



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월13일

(11) 등록번호 10-2818094

(24) 등록일자 2025년06월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 17/221 (2006.01) **A61B 17/22** (2006.01)
A61F 2/01 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 17/221 (2013.01)
A61F 2/013 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7017933
(22) 출원일자(국제) 2019년11월12일
심사청구일자 2022년11월04일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월11일
(65) 공개번호 10-2021-0091770
(43) 공개일자 2021년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/080993
(87) 국제공개번호 WO 2020/099386
국제공개일자 2020년05월22일
- (30) 우선권주장
18382800.3 2018년11월13일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2015006782 A1
US20180132876 A1

- (73) 특허권자
아나콘다 비오펜드, 에스.엘.
스페인, 08174 상 쿠가트 델 발레스, 플란타 3,
블록 에이, 64-68, 에이브이. 알칼데 바르닐스
- (72) 발명자
아라드 하다르 오피르
스페인, 08197 상 쿠가트 델 발레스, 11, 씨/ 고
야
- 갈베 무릴로 이나키**
스페인, 08012 바르셀로나, 10-12 씨/ 리베르타트
- (74) 대리인
강명구

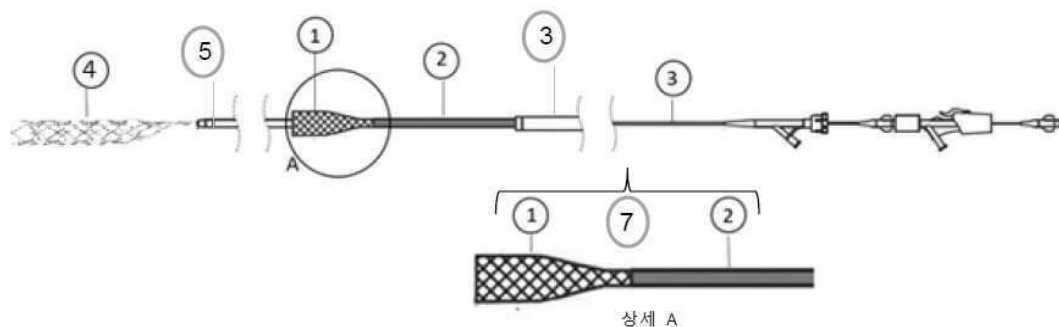
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 한인호

(54) 발명의 명칭 환자의 혈관 내의 혈전 부위에서 혈전을 추출하는 혈전 절제술 시스템 및 방법

(57) 요약

혈전 절제술 시스템 및 혈전 추출 방법이 개시된다. 혈전 절제술 시스템은 전달 카테터; 수축된 위치에서 전달 카테터 내에서 이동 가능하게 배치되고 연장 및 확장된 위치에서 전달 카테터 외부에 적어도 부분적으로 배치되도록 구성된 흡인 깔때기를 포함하는 흡인 카테터 - 깔때기는 비 투과성 커버링을 포함하고, 깔때기는 모양과 길이를 주변 혈관에 맞게 조정하도록 구성되어, 깔때기는 혈관을 통한 혈류를 감소시키고 깔때기 내에 혈전을 유지하기 위해 좁아짐에 따라 길어짐 - ; 혈전을 포획하고 포획된 혈전을 깔때기로 적어도 부분적으로 빼내도록 구성된 혈전 포획 요소; 및 혈전 포획 요소를 혈전으로 운반하도록 구성된 마이크로 카테터를 포함한다. 혈전 포획 요소는 수축된 위치에서 마이크로 카테터 내에 이동 가능하게 배치된다. 마이크로 카테터는 흡인 카테터 내에 이동 가능하게 배치된다.

대표도 - 도5

(52) CPC특허분류

A61B 2017/22034 (2013.01)

A61B 2017/22079 (2013.01)

A61B 2017/22094 (2013.01)

A61B 2017/2215 (2013.01)

A61F 2002/016 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

혈전 절제술 시스템으로, 상기 혈전 절제술 시스템은:

환자의 혈관 구조를 통해 혈관 내 혈전 부위로 진행되도록 구성된 전달 카테터;

흡인 카테터의 원위 단부로부터 연장되는 확장 가능한 흡인 깔때기에 흡입을 적용하게 구성된 흡인 카테터 - 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20) 및 상기 제 1 섹션(20)에 인접한 제 2 섹션(30)을 갖고, 상기 제 2 섹션(30)은 점진적으로 직경이 감소하며, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 압축된 수축 상태에서 전달 카테터 내부로 이동 가능하게 배치되고, 연장된 확장 상태에서 전달 카테터 외부에 적어도 부분적으로 배치되고, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기의 원위 단부의 직경은 수축 상태보다 확장 상태에서 더 큼 - ;

혈전을 포획하고, 포획된 혈전과 함께 확장 가능한 흡인 깔때기로 적어도 부분적으로 끌어당기게 구성된 혈전 포획 요소; 및

혈전 포획 요소를 혈전 부위로 운반하게 구성된 마이크로 카테터;

를 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 각각 서로 반대 방향으로 회전하여 서로 얹혀있는 2개 이상의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬로 형성되고, 제 1 섹션의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬는 제 2 섹션의 것보다 더 높은 외측 반경 방향 힘을 제공하게 구성된 브레이딩 각도를 갖고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 비 투과성 커버링을 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20)이 혈관의 내벽에 대해 배치되어 혈관을 통한 혈류를 감소시키고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기가 좁아짐에 따라 혈전이 확장 가능한 흡인 깔때기 내에서 유지되도록 가늘어져 길이가 늘어나게 구성되고,

상기 혈전 포획 요소는 수축 상태에서 마이크로 카테터 내에 이동 가능하게 배치되고,

상기 마이크로 카테터는 흡인 카테터 내에 이동 가능하게 배치되는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

전달 카테터, 확장 가능한 흡인 깔때기, 마이크로 카테터 및 혈전 포획 요소는 동축 방향으로 배향되고, 동축으로 구성되고 서로 움직일 수 있는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

확장 가능한 흡인 깔때기는 자가 팽창 가능한, 혈전 절제술 시스템.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

혈전 포획 요소는 스텐트 리트리버 장치인, 혈전 절제술 시스템.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

스텐트 리트리버 장치는 폐쇄 세포 및 연속 스캐폴드를 갖는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

제 1 섹션은 스프링으로 작용하도록 구성된 원위 단부에서 폐쇄 루프를 포함하여, 제 1 섹션의 제 1 및 제 2 단부 부분에서의 반경 방향 힘이 그 중간 부분에서보다 더 높은, 혈전 절제술 시스템.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

제 2 섹션은 두 개의 서브 섹션으로 구성되며, 제 1 서브 섹션은 혈전을 위한 공간을 열고 생성하도록 구성된 직경의 점진적인 감소를 하는 모양을 가지며, 제 2 서브 섹션은 흡인 카테터에 대한 연결을 제공하도록 구성된 관형 균일한 직경인, 혈전 절제술 시스템.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 제 1 서브 섹션의 형상은 원뿔형인, 혈전 절제술 시스템.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

두 세트의 나선형 필라멘트는 확장 가능한 흡인 깔때기가 길어지고 좁아짐에 따라 더 세로로 정렬되도록 조정되는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

메쉬의 나선형 필라멘트는 금속, 금속 합금 또는 니티놀 또는 니티놀/백금을 포함하는 복합재로 제조되는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

메쉬의 나선형 필라멘트는 10 % 내지 40 %의 백금 백분율을 갖는 니티놀/백금을 포함하는 복합재로 제조되는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 12

제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

나선형 필라멘트는 24 내지 48 범위의 수를 포함하고, 상기 필라멘트는 40 내지 60 μm 범위에 포함된 단면을 가지며;

확장 가능한 흡인 깔때기의 종축에 대한 나선형 필라멘트의 각도는 제 1 섹션에 대해 50 내지 65도, 제 2 서브 섹션에 대해 15 내지 50 도로 구성되는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 13

제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 섹션은 4 내지 40 밀리미터 범위의 길이를 포함하고, 제 2 서브 섹션은 1 내지 10 밀리미터 범위의 길이를 포함하고; 제 1 섹션은 3.5 내지 6 mm 범위의 외경을 포함하고, 제 2 서브 섹션은 1 내지 2 mm 범위의 외경을 포함하고;

제 1 서브 섹션의 모양은 확장 가능한 흡인 깔때기의 종축에 대해 15도 내지 45도의 각도를 가진 모선을 포함하

는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

상기 커버링은 실리콘 또는 폴리 우레탄을 포함하는 폴리머를 포함하는, 혈전 절제술 시스템.

청구항 15

혈관에 대한 제 1 항의 혈전 절제술 시스템의 자동화된 조작을 위한 시스템으로서, 상기 시스템은:

혈전 절제술 시스템을 배치하기 위한 안내 시스템을 제공하도록 구성된 자동화된 근위 장치, 이미징 장치, 통신 채널, 혈전 절제술 시스템의 배치를 안내할 수 있도록 구성된 제어 모듈, 데이터 저장 장치, 및 제어 모듈을 안내하도록 구성된 컴퓨터 지원 제어기를 포함하는, 시스템.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 의료 기기 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 혈관 수준에서 혈전을 제거할 수 있는 혈전 절제 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 또한 환자의 혈관의 혈전 부위로부터 혈전을 추출하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 혈전 절제술 시스템은 흡인 카테터 및 혈전 포획 요소의 조합을 포함한다.

배경 기술

[0002] 급성 허혈성 뇌졸중은 이환율과 사망률의 주요 원인으로, 연간 발병률은 118 건/100000 명, 사망률은 연간 100,000 명당 29 건이다. 이 숫자는 허혈성 뇌졸중을 심혈관 질환 및 암과 함께 선진국의 주요 사망 원인 중 하나로 간주한다. 이 질환과 관련된 합병증을 예방 또는 감소시키고 허혈성 뇌졸중 환자의 예후를 개선하기 위해 서는 최단 시간에 적절한 재관류 전략을 수립하는 임상 진단이 필요하다. 2015 년까지 뇌졸중에 대한 치료법은 증상 발병 4.5 시간 후 정맥으로 투여된 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제(rtPA)였다. 그러나, 이 약물은 좁

은 치료 범위를 제공하며 항상 재개통되는 것은 아니다. 결과적으로 기계적 혈전 절제술과 같은 동맥 내 재개통 요법은 다양한 장치(Merci®, Penumbra® 등)를 통해 수행된다. 목표는 rtPA의 후보가 아니거나 rtPA가 실패한 환자를 위한 치료 옵션으로 간주되는 흡인, 중단 또는 포획/추출을 통해 혈전을 제거하는 것이다. 이러한 장치로 달성한 임상 결과를 개선하기 위해, 스텐트 리트리버는 이 기술을 보다 널리 사용하게 하는 것으로 보인다(Solitaire TM, Trevo® 및 Revive).

- [0003] 뇌졸중의 혈관 내 치료는 1990년대부터 시행되었다. 치료받은 환자 수의 증가는 느리지만 지속적이다. 보다 광범위한 사용에 대한 주요 장애물은 환자가 증상 발병 후 6 내지 8 시간 이내에 고도로 복잡한 치료를 시행할 수 있는 의료 센터에 갈 수 있도록 다양한 수준에서 조정된 의료 시스템의 필요성이다.
- [0004] 뇌졸중의 혈관 내 치료를 위한 초기 전략은 혈전을 용해시키기 위해 카테터를 통해 혈전으로 직접 피브린 용해제의 국소 관류를 제공했다. 2000년 초부터 동맥 내 피브린 용해보다 더 효과적인 것으로 보이는 장치가 등장했다. 이것은 혈전 주위에 펼쳐진 나선형으로, 추출을 촉진했다(MERCI® 회수 시스템).
- [0005] 2006년부터 새로운 시스템이 대중화되었다. 대형 게이지 카테터는 혈전으로 진행되도록 설계되었다. 카테터를 연속 흡인 펌프에 연결하여 혈전을 흡인했다(Penumbra System®).
- [0006] 이 시스템은 수년에 걸쳐 진화하여 혈전에 가깝게 이동할 수 있는 직경이 점점 커지는 카테터를 얻기 위해 노력해왔다.
- [0007] 2009년에 스텐트 리트리버 사용이 시작되었다. 이들의 사용은 마이크로 카테터로 혈전을 교차시키는 것으로 구성된다. 그 후, 관내 인공 삽입물은 마이크로 카테터를 통해 진행된다. 마이크로 카테터의 원위 단부가 혈전의 원위 부분에 도달하면 관내 인공 삽입물(스텐트 리트리버)이 피복되지 않고 혈전을 통해 자체 확장되어 이를 포획한다. 혈전이 적절하게 맞물릴 수 있도록 관내 인공 삽입물을 확장한 상태에서 몇 분 정도 기다리는 것이 좋다. 확장된 스텐트를 빼내어 혈전을 카테터쪽으로 끌어 혈관 밖으로 끌어낸다. 이 마지막 단계는 혈관의 혈류를 역전시키고 혈전 회복 가능성을 높이기 위해 카테터를 통해 흡인하는 동안 수행할 수 있다. 또한 스텐트 리트리버를 사용할 때 가이드 풍선 카테터가 자주 사용된다. 이 카테터는 두개 외 경동맥(두개 내 동맥에 위치한 혈전에서 멀리 떨어져 있음)으로만 진행된다.
- [0008] 스텐트 리트리버는 높은 효율성과 속도로 인해 위에서 설명한 1세대 장치를 완전히 대체했다. 최근 여러 전향적 무작위 연구에서 근위 대 혈관 폐색을 보이는 환자에서 급성 허혈성 뇌졸중의 혈관 재형성을 위한 표준 정맥 내 조직 플라스미노겐 활성화제(IV tPA) 혈전 용해와 함께 스텐트 리트리버 보조 기계 혈전 절제술의 현저한 우월성이 입증되었다.
- [0009] 그러나 스텐트 리트리버의 사용은 아직 해결되지 않은 다른 과제를 제시한다.
- [0100] - 혈전 조각화. 스텐트 리트리버는 새로운 영역(이전에는 폐색되지 않은 혈관)에서 원위 색전을 일으키는 혈전 단편화를 유발할 수 있다. 현재의 흡인 카테터는 대구경 카테터의 직경이 종종 혈전 치수보다 작기 때문에 이러한 제한을 극복하지 못한다.
- [0111] - 혈전의 단편화로 인해 다중 패스 재개통이 필요하므로 혈관 재형성 시간이 연장된다.
- [0112] - 작고 구불구불한 혈관의 항행성 문제.
- [0113] - 대부분의 혈전은 폐색 부위에서 풍선 안내 카테터로 보호되지 않은 채 장거리로 끌려야 한다. 혈전이 내부에서 압착되어야 하는 곳은 다시 혈전의 잠재적 손실 또는 그것으로부터 단편의 분리로 이어진다.
- [0114] - 혈전이 폐색 부위에서 제거되면 혈류가 회복되고 보호되지 않은 혈전에 대해 회복 운동의 반대 방향으로 이동한다. 따라서 어떤 파편이나 심지어 혈전 자체가 분리되면 2차 색전증이라고 하는 새로운 폐색을 생성한다.
- [0115] - 더욱이, 혈류를 저지하기 위한 현재 시스템(주로 풍선 카테터)은 혈전 부위의 신경 혈관 깊지 않은 혈전에서 멀리 상류에 배치되어야 한다. 즉, 경색 영역뿐만 아니라 더 넓은 뇌 영역에서도 혈액 순환이 제한되어 혈전 자체의 영향을 받지 않는 뇌 부분의 혈류가 중단된다.
- [0116] 더욱이, 급성 허혈성 뇌졸중으로 나타나는 대형 혈관 폐색을 위한 혈관 재형성 도구의 발전에도 불구하고, 혈전의 상당 부분은 현재 전략에 반항적인 상태로 남아 있다. 피브린이 풍부한 혈전을 포함하는 폐색은 재개통하기가 더 어렵고, 적혈구 함량이 높은 혈전보다 종종 장치로 더 많은 통과 횟수가 필요하다(Fennell VS, et al. 2018). 예를 들어, 석회화 혈전은 스텐트 리트리버 또는 흡인 접근 방식을 사용하는 부드러운 심장 혈전보다 제거하기가 더 어렵고 복잡하다. 석회화된 병변은 스텐트 후퇴 운동에 저항한다. 석회화 혈전은 흡인 방법으로도

제거하기 어렵다. 그들은 더 단단한 농도를 가지고 혈관 내에서 조밀하게 포장되는 경향이 있기 때문에 흡인에 필요한 진공을 유지하기 위해 석회화 응고 내에 카테터 팁을 배치하기가 어렵다.

[0017] 이 분야에는 몇 가지 특허 출원이 알려져 있다. 예를 들어, US-A1-2018132876은 스텐트 리트리버, 접힌 구성으로 스텐트 리트리버를 수용하도록 구성된 카테터를 포함하는 혈관에서 혈전을 제거하기 위한 시스템을 개시하고 있고, 여기서 스텐트 리트리버는 카테터, 관형 물체를 가지며 원위 개구 및 근위 개구를 정의하는 외장, 및 스텐트 리트리버를 위치시키기 위해 스텐트 리트리버에 결합된 와이어에 대해 상대적으로 움직일 수 있다. 와이어는 외피의 근위 개구부와 원위 개구부를 통해 연장된다. 스텐트 리트리버는 시스에 대해 상대적으로 움직일 수 있고, 시스의 원위 개구는 스텐트 리트리버를 실질적으로 압축하지 않고 스텐트 리트리버가 시스로 인출될 수 있도록 크기가 조정된다.

[0018] WO-A1-2015006782는 색전증의 혈관 내 치료를 위한 장치 및 방법을 개시한다. 장치는 전달 카테터를 통해 연장하도록 구성된 지지 부재 및 지지 부재의 원위 부분의 원주 둘레에 위치한 복수의 응고 맞물림 부재를 포함하는 응고 치료 장치를 포함한다. 혈전 결합 부재는 아치형 경로를 따라 혈전 물질을 관통하고 전달 카테터로 다시 피복될 때 혈전을 기계적으로 침식시키고 색전성 입자를 방출하도록 구성될 수 있다.

[0019] US-A1-20171 19408은 혈전 제거 장치를 개시하고 있고, 원위 팁 및 근위 단부를 갖는 확장 가능한 처리 부재, 확장 가능한 처리 부재의 근위 단부에 결합된 원위 단부를 갖는 전달 와이어, 및 분리되고 확장 가능한 치료 부재로부터 근위에 있는 위치에서 전달 와이어를 따라 운반되는 흐름 제한기를 포함한다. 흐름 제한기는 원위 섹션과 근위 섹션이 있는 본체를 가지며, 원위 섹션은 덮이고 근위 섹션은 덮이지 않는다. 확장 가능한 처리 부재는 흐름 제한기에 대해 이동 가능하고 원위 섹션으로 후퇴될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0020] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 현재 사용되고 있는 혈전 포획 장치, 특히 스텐트 리트리버의 효율을 향상시키는 것이다. 이것은 피브린이 풍부한 혈전과 같은 단단한 혈전의 포획에 특히 흥미롭다.

과제의 해결 수단

[0021] 제 1 측면에 따른 본 발명은 혈전 절제술 시스템을 제공한다. 제안된 혈전 절제술 시스템은 다음을 포함한다: 환자의 혈관 구조를 통해 혈관 내의 혈전 부위로 전진하도록 구성된 전달 카테터; 흡인 카테터의 원위 단부로부터 연장되는 확장 가능한 흡인 깔때기에 흡입을 적용하도록 구성된 흡인 카테터 - 흡인 깔때기는 압축된 상태(전달 구성에서)에서 수축된 위치에서 전달 카테터 내부에 이동 가능하게 배치되고 연장 및 확장된 위치에서(이 설명에서는 "전개 구성"이라고도 함) 전달 카테터 외부에 적어도 부분적으로 배치되도록 구성되고, 흡인 깔때기는 비 투과성 커버링을 포함하고, 흡인 깔때기의 원위 단부의 직경은 수축된 위치보다 연장 및 확장 위치에서 더 크고, 흡인 깔때기는 흡인 깔때기가 혈관을 통한 혈류를 감소시키고 흡인 깔때기 내에 혈전을 유지하기 위해 좁아짐에 따라 길어지도록 그 모양과 길이를 혈관의 내벽에 적응시키도록 구성됨 - ; 혈전을 포획할 수 있고 포획 깔때기로 포획된 혈전과 함께 적어도 부분적으로 인출되도록 구성된 혈전 포획 요소; 및 혈전 포획 요소를 혈전 부위로 운반하도록 구성된 마이크로 카테터를 포함한다.

