

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 653**

51 Int. Cl.:

G21G 1/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2019** **PCT/EP2019/068058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2020** **WO20011654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2019** **E 19736694 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3821448**

54 Título: **Activador de neutrones, sistema de activación de neutrones que comprende dicho activador de neutrones y método para la activación de neutrones que implementa dicho activador de neutrones**

30 Prioridad:

09.07.2018 EP 18305902

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

13.03.2024

73 Titular/es:

**ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
(100.0%)**

20, rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly, FR

72 Inventor/es:

MACIOCCO, LUCA y

ZAH, ILYES

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 961 653 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, sistema de activación de neutrones que comprende dicho activador de neutrones y método para la activación de neutrones que implementa dicho activador de neutrones

5

Sector de la técnica

La invención se refiere a un activador de neutrones, un sistema de activación de neutrones que comprende dicho activador de neutrones y un método para la activación de neutrones que implementa dicho activador de neutrones.

10

Aunque sin limitarse a ello, la invención se aplica a la activación de dosis de producto inyectable, posiblemente inyectable, mediante la producción de un campo de neutrones adecuado.

La invención se refiere particularmente 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 un objetivo sólido, que genera neutrones que luego se moderan/reflejan en un conjunto sólido para obtener un espectro de neutrones favorable para (n, γ) reacciones en los isótopos de interés (por ejemplo ^{165}Ho , y ^{176}Lu). Este activador de neutrones es adecuado para recibir un haz de protones de energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV y una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA.

15

20

Estado de la técnica

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

25

Braquiterapia o radioterapia "*en el lugar*" a menudo se recomienda además de la cirugía o la quimioterapia (como en los tumores de mama o de cuello uterino), o como alternativa, constituyendo entonces el tratamiento exclusivo de primera línea (como en el cáncer de próstata en EE.UU., tratamiento de hepatocarcinomas u otros tumores hepáticos).

30

Las células que se dividen rápidamente son particularmente sensibles al daño causado por la radiación. Por este motivo, algunos crecimientos cancerosos se pueden controlar o eliminar administrando o plantando una pequeña fuente de radiación, generalmente un emisor gamma o beta, en el área objetivo.

35

La principal ventaja de los procedimientos de braquiterapia es que dan menos radiación general al cuerpo, minimizando la exposición de los tejidos sanos, están más localizados en el tumor objetivo y son rentables.

Los radioisótopos emisores β se pueden producir mediante la irradiación de neutrones de los isótopos estables correspondientes.

40

Actualmente, esos isótopos sólo se producen en reactores nucleares de investigación, pero las principales desventajas residen en la escasa disponibilidad de reactores en Europa para uso médico, combinado con agenda apretada y problemas de envejecimiento.

45

En consecuencia, todavía existe la necesidad de mejorar los métodos para la producción eficiente de radioisótopos activados por neutrones utilizando 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.

50

Otro objetivo 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 de neutrones de un material, para producir radioisótopos.

55

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

60

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 resulta en una dilución relevante del flujo de neutrones, en particular a energías más bajas (es decir, después de varias interacciones de dispersión).

65

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.

Con respecto al documento WO 98/59347, propone algunos enfoques generales destinados a reducir el tamaño del activador mientras se explotan 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. Pero este método no es el más eficaz para activar los isótopos considerados.

En la solicitud de patente pendiente EP 17 305 461.0 a nombre del solicitante se ha propuesto un sistema mejorado en comparación con el activador divulgado en los documentos WO 98/59347 y WO 2016/037656. Esta solicitud de patente describe un activador de neutrones que comprende:

- una fuente de neutrones que comprende un objetivo metálico adecuado para recibir un haz de protones de energía comprendida entre 16 MeV y 100 MeV, y capaz de soportar intensidades de protones de hasta 1 mA,
- un primer reflector-moderador de berilio periférico a la fuente de neutrones y que comprende la zona de activación de neutrones,
- y opcionalmente, un segundo reflector-moderador que incorpora dicho primer reflector-moderador de berilio, s

Para un haz de protones de baja energía, es decir, desde aproximadamente 16 MeV hasta aproximadamente 30 MeV, con el fin de mantener actuaciones convenientes para el proceso de activación objetivo, se necesitan altas intensidades de protones, en particular por encima de 1 mA y hasta 1,5 mA. A estas altas intensidades de protones, las tensiones térmicas inducen elevadas tensiones mecánicas en el objetivo metálico.

Otro ejemplo de activador de neutrones se proporciona en el documento GB 2 487 198.

Existe la necesidad de un activador de neutrones mejorado capaz de soportar de forma duradera altas intensidades de protones.

De manera innovadora, los inventores han puesto en evidencia que un diseño específico de este objetivo podría resolver este problema. Han desarrollado un nuevo diseño de objetivo que muestra rendimientos térmicos y mecánicos mejorados.

Objeto de la invención

Estos y otros objetivos se logran mediante la invención actualmente divulgada que propone, en un primer aspecto, un activador de neutrones para la activación de neutrones de un material que comprende:

- una fuente de neutrones que comprende:
 - una carcasa que se extiende a lo largo de un eje longitudinal destinado a estar dispuesto en paralelo, especialmente coaxial, al eje del haz, presentando la carcasa una abertura a través de la cual el haz de protones puede entrar en la fuente de neutrones, y
 - un objetivo metálico configurado para producir neutrones a través de la interacción con el haz de protones, comprendiendo el objetivo una pluralidad de placas adyacentes, preferentemente hechas de un material que comprende berilio y/o tantalio, cada uno dispuesto transversalmente, en particular perpendicularmente, con respecto al eje longitudinal, estando dispuestas las placas paralelas entre sí y centradas sobre el eje longitudinal, presentando cada placa una superficie aguas arriba dirigida hacia la abertura de la carcasa y una superficie aguas abajo opuesta a la superficie aguas arriba,
 - un circuito de refrigeración configurado para enfriar el objetivo metálico,
- un primer reflector-moderador fabricado preferentemente de un material que comprende Berilio y que incluye un área de activación configurada para alojar la fuente de neutrones y el material a activar.

Cada placa del objetivo metálico puede ser un disco que tiene un contorno circular.

Cada placa del objetivo metálico puede estar curvada, siendo la superficie aguas arriba convexa y la superficie aguas abajo cóncava.

