药学管理与信息

雄激素受体抑制剂恩扎卢胺的专利技术分析

Patent Technology Analysis of Androgen Receptor Inhibitor Enzalutamide

毛洪芬[1,2]，余　浩[3]，林淘曦[1,2]，黄　璐[4,5,6*]

（1. 广东东阳光药业股份有限公司，广东东莞 523871；2. 抗感染新药研发全国重点实验室，广东东莞 523871；3. 武汉智权专利代理事务所，湖北武汉 430074；4. 武汉大学药学院，湖北武汉 430071；5. 武汉工程大学化工与制药学院，湖北武汉 430205；6. 武汉理工大学法学与人文社会学院，湖北武汉 430070）

MAO Hongfen[1,2], YU Hao[3], LIN Taoxi[1,2], HUANG Lu[4,5,6*]

(*1. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Dongguan 523871; 2. State Key Lab. of Anti-infective Drug Discovery and Development, Dongguan 523871; 2. Wuhan Zhiquan Patent Agency, Wuhan 430074; 4. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071; 5. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205; 6. School of Law, Humanities and Society, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070*)

摘要：恩扎卢胺（**1**）作为第二代雄激素受体抑制剂，是前列腺癌治疗研究的热点之一。文章以 **1** 为研究对象，利用专利技术分析对其相关专利申请状况进行研究，并重点从其技术主题和专利布局角度对 **1** 在中国的专利申请进行剖析，从而为国内研发机构和企业进行该药物研发和专利布局策略提供有效的参考和建议。

关键词：雄激素受体抑制剂；恩扎卢胺；前列腺癌；专利分析；专利布局

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-1002-07

引用：毛洪芬, 余浩, 林淘曦, 等. 雄激素受体抑制剂恩扎卢胺的专利技术分析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 1002-1008. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.016

2025 年前列腺癌的新发病例达 374.2 万例，且绝大部分患者晚期都进展为去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer，CRPC）[1-3]。研究[4]表明，CRPC 的发展主要与雄激素受体（androgen receptor，AR）信号通路相关，AR 基因异常是其发生频率较高的基因异常类型。

恩扎卢胺（enzalutamide，**1**）由麦迪威森［Medivation，2016 年已被辉瑞（Pfizer）收购］和安斯泰来（Astellas）合作研发，是第二代 AR 抑制剂，能减少前列腺癌细胞增殖并诱导其死亡，作用机制相较于第一代药物（比卡鲁胺、尼鲁米特和氟他胺等）有所优化[5]。2012 年 8 月，**1** 经 FDA 批准上市，主要用于治疗接受化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer，mCRPC）患者；2014 年 9 月，**1** 被批准用于未接受化疗 CRPC 患者的一线治疗[6]，商品名为 Xtandi®；2019 年 11 月，**1** 在中国获批上市（安可坦®），主要用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者，以及雄激素剥夺治疗失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的 mCRPC 成年患者；2024 年 6 月，**1** 被批准治疗转移性激素敏感性前列腺癌（metastatic hormonesensitive prostate cancer，mHSPC）。根据科睿唯安的 Cortellis 数据库显示，2024 年度 **1** 的全球销售额为 53.2 亿美元。

本文针对目前已公开的 **1** 相关专利，采用定量和定性分析相结合的方法，重点剖析 **1** 在中国的专利布局情况，期望为相关医药企业提供有价值的专利信息。

收稿日期：2025-12-12

作者简介：毛洪芬，工程师，从事生物医药知识产权相关工作。

通信作者：黄　璐，博士，高级工程师，硕士生导师，从事药品与医疗器械开发及生物医药知识产权的研究。

1 全球专利分析

1.1 研究方法

登录 SciFinder 数据库（https://scifinder-n.cas.org/），以“enzalutamide”或“CAS 号 915087-33-1”为关键词，检索得专利 1 135 件；登录 Cortellis 数据库（https://access.cortellis.cn/login?app=cortellis），在“Deals and Patents”项下用关键词“enzalutamide”检索，得专利 304 件；登录 incoPat 数据库（https://www.incopat.com/），分别整理中文关键词“恩杂鲁胺”“恩扎卢胺”“恩扎鲁胺”“安杂鲁胺”“苯扎鲁胺”“恩泽特鲁”，英文关键词“enzalutamide”和产品研发代号“MDV 3100”，以检索式 TIABC=（恩杂鲁胺 OR 恩扎卢胺 OR 恩扎鲁胺 OR 安杂鲁胺 OR 苯扎鲁胺 OR 恩泽特鲁）OR TIABC=（enzalutamide OR“MDV 3100”）检索，得专利 6 615 件。检索范围均选择截至 2025 年 9 月 28 日（含当天）公开的所有专利。将上述检索得到的专利合并去重，经人工筛选，得到与 **1** 相关性较高的全球专利 449 件（专利同族）。