[0022] 특히, 본 발명에 따르면, 혈전 포획 요소는 수축된 위치에서 마이크로 카테터 내에 이동 가능하게 배치된다. 마찬가지로, 마이크로 카테터는 흡인 카테터 내에 이동 가능하게 배치된다. 또한 혈전 절제술 시스템의 여러 요소를 함께 또는 개별적으로 이동할 수 있다. 일 실시예에서, 요소들 간의 상호 연결은 지혈 밸브를 통한다.

[0023] 본 발명의 목적을 위해 사용하기 위한 적절한 혈전 절제 장치는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 특허 출원 WO20161 13047A1에 설명되어 있다.

[0024] 특정 실시예에서, 전달 카테터, 흡인 깔때기, 마이크로 카테터 및 혈전 포획 요소는 동일한 축 상에 배향되고, 동축으로 구성되고 서로 독립적으로 움직일 수 있다.

[0025] 특정 구체 예에서, 흡인 깔때기는 자체 확장 가능하다.

[0026] 본 발명의 혈전 절제술 시스템/장치는 신경 혈관 또는 말초 혈관계에 사용될 수 있으며 특히 원하는 위치로 이동하고 구체적인 밀봉을 제공하는 데 적합하여, 예를 들어 이차 혈전의 발생을 회피할 수 있다. 이것의 설계는 혈전을 깔때기 입구로 끌어 당겨 혈전을 제거하는 혈전 모빌라이저로 작동하는 회수 장치를 도입할 수 있게 한

다. 본 발명의 접근법은 혈전 절제술 장치를 혈전에 가까운 위치로 안내하고 기계적 작용과 결합된 흡인을 통해 이를 회수하는 것으로 구성된다. 흡인 깔때기는 항행 및 위치 지정을 가능하게 하는 카테터(예 : 안내 카테터)를 사용하여 작동되는 자체 확장 가능한 커버 스텐트이다. 또한 카테터는 근위 단부에서 진공 상태를 유지하도록 되어 있고, 여기서 진공은 시술사(예 : 주사기를 사용하여)에 의해 카테터 원위 단부의 혈전 근처에서 생성된다.

[0027] 이러한 얇힌 흡인 깔때기는 수축 또는 확장 구성일 수 있으며, 흡입 깔때기의 직경은 수축 구성보다 확장 구성에서 더 크다. 또한, 흡인 깔때기는 두개 내 또는 말초 동맥에 손상을 주지 않도록 설계되었다. 이것의 설계는 동맥의 직경을 조정하고 결과적으로 말초 색전증 예방을 위해 기술된 시스템의 가장 중요한 특징 중 하나인 혈류를 제한하기 위한 것이다. 원위 색전증은 스텐트 리트리버가 혈전을 가로 지르거나 추출 과정 중에 전형적인 임상적 합병증이다.

[0028] 일 실시예에서, 흡인 깔때기의 확장 거동은 형상 기억 특성 및 초 탄성 덕분에 그것이 형성되는 니티놀 재료에 기인한다. 형상 기억은 변형을 겪은 다음 재료를 "변형 온도" 이상으로 가열하여 원래 모양을 복구하는 능력을 말한다. 초 탄성과 결합하여 니티놀은 혈관의 다양한 직경과 형상에 적합한 특성을 제공한다.

[0029] 또한 혈전 절제술 시스템의 장점은 다음과 같이 요약할 수 있다: 배치 시 고분자 물질의 필름으로 밀봉된 자체 확장 가능한 스텐트(예를 들어, 니티놀로 형성됨)인 흡인 깔때기는 혈관 치수를 확장하고 모방한다. 유리하게는, 혈전 포획 요소와 함께 깔때기의 큰 입구는 혈전을 단편화하지 않고 전체 혈전을 흡인할 수 있으며 또한 제거 절차 중에 혈전을 완벽하게 할당한다. 폐색 부위에서 출구까지의 거리가 멀고 혈전의 크기가 크기 때문에 혈전이 소실되는 것도 방지된다(혈전 포획 요소에 의해 포획하기 어려움). 이 시스템은 혈관의 혈류를 제한할 수 있으며, 결과적으로 시스템의 흡인력을 증가시키고 주로 원위 색전증과 같은 임상적 측면 합병증을 감소시킨다. 이 시스템의 또 다른 주요 특징은 흐름이 경동맥 수준에서 중단되지 않고 혈전 부위에서 직접 중단되기 때문에 전체 반구가 아닌 특정 동맥 분지에만 영향을 미치므로 전체 절차의 안전성이 향상된다는 것이다. 요약하면, 본 발명의 혈전 절제술 시스템은 다른 시판되거나 시판될 준비가 된 장치에 비해 명확한 이점을 제공한다. 본 설명에서 혈전 포획 요소는 혈전을 포획하고 혈류로부터 회수하기 위해 혈전과 상호 작용할 수 있는 장치로 이해된다. 이 정의는 본 발명을 제한하지 않고 다음 범주를 포함한다:

[0030] - 코일 리트리버 시스템. 이 범주에는 카테터 팁과 같은 나선형 테이퍼 코르크 나사인 Merci® 리트리버 시스템과 같은 1 세대 혈전 포획 요소가 포함된다. 2 세대는 추가된 필라멘트와 함께 근위 카테터에 대해 905에서 나선형 코일을 통합한다. 그리고 3 세대는 최대의 혈전 보유를 허용하기 위해 테이퍼되지 않은 비각이 있는 필라멘트 나선형 코일의 하이브리드 설계이다.

[0031] - 스텐트 리트리버, 이는 본 상세한 설명에서 일반적으로 금속 푸서를 통해 작동하는 금속 메쉬가 있는 장치로, 스트럿 내에서 혈전을 회수하여 혈전을 포획할 수 있다. 스텐트 리트리버의 예는 다음과 같다:

[0032] o Solitaire FR(Medtronic Neurovascular)

[0033] o Trevo™ XP ProVue 회수 시스템(Stryker)

[0034] o Embotrap(Neuravi)

[0035] o Revive PV(DePuy Synthes)

[0036] o pReset(Phenox)

[0037] o Eric(Microvention)

[0038] o MindFrame Capture LP 시스템(Covidien)

[0039] o APERIO(Acandis GmbH)

[0040] o 캐치(볼트 압출)

[0041] o Tigertriever(Rapid Medical)

[0042] o Stream(Perflow Medical)

[0043] o J recan

[0044] o 3D 혈관 재생 장치(Penumbra)

- [0045] o Neva(Vesalio)
- [0046] o Versi(Neurovasc Technologies)
- [0047] - 다른 유형의 혈전 포획 요소는 다음과 같다.
- [0048] o 골든 리트리버(Amnis)
- [0049] o Triticum Medical
- [0050] o ClotT riever 혈전 절제술 장치(Inari Medical)
- [0051] o Dais-e(Mivi Neuroscience)
- [0052] o Navimax(Intratech Medical)
- [0053] o ThromboWire(Capture Vascular Systems)
- [0054] 특정 실시예에서, 혈전 포획 요소는 스텐트 회수 장치이다. 특히 스텐트 리트리버 장치는 폐쇄 세포와 Solitaire™ 혈관 재형성 장치 또는 Trevo Stentriever™와 같은 연속 스캐폴드를 가지고 있다.
- [0055] 일 실시예에서, 흡인 깔때기는 원위 단부 및 근위 단부를 정의하는 세그먼트를 포함하고, 각각 반대 방향으로 회전하고 서로 얽힌 나선형 필라멘트(또는 와이어)의 동일하거나 상이한 적어도 두 세트의 메쉬에 의해 형성된다. 메쉬는 특히 균일한 직경을 갖는 제 1 관형 섹션, 및 제 1 관형 섹션의 직경보다 작은 직경을 갖는 제 1 섹션에 인접한 제 2 관형 섹션을 포함한다.
- [0056] 제 1 섹션의 메쉬는 바깥 쪽 반경 방향 힘, 즉 제 2 섹션보다 더 높은 압력을 제공하도록 조정된 브레이딩 각도(β)를 가진 나선형 필라멘트를 가지고 있다. 제 1 섹션이 혈관의 내벽에 더 잘 배치되거나 중첩되도록 한다. 제 1 섹션은 제 1 섹션의 제 1 및 제 2 단부 부분에서의 반경 방향 힘이 제 1 섹션의 중간 부분에서보다 더 높도록 스프링으로서 작용하도록 구성된 원위 단부에서 폐쇄 루프를 포함할 수 있다.
- [0057] 흡인 깔때기의 제 1 섹션의 직선 모양은 일단 흡인된 혈전을 수용할 공간을 만든다. 제 1 섹션은 혈관 형상에 맞게 조정 가능하며 외부 표면은 혈관의 내벽과 접친다.
- [0058] 특히, 제 2 섹션은 두 개의 서브 섹션, 제 1 서브 섹션 및 제 2 서브 섹션을 포함한다. 제 1 서브 섹션은 원뿔 모양(또는 깔때기 모양)을 가지며 원뿔 모양을 유지하고 혈전 제거 중에 근위 혈류를 줄이기 위해 방사형 강도를 제공하기 위해 근위 및 원위 단부에서 변경되는 브레이딩 각도(α)를 포함한다. 제 2 서브 섹션은 흡인 카테터에 대한 연결을 제공하도록 구성된 관형 균일한 직경을 포함한다.
- [0059] 흡인 깔때기는 다양한 크기로 생산할 수 있다. 일 실시예에서, 제 1 섹션은 제 2 섹션보다 길다. 일 실시예에서, 제 1 섹션은 4 내지 40mm 범위의 길이 및 3.5 내지 6mm 범위의 외경을 포함하고, 제 2 서브 섹션은 1 내지 10mm 범위의 길이 및 1 내지 2mm 범위의 외경을 포함한다. 더욱이, 제 1 서브 섹션의 브레이딩 각도(α)는 흡인 깔때기의 종축에 대해 15도에서 45도 사이로 구성된다. 이 각도는 더 많은 반경 방향 힘을 가짐으로써 흐름을 막는데 유리하지만, 동시에 혈관의 밀봉이 있기 때문에 흡인 깔때기가 압축되도록 해야 한다.
- [0060] 다른 구체 예에서, 흡인 깔때기의 비 투과성 커버링은 중합체, 예를 들어 실리콘 또는 폴리 우레탄을 포함한다.
- [0061] 메쉬의 나선형 필라멘트는 금속, 금속 합금 또는 특히 니티놀 또는 니티놀/백금 또는 Niti#1-DFTRR(Drawn Filled Tube)를 포함하는 복합재로 만들어질 수 있다. 플래티넘 비율이 10 %에서 40 %까지이다. 특히 20 % 플래티넘(Niti#1-DFTRR-20 % Pt). 나선형 필라멘트는 흡인 깔때기가 길어지고 좁아짐에 따라 더 세로로 정렬되도록 조정된다.
- [0062] 일 실시예에서, 나선형 필라멘트는 12 내지 48 개의 필라멘트, 특히 18 내지 24 개의 필라멘트 범위의 수를 포함한다. 이 경우, 필라멘트는 40 내지 60 μm , 특히 50 μm 의 범위로 구성된 단면을 가지고, 흡인 깔때기의 종축에 대한 필라멘트의 브레이딩 각도(β)는 제 1 섹션에 대해 50도에서 65도 사이, 제 2 서브 섹션에 대해 15도 내지 50 도로 구성된다.
- [0063] 흡인 깔때기는 또한 그 정보를 제공하기 위해 하나 이상의 센서를 포함하거나 그에 부착될 수 있다. 예를 들어, 조명 센서 또는 센서는 흡인 깔때기가 전달 카테터 내 수축 위치에 있는지 또는 연장 및 확장 위치에 있는지에 대한 정보를 제공할 수 있다. 센서(들)는 대안적으로 또는 추가적으로 흡인 깔때기가 잘 연장되고 확장되었는지, 혈전이 들어 왔는지 나가는지, 혈전의 구성에 관한 정보, 또는 혈관과 관련된 깔때기의 위치에

관한 정보를 제공할 수 있다. 대안적으로, 센서(들)는 흡인 깔때기의 상이한 섹션 또는 서브 섹션 각각에서 반경 방향 힘에 대한 정보를 제공하는 압전 센서를 포함할 수 있다. 대안적으로, 센서(들)는 얼룩 폐색과 두께 내 죽상 경화성 질환을 구별하기 위한 정보를 제공할 수 있다.

- [0064] 유리하게는, 흡인 깔때기는 의사가 형광 투시법을 사용하는 동안 흡인 깔때기의 정확한 위치를 알 수 있게 하는 메쉬의 원위 단부 및/또는 다른 전략적 지점(들)에 적어도 하나의 방사선 불 투과성 마커를 포함할 수도 있다.
- [0065] 본 발명의 또 다른 측면은 환자의 혈관 내 혈전 부위로부터 혈전을 추출하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은:
- [0066] 혈관계를 통해 혈전 부위를 향해 전달 카테터를 전진시키는 단계;
- [0067] 혈관 내 혈전에 근접한 전달 카테터의 원위 단부를 배치하는 단계;
- [0068] 전달 카테터 내에서 흡인 카테터를 전진시키는 단계 - 흡인 깔때기는 흡인 카테터로부터 원위로 연장됨 - ;
- [0069] 흡인 카테터 및 전달 카테터를 서로에 대해 이동시켜 흡인 깔때기를 혈전에 근접한 전달 카테터 외부에 배치하는 단계;
- [0070] 흡인 깔때기를 혈관의 내벽과 접촉하도록 확장하여 흡인 깔때기를 지나는 혈류를 감소시키는 단계;
- [0071] 혈전을 향해 흡인 깔때기를 통해 원위로 혈전 포획 요소를 전진시키는 단계;
- [0072] 혈전 포획 요소를 배치하여 혈전을 포획하는 단계;
- [0073] 혈전 포획 요소와 혈전을 흡인 깔때기쪽으로 근위로 이동시키는 단계;
- [0074] 혈전을 적어도 부분적으로 흡인 깔때기로 흡인하기 위해 흡인 카테터를 통해 흡인 깔때기에 흡입을 적용하는 단계; 및
- [0075] 흡인 깔때기와 혈전을 혈관계 내에서 근위로 이동시키는 단계 - 흡인 깔때기는 흡인 깔때기 내에 혈전을 유지하기 위해 좁아짐에 따라 길어짐으로써 그 모양과 길이를 주변 혈관에 맞게 조정함 -
- [0076] 를 포함한다.
- [0077] 제안된 방법의 단계는 임의의 순서로 수행될 수 있음에 유의해야 한다. 특히, 흡입을 적용하는 단계는 흡인 깔때기 및 혈전을 혈관계 내에서 근위로 이동시키는 단계 이전 또는 이후에 수행될 수 있다.
- [0078] 선택적으로, 상기 방법은 흡인 카테터 내에서 마이크로 카테터를 전진시키는 단계를 포함할 수도 있으며, 혈전 포획 요소는 마이크로 카테터 내에 배치된다. 더욱이, 상기 방법은 또한 마이크로 카테터 외부에 혈전 포획 장치를 배치하기 위해 마이크로 카테터 및 혈전 포획 장치를 서로에 대해 이동시키는 단계; 및 혈전 포획 장치를 확장하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0079] 한 실시 양태에서, 혈전 포획 장치의 확장은 혈전 포획 장치가 자가 팽창하는 것을 포함한다.
- [0080] 일 실시예에서, 마이크로 카테터를 전진시키는 것은 혈전을 통해 마이크로 카테터의 원위 단부를 전진시키는 것을 포함한다. 선택적으로, 상기 방법은 또한 혈전 포획 장치를 흡인 깔때기로 적어도 부분적으로 근위로 이동시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0081] 한 실시 양태에서, 흡인 깔때기를 확장하는 것은 흡인 깔때기가 자가 팽창하도록 하는 것을 포함한다.
- [0082] 일 실시예에서, 흡인 깔때기는 각각 반대 방향으로 회전하는 꼬인 나선형 필라멘트의 적어도 두 세트의 메쉬를 포함하고, 상기 방법은 흡인 깔때기가 길어지고 좁아짐에 따라 두 세트의 나선형 필라멘트를 더 세로로 정렬된 위치로 이동시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 측면은 다음을 포함하는 환자의 혈관의 혈전 부위로부터 혈전을 추출하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은:
- [0084] 혈전 부위를 향해 혈관계를 통해 원위로 혈전 포획 요소를 전진시키는 단계; - 특히, 혈전 포획 요소는 혈전 부위를 향해 자체 확장됨 - ;
- [0085] 혈관계를 통해 혈전 부위를 향해 전달 카테터를 전진시키는 단계;
- [0086] 혈관 내 혈전에 근접한 전달 카테터의 원위 단부를 배치하는 단계;

- [0087] 전달 카테터 내에서 흡인 카테터를 전진시키는 단계 - 흡인 깔때기는 흡인 카테터로부터 원위로 연장됨 - ;
- [0088] 흡인 카테터 및 전달 카테터를 서로에 대해 이동시켜 흡인 깔때기를 혈전에 근접한 전달 카테터 외부에 배치하는 단계;
- [0089] 흡인 깔때기를 혈관의 내벽과 접촉하도록 확장하여 흡인 깔때기를 지나는 혈류를 감소시키는 단계;
- [0090] 혈전 포획 요소와 혈전을 흡인 깔때기쪽으로 근위로 이동시키는 단계;
- [0091] 혈전을 적어도 부분적으로 흡인 깔때기로 흡인하기 위해 흡인 카테터를 통해 흡인 깔때기에 흡입을 적용하는 단계; 및
- [0092] 흡인 깔때기와 혈전을 혈관계 내에서 근위로 이동시키는 단계 - 흡인 깔때기는 흡인 깔때기 내에 혈전을 유지하기 위해 좁아짐에 따라 길어짐으로써 그 모양과 길이를 주변 혈관에 맞게 조정함 -
- [0093] 를 포함한다.
- [0094] 혈전 포획 요소를 혈관계를 통해 혈전 부위를 향해 원위로 전진시킴으로써, 혈전 포획 요소를 앵커 요소로 사용하여, 전달 카테터의 밀기/이동성을 가능하게 한다.
- [0095] 이전 및 다른 장점 및 특징은 예시적이고 비 제한적인 방식으로 고려되어야 하는 첨부된 도면을 참조하여 실시예에 대한 다음의 상세한 설명으로부터 더욱 완전하게 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0096] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 혈관에서 혈전을 추출하기 위한 흡인 깔때기에 포함된 다른 섹션을 개략적으로 도시한 것이다.
- 도 2는 제 2 섹션에서보다 제 1 섹션에서 더 낮은 메쉬 밀도를 갖는 흡인 깔때기의 상이한 관형 섹션에 포함된 메쉬를 예시한다.
- 도 3은 흡입 깔때기의 주요 사양 중 일부를 개략적으로 보여준다.
- 도 4는 흡입 깔때기의 이상적인 압력 대 직경 곡선을 보여주는 그래프이다.
- 도 5는 제안된 혈전 절제술 시스템의 구성도이다.
- 도 6 내지 도 13은 본 발명의 혈전 절제술 시스템을 사용하여 환자의 혈관 내 혈전 부위로부터 혈전을 추출하는 방법의 단계를 보여준다.
- 도 14는 뇌 혈관의 모델 시스템을 보여준다.
- 도 15는 부드러운 적색 혈전을 사용하는 여러 모델에서 단일 통과 후 혈관 재형성 속도를 보여준다.
- 도 16은 부드러운 적색 혈전을 사용하는 여러 모델에서 제 3 통과 후 혈관 재형성 속도를 보여준다.
- 도 17은 피브린이 풍부한 혈전을 사용하는 여러 모델에서 단일 통과 후 혈관 재형성 속도를 보여준다.
- 도 18은 피브린이 풍부한 혈전을 사용하는 여러 모델에서 제 3 통과 후 혈관 재형성 속도를 보여준다.
- 도 19는 시험관내 연구(실시예 1, 샘플 크기 50) 및 생체 연구(실시예 2)에서 ANA + SR 및 BGC + SR 그룹의 조합에서 1 차 통과 및 3 차 통과 후 재개통율의 비교를 보여준다. BGC + SR과 비교하여 ANA + SR을 사용한 재개통율의 절대적인 증가는 두 연구 모델에서 유사했다.
- 도 20은 본 발명의 일 실시예에 따른 자동 혈전 절제 시스템(ANCD)을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0097] 도 1 및 도 2는 혈관으로부터 혈전을 추출하기 위한 제안된 혈전 절제 시스템/장치(또는 ANCD)에 포함된 흡인 깔때기(1)의 특정 실시예를 도시한다. 흡인 깔때기(1)는 세그먼트(10)를 포함하고, 이 세그먼트는 자체 확장 가능하며 원위 단부(11) 및 근위 단부(12)를 정의하고, 예를 들어, 전달 카테터(3)와 같은 운반체 내부의 압축된 상태에서 수축된 위치에서, 일단 전달 카테터(3)에서 나오면 연장/확장된 위치로 그 모양을 주변 혈관에 맞출 수 있어, 혈전 THR을 수용하고 유지하기 위해 혈관의 내벽에 대해 배치될 수 있다.