El uso de placas curvadas en lugar de planas reducirá los posibles daños derivados de las tensiones de deformación mecánica inducidas por la presión de los fluidos refrigerantes, el vacío del acelerador (para la primera placa) y la deformación termomecánica resultante de la energía depositada por el haz de protones.

El espesor de cada placa se puede optimizar de manera que las tensiones generadas por los gradientes de temperatura permanezcan dentro del límite elástico, y donde el número de placas da como resultado que los protones se detengan por completo justo después de que una placa de extremo se enfrenta a una pared de extremo de la carcasa en un medio de enfriamiento, preferentemente agua, donde se produciría la producción y moderación de neutrones.

En una realización específica, el número de placas, su espesor y/o su radio de curvatura podrán optimizarse de modo que:

- 5 (i) parte de los protones recibidos del haz de protones tienen energía suficiente para liberar una fracción de su energía incidente en cada placa hasta la placa de extremo considerando la entrada del haz y luego liberar la energía térmica del pico de Bragg fuera del objetivo en un extremo fase del fluido refrigerante,
- (ii) la densidad de potencia dentro del objetivo se reduce al menos al 50 % en comparación con la densidad de potencia en un objetivo donde todos los protones recibidos del haz de protones liberan su energía térmica dentro del objetivo, y
- 10 (iii) el número de neutrones generados en el objetivo es al menos un 70 % igual al número de neutrones generados en un objetivo que tiene un espesor en el que todos los protones recibidos del haz de protones liberan su energía térmica dentro del objetivo.

Como alternativa, los espesores de la placa objetivo se pueden optimizar de modo que:

- 15 (i) los protones recibidos del haz de protones pierden toda su energía dentro del objetivo metálico, y
- (ii) las tensiones generadas por los gradientes de temperatura en cada placa objetivo permanecen dentro del límite elástico del objetivo metálico, mientras se mantiene la temperatura del líquido refrigerante fluyendo hacia la superficie de la placa terminal por debajo del punto de ebullición.

20 En particular, cada placa del objetivo metálico puede tener una dimensión transversal medida perpendicularmente al eje longitudinal, preferentemente comprendido entre 30 mm y 60 mm, y un radio de curvatura de al menos la mitad de la dimensión transversal.

25 Dicho radio de curvatura se está optimizando para garantizar una transferencia eficiente de fluidos refrigerantes y una fabricación conveniente del material.

Cada placa del objetivo metálico puede tener un espesor medido entre las superficies aguas arriba y aguas abajo comprendido entre 50 μ m y 1 mm.

30 Como alternativa, se hace que el objetivo metálico y el haz de protones giren uno con respecto al otro alrededor de un eje central de la placa para diluir la densidad de potencia en los discos del objetivo.

35 El circuito de refrigeración puede estar configurado para hacer circular un flujo de fluido refrigerante transversalmente con respecto al eje longitudinal a lo largo de al menos la superficie aguas abajo de cada placa del objetivo metálico.

40 La carcasa de la fuente de neutrones puede comprender una pared lateral que se extiende alrededor del eje longitudinal entre un primer extremo que define la abertura y un segundo extremo opuesto al primer extremo, y una pared de extremo que se extiende transversalmente con respecto al eje longitudinal en el segundo extremo de la pared lateral, estando configurado el circuito de refrigeración para hacer circular un flujo de líquido, preferentemente agua, como fluido refrigerante entre la pared de extremo de la carcasa y la superficie aguas abajo de la placa orientada hacia la pared de extremo.

45 El circuito de refrigeración puede configurarse para hacer circular un flujo de gas, preferentemente helio, como fluido refrigerante entre las superficies aguas abajo y aguas arriba enfrentadas entre sí de respectivas placas adyacentes.

50 En una realización específica, el objetivo puede enfriarse mediante un flujo de gas, preferentemente helio, a una presión estática comprendida entre 1 bar y 10 bares y alcanzando, cerca de las superficies de las placas, velocidades comprendidas entre 200 m/s y 500 m/s entre cada placa. Para la placa de extremo, la superficie aguas abajo puede enfriarse mediante un flujo de líquido, preferentemente agua, a una presión estática comprendida entre 1 bar y 20 bares y alcanzando, cerca de la superficie aguas abajo, velocidades comprendidas entre 8 m/s y 60 m/s

La zona de activación del primer reflector-moderador podrá comprender:

- 55 - un orificio que se extiende a lo largo de un eje del orificio y configurado para acomodar la fuente de neutrones de modo que el eje del orificio y el eje longitudinal sean coaxiales, y
- al menos un canal de activación que se extiende a lo largo de un eje de canal paralelo al eje del orificio en la proximidad del orificio, estando configurado el canal de activación para cargar el material a activar.

60 En particular, el área de activación puede comprender una pluralidad de canales de activación distribuidos alrededor del orificio.

El activador de neutrones puede comprender además un segundo reflector-moderador que aloja el primer reflector-moderador.

65 Normalmente, dicho primer reflector-moderador y, opcionalmente, dicho segundo reflector-moderador, no podrá

exceder 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.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención propone un sistema de activación de neutrones para la activación de neutrones de un material, que comprende:

- un generador configurado para producir un haz de protones a lo largo de un eje del haz, teniendo el haz de protones una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente de aproximadamente 30 MeV, y una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA,
- un activador de neutrones tal como se ha definido anteriormente dispuesto de manera que el eje longitudinal de la carcasa de la fuente de neutrones sea paralelo, especialmente coaxial, al eje del haz y el haz de protones puede entrar en la fuente de neutrones a través de la abertura.

Cuando la zona de activación del primer reflector-moderador comprende un taladro y al menos un canal de activación, el sistema de activación de neutrones puede comprender además un dispositivo de suministro para cargar el material a activar, estando conectado el dispositivo de suministro al canal de activación.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención propone un método para la activación de neutrones de un material, el método que implementa el activador de neutrones como se definió previamente, comprendiendo el método las etapas que consisten en:

- cargar el material en la zona de activación del primer reflector-moderador,
- emitir un haz de protones a lo largo del eje longitudinal de la carcasa de la fuente de neutrones a través de la abertura, en la superficie aguas arriba de la placa del objetivo metálico para interactuar con la placa y producir neutrones, teniendo el haz de protones una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente aproximadamente 30 MeV, y que tiene una intensidad de protones superior a 1 mA hasta 1,5 mA,
- enfriar el objetivo metálico.

