

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 9 月 3 日 (03.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/173484 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61P 41/00* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/076984

(22) 国际申请日: 2020 年 2 月 27 日 (27.02.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910151759.2 2019 年 2 月 28 日 (28.02.2019) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路
422 号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: 李程 (LI, Cheng); 中国福建省厦门市翔
安区翔安南路厦门大学, Fujian 361000 (CN)。
金梦怡 (JIN, Mengyi); 中国福建省厦门市翔安
区翔安南路厦门大学, Fujian 361000 (CN)。洪
滢 (HONG, Ying); 中国福建省厦门市翔安区翔
安南路厦门大学, Fujian 361000 (CN)。刘祖国

(LIU, Zuguo); 中国福建省厦门市翔安区翔安
南路厦门大学, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 厦门市首创君合专利事务所有
限公司 (SHOCHUANG JUNHE PATENT AGENT
CO., LTD. XIAMEN); 中国福建省厦门市思
明区软件园二期望海路 23 号之三 606
室, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

(54) Title: ANTERIOR CHAMBER PERFUSATE FOR INTRAOCULAR SURGERY AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种眼内手术用前房灌注液及其用途

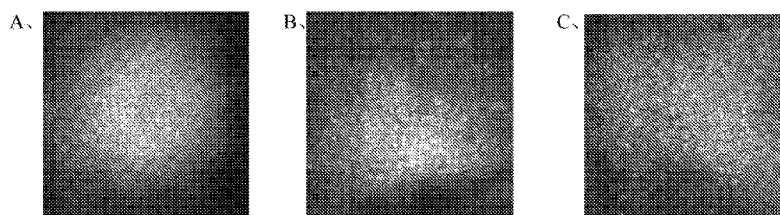


图 3

(57) Abstract: Disclosed are an anterior chamber perfusate for intraocular surgery and a use thereof; under the effect of balanced intraocular pressure, also containing a certain amount of L-alanyl-L-glutamine. Extracapsular cataract extraction, intraocular lens im-plantation, vitrectomy, and other intraocular operations require a relatively long time for liquid perfusion; a commonly used ophthalmic perfusate is a balanced saline solution, which lacks nutrients and antioxidant effectiveness, and has an impact on corneal endothelial cells that cannot be ignored. The anterior chamber perfusate for intraocular surgery provided by the present invention is used for intraoperative perfusion, has a protective effect against intraoperative mechanical injury of corneal endothelial cells and ischemia and hypoxia and provides nutrients, and can preventively reverse corneal endothelial cell apoptosis and denudation, protecting the corneal endothelial barrier function, achieving better surgical results.

(57) 摘要: 本发明公开了一种眼内手术用前房灌注液及其用途, 在平衡眼内压的作用下, 还含有一定量的 L-丙氨酸-L-谷氨酰胺。白内障囊外摘除术、人工晶状体植入、玻璃体切除术等眼内手术均需较长时间的液体灌注, 而常用眼科灌注液为平衡盐溶液, 缺乏营养物质及抗氧化作用, 对角膜内皮细胞的影响不容忽视。本发明提供的眼内手术用前房灌注液应用于术中灌注, 既对术中角膜内皮细胞的机械损伤和缺血缺氧有保护作用, 又能提供营养物质, 可以预防性的逆眼角膜内皮细胞凋亡剥脱, 保护角膜内皮屏障功能, 达到更好的手术效果。

