

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528081**(P2004-528081A)**(43) 公表日 **平成16年9月16日(2004.9.16)**(51) Int.Cl.⁷**A61B 19/00**

F I

A61B 19/00 502

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2002-576954 (P2002-576954)	(71) 出願人	500207578
(86) (22) 出願日	平成14年3月15日 (2002.3.15)		エーヂーエー アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月29日 (2003.9.29)		スウェーデン, エスー181 81 リ
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000467		チンゴー (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02002/078688	(74) 代理人	100103816
(87) 国際公開日	平成14年10月10日 (2002.10.10)		弁理士 風早 信昭
(31) 優先権主張番号	0101128-7	(74) 代理人	100120927
(32) 優先日	平成13年3月30日 (2001.3.30)		弁理士 浅野 典子
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(72) 発明者	ハーン, ロバート
			スウェーデン, エスイー-146 40
			チュリング, エクリズヴェーゲン 1
			2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 洗浄流体

(57) 【要約】

特に内視鏡的手術のための手術用洗浄流体組成物であって、それはすすぎ流体と、前記手術を受ける哺乳動物、特に人間から吐き出される呼気中に検出可能である量で前記すすぎ流体にマーカーとして添加された亜酸化窒素とを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

すすぎ流体と流体吸収マーカ－を含む手術用洗浄流体組成物において、前記マーカ－が亜酸化窒素を含み、かつ前記手術の被術者である人間を含む哺乳動物の身体を介して検出可能である量で存在していることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

亜酸化窒素の前記量が問題の哺乳動物からの吐き出された呼気を介して検出可能であることを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記すすぎ流体が滅菌水を含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記すすぎ流体が溶血防止溶質を含むことを特徴とする請求項 1 - 3 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 5】

前記溶血防止溶質がグリシン、マンニトール及びソルビトール及びそれらの混合物から選ばれることを特徴とする請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記溶血防止溶質の量が前記すすぎ流体の重量に基づいて、0.1 - 5.0 重量%、好ましくは 0.5 - 2.5 重量%、より好ましくは 1.0 - 2.0 重量%の範囲内であることを特徴とする請求項 4 または 5 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

亜酸化窒素の量が前記すすぎ流体の重量に基づいて、0.1 - 3.0 重量%、好ましくは 0.5 - 2.0 重量%、より好ましくは 0.7 - 1.5 重量%の範囲内であることを特徴とする請求項 1 - 6 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 8】

人間を含む哺乳動物の手術のための洗浄流体として使用するための、請求項 1 - 7 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 9】

人間を含む哺乳動物の手術時に吸収される洗浄流体の量の決定のための診断法で監視流体として使用するための請求項 1 - 7 のいずれか一つに記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記手術が内視鏡的手術であることを特徴とする請求項 1 - 9 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 11】

前記内視鏡的手術が尿生殖管の内視鏡的手術であることを特徴とする請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記尿生殖管の内視鏡的手術が経尿道切除または子宮内膜の経頸管切除であることを特徴とする請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

人間を含む哺乳動物の手術時に吸収される洗浄流体の量の決定のための診断法のための監視流体の製造のための亜酸化窒素の使用。

40

【請求項 14】

人間を含む哺乳動物の手術時に吸収される洗浄流体組成物の量を監視するための装置としての亜酸化窒素検出器の使用において、前記洗浄流体組成物が請求項 1 - 12 のいずれか一つに記載のものであることを特徴とする亜酸化窒素検出器の使用。

【請求項 15】

前記手術が内視鏡的手術であることを特徴とする請求項 13 または 14 に記載の使用。

【請求項 16】

前記内視鏡的手術が尿生殖管の内視鏡的手術であることを特徴とする請求項 15 に記載の

50

使用。

【請求項 17】

前記尿生殖管の内視鏡的手術が経尿道切除または子宮内膜の経頸管切除であることを特徴とする請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

人間を含む哺乳動物の手術時に吸収される洗浄流体組成物の量を監視する方法であって、洗浄流体組成物が請求項 1 - 12 のいずれか一つに記載のものであるものにおいて、前記哺乳動物から吐き出された呼気を亜酸化窒素検出器により監視してその中の亜酸化窒素の量を検出することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

技術分野

本発明は哺乳類の身体の手術で使用される洗浄流体、より詳細には手術時に前記身体により吸収された洗浄流体の検出を可能とするマーカを含む洗浄流体の分野内にある。この発明はかかる洗浄流体中の新しいマーカの使用に基づいており、前記新しいマーカは身体により吸収された洗浄流体の簡単に適切な監視を可能としながら同時に手術のための状態を改善する。

【0002】

発明の背景

特に尿生殖管の内視鏡的手術において、洗浄流体の使用が粘膜腔を優しく広げるためにかつ血液及び切断組織を手術領域から除去するために必要とされる。商業的に入手可能な幾つかの異なる洗浄流体があり、流体の価格及び性質（例えば粘着性及び透明性）はある役割を果たすけれどもその選択は大きくは慣例により左右される傾向がある。流体の薬学的効能はそれが患者により吸収されるときはいつでも重要となる。しかし、洗浄流体に対する有害反応は医薬品に対するほど実証されていない。

20

【0003】

殆どの洗浄流体は安全性の実証が今日ほど重要でなかったときに開発された。薬学者及び取締り当局はまた溶液に対して殆ど留意しない。なぜならそれらは医薬品よりむしろ手段（石けん及び洗剤のような）と考えられているからである。にもかかわらず、TURP（前立腺の経尿道切除）及び子宮内膜の経頸管切除（TCRE、月経過多を緩和する手術）時の症候的及びなお致命的でさえありうる流体吸収の多数の報告が副作用の承認できるプロファイルを持つ洗浄流体を用いることの重要性を強調する。

30

【0004】

長年の間、一洗浄流体が他より副作用の傾向が高いかどうかを示す比較データは殆ど入手できなかった。しかし、過去 10 年間この話題をカバーする幾つかの研究が報告されている。

【0005】

前記報告の概要及び洗浄流体に関する更なる詳細が British Journal of Urology (1997), 79, 669 - 680 に見出されることができる。しかし、前記詳細の幾つかは以下に与えられるであろう。

40

【0006】

TURP の初期は洗浄流体として滅菌水が使用された。しかし、術後ヘモグロブリン尿による不明瞭な反応が時々起こり、深刻な場合には死に至ることさえある。滅菌水に添加されたときサリチル酸塩及びグルコースによる血液の豊化が泌尿器科医に洗浄流体の重篤前立腺静脈を通しての血行中への吸収が溶血の原因であるに違いないことを、1947年に、気づかせた。電解質は電気メスによる切除を可能としないので、溶血を防ぐことのできる一つまたは幾つかの非電解質溶質がそれ以後洗浄流体に添加された。

【0007】

グリシンがまず適当なものとして提案され、幾分後に今日用いられる他の洗浄流体、マンニトール及びソルビトールとマンニトールの混合物が導入された。グリセリンまたはマン

50

ニトールを含む洗浄流体を開示する文献の一例は *Journal of Surgical Research*, 95 巻、2001, 114 - 125 頁である。また GB 2234897A を参照させたい。それは洗浄流体中へのグリセリン及び L - アルギニンの使用を開示する。

【0008】

それらの非溶血性にもかかわらず、新しい洗浄流体の吸収は経尿道切除反応 (TUR 症候群) としてまとめられることが多かった副作用事象と関連付けられ続けた。1950 年代中頃からのこの症候群の臨床的記述はなお洗浄流体の使用と関連した危険の我々の見解の基礎となるものである。

【0009】

洗浄流体の少量の吸収は殆ど全ての TURP 及び TCRE 時に起こる。吸収される容積は大きく変動し、長時間かつ出血の多い手術でより大きい傾向があるけれども個々の患者で予測されることができない。1L の流体の吸収 (これは 5 - 8 ミリモル/L の血清ナトリウム濃度の急性減少に相当する) はそれ以上では吸収関連症候の危険が統計的に増加する容積である。