El método puede implementarse para producir radioisótopos, preferentemente radiofármacos. Por ejemplo, dicho radioisótopo puede ser un β^- radioisótopo emisor adecuado para aplicaciones de Medicina Nuclear, preferentemente ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{227}Ra y ^{161}Tb .

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

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

Descripción de las figuras

Otros objetos y ventajas de la invención se entenderán más claramente con la siguiente descripción detallada de una realización preferida pero no limitativa. Esta descripción detallada se proporciona con referencia a los dibujos adjuntos, En los que:

- La figura 1 es una ilustración esquemática de un sistema de activación de neutrones de acuerdo con una realización de la invención, el sistema de activación de neutrones que comprende un generador configurado para producir un haz de protones a lo largo de un eje del haz, un activador de neutrones dispuesto para recibir el haz de protones, y un dispositivo de suministro para cargar muestras de un material que será activado por neutrones producidos por la fuente de neutrones,
- La figura 2 es una ilustración esquemática ampliada del activador de neutrones del sistema de activación de neutrones de la figura 1, el activador de neutrones que comprende una fuente de neutrones, un primer reflector-moderador que aloja la fuente de neutrones, y un segundo reflector-moderador que aloja el primer reflector-moderador,
- La figura 3 es una ilustración esquemática ampliada de la fuente de neutrones del activador de neutrones de la figura 2,
- La figura 4 es una ilustración esquemática ampliada de una variante de la fuente de neutrones del activador de neutrones de la figura 2.

Descripción detallada de la invención

La figura 1 representa una realización de un sistema de activación de neutrones 1 para la activación de neutrones de un material 2. Aunque sin limitarse a ello, el sistema de activación de neutrones 1 encuentra aplicaciones particulares en la producción de radioisótopos, preferentemente radiofármacos, como un β^- radioisótopo emisor adecuado para aplicaciones de Medicina Nuclear, preferentemente ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{198}Au , ^{90}Y , ^{227}Ra y ^{161}Tb .

En una realización específica, el material a activar está contenido dentro o en forma de micropartículas o nanopartículas, por ejemplo de micro o nanopartículas de óxido de holmio, posiblemente en suspensión líquida. Se describen ejemplos de partículas de óxido de holmio en "New modality of curietherapy with holmium oxide submicronic particles". EANM 2009, Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 10 al 14 de octubre de 2009, Barcelona, España.

En la realización representada, el sistema de activación de neutrones 1 comprende:

- 10 - un generador 3, tal como un ciclotrón 4, configurado para producir un haz de protones 5 a lo largo de un eje del haz A, teniendo el haz de protones 5 una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente de aproximadamente 30 MeV, y una intensidad de protones superior a 1 mA hasta 1,5 mA,
- 15 - un activador de neutrones 10 configurado para producir neutrones a partir de una interacción con el haz de protones 5 para activar el material 2 a activar, y
- un dispositivo de suministro 40 para cargar una o más muestras de material 41 a activar.

El activador de neutrones 10 según la invención proporciona ventajosamente un flujo optimizado de neutrones que tienen una energía de interés en un área de activación localizada 36 alrededor de las muestras de material 41, sin dejar de ser lo suficientemente compacto para su uso con ciclotrón 4 de tamaño pequeño a mediano. Por tanto, procede realizar una producción rutinaria e industrial de dosis activadas de radioisótopos, para uso en estudios preclínicos y clínicos, así como para la comercialización de productos.

Como se muestra en la figura 2, el activador de neutrones 10 comprende:

- 25 - una fuente de neutrones 11 que comprende un objetivo metálico 20 configurado para producir neutrones mediante la interacción con el haz de protones 5,
- un circuito de refrigeración 25 configurado para enfriar el objetivo metálico 20,
- 30 - un primer reflector-moderador 35 que incluye el área de activación 36 configurada para alojar la fuente de neutrones 11 y las muestras de material 41, y
- un segundo reflector-moderador 45 que aloja el primer reflector-moderador 35.

La fuente de neutrones 11

35 La fuente de neutrones 11, se muestra en detalle en la figura 3, comprende una carcasa 12 en la que está dispuesto el objetivo metálico 20.

La carcasa 12 comprende una pared lateral 13 que es cilíndrica de sección transversal circular alrededor de un eje longitudinal B. La pared lateral 13 presenta un primer extremo 13a que define una abertura 14, y un segundo extremo 13b opuesto al primer extremo 13a. La carcasa 12 comprende además una pared de extremo 15 que se extiende transversalmente con respecto al eje longitudinal B en el segundo extremo 13b de la pared lateral 13.

45 Como se muestra en la figura 1, en uso en el sistema de activación de neutrones 1, la carcasa está dispuesta de modo que su eje longitudinal B sea paralelo al eje del haz A del haz de protones 5 y su abertura 14 esté dirigida hacia el ciclotrón 4 de modo que el haz de protones 5 pueda entrar en la carcasa 12 a través de la abertura 14. En particular, en la realización representada, el eje longitudinal B de la carcasa y el eje del haz A del haz de protones 5 son coaxiales. En otras realizaciones, el eje longitudinal B de la carcasa y el eje del haz A del haz de protones 5 podrían ser paralelos estando separados entre sí.

50 El objetivo metálico 20 está configurado para permitir una producción de neutrones eficiente y optimizada combinada con buenas propiedades termomecánicas.

En las realizaciones ilustradas en las figuras 1 a 3, el objetivo metálico 20 comprende una serie de seis placas 21, teniendo cada una forma de disco con un contorno circular. Un borde exterior de cada placa 21, definiendo su contorno, está fijado a una superficie interior de la pared lateral 13 de la carcasa 12 de manera que la placa 21 quede centrada en el eje longitudinal B con su contorno dispuesto transversalmente, en particular perpendicularmente, con respecto al eje longitudinal B de la carcasa 12. Las placas 21 son paralelas entre sí.

60 En particular, el material de las placas 21 comprende berilio y/o tantalio. El material de las placas se elige preferentemente entre berilio o tantalio.

Cada placa 21 está curvada con una superficie aguas arriba 21a, dirigido hacia la abertura 14 de la carcasa 12, que es convexo y una superficie aguas abajo 21b, frente a la superficie aguas arriba 21a, eso es cóncava.