- [0098] 도 2에 도시된 바와 같이, 세그먼트(10)는 각각 반대 방향으로 회전하고 서로 얹혀있는 두 세트의 나선형 필라멘트를 갖는 메쉬(13)를 포함한다. 일 실시예에서 메쉬(13)는 다이아몬드 형 구조 또는 규칙적인 구조를 따를 수 있다. 메쉬(13)의 밀도는 세그먼트(10)의 탄성을 정의한다. 표 1에 자세히 설명된 바와 같이, 길이 방향에 대한 메쉬 각도(또는 브레이딩 각도(β))는 가변적일 수 있다.
- [0099] 나선형 필라멘트는 금속(금속 합금 포함), 폴리머, 니티놀 또는 니티놀/백금을 포함하는 복합재 또는 DFT^R(Drawn Filled Tube), 특히 적절한 기계적 특성을 갖는 재료로 만들어질 수 있다.
- [0100] 도 1 및 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 메쉬(13)는 두 개의 별개의 관형 섹션, 제 1 섹션(20) 및 제 2 섹션(30)을 정의한다. 특히, 제 2 섹션(30)은 두 개의 서브 섹션, 제 1 서브 섹션(31) 및 제 2 서브 섹션(32)을 포함한다.
- [0101] 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 이 특정 실시예에서, 원위 단부(11)에 있는 제 1 섹션(20)의 단부 부분은 인용된 전달 카테터(3)로부터 나오면 세그먼트(10)의 확장을 용이하게 하는 폐쇄 루프(23)를 포함한다. 더욱이, 이러한 폐쇄 루프(23)는 나선형 필라멘트 사이의 움직임을 제한함으로써 스프링 또는 고정 점으로 작용하여 외향 반경 방향 힘을 증가시킨다. 폐쇄 루프(23)는 또한 가능한 혈관 손상을 감소시키고 혈관 내 흡인 깔때기(1)의 항행성을 개선하기 위해 매끄러운 원위 단부를 제공한다. 제 1 섹션(20)의 나머지 부분은 일단 흡인된 혈전 THR을 수용할 공간을 생성한다. 제 1 섹션(20)은 혈관 형상에 적응할 수 있고, 그 구성(예를 들어, 직경 및 브레이딩 각도 β) 때문에, 세그먼트(10)가 혈관의 내부 벽에 더 잘 배치되도록 제 2 섹션(30)에서보다 더 높은 외측 반경 방향 힘을 제공한다. 제 1 섹션(20)의 단부 부분에서의 반경 방향 힘은 예를 들어 폐쇄 루프(23)의 스프링 작용으로 인해 그 중간 부분보다 특히 더 크다. 대안적으로, 제 1 섹션(20)의 반경 방향 힘은 모든 모선을 따라 균일하게 분포될 수 있다.
- [0102] 제 1 서브 섹션(31)(또는 제 1 섹션(20)에 인접한 제 2 섹션(30)의 일부)은 원뿔형 또는 깔때기 형이다. 그 형상 때문에, 이 서브 섹션(31)은 쓰러지지 않고 혈압을 견딜 수 있는 특징을 갖는다. 예시된 실시예에서, 서브 섹션(31)의 근위 단부 및 원위 단부에서 변화하는 브레이딩 각도(α)는 원추형 형상을 유지하기 위해 반경 방향 강도를 제공한다. 서브 섹션(31)의 원위 단부에서 변경되는 브레이딩 각도(α)는 또한 폐쇄 루프(23)와 함께 작동하여 제 1 섹션(20)을 개방 위치로 유지하고 혈전 THR을 위한 공간을 생성한다. 서브 섹션(31) 위의 커버링은 혈전 THR의 포획 및 제거 동안 혈류를 중지하고 전달 카테터(3)로 세그먼트(10)를 회수하는 동안 포획된 혈전 THR을 보호한다. 이 서브 섹션(31)은 또한 흡인 카테터(2)(도 5 참조) 또는 대안적으로 하이포 튜브에 연결하기 위한 섹션(20)의 더 큰 직경에서 더 작은 직경의 서브 섹션(32)으로의 전환부이다.
- [0103] 제 2 서브 섹션(32)(또는 근위 단부(12)에 인접한 제 2 섹션(30)의 일부)은 관형 균일한 직경을 가지며 흡인 카테터(2)에 대한 연결을 제공한다. 일부 실시예에서, 흡인 카테터(2)는 외부 재킷에 의해 덮인 PTFE 라이닝된 브레이디드 카테터이다. 흡인 카테터의 브레이드와 라이너는 외부 재킷에서 원위로 연장된다. 폴리머 재료 층이 돌출된 브레이드 및 라이너 주위에 배치될 수 있고 맨드릴이 브레이드 및 라이너 내에 배치될 수 있다. 그 후, 세그먼트(10)의 제 2 서브-섹션(32)이 이 폴리머 섹션 위에 배치될 수 있고, 다른 폴리머 층이 서브 섹션(32)의 메쉬 위에 배치될 수 있다. 이 폴리머 재료의 외층은 용융되어 폴리머가 메쉬(13)의 셀을 통해 흐르고 맨드릴이 제거되며 매끄러운 표면이 전체 흡인 카테터(2) 위에 남게 된다. 이러한 부착 접근법은 흡인 카테터(2)의 부착 섹션에 구조와 강성을 추가하므로, 세그먼트(10)를 흡인 카테터(2)에 부착하는 무결성을 손상시키지 않고 가능한 한 짧아야 한다.
- [0104] 숙련된 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 세그먼트(10)를 흡인 카테터(2)에 연결하는 다른 기술이 사용될 수 있다. 예를 들어, 다른 실시예에서, 흡인 카테터(2)가 금속 하이포 튜브인 경우, 서브 섹션(32)의 메쉬(13)는 니티놀 링에 용접된다. 이 링은 하이포 튜브에 직접 용접된다. 대안적으로, 스테인레스 스틸 링은 서브 섹션(32)의 메쉬(13)에 접촉될 수 있다. 그런 다음 스테인리스 스틸 링이 하이포 튜브에 용접된다. 또 다른 옵션은 필라멘트가 구멍을 통과하도록 천공된 링 위에 세그먼트(10)를 직접 메쉬하는 것이다. 세그먼트(10)가 전달 카테터(3) 내부에서 압축되면, 세그먼트(10)는 스프링 효과를 감소시키고 마찰 효과를 감소시키고 압박성을 증가시킴으로써 전달 카테터(3) 내에서 세그먼트(10)의 이동을 용이하게 하기 위해 나선형 필라멘트를 길이 방향의 정렬 방향으로 이동시키도록 연장된다. 전달 카테터(3) 내부의 세그먼트(10)의 밀림 가능성은 동맥 내에서 세그먼트(10)의 항해 가능성과 관련된다.
- [0105] 메쉬 각도 또는 브레이딩 각도(β)는 메쉬(13)가 혈관의 곡선에 맞게 적응될 수 있게 하여 꼬임을 방지하고 메쉬 내부에 여유 공간을 생성하여 방해받지 않고 흡입할 수 있게 한다.

[0106] 이제 도 3을 참조하면 실시예에 따른 흡인 깔때기(1)의 주요 사양 중 일부가 도시되어 있다. 표 1은 흡입 깔때기(1)의 주요 사양을 나타낸다. 표 2는 이러한 파라미터를 계산하는 데 사용되는 측정 방법을 나타낸다.

[0107] 표 1. 흡인 깔때기의 주요 사양

		예	범위	큰 참조	작은 참조
형상 파라미터	OD sec 20 [mm]	6	3.5--6	5.2	Approx. 4.1
	OD sec 32 [mm]	catheter OD	1--2	1.65	1.65
	L sec 20 [mm]	15	4--40	9	4-8
	α sec 31 [°]	45	15--45	31	20
	L sec 32 [mm]	2	1--10	3.5	3
브레이딩 파라미터	Wire OD [μ m]	50	40--60	51	51-58
	Wire number	48	24--48	48	24-36
	β sec 20 [°]	60	50--65	55	65
	β sec 32 [°]	20	15--50	45	45

[0108]

[0109] 표 1은 특정 실시예에 대한 파라미터를 보여준다. 한 실시 양태에서, 흡인 깔때기(1)의 파라미터는 예를 들어 경동맥의 마지막 부분이나 경동맥 사이편과 같은 직경 4.5mm의 큰 혈관("큰 참조")에 대해 표 1에 표시되어 있다. 다른 구체 예에서, 흡인 깔때기(1)의 파라미터는 예를 들어 내 경동맥(ICA) 또는 중대 뇌동맥(MCA)과 같은 직경 2.5mm의 작은 혈관("작은 참조")에 대해 표 1에 표시되어 있다.

[0110] 표 2. 다른 파라미터를 계산하는 데 사용되는 측정 방법.

파라미터	측정 방법
OD sec 20 [mm]	흡인 깔때기가 형성되는 맨드릴이 측정된다. 스텐트와 같은 모양의 고체 피스이다. 최종 직경은 고체 피스의 직경을 측정하고 나선형 필라멘트/와이어 직경의 4 배를 추가하여 결정된다.
OD sec 32 [mm]	이전과 동일
L sec 20 [mm]	이전과 동일
α sec 31 [°]	이전과 동일
L sec 32 [mm]	흡인 깔때기가 형성되면, 초과 길이를 절단해야 하는 위치를 결정하는 도구에 배치된다.
Wire OD [μ m]	정밀 측정기로 측정된다.
Wire number	대안 1: 원위 루프의 수를 세고 2를 곱한다. 대안 2: 메시에 사용되는 와이어의 수를 센다
β sec 20 [°]	대안 1: 축 방향으로 측정된 주어진 길이에서 와이어 교차 수를 측정. 대안 2: 맨드릴이 그루브로 제조되어 메시 작업 중에 와이어가 내부에 삽입되고 제조가 개선되면, 맨드릴이 적절한 파라미터로 제조된 것으로 간단히 측정된다.
β sec 32 [°]	이전과 동일

[0111]

[0112] 언급된 바와 같이, 흡인 깔때기(1)는 두 가지 구성일 수 있다: 혈전 부위에 접근하는 동안 전달 카테터(3) 내부에 수축된 형태(또는 압축된 상태), 그리고 전달 카테터(3) 또는 혈관과 상호 작용이 없을 때 연장 및 확장된(전개된) 형태. 본 명세서에 명시된 파라미터는 자연(이완된) 형태의 흡인 깔때기(1)와 관련된다; 즉, 연장 및 확장(전개) 위치. 세그먼트(10)는 그 중에서도 원위 단부(11) 및/또는 의사가 형광 투시를 사용하는 동안 흡인 깔때기(1)의 정확한 위치를 알 수 있게 하는 메쉬(13) 내의 다른 전략적 지점에서 백금, 텅스텐, 바륨 유도체, 금, 이리듐 등으로 만들어진 방사선 불 투과성 마커를 포함할 수 있다. 방사선 불 투과성 물질은 일단 제조되면 나선형 필라멘트에 증착될 수 있다(흡인 깔때기(1)에 코팅이 있는 경우, 물질은 코팅의 표면에 분산될 수도 있다). 세그먼트(10)에 방사선 불 투과성을 부여하는 대안적인 가능성은 상이한 재료 및 불투명 등급(예를 들어, 니티놀 및 백금)의 나선형 필라멘트를 사용하는 것이다. 특정 실시예에서, 백금 코어를 갖는 니티놀 와이어가

사용된다. 마찬가지로, 전달 카테터(3)는 또한 방사선 불 투과성 마커를 포함할 수 있다.

- [0113] 더욱이, 세그먼트(10)는 예를 들어 제 1 섹션(20)만을 덮거나 전체 세그먼트(10)를 덮는 코팅을 가질 수 있다. 도 1 및 도 2의 실시예에서, 보이지는 않지만, 코팅은 폐쇄 루프(23)에서 서브 섹션(32)으로 이동한다. 일 실시예에서, 코팅은 세그먼트(10)를 액체 중합체에 침지시킴으로써 흡인 카테터(2)에 대한 세그먼트(10)의 부착에 대해 적용되고, 따라서 중합체가 고형화되도록 한다. 선택적으로, 맨드릴은 폴리머 코팅 재료에 담근 경우 세그먼트(10)의 메쉬(13) 내부에 배치될 수 있다. 대안적으로, 코팅 재료는 메쉬(13) 상에 분무될 수 있다. 다른 대안적인 실시예에서, 코팅은 세그먼트(10)를 흡인 카테터(2)에 부착하기 전에 적용될 수 있다. 이러한 실시예에서, 코팅은 서브 섹션(32)의 근위 단부(12)에 도달하지 않지만, 나선형 필라멘트 사이에 코팅되지 않은 공간이 있어 흡인 카테터(2)와의 조립을 자유롭게 허용한다.
- [0114] 코팅은 동맥 손상을 방지하여 나선형 필라멘트와의 직접적인 접촉을 방지한다. 더욱이, 코팅은 수밀 구획을 제공하여 혈전 THR을 흡입하여 제거하는 동안 보호할 수 있다. 일 실시예에서, 코팅을 적용하기 위해, 메쉬(13)가 전달 카테터(3)에 부착된 다음 코팅이 적용된다.
- [0115] 내부 또는 외부 유약을 코팅에 적용하여 특성을 향상시킬 수도 있다. 세그먼트(10)의 외부 표면에 친수성 또는 소수성 코팅을 적용함으로써, 마찰 계수를 감소시킴으로써 외부 표면을 캐리어 및 혈관을 통해보다 쉽게 변위시킬 수 있다. 동일한 방식으로, 세그먼트(10)의 내부 표면에 처리를 적용함으로써 혈전 THR이 내부에 있으면 유지하는 접착 효과를 얻을 수 있다. 코팅은 탄성 소재로 만들어져 있다. 하나의 특정 실시 양태에서, 흡인 깔때기(1) 코팅은 실리콘이다. 또는 폴리 우레탄 또는 기타 유형의 플라스틱 재료를 사용할 수 있다. 폴리 우레탄과 실리콘의 블렌드도 사용할 수 있다.
- [0116] 코팅의 이중 거동을 달성하기 위해(세그먼트(10)의 외부 표면에 윤활성이 있고 내부가 끈적거리거나 거친 경우), 코팅은 설명된 바와 같이 재료의 추가에 의해 처리될 수 있거나 메쉬 자체의 구조에 의해 구성적으로 그러한 특징을 가질 수 있다.
- [0117] 코팅은 세그먼트(10)의 붕괴를 피하기 위해 구멍을 포함할 수 있다. 이러한 구멍은 코팅을 천공함으로써 코팅이 적용된 후에 형성될 수 있다.
- [0118] 세그먼트(10)의 치수는 혈전 THR을 포획하는 데 사용될 혈관의 치수에 따라 다르다. 세그먼트(10)의 서브 섹션의 치수 및 메쉬의 브레이딩 각도는 세그먼트(10)가 전달 카테터(3)로 압축될 때 감소된 반경 방향 외측 힘을 제공하고 혈압으로부터의 붕괴를 피하기 위해 확장될 때 충분한 외측 힘을 제공하는 것을 돕는다. 도 4는 세그먼트(10)의 일 실시예의 가능한 작업 곡선을 도시한다. Y 축은 장치 압력(mmHg)을 정의하는 반면 X 축은 동맥 직경(mm)을 정의한다. 수평 점선은 혈압 한계를 표시한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 흡인 깔때기(1)가 사용될 수 있는 동맥의 직경 범위는 2 내지 5 mm이다. 세그먼트(10)는 2 내지 5mm의 표준 범위에서 작동하는 동맥에 의해 막히지 않고 확장될 수 있고 200mmHg 이상의 혈압에 대처할 수 있도록 설계되었다. 도 4에 도시된 바와 같이, 이 특정 실시예는 2mm 미만의 직경으로 압축되도록 설계되지 않는다. 전달 카테터(3) 내의 세그먼트(10)의 압축은 캐리어 내의 흡인 깔때기(1)의 전진을 억제하기에 충분히 높은 반경 방향 외측 힘을 초래할 수 있다.
- [0119] 본 발명의 일부 실시예는 전통적인 환경(병원) 및 비 전통적인 환경(요양원, 보조 요양 시설)에서 사용하도록 자동화될 수 있다. 이는 ANCD의 더 큰 배치 및 사용을 허용하고 혈전 THR의 제거를 촉진하여 훨씬 더 짧은 시간 내에 흐름이 회복될 수 있기 때문에(예를 들어, 뇌의 중요한 영역으로) 환자의 병상을 크게 개선할 수 있다. 이러한 자동화 장치 중 하나가 W02016/1 13047에 예시되어 있다. ANCD의 사용에서, 세그먼트(10) 및 그에 부착된 흡인 카테터(2)는 전달 카테터(3)를 통해 환자의 혈관 내의 혈전 부위로 전진된다. 전달 카테터(3)에서의 전진 동안, 세그먼트(10)는 제 1 및 제 2 세트의 나선형 필라멘트가 서로에 대해 원위 방향을 향하는 제 1 각도를 형성하는 구성이다. 세그먼트(10)가 전달 카테터(3)에서 나오면 전개 구성으로 자체 확장되기 시작한다. 메쉬(13)가 세그먼트(10)의 원위 단부에서 폐쇄 루프를 형성하는 실시예에서, 나선형 필라멘트의 폐쇄 루프의 스프링 작용은 제 1 섹션(20)이 혈전 부위에 근접한 혈관과 맞닿도록 확장되는 데 도움이 된다. 배치 구성에서 제 1 및 제 2 나선형 필라멘트 세트는 제 1 각도보다 작은 제 2 원위 방향 각도를 형성한다(즉, 필라멘트는 전달 구성에서보다 전개 구성에서 세로로 덜 정렬된다). 서브 섹션(31)도 또한 원추형 또는 깔때기 모양으로 자체 확장된다. 서브 섹션(31)의 원위 단부는 배치 구성에서 섹션(20)의 근위 단부를 지지하는 데 도움이 된다.
- [0120] 서브 섹션(31) 및 섹션(20) 외부의 코팅은 혈전 부위로의 혈류를 감소시킨다. 코팅을 통과하는 선택적 구멍은 소량의 혈액이 흡인 깔때기(1)를 통과할 수 있게 하여, 혈압 및 적용된 혈압(외부)과 진공(내부) 사이의 압력 차이로 인한 서브 섹션(31)의 붕괴를 방지한다. 혈류가 감소되면, 흡입은 카테터(2)를 통해 서브 섹션(31) 및

섹션(20)의 내부 공간에 적용되어 혈전 THR을 섹션(20)으로 흡인할 수 있다. 혈전 THR을 포획하는 흡인 깔때기(1)는 환자에게서 제거될 수 있다. 포획 구성(즉, 혈전 THR이 내부에 있는 경우)에서, 제 1 및 제 2 필라멘트 세트는 흡인 깔때기(1)가 더 길고 더 작은 직경의 모양을 취하므로 제 1 원위면 각도보다 작은 제 3 원위 방향 각도를 형성한다(즉, 필라멘트가 더 세로로 정렬됨).

