

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 113**

51 Int. Cl.:

G21K 1/00 (2006.01)

G21K 5/04 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2017 PCT/US2017/035962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18226205**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2017 E 17912902 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3635751**

54 Título: **Método y sistema para la modificación de la superficie de un sustrato para un objetivo de haz de iones**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2024

73 Titular/es:

**NEUTRON THERAPEUTICS INC. (100.00%)
1 Industrial Drive
Danvers, MA 01923, US**

72 Inventor/es:

**PARK, WILLIAM, H., JR.;
LAMBERT, MARK;
GILLESPIE, JOSEPH;
SMICK, NOAH y
SAKASE, TAKAO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ POVEDA, Sara

ES 2 993 113 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

Método y sistema para la modificación de la superficie de un sustrato para un objetivo de haz de iones

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere en general al diseño y método de fabricación de un objetivo generador de neutrones que puede usarse en la terapia de captura de neutrones de boro.

10 **Antecedentes**

Las fuentes de neutrones tienen muchas aplicaciones potenciales, incluidos tratamientos médicos, producción de isótopos, detección de materiales explosivos/fisionables, análisis de menas de metales preciosos, obtención de imágenes y otros. Un área particular de interés es la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB), que es una técnica de tratamiento del cáncer en la que el boro se concentra preferentemente en el tumor maligno de un paciente y se dirige un haz de neutrones a través del paciente hacia el tumor que contiene boro. Cuando los átomos de boro capturan un neutrón, se producen partículas que tienen suficiente energía para provocar daños graves al tejido en el que están presentes. El efecto es muy localizado y, como resultado, esta técnica se puede utilizar como método de tratamiento del cáncer altamente selectivo, afectando únicamente a células específicas.

Actualmente, muchas actividades que emplean fuentes de neutrones se llevan a cabo en reactores de investigación nuclear donde los neutrones son abundantes. No obstante, muchas cuestiones prácticas como la seguridad, la manipulación de materiales nucleares y el enfoque del fin de la vida útil y el desmantelamiento de muchos reactores de investigación hacen que este enfoque sea un desafío. Las fuentes de neutrones basadas en aceleradores se pueden utilizar como una alternativa compacta de costo relativamente bajo. Por ejemplo, se puede utilizar un acelerador lineal pequeño relativamente económico para acelerar iones, como los protones, que posteriormente puede enfocarse hacia un objetivo capaz de generar neutrones.

La patente US2017062086A1 describe aparatos y métodos para producir neutrones para aplicaciones tales como la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB). Un aparato puede incluir un dispositivo giratorio con una entrada de refrigerante y una salida de refrigerante, y una pluralidad de segmentos productores de neutrones. Cada segmento productor de neutrones de la pluralidad de segmentos productores de neutrones está acoplado de forma extraíble al dispositivo giratorio e incluye un sustrato que tiene un circuito de canal de refrigerante definido en el mismo y una capa fuente de neutrones sólida dispuesta sobre el mismo. Los circuitos del canal de refrigerante están en comunicación fluida con la entrada y la salida de refrigerante.

El documento EP2874473A1 describe un objetivo para un dispositivo generador de neutrones y un método para fabricar dicho objetivo. El objetivo es un dispositivo generador de neutrones e incluye: un sustrato metálico que retiene un material del objetivo; y una película delgada de metal para sellar que sujeta el material del objetivo en un lado de la superficie de retención. La superficie de retención del sustrato metálico incluye: una porción de marco; y una estructura en relieve que incluye: una pluralidad de porciones de isla que están rodeadas por la porción de marco; y la porción empotrada restante que se crea al disminuir el espesor de una región distinta a la porción de marco y las porciones de isla en un espesor del material del objetivo. La película delgada de metal y las superficies de la porción de marco y las porciones de isla se someten a una unión mediante prensado isostático en caliente (HIP) para sellar el material del objetivo sobre la porción empotrada mediante el uso de la película delgada de metal.

El documento US4055686A describe un método para formar una película delgada y continua de hidruro metálico estequiométrico como dihidruro de titanio, dideuteruro de titanio, o ditritiuro de titanio sobre un sustrato que puede ser de metal, vidrio o similar. Primero se limpia el sustrato, tanto químicamente como por pulverización catódica en una cámara de vacío. En un sistema de ultra alto vacío, la deposición de vapor mediante un sublimador o vaporizador primero recubre una cubierta enfriada dispuesta alrededor del sustrato con una fina película de metal formador de hidruro que atrapa cualquier molécula de gas contaminante. A continuación se abre un obturador para permitir que el metal formador de hidruro se deposite como una película o recubrimiento sobre el sustrato.

Sumario

La presente divulgación se refiere a un método para fabricar un objetivo generador de neutrones. El método puede incluir la modificación de una superficie de un sustrato objetivo para formar una o más características superficiales. El método también puede incluir la disposición de una capa fuente de neutrones sobre la superficie del sustrato objetivo.

En algunas realizaciones, el método puede incluir un proceso de eliminación de material o un proceso de adición de material. El proceso de eliminación de material puede incluir granallado abrasivo, grabado o pulido. El proceso de adición de material puede incluir deposición al vacío, revestimiento, o impresión.

En algunas realizaciones, el sustrato objetivo puede incluir al menos uno de cobre, aluminio, titanio, molibdeno y acero inoxidable. La capa fuente de neutrones puede incluir al menos uno de litio, berilio y carbono.

En algunas realizaciones, la capa fuente de neutrones se puede presionar sobre la superficie del sustrato objetivo. En algunas realizaciones, la capa fuente de neutrones puede depositarse sobre la superficie del sustrato objetivo por

evaporación.

En algunas realizaciones, el método puede incluir calentar la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo a una temperatura elevada durante un período de tiempo para formar una unión entre la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo. En algunas realizaciones, la temperatura elevada puede estar entre unos 100 grados Celsius y unos 500 grados Celsius. En algunas realizaciones, el tiempo de duración puede estar entre aproximadamente 0,1 horas y 10 horas.

En algunas realizaciones, el método también puede incluir la modificación de una superficie superior de la capa fuente de neutrones para formar una o más características superficiales.

La presente divulgación también se refiere a un objetivo generador de neutrones. El objetivo puede incluir un sustrato objetivo que tenga una superficie irregular. La superficie irregular puede incluir una o más características superficiales. El objetivo también puede incluir una capa fuente de neutrones dispuesta sobre la superficie del sustrato objetivo y unida al sustrato objetivo.

En algunas realizaciones, las una o más características superficiales pueden estar empotradas en el sustrato objetivo. Las una o más características superficiales pueden tener una profundidad de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

En algunas realizaciones, las una o más características superficiales pueden sobresalir del sustrato objetivo. Las una o más características superficiales pueden tener una altura de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

En algunas realizaciones, las una o más características superficiales pueden incluir una pluralidad de características superficiales con un paso promedio de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

En algunas realizaciones, el sustrato objetivo puede incluir al menos uno de cobre, aluminio, titanio, molibdeno y acero inoxidable. La capa fuente de neutrones puede incluir al menos uno de litio, berilio y carbono.

En algunas realizaciones, la capa fuente de neutrones puede tener un espesor de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros.

Breve descripción de los dibujos

Realizaciones específicas de la presente divulgación se describen a continuación y se muestran en las FIGS. 1-5. Estas realizaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo. Numerosas modificaciones y otras realizaciones están dentro del alcance de una persona con conocimientos ordinarios en la materia y se contempla que están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Además, los expertos en la materia deben comprender que las condiciones y configuraciones específicas son ilustrativas y que las condiciones y configuraciones reales dependerán del sistema específico. Los expertos en la materia también podrán reconocer e identificar equivalentes a los elementos específicos mostrados, usando simplemente experimentos de rutina.