65 Un espesor de la placa 21, medido entre sus superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b, puede estar comprendido entre 50 μm y 1 mm. Por ejemplo, el espesor de la primera placa 21, también llamada "ventana" en la técnica, cuál es

el más cercano a la apertura 14, puede ser de 0,3 mm, el espesor de las cuatro placas siguientes 21, con respecto a la dirección del haz de protones 5, puede ser de 0,8 mm y el espesor de la última placa 21, mirando hacia la pared de extremo 15 de la carcasa 12, es de 0,4 mm.

- 5 La placa 21 tiene una dimensión transversal medida perpendicularmente al eje longitudinal B, a saber, un diámetro en el presente caso de un disco, preferentemente comprendido entre 30 mm y 60 mm, por ejemplo de 50 mm.

La placa 21 tiene preferentemente un radio de curvatura de al menos la mitad de la dimensión transversal.

- 10 El circuito de refrigeración 25 está configurado para hacer circular un flujo de fluido de refrigeración 26 transversalmente con respecto al eje longitudinal B a lo largo de al menos la superficie aguas abajo 21b de las placas 21 del objetivo metálico 20. En la figura 3, el circuito de refrigeración 25 comprende:

- canales de entrada 29 dispuestos para transportar el fluido refrigerante 26 entre las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b enfrentadas entre sí de las respectivas placas adyacentes 21, así como entre la pared de extremo 15 de la carcasa 12 y la superficie aguas abajo 21b de la última placa 21,
- canales de salida 30 para retirar el fluido refrigerante 26.

- 20 En particular, el flujo de fluido refrigerante 26 es un flujo de gas 27, preferentemente helio, entre las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b enfrentadas entre sí de las respectivas placas adyacentes 21. El flujo de fluido refrigerante 26 es un flujo de líquido 28, preferentemente agua, entre la pared de extremo 15 de la carcasa 12 y la superficie aguas abajo 21b de la última placa 21. Un flujo de líquido, tal como agua, utilizado para enfriar la última placa 21 permite limitar la tensión térmica y, por lo tanto, una deformación importante de la placa 21 que puede causar debilidades mecánicas o grietas mientras recibe la última parte de alta energía del haz de protones, es decir, el pico Bragg, y desempeña un papel adicional de producción y moderación de neutrones, optimizando así el flujo de neutrones dentro del área de activación.

- 30 Por lo tanto, se forman áreas de enfriamiento en las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b de las placas 21, excepto por la superficie aguas arriba 21a de la ventana (primera placa 21) a la que se aplica vacío ya que está conectada directamente al generador de haz de protones que funciona en condiciones de vacío.

- 35 La distancia entre las placas adyacentes 21 se dimensiona para obtener a lo largo de las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b de las placas 21 una distribución de velocidad optimizada del fluido refrigerante 26. La distancia es, por ejemplo, de 0,2 mm.

- En una realización específica, se pueden unir termopares a las placas 21, por ejemplo, en el borde exterior, para monitorear el estado térmico de las placas 21.

- 40 La disposición de las placas 21 y del circuito de refrigeración 25 optimiza un rendimiento de neutrones que llegan a la zona de activación 36 que rodea el objetivo metálico 20. En particular, el objetivo metálico 20 dividido en una serie de placas 21 de un espesor inferior a 1 mm, cada una enfriada con un fluido refrigerante 26, diluye ventajosamente la densidad de potencia en la placa 21 al tiempo que aumenta una superficie para enfriamiento térmico cuando la deposición de energía térmica es un desafío. De forma adicional, los protones del haz de protones 5 se detienen completamente justo después de la última placa 21 en el líquido 28, preferentemente agua, como fluido refrigerante 26 donde se produce la producción y moderación de neutrones y donde el calor restante se elimina fácilmente. Por otra parte, el uso de gas 27 como fluido refrigerante 26 entre las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b enfrentadas entre sí de respectivas placas adyacentes 21 es conveniente ya que el haz de protones 5 interactúa de manera insignificante con el bajo peso atómico de la partícula de gas 27, tal como helio o argón, promoviendo así aún más la producción de neutrones procedente de la interacción del objetivo metálico 20 con el haz de protones 5. Esto permite reducir significativamente la densidad de potencia en el objetivo metálico 20 y mejorar las condiciones térmicas del objetivo metálico 20, sin reducir significativamente la producción de neutrones.

- 55 La invención no se limita a la realización de la fuente de neutrones 11 descrita anteriormente. En particular, el objetivo metálico podría comprender cualquier otro número de placas configuradas de cualquier otra manera adecuada. También, podría proporcionarse cualquier otra disposición adecuada de las placas con respecto al haz de protones 5. Por ejemplo, la disposición de las placas podría adaptarse a un haz de protones que gira alrededor de un eje central de cada placa para diluir la densidad de potencia en la placa.

- 60 En particular, la fuente de neutrones 11 podría presentar cualquier otra configuración en la que, como en la realización divulgada, las tensiones generadas por los gradientes de temperatura permanecen dentro del límite elástico y los protones del haz de protones 5 se detienen completamente justo después de la última placa 21 en el fluido refrigerante 26 donde se produce la producción y moderación de neutrones y donde la deposición de calor restante se elimina fácilmente.

- 65 Preferentemente, la fuente de neutrones 11 puede presentar cualquier configuración en la que, como en la realización divulgada, al menos el 50 % de la energía proveniente de los protones que interactúan se pierde fuera del objetivo

metálico 20 en comparación con la energía depositada dentro del objetivo metálico 20 si éste tuviera un espesor donde todos los protones recibidos del haz de protones 5 liberaran su energía térmica en su interior.

5 En tal realización, la fuente de neutrones 11 puede presentar cualquier configuración en la que, como en la realización divulgada, los espesores, Los radios de curvatura y el número de placas 21 se optimizan de modo que la densidad de potencia se reduce preferentemente a al menos un 50 % en comparación con la densidad de potencia en una placa única 21 con tal espesor que todos los protones liberarían su energía térmica dentro de la placa 21.

10 Adicionalmente, la fuente de neutrones 11 puede presentar cualquier configuración en la que, como en la realización divulgada, los espesores, Los radios de curvatura y el número de placas se determinan de modo que el número de neutrones generados en el objetivo sea al menos un 70 % igual al número de neutrones generados en el objetivo metálico 20, donde todos los protones recibidos de un haz de protones 5 liberarían su energía térmica dentro del objetivo metálico 20.