[0121] 도 5를 참조하면 제안된 ANCD의 확장 구성 방식이 예시되어 있으며, 이 특정 실시예에서 흡인 깔때기(1), 흡인 깔때기(1)에 연결된 흡인 카테터(2), 전달 카테터(3), 혈전 포획 요소(4) 및 마이크로 카테터(5)를 포함한다. 상세 A는 흡인 깔때기(1) 및 흡인 카테터(2)를 포함하는 확장형 팁 흡인 카테터(7)의 구성을 도시한다. 도 6 내지 도 13은 본 발명의 ANCD를 사용하여 환자의 혈관의 혈전 부위로부터 혈전 THR을 추출하는 방법의 단계를 보여준다. 먼저, 확장형 팁 흡인 카테터(7)를 포함하는 전달 카테터(3)는 가이드 와이어(6) 및 마이크로 카테터(5)를 통해 내부 경동맥으로 전진한다(도 6). 전달 카테터(3)가 제 위치에 도달하면 확장형 팁 흡인 카테터(7)의 입구를 전개하기 위해 후퇴된다(도 7 내지 도 8). 흡인 깔때기(1)는 혈관의 직경으로 자체 확장되고 동맥 흐름이 중지된다(즉, 차단되거나 부분적으로 감소됨)(도 8). 흡인 깔때기(1)의 입구가 열리면 마이크로 카테터(5)가 혈전 THR로 전진한다(도 9). 그런 다음 마이크로 카테터(5)를 빼내어 혈전 포획 요소(4)를 배치하여 혈전을 포획한다(도 10). 혈전 포획 요소(4)는 혈전을 흡인하기 위해 주사기에 의해 흡인 카테터(2)에 흡입이 가해지는 동안 혈전을 흡인 깔때기(1) 입구로 끌어당긴다(도 11). 마지막으로 혈전이 흡인 깔때기(1)(도 12)에 들어갈 시스템이 제거된다(도 13).

[0122] 다음과 같은 특정 실험 예가 자세히 설명되어 있다. 다음 실험 예에서는 전달 카테터(3)와 확장형 팁 흡인 카테터의 조합을 ANA 장치라고 한다. 따라서 제안된 ANCD는 ANA 장치, 혈전 포획 요소(4) 및 마이크로 카테터(5)로 구성된다.

[0123] 실시예 1: 시험관내 분석

[0124] 1. 연구 목적

[0125] 이 연구는 ANCD에 포함된 ANA 장치(즉, 전달 카테터(3) 및 확장형 팁 흡인 카테터(7)로 구성된 카테터 장치)의 성능을 평가하는 것을 목표로 했다. 확장형 팁 흡인 카테터(7)은 아래 정의된 바와 같이 실리콘으로 덮인 DFT(니티놀/백금) 브레이디드 스텐트를 사용하여 제작되었다. 성능은 폐쇄 체외 응고 유사체를 포함하여 경동맥 및 대뇌 생리적 혈류, 압력 및 혈관 해부학을 시뮬레이션하는 두개 내 순환의 뇌 혈관 모델인 시험관 내 3D 시뮬레이션 모델에서 평가되었다.

[0126] 표 3

ANA 5,2*9 mm prototype 2018		
형상 파라미터	OD sec 20 [mm]	5.2
	OD sec 32 [mm]	1.65
	L sec 20 [mm]	9
	α sec 31 [°]	31
	L sec 32 [mm]	3.5
브레이딩 파라미터	Wire OD [μ m]	51
	Wire number	48
	β sec 20 [°]	55
	β sec 32 [°]	45

[0127]

[0128] 특히, 이 연구는 스텐트 리트리버(SR)와 같은 혈전 포획 요소(4)와 결합된 ANA 장치의 혈관 재형성 속도 및 혈전 색전화 속도 측면에서 ANA 장치의 효능을 평가하는 것을 목표로 했다.

[0129] 2. 재료 및 방법

[0130] 2.1 샘플

[0131] 연구에 사용된 ANA 장치는 다음과 같다(표 4).

꺾때기 카테터	꺾때기 모드	꺾때기 참조	전달 카테터
Group 10/ Sample 8	5,2*9 mm	ZA00583-03	Coiled delivery (new)/group 10/sample 8
lot 945034 sample 10	5,2*9 mm	ZA00599-10	Coiled delivery (new)/group 10/sample 8
Sample 2-IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00600-02	Sample 3-IVT ANA Compatibility
Sample 5 - IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00600-05	Sample 3-IVT ANA Compatibility
Sample 5 - IVT efficacy	5,2*9 mm	ZA00601-06	Sample 3 - IVT efficacy
Sample 3-IVT. Efficacy IVT SAB	5,2*9 mm	ZA00615-03	Sample 4 - IVT compatibility
Group 10/ Sample 8	5,2*9 mm	ZA00599-02	Sample 4 - IVT compatibility

[0132]

[0133] 판매되는 장치는 다음과 같다(표 5).

장치 유형		명칭	회사
Thrombectomy devices	Stent Retrievers	Solitaire 4-6x20 mm	Medtronic
	Guide catheter	Neuronmax 088	Penumbra Inc
Neurovascular guide catheters	Microcatheter	Rebar	Covidien
	Distal Access Catheters (DAC)	Navien	Covidien
	Balloon Guide Catheter (BGC)	Cello	Covidien

[0134]

[0135] 2.2. 방법론

[0136] 이 연구는 스페인 바르셀로나의 VHIR(Institut de Recerca de Vail d' Hebron) 동물 시설에서 수행되었다. 스텐트 리트리버(솔리테어) 및 시판되는 장치(원위 접근 카테터가 있는 솔리테어- "솔럼브라-유사" -, 및 풍선 가이드 카테터가 있는 솔리테어)와 함께 ANA 장치를 사용한 기계적 혈전 절제술이 뇌 혈관 폐색 모델에서 시뮬레이션되었다(응고 유사체 포함). 또한, 항 형성 및 다른 스텐트 리트리버와의 호환성을 포함하여 ANA 장치의 성능도 혈전의 유무에 대해 평가되었다.

[0137] 절차는 저해상도 형광 투시로 이어졌으며 숙련된 기술자의 도움을 받았다.

[0138] 뇌 혈관의 모델 시스템은 아래에 설명된 바와 같이 인간 혈관 복제와 생리학적으로 관련된 모의 순환 흐름 루프로 구성된다.

[0139] 혈관 복제

[0140] 두개 내 순환의 3 차원 체외 모델은 혈관 복제로 사용되었다.

[0141] 두 가지 모델의 혈관 복제가 사용되었다:

[0142] 1. 혈관 모델 Jacobs Institute : 이 모델은 CT-A 영상(환자 50 명)을 사용하여 환자 혈관 해부학을 기반으로 설계한 다음 3D 프린터(Jacobs Institute)로 인쇄했다. 모델은 곡률, 지름 및 길이 측면에서 인간의 두개 내 순환과 매우 유사하다. 내부 경동맥 분절 및 중대 뇌동맥 분지(M1-M4 분절), 단일 전 대뇌 동맥에 연결된 양측 A1 전 대뇌 동맥 분절 및 단일 후방 연통 동맥(오른쪽)으로 구성된다. 따라서 Willis 순환의 거의 완전한 원을 허용한다. 또한 대동맥 호와 총 경동맥 및 자궁 경부 내 경동맥을 압박하는 대표적인 접근 혈관 구조도 포함된다. 혈관 복제의 다른 섹션의 비틀림 수준은 중등도이며, 두개 내 및 접근 혈관계에 대한 평균 비틀림 지수가 각각 4.752 및 2.332이며 비틀림 지수가 7.084인 완전한 모델을 생성한다.

[0143] 2. 혈관 모델 UMASS(매사추세츠 대학교 의과 대학) : 20 명의 환자를 대상으로 한 자기 공명 혈관 조영 자료를 바탕으로 곡률, 지름, 길이 등 ICA 사이편이 심한 윌리스 원 전체의 혈관 복제물을 선별하여 소량 제조 공정을 사용하여 제작하였다. 심한 비틀림을 가진 ICA 사이편은 혈관 내 접근을 위한 까다로운 비틀림을 제공하기 위해 선택된다. 이미지 후 처리 중에 혈관계의 3D 재구성이 수정되어 M2 및 A2 분할을 다시 결합하여 각 혈관 영역에서 단일 출력을 생성한다.

- [0144] 서로 다른 정도의 비틀림을 가진 두 개의 혈관 복제물이 사용되었다:
- [0145] (1) 중등도 혈관 모델 : 혈관 복제의 다른 섹션은 두개 내 및 접근 혈관계에 대해 각각 5.831 및 0.047의 평균 비틀림 지수를 나타내어 비틀림 지수가 5.878 인 완전한 모델을 생성했다.
- [0146] (2) 심한 혈관 모델 : 혈관 복제의 다른 섹션은 두개 내 및 접근 혈관에 대해 각각 7.067 및 7.067의 평균 비틀림 지수를 보였으며, 비틀림 지수가 7.233 인 완전한 모델을 생성했다.
- [0147] 모의 순환 흐름 루프
- [0148] 모델은 연동 펌프에 연결되었다. 37 °C로 가열된 염수 용액은 연동 펌프를 사용하여 모델을 통해 순환되었다. 전체 신경 혈관 모델로의 흐름 속도는 생리적 흐름 속도를 기반으로 한 값인 370-450 mL/min으로 설정되었다. 압력은 또한 임상적으로 대표되는 혈압의 상한 범위인 180 mmHg로 조절되었다. 흐름 및 압력 센서는 연동 펌프 출력 후 회로 입구에 위치했으며, 혈관 복제 후 제 2 압력 센서는 차압을 계산한다. 온도계는 중간 영역의 유체 온도를 측정한다. 형광 투시 안내 하에 혈관 내 장치를 조작하고 혈관의 혈관 조영 영상을 조영제를 사용하여 획득하여 표적 혈관의 적절한 위치를 식별했다.
- [0149] 2.3. 혈전 유사체
- [0150] 혈전 회수(혈관 재형성 및 색전술 속도)의 효능을 평가하기 위해 부드러운 적색 및 피브린이 풍부한 혈전을 사용하여 중대 뇌동맥(MCA, M1) 폐색을 생성했다.
- [0151] 돼지 혈전은 VHIR에서 제작되었다. 부드러운 적색 및 피브린이 풍부한 혈전은 각각 Mokin et al 2016 및 Duffy et al 2017에 따라 만들어졌다:
- [0152] - 부드러운 적색 혈전: 4ml의 항 응고되지 않은 돼지 혈액을 소 혈장(F8630, Sigma-Aldrich)에서 추출한 피브리노겐 32mg 및 트롬빈 형태의 소 혈장(T4648, Sigma-Aldrich) 1 단위와 최소 3 분 동안 혼합했다. 혼합물을 실온에서 적어도 60 분 동안 배양하였다.
- [0153] - 피브린이 풍부한 혈전: 채혈 직후에 구연산 나트륨 용액(3.2 %)을 사용하여 돼지 혈액을 항 응고시켰다. 이후 원심 분리(600g, 15 분, 4 °C)를 사용하여 전혈 성분을 분리하고 추출된 혈장을 적혈구(RBC)와 9 : 1의 비율로 혼합했다. 염화칼슘(2.06 %)을 첨가하여 응고를 시작하고 응고된 물질을 37 °C에서 60 분 동안 숙성시켰다. 생성된 혈전은 약 100 % 피브린으로 구성된다.
- [0154] 혈전(5 x 5 x 7 mm)을 흐름 루프에 주입하여 MCA 폐색을 형성했다. 혈전 절제술을 시작하기 전에 TICI 0을 사용한 완전한 폐색이 필요했다.
- [0155] 2.4. 절차
- [0156] Neuron Max 088 가이드 카테터(Penumbra)를 자궁 경부 ICA에 배치하고 가이드 와이어를 전달한 다음 대상 혈관을 통해 부드럽게 전진한다.
- [0157] 혈전 절제술 절차(응고 회수 절차):
- [0158] - 시판되는 혈전 절제 장치 : 마이크로 카테터가 폐쇄 혈전을 가로 질러 와이어를 통해 항행되었다. 가이드 와이어를 철수시킨 후 기계적 혈전 절제술을 위한 스텐트 리트리버(솔리테어)를 배치했다. 리트리버 후퇴 동안, 60ml 주사기를 사용하여 회수 중에 연속 흡인을 가했다.
- [0159] -스텐트 리트리버와 결합된 ANA : ANA를 스텐트 리트리버와 결합하여 혈전을 회수했다. 스텐트 깔때기(1)가 폐색부에 근접하게 배치된 상태에서, 스텐트 리트리버(솔리테어)가있는 마이크로 카테터(5)는 혈전에 도달하고 교차할 때까지 와이어를 통해 배치된 스텐트 깔때기(1)와 흡인 카테터(2)를 통해 항행되었다. 스텐트 리트리버는 ANA를 통해 지속적인 흡인이 적용되는 동안 응고를 포획하기 위해 배치되었다. 전체 응고가 스텐트 깔때기(1) 내부에 안전하게 배치될 때까지 스텐트 리트리버를 끌고 두 장치를 마침내 전체로 회수했다. 특정 절차에서는 흡인이 적용되지 않았다.
- [0160] 2.5. 평가 방법론
- [0161] (1) 효능 평가 :
- [0162] 혈관 재형성 : 모든 절차 실행 후 절차 시점에 따라 흐름이 평가되었다. TICI 2b 및 3은 성공적인 혈관 재형성으로 간주된다(1). TICI 0, 1 및 2a는 실패한 혈관 재형성으로 간주된다(0). 시점 :

- [0163] · 혈전 이전 배치(모델 혈관계의 기준 선용)
- [0164] · 전처리(허혈 기준, 임상 시작점)
- [0165] · 혈전 절제 후 1 회 통과("1 차 통과 혈관 재형성")
- [0166] · 혈전 절제 후 통과 2(해당하는 경우)
- [0167] · 혈전 절제 후 통과 3(해당되는 경우)
- [0168] 효능 평가에서 고려한 주요 엔드 포인트는 다음과 같다:
- [0169] · 제 1 통과 후 혈관 재형성 비율(TICI 2b-3)
- [0170] · 제 3 통과 후 혈관 재형성 비율(TICI 2b-3)
- [0171] 색전 이벤트(ENT/EDT). 모든 절차 실행 후 절차 시점에 따라 흐름을 평가했다. EDT(Distal Territory) 및 ENT(Emboli New Territory)가 평가된다. EDT 점수 0 및 ENT 점수 0은 색전증이 없음을 나타낸다. EDT 점수 1과 ENT 점수 1은 색전 이벤트를 나타낸다. 시점:
- [0172] · 혈전 이전 배치(모델 혈관계의 기준 선용)
- [0173] · 전처리(허혈 기준, 임상 시작점)
- [0174] · 혈전 절제술 후 1 회 통과("1 차 통과 혈관 재형성")
- [0175] · 혈전 절제 후 통과 2(해당하는 경우)
- [0176] · 혈전 절제 후 통과 3(해당되는 경우)
- [0177] 효능 평가에서 고려한 엔드 포인트는 다음과 같다:
- [0178] · 제 1 통과 후 EDT 및 ENT(TICI 2b-3)
- [0179] · 제 3 통과 후 EDT 및 ENT(TICI 2b-3)
- [0180] (2) 항행 가능성 평가:
- [0181] 항행 가능성은 제 1 시도 후에 평가되었다. 항행 가능성을 평가하기 위해 다음 끝점을 사용했다:
- [0182] · 항해 시간 [s] : 목표 혈관에 도달하는 데 필요한 시간
- [0183] · 항행 가능성/유연성 : 항행 시간과 점수 간의 비율
- [0184] “대상 혈관에 대한 장치의 밀착성. 장치의 근위 제어”
- [0185] 2.6. 실험적 설계
- [0186] 표 6은 서로 다른 평가를 위해 각 그룹 및 각 조건에 대해 수행된 실험을 보여준다. 혈전 절제술 시도(통과)의 최대 횟수는 3 회로 제한되었다.

[0187] 표 6. 실험 설계

시장 장치의 효용성

엔드 포인트				
혈관 재형성 1 st pass	혈관 재형성 3 rd pass	원위 색전 (EDT)	새로운 영역 색전 (EDT)	
DEVICES	SAMPLE SIZE	VASCULAR MODEL	CLOT	
			type	location
Solitaire + BGC	10	Jacobs	Soft red	MCA-M1
	10	Jacobs	Fibrin rich	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Soft red	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Fibrin rich	MCA-M1
	5	UMASS severe	Soft red	MCA-M1
	5	UMASS severe	Fibrin rich	MCA-M1
Solitaire + DAC	5	Jacobs	Soft red	MCA-M1
	5	Jacobs	Fibrin rich	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Soft red	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Fibrin rich	MCA-M1
	5	UMASS severe	Soft red	MCA-M1
	5	UMASS severe	Fibrin rich	MCA-M1

[0188]

스텐트 리트리버와 결합된 ANA의 효용성

엔드 포인트				
혈관 재형성 1 st pass	혈관 재형성 3 rd pass	원위 색전 (EDT)	새로운 영역 색전 (EDT)	
DEVICES	SAMPLE SIZE	VASCULAR MODEL	CLOT	
			type	location
ANA + Solitaire	7	Jacobs	Soft red	MCA-M1
	7	Jacobs	Fibrin rich	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Soft red	MCA-M1
	5	UMASS moderate	Fibrin rich	MCA-M1

DEVICES	ASPIRATION	SAMPLE SIZE	VASCULAR MODEL	CLOT	
				type	location
ANA+ stent retriever	YES	17	Jacobs	Soft red	MCA-M1
		16	Jacobs	Fibrin rich	MCA-M1
		5	UMASS moderate	Soft red	MCA-M1
		5	UMASS moderate	Fibrin rich	MCA-M1

[0189]

[0190] 2.8. 데이터 분석

[0191] 혈관 재형성 및 색전화 값은 백분율로 표시되었다; 그룹당 평균이 계산되었다.

[0192] 성과 점수는 정성적으로 분석되었다. 그룹당 평균 및 SD도 계산되었다.

[0193] 무결성 데이터는 정정적으로 평가되었다. 혈관 재형성, 색전술 및 항행 가능성 값에 대한 통계 분석은 Excel을 사용하여 수행되었다. T-test는 두 그룹의 평균을 비교하기 위해 적용되었으며, $p \leq 0.05$ 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0194] 3. 결과(%로 표시)

[0195] 표 7(내부 = 너내):

Cerebrovascular models				ANA + Solitaire			BGC + Solitaire			DAC + Solitaire			
Model	tortuosity Index (TI)	Global TI	Clot type	n	1st pass	3rd pass	n	1st pass	3rd pass	n	1st pass	3rd pass	
Jacobs Tortuous access	access	2,33	7,08	soft red	10	100	100	10	100	100	10	80	90
	intrac	4,75		fibrin rich	15	87	100	14	29	29	13	77	85
UMASS Moderate tortuosity	access	0,05	5,88	soft red	10	100	100	10	80	80	10	90	100
	intrac	5,83		fibrin rich	15	93	100	15	67	93	16	75	88
UMASS Severe Tortuosity	access	0,17	7,23	soft red	5	100	100	5	100	100	5	100	100
	intrac	7,07		fibrin rich	5	100	100	5	60	80	6	100	100

[0196]

[0197] 부드러운 적색 혈전의 경우 ANA와 솔리테어를 결합한 결과는 솔리테어를 풍선 안내 카테터(BGC) 또는 원위 접근 카테터(DAC)와 결합하는 것보다 낫거나 같았다(도 15). 세 모델 모두에서 제 1 통과와 제 3 통과에서 유사한 결과가 관찰되었다(도 16).

[0198] 피브린이 풍부한 혈전의 경우 ANA와 Solitaire를 결합한 결과는 Solitaire와 BGC(Balloon Guiding Catheter) 또는 DAC(원위 접근 카테터)를 결합한 것보다 항상 낫다(도 17). 세 가지 모델 모두에서 제 1 통과와 제 3 통과에서 유사한 결과가 관찰되었다(도 18).

[0199] 다른 스텐트 리트리버에서도 유사한 결과가 관찰되었다(데이터는 표시되지 않음).

[0200] 4. 결론

[0201] 스텐트 리트리버와 결합된 ANA는 특히 피브린이 풍부한 혈전이 있는 스텐트 리트리버와 결합된 BGC 또는 DAC와 같이 일반적으로 사용되는 다른 장치 조합과 비교하여 적은 수의 패스로 훨씬 더 나은 재개통율을 보여주었다.

[0202] 이러한 결과를 임상 실습에 외삽하면, 큰 혈관 폐색 및 임상 불일치에 대한 급성 허혈성 뇌졸중을 스텐트 리트리버와 결합된 ANA로 직접 치료하는 것이 좋다. 이 조합을 사용하면 구조 요법을 사용할 필요가 없다.

[0203] 실시예 2; 생체 내 분석: 돼지 응고 모델에서 혈전 포획 요소(예 : 스텐트 리트리버(SR))와 함께 ANA의 성능 및 안전성에 대한 만성 평가.