La FIG. 1A es un diagrama de bloques de un aparato adecuado para su uso en la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB), de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 1B es un diagrama de una vista en planta de una estructura giratoria en forma de disco, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 1C es un diagrama que muestra una vista en sección transversal de la estructura giratoria de la FIG. 1B, correspondiente a la línea A-A' de la FIG. 1B.

La FIG. 1D es un diagrama de la estructura giratoria de la FIG. 1B durante su uso como parte de la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB), de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

Las FIGS. 2A-2B son vistas en sección transversal de objetivos generadores de neutrones, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 3 es un diagrama de flujo de un método para fabricar un objetivo generador de neutrones, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 4 es un diagrama de flujo de un método para fabricar un objetivo generador de neutrones, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

La FIG. 5 es un dibujo esquemático, en sección transversal, de un sistema TCNB de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere al método de diseño y fabricación de un objetivo generador de neutrones que puede utilizarse en la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB).

La TCNB es una radioterapia dirigida para el tratamiento del cáncer durante la cual se le infunde al paciente una

solución rica en boro, como fructosa-BPA. A continuación, el boro es absorbido selectivamente por las células cancerosas, por ejemplo, en un sitio tumoral. Los neutrones, por ejemplo, generados por una fuente de neutrones de litio, interactúan con el boro mediante la reacción nuclear: $^{10}\text{B} + n_{\text{térmica}} \rightarrow [^{11}\text{B}]^* \rightarrow \alpha + ^7\text{Li} + 2,31 \text{ MeV}$. Al irradiar el sitio tumoral del paciente con un flujo de neutrones epitérmicos, que se termalizan cerca del sitio tumoral, las partículas alfa y los iones de litio destruyen las células cancerosas. Las partículas alfa y los iones de litio liberados tienen alcances muy cortos, por ejemplo, de aproximadamente 5-9 micrómetros, y por lo tanto son similares en tamaño a una célula cancerosa.

El tratamiento TCNB requiere un alto flujo de neutrones epitérmicos, normalmente entre 1 eV y 10 keV. Los flujos necesarios para los tratamientos clínicos son del orden de $1 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$. Históricamente, los tratamientos TCNB se han realizado en instalaciones de reactores de investigación nuclear, sin embargo, las fuentes de neutrones basadas en aceleradores son las preferidas para la implementación generalizada del tratamiento en entornos hospitalarios.

Para producir el nivel apropiado de flujo de neutrones utilizando un acelerador, se han propuesto varias reacciones nucleares. Una de las reacciones más prometedoras es la reacción $^7\text{Li}(p,n)^6\text{He}$. Esta reacción tiene un alto rendimiento neutrónico y produce neutrones de energía modesta, condiciones que son ambas deseables para muchas aplicaciones. El flujo de neutrones producido por esta reacción es deseable para la TCNB, por ejemplo, debido a que el flujo puede moderarse fácilmente a neutrones epitérmicos sin muchos neutrones de alta energía. Para llevar a cabo esta reacción con una fuente de neutrones basada en aceleradores, un objetivo que contiene un material fuente (por ejemplo, litio) se presenta a un haz de protones generado por el acelerador de protones. Los neutrones se emiten desde el material fuente y pueden ser moderados y colimados por un conjunto de conformación del haz en el "haz" de neutrones deseado para el tratamiento. El tamaño del haz de protones puede ser comparable o más pequeño que el haz de neutrones a la salida del conjunto de conformación del haz. Por ejemplo, el tamaño del haz de protones puede oscilar entre 20 mm y 150 mm. Existen dos enfoques generales para la reacción P,N del litio para la TCNB: "cerca del umbral" donde la energía del haz de protones es de aproximadamente 1,9 MeV y "por encima del umbral", donde la energía del haz de protones es de aproximadamente 2,5 MeV. El enfoque de "cerca del umbral" tiene la ventaja de que la distribución de energía de neutrones del objetivo es cercana a la distribución de energía epitérmica para el tratamiento, por lo tanto, solo se puede utilizar una moderación mínima. El enfoque "por encima del umbral" produce una distribución de energía de neutrones más alta y, por lo tanto, puede utilizar más moderación, pero aprovecha un pico grande en la sección transversal de reacción de aproximadamente 2,3 MeV, lo que resulta en un rendimiento inicial mucho mayor de neutrones.

Las realizaciones de la presente divulgación superan los problemas del sistema de generación de neutrones descritos anteriormente utilizando un enfoque de arquitectura de objetivo giratorio modularizado y de refrigeración directa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una estructura giratoria tal como un disco o un tambor incluye una pluralidad de "pétalos" objetivo segmentados (también denominados en este documento "segmentos") unidos a un cubo central (también denominado en este documento "dispositivo giratorio"), donde cada pétalo se enfría directamente a través de sus propios microcanales dedicados. La pluralidad de pétalos objetivo, colectivamente, podría decirse que constituye un objetivo. Cada pétalo puede incluir un sustrato y una capa fuente de neutrones sólida dispuesta sobre una superficie del sustrato. Un sistema ilustrativo incluye 16 pétalos en una estructura plana giratoria, cada pétalo ocupa 22,5 grados de una circunferencia de la estructura giratoria, con la estructura giratoria que tiene un diámetro exterior (DE) de aproximadamente 1 metro, y una tira semicontinua de litio depositada sobre los pétalos a 0,14 metros en la dirección radial centrada en un diámetro de 0,84 metros.

La FIG. 1A es un diagrama de bloques de un aparato adecuado para su uso en TCNB, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación. Como se muestra en la FIG. 1A, una estructura giratoria 102 incluye una pluralidad de pétalos o segmentos objetivo 104A-104D, y cada segmento de la pluralidad de segmentos 104A-104D tiene un sustrato correspondiente 106A-106D acoplado a una capa fuente de neutrones correspondiente 108A-108D. Las capas fuente de neutrones 108A-108D pueden incluir litio sólido. Uno o más de los sustratos 106A-106D incluyen un canal refrigerante correspondiente (110A-110D), tal como un microcanal, para enfriar activamente el sustrato asociado y/o la capa fuente de neutrones (por ejemplo, para mantener la capa fuente de neutrones 108A-108D en forma sólida). Los segmentos 104A-104D están acoplados opcionalmente a un dispositivo giratorio 112 que tiene una entrada 112A y una salida 112B para conducir un fluido refrigerante. Los segmentos 104A-104D se pueden acoplar al dispositivo giratorio 112 a través de uno o más de los siguientes: tornillos, pernos, accesorios de desconexión rápida, abrazaderas y/o similares. El líquido refrigerante puede incluir uno o más de los siguientes: agua (por ejemplo, agua desionizada, que proporciona mayor capacidad térmica y conductividad térmica que los aceites y menor actividad corrosiva en comparación con el agua corriente), glicol, una mezcla de glicol y agua, aceites de transferencia de calor (por ejemplo, para evitar la posible interacción agua/litio durante un fallo), "Gainstan" (una mezcla líquida comercial de galio, indio y estaño), nitrógeno líquido y/u otros refrigerantes. El dispositivo giratorio 112 se puede configurar para acoplarse a un conjunto de husillo externo y/o a un motor de accionamiento a través de un acoplamiento tal como un sello de agua giratorio y/o un sello de vacío giratorio. Cuando los segmentos 104A-104D están conectados al dispositivo giratorio 112, los canales de refrigerante 110A-110D pueden estar en comunicación fluida sellada con la entrada 112A y la salida 112B del dispositivo giratorio 112. La FIG. 1A también representa un generador de haz de protones 113 y un haz de protones 113A.

