

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 003**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

G21G 1/06 (2006.01)

A61K 41/00 (2010.01)

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2018** **PCT/EP2018/060416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018** **WO18197451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2018** **E 18718471 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022** **EP 3615142**

54 Título: **Activador de neutrones impulsado por acelerador para braquiterapia**

30 Prioridad:

24.04.2017 EP 17305461

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
06.09.2022

73 Titular/es:

**ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
(100.0%)
20, rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly, FR**

72 Inventor/es:

**MACIOCCO, LUCA y
BUONO, STEFANO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 922 003 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Activador de neutrones impulsado por acelerador para braquiterapia

5 Campo técnico

El campo de la invención es el de la activación de dosis de suspensiones inyectables de partículas mediante la producción de un campo de neutrones apto.

10 La invención se refiere, en concreto, a un activador de neutrones para la producción de radioisótopos de interés, cuyo principio de funcionamiento se basa en la interacción de un haz de protones con una diana sólida, que genera neutrones que luego se moderan/reflejan en un conjunto sólido para obtener un espectro de neutrones favorable para las reacciones (n, γ) en los isótopos de interés (por ejemplo ^{165}Ho y ^{176}Lu).

15 Antecedentes de la técnica

El tratamiento de los tumores cancerosos se basa en tres fases terapéuticas principales (frecuentemente combinadas para aumentar las posibilidades de recuperación): cirugía, quimioterapia y radioterapia externa.

20 Además de la cirugía o la quimioterapia, suele recomendarse la braquiterapia o radioterapia "*in situ*" (como en los tumores de mama o de cuello uterino), o como alternativa, constituyendo de esta manera el tratamiento de primera línea exclusivo (como para el cáncer de próstata en EE. UU., el tratamiento de los hepatocarcinomas u otros tumores hepáticos).

25 Las células que se dividen rápidamente son particularmente sensibles al daño por radiación. Por esta razón, algunas neoplasias cancerosas pueden controlarse o eliminarse administrando o plantando una pequeña fuente de radiación, generalmente un emisor gamma o beta, en el área diana.

30 La principal ventaja de los procedimientos de braquiterapia es que emiten menos radiación general al cuerpo, lo que minimiza la exposición de los tejidos sanos, se enfocan más en el tumor diana y son rentables.

Los radioisótopos emisores β pueden producirse mediante la irradiación con neutrones de los isótopos estables correspondientes.

35 Actualmente, dichos isótopos se producen solo en reactores nucleares de investigación, pero las principales desventajas son la poca disponibilidad de reactores en Europa para uso médico, el calendario tan ajustado que tienen y los problemas de envejecimiento.

40 En consecuencia, todavía existe la necesidad de disponer de métodos alternativos para la producción eficiente de radioisótopos activados por neutrones usando ciclotrones para aplicaciones médicas.

Uno de los objetos de la presente divulgación es proponer una alternativa a la producción de radioisótopos para uso médico en reactores nucleares.

45 Otro objeto es mejorar la eficacia del método de producción de radioisótopos para uso médico.

Otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo y un método para la activación neutrónica de un material, para así producir radioisótopos.

50 El documento WO 98/59347 divulga que un material expuesto a un flujo de neutrones, al distribuirlo en un medio difusor de neutrones que rodea una fuente de neutrones, puede usarse para producir radioisótopos útiles, en concreto, para aplicaciones médicas, a partir de la transmutación de isótopos fácilmente disponibles incluidos en el material expuesto. La fuente de neutrones consiste en una diana de berilio o litio bombardeada con un haz de partículas cargadas.

55 Un inconveniente importante de este método es que las dimensiones del activador son muy grandes para contener los neutrones dentro del sistema durante su trayectoria de dispersión elástica en el material. Esto también da como resultado una dilución relevante del flujo de neutrones, en concreto a energías más bajas (es decir, después de varias interacciones de dispersión).

60 El documento WO 2016/037656 divulga un método y un activador que mejora las capturas en la región de resonancia. La fuerza del flujo de neutrones se optimiza mediante reflectores y/o moderadores. El activador comprende un tubo de haz para guiar un haz de protones o deuterones hacia la diana en donde se producen neutrones. La diana está integrada en un difusor de neutrones. El difusor está rodeado por un reflector/moderador de neutrones que, a su vez, está encerrado dentro de un protector. Se proporcionan orificios en sentido perpendicular al eje del tubo de haz para

que las sondas que comprenden material sean activadas por los neutrones. A través de dichos orificios se puede introducir dicho material en el difusor, en donde se produce la activación.

Con respecto al documento WO 98/59347, este propone algunos enfoques generales destinados a reducir el tamaño del activador mientras se aprovechan las propiedades de dispersión elástica de neutrones del plomo y, por lo tanto, el principio de cruce de resonancia adiabática en el área de activación. Este enfoque ha sido analizado numérica y experimentalmente en 2005-2009 por los inventores con la validación experimental de un activador con núcleo de plomo y reflector de grafito. Los resultados de dicha investigación llevaron a la conclusión de que el enfoque más eficiente para activar los isótopos considerados no era utilizar las propiedades peculiares del plomo (transparencia y dispersión elástica) sino centrarse en una moderación-reflexión eficiente, que proporciona la solución de la presente invención. Además, en una realización preferida de la invención, la posición óptima de las muestras está lo más cerca posible de la diana de protones en lugar de en posiciones específicas en el denominado difusor.

El documento WO 2016/022848 divulga una fuente de neutrones que comprende una diana metálica esférica y un reflector-moderador esférico que rodea la diana, estando la diana y el reflector-moderador sumergidos en un medio que contiene el material que vaya a activarse.

Con la fuente de neutrones del documento WO 2016/022848, el material se activa aleatoriamente, lo que aumenta el tiempo de activación del material y evita que se obtengan grandes cantidades de material activado. Además, la recuperación del material activado es compleja y no está adaptada a radioisótopos aptos para tratamientos de medicina nuclear con semividas cortas, como es el caso de la presente invención. La configuración del activador de neutrones, especialmente la posición del reflector del documento WO 2016/022848, no permitirá un rendimiento de activación favorable para radioisótopos diferentes al Mo-99, como los producidos por la siguiente reacción de captura de neutrones Mo-98(n,γ)Mo-99. El tamaño del reflector y el material basado en el potencial (como el agua pesada que se presenta en la descripción) supone una complejidad industrial y de mantenimiento, además de evitar un proceso compacto. Finalmente, el proceso de enfriamiento supuso el uso de un método criogénico que, a diferencia del uso del enfriamiento por agua, derivaría en un uso y mantenimiento mucho más complejos.

Por lo tanto, otro objeto de la divulgación es proporcionar un sistema mejorado en comparación con el activador divulgado en los documentos WO 98/59347, WO 2016/037656 y WO 2016/022848.

Sumario

Estos y otros objetos se consiguen gracias al activador de neutrones divulgado por la presente para la activación neutrónica de un material, estando configurado el activador de neutrones para producir neutrones a partir de una interacción con un haz de protones emitido a lo largo de un eje del haz, teniendo el haz de protones una energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente 30 MeV y 70 MeV, y una intensidad de haz de hasta 1 mA, preferentemente hasta 350 μA para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV, comprendiendo el activador de neutrones:

- una fuente de neutrones que comprende una diana metálica que presenta un eje longitudinal pensado para estar dispuesto paralelo, y, en especial, coaxial al eje del haz, y

- un reflector-moderador de berilio periférico a la fuente de neutrones y que comprende un área de activación neutrónica configurada para alojar la fuente de neutrones y el material que se vaya a activar, comprendiendo el área de activación neutrónica del reflector-moderador de berilio un orificio que se extiende a lo largo de un eje de orificio y configurado para alojar la fuente de neutrones, de modo que el eje de orificio y el eje longitudinal sean coaxiales.

El área de activación neutrónica del reflector-moderador de berilio puede incluir además al menos un canal de activación que se extiende a lo largo de un eje de canal paralelo al eje de orificio cerca del orificio, estando configurado el canal de activación para cargar el material que se vaya a activar.

El área de activación neutrónica puede comprender una pluralidad de canales de activación distribuidos, en especial, igualmente distribuidos, alrededor del orificio.