[0204] 1. 소개 및 목표

[0205] 혈관 내 치료(EVT)는 대 혈관 폐색(LVO) 뇌졸중에 가장 효과적인 치료법으로 인식되고 있다. 최소 시도 횟수로 최단 시간에 가장 높은 수준의 재개통이 개선된 임상 결과와 연관되는 것으로 입증되었다. 매우 효과적이지만 완전한 재개통에 도달하지 못하는 것은 치료받은 환자의 약 20 %에서 보고되었다. 환자 결과를 개선하기 위해 제 1 통과 완전 재개통 속도를 높이기 위해 다양한 장치와 조합이 개발 중이다. 이러한 장치의 개발에는 뇌 혈관 인체 해부학을 시뮬레이션하는 팬텀 모델의 전임상 테스트와 장치 관련 혈관 손상을 평가할 수 있는 동물 모델이 포함된다. 각 시뮬레이션 모델에는 고유한 특성이 있으므로 새로운 장치 또는 조합이 인간 연구의 제 1 최종 평가 전에 다른 조건에서 효능과 안전성을 입증하는 것이 좋다.

[0206] 이 연구의 목적은 돼지 모델에서 3 회 통과 후 30 일 동안 보조 장치와 함께 ANCD의 전임상 효능 및 안전성을 평가하는 것이었다. 특히 자가 확장 깔때기(1)의 사용이 일반적으로 사용되는 장치와 비교하여 높은 혈관 손상과 관련이 없음을 확인한다. 연구 설계는 다음과 같다:

[0207] - 0 일째에 혈관 혈관 재형성의 효능에 대한 급성 성능 평가(응고 회수).

[0208] - 국소 및 말단 장기 조직 반응을 평가하기 위해 3 일 및 30 일 후 혈관 조영 및 조직학적 평가.

[0209] 2. 방법

[0210] 이 경우 ANA 장치에는 전달 카테터(3)과 확장형 팁 흡인 카테터(7)가 포함된다.

[0211] 확장형 팁 흡인 카테터(7)는 브레이디드 금속 구조에 매우 유연한 폴리머로 구성된다. 이는 시술 중 국부적으로 혈류를 제한하기 위한 것이다. 이는 피복을 벗기면 혈관의 직경으로 확장될 수 있고 그 모양에 적응하여 혈류를

제한할 수 있는 자가 확장 깔때기(1)를 포함한다. 확장형 팁 흡인 카테터(7)는 회수 장치와 결합될 때 보완 메커니즘으로 작용하는 효과적인 흡인을 제공할 수 있다. 흡인 깔때기(1)는 신경 혈관 비틀림에 적응하기에 충분한 유연성을 갖도록 설계되었다. 흡인 깔때기(1)는 방사선 불 투과성 브레이드와 폴리머 필름으로 구성된다.

[0212] 전달 카테터(3)는 ANA 장치의 가장 바깥 쪽 카테터로, 목표 혈관에 도달할 때까지 이동한다. 사용 중 마찰을 줄이기 위한 친수성 코팅과 혈관 조영 시각화를 위한 원위 단부에 방사선 불 투과성 마커가 있다. 사용된 재료는 팁의 향상된 유연성과 근위부의 충분한 강성과 밀립 가능성을 허용한다.

[0213] 동물 모델

[0214] 모든 동물은 검역소에 보관되었고 CBSET(미국 매사추세츠 주 렉싱턴)에 보관되었다. 연구가 수행된 곳, 미국 실험 동물 관리 인증 협회(American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care)의 인증을 받은 시설로 USDA 지침에 명시된 요건을 충족하거나 초과하는 조건하에 있다. 연구에 배정하기 전에 건강 상태를 확인하기 위해 신체 검사 및 임상 병리를 포함하여 검역 중에 표준 수의학 관행을 수행했다. 종에 적합한 영양 균형 잡힌 식단이 매일 모든 동물에게 물과 함께 자유롭게 제공되었다.

[0215] 이 연구에는 11 마리의 돼지가 사용되었다(암컷 또는 거세된 수컷 요크셔 돼지, 체중 39-50Kg). 혈관계의 크기와 해부학적 구조가 혈관 질환 치료를 위한 카테터 기반 의료 기기 테스트 목적에 임상적으로 관련이 있기 때문에 돼지 모델이 본 연구의 실험 종으로 선택되었다. 또한 돼지는 혈관 연구를 위한 확립된 동물 모델이며 일반적으로 과학 표준으로 인정된다.

[0216] 지지 IV 수액 및 약물 투여를 위해 동물을 마취하고, 삽관하고, IV 카테터를 삽입했다. 수술 절차는 무균 상태에서 수행되었다. 모든 절차를 통해 생리학적 파라미터를 모니터링했다. 대퇴 동맥은 절단 접근법을 통해 접근했다. 9F 유도관을 동맥으로 전진시키고 헤파린(150 U/kg, IV)을 투여하여 활성 응고 시간(ACT)을 약 200-350 초로 연장했다. ACT 수준은 모든 절차 동안 45 분마다 모니터링되었으며, 목표 ACT를 유지하기 위해 필요에 따라 추가 헤파린을 투여했다. 형광 투시 지도 하에, 8F Mach 1™ 가이드 카테터(CGC : Boston Scientific, 매사추세츠 주 말보로)가 가이드 와이어를 통해 하행 대동맥과 표적 동맥으로 전진되었다. 혈관의 혈관 조영 영상은 치료 부위에 적합한 위치를 식별하기 위해 조영제를 사용하여 얻었다. 혈관 조영술은 절차 전반에 걸쳐 수행되었다: 기준선, 각 통과 후 및 부검 전. 혈관 조영술(정성적 및 정량적)에 의해 평가된 파라미터는 혈관 해부학, 표적 부위, 장치 모니터링, 혈관 상태-손상, 혈관 경련 및 혈류(mTICI 척도)였다.

[0217] 대상 혈관의 시술을 위해 사용 지침(IFU)별로 두 가지 다른 재개통 전략을 테스트했다:

[0218] 1-BGC + SR : 풍선 가이드 카테터(BGC : 8Fr FlowGate2™ 풍선 가이드 카테터(95cm), Stryker Neurovascular, CA, Fremont) + 스텐트 리트리버(SR : Solitaire™ 2 4x40 mm, Medtronic Neurovascular) 및

[0219] 2- ANA + SR.

[0220] 자궁 경부 및 설측 동맥이 표적화되었다. 이 동맥은 ANA 및 SR의 경우 2.2 내지 5mm, BGC의 경우 2.7 내지 5mm의 직경 범위를 포함한다. 이는 뇌 혈관 조직(내 경동맥(ICA), 중뇌 동맥(MCA))에서 표적 혈관의 크기를 나타낸다.

[0221] ANA + SR 및 BGC + SR 장치는 각 시점에서 모든 혈관 층에서 평가가 이루어졌는지 확인하기 위해 대상 혈관에 분배되었다. 각 동물은 ANA + SR 및 BGC + SR 장치 평가를 모두 받았으므로 이 연구에서는 동물의 무작위화가 필요하지 않았다.

[0222] 임상 시뮬레이션에서 기기를 더 나쁜 사례로 연구하기 위해 모든 사례에서 모든 연구 그룹의 3 회 통파를 평가했다(IFU에 따라 ANA 장치 및 Solitaire 스텐트 리트리버에 허용되는 최대 전개 및 후퇴 수). 장치(천공, 절개, 혈전증) 및 혈관 경련으로 인한 잠재적 혈관 손상도 혈관 조영술을 통해 시술 중에 평가되었다.

[0223] 혈전 준비 및 전달

[0224] 이전에 자가 혈액(24-48h)으로 생성된 확고한(고 피브린) 및 부드러운 혈전을 표적 치료 혈관인 자궁 경부 및 설측 동맥에 투여했다. 테스트 및 제어 장치의 균일한 분포를 보장하기 위해 혈관 및 응고 일관성을 무작위로 선택했다. 표준 튜브에 수집된 전혈 샘플(50ml)을 사용하여 단단한 응고를 준비하고, 원심 분리하고 혈청 층과 버피 층을 포함한 하부 적혈구 층의 10 %를 추출했다. 이 추출된 용액을 혼합하고 2 시간 동안 배양하였다. 돼지의 혈액(최대 30ml)을 상온에서 2 시간 동안 배양하여 부드러운 응고를 생성했다. 두 경우 모두 고체 성분은 절차가 진행될 때까지 대조적으로 채워진 용기에 4 °C에서 보관되었다. 혈전은 투여 전에 표적 혈관에 적합한

크기로 절단되었다. 혈전은 전단/단편화를 최소화하기 위해 맞춤형 루어를 통해 8F 가이드 카테터를 통해 표적 영역에 도입되었다. 혈관 폐쇄(TICI 0)를 확인하기 위해 후속 혈관 조영술을 실시했다. 혈전 절제술 전 5-10 분 동안 치료 전에 혈전을 혈관에서 안정화시켰다.

[0225] 혈전 절제술 절차

[0226] 혈전 회수 능력을 평가하기 위해 SR과 함께 ANA 장치 또는 BGC를 사용하여 기계적 혈전 절제술 절차를 수행했다. TICI 흐름(mTICI 척도) 및 혈관 경련은 혈전 투여 후 및 각 혈전 절제술 시도 후 평가되었다.

[0227] 형광 투시 안내 하에 혈관 내 장치를 조작하고 장치의 적절한 위치를 식별하기 위해 혈관의 혈관 조영 영상을 얻었다.

[0228] 모든 시술에서 마이크로 카테터(5)(Rebar 18, Medtronic Neurovascular)는 0.014" 마이크로 가이드 와이어 (Synchro; Stryker)를 통해 폐색 혈전의 근위 측면으로 전진되었다. 시술 1에서, BGC는 IFU 및 일반적인 관행에 따라 SR로 혈전 절제술을 수행하기 전에 흐름을 정지시키기 위해 팽창되었다. 흡인은 BGC를 통해 적용되었으며, SR이 당겨지고 마이크로 카테터(5)가 제자리에 있다. 시술 2에서, 전달 카테터(3)는 혈전의 근위 측면에 가깝게 진행되었고 흡인 깔때기(1)는 혈전의 근위에 배치되어 국소 흐름 정지를 생성했다. 그런 다음 마이크로 카테터 (5)는 혈전을 통해 전진되었고 SR은 평소와 같이 배치되었다. 이 시점에서 마이크로 카테터(5)는 확장형 팁 흡인 카테터(7)를 통해 흡인력을 증가시키기 위해 완전히 철수되었다. SR은 그 근위 끝이 흡인 깔때기(1) 내부에 있을 때까지 천천히 당겨지고, 흡인이 시작되고, ANA + SR이 점진적으로 결합하여 당겨진다. 모든 시술에서 혈전 절제술 중 흡인은 BGC(시술 1) 또는 확장형 팁 흡인 카테터(7)(시술 2)를 통해 3 방향 스톱 록에 연결된 60cc 주사기(Vaclock; Merit Medical)로 수행되었다. 각 응고에 대해 동일한 전략으로 재개통 시도를 2 회 더 반복했다(마지막 통과). 재개통(TICI 흐름) 및 혈관 경련을 평가하기 위해 각 통과 후 혈관 조영술을 수행했다. 재개통율(TICI 3)은 1 차 및 3 차 TICI 데이터를 고려하여 계산되었다.

[0229] 결과 연구 설계는 다음 표 8에 요약되어 있다:

[0230] 표 8.

[0231] 연구 설계 : 테스트 장치(ANA, FlowGate BGC 및 Solitaire), 혈관 수 및 위치, 관련된 동물 수 및 시점 평가.

테스트/제어 장치	혈관 개수/처리 계획		동물 수	시점
ANA + Solitaire	Cervical or lingual arteries, soft clot n=3	n=6	5	Day 3
	Cervical or lingual arteries, firm clot n=3			
FlowGate BGC + Solitaire	Cervical or lingual arteries, soft clot n=3	n=6		
	Cervical or lingual arteries, firm clot n=3			
ANA + Solitaire	Cervical or lingual arteries, soft clot n=3	n=7	6	Day 30±2
	Cervical or lingual arteries, firm clot n=4			
FlowGate BGC + Solitaire	Cervical or lingual arteries, soft clot n=4	n=7		
	Cervical or lingual arteries, firm clot n=3			

[0232]

[0233] 조직 병리학

[0234] 동물은 3 일과 30 일 후에 안락사되었고 포괄적인 부검을 받았다. 처리된 혈관을 절개하고 관련 조직/장기를 수집하고 10 % NBF(중성 완충 포르말린) 및 파라핀에 고정하고 H&E(헤마톡실린 및 에오신) 및 Verhoeff's로 염색하여 조직 형태학적 평가를 수행했다. 각각의 처리된 혈관은 치료의 추정 영역 내에서 6 개 이상의 단면(근위 2 개, 중간 2 개 및 원위 2 개)을 생성하도록 트리밍되었다. 근위 및 중간 섹션은 테스트 또는 제어 장치의 배치 사이트 내에 있었고, 원위 섹션은 응고/스텐트 리트리버(솔리테어) 영역 내에서 가져왔다. 설측 치료를 위해, 처리된 혈관 섹션은 빵 덩어리 허 섹션에서 가져왔으며 주변 실질을 포함할 수 있다. 추가로, 혈관의 처리되지 않은 원위 섹션은 추정 처리 영역의 원위 단부의 약 5mm 이내에서 획득되었다.

[0235] 광 현미경은 표적 혈관에서의 치료에 대한 숙주 반응/수리 과정의 정도와 정도를 반영하는 파라미터의 조직 형태학적 점수를 결정하는 데 사용되었다. 조직 형태 측정 마커에는 혈관 손상, 혈관 벽화 압축 병변, 염증, 내피 형성, 내강 피브린/혈전 침착, 신 내막 형성 및 외래 섬유증이 포함되었다. 혈관의 조직학적 부분은 출혈, 괴사, 염증 세포 침윤의 유형 및 상대적인 양을 포함한 다른 미세한 변화에 대해서도 조사되었다. 대표적인 하류 조직의 섹션은 혈전증, 괴사, 염증 및 색전 물질의 존재를 포함하여 치료와 관련된 모든 부작용에 대해 평가

되었다. 점수 값은 모든 섹션과 레벨에 대해 계산되었으며, 각 혈관의 전체 평균으로 보고되었고, 내피화를 제외한 모든 마커에서 0(손상 없음)에서 3(가능한 가장 높은 손상 정도)의 순위가 0(내피 커버링 없음)에서 4(완전한 내피 커버링)까지 순위이다. 병리학자는 병리학자가 읽을 때 치료 매트릭스에 블라인드 처리되었다.

[0236] 통계 분석

[0237] 주파수 통계 분석을 얻었고 SPSS 17.0 통계 패키지(SPSS, Inc.)를 사용하여 비교했다. 그룹 간 차이에 대한 통계적 유의성은 Pearson χ^2 또는 범주형 변수에 대한 Fisher 정확 검정과 연속 변수에 대한 Student's t-검정 및 분산 분석에 의해 평가되었다. 표시된 경우 Mann-Whitney U- 및 Spearman 테스트가 사용되었다. < 0.05 의 확률 값은 모든 테스트에서 중요한 것으로 간주되었다.

[0238] 3. 결과

[0239] 혈관 조영 결과

[0240] 11 마리의 동물에서 총 26 회의 혈전 절제술 시술이 수행되었다(BGC + SR : 13 회 시술, ANA + SR : 13 회 시술).

[0241] 솔리테어 장치와 함께 ANA 장치와 FlowGate BGC를 사용한 연구 결과가 표 9에 나와 있으며, 여기에서 부드럽고 단단한 응고를 사용한 제 1 및 제 3 통과 후 혈관 재형성 속도가 표시된다.

[0242] 표 9.

[0243] ANA + SR 및 BGC + SR을 사용한 제 1 및 제 3 패스의 재개통 비율.

In vivo model	ANA+SR			BGC+SR		
clot type	n	1st pass	3rd pass	n	1st pass	3rd pass
soft clot	6	67%	100%	7	29%	86%
firm clot	7	71%	100%	6	67%	67%
total	13	69%	100%	13	46%	77%

[0244]

[0245] 소프트 응고의 경우 ANA와 솔리테어를 결합한 결과는 제 1 및 제 3 통과 모두에서 솔리테어와 풍선 안내 카테터(BGC)를 결합한 것보다 항상 더 좋았다.

[0246] 확고한 혈전으로 ANA와 솔리테어를 결합한 결과는 제 1과 제 3 통과 모두에서 솔리테어와 풍선 안내 카테터(BGC)를 결합한 것보다 항상 더 좋았다.

[0247] 1 차 통과 후 재개통율(TICI 3)은 ANA + SR : 69 % 및 BGC + SR : 46 %였다. 추가 통과로 두 치료 그룹에서 재개통 비율이 증가했다. ANA + SR : 100 % 대 BGC + SR : 77 %. 완전한 재개통을 달성하기 위한 평균 통과 수는 BGC + SR(1.9)에 비해 ANA + SR(1.4)에서 더 낮은 경향이 있다. ANA 장치는 장치 구성 요소와 보조 장치 간의 호환성, 해부학적 구조를 통한 카테터의 푸시 가능성, 카테터의 방사선 불 투과성 및 사용 후 장치 무결성과 관련하여 FlowGate 제어와 유사하게 수행되었다. ANA는 FlowGate BGC와 비교하여 혈관 및 유연성을 통한 항행/추적 측면에서 약간 더 우수했다.

[0248] 혈관 조영술로 1 회의 원위 색전증이 관찰되었고 BGC + SR 그룹에서 3 일째에 확인되었으며, ANA + SR 그룹에서는 원위 혈전 색전 현상이 관찰되지 않았다. 혈관 조영술은 시술 중에 세 번의 절개가 발생했음을 보여주었다. ANA + SR 그룹에 1 개, BGC + SR 그룹에 2 개, 가이드 카테터 또는 BGC를 사용하여 표적 동맥을 카테터 삽입한 후 즉시 관찰되었기 때문에 ANA 또는 솔리테어 장치와 관련된 것은 없었다. BGC + SR 그룹의 제 2 절개는 경미했으며 추가 합병증과 관련이 없다.

[0249] 폐색의 경우 3 ~ 30 일 후 총 7 개가 관찰되었다. 30 일 후에 발견된 2 개(하나는 ANA + SR 용이고 다른 하나는 BGC + SR 용)는 심각한 절개 후 발생했다. 3 개(각각 3 일 후 ANA + SR에 대해 1 개, 3 일 및 30 일 후 BGC + SR에 대해 2 개)가 내재된 절차적 합병증으로 간주되었다. 3 일 동안 혈관 조영술에서 관찰된 마지막 2 회의 폐색(BGC + SR의 경우 2 회)은 시술 종료 후(최대 3 회 통과) 혈전을 회수하지 못한 것과 관련이 있다. 두 그룹 모두 혈관 천공이 관찰되지 않았다. Vasospasm은 두 그룹 모두에서 다양한 정도의 일반적인 관찰이었다. 이것은 폐지가 혈관 경련에 걸리기 쉬우므로 폐지 모델에서 일반적인 관찰이다.