【0010】

従って、多くの場合洗浄流体の管内的及び管外的吸収は相当なものである。もし前記吸収が 2 - 3 L を越えるなら、患者の状況は致命的となり、実際の症例の 25 % 以上において吸収は 0.3 L を超えると報告されている。

【0011】

従って、できるだけ少量の範囲に吸収される洗浄流体組成物を見出す試みに加えて、流体の吸収量ができるだけ早く検出されることができ、かかる洗浄流体のためのマーカーを見出すための努力がなされた。

【0012】

市場に出ているマーカーの一形式またはむしろ監視手段は患者が秤上に置かれかつ体重がチェックされる方法論である。しかし、かかる方法論は、研究される過程に患者に供給されかつ患者から除去される量を計算することにおける重要な問題と関連している。

【0013】

別の方法論はすすぎ流体に添加されたマーカーとしてのエタノールの使用である。より詳細には、エタノールが流体に添加され、患者により吐き出される空気のエタノール含量が記録される。この新しい技術の使用は多数の文献、例えば *The Journal of Urology*, 149 巻、502 - 506, 1993 年 3 月、及び US 特許 5603332 号に開示されている。この方法は問題の一部を解決したが、それに代わって新しい問題が起こった。従って、例えば、吐き出されたエタノールの検出速度は遅く、少量のエタノールの検出の精度は低く、目まいやアルコール依存症のような患者に関しての副作用さえ起こる。

【0014】

主として引用された方法の精度不足の結果として溶質、特にグリシンが、すすぎ流体 (一般的に滅菌水) に、その粘度を増強し、流体の吸収量を減らし、並びにその溶血作用を防止または抑制するために添加された。しかし、かかる方策により洗浄流体があまり澄明でなくなり、外科医の視認性が低下する。これは外科医のための澄明で良好な視覚が引用された種類の手術のために本質的な必要条件であるので、極めて不利である。

【0015】

発明の開示

本発明は上に引用した形式の洗浄流体のための新しいマーカーの使用に基づく。より詳細には、ガス亜酸化窒素 (一酸化二窒素、 N_2O) がかかるマーカーとして使用されることができ、見出された。従って、亜酸化窒素の分配動力学が上に開示された種類の手術時に患者から吐き出された呼気中のその量を測定することを可能とする。更に、前記量は本質的に洗浄流体の吸収された量に比例する。これに加えて、この点に関しての亜酸化窒素の使用は同じ目的のためのエタノールの使用に比べて大きな利点を示す。これらの利

10

20

30

40

50

点の幾つかは以下の如くである。

【0016】

亜酸化窒素がマーカーとして添加されるとき、既に少量の吸収されたすすぎまたは洗浄流体が数秒以内に検出されることができる。言い換えれば、本発明は動物の身体により吸収された流体の非常に迅速で正確な検出の使用を可能とする。このため、初期段階でかつ実際に症候が起こる前に必要な手段を取ることができる。これに加えて、これは如何なる添加溶質なしに、滅菌水のような純粋なすすぎ流体が洗浄流体として使用されることができること、これがかかる添加と関連した先の不利を排除することを一般的に意味する。更に、亜酸化窒素は前もって流体に添加されることができ、もし適当な容器材料を用いるなら数年間溶液中に保持されることができる。これに加えて、吐き出された亜酸化窒素の検出は非常に正確で、簡単に現存する亜酸化窒素モニターによってさえなされることができる。例えば、かかるモニターは麻酔機で利用可能であり、このモニターはそれ自体でまたはより正確なモニターに容易に変換されて使用されることができる。この関係で、本発明の目的のため並びに麻酔のための共通モニターを設計することさえ可能であろう。最後に、静脈内亜酸化窒素による既知の鎮痛効果に関して、かかる効果は非常に限られ、なんら問題を構成しないであろう。

10

【0017】

より詳細には、本発明の第一態様によれば、すすぎ流体と流体吸収マーカーを含む手術用洗浄流体組成物が提供され、前記組成物の特徴は前記マーカーが亜酸化窒素を含み、前記手術の被術者である人間を含む哺乳動物の身体を介して検出可能である量で存在している

20

【0018】

一般的に、本発明により使用されたマーカーは哺乳動物の身体の如何なる適当な箇所でも検出可能であるが、それを検出する最も便利な方法は問題の哺乳動物からの吐き出された呼気を介してである。従って、組成物の好適実施例において、前記亜酸化窒素は好ましくはそこに前記吐き出された呼気内に検出可能である量で存在する。

【0019】

関連するすすぎ流体はこの技術分野でそれ自身既知の知識により選ばれる。従って、それは好ましくは滅菌水を含みまたはそれからなる。

【0020】

本発明の持つ大きな利点の一つはすすぎ流体として純水が使用されることができることであり、ある特別の理由のためにもし必要でありまたは好ましいなら添加物として粘度増強及び/または溶血防止溶質を利用することももちろんこの発明の範囲内にある。従って、請求された組成物の一実施例はすすぎ流体が溶血防止溶質からなるまたは含有する組成物である。かかる溶質は一般的にこの分野内の一般知識により選ばれる。この点で好ましい溶質の例はグリシン、マンニトール及びソルビトールまたはそれらの混合物である。

30

【0021】

もし用いられるなら、前記溶質は前記すすぎ流体の重量に基づいて、好ましくは0.1 - 5.0重量%、より好ましくは0.5 - 2.5重量%、そして更により好ましくは1.0 - 2.0重量%の範囲内で用いられる。

40

【0022】

一般に、亜酸化窒素は問題の手術を受けている哺乳動物から吐き出される呼気中の亜酸化窒素の濃度がどのような亜酸化窒素モニターによっても検出可能であるような量ですすぎ流体中に存在する。しかし、好ましくはすすぎ流体中のその量または濃度は前記すすぎ流体の重量に基づいて、0.1 - 3.0重量%、より好ましくは0.5 - 2.5重量%、そして最も好ましくは0.7 - 1.5重量%である。しかし、一般に、前記濃度は、例えばすすぎ流体のL当り亜酸化窒素の0.01 - 0.65Lのような、常圧及び室温での前記すすぎ流体中の亜酸化窒素の飽和水準以下であることができる。前記の広い範囲内で有用な範囲は0.01 - 0.5、または0.05 - 3 L / Lである。

【0023】

50

亜酸化窒素ガスは好ましくはすすぎ流体中に溶解され、手術で前記流体が使用されるまで前記すすぎ流体と一緒に貯蔵される。しかし、このガスを別個に実施される手術と関連して添加することももちろん保護範囲内であり、一般に同様な効果がこれらの方法のいずれによっても得られるであろう。

【 0 0 2 4 】

この発明の別の態様によれば、または別の方法で表現すれば、人間を含む哺乳動物の手術のための洗浄流体として使用するための組成物がまた提供され、前記組成物は上述の組成物及びその例と同じ方法で規定される。

【 0 0 2 5 】

この発明のなお別の態様は、手術時に、人間を含む哺乳動物により吸収される洗浄流体の量の決定のための診断法の監視流体として使用するための、上に規定されたような組成物により表される。この点でまた上述の例が適用可能である。

【 0 0 2 6 】

この発明はまた人間を含む哺乳動物の手術時に吸収される洗浄流体の量の決定のための亜酸化窒素の使用として規定されることができる。

【 0 0 2 7 】

上述したように、哺乳動物から吐き出された呼気中の亜酸化窒素の検出はそれ自身既知の亜酸化窒素監視装置によりなされることができ、本発明の単一の一般的発明概念は上に規定された前記洗浄流体組成物の手術時の人間を含む哺乳動物により吸収される量を監視するための装置としての亜酸化窒素検出器の使用により表される。

【 0 0 2 8 】

この発明の最後の態様は上に規定された洗浄流体組成物の手術時の人間を含む哺乳動物により吸収される量を監視する方法により表され、この方法は前記哺乳動物から吐き出された呼気を亜酸化窒素検出器により監視してその中の亜酸化窒素の量を検出することにより特徴付けられる。

【 0 0 2 9 】

従って、本発明の最後の二つの態様に関して、亜酸化窒素監視装置または検出器は他の関係で用いられている既知の亜酸化窒素検出器の中から選ばれることができ、またはそれらから容易に修正されることができる。