La diana metálica puede tener una forma cónica hueca, estando alineado el eje longitudinal de dicha diana cónica con el haz de protones, y el activador de neutrones comprende además un área de enfriamiento en contacto directo con la superficie externa de la diana para recibir un flujo de fluido para el enfriamiento de la diana durante la generación de neutrones. Dicho fluido de enfriamiento puede ser un líquido, por ejemplo, agua. Las disposiciones sobre la forma de la diana metálica podrían ser complementarias o alternativas a las disposiciones anteriores sobre el reflector-moderador de berilio. Es decir, la forma de la diana metálica podría proporcionarse de forma independiente a las disposiciones sobre el reflector-moderador de berilio.

En dicha realización, la apertura de la diana cónica y el grosor de sus paredes laterales pueden optimizarse para que

(i) parte de los protones recibidos del haz de protones tengan energía suficiente para liberar la fracción de la energía térmica correspondiente al pico de Bragg fuera de la diana,

(ii) la densidad de potencia dentro de la diana se reduzca al menos al 50 % en comparación con la densidad de potencia en una diana donde todos los protones recibidos del haz de protones liberen su energía térmica dentro de la diana, y

(iii) el número de neutrones generados en la diana sea al menos un 70 % igual al número de neutrones generados en una diana que tiene un grosor en el que todos los protones recibidos desde el haz de protones liberen su energía térmica dentro de la diana.

Alternativamente, la apertura de la diana cónica y el grosor de sus paredes laterales pueden optimizarse para que

(i) los protones recibidos desde el haz de protones pierdan toda su energía dentro de la diana metálica, y

(ii) las tensiones generadas por los gradientes de temperatura en la diana permanezcan dentro del límite elástico de la diana metálica, manteniendo la temperatura del líquido de enfriamiento por debajo del punto de ebullición.

Ventajosamente, la apertura de la diana cónica hueca comprende entre 20° y 45°.

El activador de neutrones puede comprender además, alojado en el reflector-moderador:

- un canal de entrada que conduce el fluido de enfriamiento hasta una guía de flujo,

- una guía de flujo que delimita el área de enfriamiento para guiar el fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana y obtener la velocidad deseada como flujo desde el canal de entrada hasta el canal de salida,

- un canal de salida para retirar el fluido de enfriamiento de la guía de flujo.

Preferentemente, la guía de flujo definida con anterioridad es al menos parcialmente cónica, de modo que dicha guía de flujo cónica cubre la superficie externa del objetivo cónico, delimitando así un área de enfriamiento que rodee la superficie externa de la diana.

En realizaciones específicas que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones anteriores, la diana metálica está hecha de berilio o tántalo.

En realizaciones específicas que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones anteriores, el reflector-moderador de berilio es cilíndrico a lo largo del eje de orificio.

Habitualmente, el activador de neutrones puede presentar una dimensión total que no sobrepase el volumen de un cubo de 1 metro de lado, preferentemente de 0,75 metros de lado y, por ejemplo, de 0,50 metros de lado.

El activador de neutrones puede comprender además un segundo reflector-moderador que integra dicho reflector-moderador de berilio.

La invención también se refiere a un sistema de activación neutrónica para la activación neutrónica de un material, que comprende:

- un generador configurado para producir un haz de protones a lo largo de un eje de haz, teniendo el haz de protones una energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente 30 MeV y 70 MeV, y una intensidad de haz de hasta 1 mA, preferentemente de hasta 350 μ A para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV,

- un activador de neutrones como el definido anteriormente, dispuesto de manera que el eje longitudinal de la diana sea paralelo, en especial, coaxial al eje de haz.

Cuando el área de activación neutrónica del reflector-moderador de berilio incluye al menos un canal de activación, el sistema de activación neutrónica puede comprender además un dispositivo de suministro para cargar el material que se vaya a activar, estando conectado el dispositivo de suministro al canal de activación y configurado para mover las muestras del material que se vaya a activar a lo largo del canal de activación.

La presente invención también se refiere al uso del activador de neutrones descrito con anterioridad para producir radioisótopos, preferentemente radiofarmacéuticos. Por ejemplo, dicho radioisótopo es un radioisótopo emisor β^- apto para aplicaciones de medicina nuclear, preferentemente ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{227}Ra y ^{161}Tb .

Otro objeto de la presente invención es un método para la activación neutrónica de un material, comprendiendo dicho método:

a) proporcionar el material que se vaya a activar,

b) colocar el material en el área de activación de un activador de neutrones, tal como se definió anteriormente,

c) generar un haz de protones a una energía apta para la activación neutrónica de dicho material,

activando así dicho material.

En una realización específica del método definido anteriormente que utiliza un activador de neutrones con una diana cónica, tal y como se describió anteriormente, la diana se enfría con un flujo de líquido de enfriamiento, preferentemente agua, a una presión estática comprendida entre 1 y 20 bar y que alcanza, cerca de la superficie de la diana, velocidades comprendidas entre 8 y 15 m/s.

En otra realización específica del método, dicho material que se va a activar está contenido dentro o en forma de una micropartícula o nanopartícula, por ejemplo, de micro/nanopartículas de óxido de holmio. Normalmente, las micro/nanopartículas se encuentran en una suspensión líquida.

En una realización específica, dicho material está contenido en una cápsula y dicha cápsula se coloca en el área de activación moviendo la cápsula dentro de un canal de activación integrado en el reflector-moderador.

La invención se define en las reivindicaciones de más adelante. Todas las demás realizaciones, ejemplos, métodos o equivalentes no constituyen parte de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente con la siguiente descripción detallada de una realización preferida pero no limitante. Esta descripción detallada se proporciona con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 es una ilustración esquemática del activador de neutrones según la presente divulgación,

- la figura 2 es una ilustración esquemática de un conjunto de diana en forma de cilindro que incluye la diana cónica hueca y su sistema de enfriamiento,

- la figura 3 es una ilustración esquemática del método para la activación neutrónica usando un activador de neutrones según la presente divulgación,

- la figura 4 es una ilustración de las posiciones de las muestras de activación con respecto a la diana cónica hueca,

- la figura 5 es un gráfico que presenta las secciones transversales de las transmutaciones $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$ y $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$,

- la figura 6 es un gráfico que presenta los espectros de neutrones con varios moderadores.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a un activador de neutrones para la activación neutrónica de un material que comprende:

- una fuente de neutrones que comprende una diana metálica apta para recibir un haz de protones de energía comprendida entre 16 y 100 MeV, preferentemente entre 30 y 70 MeV, y capaz de soportar intensidades de haz de hasta 1 mA, preferentemente de hasta 350 μA para 70 MeV y de hasta 1 mA para 30 MeV, y

- un primer reflector-moderador de berilio periférico a la fuente de neutrones y que comprende un área de activación neutrónica,

- opcionalmente, un segundo reflector-moderador que integra dicho reflector-moderador de berilio.

El activador de neutrones según la invención proporciona ventajosamente un flujo optimizado de neutrones con la energía de interés en el área localizada alrededor de las muestras que se vayan a activar, siendo suficientemente compacto para su uso con ciclotrones de pequeño-mediano tamaño.

Por lo tanto, es conveniente llevar a cabo una producción rutinaria e industrial de dosis activadas de radioisótopos para su uso en estudios preclínicos y clínicos, así como para la comercialización de productos.

En la figura 1 se ilustra una realización del activador de neutrones según la presente divulgación.

Más específicamente, un activador de neutrones de la presente divulgación puede comprender:

- 5 - una diana cónica hueca metálica como fuente de neutrones,
- un sistema de enfriamiento que incluye una guía de flujo y un recipiente de enfriamiento para guiar un fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana cónica,
- 10 - un primer reflector-moderador de berilio que rodea el recipiente de enfriamiento y alberga los canales de activación dispuestos alrededor de la diana,
- un segundo reflector-moderador que integra el primer reflector-moderador de berilio.
- 15 En concreto, el activador de neutrones puede comprender, alojados en el reflector-moderador:
 - una diana cónica hueca metálica como fuente de neutrones,
 - una guía de flujo que delimita el área de enfriamiento para guiar el fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana como un flujo desde el canal de entrada hasta el canal de salida,
 - 20 - un canal de entrada que conduce el fluido de enfriamiento hasta la guía de flujo,
 - un canal de salida para retirar el fluido de enfriamiento de la guía de flujo.