1.2 全球专利申请趋势分析

1 最初由加利福尼亚大学发现，后许可给麦迪威森，2006 年递交第 1 件专利申请，保护 **1** 化合物。**1** 的全球专利申请趋势如图 1 所示。



图 1 1 的全球专利申请趋势

Fig.1 Global Patent Application Trends of **1**

1 未上市前申请量小，其中 2007 至 2009 年无相关专利申请，2010 至 2012 年每年的专利申请数量在 6 件以下。随着 **1** 于 2012 年在美国首次获批上市，2013 至 2024 年每年的专利申请数量均在 16 件以上，其中 2023 年的专利申请数量高达 60 件。

1.3 全球专利申请人分析

1 在全球的申请数量较为分散，每个申请人持有的专利数量基本在 10 件以下（图 2）。其中，最初权利人加利福尼亚大学董事会有 10 件，麦迪威森有 8 件，辉瑞（Pfizer）有 7 件，安斯泰来有 5 件。

2 中国专利分析

针对 **1** 的全球 449 件专利同族，筛选在中国申请的专利以及通过专利合作条约（Patent Cooperation Treaty，PCT）途径或其他途径进入中国的专利，最终得到238件中国专利申请（包括母案及分案申请）。

2.1 中国专利申请趋势

1 相关专利最早于 2006 年申请，为最初权利人加利福尼亚大学董事会关于 **1** 化合物专利 WO2006124118 在中国的同族专利。2012 年之前都在 3 件以下，2013 至 2024 年都在 10 件以上，其中 2022 年达峰值（32 件），具体如图 3 所示。

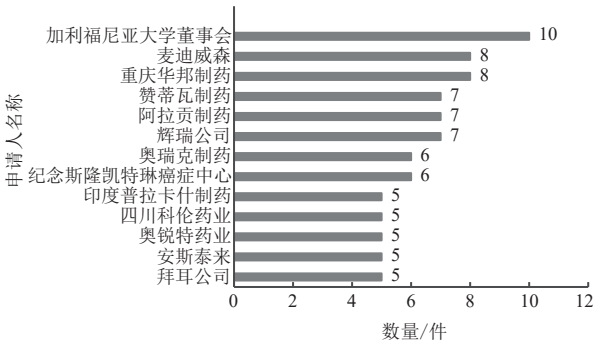


图 2 1 的全球专利主要申请人分布

Fig.2 Global Distribution of Major Applicants of **1** Patents



图 3 1 的中国专利申请趋势

Fig.3 Chinese Patent Application Trends of **1**

2.2　中国申请人分析

1 相关专利在中国的申请人较多，申请数量也较为分散，其中专利申请数量在 5 件以上的申请人有以下 6 类。①最初权利人加利福尼亚大学董事会，单独申请或联合申请共 5 件，主要涉及化合物、剂型和联合用药的组合物。②合作开发的企业，共有中国申请 13 件，包括安斯泰来单独申请 3 件，安斯泰来与辉瑞共同申请 4 件，安斯泰来与麦迪威森共同申请 2 件，麦迪威森单独申请 3 件，麦迪威森与科罗拉多大学校务委员会联合申请 1 件，涉及晶型、药物组合物 / 剂型、用途 / 治疗方法、制备方法等。③阿拉贡制药申请 7 件，主要涉及治疗方法和联合用药。④重庆华邦制药及其子公司胜凯制药申请 8 件，主要涉及杂质分离检测方法、中间体及 **1** 的纯化方法。⑤四川科伦药业申请 5 件，主要涉及组合物和制备方法，其中 **1** 仿制药于 2023 年在中国获得批准。⑥奥锐特药业申请 5 件，主要是 **1** 的合成方法。

2.3　法律状态和技术主题分析

统计 **1** 的 238 件中国专利申请，其中已授权且维持有效的专利 82 件（占 34.5%），处于实质审查中 72 件（占 30.2%），失效 84 件（占 35.3%）。

