



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110831663 A

(43)申请公布日 2020.02.21

(21)申请号 201880027293.9

(22)申请日 2018.04.24

(30)优先权数据

17305461.0 2017.04.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/060416 2018.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/197451 EN 2018.11.01

(71)申请人 高级加速器应用公司

地址 法国圣热尼普伊

(72)发明人 卢卡·马乔科 斯特凡诺·博诺

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413

代理人 王春伟 刘继富

(51)Int.Cl.

A61N 5/10(2006.01)

G21G 1/06(2006.01)

A61K 41/00(2020.01)

A61K 51/00(2006.01)

A61K 51/12(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图6页

(54)发明名称

用于近距离放射治疗的加速器驱动的中子
激活器

(57)摘要

一种用于材料的中子激活的中子激活器,所述中子激活器被配置为通过与质子束(7)的相互作用制备中子,所述中子激活器包括:-包含金属靶(1)的中子源,以及-铍第一反射器-减速器(4),其位于中子源的外围并包含中子激活区(10),中子激活区(10)被配置为容纳中子源和待激活的材料,第一反射器-减速器(4)的中子激活区(10)包含配置为容纳中子源的孔。

1. 一种用于材料的中子激活的中子激活器,所述中子激活器被配置为通过与沿着射束轴线发射的质子束(7)的相互作用制备中子,该质子束(7)具有16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV的能量,和最高为1mA,优选对于70MeV最高为350eV和对于30MeV最高为1mA的射束强度,中子激活器包括:

-中子源,其包括金属靶(1),所述金属靶(1)具有纵向轴,该纵向轴旨在平行于射束轴线布置,和

-铍第一反射器-减速器(4),其位于中子源的外围并包含中子激活区(10),所述中子激活区(10)配置为容纳中子源和待激活的材料,第一反射器-减速器(4)的中子激活区(10)包含沿孔轴线延伸的孔并配置为容纳中子源,使得孔轴线和纵向轴同轴。

2. 根据权利要求1所述的中子激活器,其中第一反射器-减速器(4)的中子激活区(10)还包含至少一个激活通道(5),所述激活通道(5)在孔附近沿着平行于孔轴线的通道轴线延伸,所述激活通道(5)配置为装载待激活的材料。

3. 根据权利要求2所述的中子激活器,其中所述中子激活区(10)包含围绕孔分布,特别是均匀分布的多个激活通道(5)。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的中子激活器,其中金属靶(1)具有中空的锥形,所述锥形的纵向轴与质子束对齐,并且还包含与靶(1)的外表面直接接触的冷却区,其在中子产生过程中用于接收冷却靶(1)的流体流。

5. 根据权利要求4所述的中子激活器,其中优化中空的锥形靶(1)的开口和它的侧壁厚度,使得

(i) 从质子束(7)接收的部分质子具有足够的能量,以释放对应于金属靶(1)外的布拉格峰的一部分热能,

(ii) 与从质子束(7)接收的所有质子在靶(1)内释放它们热能的靶内功率密度相比,靶内功率密度降低到至少50%,并且

(iii) 靶内产生的中子数量等于具有从质子束(7)接收的所有质子在靶(1)内释放它们热能的厚度的靶(1)内产生的中子数量的至少70%。

6. 根据权利要求4所述的中子激活器,其中优化中空的锥形靶(1)的开口和它的侧壁厚度,使得

(i) 从质子束(7)中接收的质子在金属靶(1)内失去其所有能量,并且

(ii) 由靶(1)内的温度梯度产生的应力保持在金属靶(1)的弹性极限内,同时仍保持冷却液温度低于沸点。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的中子激活器,其还包含容纳在反射器-减速器(4)中的:

-入口通道(8),其将冷却流体输送至导流器(2),

-导流器(2),其限定冷却区,用于沿着靶(1)的外表面引导作为从入口通道(8)至出口通道(9)的流的冷却流体,

-出口通道(9),其用于从导流器(2)中除去冷却流体。

8. 根据权利要求7所述的中子激活器,其中导流器(2)至少部分是锥形的,使得所述锥形导流器覆盖锥形靶(1)的外表面,从而限定围绕锥形靶(1)的外表面的冷却区。

9. 根据权利要求4至8中任一项所述的中子激活器,其中锥形靶(1)的开口为20)至45)。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的中子激活器,其中金属靶(1)由铍或钽制成。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的中子激活器,其中所述铍反射器-减速器(4)是沿孔轴线的圆柱形。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的中子激活器,其整体尺寸不超过1米边长,优选0.75米边长,例如0.50米边长的立方体的体积。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的中子激活器,其还包含嵌入所述铍反射器-减速器(4)的第二反射器-减速器(6)。

14. 一种用于材料的中子激活的中子激活系统,其包括:

-配置为沿射束轴线制备质子束(7)的发生器(13),所述质子束(7)的能量为16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV,并且射束强度最高为1mA,优选对于70MeV最高为350 μ A和对于30MeV最高为1mA,

-根据权利要求1至13中任一项所述的中子激活器,其布置成使得靶(1)的纵向轴平行于射束轴线。

15. 根据权利要求14所述的中子激活系统,在从属于权利要求2时,其还包括用于装载待激活材料的供应装置(14,16),所述供应装置(14,16)连接至激活通道(5)并配置为沿激活通道(5)移动待激活材料(15)的样品。

16. 根据权利要求14至15中任一项所述的中子激活系统用于制备适合于核医学应用的发出 β^- 射线的放射性同位素,优选 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{90}Y 、 ^{227}Ra 和 ^{161}Tb 的用途。

17. 一种用于材料的中子激活的方法,所述方法包括:

a) 提供待激活的材料,

b) 将材料放置在根据权利要求1至13中任一项所述的中子激活器的激活区,

c) 以适合于所述材料的中子激活的能量产生质子束(7),所述能量例如为16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV,并且所述质子束(7)具有例如最高为1mA,例如对于70MeV最高为350 μ A,对于30MeV最高为1mA的强度,

从而激活所述材料。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中通过冷却液流,优选水,以1巴至20巴的静态压力和靶表面达到8m/s至24m/s的速度来冷却靶。

19. 根据权利要求17或18所述的方法,其中所述待激活的材料包含在微粒或纳米颗粒中或为微粒或纳米颗粒形式,例如氧化钽微粒或纳米颗粒。

用于近距离放射治疗的加速器驱动的中子激活器

技术领域

[0001] 本发明的领域是通过制备合适的中子场来激活一定剂量的可注射颗粒悬浮液的领域。

[0002] 本发明特别涉及一种用于制备目标放射性同位素的中子激活器,其工作原理是基于质子束与固体靶的相互作用,该中子激活器制备中子,然后在固体组件中对其进行减速/反射以获得有利的中子谱用于目标同位素(例如 ^{165}Ho 和 ^{176}Lu)的 (n, γ) 反应。

背景技术

[0003] 癌症肿瘤的治疗基于三种主要的治疗类别(通常组合使用以增加康复机会):手术、化学疗法和外部放射疗法。

[0004] 除了外科手术或化学疗法(如在乳腺肿瘤或宫颈肿瘤中)以外,通常建议进行近距离放射疗法或“原位”放射疗法,或者作为替代方案,构成独家一线治疗(如美国的前列腺癌、肝癌或其他肝肿瘤的治疗)。