25 En la figura 2 se proporciona un ejemplo de un conjunto de diana en forma de cilindro que incluye la diana metálica cónica hueca y su sistema de enfriamiento. En dicha realización específica, la diana como fuente de neutrones es una diana metálica cónica hueca cuyo eje longitudinal está alineado con el eje de haz del haz de protones. El sistema de enfriamiento incluye (i) un recipiente de enfriamiento que delimita un canal de entrada y un canal de salida para la circulación del fluido de enfriamiento, y (ii) una guía de flujo que delimita el área de enfriamiento para guiar el fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana metálica cónica hueca, como un flujo desde el canal de entrada hasta el canal de salida.

35 ***La diana metálica como fuente de neutrones***

La fuente de neutrones está compuesta por una diana metálica que presenta un eje longitudinal pensado para estar dispuesto paralelo al eje de haz del haz de protones para recibir el haz de protones generado ventajosamente por un ciclotrón. En la realización representada, el eje longitudinal y el eje de haz son coaxiales, es decir, están superpuestos. En otras realizaciones, el eje longitudinal y el eje de haz podrían ser paralelos y estar separados entre sí.

40 En consecuencia, el cuerpo de la diana debe ser capaz de sostener un haz de protones de baja energía y alta intensidad, por ejemplo, un haz de protones con una energía comprendida entre 16 y 100 MeV, preferentemente entre 30 y 70 MeV e intensidades de haz de hasta 1 mA, preferentemente de hasta 350 μ A para 70 MeV y de hasta 1 mA para 30 MeV.

45 ***Realización con cuerpo de diana cónica***

El cuerpo de la diana tiene preferentemente una forma cónica hueca. La forma cónica de la diana, cuando se alinea con el haz de protones, permite optimizar el rendimiento de los neutrones que alcanzan el área de activación que rodea la diana. En particular, una forma cónica de la diana con un ángulo de apertura pequeño aumenta ventajosamente la superficie de interacción entre el haz de protones y la superficie interna de la diana, reduciendo así la densidad de potencia en la diana mientras se aumenta la superficie para el enfriamiento térmico.

50 Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "forma cónica" se usa con su significado amplio y se refiere a conos de bases circulares o no circulares (por ejemplo, la base podría ser de forma poligonal o elíptica o de cualquier otra forma). En una realización preferida, la forma cónica es un cono circular recto.

55 Tal y como se utiliza en el presente documento, el adjetivo forma cónica "hueca" significa que la diana está abierta en su base y consiste esencialmente en las paredes laterales del cono.

60 El eje longitudinal de dicha diana cónica hueca está alineado con el haz de protones generado por un ciclotrón. En consecuencia, el haz de protones alcanza la diana cónica hueca desde la superficie interna de las paredes laterales de la diana cónica.

Ventajosamente, el activador de neutrones comprende además un área de enfriamiento en contacto directo con la superficie externa de la diana cónica para recibir un flujo de fluido para enfriar la diana durante la generación de neutrones.

- 5 Las dimensiones finales de la diana metálica cónica hueca y el área de enfriamiento se adaptarán con el objetivo de optimizar la generación de neutrones.

10 En una realización del activador de neutrones, la apertura de la diana cónica y el grosor de sus paredes laterales están preferentemente optimizados para que parte de los protones recibidos del haz de protones tengan energía suficiente para liberar la fracción de la energía térmica correspondiente al pico de Bragg fuera de la diana en el área de enfriamiento, donde este calor es eliminado fácilmente gracias al flujo de enfriamiento. Esto permite reducir significativamente la densidad de potencia en la diana sólida y así mejorar las condiciones térmicas de la diana sin reducir significativamente la generación de neutrones.

- 15 Preferentemente, al menos el 50 % de la energía proveniente de los protones que interactúan se pierde fuera de la diana, en comparación con la energía depositada dentro de la diana si esta tuviera un grosor en el que todos los protones recibidos desde el haz de protones liberasen su energía térmica en su interior.

20 En dicha realización, la apertura y el grosor de la diana cónica se optimizan de manera que la densidad de potencia se reduzca preferentemente a al menos un 50 % en comparación con la densidad de potencia en una diana cónica con una apertura y grosor donde todos los protones liberarían su energía térmica dentro de la diana.

25 Adicionalmente, la apertura y el grosor de la diana cónica se determinará de modo que el número de neutrones generados en la diana sea al menos un 70 % igual al número de neutrones generados en una diana, donde todos los protones recibidos desde el haz de protones liberan su energía térmica dentro de la diana.

30 Dependiendo de (i) la forma de la diana cónica, (ii) la naturaleza del metal utilizado para la diana y (iii) la energía y la intensidad del haz de protones, la persona experta podrá determinar los rangos optimizados anteriores del grosor y la apertura de la diana usando cualquier *software* de simulación apropiado y alcanzando así un rendimiento optimizado para la activación neutrónica usando un activador de neutrones compacto.

35 En una realización específica donde la diana tiene una forma cónica circular recta y es de metal berilio y la energía del haz de protones está entre 65 y 75, por ejemplo 70 MeV, con una intensidad entre 0,30 y 0,40 mA, normalmente 0,35 mA, el grosor de las paredes laterales es preferentemente de entre 4 y 4,6 mm, por ejemplo 3,6 mm, el grosor axial de 22,5 y 27,5 mm, normalmente de 25 mm, y la apertura de la diana cónica es preferentemente de entre 18 y 22°, por ejemplo 20°. La base circular de la diana se puede establecer entre 27 y 33, por ejemplo, 30 mm, para que se adapte al tamaño habitual de la línea de haz de ciclotrones de 70 MeV.

40 Alternativamente, en una segunda realización del activador de neutrones, la apertura de la diana cónica y el grosor de sus paredes laterales se optimizan para que

(i) los protones recibidos desde el haz de protones pierdan toda su energía dentro de la diana metálica, y

45 (ii) las tensiones generadas por los gradientes de temperatura en la diana permanezcan dentro del límite elástico de la diana metálica.

50 Esta realización puede ser apropiada cuando las características del haz de protones (en términos de energía, intensidad y ancho/distribución de corriente) no generen densidades de potencia muy altas en la diana sólida, como por ejemplo en el caso de un haz de 30 MeV-185 μ A-30 mm en una diana de berilio cónica enfriada por agua o un haz de 30 MeV-140 μ A-30 mm en una diana de tántalo cónica enfriada por agua.

En la última realización, si se utiliza un líquido como el agua como fluido de enfriamiento, es necesario limitar la tensión térmica para evitar la ebullición del líquido de enfriamiento y/o la deformación de la diana.

55 La diana metálica debe estar hecha de un material cuyo grosor y composición permitan una producción de neutrones eficiente, combinada con unas buenas propiedades termomecánicas. El material apropiado incluye, sin limitación, berilio, tántalo, tungsteno y sus aleaciones (por ejemplo, tungsteno-renio o tungsteno-cobre).

Por lo general, la diana metálica puede estar hecha de berilio.

60 En otra realización específica, la diana metálica está hecha de tántalo. En dicha realización, el fenómeno redox típico del tántalo a temperaturas superiores a 100 °C puede evitarse mediante la exposición de la superficie interna de las paredes laterales de la diana cónica a una atmósfera de vacío a una presión de 10^{-3} mbar o inferior (pequeña concentración de oxígeno), mientras que la temperatura de la superficie externa en contacto con el agua como fluido de enfriamiento se mantiene por debajo de los 200 °C por el efecto de enfriamiento de la propia agua.

En la figura 2 se ilustra una realización preferida de la diana cónica hueca y su sistema de enfriamiento.

En dicha realización preferida, el sistema de enfriamiento comprende

- una guía de flujo y
- un recipiente de enfriamiento.

En esta realización preferida, la guía de flujo está muy cerca de la superficie externa de la diana cónica y, por lo tanto, delimita un área de enfriamiento para guiar el fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana cónica. La guía de flujo está conectada al recipiente de enfriamiento que incluye:

- un canal de entrada para conducir el fluido de enfriamiento hasta una guía de flujo y
- un canal de salida para retirar el fluido de enfriamiento de la guía de flujo.