通过解读上述 238 件专利申请的权利要求书的内容，将 **1** 的技术主题分为 9 类：化合物 1 件、衍生物 20 件、晶型 9 件、药物组合物 49 件、剂型 19 件、用途 / 治疗方法 67 件、合成工艺 / 纯化 61 件、分析方法 9 件以及装置 3 件。具体如图 4 所示。

2.4　技术内容分析

2.4.1　化合物专利

加利福尼亚大学董事会于 2006 年提交的首件与 **1** 相关的专利 WO2006124118，其核心内容是保护化合物结构，且中国同族专利 CN200680025545.1（申请日 2006 年 3 月 29 日，授权日 2012 年 4 月 18 日，公告号 CN101222922B）已登记在中国上市药品专利信息登记平台。根据该专利的公开信息，申请人或专利权人于 2024 年 9 月提出药品专利权期限补偿请求，但因药品注册分类为化学药品 5.1 类，国家知识产权局 2025 年 1 月作出不予专利权期限补偿的决定。该专利历经了多次无效挑战。2025 年 2 月 28 日，国家知识产权局出具了第 581944、582014、582044、582111 号无效宣告的审查决定书，认定专利 CN200680025545.1 维持有效[7]，即该专利仍保有对化合物 **1** 的保护效力（于 2026-03-29 终止）。在中国，除该件专利外，还有分案申请 4 件［CN201210027378.1 和 CN202211664795.7 的法律状态均已失效，CN201510296329.1 和 CN201910163070.1 有效（均于 2026-03-29 终止）］，但