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种眼内手术用前房灌注液及其用途

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种眼内手术用前房灌注液及其用途。

背景技术

随着显微镜技术的发展，内眼手术日趋成熟，数量逐年上升，挽救了很多失明患者。白内障囊外摘除术、人工晶状体植入、玻璃体切除术等眼内手术为了平衡眼内压均需较长时间的液体灌注。常规眼内灌注液为眼科平衡盐溶液，该溶液缺乏营养物质及抗氧化作用，在较长手术过程中，与角膜内皮细胞长时间接触，容易使得细胞失去活性甚至发生大片凋亡脱落，而角膜移植术后患者的视力恢复与角膜内皮细胞的活性有很大关系。谷氨酰胺 (Glutamine , Gln) 是体内含量最丰富的游离氨基酸，约占人体游离氨基酸总量的 60% ，还是许多生物合成途径的氮源¹。Gln 在肠外营养中对于调节肠道细胞间紧密连接蛋白和连接完整性至关重要，能有效保护肠道屏障功能²。然而，Gln 在储存和加热灭菌过程中性质不稳定，并且在水溶液中溶解度低，这限制了它的广泛应用³。L-丙氨酰-L-谷氨酰胺 (L-alanyl-L-glutamine , Ala-Gln) ，又名丙谷二肽，属于氨基酸类的化学药剂，在体内可以释放谷氨酰胺，目前主要应用于手术后的肠外和肠内营养补充、组织器官缺血再灌注损伤的保护，还没有在眼内手术中作为前房灌注液应用的报道。

- 1 Calder, P. C. Glutamine and the immune system. *Clin Nutr* **13**, 2-8 (1994).
- 2 Li, N. & Neu, J. Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells. *J Nutr* **139**, 710-714, doi:10.3945/jn.108.101485 (2009).
- 3 Stehle P, P. P., Furst P Isotachophoretic analysis of a synthetic dipeptide L-alanyl-glutamine evidence for stability during heat sterilization *Journal of Chromatography* **294**, 507-512 (1984).
- 4 Liu, S., Yang, Y., Song, Y. Q., Geng, J. & Chen, Q. L. Protective effects of N(2)LalanylLglutamine

- mediated by the JAK2/STAT3 signaling pathway on myocardial ischemia reperfusion. *Mol Med Rep* **17**, 5102-5108, doi:10.3892/mmr.2018.8543 (2018).
- 5 Tazuke, Y., Wasa, M., Shimizu, Y., Wang, H. S. & Okada, A. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **27**, 110-115, doi:10.1177/0148607103027002110 (2003).
 - 6 Araujo Junior, R. J. *et al.* Preconditioning with L-alanyl-glutamine reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras* **26 Suppl 1**, 8-13 (2011).
 - 7 Vasconcelos, P. R., Guimaraes, A. B., Campelo, M. W., Vasconcelos, P. R. & Guimaraes, S. B. Preconditioning with L-alanyl-glutamine upon cerebral edema and hippocampus red neurons counting in rats subjected to brain ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* **30**, 199-203, doi:10.1590/S0102-865020150030000006 (2015).
 - 8 Liu, Y. W., Bai, M. X., Ma, Y. X. & Jiang, Z. M. Effects of alanyl-glutamine on intestinal adaptation and bacterial translocation in rats after 60% intestinal resection. *Clin Nutr* **16**, 75-78 (1997).
 - 9 Zhang, X. *et al.* Alanyl-glutamine ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation and barrier function injury in bovine jejunum epithelial cells. *Biochem Cell Biol*, doi:10.1139/bcb-2018-0320 (2019).
 - 10 Carneiro, B. A. *et al.* Caspase and bid involvement in Clostridium difficile toxin A-induced apoptosis and modulation of toxin A effects by glutamine and alanyl-glutamine in vivo and in vitro. *Infect Immun* **74**, 81-87, doi:10.1128/IAI.74.1.81-87.2006 (2006).
 - 11 Hou, Y. C., Chu, C. C., Ko, T. L., Yeh, C. L. & Yeh, S. L. Effects of alanyl-glutamine dipeptide on the expression of colon-inflammatory mediators during the recovery phase of colitis induced by dextran sulfate sodium. *Eur J Nutr* **52**, 1089-1098, doi:10.1007/s00394-012-0416-3 (2013).
 - 12 Haynes, T. E. *et al.* L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant- or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes. *Amino Acids* **37**, 131-142, doi:10.1007/s00726-009-0243-x (2009).
 - 13 Nosworthy, M. G., Dodge, M. E., Bertolo, R. F. & Brunton, J. A. Enterally delivered dipeptides improve small intestinal inflammatory status in a piglet model of intestinal resection. *Clin Nutr* **35**, 852-858, doi:10.1016/j.clnu.2015.05.013 (2016).