[0250] 조직학적 결과

- [0251] 총 24 개의 혈관(26 개의 혈관 중 2 개는 심한 절개로 인해 폐기 됨)과 관련 하류 조직을 조직학적으로 평가했다. 혈관벽 손상의 조직 형태학적 마커는 거의 없었으며 3 일 및 30 일에 ANA + SR 및 BGC + SR 그룹에서 유사했다. 일반적으로 혈관 손상, 혈관 벽화 압박 염증, 혈전 또는 출혈 등을 포함한 모든 마커는 최소 수준으로 결석하여 두 그룹 및 시점 모두에서 1 점 이하 또는 약 1 점을 나타냈다. 내피 범위는 3 일에 가장 낮았고(ANA + SR : 1.78 ± 1.22 , BGC + SR : 2.03 ± 1.20 ; $p = \text{NS}$), 그리고 시간이 지남에 따라 두 그룹에서 30 일까지 거의 완전히 원주 방향으로 증가했다(ANA + SR : 3.77 ± 0.23 , BGC + SR : 3.50 ± 1.07 ; $p = \text{NS}$).
- [0252] 따라서, 혈관 손상은 거의 없었으며 통계적으로 차이가 발견되지 않았기 때문에 3 일 및 30 일에 ANA + SR 및 BGC + SR 그룹 모두에서 비슷했다. 자궁 경부 동맥(brachiocephalicus 근육) 및 설측 동맥(혀)으로의 하류 조직에서 염증, 혈전증, 색전증 및 괴사에 대한 다른 소견도 그룹과 시점 모두에서 거의 없었으며 대부분의 점수는 0 점 미만이었다.
- [0253] 4. 결론
- [0254] 돼지 응고 모델에 대한 본 연구는 Solitaire™ 2와 결합된 ANA 장치가 동일한 스텐트 리트리버와 결합된 풍선 가이드 카테터에 필적하는 안전성 프로파일을 가지고 있음을 보여준다. 더욱이, 관찰된 효능 프로파일은 혈관 비틀림 및 실험 환경의 차이에도 불구하고 3D 프린팅된 팬텀(실시에 1)을 사용한 이전 전임상 연구에서 얻은 발견과 유사하다.
- [0255] 조직 병리학적 분석 결과는 ANA 장치가 BGC + SR 그룹과 비교할 수 있는 최소한의 결과로 동맥벽에 해로운 영향을 미치지 않음을 확인한다. 실제 인간 사례를 모방한 상황에서 안전 프로필을 특성화하기 위해 대상 동맥이 2.2-5mm로 선택되었다. 이 직경은 가이드 카테터와 BGC가 일반적으로 배치되는 동맥 세그먼트보다 작다. 이것은 ANA/SR 배치 이전에 카테터/BGC 조작을 안내하는 데 이차적으로 관찰된 몇 가지 동맥 절개 및 폐색의 이유일 수 있다.
- [0256] 흡인 깔때기(1)의 혁신적인 설계는 흡인 및 그에 따른 국소 진공과 결합되는 혈관에 맞게 확장 가능한 브레이드 구성 요소이며 벽에 적합하며, 이는 일상적인 신경 혈전 절제술에 사용되는 기존의 혈관 내 장치보다 더 큰 심각한 혈관 손상 위험을 직관적으로 암시한다. 그러나 본 결과에 따르면, 흡인 깔때기(1) 및 전체 ANA 장치의 설계는 주로 흡인 깔때기(1)의 균형 잡힌 방사형 힘으로 인해 혈관계에 외상성이 있으며, 이는 혈관에 적응하고 흡인을 허용하기에 충분하다. 흡입 깔때기(1)의 부드러운 실리콘 커버와 함께 혈관 벽을 손상시킬 정도로 너무 높지는 않다. 또한 카테터 표면과 팁은 윤활 코팅으로 매끄러워 항행을 용이하게 하고 혈관 외상을 방지한다. 처리된 혈관의 유리한 안전성 프로파일은 조직 병리학 및 혈관 조영술 평가를 통해 입증된다. SR과 결합된 ANA 장치로 인한 혈관 손상이 BGC + SR과 관련이 없고 유사하다는 것을 분명히 보여준다. 조직 형태학적 시장 점수가 거의 없거나 최소이므로 천공이 발생하지 않았다. 해부 사례는 ANA 장치와 관련이 없고 시술(BGC 또는 가이드 카테터)과 관련이 있었다.
- [0257] 놀랍게도 스텐트 리트리버와 결합된 ANA 장치는 적은 수의 패스로 높은 비율의 완전한 재개통을 달성했다. 따라서 제안된 ANCD는 현재 상용 제품보다 향상된 효능 프로필을 제시한다. 관찰된 효능 속도는 실시에 1(시험관 내 모델)에서 달성된 재개통 속도와 일치한다. 더욱이 BGC + SR 조합이 두 모델과 실제 환자 모두에서 유사한 재개통 결과를 보였다는 사실은 ANCD를 사용한 인간 임상 연구의 결과가 전임상 모델에서 얻은 현재 결과와 일치할 것임을 시사할 수 있다.
- [0258] 최근 간행물은 더 높은 수준의 재개통이 더 나은 결과와 관련이 있을 뿐만 아니라 더 적은 수의 통과, 이상적으로는 단일 통과로 동일한 재개통 정도를 달성하는 것이 장기 결과 개선의 예측 인자라고 지적했다. 이 간행물은 또한 현재 승인되고 널리 사용되는 혈전 절제술 장치 및 조합이 40-50 % 범위의 1 차 완전 재개통 비율을 달성할 수 있다고 지적한다. 제안된 ANCD와 같은 새로운 장치는 제 1 및 최종 통과 성공률을 높일 수 있는 향상된 효능 프로필을 통해 EVT를 받는 뇌졸중 환자의 단기 및 장기 결과를 개선할 수 있다.
- [0259] ANA 장치 및 그에 따른 ANCD는 단편화 및 원위 색전을 방지하는 흡인 깔때기(1)로의 완전한 혈전 섭취와 함께 국소 흐름 정지를 유도하도록 설계되었다. 이러한 특징은 팬텀 프린팅된 시험관 내 모델(실시에 1)과 부드럽고 단단한 응고를 사용한 이 동물 연구 모두에서 전임상 관찰에 의해 뒷받침된다. 이러한 고무적인 결과는 제 1 인간 연구에서 유사한 성공률의 예측 변수로 사용될 수 없지만 이 단계에서 달성할 수 있는 최상의 전임상 증거를 나타낼 가능성이 높다. 또한 이 연구에서 관찰된 결과는 일반적으로 사용되는 BGC + SR 조합과 유사한 ANA + SR 안전성 프로파일을 보여준다.
- [0260] 보고된 연구는 독립적인 시설에서 Good Laboratory Practice에 따라 수행되었으며 결과는 공식 규제 보고서에서

직접 얻었다.

[0261] 결론은 다음과 같이 요약할 수 있다:

[0262] 1. 돼지 응고 모델의 전임상 결과는 잠재적으로 새로운 깔때기 구성 요소와 관련된 임상적으로 심각한 혈관 손상을 일으키지 않고 ANA + SR의 높은 효능을 지원한다.

[0263] 2. 이 생체 내 연구에서의 효능 프로파일은 시험관내 팬텀 모델과 유사했고(실시에 1, 도 19),

[0264] ANA 장치를 강화하는 것은 일반적으로 사용되는 장치와 유사한 안전 프로필을 유지하는 스텐트 리트리버와 결합할 때 기계적 혈전 절제술에서 매우 효과적이다.

[0265] 3. 이 연구는 ANCD가 취급, 위치, 푸시 가능성 및 추적 성 측면에서 FlowGate™ 풍선 가이드 카테터보다 더 나은 성능을 보여주었다.

[0266] 4. 치료와 관련된 건강 또는 임상 문제가 없었으며 모든 동물이 예정된 종료 시점까지 생존했다. 병리학자는 Solitaire™ 2 혈관 재형성 장치와 함께 사용할 때 ANA 장치가 3 일 및 30 일에 Solitaire™ 2 혈관 재형성 장치와 함께 사용된 Control FlowGate™ Balloon Guide 카테터 장치와 비슷한 조직 반응을 보였다고 보고했다.

[0267] 예 3: 인체 임상 시험: 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 혈전 포획 요소(예 : 스텐트 리트리버(SR))와 함께 ANA 장치의 안전성 및 성능을 평가하기 위한 전향적 단일 아암, 다기관 연구.

[0268] 다음 임상 시험의 제 1 환자는 지난 9 월 21 일 등록되었으며 현재 진행 중이다.

[0269] 1. 소개 및 목표

[0270] 이전에 설명한 바와 같이, ANA 장치는 다른 장치(예 : 회수 장치 및 혈관 내 카테터)의 삽입 및 안내를 용이하게 하고 목표 위치에서 혈류를 제한함으로써 신경 혈관 절차를 지원하도록 설계된 원위 접근 카테터이다. 이 특정 예에서, ANA 장치는 가변 강성의 섹션으로 구성된 두 개의 동축 카테터(전달 카테터(3) 및 확장형 팁 흡인 카테터(7))로 구성된 멸균, 일회용, 일회용 혈관 내 장치이다. 확장형 팁 흡인 카테터(7)는 연속 실리콘 코팅으로 덮인 방사선 불 투과성 니티놀 브레이드(자체 확장 깔때기(1))를 포함하며, 배치 시 국소 및 일시적 흐름 제한을 제공한다. 전달 카테터(3)는 사용 중 마찰을 감소시키기 위한 친수성 코팅과 원위 단부에 방사선 불 투과성 마커를 갖는다. 두 카테터(1, 7)는 모두 근위 단부에 루어 잠금 허브를 가지고 있다. 제안된 연구는 ANA 장치를 신경 혈전 절제술 시 스텐트 리트리버를 안내하고 지원하는 데 사용되는 유사한 장치와 비교하기 위해 전향적 임상 증거를 수집하도록 설계되었다. 프로토콜은 유사한 장치의 이전 연구에 등록된 환자 집단을 복제하도록 설계되었다. 1 차 엔드 포인트는 ANA 장치가 전방 순환에서 스텐트 리트리버 배치 및 신경 혈전 절제를 용이하게 하는 능력이고, 성공적인 재관류는 구조 요법을 사용하지 않고 ANA 장치를 3 회 이하로 통과하여 표적 혈관에서 2b 이상의 수정된 뇌경색 혈전 용해(mTICI) 점수를 달성하는 것으로 정의된다. 24 시간, 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원 중 먼저 도래하는 시점에 후속 조치 그리고 90 일에 신경 혈전 절제술 절차의 임상 결과 전체 및 기타 합병증에 대한 문서화를 허용하여 ANA 장치를 원위 접근에 사용한다. 이 연구는 표준 ISO 14155(인간 피험자를 위한 의료 기기의 임상 조사-우수 임상 관행)에 따라 수행되었다.

[0271] 이 연구의 목적은 도구로 사용할 ANA 카테터 시스템의 안전성과 성능을 평가하고 솔리테어 스텐트 리트리버 배치를 용이하게 하며 급성 대 혈관 폐색을 위해 신경 혈전 절제술을 받는 뇌졸중 환자의 혈류를 일시적으로 제한하는 것이고(LVO), 증상 발병 8 시간 이내에(피험자가 잘 보였던 마지막 시간) (신경 영상 검사실에) 제시한다.

[0272] 2. 방법

[0273] 1 차 엔드 포인트 :

[0274] 성능은 스텐트 리트리버 배치를 촉진하고 전방 순환에서 신경 혈전 절제술을 수행하는 ANA 장치의 능력으로 평가되었고, 성공적인 재관류는 구조 요법을 사용하지 않고 ANA 장치를 3 회 이하로 통과하여 표적 혈관에서 2b 이상의 수정된 뇌경색 혈전 용해(mTICI) 점수를 달성하는 것으로 정의된다.

[0275] 안전성은 시술 후 24 시간(-8/+ 12 시간)에 증상이 있는 뇌내 출혈(sICH)을 포함하여 시술 후 최대 90 일까지 모든 심각한 장치 부작용의 발생으로 평가되었다.

[0276] 2 차 엔드 포인트 : 이 연구의 2 차 성능 엔드 포인트는 다음과 같다:

[0277] - ANA 장치가 큰 혈관의 폐색에 도달할 수 있는 능력은 스텐트 리트리버의 항행 및 배치를 통해 신경 혈전 절제

술을 시도하고 최소한 전뇌 순환에서 내부 경동맥의 전구를 통과할 수 있다.

- [0278] - 절차 시간은 천자에서 mTICI $\geq 2b$ 달성까지 ≤ 3 회 통과 또는 획득되지 않은 경우 최종 혈관 조영술까지의 시간으로 정의된다.
- [0279] - 치료 시간으로, 문에서 천자부터 제 1 기준선 혈관 조영까지, 그리고 3 회 미만의 통과로 또는 획득되지 않은 경우 최종 혈관 조영술까지 mTICI $> 2b$ 달성까지의 시간으로 정의된다.
- [0280] - NIHSS 점수에 의해 결정되는 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원 중 먼저 도래하는 날짜 및 90 일(+/- 14 일)의 신경학적 상태.
- [0281] - 수정된 랭킨 척도(mRS) 점수는 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원 중 먼저 도래하는 시점과 90 일 시점에 있다.
- [0282] 이 연구의 2 차 안전 엔드 포인트는 다음과 같다:
- [0283] - 뇌내 출혈(ICH)의 평가; 자기 공명 영상(MRI)/컴퓨터 단층 촬영(CT)으로 평가한 24 시간(-8/+ 12 시간)에 모든 증상 또는 무증상 ICH. ICH는 뇌 또는 두개골 내의 혈관 외 혈액으로 정의된다. ICH는 독립적인 임상 이벤트 위원회의 판결에 따라 판정되는 바와 같이, 임상 악화(National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] 점수 > 4 점)와 관련이 있거나 사망으로 이어지고 신경학적 악화의 주된 원인으로 확인되는 경우 증상이 있는 것으로 간주된다.
- [0284] - 독립적인 연구자가 평가한 24 시간(-8/+ 12 시간)에 NIHSS에서 4 점 이상의 신경학적 악화를 가진 피험자의 발생률(즉, 환자 선별 또는 혈전 절제술 절차에 관여하지 않음).
- [0285] - 뇌혈관 조영술에서 이전에 관여하지 않았던 영역에서 색전술이 발생한다.
- [0286] - 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원 중 먼저 도래하는 시점에 시술 관련 사망률.
- [0287] - 절차적 합병증 발생 : 표적 혈관의 동맥 천공, 동맥 박리 및 혈관 경련 및 이전에 관여하지 않은 혈관 영역의 색전술.
- [0288] - 시술 후 24 시간 영상(MRI/CT)에서 평가한 바와 같이 이전에 관여하지 않았던 혈관 영역에서 경색 발생.
- [0289] 연구 장소 및 모집단 표본 크기 :
- [0290] 이 연구는 유럽 연합 내 최대 5 개의 대용량 종합 뇌졸중 센터(24 시간/7 일 이용 가능)에서 수행되었다. 현재 제안된 사이트는 스페인에 있지만 나중에 다른 유럽 국가가 추가될 수 있다. 관련된 뇌졸중 센터는 Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital de Bellvitge, Hospital Clinic, Hospital Vail d' Hebron, Hospital las Cruces de Bilbao이다.
- [0291] 인구는 뇌졸중이 내 경동맥, 중대 뇌동맥의 M1 또는 M2 부분과 같은 신경 혈관의 큰 동맥 폐색에 기인하고, IV alteplase(조직형 Plasminogen Activator [t-PA])를 받을 자격이 없거나 충분한 재개통 없이 IV t-PA 요법을 받은 급성 허혈성 뇌졸중(AIS) 환자를 기반으로 하고, 그러나 증상 발병(마지막으로 잘 보임)에서 카테터 삽입실에서 사타구니 천자까지 8 시간 이내이다. 솔리테어 스텐트 리트리버와 함께 ANA 장치로 치료하도록 표시된 일백 및 25(125) 명의 연속 피험자가 등록되도록 설정되었다. 환자 선택을 위한 포함 및 제외 기준은 임상 시험 프로토콜에 자세히 설명되어 있다.
- [0292] 이 연구는 125 명의 피험자를 등록하기 위해 약 5-6 명의 환자/월/센터 또는 25-30 명의 환자가 소요될 것으로 예상된다. 따라서 5-6 개월의 기간이 소요된다. 각 환자는 참여 기간을 90 일 +/- 2 주로 바친다. 분석으로 환자 35가 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원(1 차 성과 및 초기 2 차 엔드 포인트 포함)에 있을 때 중간 분석이 수행되고 중간 연구 보고서가 준비된다.
- [0293] 통계 분석을 위해 다음 연구 모집단이 정의되었다:
- [0294] - 등록된 모집단 : 연구에 참여하기 위해 정보에 입각한 동의를 한 모든 피험자로 정의된다.
- [0295] - 치료 의향(ITT) : 연구에 등록된 절차에 참석 한 모든 피험자로 정의된다.
- [0296] - MITT(Modified Intent-To-Treat) : ITT 분석 세트의 모든 대상으로 정의되며 롤인 대상은 제외된다. 롤인 대상은 각 조사자의 제 1 대상에 의해 정의된다.
- [0297] 연구 절차 및 평가:

[0298] 다음 표 10은 기준선, 절차 및 평가 중에 기록된 평가 일정을 보여준다. 시술 후 24 시간, 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원(가장 빠른 시점에 따라 어느 쪽이든 먼저 오는 시점) 및 90 일 후속 진료 방문 시 완료해야 한다.

[0299] 표 10 : 평가 일정

Event	Screening / Baseline	Procedure	24 h Post- procedure	Day 5 +/- 12 h / Discharge (whichever is earliest)	Day 90 +/- 14 days
Eligibility criteria (inclusion/exclusion)	X				
Informed consent	X				
Demographic/medical history	X				
Physical exam (blood pressure, heart rate)	X				
Baseline laboratory assessments	X				
Pregnancy test (as applicable)	X				
12-lead electrocardiogram (ECG)	X				
Modified Ranking Scale (mRS)	X			X	X
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	X		X	X	X
Neuro imaging (MRI/CT)	X		X		
Angiogram		X			
Mechanical thrombectomy		X			
Adverse events	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X

[0300]

[0301] 연구 시작 후 참여 연구 장소에 나타난 모든 혈전 절제술 환자는 연구에 포함되지 않은 환자에 대해 환자 스크리닝 로그에서 익명으로 추적되었다. 포함되지 않은 이유는 스크리닝 로그에 기록되어 있다.

[0302] 분석 방법론:

[0303] 통계 분석은 SAS System®, 버전 9.4 이상을 사용하여 수행된다. 분석을 수행하기 전에 완전한 통계 분석 계획이 작성된다; 보고에 사용된 모든 파생 변수에 대한 완전한 설명과 생성된 통계 테이블 및 목록이 제공된다.

[0304] 모든 통계 분석은 데이터 관리 프로세스로 인해 해결된 데이터 설명에 따라 잠긴 데이터 베이스에서 수행된다.

[0305] 통계 보고를 위한 1 차 분석 세트는 편향되지 않은 결과를 제공하기 위해 통계 분석에서 계획된 누락된 데이터를 대체하지 않는 ITT 모집단이다. 그러나 1 차 성능 엔드 포인트에 대한 결측값과 관련하여 두 가지 민감도 분석이 수행된다. 제 1은 보수적인 접근 방식으로 결측값 대신 실패를 전가한다. 제 2는 결측값이 아닌 값에 대해 보고된 성공/실패의 재분할을 사용하여 결측값을 동일한 재분할로 대체한다. 두 민감도 분석에서 동일한 통계 테스트가 제공된다. 또한, 1 차 엔드 포인트는 mITT 모집단에 보고된다.

[0306] 1 차 성능 엔드 포인트를 제외하고는 연구의 모든 파라미터에 대해 통계적 테스트가 수행되지 않으며 기록된 파라미터를 완전히 설명하기 위한 설명 분석만 제공된다. 1 차 성능 엔드 포인트는 연구 프로토콜(섹션 15.1)에 표시된 대로 이항 테스트를 사용하여 분석된다. 1 차 엔드 포인트에 대한 결과의 이질성은 5 % 수준에서 양측 카이 제곱 검정을 사용하여 사이트 간 성공률을 비교하여 평가된다. 또한 동일한 마을의 사이트를 통합하여 동일한 분석을 제공한다. 이러한 분석은 ITT 모집단에 대해서만 수행된다.

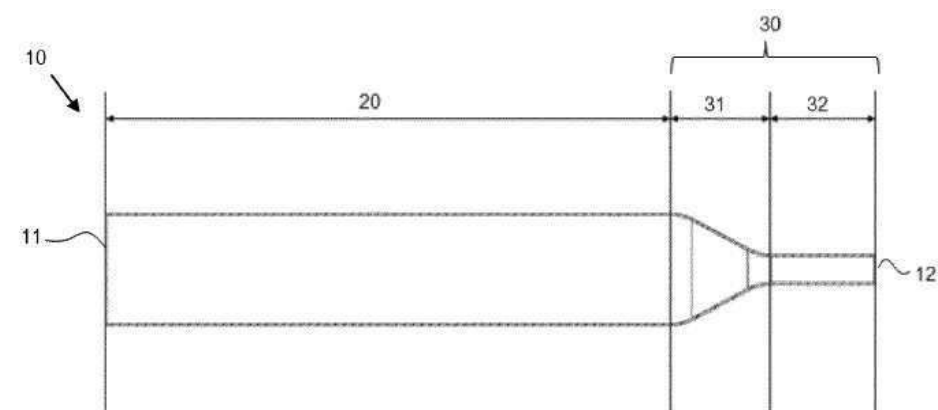
[0307] 피험자 35가 5 일(+/- 12 시간) 또는 퇴원(1 차 성과 및 초기 2 차 엔드 포인트 포함)에 있을 때, 중간 분석이 수행되고 중간 연구 보고서가 준비된다. 연속 변수는 비결측 관측치 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 사분위수 및 범위(최소 및 최대 관측 값)와 같은 표준 정량 통계를 사용하여 요약된다. 누락된 관측치의 수도 지정된다.