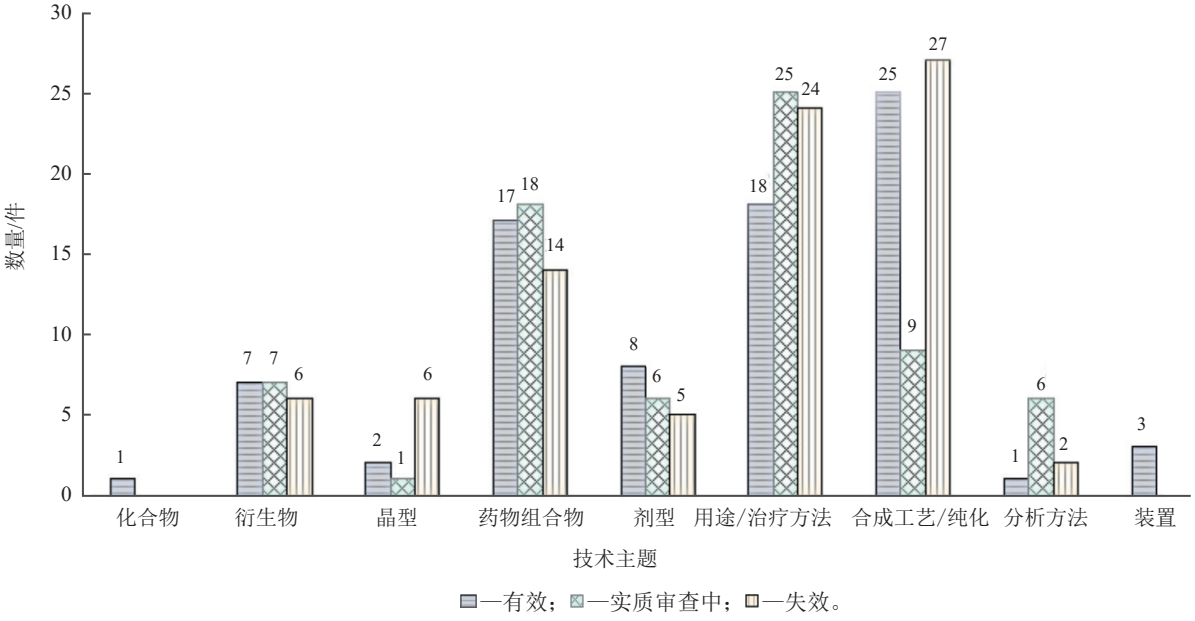


图 4　1 的各技术主题专利的法律状态

Fig.4　Legal Status of Patents by Technical Subject of **1**

保护范围不包含 **1**。

中国上市药品目录集显示，江苏豪森药业、四川科伦药业、齐鲁制药、宜昌人福药业、江西青峰药业、沈阳红旗制药、瑞迪博士实验室（Dr. Reddy's Laboratories）这 7 家企业的 **1** 软胶囊已获得批准。通过中国上市药品专利信息登记平台进行查询，结果显示宜昌人福药业、江西青峰药业和瑞迪博士实验室提出了 2 类声明，依据是第 37674 号和 / 或第 38507 号无效宣告请求的审查决定书宣告涉案专利权全部无效，企业据此认为满足 2 类声明的申报条件［但这 2 份审查决定书事后均被法院判决撤销：（2022）最高法知行终 287 号行政判决和（2019）京 73 行初 7080 号行政判决分别撤销了第 37674 号和第 38507 号审查决定书］；其他厂家产品的上市申请日期在《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》发布（2021 年 7 月 4 日）之前，因此未作专利声明。

2.4.2 衍生物专利

1 衍生物专利共计 20 件，其中法律状态有效 7 件，处于实质审查 7 件，法律状态已失效 6 件。根据优化方式分为以下 3 类。

①氘代。海创药业申请的氘恩扎鲁胺化合物专利，CN201280052853.9（申请日 2012 年 12 月 13 日，公告号 CN104024228B，优先权 201110418859.0）已获得授权，及其晶型专利 CN201610609034.X（有效）。2025 年 5 月，氘恩扎鲁胺软胶囊（规格 40 mg，商品名为海纳安®）在中国获得批准上市，用于治疗接受醋酸阿比特龙及化疗后出现疾病进展，且既往未接受新型雄激素受体抑制剂的 mCRPC 成人患者。南京衡杰生物提交的氘代化合物专利申请 CN201310348139.0（失效）中包含氘恩扎鲁胺，但申请日为 2013 年 8 月 9 日，在海创药业之后。

②基团替换和骨架变化。恒瑞医药申请的瑞维鲁胺化合物专利，将苯环上的 F 和—$CONHCH_3$ 取代基，替换为 2,3- 二羟基丙氧基，化合物专利为 CN201380004069.5（申请日 2013 年 8 月 26 日，公告号 CN103958480B）已获得授权；2022 年 6 月，瑞维鲁胺片（规格 80 mg，商品名为艾瑞恩®）在中国获得批准上市，用于治疗高瘤负荷 mHSPC 患者。詹森药业提交的 CN201780006377.X 专利申请（已失效）中公开了被取代硫尿囊素衍生物，该案例涉及的技术路线是对 **1** 核心骨架进行改造。南京思聚生物申请了 2 件专利，其中 CN202211445988.3（有效）将 **1** 的—$CONHCH_3$ 改为—COOR，CN202210718448.1（2026-06-30 授权公告）是该类具体化合物的应用。上海应用技术大学申请的 CN 202211219358.4（有效）将 **1** 的—$CONHCH_3$ 改为—$CONRCH_2$—$OP(OH)_3$。南京市第一医院申请的 CN202310302439.9（有效）对 **1** 结构的改动幅度较大，但只保护一个具体化合物。上海朝晖药业申请的 CN202311846885.2（处于实质审查中）中公开了一种 **1** 衍生的四价铂抗肿瘤前药，而该公司申请的 2 件专利［**1** 衍生的一氧化氮供体衍生物（CN202211698726.8）和碘 - 恩扎卢胺（CN202111572268.9）］均已失效。北京美倍他药物研究有限公司申请的专利 CN201710784144.4（已失效）将 **1** 的—$CONHCH_3$ 改为—$CONH_2$。

③采用新技术将 **1** 通过连接子（linker）与其他结构结合，形成活性更强的药物。青岛普泰科生物申请的专利（CN202310880483.8，处于实质审查中）中公开的偶联物为 **1**/ 阿帕鲁胺 - 连接结构 - 芦米司匹（luminespib）及衍生物。南开大学申请了 2 件蛋白降解剂的专利，其中 CN202310976025.4（有效）公开的结构以降冰片胺为疏水基团、**1** 母核为靶蛋白配体，CN202310981237.1（2026-04-28 授权公告）公开的结构以降金刚烷为疏水基团、**1** 母核为靶蛋白配体。郑州大学申请的专利 CN202510310275.3（处于实质审查中）公开了多肽纳米蛋白泛素化降解剂的制备方法和应用，该化合物包括依次连接的雄激素受体蛋白结合单元、连接子和 E3 连接酶识别单元。西安交通大学医学院第一附属医院申请的专利 CN202411851733.6（有效）保护以 **1** 水解产物为蛋白配体的结构。中国药科大学申请的专利 CN201911181037.8（已失效）公开了一种靶向雄激素受体小分子降解剂（由 **1**、连接链和泛素连接酶配体构成）。