Más específicamente, la guía de flujo es al menos parcialmente cónica, preferentemente con una forma similar a la forma cónica de la diana, de modo que dicha guía de flujo cónica cubre la superficie externa de la diana cónica, delimitando así un área de enfriamiento que rodea la superficie externa de la diana, dimensionada para obtener a lo largo de las paredes de la diana una distribución de velocidad optimizada del líquido de enfriamiento.

En una realización particular, no existe contacto directo entre la diana y la guía de flujo, por lo que el fluido de enfriamiento puede contactar con toda la superficie externa de la diana.

Ventajosamente, el conjunto de diana cónica hueca con la guía de flujo y el recipiente de enfriamiento tiene forma de cilindro para que pueda alojarse fácilmente en el reflector-moderador que rodea dicho conjunto de diana.

En una realización específica, los termopares pueden colocarse o insertarse en la superficie externa de la diana, por ejemplo, en la base del cono, para monitorizar el estado térmico de la diana.

El reflector-moderador de berilio

El activador de neutrones según la presente divulgación incluye además un reflector-moderador que es periférico a la fuente de neutrones y, por lo tanto, rodea la diana y su sistema de enfriamiento. El reflector-moderador comprende además el área de activación neutrónica. Su función es concentrar los neutrones activados en el área que contiene las muestras de activación (área de activación) mientras ralentiza (modera) eficientemente los neutrones hasta energías adecuadas para la activación de los isótopos seleccionados.

El reflector-moderador está hecho de berilio o contiene al menos un 90 % de berilio metálico. Como se muestra en el ejemplo, el uso de berilio como material para el reflector-moderador presenta diferentes ventajas en comparación con otros materiales:

- presenta una buena capacidad para contener los neutrones en algunos espectros definidos y, por lo tanto, una eficiencia de activación mejorada en el área de activación,
- está más adaptado para activar los radioisótopos de interés, principalmente partículas de holmio.

El primer reflector-moderador, por lo tanto, está configurado para alojar la fuente de neutrones y el material que vaya a activarse. El área de activación neutrónica del primer reflector-moderador comprende un orificio que se extiende a lo largo de un eje de orificio y está configurado para alojar la fuente de neutrones de modo que el eje de orificio y el eje longitudinal sean coaxiales.

Por ejemplo, en una realización específica del activador de neutrones, el reflector-moderador rodea un conjunto en forma de cilindro de una diana cónica hueca y su sistema de enfriamiento (conjunto de diana), incluyendo dicho conjunto de diana

- una diana cónica circular recta,
- una guía de flujo con una forma cónica similar a la de la diana, y
- un recipiente de enfriamiento en forma de cilindro, como se ha descrito en los apartados anteriores.

En dicha realización específica, el reflector-moderador es cilíndrico de sección transversal circular, a lo largo del eje de orificio. Alternativamente, el reflector-moderador puede ser cilíndrico a lo largo del eje de orificio de cualquier otra sección transversal apta.

Las dimensiones del reflector-moderador se establecen para maximizar el rendimiento de activación de los isótopos mientras se mantienen lo más pequeñas posible. Ventajosamente, el activador que incluye la fuente de neutrones, el reflector-moderador, opcionalmente junto con el segundo reflector-moderador, tiene una dimensión total que no sobrepasa el volumen de un cubo de 1 metro de lado, preferentemente 0,75 metros de lado y, por ejemplo, 0,50 metros de lado.

El reflector-moderador incluye además canales de activación para cargar el material que se vaya a activar en el área de activación neutrónica. Los canales de activación deben permitir activar la carga y descarga del material. Dichos canales pueden mecanizarse dentro del reflector-moderador. La persona experta en la materia sabrá cómo determinar las posiciones de dichos canales de activación con respecto a la diana mediante simulaciones adecuadas, con el fin de optimizar la activación de los radioisótopos.

En una realización específica en la que la diana cónica hueca y su sistema de enfriamiento tienen forma de cilindro (como se ha descrito anteriormente), una pluralidad de canales de activación puede disponerse en anillos concéntricos alrededor de la diana.

Más en concreto, el área de activación del primer reflector-moderador también comprende varios canales de activación que se extienden a lo largo de un eje de canal paralelo al eje de orificio cerca del orificio. En particular, el área de activación comprende canales de activación distribuidos alrededor del orificio. Los canales de activación están igualmente distribuidos alrededor del orificio. Por ejemplo, en la realización representada, una primera serie de canales de activación se distribuye uniformemente alrededor del orificio a una primera distancia del eje de orificio y una segunda serie de canales de activación se distribuye uniformemente alrededor del orificio a una segunda distancia del eje de orificio mayor que la primera distancia.

Ventajosamente, el activador de neutrones incluye además un sistema de carga remota de material, para permitir que la carga-descarga remota del material se active dentro de los canales de activación.

Aunque se divulga en relación con una diana que tiene una forma cónica, las disposiciones relativas al reflector-moderador de berilio podrían proporcionarse independientemente de las disposiciones relativas a la forma de la diana.

El segundo reflector-moderador

El segundo reflector-moderador que integra el reflector-moderador de berilio tiene como objetivo ralentizar aún más y dispersar los neutrones, ya parcialmente moderados, que escapan del reflector-moderador de berilio. Su objetivo principal es optimizar el rendimiento del activador al mismo tiempo que se minimiza el volumen y, por lo tanto, el coste del caro reflector-moderador de berilio.

Preferentemente, el segundo reflector-moderador puede estar hecho de polietileno, normalmente polietileno de alta densidad. Las dimensiones del moderador serán tales que el activador ensamblado, incluyendo la diana, su sistema de enfriamiento, el reflector-moderador y el segundo reflector-moderador no sobrepase el volumen de un cubo de 1 metro de lado, preferentemente 0,75 metros de lado y, por ejemplo, 0,50 metros de lado.

Método para la activación neutrónica

El activador según la invención está especializado en la activación neutrónica de partículas.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la activación neutrónica de un material, comprendiendo dicho método:

- a) proporcionar el material que se vaya a activar,
 - b) colocar el material en el área de activación de un activador de neutrones, tal como se describió en la presente divulgación,
 - c) generar un haz de protones a una energía apta para la activación neutrónica de dicho material,
- activando así dicho material.

En una realización específica, dicho material que se va a activar está contenido dentro o en forma de micro o nanopartículas, por ejemplo, de micro o nanopartículas de óxido de holmio. En "*New modality of curietherapy with*

holmium oxide submicronic particles", EANM 2009, Congreso anual de la Asociación Europea de Medicina Nuclear, 10-14 de octubre de 2009, Barcelona, España, se describen ejemplos de partículas de óxido de holmio.

Preferentemente, las micropartículas o nanopartículas están en una suspensión líquida.

Por ejemplo, dicho material está contenido en una cápsula y dicha cápsula se coloca en el área de activación moviendo la cápsula dentro de los canales de activación integrados en el reflector-moderador.

La figura 3 representa una realización de un sistema de activación neutrónica que comprende:

- un generador, tal como un ciclotrón 13, configurado para producir un haz de protones a lo largo de un eje de haz, teniendo el haz de protones una energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente 30 MeV y 70 MeV, y una intensidad de haz de hasta 1 mA, preferentemente hasta 350 μ A para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV,

- un activador de neutrones dispuesto de manera que el eje longitudinal de la diana sea paralelo, en especial, coaxial al eje del haz, para producir neutrones a partir de la interacción con el haz de protones y activar el material que vaya a activarse, y

- un dispositivo de suministro para cargar una o más muestras del material que vaya a activarse.

El método según la invención se divulga en relación con el sistema de activación neutrónica de la figura 3, que representa las diferentes etapas de la activación neutrónica.

Las muestras del material que vaya a activarse (muestras de activación), tal como micropartículas que contienen isótopos estables dirigidos, se proporcionan en forma de cápsulas aptas (15). Luego, las cápsulas se cargan en los canales de activación (5) a través del dispositivo de suministro que puede incluir, por ejemplo, un cargador de cápsulas blindado (16) y un sistema de transferencia (14).

El dispositivo de suministro está conectado a los canales de activación (5) y está configurado para mover, preferentemente de forma automatizada, las muestras del material que vaya a activarse a lo largo del canal de activación (5). Ventajosamente, el método comprende el uso de un sistema neumático de carga y descarga, que permite la carga-descarga remota de la(s) cápsula(s) dentro de los canales de activación. Por ejemplo, las cápsulas se desplazan de ida y vuelta a través de un sistema de aire comprimido Rabbit que permite la carga/descarga remota de las cápsulas de suspensión de partículas. Más ventajosamente, el sistema neumático permite también el enfriamiento del calor generado por las interacciones de los neutrones con las cápsulas y su contenido durante la irradiación gracias a un flujo de aire que circula en todos los canales de activación.