【 0 0 3 0 】

一般に、この発明の種々の態様に関連する手術は内視鏡的手術、好ましくは尿生殖管の内視鏡的手術である。この関連で、この発明の特に好適な例は尿生殖管の前記内視鏡的手術が経尿道切除 (T U R P) または子宮内膜の経頸管切除 (T C R E) である症例により表される。

【 0 0 3 1 】

本発明が次の限定しない作用実施例により例示される。

【 0 0 3 2 】

実施例

豚の多数の試験が以下に提示されるプロトコールにより実施され、結果を得た。

【 0 0 3 3 】

洗浄流体への亜酸化窒素の添加

洗浄流体 (B a x t e r) は mL 当り 30 mg のマンニトールと 1 mg のエタノールを含んでいた。 3 L の流体を有する袋に 300 mL の亜酸化窒素 ($= 0.18 \text{ mg}$ 亜酸化窒素 / mL 洗浄流体) が加えられた。亜酸化窒素は 300 mL のガラス注射器で測定され、注射器連結を用いて袋中に注入された。温度は約 22°C で、空気圧は約 1015 mbar (測定しなかったが気象情報を介して推測された) であった。亜酸化窒素の添加前に、袋中のガスが除去され、約 1 mL が残った。亜酸化窒素の添加後に袋は亜酸化窒素が溶解されるまで振盪された。約 15 mL の容積を持つガス泡が残った。大ざっぱに計算すると泡が 20% 亜酸化窒素と 80% 空気ガスからなることを示した。

【 0 0 3 4 】

吐き出された空気中の亜酸化窒素の測定

T e l a i r N 2 0 モニター 2 0 0 1 L 型が亜酸化窒素濃度を測定するために用いられた。この器具の測定範囲は 0 - 1 0 0 0 p p m であった。

【 0 0 3 5 】

この分析器は二酸化炭素にも敏感であるので分析器の前に二酸化炭素を除去するためのソーダ石灰を含む吸収器が配置された。吸収工程中に水が形成され、それは吐き出された空気中の湿気と一緒に測定をじゃまする。ソーダ石灰吸収器の後にシリカゲルの層がこの問題を排除するために用いられた。

【 0 0 3 6 】

試料ガスポンプが 3 0 0 m L / 分の試料流を与えた。吸収器の容積のため、この器具は約 1 0 秒の応答時間を持っていた。 10

【 0 0 3 7 】

ポンプは連続的にガスを輸送した。測定した濃度は吐き出し及び吸入ガスに対し時間重みつき平均値であった。

【 0 0 3 8 】

試験の説明

豚 1

この豚の重さは 1 9 k g であった。分当り 2 0 呼吸で換気量は 3 L / 分であり、2 5 % 吸入に 1 0 % 休止が続いた。第一試験で 3 0 0 m L の洗浄流体が投与ポンプを用いて 2 0 分間に静脈内に注入された。6 0 0 m L 洗浄流体の腹腔内注射による第二試験は恐らくセン 20
サ内の水の凝縮により起こされた分析器の持つ問題のため失敗した。

【 0 0 3 9 】

豚 2

この豚の重さは 2 1 k g であった。換気量は豚 1 と同じであった。洗浄流体の最初の 3 0 0 m L が 2 0 分間で腹腔内的に注入された。亜酸化窒素濃度の初期減少が間違った場所に針を置くことにより生じた。幾らかの m L が注入が停止される前に注入され、試験が再開された。減少は最初の注入から衰微相である。

【 0 0 4 0 】

試験 2 において 6 0 0 m L が 2 0 分間で静脈内に与えられた。

【 0 0 4 1 】

豚 3

重さは 2 3 k g 。換気量は 3 . 5 m L / 分で、残りは豚 1 と同じ。まず流体の脈動の静脈内注射による多数の試験が実施された。添加された容積は 2 , 1 0 及び 2 0 m L であった。略 1 m L / 秒が添加された。

【 0 0 4 2 】

次いで 1 5 0 m L の流体が 2 0 分間で静脈内に与えられた。図中の不連続性は別の換気装置を設置した試験に起因し、この設置は読みに大きく影響したのでデータ点は用いられなかった。4 0 分後 6 0 0 m L の洗浄流体が 2 0 分間で静脈内に添加された。

【 0 0 4 3 】

結果

結果は添付図面中に与えられている。図中において

図 1 は静脈内投与による豚 1 から吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素及びエタノールの濃度に関する豚 1 についてのグラフを示し；

図 2 は静脈内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 2 についてのグラフを示し；

図 3 は腹腔内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 2 についてのグラフを示し；

図 4 は静脈内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 3 についてのグラフを示し；

図 5 は洗浄流体の脈動の静脈内注射による豚 3 から吐き出された空気中の時間対亜酸化窒 50

素の濃度に関する豚 3 についてのグラフを示す。

【 0 0 4 4 】

亜酸化窒素濃度値は濃度引く開始点値で測定される。幾つかの場合で、試験は先の試験からの亜酸化窒素濃度がなお減少している間に開始された。ベースラインは安定していなかったため、衰微相の終点の値は不確実である。これは図 4 で見ることができ、そこでは 150 mL 濃度値は 600 mL 値より高い水準で安定化されているように見える。

【 0 0 4 5 】

エタノール濃度を測定するために用いられた器具は 0.05 % の間隔での濃度を示し、最高測定濃度は 0.20 % であった。分解能は亜酸化窒素との未調整比較のためには十分でなかった。しかし、データを同じ最高高さに対して標準化するとき亜酸化窒素濃度がエタノールよりかなり早く減少することを見ることができた。

10

【 0 0 4 6 】

洗浄流体を静脈内に注射するとき、亜酸化窒素濃度は注入開始後約 15 秒で増加し始めた。最終濃度の 50 % が達成されてから約 1 分後に亜酸化窒素濃度が増加し始めた。腹腔内注射では亜酸化窒素濃度が増加し始めるまでに 2.5 分かかった。最終濃度の 50 % が増加の開始後約 5 分で達成された。

【 0 0 4 7 】

脈動流体が静脈内に添加されたとき亜酸化窒素濃度は洗浄流体の mL 当り 10 - 15 ppm 増加した。器具は注射開始後約 30 秒で最高読みを示した。

【 0 0 4 8 】

試験は亜酸化窒素濃度が高感度で連続的に測定されることができると示した。

20

【 0 0 4 9 】

亜酸化窒素マスバランスが豚 3 に対してなされた。洗浄流体は 0.1 mL / mL を含んでおり、30 mL / 分で添加された。

【 0 0 5 0 】

添加された亜酸化窒素は： $30 \text{ mL} / \text{分} \times 0.1 \text{ mL} = 3.0 \text{ mL} / \text{分}$ であった。

【 0 0 5 1 】

吐き出された亜酸化窒素は： $(3.5 + 0.3) \text{ L} / \text{分} \times 520 \text{ ppm} \times 0.001 (\text{mL} / \text{L}) / \text{ppm} \times 100 / 65 = 3.0 \text{ mL} / \text{分}$ であった。

【 0 0 5 2 】

係数 100 / 65 は吸入が呼吸周期の 25 % であり、その後 10 % の休止が続くという事実のために用いられた。従って分析器は吐き出されたガス中の 65 % の濃度である平均濃度で試料採取した。試料ガス流は 0.3 L / 分であると仮定された。この流れは豚からの換気流に加えられるべきである。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 3 】

【図 1】静脈内投与による豚 1 から吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素及びエタノールの濃度に関する豚 1 についてのグラフを示す。

【図 2】静脈内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 2 についてのグラフを示す。

40

【図 3】腹腔内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 2 についてのグラフを示す。

【図 4】静脈内投与による吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 3 についてのグラフを示す。