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的不足之处，提供了一种眼内手术用前房灌注液及其用途，在平衡眼内压的作用下，还含有一定量的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺，解决了谷氨酰胺性质不稳定、溶解度低的缺点；该眼内手术用前房灌注液既对术中角膜内皮细胞的机械损伤和缺血缺氧有保护作用，又能提供营养，应用于术中灌注，以该灌注液作用于角膜内皮细胞时，可以预防性的逆眼角膜内皮细胞凋亡剥脱，保护角膜内皮屏障功能，达到更好的手术效果。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之一是：

一种眼内手术用前房灌注液，为含有 0.217~1.090 mg/mL 的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的眼科平衡盐溶液。

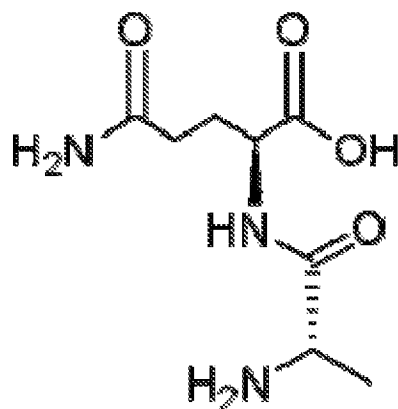
一实施例中：为含有 1.085~1.087 mg/mL 的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的眼科平衡盐溶液。

一实施例中：所述眼科平衡盐溶液含有 5.95~6.00mg/mL 的氯化钠，0.29~0.30mg/mL 的氯化钾，0.19~0.20mg/mL 的氯化钙，3.05~3.15mg/mL 的乳酸钠。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之二是：

一种上述的眼内手术用前房灌注液制剂的用途。

L-丙氨酰-L-谷氨酰胺分子结构如下：



Ala-Gln 性质稳定，易溶于水，能耐受高温消毒，在体内可迅速分解释放 Gln 发挥其作用，生物利用度高、适用范围广，弥补了 Gln 的不足特别是对突发性创伤的病人具有重要作用，已作为肠外营养指南用药。本发明的眼内手术用前房灌注液，在平衡眼内压的作用下，还含有一定量的 Ala-Gln。Ala-Gln 作为 Gln 的合成二肽，在加热灭菌后性质稳定，在水中溶解度高，研究表明，Ala-Gln 可以预防心肌、肠、肝或脑缺血再灌注引起的损伤⁴⁻⁷，此外 Ala-Gln 在肠外营养中可以增加紧密连接蛋白的表达，并维持肠粘膜厚度和绒毛高度以保留肠屏障功能^{8,9}。此外，Ala-Gln 在不同生理环境

下还可以抑制炎症因子的释放，减轻炎症反应，促进细胞增殖，并防止细胞凋亡和氧化损伤¹⁰⁻¹³。本发明的眼内手术用前房灌注液应用于术中前房灌注，既对术中角膜内皮细胞的机械损伤和缺血缺氧有保护作用，又能提供营养物质，并在手术应激的情况下保护细胞，提高细胞抗氧化、抗凋亡能力，预防性的逆转角膜内皮细胞凋亡剥脱，保护角膜内皮屏障功能，达到更好的手术效果。

附图说明

下面结合附图和实施例对本发明作进一步说明。

图 1 为 TUNEL 法检测各体外实验组和对照组角膜内皮细胞凋亡照片，图中 A：体外正常组；B：1h 对照组；C：2h 对照组；D：1h 实验组；E：2h 实验组。

图 2 为免疫荧光染色法检测各体外实验组和对照组角膜内皮细胞骨架 F-actin 照片，图中 A：体外正常组；B：1h 对照组；C：2h 对照组；D：1h 实验组；E：2h 实验组。