[0005] 快速分裂的细胞对辐射损伤特别敏感。因此,可以通过在靶区域内施用或植入小型放射源,通常为 γ 或 β 发射器来控制或消除一些癌细胞生长。

[0006] 近距离放射疗法的主要优势在于,它们对人体的总辐射较少,对健康组织的暴露降至最低,而且更定位于靶肿瘤,并且具有成本效益。

[0007] 发出 β^- 射线的放射性同位素可以通过中子辐照相应的稳定同位素来制备。

[0008] 目前,此类同位素仅在研究用核反应器中制备,但主要缺点在于欧洲用于医疗用途的反应器利用率低,加上时间紧凑和老化问题。

[0009] 因此,仍然需要使用回旋加速器有效制备用于医疗应用的中子激活的放射性同位素的替代方法。

[0010] 本公开的一个目的是提出在核反应器中制备用于医疗用途的放射性同位素的替代方法。

[0011] 另一个目的是提高用于医疗用途的放射性同位素的制备方法的效率。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种用于材料的中子激活以制备放射性同位素的装置和方法。

[0013] W0 98/59347公开了一种通过将材料分布在中子源周围的中子扩散介质中而暴露于中子通量的材料,其可用于从包含在暴露的材料中的易获得的同位素的嬗变制备有用的放射性同位素,特别是用于医疗应用。中子源由被带电粒子束轰击的铍靶或锂靶组成。

[0014] 该方法的主要缺点在于,激活器的尺寸非常大以将材料中在弹性散射路径中的中子包含在系统中。这也导致中子通量的相应稀释,特别是在较低能量下(在几次散射相互作用之后)。

[0015] W0 2016/037656公开了一种增强共振区中的捕获的方法和激活器。中子通量的强度由反射器和/或减速器优化。

[0016] 关于W0 98/59347,它提出了一些通用的方法,旨在利用铅的中子弹性散射特性并

因此在激活区中利用绝热共振交叉原理的同时,减小激活器的尺寸。发明人在2005年至2009年对这种方法进行了数值和实验分析,并通过实验验证了带有铅核和石墨反射器的激活器。此类研究的结果得出的结论是激活所考虑的同位素的最有效方法不是利用铅的特殊特性(透明性和弹性散射),而是着眼于有效的减速-反射,这提供了本发明的解决方案。此外,在本发明的优选实施方案中,样品的最佳位置尽可能靠近质子靶,而不是在所谓的扩散器中的特定位置。

[0017] WO 2016/022848公开了一种中子源,该中子源包括球形金属靶和围绕靶的球形反射器-减速器,靶和反射器-减速器浸入包含待激活的材料的介质中。

[0018] 使用WO 2016/022848的中子源,材料被随机地激活,这增加了激活材料的时间并且不能获得大量的激活材料。另外,激活材料的回收是复杂的,并且不适于半衰期短的适于核医学治疗的放射性同位素,如本发明的情况。中子激活器的配置,特别是WO 2016/022848的反射器位置,将不允许通过下列中子捕获反应 $\text{Mo-98}(n, \gamma)\text{Mo-99}$ 制备除Mo-99以外的放射性同位素的有利的激活率。反射器和基于电位的材料(如说明书中所述的重水)的尺寸暗示了工业和维护的复杂性,以及妨碍了紧凑的过程。最后,冷却过程涉及低温方法,与使用水冷却相反,这将导致更加复杂的使用和维护。

[0019] 因此,本公开的另一个目的是提供与WO 98/59347、WO 2016/037656和WO 2016/022848中公开的激活器相比的改进系统。

发明内容

[0020] 这些和其他目的通过当前公开的用于材料的中子激活的中子激活器来实现,该中子激活器被配置为通过与沿着射束轴线发射的质子束的相互作用制备中子,质子束具有16MeV至100MeV、优选30MeV至70MeV的能量,和最高1mA、优选对于70MeV最高350eV和对于30MeV最高1mA的射束强度,中子激活器包括:

[0021] -中子源,其包含金属靶,金属靶具有纵向轴,纵向轴旨在平行于射束轴线、特别是与射束轴线同轴布置,和

[0022] -铍反射器-减速器,其位于中子源的外围并包含中子激活区,中子激活区配置为容纳中子源和待激活的材料,铍反射器-减速器的中子激活区包括沿孔轴线延伸的孔并配置为容纳中子源,使得孔轴线和纵向轴同轴。

[0023] 铍反射器-减速器的中子激活区还可以包含至少一个激活通道,激活通道在孔附近沿着平行于孔轴线的通道轴线延伸,激活通道配置为装载待激活的材料。

[0024] 中子激活区可以包含围绕孔分布、特别是均匀分布的多个激活通道。

[0025] 金属靶可以具有中空的锥形形状,所述锥形靶的纵向轴与质子束对齐,并且中子激活器还包含与靶的外表面直接接触的冷却区,用于接收在中子产生过程中用于冷却靶的流体流。所述冷却流体可以是液体,例如水。关于金属靶的形状的规定可以是前述关于铍反射器-减速器的规定的补充或替代。即,可以独立于关于铍反射器-减速器的规定来提供金属靶的形状。

[0026] 在这些实施方案中,可以优化锥形靶的开口及其侧壁的厚度,以使得(i)从质子束接收的部分质子具有足够的能量,以释放对应于靶外的布拉格峰的一部分热能,

[0027] (ii)与从质子束接收的所有质子在靶内释放它们热能的靶内的功率密度相比,靶

内功率密度降低到至少50%，并且

[0028] (iii) 靶内产生的中子数量等于具有从质子束接收到的所有质子在靶内释放它们热能的厚度的靶内产生的中子数量的至少70%。

[0029] 或者，可以优化锥形靶的开口及其侧壁的厚度，使得

[0030] (i) 从质子束中接收的质子在金属靶内损失了所有能量，并且

[0031] (ii) 由靶内的温度梯度产生的应力保持在金属靶的弹性极限内，同时仍将冷却液温度保持在沸点以下。

[0032] 有利地，中空的锥形靶的开口为20靶至45靶。

[0033] 中子激活器还可以包含容纳在反射器-减速器中的：

[0034] -将冷却流体输送至导流器的入口通道，

[0035] -界定冷却区的导流器，其用于沿着靶的外表面引导冷却流体，并获得从入口通道至出口通道的流的所需流速，

[0036] -用于从导流器中除去冷却流体的出口通道。

[0037] 优选地，上述导流器至少部分是锥形的，使得所述锥形导流器覆盖锥形靶的外表面，从而界定围绕靶的外表面的冷却区。

[0038] 在可以与任何前述实施方案组合的具体实施方案中，金属靶由铍或钽制成。

[0039] 在可以与任何前述实施方案组合的具体实施方案中，铍反射器-减速器沿孔轴线是圆柱形的。

[0040] 通常，中子激活器的整体尺寸为不超过1米边长、优选0.75米边长、例如0.50米边长的立方体的体积。

[0041] 中子激活器还可以包含嵌入所述铍反射器-减速器的第二反射器-减速器。

[0042] 本发明还涉及一种用于材料的中子激活的中子激活系统，其包括：

[0043] -配置为沿射束轴线制备质子束的发生器，质子束的能量为16MeV至100MeV，优选30MeV至70MeV，并且射束强度最高为1mA，优选对于70MeV最高为350μA和对于30MeV最高为1mA，