A continuación, un ciclotrón (13) genera un haz de protones (7), por ejemplo, con energía entre 16 y 100 MeV, preferentemente 30 y 70 MeV e intensidades de hasta 1 mA, preferentemente hasta 350 μ A para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV.

El haz de protones se dirige a la diana metálica (1) y los protones interactúan con la diana metálica (por ejemplo, hecha de Be), generando así neutrones rápidos (de alta energía) (12).

La diana se enfría en el área de enfriamiento utilizando, por ejemplo, agua que fluye desde un canal de entrada hasta la superficie externa de la diana (2). En una realización específica, la diana se enfría con un flujo de líquido de enfriamiento, preferentemente agua, a una presión estática comprendida entre 1 y 20 bar y que alcanza, cerca de la superficie de la diana, velocidades comprendidas entre 8 y 24 m/s. El enfriamiento tiene como objetivo evitar la ebullición del agua mientras limita los efectos de erosión en la superficie de la diana sólida o la vibración relevante de la estructura de la diana. El volumen de agua de enfriamiento tiene el efecto adicional de ejercer una primera moderación en los neutrones de alta energía que salen de la diana. La relevancia de este efecto moderador depende del grosor de la capa de agua. Sin embargo, en una realización específica del diseño del activador, el grosor de la capa de agua se minimiza con la ventaja de mantener las muestras de activación lo más cerca posible de la diana y el reflector de berilio lo más compacto posible.

Los neutrones se reflejan y moderan en el primer reflector-moderador (4) para alcanzar el área de activación (10). Los neutrones que pasan a través del primer reflector-moderador pueden ser moderados y dispersados adicionalmente a través del segundo reflector-moderador (6).

El método de activación neutrónica según la invención presenta al menos los siguientes aspectos ventajosos:

- es posible activar las partículas en forma inyectable, lo que difícilmente se puede lograr con un reactor nuclear,

- el uso de un sistema especializado impulsado por ciclotrón permite una producción y distribución más flexible de los radioisótopos activados,

- no se producen daños por partículas debido al calentamiento y (habitual en los reactores nucleares),
- se pueden utilizar isótopos de vida corta y se puede planificar un tratamiento repetido para aumentar la eficacia terapéutica,
- se pueden utilizar diferentes tipos y tamaños de nanopartículas para adaptar el método de tratamiento al caso específico.

Uso del activador de neutrones

La presente invención también se refiere al uso del activador de neutrones, tal y como se describió con anterioridad, para producir radioisótopos, preferentemente para su uso en radiofármacos y dispositivos médicos.

La elección de los radioisótopos depende de tres características principales: la semivida, la energía β^- y la energía γ (tabla 1). Una semivida más corta permite un período de permanencia más corto en la unidad de tratamiento (es posible repetir el tratamiento). Una energía β^- más alta corresponde a una mayor eficacia terapéutica. Una energía γ más alta corresponde a una mejor detección con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

Radioisótopo	Semivida	Energía β^- (keV)	Energía γ (keV)
Holmio 166	26,7 horas	1840	80
Lutecio 177	6,7 días	497	208
Renio 186	3,7 días	1077	137
Renio 188	17 horas	2100	155
Ytrio 90	2,7 días	2080	No
Oro 198	2,7 días	1372,9	411,8
Terbio 161	6,9 días	157,4	74,5

Tabla 1

En una realización específica, dicho radioisótopo es un radioisótopo emisor β^- apto para aplicaciones en medicina nuclear, preferentemente ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{227}Ra y ^{161}Tb .

El holmio es de particular interés para la aplicación de la presente invención ya que representa un equilibrio muy bueno que combina una semivida corta y una energía β^- alta, en comparación con los otros radioisótopos.

Descripción de una realización específica del método y del dispositivo según la invención

El activador según el ejemplo, representado en la figura 1, es un paralelepípedo rectangular de 50 cm de ancho, 50 cm de alto y 56 cm de largo. Está compuesto por:

- una diana cónica hueca de berilio (1),
- una guía de flujo (2), un canal de entrada (8) para transportar el fluido de enfriamiento hasta la guía de flujo (2) y un canal de salida (9) para retirar el fluido de enfriamiento de la guía de flujo (2),
- un recipiente de enfriamiento en forma de cilindro (3) con un canal de entrada y de salida,
- un reflector-moderador cilíndrico de Berilio (4) de diámetro interno $D_i = 100$ mm, diámetro externo $D_e = 160$ mm y longitud de 200 mm, que aloja los canales de activación (5) dispuestos coaxialmente alrededor de la diana (1),
- un segundo reflector-moderador (6) de polietileno de alta densidad.

Los canales de activación (5) están dispuestos sobre anillos colocados de forma concéntrica alrededor de la diana. Un anillo de 16 canales permite una capacidad de carga total de 64 cápsulas/dosis (4 por canal).

La tabla 2 presenta los parámetros técnicos del activador.

PARÁMETRO		VALOR	RAZÓN FUNDAMENTAL
Haz	Tipo de haz	Protones	Mejor rendimiento de los neutrones
	Energía del haz	70 MeV	Maximizar el rendimiento de los neutrones
	Corriente del haz	350 μA	Maximizar el rendimiento de los neutrones

	Distrib. de ref. de la corriente del haz	Gaussiano con FWHM = 1,4431	Supuesto de ref. para las condiciones de enfriamiento más desafiantes, forma real por determinar
	Diámetro de los colimadores	30 mm	Minimizar la densidad de potencia
Diana	Material	Be	Maximizar el rendimiento de neutrones, garantizar la resistencia y minimizar la activación
	Forma	Cono hueco	Optimizar el intercambio de calor
	Dimensiones totales	Diámetro = 35 mm Alto = 119,6 mm	Optimizar el intercambio de calor
Moderador-reflector	Material	Be/PEHD/Agua	Optimizar los flujos y el espectro de neutrones
	Forma	cilíndrica	
	Dimensiones del moderador-reflector de Be	Altura = 20 cm Diámetro = 16 cm	
	Dimensiones del cubo de HDPE	0,5 x 0,5 x 0,6 m	
Canales de activación	Dimensiones	Diámetro = 11 mm	Minimizar la fuga de neutrones
	Número	16	Maximizar la capacidad de carga
	Cápsulas por canal	1÷4	Maximizar la capacidad de carga
Cápsulas de activación	Material	PEEK/LDPE	
	Dimensiones	Diámetro = 8,5 mm	
		Longitud = 45 mm	

Tabla 2

Para limitar los efectos de la erosión, la velocidad del agua de enfriamiento se ha limitado a unos 10 m/s, lo que corresponde, con las dimensiones actuales, a un caudal de aproximadamente 2 kg/s. Con esta condición, la temperatura máxima de la pared en la interfaz diana/agua se espera que sea aproximadamente de 150 °C. Para evitar que hierva, el refrigerante (agua) debe presurizarse al menos a 5 bares.

La tabla 3 resume las características de enfriamiento para la diana Be.

Propiedades	Valor
Temperatura máxima de la diana	250 °C
Temperatura máxima en la interfaz diana/agua	150 °C
Flujo de calor límite máximo	8 MW/m ²
Presión mínima necesaria en el sistema de enfriamiento	5 bar
Caudal másico	2 kg/s

Tabla 3

Para seleccionar el mejor material para el reflector-moderador colocado alrededor de la diana y que aloje los canales de activación, se realizó un conjunto de cálculos Monte Carlo comparando los siguientes materiales: agua, polietileno, berilio, grafito y plomo.

Dada la sección transversal de la transmutación $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$ (indicada en la figura 4 junto con la de la $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$), las energías de neutrones más favorables están en el rango térmico (0-10⁻⁷ MeV) y epitermal (10⁻⁷ ÷ 5x10⁻³ MeV).