[0308] 범주형 변수는 고전적 빈도 통계(비결측 관측치 수 및 범주 별 백분율)를 사용하여 요약된다. 백분율은 비결측 관측치 수에 대해 계산된다. 누락된 관측치의 수도 지정된다.

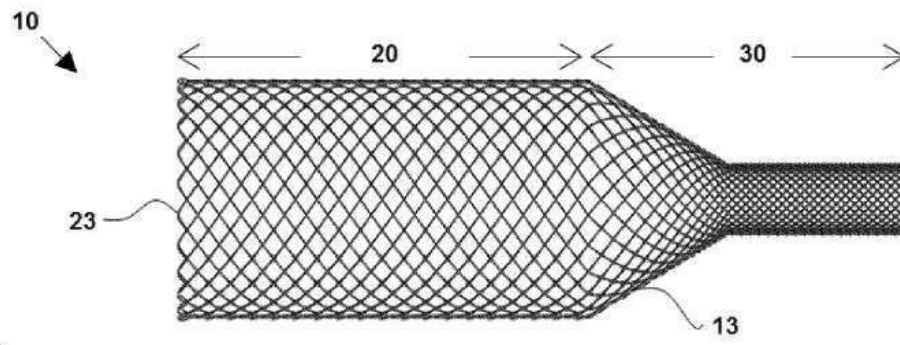
- [0309] 해당되는 경우 이항 분포에 대한 양측 접근 또는 정확한 신뢰 구간(CIs)은 95 % 수준(조정되지 않은 95 % CI)에서 계산된다.
- [0310] 1 차 엔드 포인트 및 초기 2 차 엔드 포인트는 ITT 및 mITT 모집단 모두에서 평가된다. 다른 2 차 엔드 포인트는 ITT 모집단에서만 평가된다.
- [0311] AE 데이터는 설명적 통계를 사용하여 요약된다: 총 이벤트 수 및 각 범주 AE, ADE, SAE, SADE 및 장치 결함 중 하나 이상이 있는 대상의 수. 심각도와 인과 관계가 표시된다.
- [0312] 이제 도 20을 참조하면, 이 도면은 혈관 시스템을 통한 자동 조종을 허용하는 제안된 혈전 절제술 시스템(또는 ANCD)(600)의 또 다른 예를 묘사한다. 이 특정 예에 따르면, 자동화된 근위 장치(601)는 ANCD(600)을 배치하기 위한 안내 시스템을 제공한다. 더욱이, 이미징 장치(602)는 세그먼트(10) 및 전달 카테터(3)에 포함된 방사선 불 투과성 마커를 검출할 수 있고, 통신 채널(603)은 이미지를 제어 모듈(604)로 전송하는 수단을 제공하는 데 사용될 수 있다. 제어 모듈(604)은 ANCD(600)의 배치 및 데이터 저장 장치(605) 상의 데이터 저장의 안내를 허용하도록 프로그래밍되거나 구성된다. 제어 모듈(604)은 프로그래밍 가능한 로직 컨트롤러, 컴퓨터 등일 수 있다. 이 특정 실시예에서 제어 모듈(604)은 컴퓨터 지원 제어기(606)에 의해 안내된다. 통신 채널(603)은 이더넷, WiFi, 블루투스 등일 수 있다. 제어 모듈(604)은 ANCD(600)을 요양원 또는 보조 요양 시설과 같은 비 병원 환경에서 사용할 수 있도록 하는 ANCD(600)을 작동하는 의사 또는 기술자를 안내하도록 프로그래밍된다.
- [0313] ANCD(600)을 "현장에서" 사용할 수 있게 함으로써 혈전 절제술을 수행하는 데 필요한 시간이 크게 감소하여 환자 결과가 크게 향상된다. 제어는 또한 다른 현재 의료 장치에서 사용되는 것과 같은 컨트롤러를 통해 이루어질 수 있다. 다른 실시예에서, 시스템은 수동으로 제어될 수 있다.
- [0314] 특정 실시예를 참조하여 위에서 예시되고 설명되었지만, 본 발명은 도시된 세부 사항으로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 청구 범위의 균등 물의 범위 및 범위 내에서 세부 사항에서 다양한 수정이 이루어질 수 있다.
- [0315] 본 발명의 범위는 다음의 청구 범위에서 정의된다.
- [0316] 인용 문헌
- [0317] Fennell VS, et al. “피브린이 풍부한 '거친 혈전'은 어떻게 해야 하는가? 체외 뇌졸중 모델에서 Solitaire 스텐트 리트리버와 새로운 기하학적 혈전 추출기 비교”, J NeuroInterv Surg 2018; 0 : 1-4 doi : 10.1136/neurintsurg-2017-013507
- [0318] Duffy S, Farrell M, McArdle K, Thornton J, Vale D, Rainsford E, Morris L, Liebeskind DS, MacCarthy E, Gilvarry M. 급성 허혈성 뇌졸중에서 다양한 구성으로 혈전 유사체를 복제하는 새로운 방법론. J Neurointerv Surg. 2017 년 5 월; 9(5) : 486-491.
- [0319] Mokin M, Setlur Nagesh SV, Ionita CN, Mocco J, Siddiqui AH. 커버 액세스리 장치를 사용한 스텐트 리트리버 혈전 절제술과 풍선 가이드 카테터를 사용한 근위 보호 : 체외 뇌졸중 모델 비교. J Neurointerv Surg. 2016 년 4 월; 8(4) : 413-7.