[0044] -如先前限定布置的中子激活器，其使得靶的纵向轴平行于射束轴线，特别是与射束轴线同轴。

[0045] 当铍反射器-减速器的中子激活区包含至少一个激活通道时，中子激活系统还可以包含用于装载待激活的材料的供应装置，供应装置连接至激活通道并被配置为沿激活通道移动材料样品。

[0046] 本发明还涉及如前所述的中子激活器在制备放射性同位素、优选放射性药物中的用途。例如，所述放射性同位素是适合于核医学应用的发出 β^- 射线的放射性同位素，优选 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{90}Y 、 ^{227}Ra 和 ^{161}Tb 。

[0047] 本发明的另一个目的是一种用于材料的中子激活的方法，所述方法包括：

[0048] a) 提供待激活的材料，

[0049] b) 将材料放置在先前限定的中子激活器的激活区，

[0050] c) 以适合于所述材料的中子激活的能量产生质子束，

[0051] 从而激活所述材料。

[0052] 在使用具有如上所述的锥形靶的中子激活器的上述方法的具体实施方案中，通过

冷却液流,优选为水,在1巴至20巴的静压下,并在接近靶表面8m/s至15m/s的速度下冷却靶。

[0053] 在方法的另一个具体实施方案中,所述待激活的材料包含在或以微粒或纳米颗粒形式存在,例如氧化钬微粒/纳米颗粒。通常,微粒/纳米颗粒处于液体悬浮液中。

[0054] 在具体实施方案中,所述材料包含在胶囊中,并且通过在嵌入反射器-减速器中的激活通道内移动胶囊来将所述胶囊放置在激活区。

附图说明

[0055] 通过以下对优选但非限制性实施方案的详细描述,将更清楚地理解本发明。参照附图给出该详细描述,其中:

[0056] -图1是根据本公开的中子激活器的示意图,

[0057] -图2是包含中空的锥形靶及其冷却系统的圆柱形靶组件的示意图,

[0058] -图3是根据本公开使用中子激活器进行中子激活的方法的示意图,

[0059] -图4是激活样品相对于中空的锥形靶的位置的示意图,

[0060] -图5是表示 $^{165}\text{Ho}(n, \gamma)^{166}\text{Ho}$ 和 $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 嬗变的截面图,

[0061] -图6是表示具有各种减速器的中子谱的图。

[0062] 详细描述

[0063] 本公开涉及一种用于材料的中子激活的中子激活系统,其包括:

[0064] -包含金属靶的中子源,其适合接收质子束能量为16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV,并且能够维持最高1mA,优选对于70MeV最高350 μA 和对于30MeV最高1mA的射束强度,和

[0065] -在中子源外围并包含中子激活区的铍第一反射器-减速器,

[0066] -任选地,嵌入所述铍反射器-减速器的第二反射器-减速器。

[0067] 根据本发明的中子激活器有利地提供了优化的中子通量,该中子通量在待激活的样品周围的局部区域中具有目标能量,同时保持足够的紧凑性以用于中小型回旋加速器。

[0068] 因此,其适合进行放射性同位素激活剂量的常规和工业化生产,以用于临床前和临床研究以及产品商业化。

[0069] 在图1中示出了根据本公开的中子激活器的实施方案。

[0070] 更具体地,本公开的中子激活器可以包括:

[0071] -作为中子源的金属中空锥形靶,

[0072] -冷却系统,其包含导流器和冷却容器,其用于沿着锥形靶的外表面引导冷却流体,

[0073] -围绕冷却容器并容纳围绕靶布置的激活通道的第一铍反射器-减速器,

[0074] -嵌入第一铍反射器-减速器的第二反射器-减速器。

[0075] 特别地,中子激活器可包含容纳在反射器-减速器中的:

[0076] -作为中子源的金属中空锥形靶,

[0077] -界定冷却区的导流器,其用于沿着靶的外表面引导作为从入口通道至出口通道的流的冷却流体,

[0078] -将冷却流体输送至导流器的入口通道,

[0079] -用于从导流器中除去冷却流体的出口通道。

[0080] 图2提供了圆柱形靶组件的实施例,该组件包含中空的锥形金属靶及其冷却系统。在这样的具体实施方案中,作为中子源的靶是中空的锥形金属靶,其纵向轴与质子束的射束轴线对齐。冷却系统包括(i)限定用于冷却流体的循环的入口通道和出口通道的冷却容器,以及(ii)限定用于沿着中空的锥形金属靶的外表面引导作为从入口通道至出口通道的流的冷却流体的冷却区的导流器。

[0081] 金属靶作为中子源

[0082] 中子源由金属靶制成,该金属靶具有纵向轴,该纵向轴旨在平行于质子束的射束轴线布置,以接收质子束,该质子束有利地由回旋加速器产生。在所示的实施方案中,纵向轴和射束轴线是同轴的,即重叠的。在其他实施方案中,纵向轴和射束轴线可以平行并且彼此间隔开。

[0083] 因此,靶体应该能够维持低能量和高强度的质子束,例如,质子束能量为16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV,并且射束强度最高为1mA,优选对于70MeV最高为350 μ A,对于30MeV最高为1mA。

[0084] 具有锥形靶体的实施方案

[0085] 靶体优选具有中空的锥形。当与质子束对齐时,靶的锥形能够优化到达围绕靶的激活区的中子的产率。特别地,具有小开口角度的靶的锥形有利地增加了质子束与靶的内表面之间的相互作用表面,从而降低了靶的功率密度,同时增加了用于热冷却的表面。

[0086] 如本文所使用的,术语“锥形”以其广义使用,指的是圆形或非圆形底部(例如,底部可以是多边形或椭圆形或任何其他形状)的锥体。在优选的实施方案中,锥形是直圆锥。

[0087] 如本文所使用的,术语“中空的”锥形指靶在其底部处敞开并且基本上由锥体的侧壁组成。

[0088] 所述中空的锥形靶的纵向轴与通过回旋加速器产生的质子束对齐。因此,质子束从锥形靶的侧壁的内表面到达中空的锥形靶。

[0089] 中子激活器有利地还包含与锥形靶的外表面直接接触的冷却区,在中子产生期间用于接收用于冷却靶的流体流。

[0090] 将调整中空的锥形金属靶和冷却区的最终尺寸,以优化中子的产生。

[0091] 在中子激活器的实施方案中,优选优化锥形靶的开口及其侧壁的厚度,使得从质子束接收的部分质子具有足够的能量以释放对应于在冷却区中靶外部的布拉格峰的热能的一部分,在冷却区中,热量容易通过冷却流除去。这可以显著降低固体靶的功率密度,从而改善靶的热条件,而不会显著减少中子的产生。

[0092] 优选地,如果靶具有一定厚度,使得从质子束接收的所有质子都会在其内部释放热能,与沉积在靶内的能量相比,来自相互作用的质子的能量的至少50%损失在靶外。

[0093] 在这些实施方案中,优化了锥形靶的开口和厚度,使得与所有质子将其热能释放在靶内的具有开口和厚度的锥形靶的功率密度相比,功率密度优选降低到至少50%。

[0094] 另外,将确定锥形靶的开口和厚度,使得靶内产生的中子数量至少等于从质子束接收到的所有质子都在靶内释放出热能的靶内产生的中子数量的70%。

[0095] 取决于(i)锥形靶的形状,(ii)用于靶的金属的性质和(iii)质子束的能量和强度,技术人员将能够使用任何合适的模拟软件确定靶的厚度和开口的优化范围,从而使用