Cada segmento de los segmentos 104A-104D puede tener una forma que sea una de las siguientes: una porción de

un anillo, una forma de tarta o "sector" (definida como la figura plana encerrada por dos radios de un círculo o elipse y el arco entre ellos), un sector truncado (es decir, una porción de un sector), un cuadrado y un rectángulo.

La capa fuente de neutrones 108A-108D puede incluir litio, berilio u otra fuente de neutrones adecuada en forma sólida y con un espesor suficiente para producir el flujo de neutrones deseado, por ejemplo, para litio, al menos aproximadamente 10 μm , o al menos aproximadamente 90 μm (por ejemplo, aproximadamente 400 μm), o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 200 μm , o entre aproximadamente 90 μm y aproximadamente 150 μm .

La capa fuente de neutrones 108A-108D se puede adherir a los sustratos 106A-106D de los segmentos 104A-104D a través de una unión térmica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más de los sustratos 106A-106D incluyen cobre, y una capa fuente de neutrones de litio 108A-108D está unida a uno o más sustratos de cobre 106A-106D a través de un método de presión y temperatura. Como el litio es un metal reactivo, puede formar una amalgama con el cobre. Cuando están correctamente unidos, se forma una baja resistencia térmica entre el cobre y el litio. Con tales espesores de las capas fuente de neutrones 108A-108D, los protones se depositan en el litio durante su uso, a diferencia del cobre que subyace al litio. En algunos casos, no hay caída en el rendimiento de neutrones hasta dosis de 1×10^{19} iones/ cm^2 , y se puede esperar que sean posibles dosis de 1×10^{20} iones/ cm^2 y superior. La capa fuente de neutrones 108A-108D puede cambiar durante la irradiación, por ejemplo volviéndose más frágil y/o cambiando de color, sin embargo, mientras permanezca intacta y produzca el mismo o casi el mismo rendimiento de neutrones, es adecuada para su uso.

Como alternativa, o además, la capa fuente de neutrones 108A-108D se puede evaporar sobre los sustratos 106A-106D en una capa fina, por ejemplo, de aproximadamente 100 micrómetros. En estos diseños también se puede incluir una capa intermedia muy fina y resistente a las ampollas (como se ha hecho en los objetivos estacionarios, descritos anteriormente). El pétalo o sustrato base puede ser de cobre o aluminio. Incluso materiales como el acero inoxidable, el titanio y el molibdeno son posibles porque la potencia térmica distribuida es mucho menor que en el caso estacionario.

La FIG. 1B es un diagrama de una vista en planta de una estructura giratoria en forma de disco, de acuerdo con algunas realizaciones. Tal como se muestra, la estructura giratoria 102 tiene una porción de cubo central "H" con una pluralidad de segmentos 104 unidos a ella y que emanan de ella. Los segmentos 104 incluyen cada uno una capa fuente de neutrones correspondiente con una superficie principal que puede ser, por ejemplo, sustancialmente normal a un eje de rotación de la estructura giratoria 102. El eje de rotación puede definirse como un eje que pasa por el centro del cubo "H" y es sustancialmente normal al mismo. La FIG. 1C es un diagrama que muestra una vista en sección transversal de la estructura giratoria de la FIG. 1B, correspondiente a la línea A-A' de la FIG. 1B. Como se muestra en la FIG. 1C, una capa fuente de neutrones 108 está dispuesta sobre un sustrato 106 con un canal de refrigerante incorporado 110.

La FIG. 1D es un diagrama de la estructura giratoria de la FIG. 1B durante su uso como parte de la terapia de captura de neutrones de boro (TCNB), de acuerdo con algunas realizaciones. Tal como se muestra, la estructura giratoria 102 está girando sobre su eje de rotación, y un generador de haz de protones 113 emite un haz de protones 113 hacia la estructura giratoria 102 de manera que el haz de protones 113A entra en contacto con una superficie de la estructura giratoria 102, por ejemplo, en una capa fuente de neutrones de un segmento 104. El haz de protones 113A puede ser estacionario (por ejemplo, en una posición predeterminada) o desplazarse sobre una región predeterminada de la estructura giratoria 102, donde la región predeterminada puede ser fija o puede cambiar con el tiempo. El haz de protones 113A puede formar un ángulo con la superficie de contacto de la estructura giratoria 102, por ejemplo de unos 90 grados. Dado que la estructura giratoria 102 está girando, los segmentos 104 de la estructura giratoria 102 pueden entrar en contacto secuencialmente con el haz de protones 113A. Como resultado de la interacción del haz de protones 113A con la capa fuente de neutrones del segmento o segmentos 104, se genera un haz de neutrones 113B y se dirige (por ejemplo, a través de un colimador u otra estructura de conformación del haz) hacia un área de tratamiento de un paciente P.

Un modo de fallo importante del objetivo generador de neutrones en el estado de la técnica es la impregnación de hidrógeno dentro del objetivo. El hidrógeno depositado en el objetivo puede dañar los materiales del objetivo, provocar ampollas en el objetivo, limitar la vida útil del objetivo y requerir mantenimiento del objetivo antes de que falle. La formación de ampollas es un daño material (por ejemplo, deslaminación, exfoliación, burbujas, etc.) en el objetivo debido a que la presión interna del hidrógeno excede la resistencia del material del objetivo. Cuando el haz de protones impacta el objetivo, la profundidad a la que se detienen los protones depende de la energía del protón y del material fuente de neutrones. Por ejemplo, en un objetivo con una gruesa capa fuente de neutrones de litio (aproximadamente 400 μm) unida a un sustrato de cobre, un haz de protones de 2,6 MeV puede detenerse en la capa de litio. En su lugar, si se utiliza una capa fuente de neutrones de litio más delgada (entre unos 100 μm y unos 200 μm), el haz de protones puede detenerse en la capa de cobre. Cuando la concentración de hidrógeno alcanza un punto donde la presión interna excede la resistencia del material, podrían aparecer ampollas. La formación de ampollas puede producirse en la capa de litio o en la capa de cobre.

La presente divulgación proporciona un diseño de objetivo que reduce significativamente el fallo por formación de ampollas en el objetivo. En el objetivo utilizado en la técnica, la superficie del sustrato objetivo es sustancialmente

plana y los materiales fuente de neutrones están unidos en la superficie superior del sustrato objetivo. Los protones con energías similares se detendrán en el objetivo a la misma profundidad. Como resultado, la concentración de hidrógeno puede llegar a ser alta a esta profundidad y provocar daños al objetivo.

- 5 La presente divulgación muestra un diseño de objetivo diferente en el que se modifica la superficie del sustrato objetivo. En alguna realización, el sustrato objetivo puede ser cobre, aluminio, titanio, acero inoxidable u otros metales. El propósito de la modificación de la superficie es aumentar la rugosidad del sustrato objetivo.

- 10 En algunas realizaciones, el sustrato objetivo se puede modificar con un proceso de eliminación de material. Por ejemplo, el sustrato se puede modificar con granallado abrasivo. Se pueden utilizar diferentes medios de granallado según los requisitos de rugosidad y los materiales del sustrato. En algunas realizaciones, el medio de granallado puede ser arena, dióxido de silicio, granalla metálica, etc. El sustrato también se puede modificar mediante grabado o pulido.