【図 5】洗浄流体の脈動の静脈内注射による豚 3 から吐き出された空気中の時間対亜酸化窒素の濃度に関する豚 3 についてのグラフを示す。

【図 1】

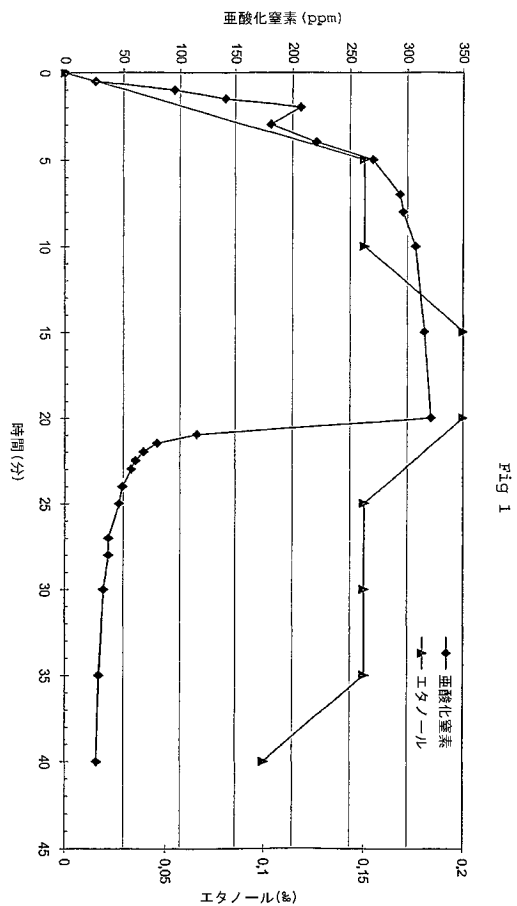


Fig 1

【図 2】

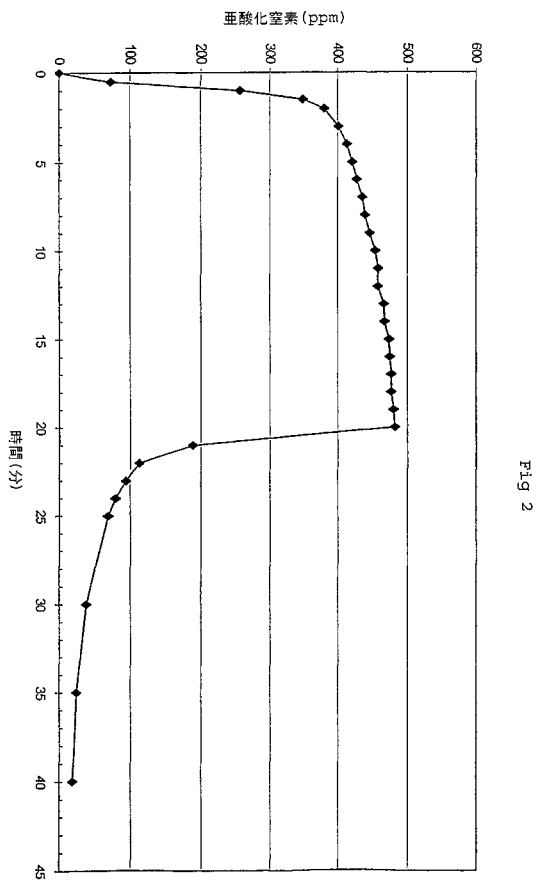


Fig 2

【図 3】

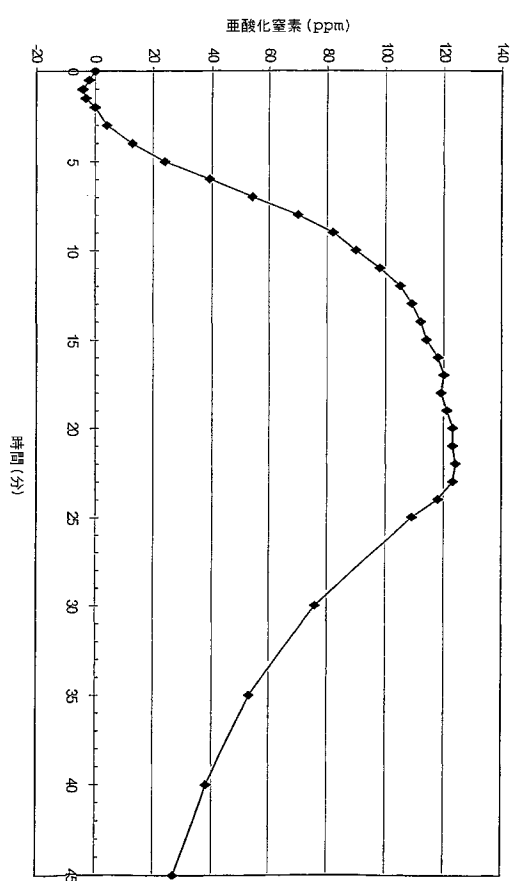


Fig 3

【図 4】

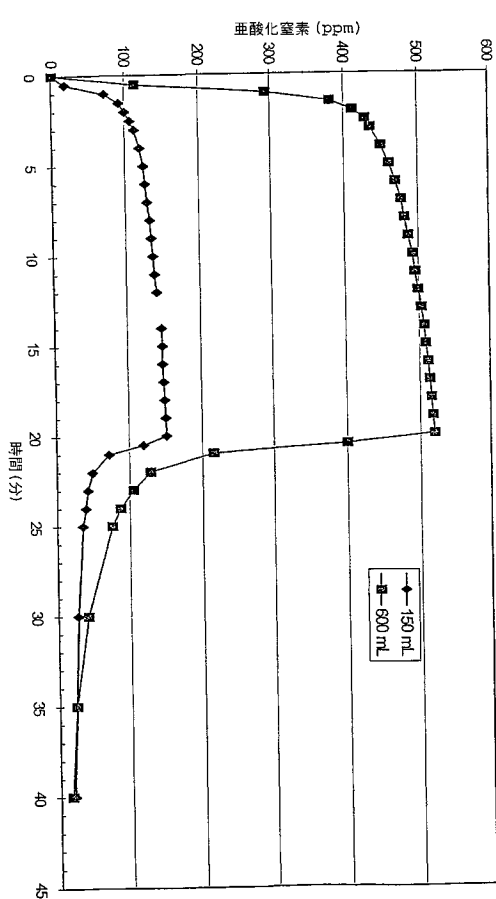


Fig 4

【図 5】

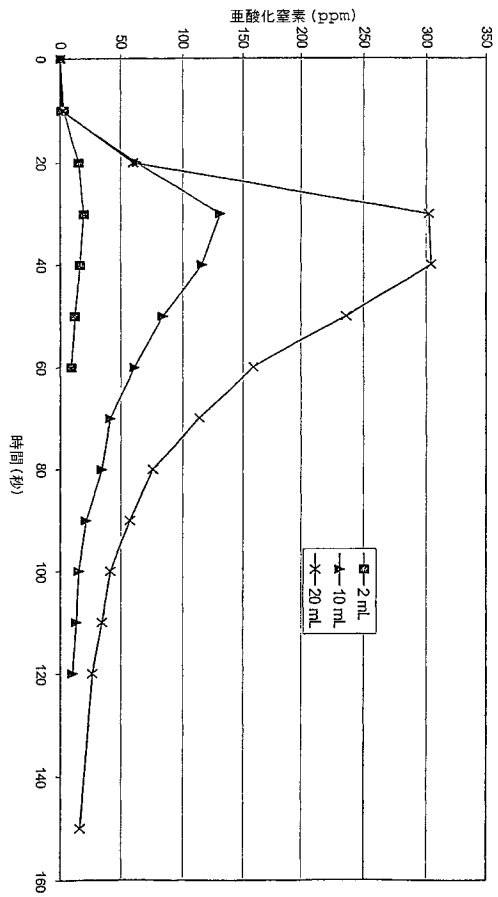


Fig 5

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078688 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/197,
59/00, 49/00

(21) International Application Number: PCT/SE02/00467

(22) International Filing Date: 15 March 2002 (15.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0101128-7 30 March 2001 (30.03.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AGA AB
[SU/SU]; S-181 81 Lidingö (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE
(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EL,
FI (utility model), FI, FI (utility model), GB, GD, GH,
GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU,
SD, SI, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BI, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): HAHN, Robert
[SU/SU]; Bkindsvägen 12, S-146 40 Tullinge (SE).Published:
with international search report(74) Agent: AWAPATENT AB; Box 45086, S-104 30 Stock-
holm (SE).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/078688 A1

(54) Title: IRRIGATING FLUID

(57) Abstract: Surgical irrigating fluid composition, especially for endoscopic surgery, comprising a rinsing fluid and nitrous oxide added as a marker to said rinsing fluid in an amount which is detectable in the expired breath from a mammal, especially man, subjected to said surgery.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

IRRIGATING FLUIDTechnical field

The present invention is within the field of irrigating fluids used in surgery on a mammal body, more specifically irrigating fluids containing a marker to enable detection of irrigating fluid absorbed by said body during surgery. The invention is based on the use of a new marker in such irrigating fluids, said new marker enabling a simple and proper monitoring of the irrigating fluid absorbed by the body while at the same time improving the conditions for the surgeon.

