仪。

5.5 环境要求

5.5.1 取样、分装、称量、溶解制样应在相对湿度受控区域，避免敞口暴露。

5.5.2 实验室做水分（KF）与磷敏感样品时，应避免环境水汽污染；称量瓶快速转移、溶剂无水、密封进样。

5.5.3 废液应按危险化学品处置。

5.6 安全要求

5.6.1 个人防护要求

亚磷酸胺单体及合成相关试剂可能存在皮肤致敏、腐蚀性、毒性或环境危害；操作需严格按照化学品安全技术说明书要求佩戴个人防护用品。

5.6.2 防火防爆

大量乙腈/有机溶剂区应满足防静电与防爆电气分区。

5.6.3 应急处置

磷酸氯/酰氯泄漏用惰性吸附材料与中和程序；氰化物风险主要来自“氰乙基”热裂解/强酸条件，日常室温操作一般不以自由 CN^- 形态释放，但仍按“潜在氰源”建立应急预案与废液分区。

6 检验方法

6.1 外观与性状

按 GB/T 603 的规定执行。

6.2 鉴别

按 GB/T 16631 的规定执行。

6.3 主成分含量与纯度

按 GB/T 16631 的规定执行。

6.4 关键杂质

按 GB/T 16631 的规定执行。

6.5 水分

应符合 GB/T 6682 中二级水的规定。

6.6 磷化学态纯度

按 ICH Q2(R2) 的规定执行。

6.7 水分

按 GB/T 6283 的规定执行。

6.8 残留溶剂

按 GB/T 9722 的规定执行。

6.9 金属杂质

按 GB/T 21191 的规定执行。

7 检验规则

7.1 检验分类

检验应分为出厂检验和型式检验。

7.2 出厂检验

供应商出厂检验至少应覆盖：外观、液相色谱紫外串联质谱检测、主成分含量/色谱纯度、关键杂质（至少一项代表性关键杂质）、水分、残溶、并在检验证书上注明：批号、批量、生产日期、包装气密/气氛、推荐储存、复验期/有效期、检测方法与典型色谱/谱图索引号。

7.3 型式检验

有下列情形之一时，应进行型式检验：

- a) 首次导入新单体结构/新供应商/新工艺版本；
- b) 关键原料变更；
- c) 长期稳定性数据更新或超过复验期复验不合格趋势；
- d) 法规/客户质量协议要求；
- e) 型式检验项目通常为：全项。

7.4 抽样规则

抽样规则应符合：

- a) 抽样按 GB/T 6678/6679/6680 执行；
- b) 抽样工具应洁净、干燥，并尽量在干燥惰性气氛下完成；
- c) 抽样记录应包含：抽样时间、人员、环境 RH/T、包装完好性、封口方式、样品容器惰性与密封确认。

7.5 判定规则

7.5.1 逐批放行判据

所有“必控项”结果落在规定限度内→判该批合格；任意必控项 检验结果超标（OOS）→启动调查：若为实验室误差则复测；确认为物料不合格则拒收/降级/退回。

7.5.2 关键杂质触发线：

若关键杂质接近应记录趋势预警并评估是否需要加严供应商整改或缩短复验期。

7.5.3 确认模式

确认频次与抽样方案写入质量协议；确认失败应恢复逐批全检直至纠正措施关闭。

8 标志、包装、运输与贮存

8.1 标志

包装外标签应包含：产品名称、批号/子批号、净含量（g）、“防潮、惰性气氛保存”等警示语、储存条件、供应商名称/联系方式、复验期/有效期、废液/废弃物提示。标志应符合 GB/T 191 的规定。

8.2 包装

包装要求应符合：

- a) 初级包装应为密封、低透湿、耐低温容器；
- b) 二次包装应有缓冲、防潮并贴 GB/T 191 相应储运图标；
- c) 同一批不得混装不同结构单体；外包装应便于扫码追溯。

8.3 运输

运输要求应符合：

- a) 若要求冷链：运输过程应维持 $\leq -15^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ 并配备温度记录仪/指示器；
- b) 运输方式应避免剧烈震荡导致密封失效；外包装标识；
- c) 到货验收必须核对：封口完整、冷凝水痕迹、温度记录是否在范围；异常时暂停发放并评估。

8.4 贮存

贮存要求应符合：

- a) 原包装未开封 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，避光，防潮，并维持容器内惰气氛；
- b) 开封后：应在手套箱/干燥房尽快分装成小份，重新充惰、密封、标记“开封日期/剩余稳定性风险”。