15 Como alternativa, la fuente de neutrones 11 puede presentar cualquier configuración en la que los espesores, los radios de curvatura y el número de placas 21 podrían optimizarse de modo que

- 20 (i) los protones recibidos del haz de protones 5 pierden toda su energía dentro del objetivo metálico 20, y
(ii) las tensiones generadas por los gradientes de temperatura en el objetivo permanecen dentro del límite elástico del objetivo metálico 20.

25 Por ejemplo, la figura 4 ilustra una variante de la fuente de neutrones 11' del activador de neutrones 10. Esta variante difiere de la realización descrita anteriormente en que el objetivo metálico 20' tiene tres placas 21' con sus respectivas superficies planas aguas arriba 21a y aguas abajo 21b perpendiculares al eje longitudinal B' de la carcasa 12'. Las demás características de la fuente de neutrones 11' según la variante son análogas a las divulgadas anteriormente.

El primer reflector-moderador 35

30 La función del primer reflector-moderador 35 es concentrar los neutrones producidos reflejándolos en el área de activación 36 que contiene las muestras de material 41 mientras se desacelera (modera) eficientemente los neutrones hasta energías adecuadas para la activación de los isótopos seleccionados.

35 En la realización representada, el primer reflector-moderador 35 es generalmente cilíndrico según un eje central C, especialmente de sección transversal circular, y presenta dimensiones establecidas para maximizar el rendimiento de activación de los isótopos manteniéndolo lo más pequeño posible.

40 El primer reflector-moderador 35 está fabricado preferentemente de un material que comprende berilio. En una realización ventajosa, el primer reflector-moderador 35 está hecho de berilio, es decir, contiene al menos un 90 % de berilio metálico. El uso del Berilio presenta las siguientes ventajas respecto a otros materiales:

- 45 - presenta una buena capacidad para contener los neutrones en algunos espectros definidos y, por lo tanto, una eficacia de activación mejorada en el área de activación 36,
- está más adaptado para activar los radioisótopos de interés, principalmente partículas de holmio,
- permite una baja dosis de activación de este reflector específico favoreciendo así las operaciones de mantenimiento.

50 El área de activación 36 del primer reflector-moderador 35 comprende un orificio 37 que se extiende a lo largo de un eje del orificio D, es decir, en la realización representada, coaxial al eje central C del primer reflector-moderador 3. El orificio 37 está configurado para acomodar la fuente de neutrones 11 de modo que el eje del orificio y el eje longitudinal B sean coaxiales.

55 El área de activación 36 del primer reflector-moderador 35 también comprende uno o varios canales de activación 38 que se extienden a lo largo de un eje de canal E paralelo al eje del orificio D en la proximidad del orificio 37. En particular, el área de activación 36 comprende canales de activación 38 distribuidos alrededor del orificio 37. Por ejemplo, en la realización representada, una primera serie de canales de activación 38 están distribuidas uniformemente alrededor del orificio 37 a una primera distancia del eje del orificio D y una segunda serie de canales de activación 38 están distribuidas uniformemente alrededor del orificio 37 a una segunda distancia del eje del orificio D, mayor que la primera distancia.

60 Los canales de activación 38 están configurados para cargar las muestras de material 41 a activar. A este respecto, cada uno de los canales de activación 38 tiene una entrada conectada al dispositivo de suministro 40 dispuesto en una ubicación remota desde el primer reflector-moderador 35. El dispositivo de suministro 40 está configurado para mover las muestras de material 41, en forma de cápsulas que contienen el material a activar:

- 65 - desde un cargador de cápsulas blindado 42 hacia los canales de activación 38 a través de un sistema de transferencia 43 que conecta el cargador de cápsulas 42 y los canales de activación 38, y

- después de que se haya producido la activación, desde los canales de activación 38 hacia un dispositivo de recogida.

Aunque sin limitarse a ello, el dispositivo de suministro 40 puede implementar un sistema neumático que permite mover las muestras de material 41 hacia adelante y hacia atrás, especialmente para ser cargado dentro o descargado de los canales de activación 38, mediante la aplicación de flujos adecuados de aire comprimido. El sistema neumático también puede permitir un enfriamiento del área de activación 36, mediante el flujo de aire comprimido en los canales de activación 38, para eliminar el calor generado por las interacciones de los neutrones con las muestras de material 41 durante la activación.

El segundo reflector-moderador 45

El segundo reflector-moderador 45 alberga el primer reflector-moderador 35 y tiene como objetivo ralentizar y dispersar aún más los neutrones, ya parcialmente moderado, escapando del primer reflector-moderador 35. Su objetivo principal es optimizar el rendimiento del activador minimizando el volumen, y por tanto el coste, del carísimo primer reflector-moderador 35.

Preferentemente, el segundo reflector-moderador 45 está hecho de polietileno, típicamente polietileno de alta densidad. Las dimensiones del moderador serán tales que todo el activador de neutrones 10, incluyendo la fuente de neutrones 11 con su objetivo metálico 20, el circuito de refrigeración 25, el primer 35 y el segundo 45 reflectores-moderadores no exceden 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.

Método de activación de neutrones

El sistema de activación de neutrones 1 divulgado anteriormente se puede implementar en un método para la activación de neutrones de un material.

El método comprende una etapa que consiste en cargar el material en la zona de activación 36 del primer reflector-moderador 35. Una o varias muestras de material 41, en forma de cápsulas que contienen micro o nanopartículas de isótopos estables específicos, se cargan en uno o varios canales de activación 38.

El método comprende una etapa que consiste en hacer que el ciclotrón 4 emita el haz de protones 5 que tiene una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente aproximadamente 30 MeV, y que tiene una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA. El haz de protones 5 se emite a lo largo del eje longitudinal B de la carcasa 12 de la fuente de neutrones 11 a través de la abertura 14, en la superficie aguas arriba 21a de la ventana (primera placa 21) del objetivo metálico 20, y se propaga hacia las siguientes placas 21 hasta que se detiene completamente justo después de la última placa 21 en el líquido 28, como se ha explicado anteriormente. La interacción de las placas 21 del objetivo metálico 20 con el haz de protones 5 genera neutrones rápidos (de alta energía).