Background of the invention

Especially in endoscopic operations in the genitourinary tract the use of an irrigating fluid is required to gently dilate mucosal spaces and to remove blood and cut tissue from the operating field. There are several different irrigating fluids available commercially and the choice tends to be governed largely by tradition, although the price and properties of the fluid (e.g. stickiness and transparency) also play a role. The pharmacological effects of the fluid become important whenever it is absorbed by the patient. However, adverse reactions to irrigating fluids have not been documented as they have for drugs.

Most irrigating fluids were developed when the documentation of safety was much less important than it is today. Pharmacologists and regulatory authorities also pay little attention to solutions because they are conceived as devices (like soap and detergents) rather than drugs. Nevertheless, numerous reports of symptomatic and even fatal fluid absorption during TURP (transurethral resection of the prostate) and transcervical resection of the endometrium (TCRE, an operation for alleviating menorrhagia) emphasize the

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

importance of using an irrigating fluid with a favourable profile of adverse effects.

For many years, little comparative data were available showing whether one irrigating fluid is more
5 prone to adverse effects than others. However, during the past decade several studies covering this topic have been reported.

A summary of said reports and further details concerning irrigating fluids can be found in British
10 Journal of Urology (1997), 79, 669-680. Some of said details will, however, be presented below.

Sterile water was used as irrigating fluid during the early years of TURP. However, obscure reactions with post-operative haemoglobinuria sometimes occurred and
15 severe cases even led to death. Enrichment of the blood with salicylate and glucose when added to the sterile water made urologists realize, in 1947, that the absorption of the irrigating fluid into the circulation through severed prostatic veins must be the cause of the
20 haemolysis. As electrolytes do not allow cutting by electrocautery, one or several non-electrolyte solutes capable of preventing haemolysis were then added to the irrigating fluid.

Glycine was the first suggested as suitable, and the
25 other irrigating fluids used today, mannitol and mixtures of sorbitol and mannitol, were introduced somewhat later. An example of a document disclosing an irrigating fluid containing glycerine or mannitol is Journal of Surgical Research, Vol 95, 2001, pp 114-125. Reference can also be
30 made to GB 2234897 A, which discloses the use of glycerine and L-arginine in an irrigating fluid.

Despite their non-haemolytic properties, absorption of the new irrigating fluids continued to be associated with adverse events which were often summarized as
35 transurethral resection reactions (TUR syndrome). The clinical descriptions of this syndrome from the mid-1950s

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

are still the cornerstones of our view of the risks associated with the use of irrigating fluids.

The uptake of small amounts of irrigating fluid occurs during almost every TURP and TCRE. The absorbed volume varies greatly and cannot be predicted in the individual patient, although it tends to be larger in extended and bloody operations. The uptake of 1 L of fluid, which corresponds to an acute decrease in the serum sodium concentration of 5-8 mmol/L, is the volume above which the risk of absorption-related symptoms is statistically increased.

Thus, in many cases the uptake of irrigating fluid, vascularity and extravascularly, is considerable. If said uptake exceeds 2-3 L the situation for the patient becomes lethal, and in more than 25 % of actual cases the absorption has been reported to exceed 0.3 L.

Therefore, in addition to attempts to find an irrigating fluid composition which is absorbed to an extent as minor as possible, efforts have been made to find markers for such irrigating fluids by means of which absorbed amounts of fluid can be detected as early as possible.

One type of marker, or rather monitoring means, which is on the market, is a methodology where the patient is on a balance and his weight is checked. Such a methodology is, however, associated with considerable problems in calculating the amount fed to and removed from the patient during the course studied.

A different methodology is the use of ethanol as a marker added to the rinsing fluid. More specifically, ethanol is added to the fluid and the ethanol content of the air exhaled by the patient is recorded. The use of this new technique is disclosed in a number of documents, e.g. The Journal of Urology, Vol. 149, 502-506, March 1993, and US Patent No. 5,603,332. This method solved part of the problems but new problems arose instead. Thus, for instance, the speed of detection of exhaled

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

ethanol is slow, the accuracy of detection of small amounts of ethanol is low and side effects with respect to the patient occur, such as dizziness and even alcohol dependence.

5 Primarily as a consequence of the non-accuracy of the method referred to a solute, especially glycine, has been added to the rinsing fluid (generally sterile water) so as to enhance the viscosity thereof, to reduce the absorbed amount of fluid, as well as to prevent or
10 inhibit the hemolytic action thereof. However, by such a measure the irrigating fluid becomes less clear and the visibility for the surgeon is reduced, which is a considerable disadvantage as a clear and good sight for the surgeon is an essential prerequisite for surgery of
15 the kind referred to.

Disclosure of the invention

 The present invention is based on the use of a new marker for irrigating fluids of the types referred to
20 above. More specifically, it has been found that the gas nitrous oxide (N_2O) can be used as such a marker. Thus, the distribution kinetics of nitrous oxide makes it possible to measure the amount thereof in the expired breath from the patient during surgery of the kind
25 disclosed above. Furthermore, said amount is essentially proportional to the absorbed amount of irrigating fluid. In addition thereto, the use of nitrous oxide in this respect shows great advantages as compared to the use of ethanol for the same purpose. Some of these advantages
30 are the following.

 When nitrous oxide is added as a marker, already small amounts of absorbed rinsing or irrigating fluid can be detected within seconds. In other words, the present invention enables the use of a very rapid and accurate
35 detection of fluid absorbed by the animal body. Hence, necessary measures can be taken at an early stage and in fact before symptoms occur. In addition thereto, this

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

generally means that pure rinsing fluid, such as sterile water, without any added solutes, can be used as the irrigating fluid, which eliminates the previous disadvantages connected with such additions. Furthermore, nitrous oxide can be added to the fluid in advance and kept in solution for several years if using a suitable container material. In addition thereto, the detection of exhaled nitrous oxide is very accurate and can be made with simple and even existing nitrous oxide monitors. For instance, such monitors are available in anesthesia machines, which monitors may be used as such or easily converted into more accurate monitors. In this context, it should even be possible to design a common monitor for the purpose of the present invention as well as for anesthesia. Finally, as concerns the known analgesic effect with i.v. nitrous oxide, such an effect should be very limited and should not constitute any problem.

More specifically, according to a first aspect of the present invention, there is provided a surgical irrigating fluid composition comprising a rinsing fluid and a fluid absorption marker, the characteristic feature of said composition being that said marker comprises nitrous oxide and is present in an amount which is detectable via a mammal, including human, body which is the subject of said surgery.

Although, in general, the marker used in accordance with the present invention is detectable at any suitable site of the mammal body, the most convenient way of detecting the same is via the expired breath from the mammal in question. Accordingly, in a preferable embodiment of the composition, said nitrous oxide is preferably present therein in an amount that is detectable in said expired breath.