Como se muestra en el gráfico de la figura 5 que representa los espectros de neutrones en el canal de activación, como se muestra en la figura 4, el espectro de neutrones resultante es más favorable en el caso del berilio, que muestra

- como se puede ver al comparar los flujos de neutrones totales de Be y Pb, la mayor absorción de neutrones del Be se ve compensada con un mejor confinamiento de los neutrones, lo que da como resultado un flujo de neutrones total comparable al Pb,

- además, el Be muestra muy buena moderación, produciendo flujos significativamente más altos en la región térmica con respecto a todos los demás materiales, y al mismo nivel que el Pb en la región epitermal.

Como resultado presentado en la tabla 4, el ¹⁶⁶el rendimiento de la activación de Ho es significativamente mejor con el reflector-moderador de Be.

Reflector-moderador	Actividad de saturación (Bq/g/uA)
Agua	3,88E + 08
Polietileno	4,27E + 08
Berilio	9,19E + 08
Grafito	4,33E + 08
Plomo	6,56E + 08

5 **Tabla 4**

Con este activador según el ejemplo que sustituye la diana cónica hueca de berilio por una diana cónica hueca de tántalo, el rendimiento de activación de ¹⁶⁶Ho es mucho mayor con el reflector-moderador de Be, como se presenta en la tabla 5.

10

Reflector-moderador	Actividad de saturación (Bq/g/uA)
Berilio	2.1E+09

Tabla 5

REIVINDICACIONES

1. Un activador de neutrones para la activación neutrónica de un material, estando configurado el activador de neutrones para producir neutrones a partir de una interacción con un haz de protones (7) emitido a lo largo de un eje de haz, teniendo el haz de protones (7) una energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente de 30 MeV y 70 MeV, y una intensidad de haz de hasta 1 mA, preferentemente de hasta 350 μ A para 70 MeV y de hasta 1 mA para 30 MeV, comprendiendo el activador de neutrones:
 - una fuente de neutrones que comprende una diana metálica (1) que presenta un eje longitudinal pensado para estar dispuesto paralelo al eje de haz, y
 - un primer reflector-moderador de berilio (4), periférico a la fuente de neutrones;
 - un área de activación neutrónica (10) configurada para alojar la fuente de neutrones y el material que se vaya a activar, comprendiendo el área de activación neutrónica (10) un orificio que se extiende a lo largo de un eje de orificio y configurado para alojar la fuente de neutrones, de modo que el eje de orificio y el eje longitudinal sean coaxiales; caracterizándose el activador por que:
 - el primer reflector-moderador (4) comprende el área de activación neutrónica (10), en donde el área de activación neutrónica (10) del primer reflector-moderador (4) incluye además al menos un canal de activación (5) mecanizado en el primer reflector-moderador (4) y que se extiende a lo largo de un eje de canal paralelo al eje de orificio cerca del orificio, estando configurado el canal de activación (5) para cargar el material que se vaya a activar.
2. El activador de neutrones según la reivindicación 1, en donde el área de activación neutrónica (10) comprende una pluralidad de canales de activación (5) distribuidos, en particular, igualmente distribuidos, alrededor del orificio.
3. El activador de neutrones de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la diana metálica (1) tiene una forma cónica hueca, estando alineado el eje longitudinal de dicha forma cónica con el haz de protones, y comprendiendo además un área de enfriamiento en contacto directo con la superficie externa de la diana (1) para recibir un flujo de fluido para enfriar la diana (1) durante la generación de neutrones.
4. El activador de neutrones según la reivindicación 3, en donde la apertura de la diana cónica hueca (1) y el grosor de sus paredes laterales están optimizados para que
 - (i) parte de los protones recibidos del haz de protones (7) tengan energía suficiente para liberar la fracción de la energía térmica correspondiente al pico de Bragg fuera de la diana metálica (1),
 - (ii) la densidad de potencia dentro de la diana se reduzca al menos al 50 % en comparación con la densidad de potencia en una diana donde todos los protones recibidos desde el haz de protones (7) liberen su energía térmica dentro de la diana (1), y
 - (iii) el número de neutrones generados en la diana sea al menos un 70 % igual al número de neutrones generados en una diana (1) que tiene un grosor en el que todos los protones recibidos del haz de protones (7) liberen su energía térmica dentro de la diana (1).
5. El activador de neutrones según la reivindicación 3, en donde la apertura de la diana cónica hueca (1) y el grosor de sus paredes laterales están optimizados para que
 - (i) los protones recibidos del haz de protones (7) pierdan toda su energía dentro de la diana metálica (1), y
 - (ii) las tensiones generadas por los gradientes de temperatura en la diana (1) permanezcan dentro del límite elástico de la diana metálica (1), manteniendo la temperatura del líquido de enfriamiento por debajo del punto de ebullición.
6. El activador de neutrones según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que comprende además, alojados en el reflector-moderador (4):
 - un canal de entrada (8) que conduce el fluido de enfriamiento hasta una guía de flujo (2),
 - una guía de flujo (2) que delimita el área de enfriamiento para guiar el fluido de enfriamiento a lo largo de la superficie externa de la diana (1) como un flujo desde el canal de entrada (8) hasta el canal de salida (9),
 - un canal de salida (9) para extraer el fluido de enfriamiento de la guía de flujo (2).
7. El activador de neutrones según la reivindicación 6, en donde la guía de flujo (2) es al menos parcialmente cónica, de modo que dicha guía de flujo cónica cubre la superficie externa de la diana cónica (1), delimitando así un área de enfriamiento que rodea la superficie externa de la diana cónica (1).
8. El activador de neutrones según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde la apertura de la diana cónica (1) está comprendida entre 20° y 45°.
9. El activador de neutrones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la diana metálica (1) está hecha de berilio o tántalo.
10. El activador de neutrones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho reflector-moderador de berilio (4) es cilíndrico a lo largo del eje de orificio.

11. El activador de neutrones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que presenta una dimensión total que no sobrepasa el volumen de un cubo de 1 metro de lado, preferentemente de 0,75 metros de lado y, por ejemplo, de 0,50 metros de lado.
- 5 12. El activador de neutrones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además un segundo reflector-moderador (6) que integra dicho reflector-moderador de berilio (4).
- 10 13. Un sistema de activación neutrónica para la activación neutrónica de un material, que comprende:
 - un generador (13) configurado para producir un haz de protones (7) a lo largo de un eje de haz, teniendo el haz de protones (7) una energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente 30 MeV y 70 MeV y una intensidad de haz de hasta 1 mA, preferentemente hasta 350 μ A para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV,
 - un activador de neutrones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, dispuesto de manera que el eje longitudinal de la diana (1) sea paralelo al eje de haz.
- 15 14. El sistema de activación neutrónica según la reivindicación 13, que comprende además un dispositivo de suministro (14, 16) para cargar el material que vaya a activarse, estando conectado el dispositivo de suministro (14, 16) al canal de activación (5) y configurado para mover las muestras de material (15) que se vayan a activar a lo largo del canal de activación (5).
- 20 15. Uso del sistema de activación neutrónica de una cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14 para producir un radioisótopo emisor β^- apto para aplicaciones de medicina nuclear, seleccionado entre ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{227}Ra y ^{161}Tb .
- 25 16. Un método para la activación neutrónica de un material, comprendiendo dicho método:
 a) proporcionar el material que se vaya a activar,
 b) colocar el material en el área de activación del activador de neutrones, tal y como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12,
 c) generar un haz de protones (7) a una energía apta para la activación neutrónica de dicho material, por ejemplo, comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, preferentemente entre 30 MeV y 70 MeV, y que tiene, por ejemplo, una
 30 intensidad de hasta 1 mA, por ejemplo, de hasta 350 μ A para 70 MeV y hasta 1 mA para 30 MeV, activando así dicho material.
- 35 17. El método de la reivindicación 16, en donde la diana se enfría mediante un flujo de líquido de enfriamiento, preferentemente agua, a una presión estática comprendida entre 1 y 20 bar y que alcanza una velocidad comprendida entre 8 m/s y 24 m/s en la superficie de la diana.
18. El método de la reivindicación 16 o 17, en donde dicho material que se va a activar está contenido dentro o en forma de una micropartícula o nanopartícula, por ejemplo, micropartículas o nanopartículas de óxido de holmio.