2.4.3 晶型专利

1 在中国有 9 件晶型专利，其中 6 件已失效。

目前处于法律状态有效的2件晶型专利分别是安斯泰来申请的专利CN201680029674.1（保护一种**1**结晶形式的制造方法）和杭州普晒医药申请的CN201380075784.8（保护非晶态**1**）。山东新时代药业申请的专利CN202310202663.0（处于实质审查中），公开了一种**1**-糖精共晶体及其制备方法。

6件失效专利公开的**1**晶型包括：麦迪威森的无定形形式（CN201811517651.2）、杭州新博思生物的B1晶型（CN201410595214.8）、杭州普晒医药的晶型II（CN201610953259.7）、瑞迪博士实验室的结晶形式R1（CN201380057085.0）、天津汉瑞药业的**1**水合物晶体（CN201610601509.0），以及北京赛思源生物的新晶型（CN202010217056.8）。

2.4.4 药物组合物专利

1在中国有49件组合物专利，其中17件以**1**作为活性成分，32件以**1**和其他物质作为活性成分，有效专利及处于实质审查中的专利占比71.4%。本项主要分析原研专利以及其他申请人在全球有多件同族的专利。

以原研专利为例，安斯泰来的专利CN201880028051.1（有效）保护一种口服给药用药物组合物（包含**1**和聚乙烯醇）。安斯泰来和麦迪威森联合申请的专利CN201380055471.6（有效）保护固体药物组合物（包含无定形**1**和聚合物的固态分散体）。加利福尼亚大学董事会的联合用药组合物专利CN201480071520.X（已失效），申请保护雄激素受体变异体7（androgen receptor variant 7，AR-V7）抑制剂与**1**的组合，以及醛酮还原酶家族1成员C3（aldo-keto reductase family 1 member C3，AKR1C3）抑制剂与**1**的组合。此外，麦迪威森的组合物专利CN201080017954.3，以及加利福尼亚大学董事会的联合用药组合物专利CN201980072934.7、CN201880019228.1均已失效。

费灵有限公司申请的专利CN202280066001.9（处于实质审查中）公开了**1**的口服液体药物组合物及疗法，该组合物可掩盖药物苦味、提高患者依从性。阿斯利康的专利CN201280059109.1（有效）保护了卡帕赛替尼（AZD5363）与**1**/比卡鲁胺等的联合药物。诺华的专利CN201480054302.5（有效）保护**1**与阿氟色替（afuresertib）的组合。埃萨制药的专利CN202280065856.X（处于实质审查中），公开了*N*-[4-[[4-[2-[3-氯-4-(2-氯乙氧基)-5-氰基苯基]丙-2-基]苯氧基]甲基]嘧啶-2-基]-甲磺酰胺与**1**的药物组合。苏州开拓药业的专利CN202180026101.4（处于实质审查中），公开了包括用抗雄激素和抗甲状腺药物、甲状腺受体拮抗药、转化生长因子-β抑制剂或**1**组合治疗、预防和诊断病毒感染的信息。

2.4.5 剂型专利

1在中国有19件剂型专利，有效及处于实质审查的专利占比为73.7%，剂型涵盖软胶囊、口腔崩解片、颗粒剂、悬浮液、微乳等。其中，原始权利人加利福尼亚大学董事会申请的专利CN202280045104.7（处于实质审查中，全球同族11件），公开了一种含有高浓度**1**的药物植入物，可直接施用于前列腺组织，在病灶长期维持有效剂量的**1**，同时降低**1**的全身暴露。印度普拉卡什制药申请的专利CN202280048529.3（处于实质审查中，全球同族12件），公开了一种**1**的新型口服液组合物。

8件有效专利分别是四川鲁徽制药的口腔崩解片（CN202410134157.7）、上海宣泰医药的固体制剂颗粒（CN202110986862.6）、齐鲁制药的软胶囊（CN202010778827.0）、瑞阳制药的软胶囊速释制剂（CN202011182038.7）、南京海纳医药的软胶囊（CN201510251067.7）、广州中医药大学的三元固体制剂（CN201811604259.1）、福格森（武汉）生物的固体分散体（CN201510429742.0）和常熟理工学院的光亲和探针（CN202210405469.8）。