紧凑的中子激活器达到优化的中子激活产率。

[0096] 在具体实施方案中,靶具有直圆锥形并且由铍金属制成,质子束的能量为65MeV至75MeV,例如70MeV,强度为0.30mA至0.40mA,通常为0.35mA,侧壁的厚度优选为4mm至4.6mm,例如3.6mm,轴向厚度为22.5mm至27.5mm,通常为25mm,并且锥形靶的开口优选为18且至22且,例如20如。靶的圆形底部可以设置为27mm至33mm,例如30mm,以适应于70MeV回旋加速器的典型束线尺寸。

[0097] 或者,在中子激活器的第二实施方案中,优化锥形靶的开口及其侧壁的厚度,使得

[0098] (i) 从质子束中接收的质子在金属靶内失去所有能量,并且

[0099] (ii) 由靶内的温度梯度产生的应力保持在金属靶的弹性极限内。

[0100] 当质子束特性(在能量、强度和宽度/电流分布方面)在固体靶内不会产生非常高的功率密度时,例如在水冷锥形铍上有30MeV-185 μ A-30mm的射束或在水冷锥形钽靶上有30MeV-140 μ A-30mm的射束的情况下,该实施方案可能是合适的。

[0101] 在后一实施方案中,如果将例如水的液体用作冷却流体,则确实有必要限制热应力,以避免冷却液的沸腾和/或靶的变形。

[0102] 金属靶应该由厚度和组成允许有效的中子制备并具有良好的热机械性能的材料制成。合适的材料包括但不限于铍、钽、钨及其合金(例如钨-铈或钨-铜)。

[0103] 通常,金属靶可以由铍制成。

[0104] 在另一个具体实施方案中,金属靶由钽制成。在这个实施方案中,通过将锥形靶的侧壁的内表面暴露在压力为 10^{-3} 毫巴或低于 10^{-3} 毫巴(较低氧气浓度)的真空环境下,同时通过水本身的冷却作用将用水作为冷却流体接触的外表面温度保持在200 $^{\circ}$ C以下,可以避免钽在高于100 $^{\circ}$ C的温度下典型的氧化还原现象。

[0105] 中空的锥形靶及其冷却系统的优选实施方案如图2所示。

[0106] 在这样的优选实施方案中,冷却系统包括

[0107] -导流器和

[0108] -冷却容器。

[0109] 在该优选实施方案中,导流器紧邻锥形靶的外表面,从而限制了用于沿着锥形靶的整个外表面引导冷却流体的冷却区。导流器连接至冷却容器,该冷却容器包括:

[0110] -用于将冷却流体输送至导流器的入口通道,和

[0111] -用于从导流器中除去冷却流体的出口通道。

[0112] 更具体地,导流器至少部分是锥形的,优选具有与靶的锥形相似的形状,使得所述锥形导流器覆盖锥形靶的外表面,从而限定围绕靶的外表面的冷却区,确定尺寸为沿靶壁获得冷却液的最佳速度分布。

[0113] 在具体的实施方案中,靶与导流器之间没有直接接触,使得冷却流体可以接触靶的所有外表面。

[0114] 有利地,中空的锥形靶与导流器和冷却容器的组件是圆柱形的,使得它可以容易地容纳在围绕所述靶组件的反射器-减速器中。

[0115] 在具体实施方案中,可将热电偶放置在靶的外表面上或插入靶的外表面,例如在锥体的底部,以监测靶的热状态。

[0116] 铍反射器-减速器

[0117] 根据本公开的中子激活器还包括反射器-减速器,该反射器-减速器在中子源外围并因此围绕靶及其冷却系统。反射器-减速器还包含中子激活区。它的功能是将激活的中子集中在包含激活样品的区域(激活区),同时有效地将中子放慢(减速)至适合激活选定同位素的能量。

[0118] 反射器-减速器由铍制成或包含至少90%的铍金属。如实施例所示,与其他材料相比,使用铍作为反射器-减速器的材料具有不同的优势:

[0119] -它在一些确定的谱中具有良好的容纳中子的能力,从而提高了激活区的活化效率,

[0120] -它更适合激活目标放射性同位素,主要是钷粒子。

[0121] 因此,第一反射器-减速器被配置为容纳中子源和待激活的材料。第一反射器-减速器的中子激活区包括沿孔轴线延伸并且配置为容纳中子源的孔,使得孔轴线和纵向轴是同轴的。

[0122] 例如,在中子激活器的一个具体实施方案中,反射器-减速器围绕中空的锥形靶及其冷却系统的圆柱形组件(靶组件),所述靶组件包括:

[0123] -直圆锥形靶,

[0124] -具有与靶相似的锥形状的导流管,和,

[0125] -前面各部分所述的圆柱形冷却容器。

[0126] 在这样的具体实施方案中,反射器-减速器是沿着孔轴线的圆形横截面的圆柱形。或者,反射器-减速器可以沿着任何合适的其他横截面的孔轴线是圆柱形。

[0127] 设置反射器-减速器的尺寸,以使同位素的激活率最大化,同时使反射器-减速器尽可能小。有利地,包括中子源、反射器-减速器以及任选地第二反射器-减速器的激活器的整体尺寸不超过1米边长,优选0.75米边长,例如0.50米边长的立方体的体积。

[0128] 反射器-减速器还包括激活通道,用于在中子激活区装载待激活的材料。激活通道应能够装载和卸载待激活的材料。所述通道可加工到反射器-减速器内。技术人员将知道如何使用适当的模拟来确定所述激活通道相对于靶的位置,以优化放射性同位素的激活。

[0129] 在中空的锥形靶及其冷却系统是圆柱形的具体实施方案中(如上所述),可以在靶周围的同心环上设置多个激活通道。

[0130] 更具体地,第一反射器-减速器的激活区还包括多个激活通道,其在孔附近沿着平行于孔轴线的通道轴线延伸。特别地,激活区包括围绕孔分布的激活通道。激活通道围绕孔均匀分布。例如,在所示的实施方案中,第一系列的激活通道在距孔轴线第一距离处围绕孔均匀分布,第二系列的激活通道在距孔轴线大于第一距离的第二距离处围绕孔均匀分布。

[0131] 有利地,中子激活器还包括远程材料装载系统,其用于允许在激活通道内对待激活的材料进行远程装载-卸载。

[0132] 尽管公开了具有锥形的靶,但是关于铍反射器-减速器的规定可以独立于关于靶形状的规定提供。

[0133] 第二反射器-减速器

[0134] 嵌入铍反射器-减速器的第二反射器-减速器的目的是进一步减慢并散射逃离铍反射器-减速器的已经部分减速的中子。其主要目的是优化激活器的性能,同时将非常昂贵的铍反射器-调节剂的体积和成本降至最低。

[0135] 优选地,第二反射器-减速器可以由聚乙烯制成,通常是高密度聚乙烯。减速器的尺寸应使得包括靶、其冷却系统、反射器-减速器和第二反射器-减速器的组装的激活器体积不超过1米边长,优选0.75米边长,和例如0.50米边长的立方体的体积。

[0136] 用于中子激活的方法

[0137] 根据本发明的激活器专用于粒子的中子活化。

[0138] 因此,本发明的另一个目的是提供一种用于材料的中子激活的方法,所述方法包括:

[0139] a) 提供待激活的材料,

[0140] b) 将材料放置在本公开描述的中子激活器的激活区,

[0141] c) 以适合于所述材料的中子激活的能量产生质子束,

[0142] 从而激活所述材料。

[0143] 在具体实施方案中,所述待激活的材料包含在或以其微粒或纳米颗粒形式存在,例如氧化钬微粒或纳米颗粒。氧化钬颗粒的实施例在“在钬颗粒的实氧化钬微粒或纳米颗粒curietherapy with holmium oxide submicronic particles.c EANM 2009,Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine,十月10-14,2009,Barcelona,Spain中进行了描述。

[0144] 优选地,微粒/纳米颗粒处于液体悬浮液中。

[0145] 例如,所述材料可以包含在胶囊中,并且通过在嵌入反射器-减速器中的激活通道内移动胶囊来将所述胶囊放置在激活区。

[0146] 图3表示了中子激活系统的实施方案,其包括:

[0147] -配置为沿射束轴线制备质子束的发生器,例如回旋加速器13,质子束的能量为16MeV至100MeV,优选30MeV至70MeV,并且射束强度最高为1mA,优选对于70MeV最高为350 μ A和对于30MeV最高为1mA,

[0148] -中子激活器,其布置使得靶的纵向轴平行于射束轴线,特别是与射束轴线同轴,以通过与质子束的相互作用制备中子并激活待活化的材料,和

[0149] -用于装载一个或多个待激活材料样品的供应装置。

[0150] 结合图3的中子激活系统公开了根据本发明的方法,该系统表示了中子激活的不同步骤。

[0151] 以合适的胶囊(15)的形式提供待激活材料的样品(激活样品),例如含有稳定的目标同位素的微粒。然后通过供应装置将胶囊装载在激活通道(5)中,该供应装置可以包括例如屏蔽的胶囊装载机(16)和转移系统(14)。

[0152] 供应装置连接至激活通道(5),并且被配置为优选地以自动化方式沿激活通道(5)移动待激活的材料的样品。有利地,该方法包括使用气动装载和卸载系统,从而允许在激活通道内对胶囊进行远程装载-卸载。例如,胶囊通过压缩空气管道(rabbit)系统来回移动,从而允许颗粒悬浮胶囊的远程装载/卸载。更有利地,气动系统还允许通过在所有激活通道中流动的空气流冷却由中子与胶囊的相互作用以及在辐照期间它们的内容物所产生的热量。

[0153] 然后,回旋加速器(13)产生例如能量为16MeV至100MeV、优选30MeV至70MeV和强度最高为1mA、对于70MeV最高为350 μ A、对于30MeV最高为1mA的质子束(7)。

[0154] 质子束被引导至金属靶(1),并且质子与金属靶(例如由Be制成)相互作用,从而产生快速(高能量)中子(12)。

[0155] 使用例如从入口通道流到靶(2)的外表面的水,在冷却区中冷却靶。在具体实施方案中,通过冷却液流,优选水,以在1巴至20巴的静态压力和为目标表面附近8m/s至24m/s的速度来冷却靶。冷却旨在避免水沸腾,同时限制对固体靶表面的腐蚀作用或靶结构的相关振动。冷却水量具有额外的效果,即使从靶流出的高能中子具有第一减速作用。这种减速作用的相关性取决于水层的厚度。然而,在激活器设计的具体实施方案中,水层厚度被最小化,其优点是使激活样品保持尽可能地靠近靶和铍反射器尽可能紧凑。

[0156] 中子在第一反射器-减速器(4)中被反射和减速,以到达激活区(10)。穿过第一反射器-减速器的中子可被第二反射器-减速器(6)进一步减速并散射回去。

[0157] 根据本发明的用于中子激活的方法至少具有以下优点:

[0158] -可以激活可注射形式的粒子,这是核反应器难以实现的,

[0159] -使用专用的回旋加速器驱动的系统可以更灵活地制备和分配激活的放射性同位素,

[0160] -不会发生因加热而引起的 γ 粒子损坏(核反应器的典型情况),

[0161] -可以使用短寿命同位素,并可以计划重复治疗以提高治疗效率,

[0162] -可以使用不同类型和大小的纳米颗粒来调整治疗方法以适应具体情况。

[0163] 使用中子激活器

[0164] 本发明还涉及如前所述的中子激活器在制备放射性同位素、优选用于放射性药物和医疗装置中的用途。

[0165] 放射性同位素的选择取决于三个主要特征:半衰期、 β^- 能量和 γ 能量(表1)。半衰期越短,治疗单元的使用寿命越短(可能重复治疗)。更高的 β^- 能量对应更高的治疗效率。更高的 γ 能量对应于单光子发射计算机断层扫描(SPECT)的更好检测。

放射性同位素	半衰期	β^- 能量(keV)	γ 能量(keV)
钬166	26.7小时	1840	80
镱177	6.7天	497	208
铽186	3.7天	1077	137
铽188	17小时	2100	155
钇90	2.7天	2080	无
金198	2.7天	1372.9	411.8
铽161	6.9天	157.4	74.5

[0167] 表1

[0168] 在具体实施方案中,所述放射性同位素是适合于核医学应用的 β^- 射线的放射性同位素,优选 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{90}Y 、 ^{227}Ra 和 ^{161}Tb 。

[0169] 钬是对于本发明的应用的具体目标,因为与其他放射性同位素相比,它表现出结合了短半衰期和高 β^- 能量的很好的折衷方案。

[0170] 根据本发明的方法和设备的具体实施方案的描述

[0171] 如图1所示,根据实施例的激活器是宽50cm、高50cm、长56cm的长方体。它由以下组成:

[0172] -中空的铍锥形靶(1)，

[0173] -导流器(2)，其用于将冷却流体输送至导流器(2)的入口通道(8)和用于从导流器(2)中除去冷却流体的出口通道(9)，

[0174] -具有入口通道和出口通道的圆柱形冷却容器(3)，

[0175] -铍圆柱状反射器-减速器(4)，其内径 $D_i = 100\text{mm}$ ，外径 $D_e = 160\text{mm}$ ，长度为200mm，容纳围绕靶(1)同轴布置的激活通道(5)，

[0176] -高密度聚乙烯第二反射器-减速器(6)。

[0177] 激活通道(5)布置在以同心方式围绕靶放置的环上。一圈16个通道可提供64个胶囊/剂量(每个通道4个)的总装载量。

[0178] 表2列出了激活器的技术参数。

[0179]

参数		值	基本原理
射束	射束类型	质子	最佳中子产量
	射束能量	70 MeV	最大化中子产量
	射束电流	350 μA	最大化中子产量
	射束电流参考分布	高斯的 FWHM=1.4431	严酷的冷却条件，实际形状待定的参考假设
	准直器直径	30 mm	最小化功率密度
靶	材料	Be	最大化中子产量，保证阻力最小化激活
	形状	空心锥体	优化热交换
	整体尺寸	D=35 mm H = 119.6mm	优化热交换
减速器 - 反射器	材料	Be/PEHD/水	优化中子通量和谱
	形状	圆柱形	
	Be 减速器-反射器尺寸	高度 = 20cm 直径 = 16cm	
	PEHD 立方体尺寸	0.5x0.5x0.6m	
激活通道	尺寸	D=11 mm	最小化中子泄漏
	数	16	最大化装载容量
	每个通道的胶囊	1÷4	最大化装载容量
激活胶囊	材料	峰/LDPE	
	尺寸	直径 8.5mm 长度 45mm	