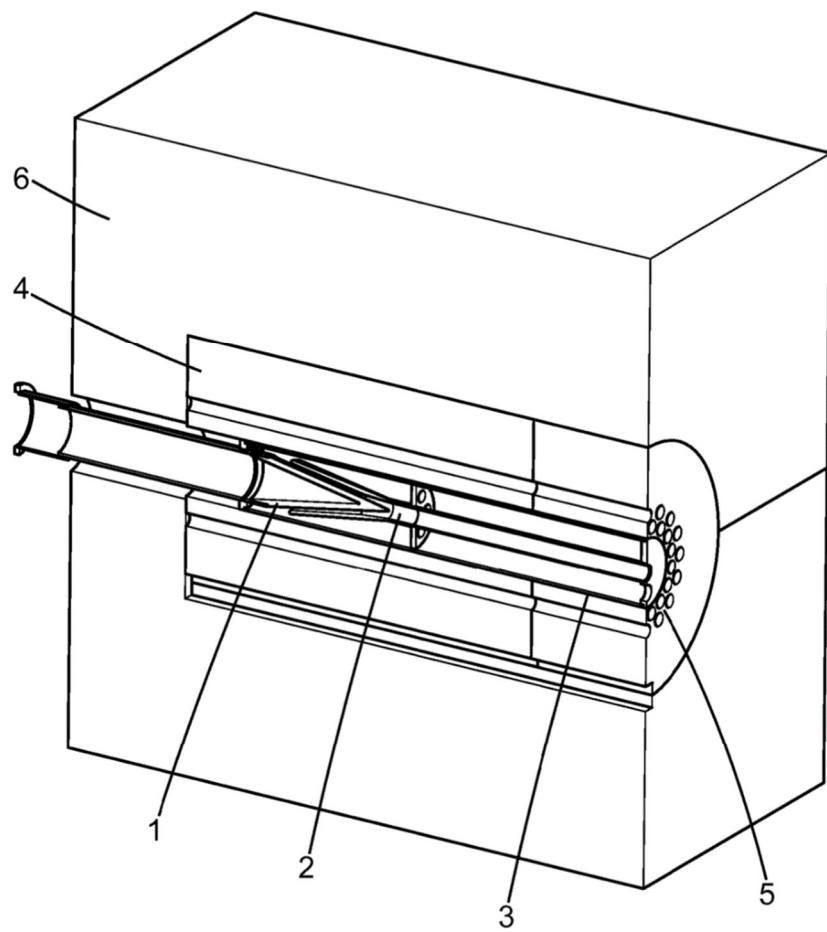
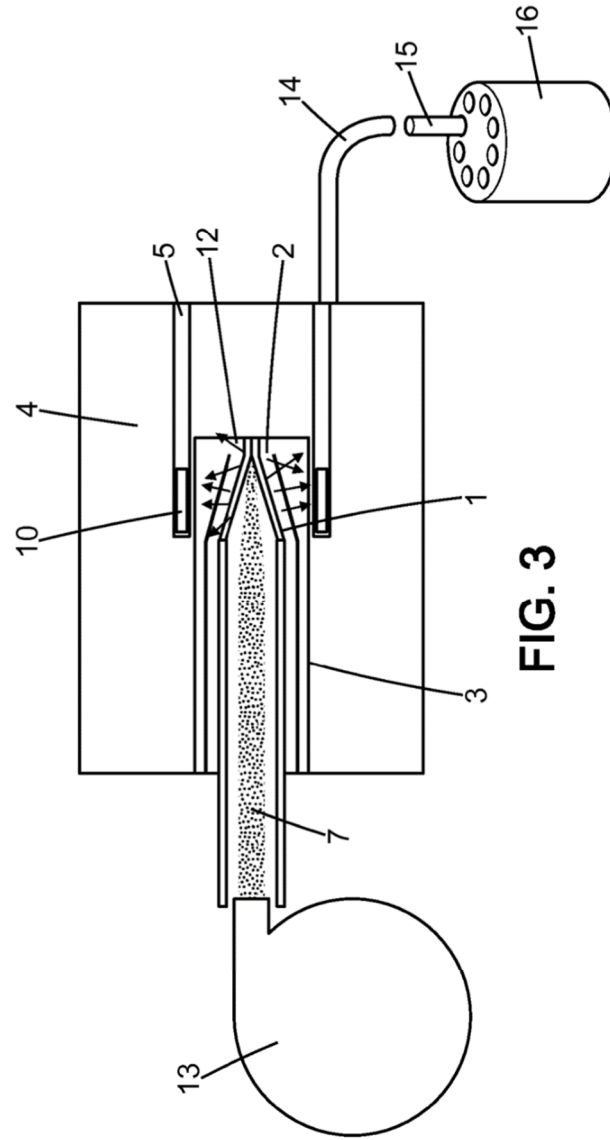
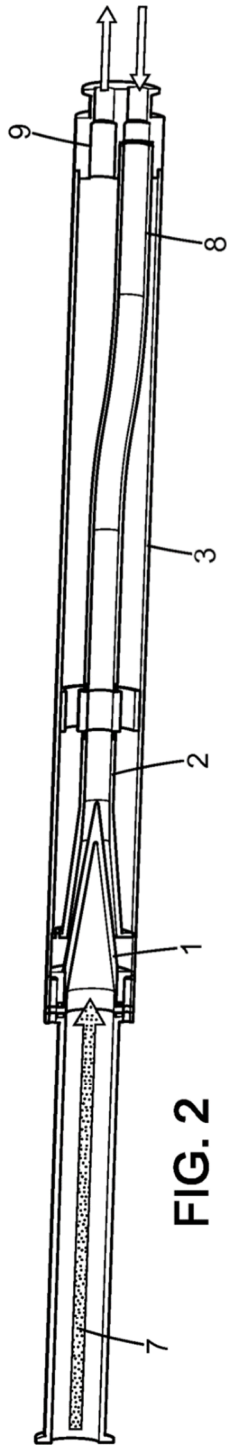