2.4.6 用途/治疗方法专利

1在中国有67件用途/治疗方法专利，有效及处于实质审查的专利占比为64.2%。长期使用**1**进行治疗，机体会通过多种机制产生耐药[8-9]。因此，**1**的新用途研究还包括通过与其他活性成分联用来提高疗效，改善耐药性。本项主要分析原研专利及其他申请人在全球的多件同族专利。

在**1**的新用途方面，麦迪威森申请的专利

CN201280048192.2（授权后因未缴年费而失效）保护了**1**在制备用于治疗三阴性乳癌药物中的用途；复旦大学附属中山医院申请的专利CN202110196820.2（有效）保护了**1**在制备治疗心血管疾病药物中的应用；拜耳医药申请的专利CN201080039758.6（已失效）公开了**1**治疗纤维瘤的用途；星座制药申请的专利CN202080066601.6（有效）保护了使用zeste同源物增强子2（enhancer of zeste homolog 2，EZH2）抑制剂与第二药剂（选自扑异构酶抑制剂、DNA烷基化剂和雄激素受体信号传导抑制剂）制备用于治疗前列腺癌、膀胱癌和卵巢癌等实体瘤药物的用途。

在治疗方法方面，安斯泰来申请的专利CN202280028200.0（处于实质审查中）公开了**1**单一疗法在降低前列腺癌进展风险方面的方法。麦迪威森申请的CN201580068041.7（已失效），公开了一种使用雄激素受体抑制剂治疗三阴性乳腺癌方法。辉瑞和安斯泰来联合申请了3件专利，其中CN202380080015.0（处于实质审查中）公开了治疗mCRPC的方法，该法包括每日一次施用他拉唑帕利（talazoparib）和**1**；CN202280023613.X（处于实质审查中）公开了转移性去势敏感性前列腺癌的治疗方法，即向患者（已确诊具有至少一种DNA损伤修复基因突变）施用他拉唑帕利与抗雄激素的组合疗法；CN202180070303.9（已失效）公开了采用细胞周期蛋白依赖性激酶4（cyclin-dependent kinase 4，CDK4）抑制剂与抗雄激素药的组合疗法。麦迪逊疫苗公司申请的专利CN202080022261.7（处于实质审查中）公开了一种治疗前列腺癌的方法，包括施用疫苗、PD-1抑制剂和雄激素受体拮抗药。

值得注意的是，《中华人民共和国专利法》第二十五条第1款第（3）项规定，疾病治疗方法不授予专利权，申请人在申请专利时应注意撰写方式，在专利审查过程中需要进行修改[10]。

2.4.7 合成工艺及纯化方法类专利

1在中国有61件合成工艺及纯化方法类专利：药物中间体合成工艺24件，**1**原料药合成工艺35件，原料药纯化工艺2件。有效及处于实质审查的专利占比为55.7%。本项主要分析原研专利以及其他申请人在全球的多件同族专利。

麦迪威森申请的专利CN201180020668.7（有效）保护了**1**的合成方法。台湾神隆申请的专利CN201680033803.4（有效，全球同族25件）保护了制备**1**的中间体新方法，该法避免使用有毒试剂氰醇和甲基碘，使反应温度保持或低于室温，提高了产率。阿尔第实业申请的专利CN201880076178.0（有效，全球同族17件）保护了**1**的制备新方法。奎米卡新特缇卡股份有限公司申请的专利CN202280045914.2（处于实质审查中，全球同族14件）公开了**1**的合成方法，该法可避免衍生自副反应的杂质形成。赞蒂瓦有限合伙公司（Zentiva K.S.）申请的专利CN201580015975.4（已失效，全球同族13件）中公开，在合适的溶剂中加入碱和醇作添加剂，能在中间体的环化阶段有效抑制副反应。

2.4.8 分析方法专利

1在中国有9件分析方法专利，其中6件均为重庆华邦制药申请［1件（CN202310897039.7）有效，5件（CN202210734554.9、CN202211214015.9、CN202211213947.1、CN202211214058.7、CN202310739013.X）处于实质审查中，主要涉及**1**杂质的分离检测方法］；复星星泰申请1件［涉及**1**的分析方法（CN202410043644.2，处于实质审查中）］，北京科莱博医药申请2件（CN201610721495.6涉及一种检测**1**软胶囊中抗氧剂的方法、CN201610681360.1涉及一种运用高效液相色谱检测**1**有关物质的方法），均因未缴纳专利年费而失效。