Mientras tanto, el objetivo metálico 20 se enfría mediante flujos de gas, preferentemente helio y líquido, preferentemente agua, entre los canales de entrada 29 y salida 30 del circuito de refrigeración 25. Por ejemplo, el flujo de gas tiene una presión estática comprendida entre 1 bar y 10 bares y alcanza, cerca de las superficies aguas arriba 21a y aguas abajo 21b de las placas, velocidades comprendidas entre 200 m/s y 500 m/s entre placas adyacentes 21. Para la última placa 21, la superficie aguas abajo 21b se enfría mediante el flujo de líquido a una presión estática comprendida entre 1 bar y 20 bares y alcanza, cerca de la superficie aguas abajo 21b, velocidades comprendidas entre 8 m/s y 60 m/s. El enfriamiento tiene como objetivo reducir las tensiones térmicas en las placas 21 y, para la última placa 21, evitando la ebullición del agua mientras se limitan los efectos de erosión en la superficie aguas abajo 21b o la vibración del objetivo metálico 20.

Los neutrones son reflejados y moderados por el primer reflector-moderador 35 y además moderados y dispersados por el segundo reflector-moderador 45.

De este modo se activan las muestras de material 41 dentro del área de activación 36. El método presenta al menos los siguientes efectos ventajosos:

- es posible activar las partículas en forma inyectable, algo difícil de lograr con un reactor nuclear,
- el uso de un sistema específico impulsado por ciclotrón permite una producción y distribución más flexibles de radioisótopos activados,
- no se producen daños por partículas debido al calentamiento y (típico de los reactores nucleares),
- se pueden utilizar isótopos de vida media corta y se pueden planificar tratamientos repetidos para aumentar la eficacia terapéutica,
- se pueden utilizar diferentes tipos y tamaños de micro o nanopartículas para adaptar el método terapéutico al caso específico.

Ejemplo

En un ejemplo no limitante, el sistema de activación de neutrones 1 como se describió anteriormente se usa para producir radioisótopos, preferentemente para uso en radiofármacos y dispositivos médicos.

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

Tabla 1

Radioisótopo	Vida media	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
Itrio 90	2,7 días	2080	No
Oro 198	2,7 días	1372,9	411,8
Terbio 161	6,9 días	157,4	74,5

En una realización específica, el radioisótopo es un β^- radioisótopo emisor adecuado para aplicaciones de 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 muy buen compromiso que combina una vida media corta y una energía β^- alta, en comparación con los otros radioisótopos.

El activador de neutrones 10 es un paralelepípedo rectangular de 50 cm de ancho, 50 cm de alto y 56 cm de largo. El primer reflector-moderador 35 tiene un diámetro interno del orificio 37 de $D_i=100$ mm, un diámetro exterior $D_e = 160$ mm y una longitud de 200 mm.

En cuanto a la disposición de los canales de activación 38, están dispuestos en un anillo colocado de forma concéntrica alrededor del eje del orificio D y compuesto por 16 canales de activación 38 distribuidos uniformemente. Cada canal de activación 38 tiene una capacidad de carga de 4 cápsulas, lo que da como resultado una capacidad total de 64 cápsulas/dosis por ciclo de producción.

La Tabla 2 presenta los parámetros técnicos del activador de neutrones 10.

Tabla 2

	PARÁMETRO	VALOR	RAZÓN FUNDAMENTAL
Haz	Tipo de haz	Protones	Mejor rendimiento de neutrones
	Energía del haz	30 MeV	Maximizar el rendimiento de neutrones
	Corriente del haz	1 mA	Maximizar el rendimiento de neutrones
	Distribución ref corriente del haz	Gaussiano con FWHM= 1,4431	Supuesto de referencia para las condiciones de enfriamiento más desafiantes, forma real por determinar
	Diámetro de colimadores	40 mm	Minimizar la densidad de potencia
Objetivo	Material	Be	Maximizar el rendimiento de neutrones, asegurar la resistencia minimizar la activación
	Forma	Serie de discos curvados	Optimizar el intercambio de calor
	Dimensiones totales	D= 50 mm H= 100 mm	Optimizar el intercambio de calor
Moderador-reflector	Material	Be/PEHD/ Agua	Optimizar los flujos y el espectro de neutrones
	Forma	cilíndrica	
	Be dimensiones moderador-reflector	altura = 20 cm diámetro = 16 cm	
	Dimensiones del cubo de HDPE	0,5x0,5x0,6 m	
Canales de activación	Dimensiones	D= 11 mm	Minimizar la fuga de neutrones
	Número	16	Maximizar la capacidad de carga
	Cápsulas por canal	1÷4	Maximizar la capacidad de carga

(continuación)

PARÁMETRO		VALOR	RAZÓN FUNDAMENTAL
Cápsulas de activación	Material	PEEK/LDPE/HDPE	
	Dimensiones	Diámetro 8,5 mm Longitud 45 mm	

Para limitar los efectos de la erosión, el enfriamiento mediante flujos de helio y agua se realiza a una velocidad limitada a aproximadamente 500 m/s y 10 m/s respectivamente, correspondientemente, con las dimensiones actuales, a un caudal de aproximadamente 17 g/s y 2 kg/s respectivamente. Con esta condición, la temperatura máxima de las placas 21 en la interfaz con el fluido refrigerante 26 se espera alrededor de 210 °C para las superficies enfriadas por helio y 150 °C para la superficie enfriada por agua. Para evitar hervir, el agua debe estar presurizada al menos a 5 bares.

La Tabla 3 resume las características de enfriamiento para el objetivo metálico 20.

Tabla 3

Propiedades	Valor
Temperatura máxima objetivo	760 °C
Temperatura máxima en la interfaz objetivo/helio	210 °C
Temperatura máxima en la interfaz objetivo/agua	150 °C
Presión mínima necesaria en el sistema de agua de refrigeración	5 bar
Caudal másico del refrigerante de helio	17 g/s
Caudal másico del agua refrigerante	2 kg/s

Con el activador de neutrones 10 según el ejemplo, el rendimiento de activación de ^{166}Ho se presenta en la tabla 4.