도면

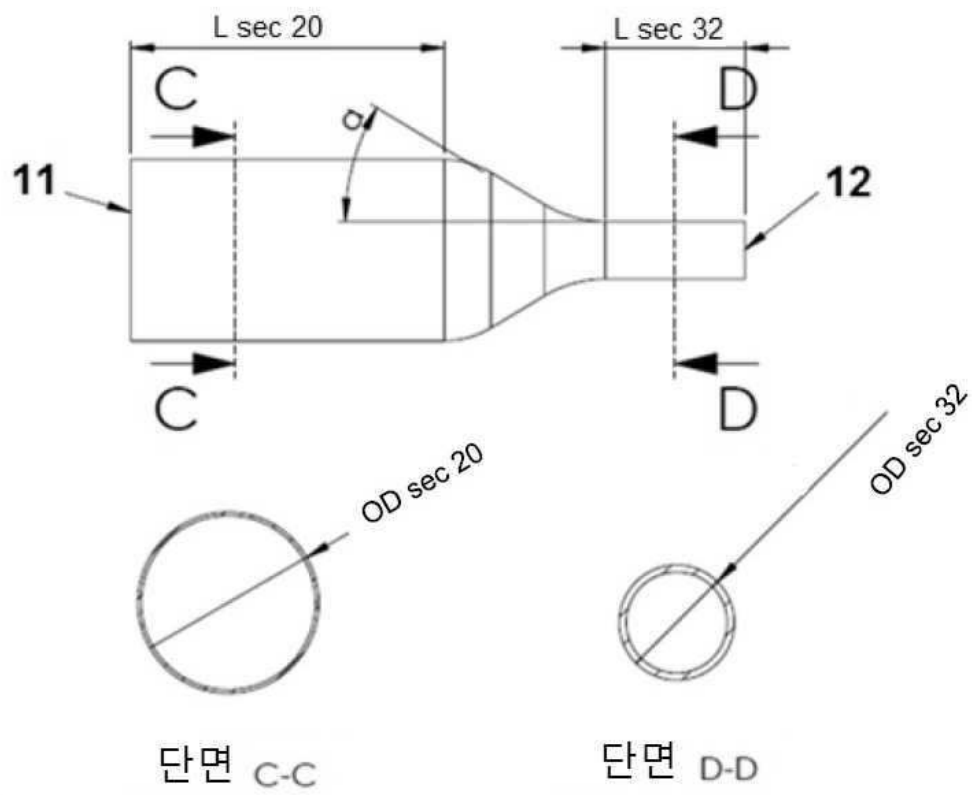
도면1



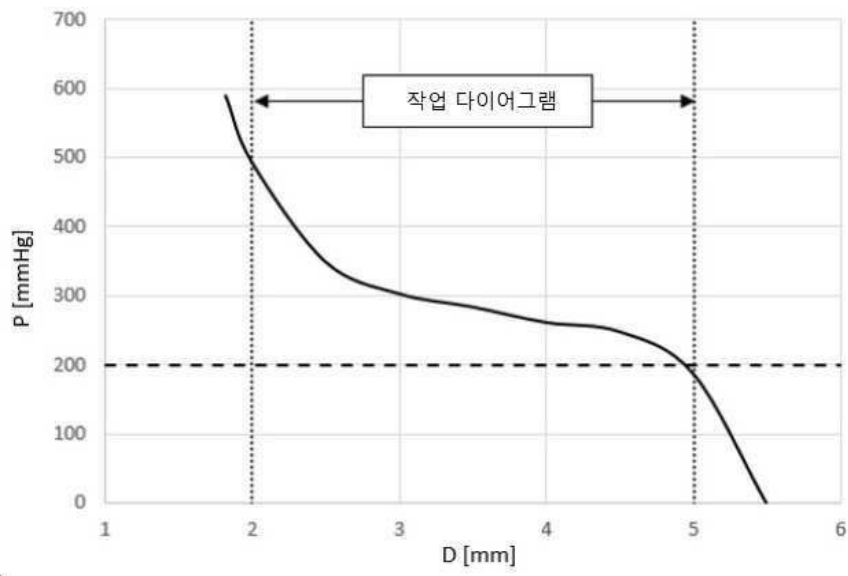
도면2



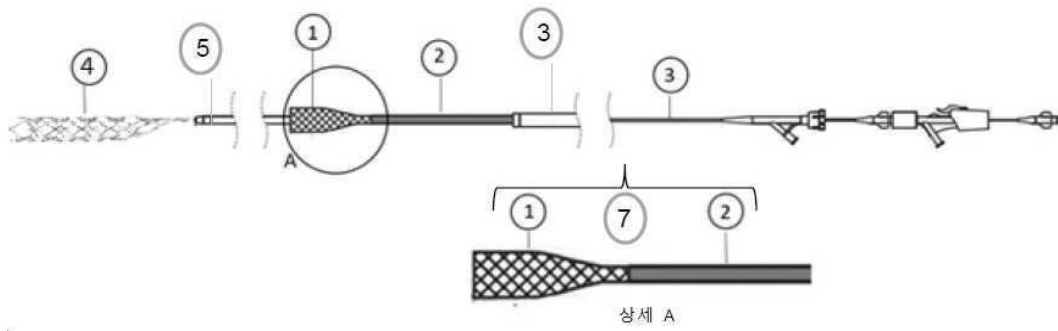
도면3



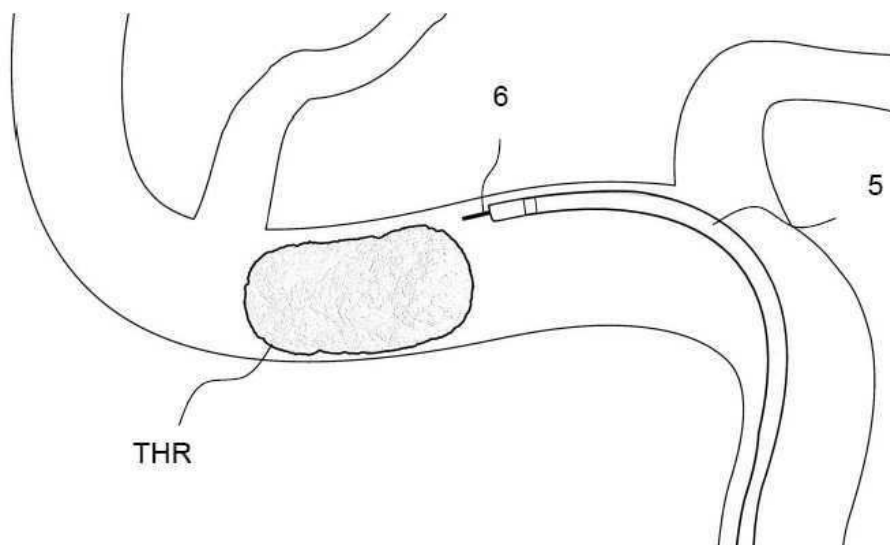
도면4



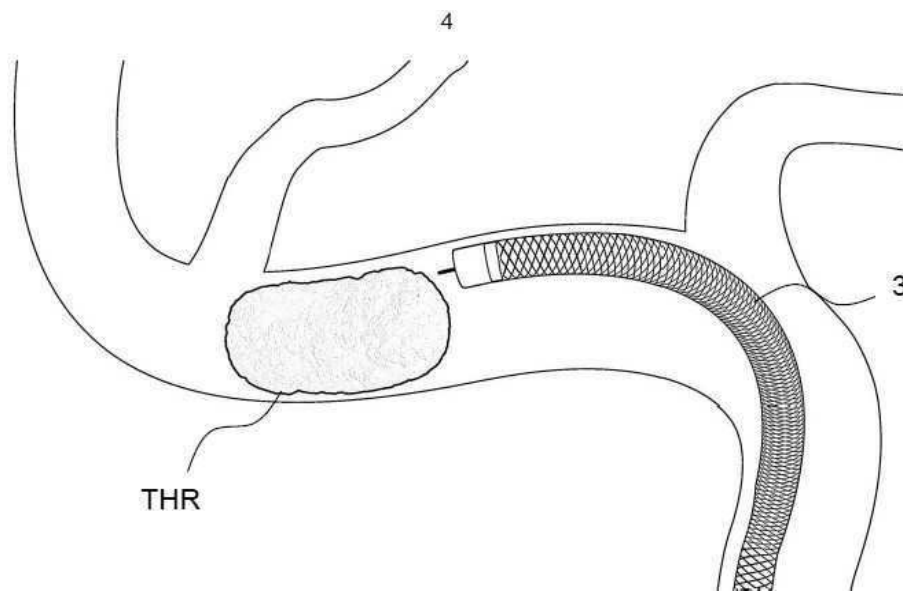
도면5



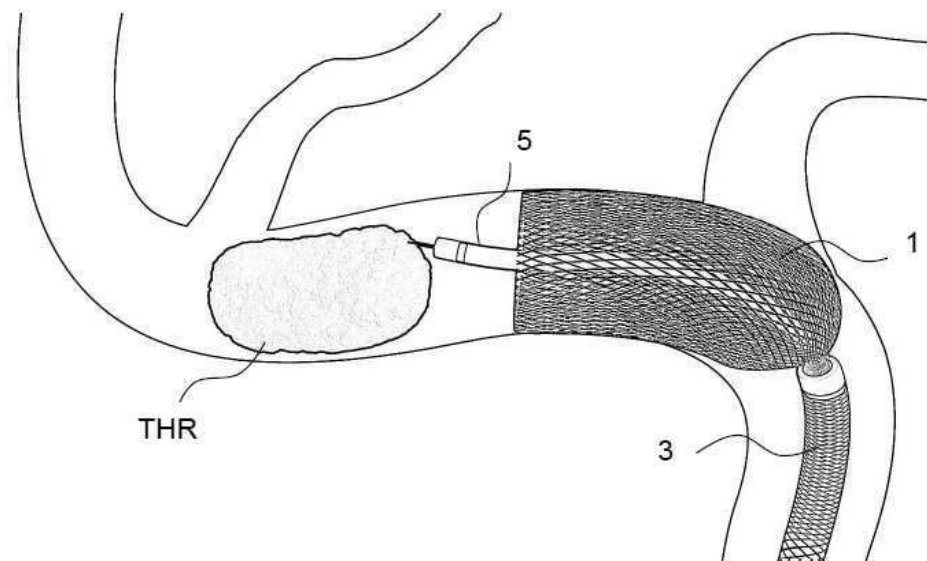
도면6



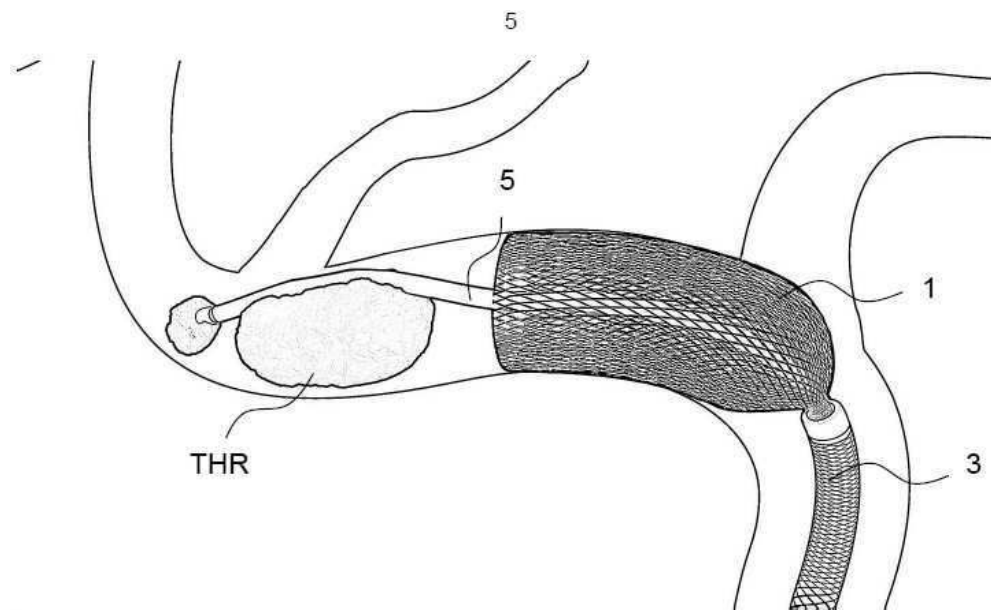
도면7



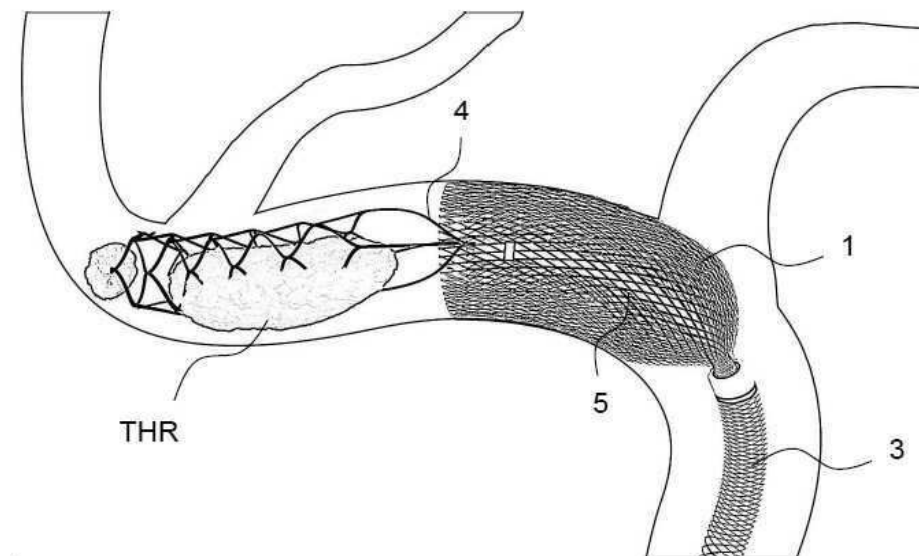
도면8



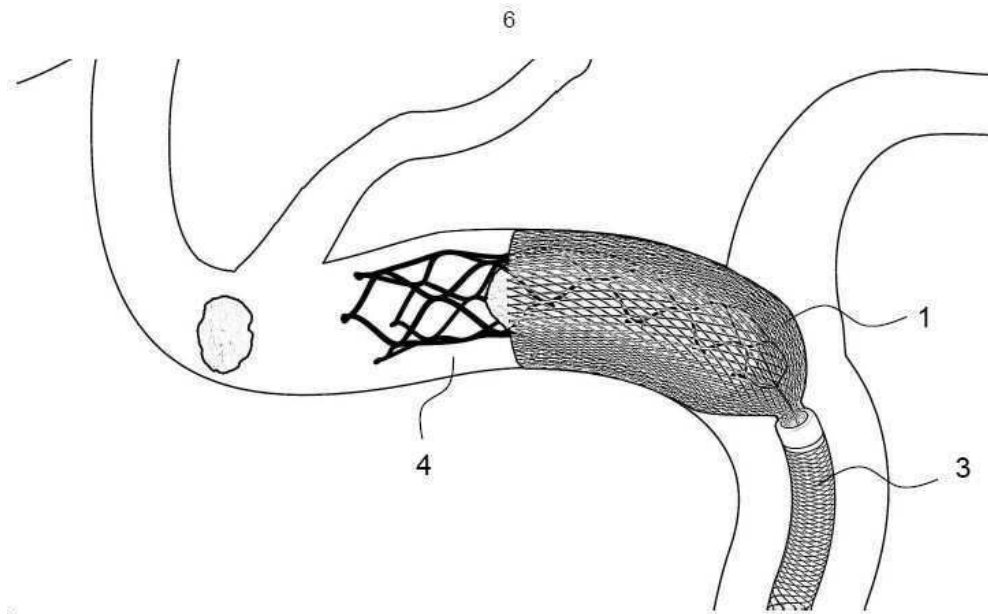
도면9



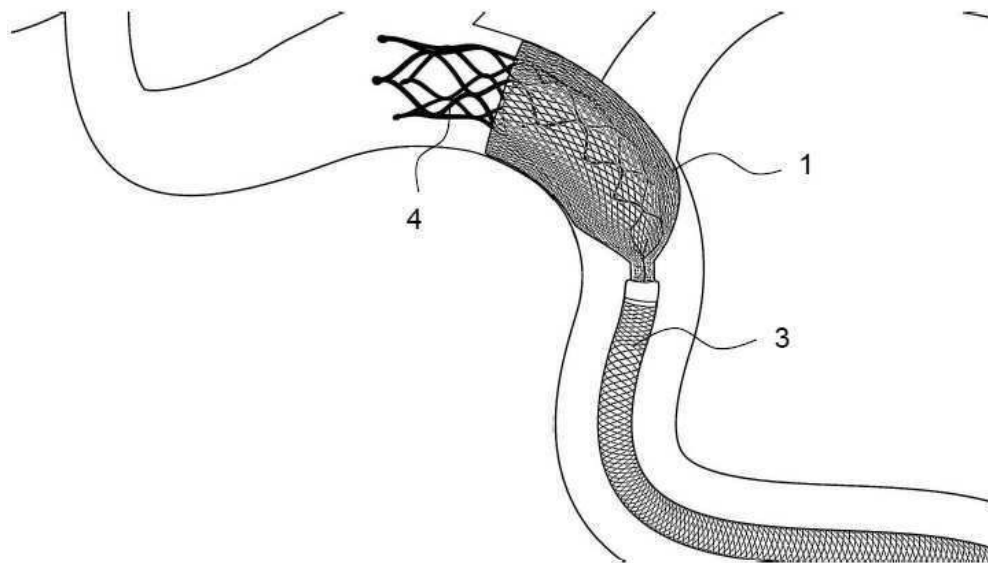
도면10



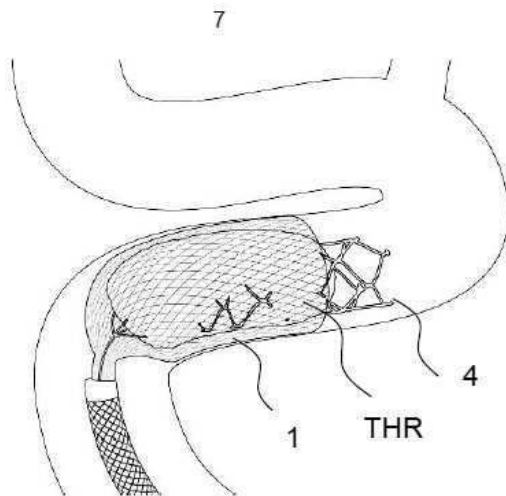
도면11



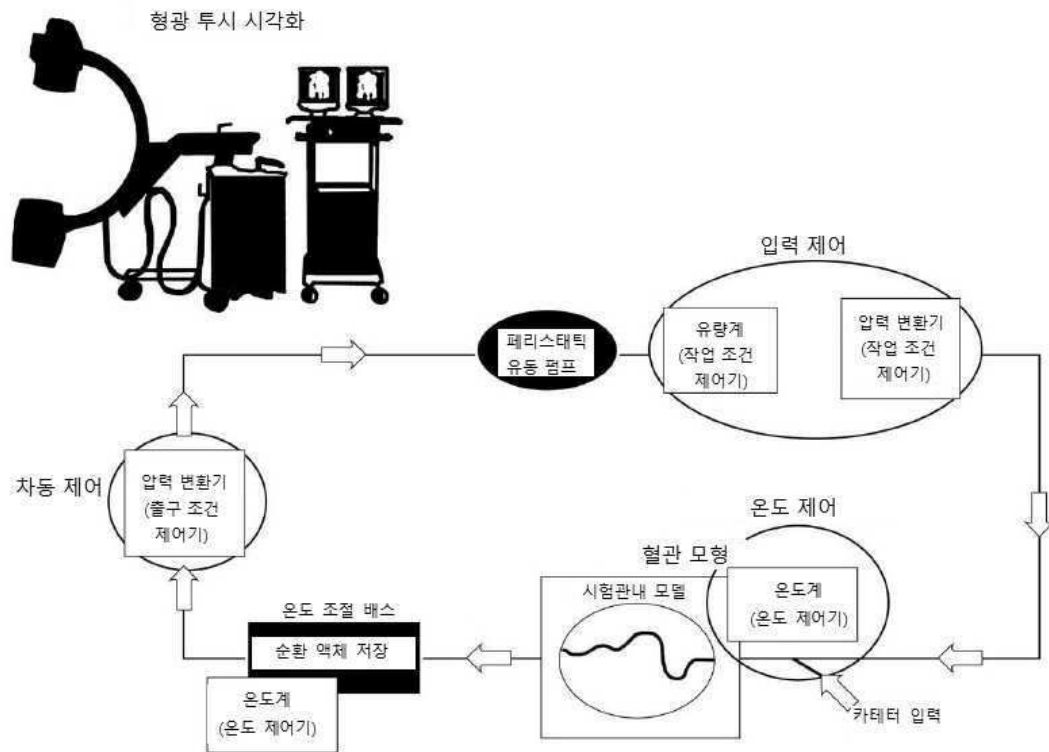
도면12



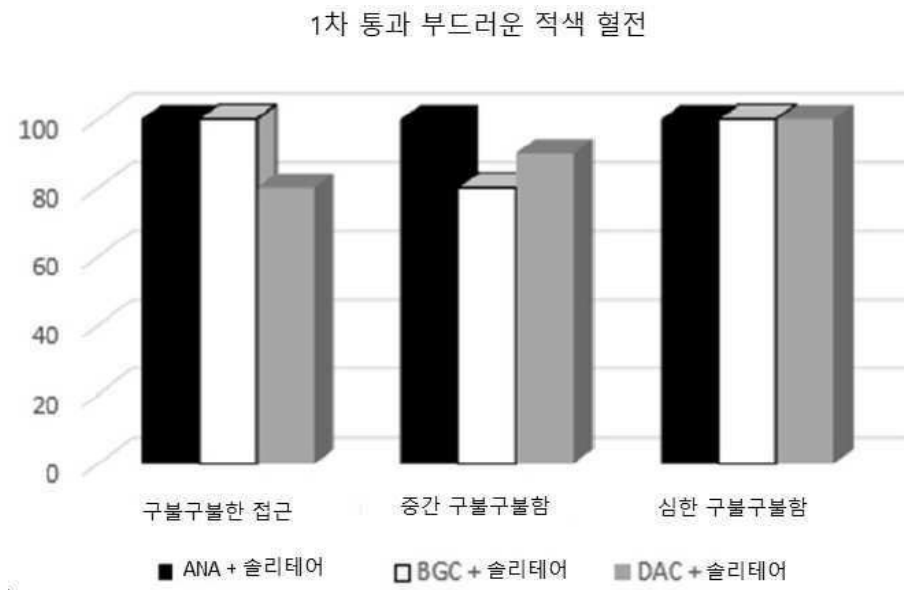
도면13



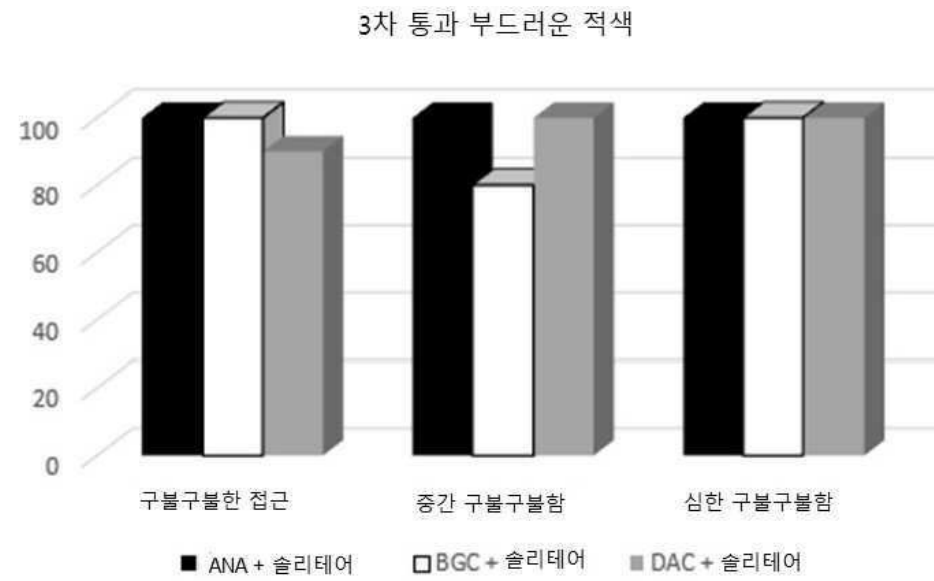
도면14



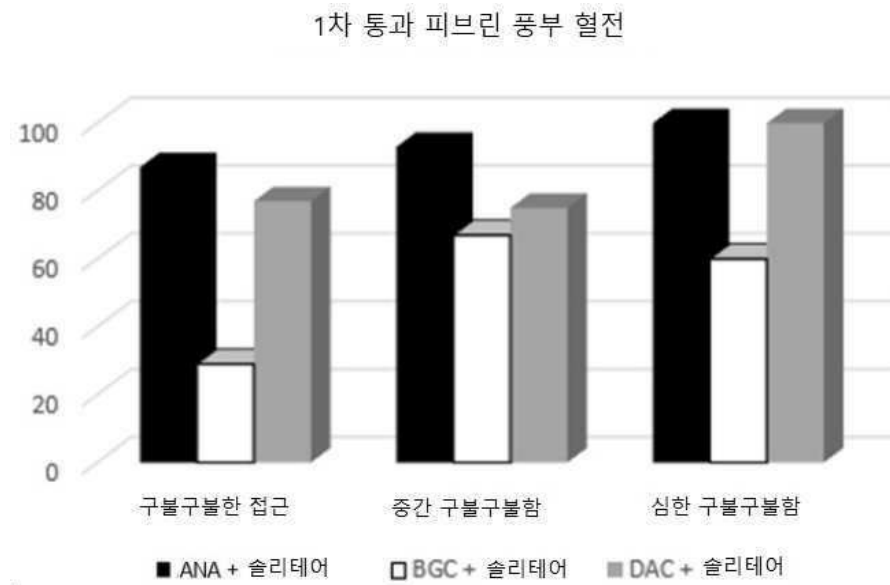
도면15



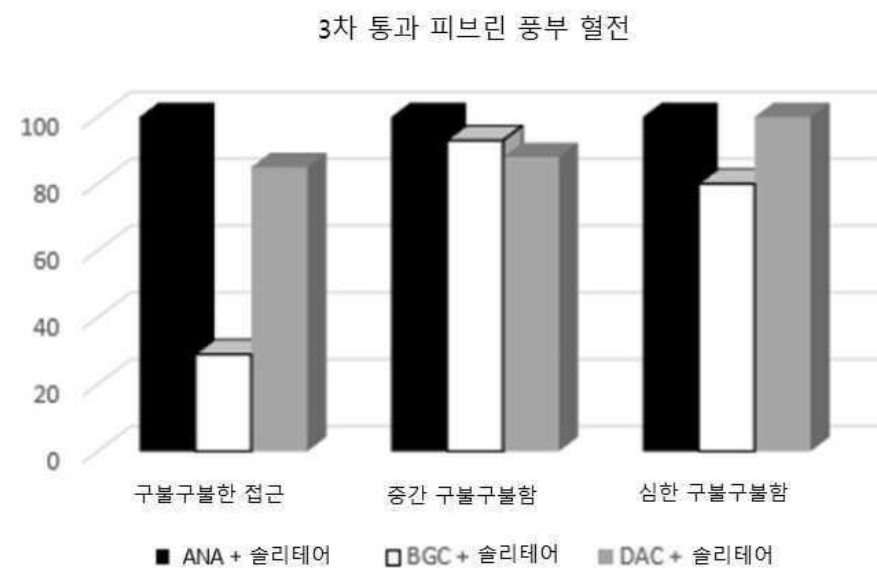
도면16



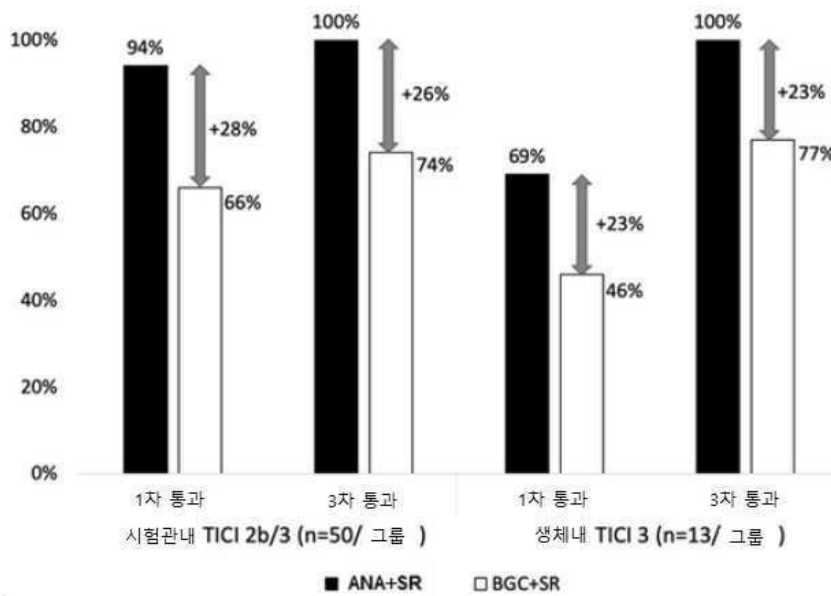
도면17



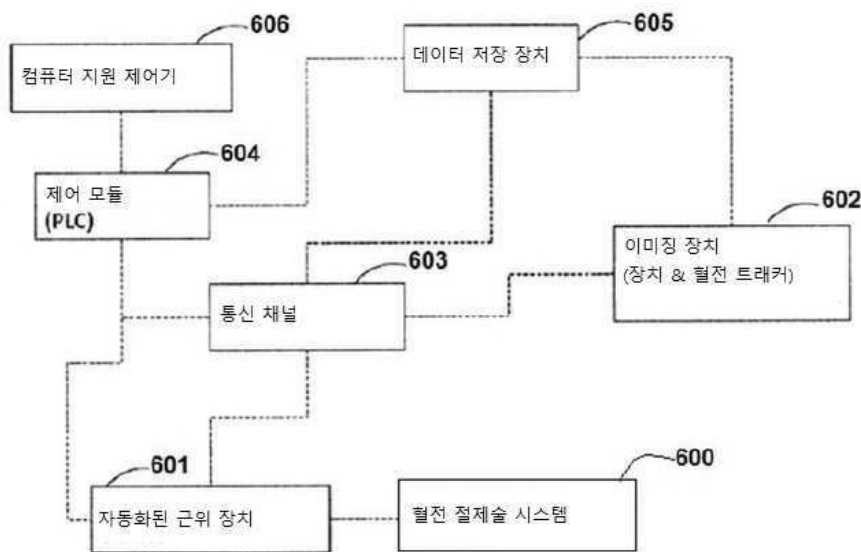
도면18



도면19



도면20



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

혈전 절제술 시스템으로, 상기 혈전 절제술 시스템은:

환자의 혈관 구조를 통해 혈관 내 혈전 부위로 진행되도록 구성된 전달 카테터;

흡인 카테터의 원위 단부로부터 연장되는 확장 가능한 흡인 깔때기에 흡입을 적용하게 구성된 흡인 카테터 - 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20) 및 상기 제 1 섹션(20)에 인접한 제 2 섹션(30)을 갖고, 상기 제 2 섹션(30)은 점진적으로 직경이 감소하며, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 압축된 수축 상태에서 전달 카테터 내부로 이동 가능하게 배치되고, 연장된 확장 상태에서 전달 카테터 외부에 적어도 부분적으로 배치되고, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기의 원위 단부의 직경은 수축 상태보다 확장 상태에서 더 큼 - ;

혈전을 포획하고, 포획된 혈전과 함께 확장 가능한 흡인 깔때기로 적어도 부분적으로 끌어당기게 구성된 혈전 포획 요소; 및

혈전 포획 요소를 혈전 부위로 운반하게 구성된 마이크로 카테터;

를 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 각각 서로 반대 방향으로 회전하여 서로 얹혀있는 2개 이상의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬로 형성되고, 제 1 섹션의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬는 제 2 섹션의 것보다 더 높은 외측 반경 방향 힘을 제공하게 구성된 브레이딩 각도를 갖고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 비 투과성 커버링을 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20)이 혈관의 내벽에 대해 배치되어 혈관을 통한 혈류를 감소시키고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기가 좁아짐에 따라 혈전이 확장 가능한 흡인 깔때기 내에서 유지되도록 가늘어져 길이가 늘어나게 구성되고,

상기 혈전 포획 요소는 수축 상태에서 마이크로 카테터 내에 이동 가능하게 배치되고,

상기 마이크로 카테터는 흡인 카테터 내에 이동 가능하게 배치되는, 혈전 절제술 시스템.

【변경후】

혈전 절제술 시스템으로, 상기 혈전 절제술 시스템은:

환자의 혈관 구조를 통해 혈관 내 혈전 부위로 진행되도록 구성된 전달 카테터;

흡인 카테터의 원위 단부로부터 연장되는 확장 가능한 흡인 깔때기에 흡입을 적용하게 구성된 흡인 카테터 - 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20) 및 상기 제 1 섹션(20)에 인접한 제 2 섹션(30)을 갖고, 상기 제 2 섹션(30)은 점진적으로 직경이 감소하며, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 압축된 수축 상태에서 전달 카테터 내부로 이동 가능하게 배치되고, 연장된 확장 상태에서 전달 카테터 외부에 적어도 부분적으로 배치되고, 상기 확장 가능한 흡인 깔때기의 원위 단부의 직경은 수축 상태보다 확장 상태에서 더 큼 - ;

혈전을 포획하고, 포획된 혈전과 함께 확장 가능한 흡인 깔때기로 적어도 부분적으로 끌어당기게 구성된 혈전 포획 요소; 및

혈전 포획 요소를 혈전 부위로 운반하게 구성된 마이크로 카테터;

를 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 각각 서로 반대 방향으로 회전하여 서로 얹혀있는 2개 이상의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬로 형성되고, 제 1 섹션의 나선형 필라멘트 세트의 메쉬는 제 2 섹션의 것보다 더 높은 외측 반경 방향 힘을 제공하게 구성된 브레이딩 각도를 갖고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 비 투과성 커버링을 포함하고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기는 제 1 섹션(20)이 혈관의 내벽에 대해 배치되어 혈관을 통한 혈류를 감소시키고,

상기 확장 가능한 흡인 깔때기가 좁아짐에 따라 혈전이 확장 가능한 흡인 깔때기 내에서 유지되도록 가늘어져 길이가 늘어나게 구성되고,

상기 혈전 포획 요소는 수축 상태에서 마이크로 카테터 내에 이동 가능하게 배치되고,

상기 마이크로 카테터는 흡인 카테터 내에 이동 가능하게 배치되는, 혈전 절제술 시스템.