图 3 为活体共聚焦检测前房灌注后角膜内皮细胞的形态，图中 A：正常组；B：1h 对照组；C：1h 实验组。

具体实施方式

下面通过实施例具体说明本发明的内容：

实施例 1 眼内手术用前房灌注液的制备：

本实施例的眼内手术用前房灌注液每 1mL 含有如下成分：

氯化钠 5.95~6.00mg

氯化钾 0.29~0.30mg

氯化钙 0.19~0.20mg

乳酸钠 3.05~3.15mg

L-丙氨酰-L-谷氨酰胺 0.217~1.086mg。

实施例 2 灌注液处理角膜实验及前房灌注实验

一、实验对象

健康清洁级 6~8 周龄 ICR 小鼠 30 只，体重 20~25g，雌雄不限。

二、实验试剂

L-丙氨酰-L-谷氨酰胺、Invitrogen™ Alexa Fluor™ 594 Phalloidin、Triton X-100、牛血清白蛋白 (BSA)、磷酸盐缓冲液 (PBS)、戊巴比妥、丙酮、复方托吡卡胺滴眼液、DAPI 染色液。

三、实验仪器

手术显微镜、正置多光子激光共聚焦系统 Olympus FV1000MPE-B、海德堡共焦激光角膜显微镜。

四、实验方法

1. 分离角膜

颈椎脱臼法处死小鼠，摘除眼球。生理盐水冲洗后，将小鼠角膜沿角膜缘剪下，除去虹膜、睫状体等。分离角膜的操作均在手术显微镜下进行，防止对角膜的机械损伤。

2. 处理角膜

2.1 体外实验组

将角膜迅速移入装有实施例 1 所得灌注液的容器中，此时计为 0 时，于 1 h 和 2h 后取出角膜，4%多聚甲醛 4℃固定过夜，通过 TUNEL 法检测细胞凋亡，免疫荧光染色法 F-actin 染色查看角膜内皮细胞骨架。

2.2 体外对照组

按以上步骤分离角膜，将角膜迅速移入常规灌注液（为眼科平衡盐溶液，即不添加 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺，其余组分及含量与实施例 1 的眼内手术用前房灌注液相同）中，此时计为 0 时，于 1 h 和 2h 后取出角膜，4%多聚甲醛 4℃固定过夜，通过 TUNEL 法检测细胞凋亡，免疫荧光染色法 F-actin 染色查看角膜内皮细胞骨架。

2.3 体外正常组

按以上步骤分离角膜，不经过任何处理，4%多聚甲醛 4℃固定过夜，通过 TUNEL 法检测细胞凋亡，免疫荧光染色法 F-actin 染色查看角膜内皮细胞骨架。

3. 前房灌注

通过 1%戊巴比妥 5mL/kg 将小鼠麻醉，在室温下，复方托吡卡胺滴眼液散瞳，开睑器开睑，在角膜缘 4 点方位，用 32G 针头以 15°角距角膜缘 2mm 处穿刺入前房，置入 34G 的金属灌注针头并固定，避免接触角膜内皮层及虹膜表面。

3.1 体内实验组

迅速将实施例 1 所得灌注液与灌注针头相连，以稳定流速进行前房灌注，每分钟 10 滴，此时计为 0 时，于 1h 后停止灌注，立即采用活体共聚焦拍摄角膜内皮细胞照片。

3.2 体内对照组

迅速将常规灌注液与灌注针头相连，以相同流速进行前房灌注，此时计为 0 时，于 1h 后停止灌注，立即采用活体共聚焦拍摄角膜内皮细胞照片。

3.3 体内正常组

不经过任何灌注处理，采用活体共聚焦拍摄角膜内皮细胞照片。

4. TUNEL 法检测细胞凋亡

将上述步骤得到的角膜放置在 1.5mL 离心管内,内皮细胞面朝上,1XPBS 冲洗后,用冷丙酮固定 3min;1XPBS 冲洗后,用 1%TD-Buffer 室温透膜 10min,重复 3 次;1XPBS 冲洗后,与 Equilibration Buffer 4℃ 孵育 1h,再与试剂盒配制的 rTDT 溶液 4℃ 避光孵育 4h;与 2XSSC 溶液 4℃ 避光孵育 40min 终止反应,1XPBS 冲洗后 DAPI 封片。