[0180] 表2

[0181] 为了限制腐蚀作用,冷却水速度已被限制在约10m/s,与当前尺寸相对应,流速约为2kg/s。在这种情况下,预期靶/水界面处的壁的最高温度约为150℃。为避免沸腾,必须将冷却液(水)至少加压至5巴。

[0182] 表3总结了Be靶的冷却特性。

[0183]	性质	值
	靶最大温度	250℃
	靶/水界面的最大温度	150℃
	最大边界热通量	8MW/m ²
	冷却系统所需最小压力	5巴
	质量流速	2kg/s

[0184] 表3

[0185] 为了为放置在靶周围并容纳激活通道的反射器-减速器选择最佳材料,通过比较以下材料:水、聚乙烯、铍、石墨和铅,进行了一组蒙特卡罗计算。

[0186] 给定¹⁶⁵Ho(n, γ)¹⁶⁶Ho嬗变的横截面(图4和¹⁷⁶Lu(n, γ)¹⁷⁷Lu的横截面一起报告),最有利的中子能是热(0-10⁻⁷MeV)和超热(10⁻⁷÷5x10⁻³ MeV)范围。

[0187] 如图5所示,图4表示激活通道中的中子谱,在铍的情况下,得到的中子谱是最有利的,这表明

[0188] -通过比较Be和Pb的总中子通量可以看出,更好的中子约束可以补偿Be更高的中子吸收,从而获得与Pb相当的总中子通量,

[0189] -此外,相对于所有其他材料,Be表现出非常好的减速,在热区产生的通量明显更高,并且在超热区与Pb的水平相同。

[0190] 结果如表4所示,使用Be反射器-减速器可以显著提高¹⁶⁶Ho的激活产量。

	反射器-减速器	饱和活性(Bq/g/uA)
	水	3.88E+08
[0191]	聚乙烯	4.27E+08
	铍	9.19E+08
	石墨	4.33E+08

[0192]	铅	6.56E+08
--------	---	----------

[0193] 表4