- 15 En algunas realizaciones, el sustrato objetivo también se puede modificar con un proceso de adición de material. Por ejemplo, se puede añadir una fina capa de material a la superficie del sustrato objetivo mediante deposición al vacío, revestimiento, impresión u otras técnicas. En algunas realizaciones, el material a añadir puede ser cobre, aluminio, titanio, acero inoxidable u otros metales.

- 20 La rugosidad o características creadas en la superficie del sustrato pueden ser periódicas o no periódicas. En algunas realizaciones, el paso medio de las características puede estar entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 10 μm . La profundidad/altura de las características puede estar entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 20 μm . Las FIGS. 2A-2B muestran vistas en sección transversal de objetivos según algunas realizaciones de la presente divulgación. Como se muestra en la FIG. 2A, el sustrato objetivo 202 se puede modificar para que tenga características superficiales periódicas con un paso fijo. Como se muestra en la FIG. 2B, el sustrato objetivo 205 se puede modificar para que tenga características superficiales no periódicas. El paso medio de las características superficiales puede estar entre 1 μm y 10 μm . La altura de las características superficiales puede estar entre 5 μm y 20 μm .

- Después de modificar la superficie, el sustrato objetivo se puede limpiar a fondo para eliminar cualquier residuo. A continuación se puede disponer una capa fuente de neutrones sobre el sustrato objetivo. La capa fuente de neutrones puede ser litio, berilio, grafito (carbono) u otros materiales, dependiendo de las diferentes reacciones productoras de neutrones. La capa fuente de neutrones se puede disponer sobre la superficie del sustrato objetivo mediante presión, evaporación u otros métodos, para asegurarse de que la capa fuente de neutrones tenga un contacto estrecho con la superficie del sustrato objetivo. Por ejemplo, el litio se puede presionar sobre el sustrato. En algunas realizaciones, el espesor de la capa de litio puede ser de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm para una reacción de producción de neutrones con una energía de protones de entre aproximadamente 2 MeV y aproximadamente 3 MeV.

- A continuación, el conjunto del sustrato objetivo y la capa fuente de neutrones se puede calentar a una temperatura elevada. El calentamiento se puede realizar con una placa calefactora, una cámara térmica u otro equipo que pueda proporcionar energía térmica. Para mantener la pureza de la capa fuente de neutrones y evitar reacciones no deseadas, el calentamiento puede realizarse en un ambiente inerte, como por ejemplo en una campana llena de argón. La temperatura de calentamiento y el tiempo de duración pueden variar según el material del sustrato y el material de la fuente de neutrones. Por ejemplo, para un objetivo con litio sobre un sustrato de cobre, calentar durante 4 horas a 200 °C puede formar una buena unión térmica y mecánica entre el litio y el cobre. El litio puede formar una amalgama con el cobre, dando como resultado en una baja resistencia térmica. En algunas realizaciones, el procedimiento de calentamiento puede no ser necesario. Por ejemplo, si la capa fuente de neutrones de litio se deposita sobre el sustrato objetivo por evaporación, se puede omitir el calentamiento porque puede haber una buena unión entre el litio y el sustrato objetivo formado durante la deposición.

- Haciendo referencia a la FIG. 2A, se puede disponer una capa fuente de neutrones 203 sobre la superficie del sustrato objetivo 202. Todo el conjunto objetivo 201 se puede calentar a una temperatura elevada para formar una buena unión entre la capa fuente de neutrones 203 y el sustrato objetivo 202. Como se muestra en la FIG. 2B, a continuación, se puede disponer una capa fuente de neutrones 206 sobre la superficie del sustrato objetivo 205 y todo el conjunto objetivo 204 se puede calentar a una temperatura elevada para formar una buena unión entre la capa fuente de neutrones 206 y el sustrato objetivo 205.

- Una ventaja del diseño del objetivo con modificación de la superficie del sustrato descrito en este documento sobre el diseño existente en la técnica es que los protones no se detendrán en el objetivo de manera uniforme debido a la rugosidad del sustrato. Como resultado, el hidrógeno no se concentrará a la misma profundidad. Este diseño puede reducir la formación de ampollas y la exfoliación del material en el objetivo.

- La FIG. 3 muestra un diagrama de flujo que describe un método de fabricación de objetivos de generación de neutrones 300 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación. El método 300 comienza con la etapa 301 donde se puede modificar una superficie de un sustrato objetivo, ya sea mediante un proceso de eliminación de material o un proceso de adición de material. En algunas realizaciones, el proceso de eliminación de material puede incluir granallado abrasivo, grabado o pulido. En algunas realizaciones, el proceso de adición de material puede incluir deposición al vacío, revestimiento, o impresión. En la etapa 302, una capa de fuente de neutrones puede disponerse

sobre la superficie del sustrato objetivo mediante presión, evaporación u otras técnicas. A continuación, en la etapa 303, todo el conjunto de la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo se puede calentar a una temperatura elevada durante un período de tiempo para formar una buena unión térmica y mecánica.

La FIG. 4 muestra un diagrama de flujo que describe un método de fabricación de objetivos de generación de neutrones 400 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación. El método 400 comienza con la etapa 401 donde se puede disponer una capa fuente de neutrones sobre un sustrato objetivo. En algunas realizaciones, la capa fuente de neutrones se puede presionar sobre el sustrato objetivo. En algunas realizaciones, la capa fuente de neutrones puede depositarse sobre el sustrato objetivo por evaporación. En la etapa 402, la capa fuente de neutrones se puede unir al sustrato objetivo. Por ejemplo, si la capa fuente de neutrones se presiona sobre el sustrato objetivo, la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo pueden calentarse a una temperatura elevada durante un período de tiempo para formar una unión. Si la capa fuente de neutrones se deposita por evaporación, se puede omitir el procedimiento de calentamiento. En la etapa 403, se puede modificar una superficie superior de la capa fuente de neutrones para formar una o más características superficiales. En alguna realización, la modificación puede ser un proceso de eliminación de material que puede incluir granallado abrasivo, grabado o pulido. En alguna realización, la modificación puede ser un proceso de adición de material que puede incluir deposición al vacío, revestimiento, o impresión. El método 400 puede crear rugosidad en la superficie de la capa fuente de neutrones, lo que puede provocar variaciones en la profundidad de detención de los protones, de modo que se puede reducir la concentración de hidrógeno. Como resultado, se puede prevenir la formación de ampollas en el objetivo.

El método y sistema descritos anteriormente para el ${}^7\text{Li}(p,n)\rightarrow{}^7\text{Be}$ se puede extender a otras reacciones productoras de neutrones con otros materiales productores de neutrones. Además del enfoque "cerca del umbral" que utiliza un haz de protones de 1,9 MeV y el enfoque "por encima del umbral" que utiliza un haz de protones de 2,5 MeV en litio, otras reacciones que se han propuesto para la TCNB incluyen: ${}^9\text{Be}(p,n)$ utilizando un haz de protones de 4 MeV, ${}^9\text{Be}(d,n)$ utilizando un haz de deuterio de 1,5 MeV y ${}^{13}\text{C}(d,n)$ utilizando un haz de deuterio de 1,5 MeV. Para utilizar estas reacciones, una lámina sólida de berilio podría unirse térmicamente a los pétalos en lugar del litio y bombardearse con protones de 4 MeV o deuterones de 1,5 MeV. Además, el litio podría reemplazarse con láminas delgadas de grafito o carbono para producir neutrones utilizando la reacción con ${}^{13}\text{C}(d,n)$.