The rinsing fluid referred to is selected in accordance with knowledge known per se in this technical field. Thus, it preferably comprises or consists of sterile water.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

Although one of the great advantages with the present invention is that pure water could be used as rinsing fluid, it is of course also within the scope of the invention to utilise a viscosity-enhancing and/or
5 haemolysis-preventing solute as an additive if this is required or preferable for some specific reason. Thus, one embodiment of the composition claimed is a composition wherein the rinsing fluid comprises or contains a haemolysis-preventing solute. Such a solute is
10 generally selected in accordance with general knowledge within this field. Examples of preferable solutes in this respect are glycine, mannitol and sorbitol or mixtures thereof.

If used, said solute is preferably utilised within
15 the range of 0.1-5.0% by weight, more preferably 0.5-2.5% by weight, and even more preferably 1.0-2.0% by weight, based on the weight of said rinsing fluid.

In general, the nitrous oxide is present in the rinsing fluid in such an amount that the concentration of
20 nitrous oxide in the expired breath from the mammal subjected to the surgery in question is detectable by any nitrous oxide monitor. However, preferably the amount or concentration thereof in the rinsing fluid is 0.1-3.0% by weight, more preferably 0.5-2.5% by weight, and most
25 preferably 0.7-1.5% by weight, based on the weight of said rinsing fluid. Generally, however, said concentration may be up to the saturation level of the nitrous oxide in said rinsing fluid at normal pressure and room temperature, such as eg. 0.01-0.65 L of nitrous
30 oxide per L of rinsing fluid. Useful ranges within said broad range are 0.01-0.5, or 0.05-3, L/L.

The nitrous oxide gas is preferably dissolved in the rinsing fluid and stored together with said rinsing fluid up to the use of said fluid in surgery. However, it is of
35 course also within the scope of protection to add the gas separately in connection with the surgery to be

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

performed, as in general similar effects should be obtainable by any of these methods.

According to another aspect of the invention, or expressed in another way, there is also provided a
5 composition for use as an irrigating fluid for surgery in a mammal, including man, said composition being defined in the same way as the composition and its embodiments described above.

Still another aspect of the invention is represented
10 by a composition as defined above, for use as a monitoring fluid in a diagnostic method for the determination of the amount of irrigating fluid which is absorbed by a mammal, including man, during a surgery. Also in this respect the embodiments described above are
15 applicable.

The invention could also be defined as the use of nitrous oxide for the determination of the amount of irrigating fluid which is absorbed during surgery in a mammal, including man.

20 Since, as was mentioned above, the detection of nitrous oxide in the expired breath from a mammal could be made by a nitrous oxide monitoring device known per se, a single general inventive concept of the present invention is also represented by the use of a nitrous
25 oxide detector as a device for monitoring the amount of irrigating fluid composition which is absorbed by a mammal, including man, in surgery, said irrigating fluid composition being as defined above.

A final aspect of the invention is represented by a
30 method of monitoring the amount of irrigating fluid composition which is absorbed by a mammal, including man, in surgery, the irrigating fluid composition being as defined above, which method is characterized by monitoring the expired breath from said mammal by means
35 of a nitrous oxide detector to detect the amount of nitrous oxide therein.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

Thus, in connection with the last two aspects of the present invention, the nitrous oxide monitoring device, or detector, could be selected among previously known nitrous oxide detectors used in other connections, or easily modified therefrom.

Generally, the surgery referred to in connection with the different aspects of the invention is endoscopic surgery, preferably endoscopic surgery in the genitourinary tract. In this context an especially preferable embodiment of the invention is represented by the case where said endoscopic surgery in the genitourinary tract is transurethral resection (TURP) or transcervical resection of the endometrium (TRCE).

The present invention is exemplified by the following non-limiting working example.

Example

A number of tests on pigs were performed according to the protocols and with the results presented below.

Addition of nitrous oxide to the irrigating fluid

The irrigating fluid (Baxter) contained 30 mg of mannitol and 1 mg of ethanol per mL. To a bag with 3 L fluid 300 mL of nitrous oxide (=0,18 mg nitrous oxide/mL irrigating fluid) were added. The nitrous oxide was measured with a 300 mL glass syringe and injected into the bag using the syringe connection. The temperature was about 22°C and the air pressure about 1015 mbar (not measured but estimated via meteorological service). Before the addition of nitrous oxide the gas in the bag was removed, about 1 mL remained. After the addition of nitrous oxide the bag was shaken until the nitrous oxide was dissolved. A gas bubble with a volume of about 15 mL remained. A rough calculation indicated that the bubble consisted of 20% nitrous oxide and 80% air gases.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

Measurement of nitrous oxide in exhaled air

A Telair N2O monitor type 2001 L was used to measure the nitrous oxide concentration. The measuring range of the instrument was 0-1000 ppm.

5 As the analyser was sensitive also to carbon dioxide an absorber containing soda lime to remove the carbon dioxide was arranged before the analyser. During the absorption process water is formed which together with the moisture in the exhaled air can disturb the
10 measurements. A layer of silica gel after the soda lime absorber was used to eliminate this problem.

The sample gas pump gave a sample flow of 300 mL/min. Due to the volume of the absorber the instrument had a response time of about 10 seconds.

15 The pump was continuously pumping gas. The measured concentration was a time weighted average for the exhaled and inhaled gas.

Description of testsFig 1.

20 The weight of the pig was 19 kg. Ventilation 3L/min with 20 breaths per minute, 25% inhalation followed by 10% pause. At the first test 300 mL of irrigating fluid were injected intravenously during 20 min using a dosing pump. A second test with intraperitoneal injection of 600
25 mL irrigating fluid failed because of problems with the analyser, probably caused by condensation of water in the sensor.

Fig 2.

The weight of the pig was 21 kg. Ventilation as for
30 pig. 1. First 300 mL of irrigating fluid were injected intraperitoneally during 20 minutes. The initial decrease in nitrous oxide concentration was caused by placing the needle in the wrong place. Some mL were injected before the injection was stopped and the test restarted. The
35 decrease is the decay phase from the first injection.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

In test two 600 mL were administered intravenously during 20 minutes.

Fig 3

Weight 23 kg. Ventilation 3,5 mL/min, the rest as for pig 1. First a number of tests with intravenous injection of pulses of fluid were performed. The volumes added were 2, 10 and 20 mL. Approximately 1 mL/s was added.

Then 150 mL of fluid were administered intravenously during 20 minutes. The discontinuity in the diagram was caused by testing another ventilator setting which affected the reading so much that the data point was not used. After 40 minutes 600 mL of irrigating fluid were added intravenously during 20 minutes.

Results

The results are presented in the accompanying drawings, in which

Fig. 1 shows a graph for pig 1 concerning concentration of nitrous oxide and of ethanol versus time in exhaled air from pig 1 with intravenous administration;

Fig. 2 shows a graph for pig 2 concerning concentration of nitrous oxide versus time in exhaled air with intravenous administration;

Fig. 3 shows a graph for pig 2 concerning concentration of nitrous oxide versus time in exhaled air with intraperitoneal administration;

Fig. 4 shows a graph for pig 3 concerning concentration of nitrous oxide versus time in exhaled air with intravenous administration, and

Fig. 5 shows a graph for pig 3 concerning concentration of nitrous oxide versus time in exhaled air from pig 2 with intravenous injection of pulses of irrigating fluid.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

The nitrous oxide concentration values are measured concentrations minus the starting point value. In some cases a test was started while the nitrous oxide concentration from the previous test was still decreasing. As the base line was not stable, the values at the end of the decay phase are uncertain. This can be seen in Fig. 4, where it looks like the 150 mL concentration values are stabilizing at a higher level than the 600 mL values.

The instrument used for measuring the ethanol concentration showed the concentration in steps of 0.05% and the highest measured concentration was 0.20%. The resolution was not good enough for an uncorrected comparison with nitrous oxide. However, when normalising the data to similar peak heights it was possible to see that the nitrous oxide concentration decreased much faster than the ethanol.

When injecting irrigating fluid intravenously, the nitrous oxide concentration started to increase about 15 seconds after start of injection. 50% of the final concentration was reached about one minute before the nitrous oxide concentration started to increase. 50% of the final concentration was reached about one minute after the concentration started to increase. At intraperitoneal injection it took 2.5 minutes before the nitrous oxide concentration started to increase. 50% of the final concentration was reached about 5 minutes after the start of the increase.