5. 全角膜平铺片的免疫荧光染色

将上述步骤得到的角膜放置在装有 4%多聚甲醛的 1.5mL 离心管后,内皮细胞面朝上,4℃ 过夜,1XPBS 冲洗后,用冷丙酮固定 3min;1XPBS 冲洗后用 1%TD-Buffer 透膜 3 次,每次 10min;在常温下,将角膜放入 2% BSA 溶液中封闭处理 1 小时。对于鬼笔环肽染色,将封闭后的角膜与 F-actin(1:150)染色液室温孵育 90min;1XPBS 冲洗后 DAPI 封片,随即使用激光共聚焦显微镜扫描记录。

五、实验结果

1. TUNEL 法检测细胞凋亡

如图 1,镜下观察凋亡角膜内皮细胞的细胞核被染成绿色,正常内皮细胞核呈蓝色。1h 时,实验组和对照组的仅有少量凋亡细胞,随着实验时间的延长,在 2h 时,对照组角膜内皮内可见大量的凋亡细胞核,实验组仅有少量荧光。

2. 免疫荧光染色检测细胞骨架

如图 2A,镜下观察正常角膜内皮细胞排列规则紧密,细胞骨架呈规则双轨样结构。1h 时,对照组存在散在的角膜内皮细胞丢失,实验组角膜内皮完整,细胞骨架排列规则。随着实验延长,对照组在 2h 时角膜内皮细胞骨架重排,大量内皮细胞脱落,角膜内皮的完整性以及屏障功能被破坏,实验组在 2h 时角膜内皮细胞骨架未见明显改变。

3. 活体共聚焦检查结果

如图 3，正常组角膜内皮细胞呈六边形，大小均等，细胞间连接紧密；实验组在前房灌注后，角膜内皮细胞多形性增加，细胞边界清晰，未见内皮细胞剥脱，细胞间连接完整；对照组在前房灌注后，角膜内皮细胞丧失正常六边形，细胞间间隙扩大，边界不清，细胞核高反光。

本发明中的眼内灌注液既保持了原有灌注、平衡眼内压的作用，对眼内组织无毒副作用，加入一定浓度的 Ala-Gln，又能对手术过程中缺血缺氧起保护作用，还能提供营养物质，可以预防性的减少角膜内皮细胞凋亡剥脱，能够很好的维持角膜内皮细胞形态，保护角膜内皮的完整性和屏障功能，从而得到更好的手术效果，是一种良好的新型眼内手术用前房灌注液。

以上所述，仅为本发明较佳实施例而已，故不能依此限定本发明实施的范围，即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰，皆应仍属本发明涵盖的范围内。

工业实用性

本发明公开了一种眼内手术用前房灌注液及其用途，在平衡眼内压的作用下，还含有一定量的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺。白内障囊外摘除术、人工晶状体植入、玻璃体切除术等眼内手术均需较长时间的液体灌注，而常用眼科灌注液为平衡盐溶液，缺乏营养物质及抗氧化作用，对角膜内皮细胞的影响不容忽视。本发明提供的眼内手术用前房灌注液应用于术中灌注，既对术中角膜内皮细胞的机械损伤和缺血缺氧有保护作用，又能提供营养物质，可以预防性的逆转角膜内皮细胞凋亡剥脱，保护角膜内皮屏障功能，达到更好的手术效果,具有良好的工业实用性。

权 利 要 求

1. 一种眼内手术用前房灌注液，其特征在于：为含有 0.217~1.090 mg/mL 的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的眼科平衡盐溶液。
2. 根据权利要求 1 所述的眼内手术用前房灌注液，其特征在于：为含有 1.085~1.087mg/mL 的 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺的眼科平衡盐溶液。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的眼内手术用前房灌注液，其特征在于：所述眼科平衡盐溶液含有 5.95~6.00mg/mL 的氯化钠，0.29~0.30mg/mL 的氯化钾，0.19~0.20mg/mL 的氯化钙，3.05~3.15mg/mL 的乳酸钠。
4. 一种权利要求 1 至 3 中任一项所述的眼内手术用前房灌注液制剂的用途。