En la FIG. 5 se muestra un esquema general de una realización del presente sistema y método TCNB. Por ejemplo, haciendo referencia a la FIG. 5, que no está representada a escala, el sistema TCNB 500 incluye un sistema de generación de neutrones 550 y un sistema de posicionamiento y tratamiento del paciente 580. El sistema de generación de neutrones 550 incluye un generador de haz de protones 510 y un objetivo de fuente de neutrones 520, que se proporciona en una estructura giratoria (no mostrada). Se puede utilizar cualquiera de las estructuras giratorias de la presente divulgación y descritas anteriormente. El generador de haz de protones 510 se puede proporcionar en una variedad de posiciones diferentes con respecto al objetivo de fuente de neutrones 520, dependiendo de, por ejemplo, el tamaño y el diseño de la instalación en la que se colocan. Se pueden utilizar varios imanes de flexión o enfoque conocidos para dirigir el haz de protones generado hacia el objetivo.

El haz de protones 590, producido por el generador de haz de protones 510, pasa a través del sistema de transporte de haz 515, que puede incluir, por ejemplo, varios tipos de imanes de enfoque y reacciona con el objetivo de la fuente de neutrones 520, generando así neutrones, que generalmente se producen en múltiples direcciones alrededor de la fuente dependiendo de su energía: los neutrones de mayor energía se mueven hacia adelante desde el objetivo y los neutrones de menor energía se dispersan perpendicularmente hacia o desde la fuente. Para generar un haz de neutrones 570 que tenga la energía y dirección deseadas para el tratamiento TCNB, el sistema de generación de neutrones 550 incluye además un reflector 526, un moderador de haz 591 y un colimador de haz 592. Puede utilizarse cualquier reflector de haz de neutrones, moderador o colimador/delimitador de haz conocido en la técnica, y cada uno de ellos puede colocarse alrededor del objetivo según se desee para capturar neutrones que tengan el rango de energía deseado. Por ejemplo, el reflector 526 se puede colocar alrededor de los lados y detrás del objetivo, como se muestra en la FIG. 5, y puede comprender cualquier material conocido en la técnica que sea relativamente no absorbente de neutrones, como un material de alto número atómico (incluido el plomo, bismuto o alúmina) o materiales carbonosos (incluido el grafito). De esta forma, los neutrones retrodispersados de baja energía se reflejan de nuevo en el sistema, protegiendo o blindando de este modo los componentes circundantes así como al paciente 599. Los neutrones dirigidos hacia delante, de energía relativamente más alta, pueden ser capturados por el moderador 591 (también compuesto por materiales relativamente no absorbentes de neutrones), con el fin de reducir su energía a un rango epitérmico deseado. De esta forma, por ejemplo, los neutrones que tienen una energía inicial de aproximadamente 500 keV pueden reducirse a una energía final de entre aproximadamente 1 eV y aproximadamente 10 keV, que es un rango deseable para el tratamiento TCNB. Los materiales moderadores adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, D_2O , MgF , LiF , AlF_3 , Al , Teflón y sus mezclas. Por último, tal como se muestra, el colimador de haz 592 se puede colocar después del moderador 591 para producir y enfocar el haz de neutrones deseado sobre el objetivo 598 en el paciente 599.

Como se muestra en la FIG. 5, el sistema TCNB 500 incluye además un sistema de posicionamiento y tratamiento del paciente 580 que incluye equipos y controles para suministrar el haz de neutrones al paciente. Por ejemplo, se utiliza un sistema y un protocolo de suministro de boro en el que el agente de tratamiento que contiene boro elegido se suministra al paciente 599 en la dosis prescrita para producir el objetivo 598. Se utilizan sistemas de control para

posicionar con precisión el objetivo para que coincida con la trayectoria esperada del haz de neutrones, y dichos sistemas de control son conocidos por una persona experta en la materia. También se pueden utilizar equipos y componentes adicionales según sea necesario y también son bien conocidos en el campo.

- 5 Como se usa en el presente documento, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente" significan generalmente más o menos el 10 % del valor indicado, por ejemplo, un valor de aproximadamente 250 incluiría entre 225 y 275, y aproximadamente 1000 incluiría entre 900 y 1100.

- 10 La descripción anterior de realizaciones preferidas de la presente divulgación se presenta con fines ilustrativos y descriptivos. No pretenden ser exhaustivas o limitar la invención a las formas precisas desveladas. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores, o pueden adquirirse a partir de la puesta en práctica de la invención. Las realizaciones que se presentan en este documento se han elegido y descrito para explicar los principios de la invención y como una aplicación práctica para permitir a un experto en la materia utilizar la invención en diversas realizaciones y con diversas modificaciones adecuadas para el uso particular contemplado. Se pretende
15 que el alcance de la invención se defina por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un método (300) para fabricar un objetivo generador de neutrones, comprendiendo el método:

5 modificar (301) una superficie de un sustrato objetivo para formar una o más características superficiales; y disponer (302) una capa fuente de neutrones sobre la superficie del sustrato objetivo, en donde una o más características superficiales tienen una altura que es menor que el espesor de la capa fuente de neutrones.

10 2. El método (300) de la reivindicación 1, en donde la modificación (301) de una superficie de un sustrato objetivo comprende un proceso de eliminación de material o un proceso de adición de material.

3. El método (300) de la reivindicación 2, en donde:-

15 (i) el proceso de eliminación de material comprende granallado abrasivo, grabado o pulido; o
(ii) el proceso de adición de material comprende deposición al vacío, revestimiento, o impresión.

20 4. El método (300) de la reivindicación 1, en donde la disposición (302) de una capa fuente de neutrones sobre la superficie del sustrato objetivo comprende presionar la capa fuente de neutrones sobre la superficie del sustrato objetivo, o depositar la capa fuente de neutrones sobre la superficie del sustrato objetivo por evaporación.

25 5. El método (300) de la reivindicación 1, que comprende además calentar (303) la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo a una temperatura elevada durante un período de tiempo para formar una unión entre la capa fuente de neutrones y el sustrato objetivo.

6. El método (300) de la reivindicación 5, en donde:-

30 (i) la temperatura elevada se encuentra entre unos 100 grados Celsius y unos 500 grados Celsius; o
(ii) el tiempo de duración está comprendido entre aproximadamente 0,1 horas y aproximadamente 10 horas.

7. Un objetivo generador de neutrones (201, 204) que comprende:

35 un sustrato objetivo (202, 205) que tiene una superficie irregular, en donde la superficie irregular comprende una o más características superficiales; y una capa fuente de neutrones (203, 206) dispuesta sobre la superficie del sustrato objetivo (202, 205) y unida al sustrato objetivo (202, 205), en donde una o más características superficiales tienen una altura que es menor que el espesor de la capa fuente de neutrones (203, 206).

40 8. El método (300) de la reivindicación 1 o el objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde el sustrato objetivo (202, 205) comprende al menos uno de cobre, aluminio, titanio, molibdeno y acero inoxidable.

45 9. El método (300) de la reivindicación 1 o el objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde la capa fuente de neutrones (203, 206) comprende al menos uno de litio, berilio y carbono.

10. El método (300) de la reivindicación 1, que comprende además la modificación de una superficie superior de la capa fuente de neutrones para formar una o más características superficiales.

50 11. El objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde una o más características superficiales están empotradas en el sustrato objetivo (202, 205), y opcional o preferiblemente en donde una o más características superficiales tienen una profundidad de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

55 12. El objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde una o más características superficiales sobresalen del sustrato objetivo (202, 205).