When pulsed fluid were added intravenously the nitrous oxide concentration increased 10 - 15 ppm per mL of irrigating fluid. The instrument showed the peak reading about 30 seconds after start injection.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

The tests show that the nitrous oxide concentration can be measured continuously with high sensitivity.

A nitrous oxide mass balance was made for pig 3. The irrigating fluid contained 0.1 mL/mL and 30 mL/min were
5 added.

Added amount of nitrous oxide: 30 mL/min x
0,1 mL=3,0 mL/min.

Exhaled nitrous oxide: (3,5 + 0,3)L/min x 520 ppm x
0,001 (mL/L)/ppm x 100/65 = 3,0 mL/min.

10 The factor 100/65 was used due to the fact that inhalation was 25% of the breathing cycle followed by 10% pause. The analyser therefore sampled an average concentration which was 65% of the concentration in the exhaled gas. The sample gas flow was assumed to be 0.3
15 L/min. this flow should be added to the ventilation flow from the pig.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

CLAIMS

1. Surgical irrigating fluid composition comprising
a rinsing fluid and a fluid absorption marker,
c h a r a c t e r i z e d in that said marker
5 comprises nitrous oxide and is present in an amount which
is detectable via a mammal, including human, body which
is the subject of said surgery.
2. A composition according to claim 1,
c h a r a c t e r i z e d in that said amount
10 of nitrous oxide is detectable via the expired breath
from the mammal in question.
3. A composition according to claim 1 or 2,
c h a r a c t e r i z e d in that said rinsing
fluid comprises sterile water.
- 15 4. A composition according to any one of claims 1-3,
c h a r a c t e r i z e d in that said rinsing
fluid comprises a haemolysis-preventing solute.
5. A composition according to claim 4,
c h a r a c t e r i z e d in that said
20 haemolysis-preventing solute is selected from glycine,
mannitol and sorbitol and mixtures thereof.
6. A composition according to claim 4 or 5,
c h a r a c t e r i z e d in that the amount of
said haemolysis-preventing solute is within the range of
25 0.1-5.0 % by weight, preferably 0.5-2.5 % by weight, more
preferably 1.0-2.0 % by weight, based on the weight of
said rinsing fluid.
7. A composition according to any one of the
preceeding claims, c h a r a c t e r i z e d in
30 that the amount of nitrous oxide is within the range of
0.1-3.0 % by weight, preferably 0.5-2.0 % by weight, more
preferably 0.7-1.5 % by weight, based on the weight of
said rinsing fluid.

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

8. A composition as defined in any one of claims 1-7, for use as an irrigating fluid for surgery in a mammal, including man.

9. A composition as defined in any one of claims 1-7, for use as a monitoring fluid in a diagnostic method for the determination of the amount of irrigating fluid which is absorbed during surgery in a mammal, including man.

10. A composition according to any one of the preceding claims, characterized in that said surgery is endoscopic surgery.

11. A composition according to claim 10, characterized in that said endoscopic surgery is endoscopic surgery in the genitourinary tract.

12. A composition according to claim 11, characterized in that said endoscopic surgery in the genitourinary tract is transurethral resection or transcervical resection of the endometrium.

13. Use of nitrous oxide for the manufacture of a monitoring fluid for a diagnostic method for the determination of the amount of irrigating fluid which is absorbed during surgery in a mammal, including man.

14. Use of a nitrous oxide detector as a device for monitoring the amount of irrigating fluid composition which is absorbed during surgery in a mammal, including man, said irrigating fluid composition being as defined in any one of claims 1-12.

15. Use according to claim 13 or 14, wherein said surgery is endoscopic surgery.

16. Use according to claim 15, wherein said endoscopic surgery is endoscopic surgery in the genitourinary tract.

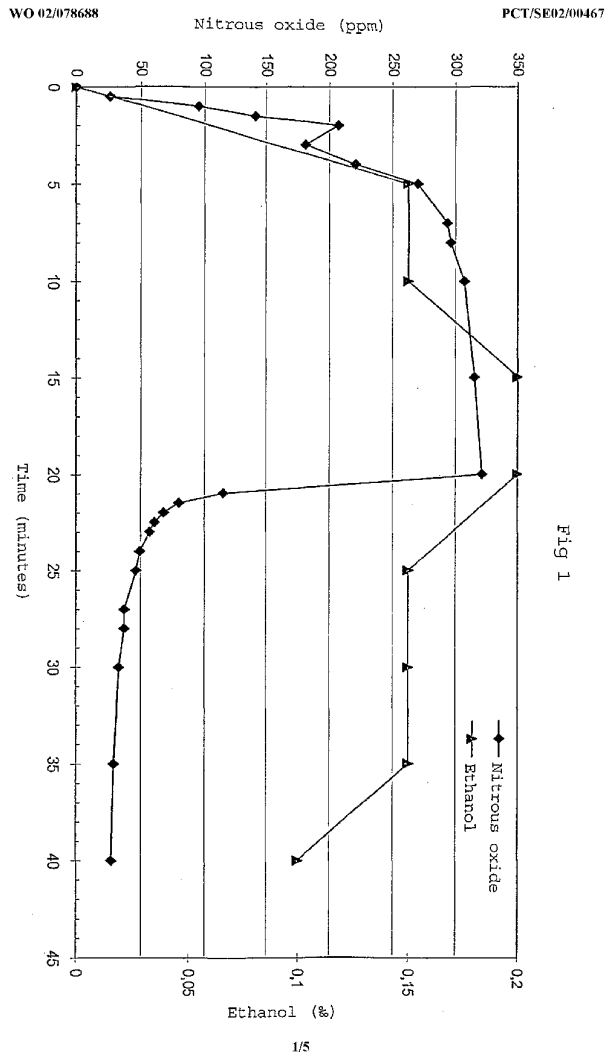
17. Use according to claim 16, wherein said endoscopic surgery in the genitourinary tract is

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

transurethral resection or transcervical resection of the endometrium.

18. A method of monitoring the amount of irrigating fluid composition which is absorbed during surgery in a mammal, including man, the irrigating fluid composition
5 being as defined in any one of claims 1-12,
c h a r a c t e r i z e d by monitoring the expired breath from said mammal by means of a nitrous oxide detector to detect the amount of nitrous oxide
10 therein.