Tabla 4

Reflector-moderador	Actividad de saturación (Bq/g/uA)
Berilio	3,5E +08

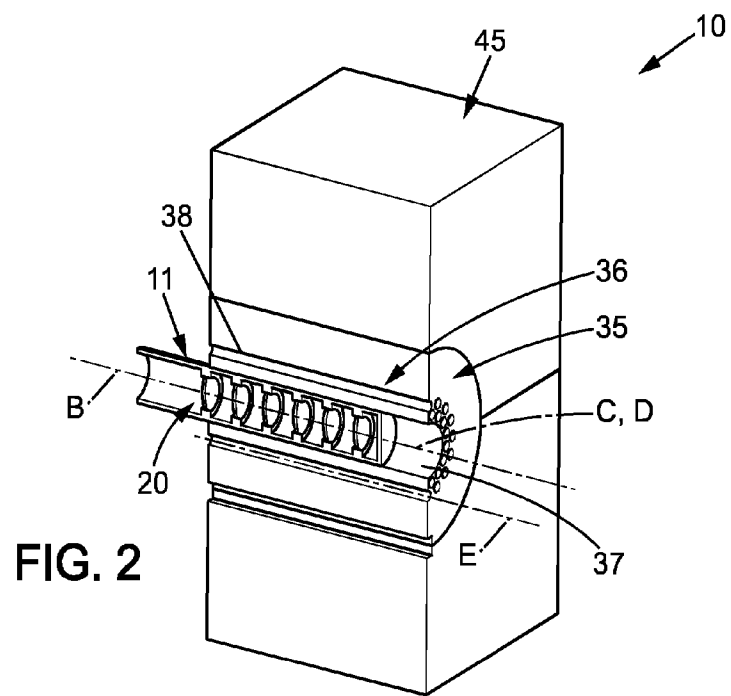
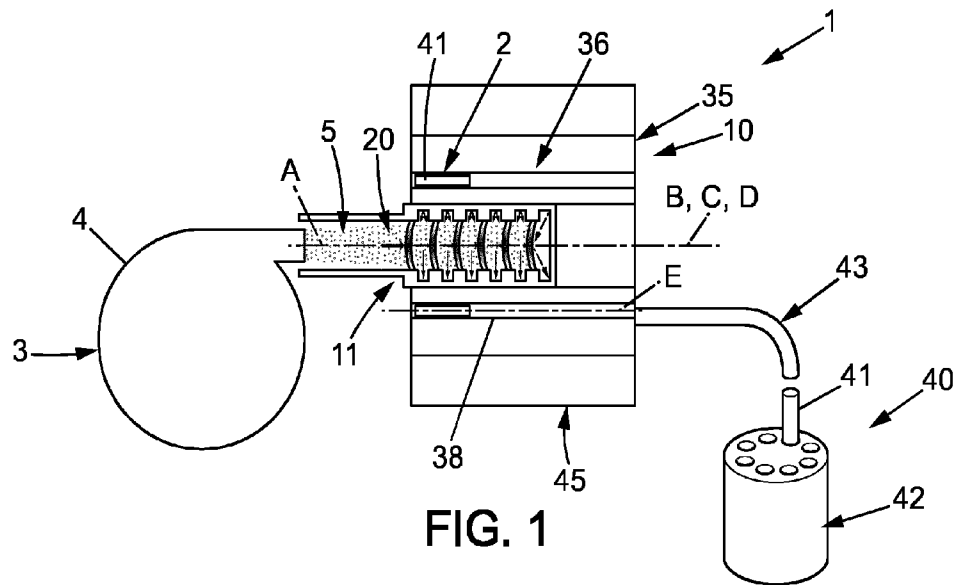
REIVINDICACIONES

1. Un activador de neutrones (10) para la activación de neutrones de un material, estando configurado el activador de neutrones (10) para producir neutrones a partir de una interacción con un haz de protones (5) emitido a lo largo de un eje del haz (A), teniendo el haz de protones (5) una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y 30 MeV, preferentemente de aproximadamente 30 MeV, y una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA, el activador de neutrones (10) que comprende:
 - una fuente de neutrones (11, 11') que comprende:
 - una carcasa (12, 12') que se extiende a lo largo de un eje longitudinal (B, B') destinado a estar dispuesto paralelo al eje del haz (A), presentando la carcasa (12, 12') una abertura (14, 14') a través de la cual el haz de protones (5) puede entrar en la fuente de neutrones (11, 11'), y
 - un objetivo metálico (20, 20') configurado para producir neutrones mediante la interacción con el haz de protones (5), comprendiendo el objetivo (20, 20') una pluralidad de placas adyacentes (21, 21'), preferentemente hechas de un material que comprende berilio y/o tantalio, cada uno dispuesto transversalmente, en particular perpendicularmente, con respecto al eje longitudinal (B, B'), estando dispuestas las placas (21, 21') paralelas entre sí y centradas respecto al eje longitudinal (B, B'), presentando cada placa (21, 21') una superficie aguas arriba (21a) dirigida hacia la abertura (14, 14') de la carcasa (12, 12') y una superficie aguas abajo (21b) opuesta a la superficie aguas arriba (21a),
 - un circuito de refrigeración (25) configurado para enfriar el objetivo metálico (20, 20'),
 - un primer reflector-moderador (35) fabricado preferentemente de un material que comprende berilio y que incluye una zona de activación (36) configurada para alojar la fuente de neutrones (11, 11') y el material a activar.
2. El activador de neutrones (10) de la reivindicación 1, en el que cada placa (21, 21') del objetivo metálico (20, 20') es un disco que tiene un contorno circular.
3. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que cada placa (21) del objetivo metálico (20) está curvada, siendo la superficie aguas arriba (21a) convexa y la superficie aguas abajo (21b) cóncava.
4. El activador de neutrones (10) según la reivindicación 3, en el que cada placa (21) del objetivo metálico (20) tiene una dimensión transversal medida perpendicularmente al eje longitudinal (B), preferentemente comprendido entre 30 mm y 60 mm, y un radio de curvatura de al menos la mitad de la dimensión transversal.
5. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, en el que cada placa (21) del objetivo metálico (20) tiene un espesor medido entre las superficies aguas arriba (21a) y aguas abajo (21b) comprendido entre 50 µm y 1 mm.
6. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el circuito de refrigeración (25) está configurado para hacer circular un flujo de fluido refrigerante (26) transversalmente con respecto al eje longitudinal (B, B') a lo largo de al menos la superficie aguas abajo (21a) de cada placa (21, 21') del objetivo metálico (20, 20').
7. El activador de neutrones (10) según la reivindicación 6, en el que la carcasa (12, 12') de la fuente de neutrones (11) comprende una pared lateral (13, 13') que se extiende alrededor del eje longitudinal (B, B') entre un primer extremo (13a) que define la abertura (14, 14') y un segundo extremo (13b) opuesto al primer extremo (13a), y una pared de extremo (15, 15') que se extiende transversalmente con respecto al eje longitudinal (B, B') en el segundo extremo (13b) de la pared lateral (13), estando configurado el circuito de refrigeración (25) para hacer circular un flujo de líquido (28), preferentemente agua, como fluido refrigerante (26) entre la pared de extremo (15, 15') de la carcasa (12, 12') y la superficie aguas abajo (21b) de la placa (21, 21') orientada hacia la pared de extremo (15, 15').
8. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en el que el circuito de refrigeración (25) está configurado para hacer circular un flujo de gas (27), preferentemente helio, como fluido refrigerante (26) entre las superficies aguas abajo (21b) y aguas arriba (21a) enfrentadas entre sí de respectivas placas adyacentes (21, 21').
9. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el área de activación (36) del primer reflector-moderador (35) comprende:
 - un orificio (37) que se extiende a lo largo de un eje del orificio (D) y configurado para acomodar la fuente de neutrones (11, 11') de modo que el eje del orificio (D) y el eje longitudinal (B, B') son coaxiales, y
 - al menos un canal de activación (38) que se extiende a lo largo de un eje de canal (E) paralelo al eje del orificio (D) en las proximidades del orificio (37), estando configurado el canal de activación (38) para cargar el material a activar.
10. El activador de neutrones (10) según la reivindicación 9, en el que el área de activación (36) comprende una