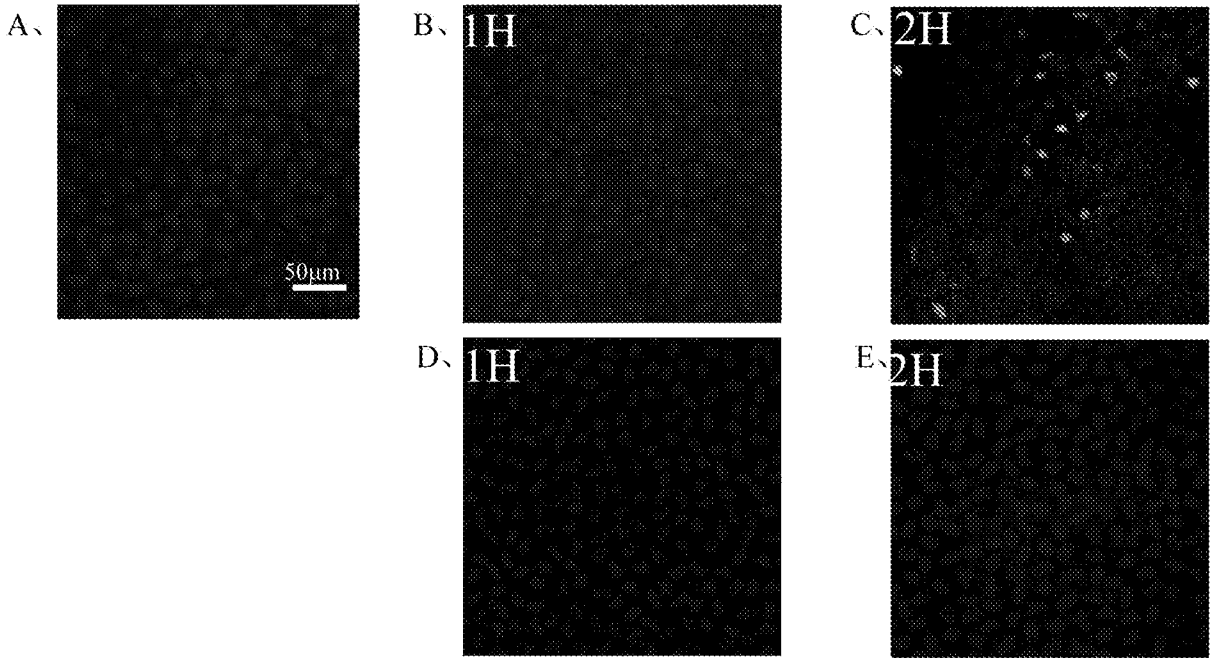


图 1

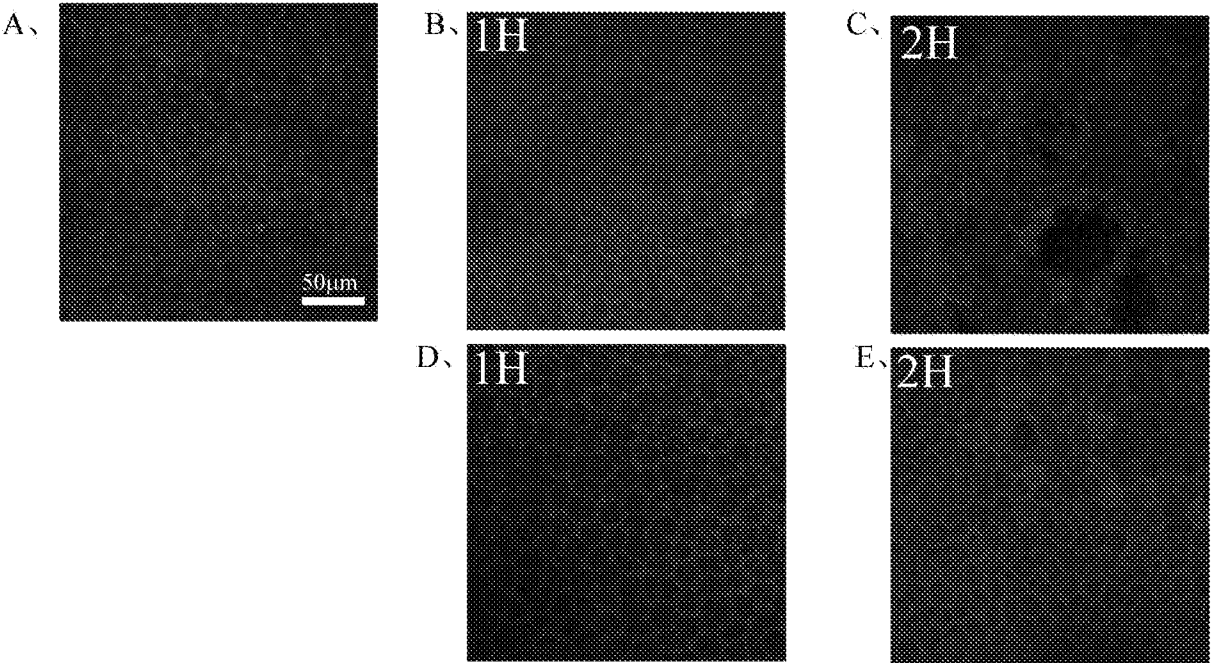


图 2

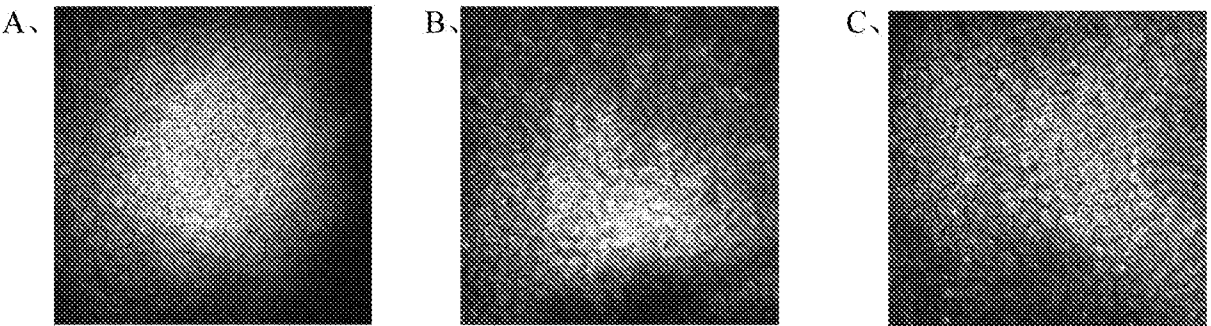


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/076984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61P 41/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI: 厦门大学, 李程, 金梦怡, 洪滢, 刘祖国, 眼内, 眼科, 白内障, 前房, 灌注液, L-丙氨酰-L-谷氨酰胺, 丙谷二肽, 谷氨酰胺, intraocular, ophthalmic, cataract, pearl eye, Anterior chamber, perfusion solution, L-alanyl-L-glutamine, glutamine, Ala-Glu

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 109771370 A (XIAMEN UNIVERSITY) 21 May 2019 (2019-05-21) claims 1-4	1-4
Y	CN 106420809 A (ZHEJIANG CHIMIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 February 2017 (2017-02-22) claim 3, and description, paragraph [0004]	1-4
Y	CN 108785251 A (XIAMEN UNIVERSITY) 13 November 2018 (2018-11-13) claim 1	1-4
A	CN 103006695 A (THE FOURTH MILITARY MEDICAL UNIVERSITY OF PLA) 03 April 2013 (2013-04-03) entire document	1-4
A	CN 101125149 A (SCHOOL OF OPTOMETRY & OPHTHALMOLOGY, WENZHOU MEDICAL COLLEGE) 20 February 2008 (2008-02-20) entire document	1-4
A	WO 2017192584 A1 (ADVERUM BIOTECHNOLOGIES INC.) 09 November 2017 (2017-11-09) entire document	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 2020