13. El objetivo (201, 204) de la reivindicación 12, en donde una o más características superficiales tienen una altura de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

60 14. El objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde una o más características superficiales comprenden una pluralidad de características superficiales con un paso promedio de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 50 micrómetros.

65 15. El objetivo (201, 204) de la reivindicación 7, en donde la capa fuente de neutrones (203, 206) tiene un espesor de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros.

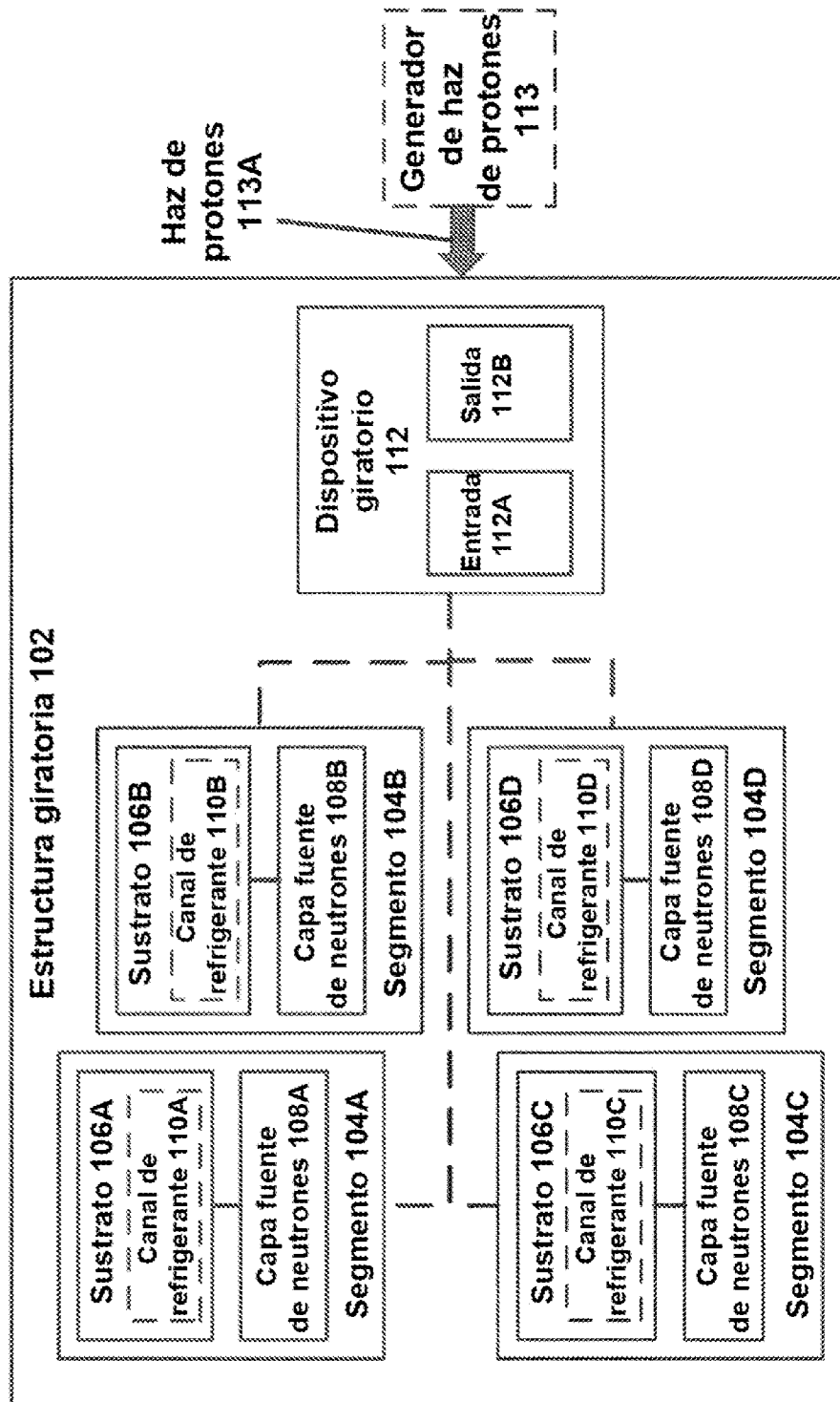


FIG. 1A

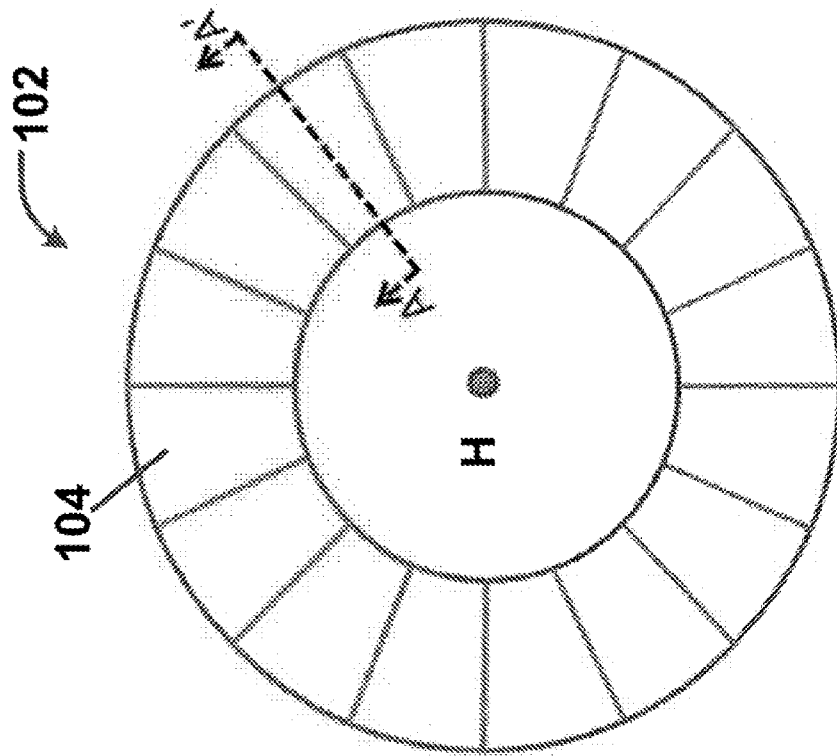


FIG. 1B

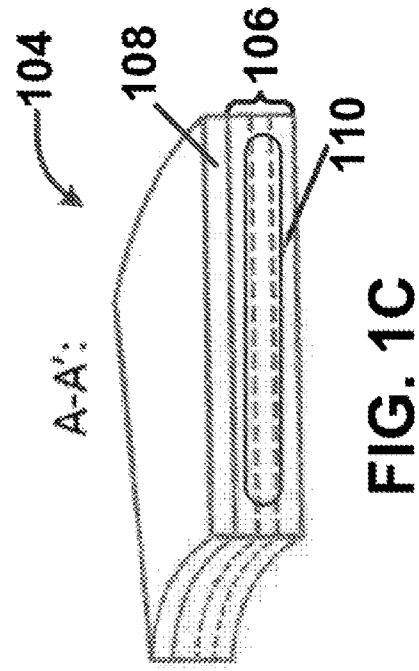


FIG. 1C

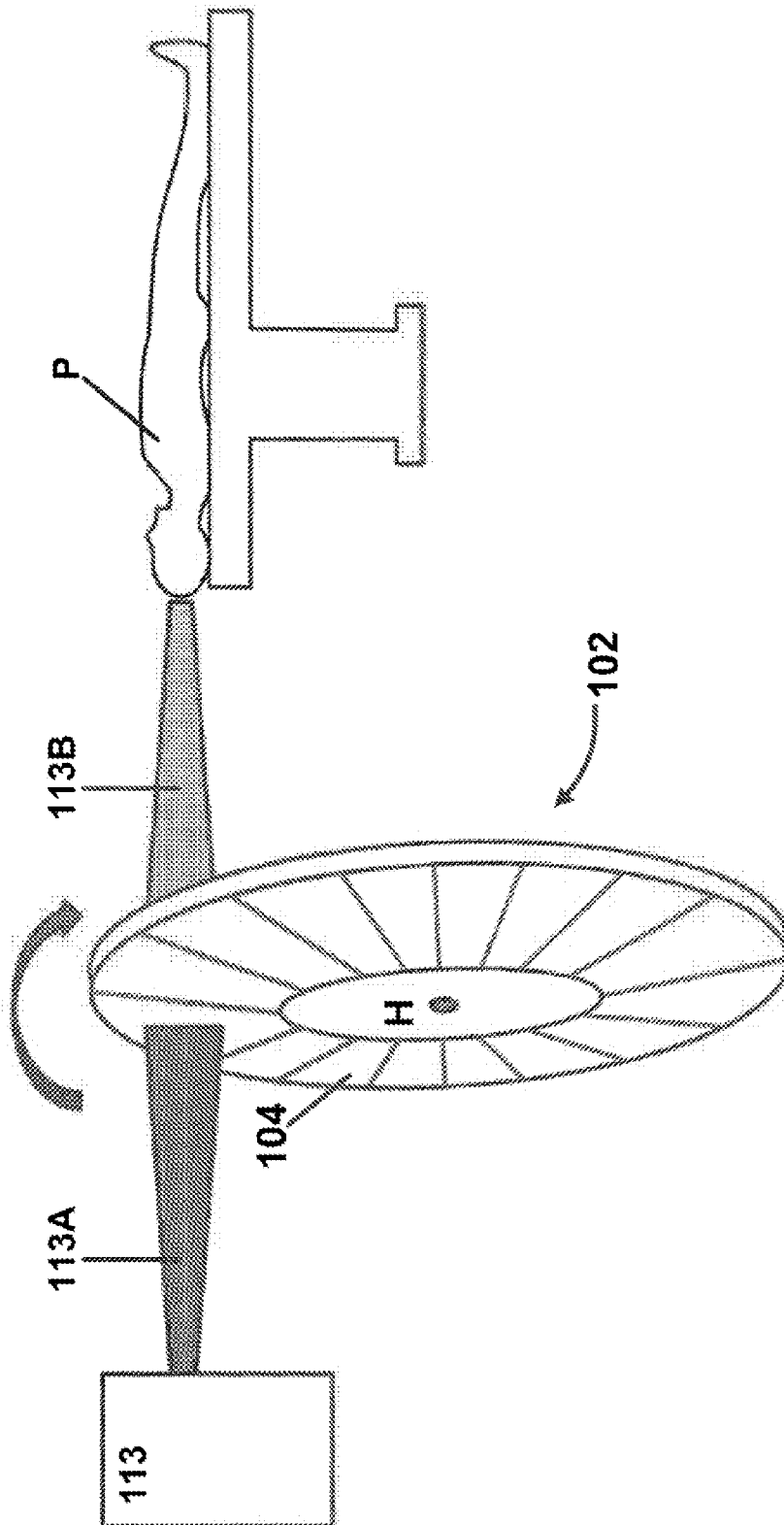