FIG. 1



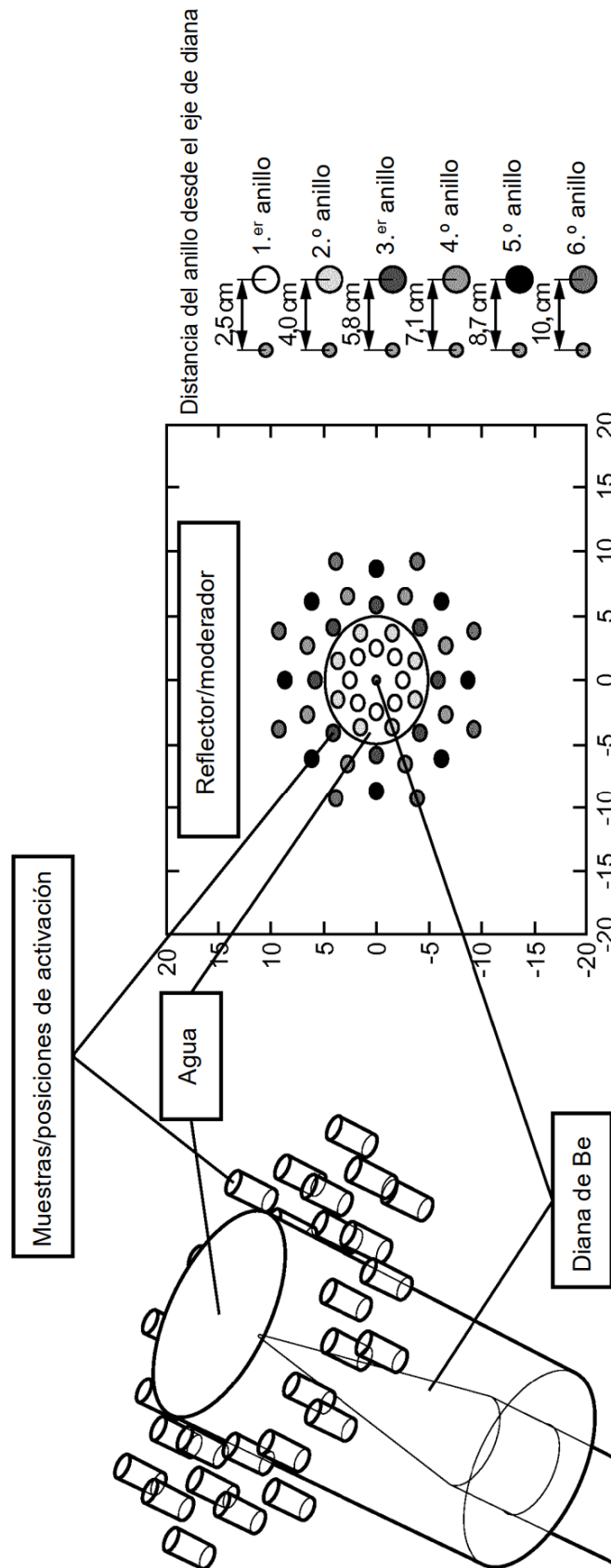


FIG. 4

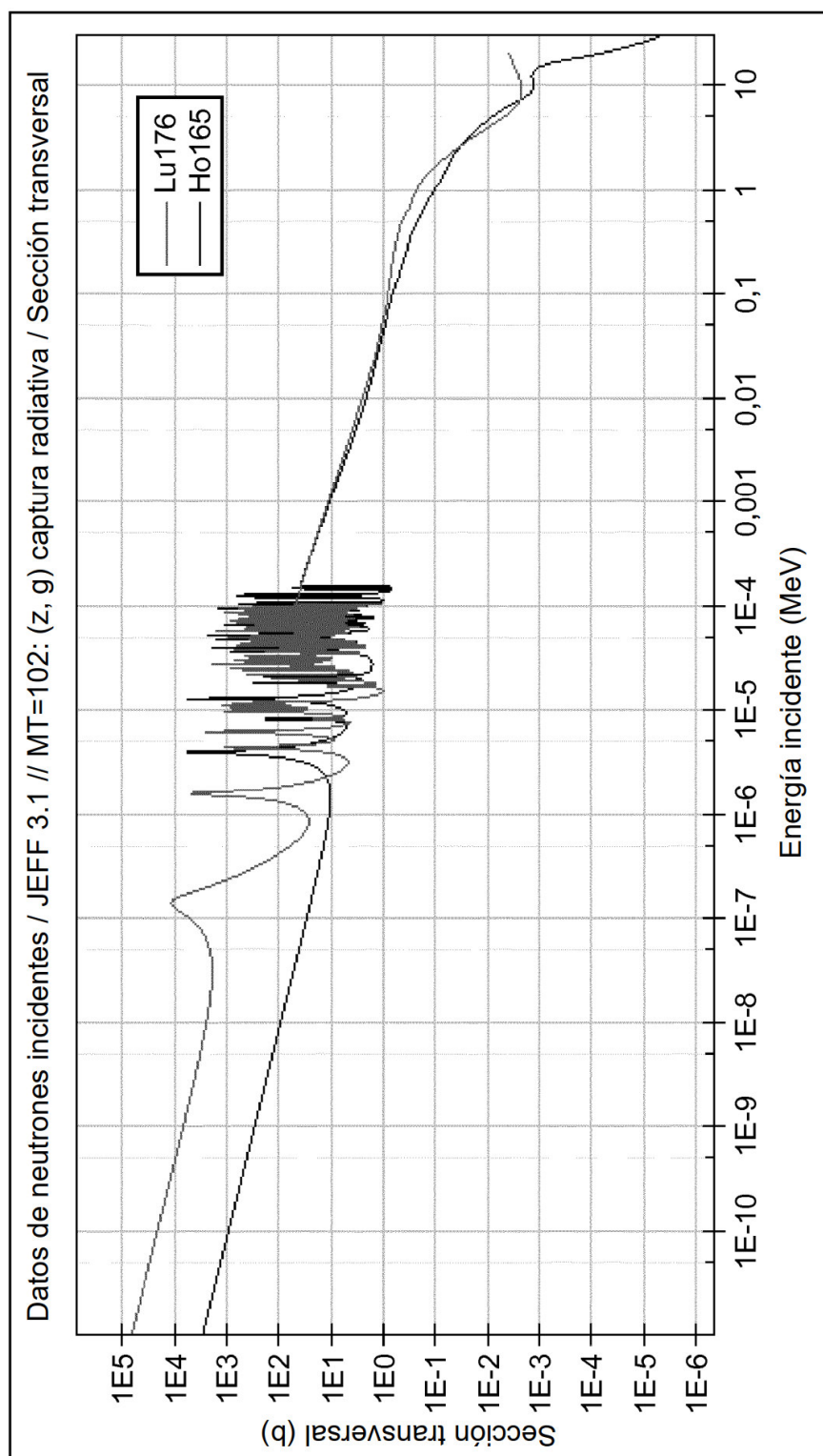


FIG. 5

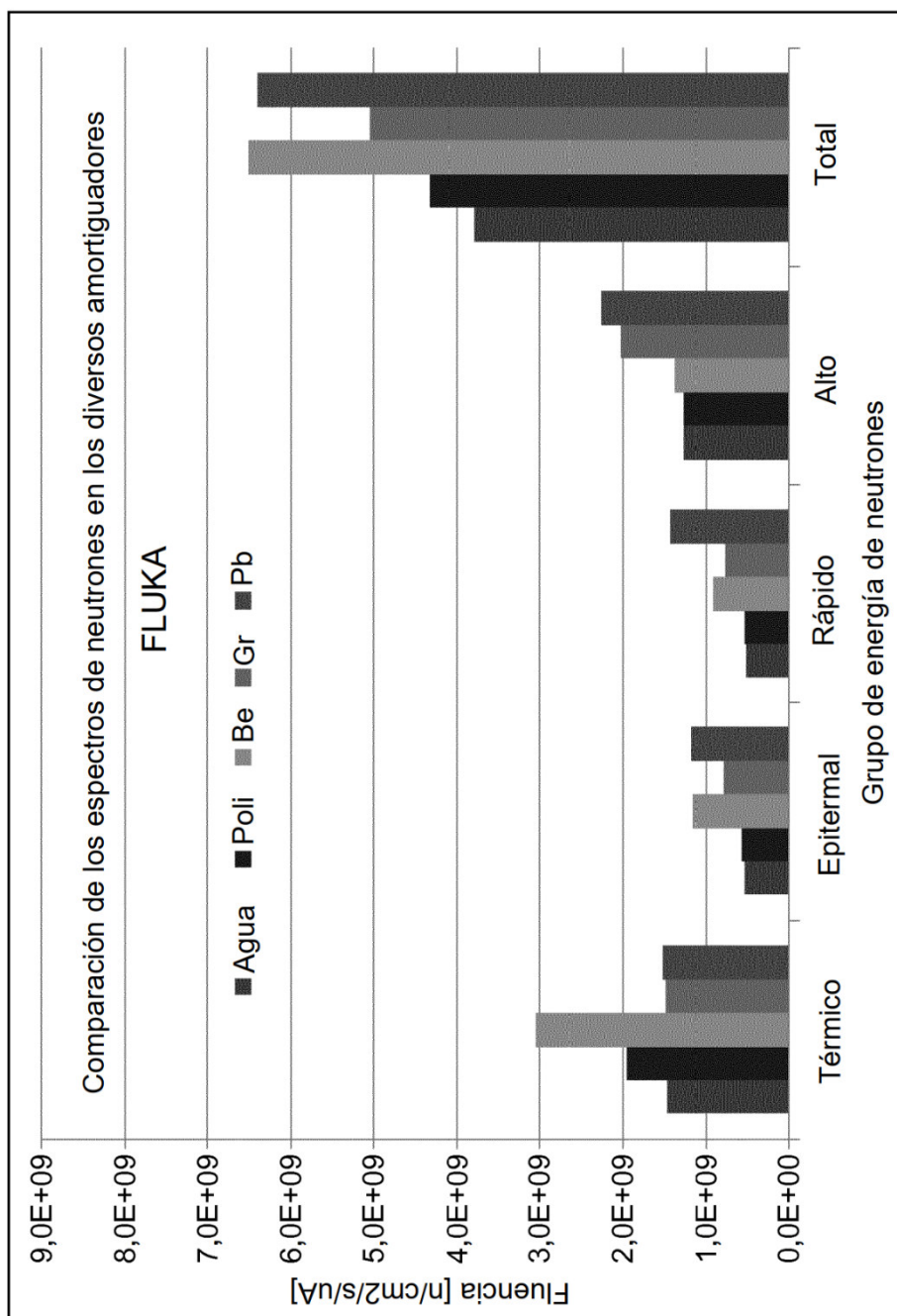


FIG. 6