Date of mailing of the international search report

14 May 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/076984

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3357493 A1 (TOHOKU UNIVERSITY) 08 August 2018 (2018-08-08) entire document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/076984

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109771370	A	21 May 2019	None			
CN	106420809	A	22 February 2017	CN	106420809	B	08 August 2017
CN	108785251	A	13 November 2018	WO	2019144863	A1	01 August 2019
CN	103006695	A	03 April 2013	None			
CN	101125149	A	20 February 2008	CN	101125149	B	29 September 2010
WO	2017192584	A1	09 November 2017	EP	3452065	A4	20 November 2019
				AU	2017259968	A1	15 November 2018
				US	2019154667	A1	23 May 2019
				CA	3022667	A1	09 November 2017
				EP	3452065	A1	13 March 2019
EP	3357493	A1	08 August 2018	US	10420736	B2	24 September 2019
				EP	3357493	A4	19 June 2019
				JP	WO2017057768	A1	23 August 2018
				US	2018296504	A1	18 October 2018
				WO	2017057768	A1	06 April 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/076984

A. 主题的分类

A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61P 41/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNABS;CNTXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI: 厦门大学, 李程, 金梦怡, 洪滢, 刘祖国, 眼内, 眼科, 白内障, 前房, 灌注液, L-丙氨酰-L-谷氨酰胺, 丙谷二肽, 谷氨酰胺, intraocular, ophthalmic, cataract, pearl eye, Anterior chamber, perfusion solution, L-alanyl-L-glutamine, glutamine, Ala-Glu

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 109771370 A (厦门大学) 2019年 5月 21日 (2019 - 05 - 21) 权利要求1-4	1-4
Y	CN 106420809 A (浙江济民制药股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求3, 说明书第[0004]段	1-4
Y	CN 108785251 A (厦门大学) 2018年 11月 13日 (2018 - 11 - 13) 权利要求1	1-4
A	CN 103006695 A (中国人民解放军第四军医大学) 2013年 4月 3日 (2013 - 04 - 03) 全文	1-4
A	CN 101125149 A (温州医学院眼视光研究院) 2008年 2月 20日 (2008 - 02 - 20) 全文	1-4
A	W0 2017192584 A1 (ADVERUM BIOTECHNOLOGIES INC) 2017年 11月 9日 (2017 - 11 - 09) 全文	1-4
A	EP 3357493 A1 (UNIV TOHOKU) 2018年 8月 8日 (2018 - 08 - 08) 全文	1-4

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 4月 23日

国际检索报告邮寄日期

2020年 5月 14日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

徐寅

电话号码 (86-512)88996420

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/076984

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109771370	A	2019年 5月 21日	无			
CN	106420809	A	2017年 2月 22日	CN	106420809	B	2017年 8月 8日
CN	108785251	A	2018年 11月 13日	WO	2019144863	A1	2019年 8月 1日
CN	103006695	A	2013年 4月 3日	无			
CN	101125149	A	2008年 2月 20日	CN	101125149	B	2010年 9月 29日
WO	2017192584	A1	2017年 11月 9日	EP	3452065	A4	2019年 11月 20日
				AU	2017259968	A1	2018年 11月 15日
				US	2019154667	A1	2019年 5月 23日
				CA	3022667	A1	2017年 11月 9日
				EP	3452065	A1	2019年 3月 13日
EP	3357493	A1	2018年 8月 8日	US	10420736	B2	2019年 9月 24日
				EP	3357493	A4	2019年 6月 19日
				JP	W02017057768	A1	2018年 8月 23日
				US	2018296504	A1	2018年 10月 18日
				WO	2017057768	A1	2017年 4月 6日