FIG. 1D

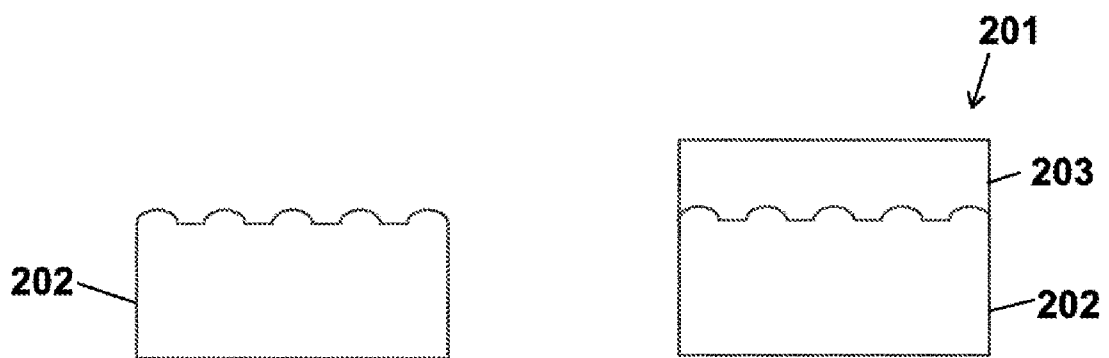


FIG. 2A

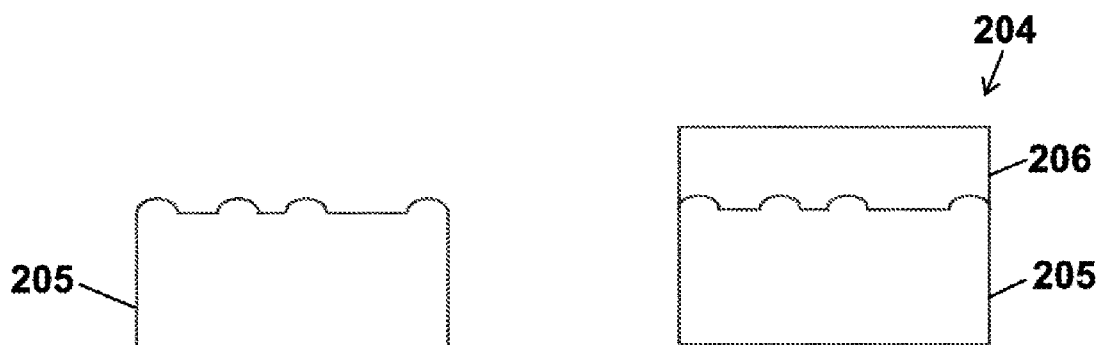


FIG. 2B

**MÉTODO
DE FABRICACIÓN
DE OBJETIVOS
GENERADORES
DE NEUTRONES
300**

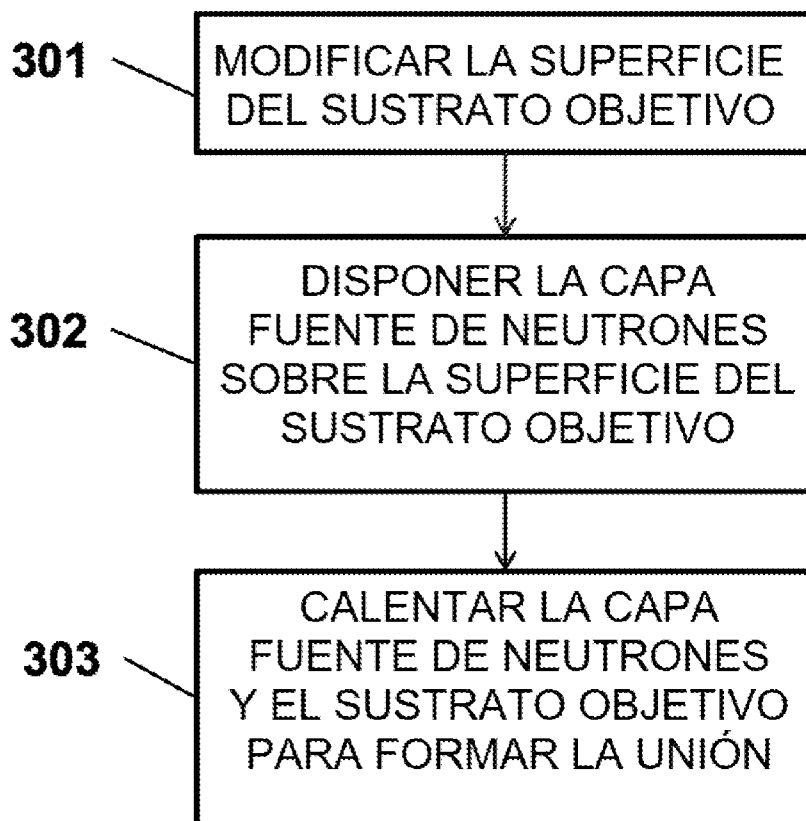


FIG. 3

**MÉTODO
DE FABRICACIÓN
DE OBJETIVOS
GENERADORES
DE NEUTRONES
400**

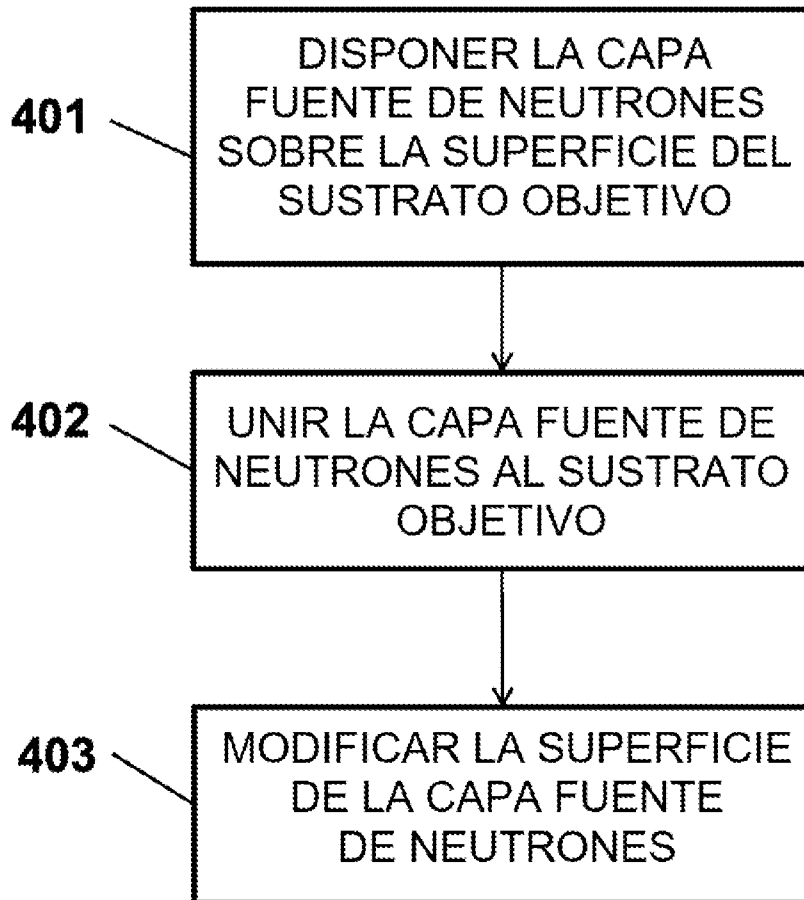


FIG. 4

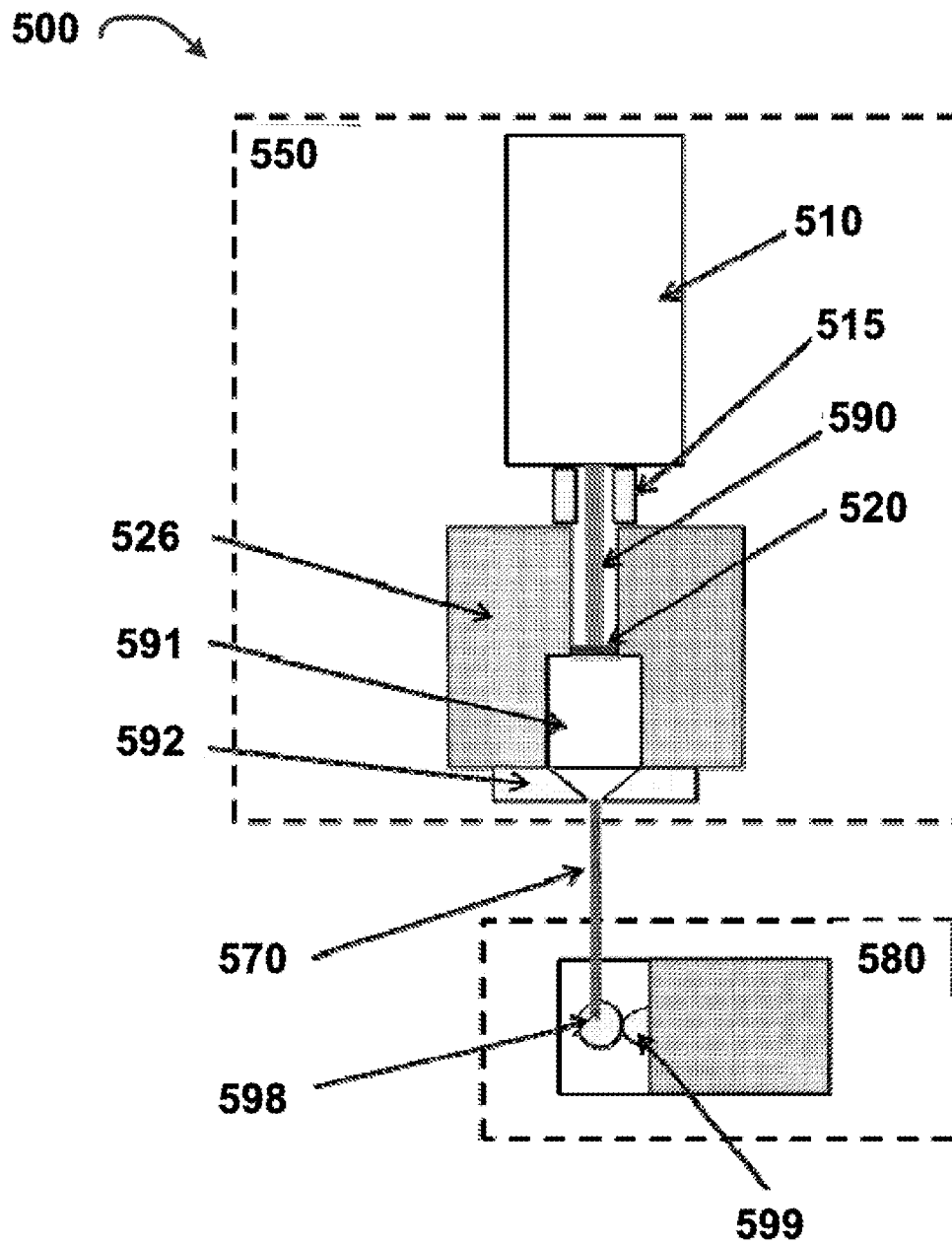


FIG. 5