pluralidad de canales de activación (28) distribuidos alrededor del orificio (37).

11. El activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además un segundo reflector-moderador (45) que aloja el primer reflector-moderador (35).

- 5 12. Un sistema de activación de neutrones (1) para la activación de neutrones de un material, que comprende:
- un generador (3) configurado para producir un haz de protones (5) a lo largo de un eje del haz (A), teniendo el haz de protones (5) una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente de aproximadamente 30 MeV, y una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA,
 - un activador de neutrones (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 dispuesto de manera que el eje longitudinal (B, B') de la carcasa (12, 12') de la fuente de neutrones (11, 11') es paralela al eje del haz (A) y el haz de protones (5) puede entrar en la fuente de neutrones (11, 11') a través de la abertura (14, 14').
- 10 13. El sistema de activación de neutrones (1) según la reivindicación 12, cuando depende de la reivindicación 9, que comprende además un dispositivo de suministro (40) para cargar el material a activar, estando conectado el dispositivo de suministro (40) al canal de activación (38).
- 15 14. Un método para la activación de neutrones de un material, implementando el método el activador de neutrones (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el método las etapas que consisten en:
- cargar el material en la zona de activación (36) del primer reflector-moderador (35),
 - emitir un haz de protones (5) a lo largo del eje longitudinal (B, B') de la carcasa (12, 12') de la fuente de neutrones (11, 11') a través de la abertura (14, 14'), en la superficie aguas arriba (21a) de la placa (21, 21') del objetivo metálico (20, 20') para interactuar con la placa (21, 21') y producir neutrones, teniendo el haz de protones (5) una energía comprendida entre aproximadamente 16 MeV y aproximadamente 30 MeV, preferentemente aproximadamente 30 MeV, y que tiene una intensidad de protones superior a 1 mA y hasta 1,5 mA,
 - enfriar el objetivo metálico (20, 20').
- 20 25



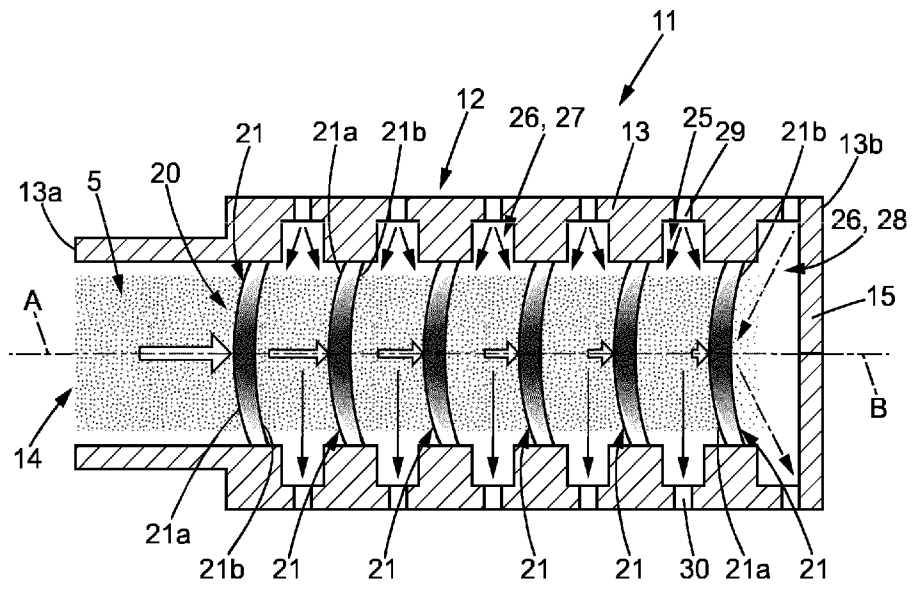


FIG. 3

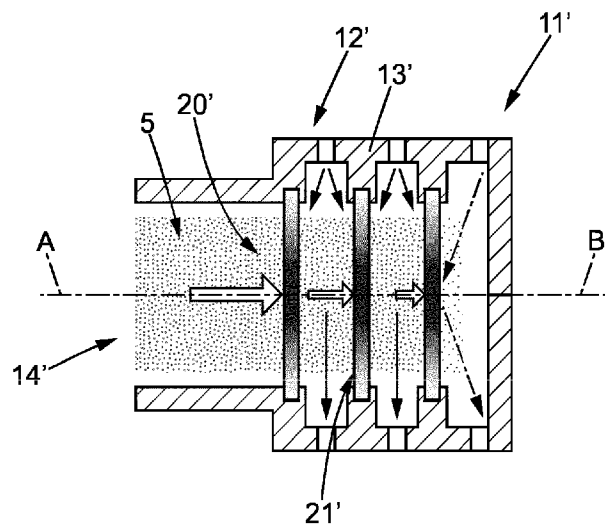


FIG. 4