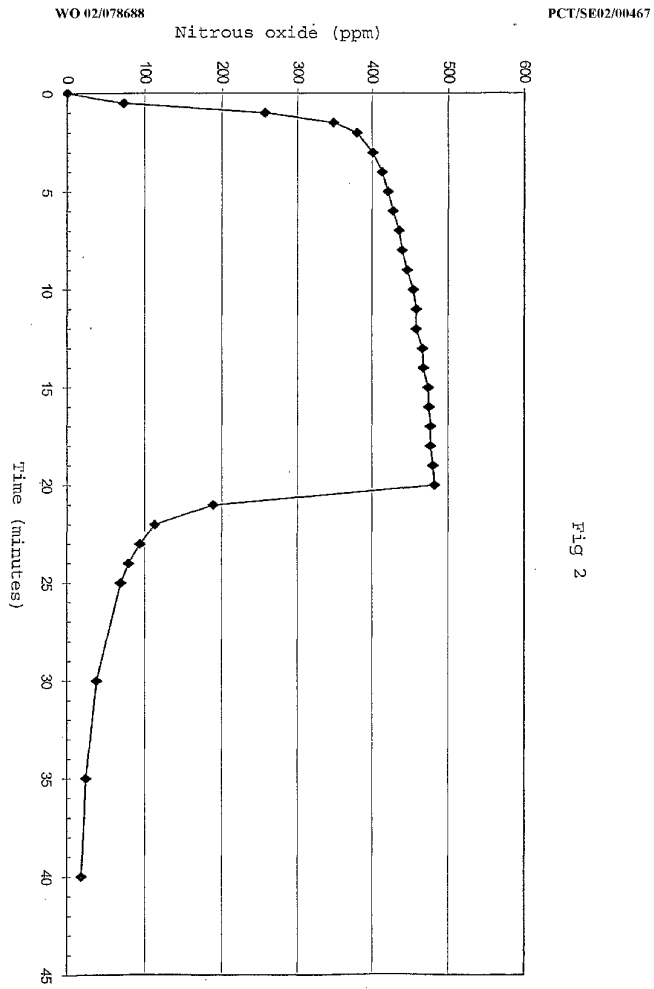


Fig 2

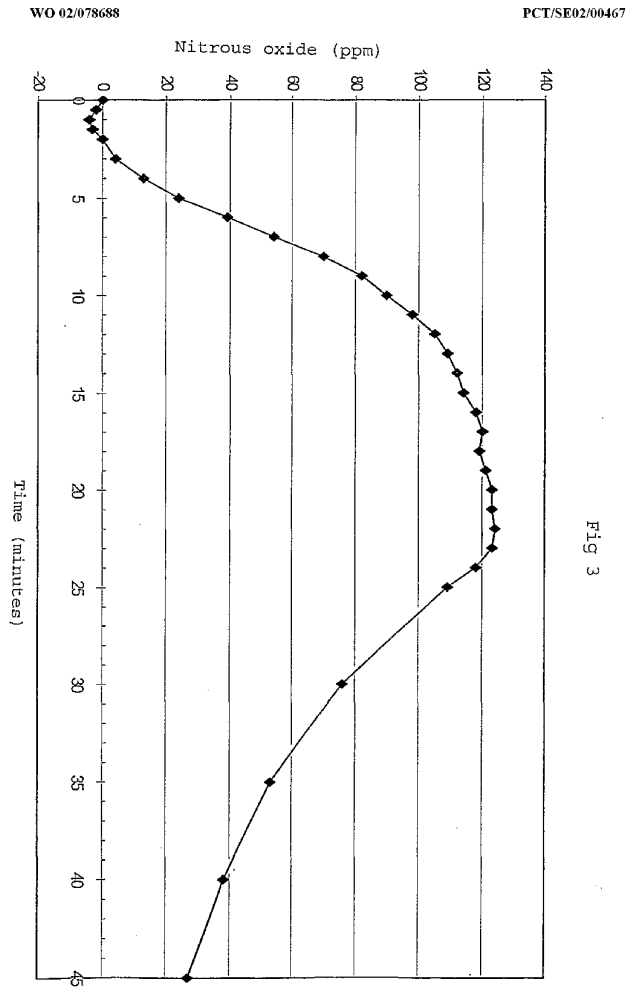


Fig. 3

WO 02/078688

PCT/SE02/00467

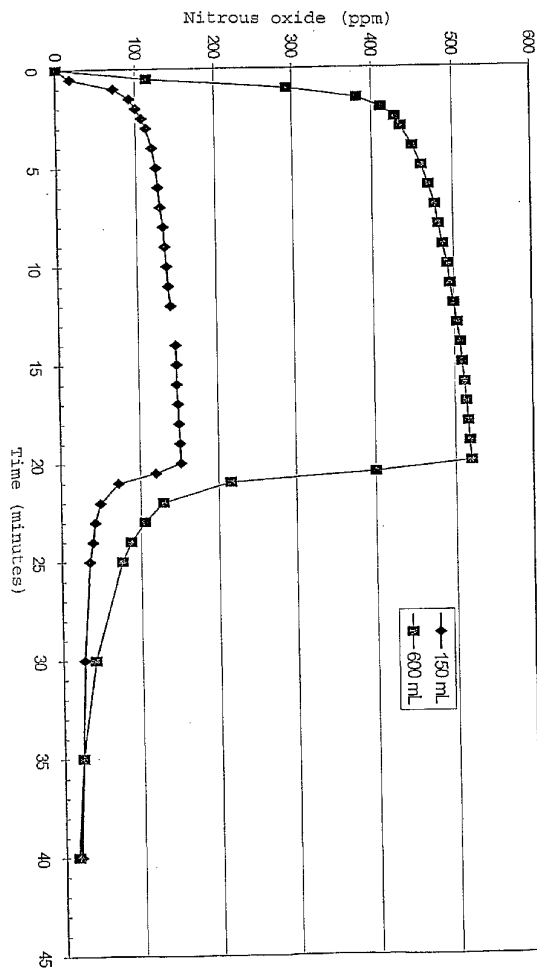
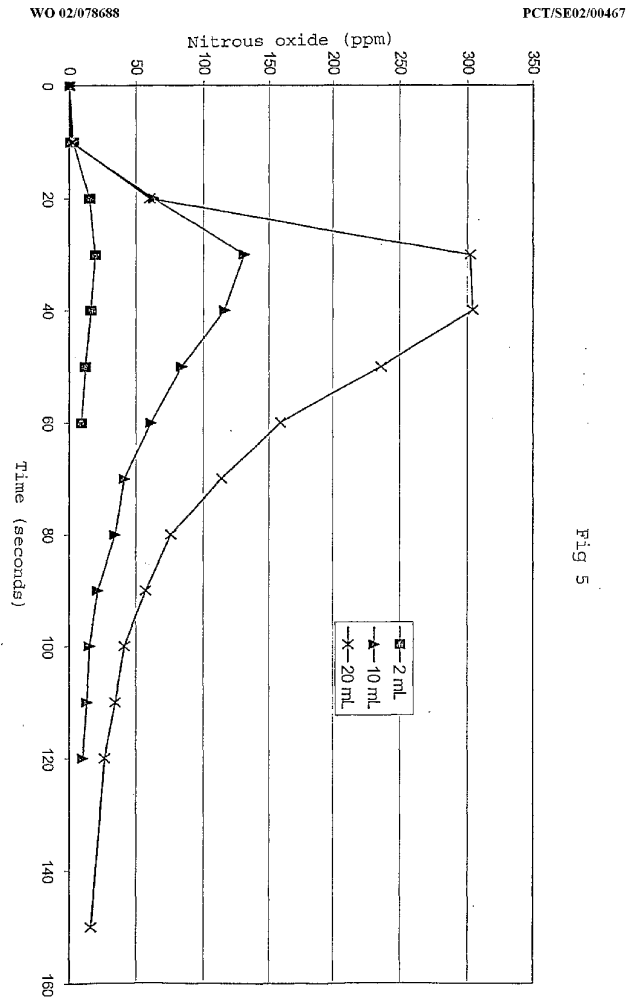


Fig. 4



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00467
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 31/197, A61K 59/00, A61K 49/00 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)		
IPC7: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Journal of Surgical Research, Volume 95, 2001, Lars Sandfeldt et al: "High-Dose Intravenous Infusion of Irrigating Fluids Containing Glycine and Mannitol in the Pig", pages 114-125	1-18
A	GB 2234897 A (ASHOK SHUMSHER JUNG BAHADUR RANA), 20 February 1991 (20.02.91)	1-18
☐ 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 cited 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		Date of mailing of the international search report
15 July 2002		19-07-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer EVA JOHANSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. application No. PCT/SE02/00467
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒	Claims Nos.: 14 and part. 15-17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE02/00467

Claims 14 and part. 15-17 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.	
Information on patent family members				PCT/SE 02/00467	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB	2234897 A	20/02/91	GB	8917660 D	00/00/00
			GB	9017018 D	00/00/00

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

专利名称(译)	清洁液		
公开(公告)号	JP2004528081A	公开(公告)日	2004-09-16
申请号	JP2002576954	申请日	2002-03-15
[标]申请(专利权)人(译)	阿加公司		
申请(专利权)人(译)	Edjie Akuchiboragu		
[标]发明人	ハーンロバート		
发明人	ハーン, ロバート		
IPC分类号	A61B19/00 A61K31/197 A61K33/00 A61K49/00		
CPC分类号	A61K49/0004 A61K31/197 A61K33/00		
FI分类号	A61B19/00.502		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		
优先权	0101128 2001-03-30 SE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

在内窥镜手术特定手术清洗用流体组合物，标记，其流体冲洗，哺乳动物接收手术，其量的漂洗流体是特别是在呼吸检测从人的呼出并添加一氧化二氮作为添加剂。

【 图 3 】