[0194] 用本实施例的激活器用中空的钽锥形靶代替中空的铍锥形靶,如表5所示,用Be反射器-减速器的¹⁶⁶Ho激活产量要高得多。

[0195]	反射器-减速器	饱和活性(Bq/g/uA)
	铍	2.1E+09

[0196] 表5。

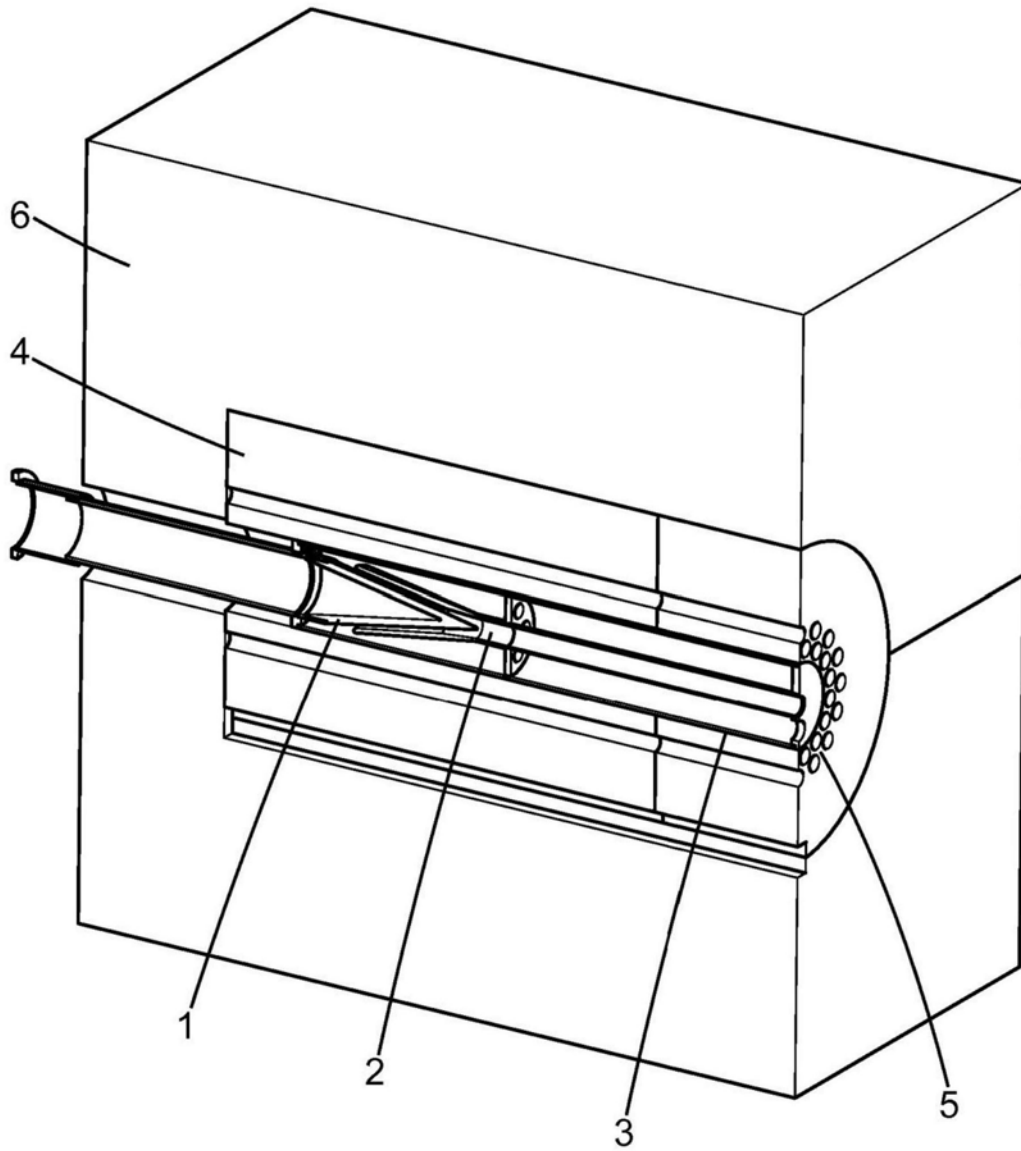


图1

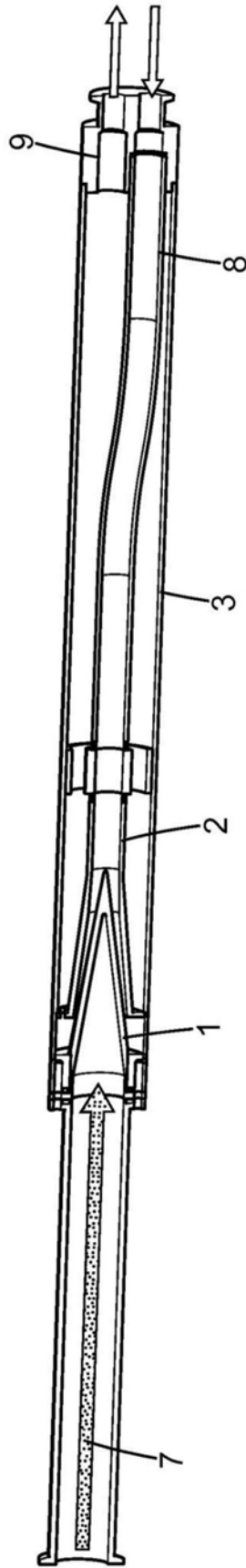


图2

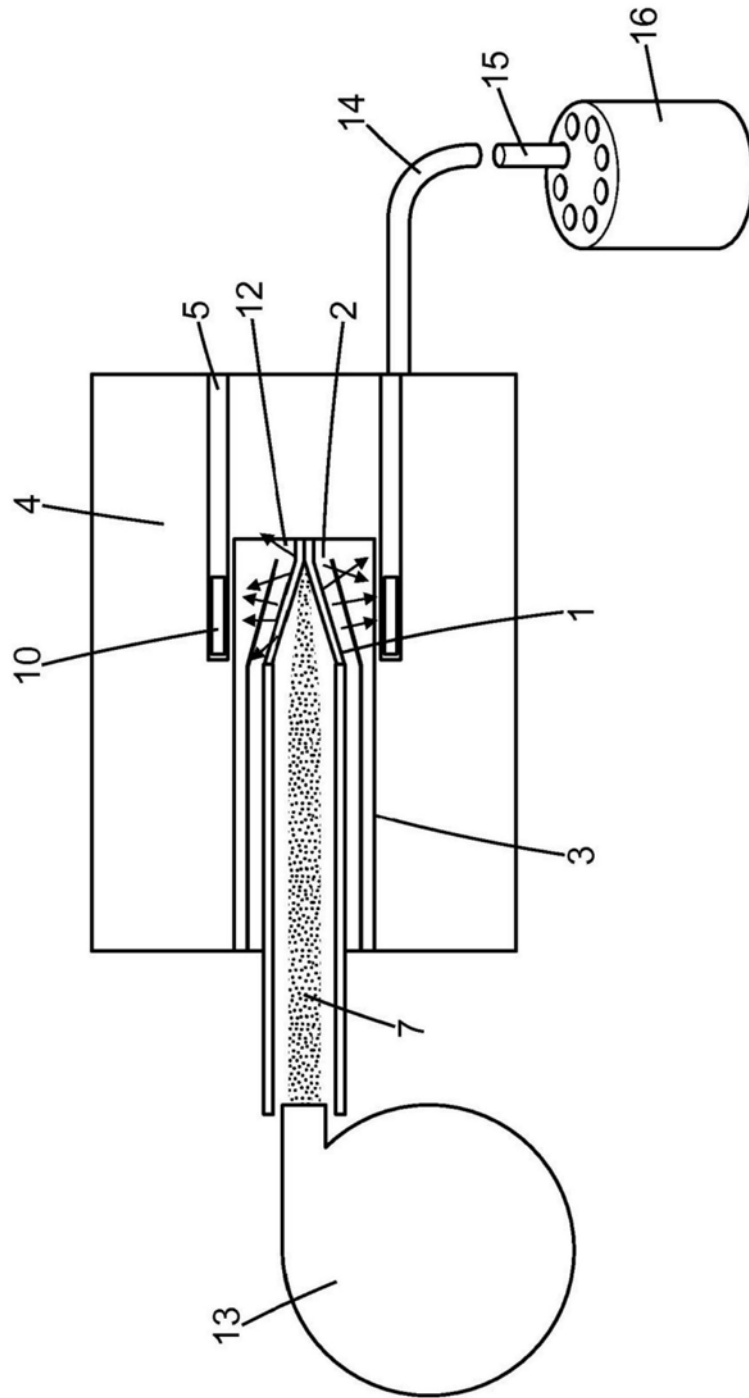


图3

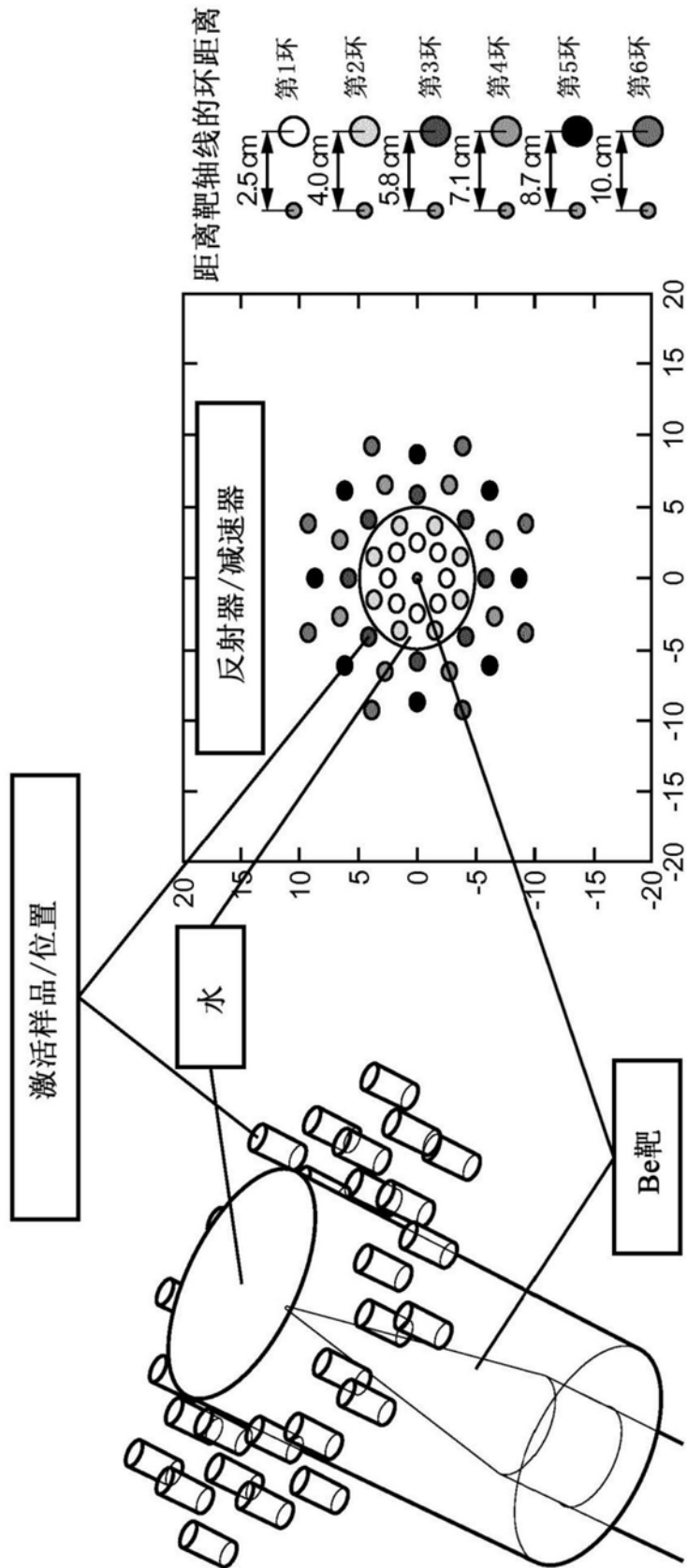


图4

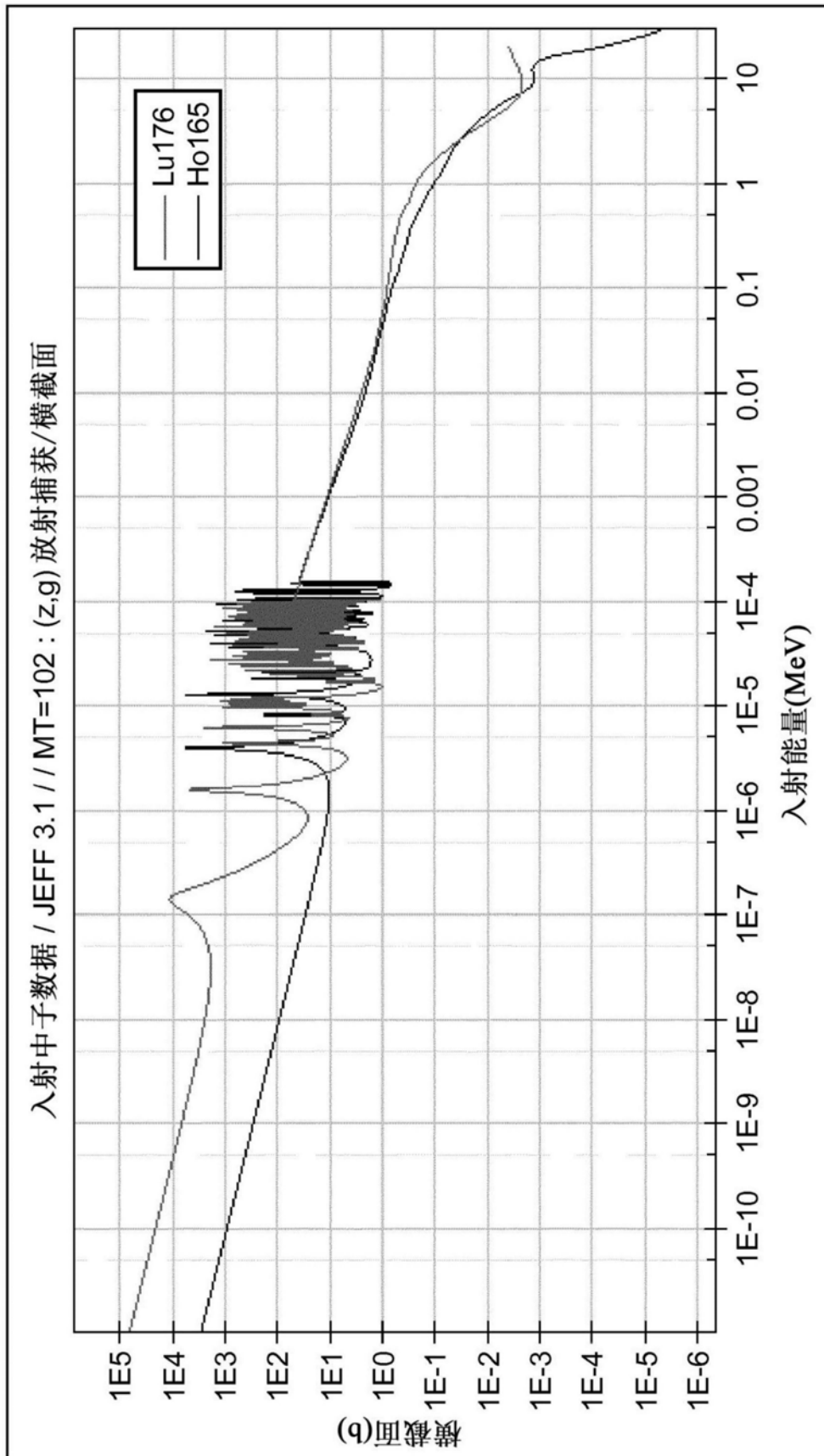


图5

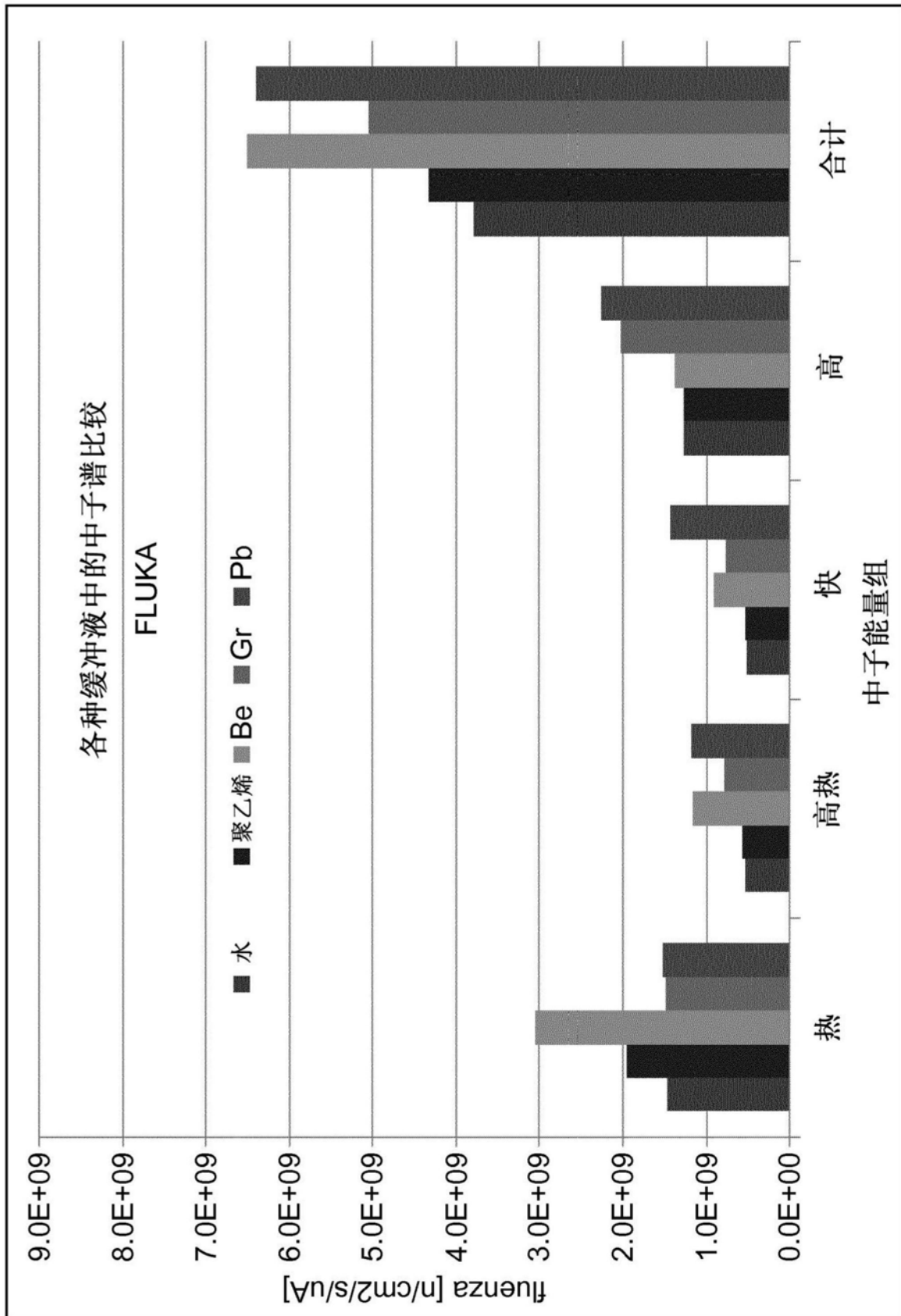


图6