2.4.9 装置专利

1在中国有3件装置方面的专利，均为实用新型且均有效，其中2件为普瑞熙药业申请（CN202323291182.6保护了一种**1**的制备用烘料装置，CN202323291181.1保护了一种**1**的制备用反应装置），南京思聚生物的专利CN202221844407.9则保护一种**1**的制备用恒温反应装置。

3 讨论

本文统计了**1**在中国已公开的238件专利申请，并进行全面剖析。仿制药企业若要立项仿制该药物，

除重点关注原研厂家专利外，还应密切关注其他申请人的申请情况，全面规避专利侵权风险[11]。

建议企业采用不同策略针对不同类型的专利。对于原研化合物专利，可采用等待专利到期的处理方式；对于晶型专利，应注意规避非晶态 **1**；对于药物组合物 / 剂型专利，可通过调整药物制剂配方或开发药物新剂型，规避现有专利的保护范围。仿制药企业也可考虑继续在衍生物的结构改造或修饰、剂型、晶型、分析方法、装置等方面进行深入研究，既能规避现有专利的保护范围，又能形成自主知识产权保护。其中，在对 **1** 的化学结构进行优化得到衍生物或新化合物方面，国内海创药业的氘恩扎鲁胺（基于氘代策略，化合物专利 CN201280052853.9 已获得授权）和恒瑞医药的瑞维鲁胺（基于基团替换和骨架变化策略，化合物专利 CN201380004069.5 已获得授权），均作为 1 类创新药，分别获批上市，这两家企业都各自独立拥有新化合物及后续专利的自主知识产权。

若采用结构修饰策略，可考虑采用新技术（如蛋白降解技术），将 **1** 作为配体制成具有更高活性的药物。探索新的药物剂型时则主要考虑提升药效和用药依从性，通过 2 类改良型新药途径申请相关专利。在晶型方面，则可通过工艺优化获得新晶型，例如开发药物共晶以改变药物溶出 / 释放。此外，针对当前已授权且确实难以规避的相关专利，可主动采取专利无效宣告等应对措施[12]。

参考文献：

[1] Kleij M B A V D, Meertens M, Groenland S L, *et al*. Feasibility and efficacy of therapeutic drug monitoring of abiraterone in metastatic castration resistant prostate cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2025, **132**(7): 635-642.

[2] 樊亚雯, 彭胜宽, 裴升, 等. 去势抵抗性前列腺癌患者对雄激素受体拮抗剂耐药机制的研究进展[J]. 药学进展, 2025, **49**(5): 394-400.

[3] 张高辉, 叶兴龙. 雄激素受体参与去势抵抗性前列腺癌发生机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, **44**(2): 113-116.

[4] 王红莲, 王宁宁, 褚定军. 抗前列腺癌雄激素受体拮抗剂研究进展及市场分析[J]. 药学进展, 2023, **47**(8): 617-625.

[5] 何俊葵, 任海林. 转移性去势抵抗性前列腺癌的多途径治疗进展[J]. 中国药物与临床, 2025, **25**(12): 791-797.

[6] 李绪, 蒲九州, 刘帅, 等. 恩扎卢胺治疗前列腺癌的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2022, **36**(1): 105-107.

[7] 金杜研究. 金杜团队再次赢得恩扎卢胺化合物专利无效挑战[EB/OL]. (2025-03-03)[2025-10-13]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4NDMzNjMyNQ==&mid=2653407385&idx=4&sn=5fe65491f9c51f376fee5f4b2f9ae943&chksm=85043eb56ce035563ce46f85da7771dc33751fe94dbe8a98846ceca7e7de4f693af2786d74b0&scene=27.

[8] 李先缪, 依日夏提江·阿米尔, 吴焕磊, 等. 前列腺癌临床药物研究现状与发展[J]. 临床外科杂志, 2025, **33**(2): 204-207.

[9] 纪阳. 靶向雄激素受体的小分子降解剂的筛选及机制研究[D]. 金华: 浙江师范大学, 2024: 4-6.

[10] 廖晓军, 黄璐. 瑞士型权利要求的性质、缺陷及其改进[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1430-1435.

[11] 刘建, 黄璐. 中国医药企业知识产权管理(第2版)[M]. 北京: 知识产权出版社, 2025.

[12] 黄璐, 王林海, 孙建, 等. 布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂药物及其专利研究[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(3): 211-218.