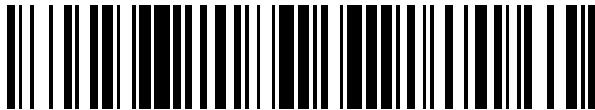


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 894 548**

(21) Número de solicitud: 202030854

(51) Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

09.08.2020

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

14.02.2022

(71) Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada (Granada) ES**

(72) Inventor/es:

**PORRAS SÁNCHEZ, Ignacio;
PRAENA RODRÍGUEZ, Antonio Javier;
ARIAS DE SAAVEDRA ALÍAS, Fernando;
TORRES SÁNCHEZ, Pablo y
RAMOS CHERNENKO, Nataliya**

(54) Título: **DISPOSITIVO DE PRODUCCIÓN, MODERACIÓN Y CONFORMACIÓN DE HACES DE NEUTRONES PARA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA**

(57) Resumen:

Dispositivo de producción, moderación y conformación de haces de neutrones para terapia por captura neutrónica.

La invención proporciona un dispositivo de producción, moderación y conformación de un haz de neutrones, comprendiendo: una abertura (1) de entrada por la cual se inserta un haz de protones; un blanco (2) contra el cual se acelera el haz de protones para generar neutrones; un moderador (3) para llevar a los neutrones hasta energías del rango epítérmico; una cobertura (4) reflectora rodeando al moderador (3); una etapa de filtrado (5); una abertura (6) de salida del haz de neutrones y un blindaje (7) para suprimir los neutrones y la radiación gamma que no salen del dispositivo a través de dicha abertura de salida. La etapa de filtrado (5) comprende como mínimo tres capas, para filtrar respectivamente: neutrones rápidos, neutrones térmicos y radiación gamma. La invención es útil para terapias por captura neutrónica, y más particularmente, para terapias con boro.

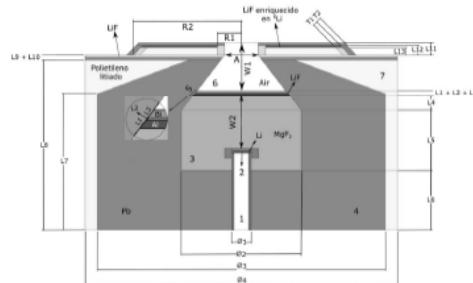


FIG. 1

DESCRIPCIÓN

DISPOSITIVO DE PRODUCCIÓN, MODERACIÓN Y CONFORMACIÓN DE HACES DE NEUTRONES PARA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere, en general, a un dispositivo de producción, moderación y conformación de haces, y más concretamente, de haces de neutrones para terapias por captura neutrónica.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La terapia por captura neutrónica de boro (comúnmente abreviado como BNCT por sus siglas en inglés, de “boron neutron capture therapy”), es un tipo de radioterapia experimental contra el cáncer, que presenta la singularidad de ser selectiva a nivel celular, de manera que se puede controlar la dosis aplicada a tejido sano y a tejido tumoral, de forma diferenciada. De esta manera, se puede destruir las células tumorales sin dañar al tejido sano circundante. Las técnicas de BNCT se basan, 15 principalmente, en la irradiación del paciente con neutrones, al que previamente se le ha administrado un compuesto de boro (ya que el ^{10}B tiene una alta probabilidad de captura por los neutrones). Dicho haz de neutrones se genera, por lo general, mediante un reactor nuclear o más recientemente, usando un acelerador de partículas. El boro se fija de forma preferente a las células cancerosas, de modo que, cuando un neutrón 20 interacciona con él, se produce una reacción nuclear que destruye o deja severamente dañada la célula cancerosa, manteniendo a las células de tejido adyacente sin apenas daño.

25

Para poder llevar las terapias por captura neutrónica de boro a la práctica, es necesario disponer de un haz de neutrones con unas cualidades específicas. Dicho haz de neutrones ha de ser de tipo epítérmico (esto es, con energías comprendidas entre 0.5 eV y 10 keV) y de intensidad adaptada al tipo de tumor a tratar. Además, el haz ha de presentar baja contaminación de neutrones térmicos (energías menores de 0.5 eV) y rápidos (energías mayores de 10 keV), así como de radiación gamma. Asimismo, el tratamiento debe tener en cuenta el efecto de termalización de los neutrones epítérmicos (es decir, el proceso por el cual dichos neutrones disminuyen su energía 30 a medida que penetran en el tejido, alcanzando un pico térmico entre los 3-6 cm de

profundidad). Además, se requiere que el haz de neutrones tenga baja divergencia, ya que ello permite maximizar la dosis de radiación en el tumor, mientras que el resto del cuerpo del paciente debe recibir la mínima dosis posible. Estas condiciones se han estandarizado en el documento técnico 1223 de la Organización Internacional de la

5 Energía Atómica (IAEA, por sus siglas en inglés) (ver *D. Rorer et al., "Current Status of Neutron Capture Therapy, IAEA TECDOC 1223.", International Atomic Energy Agency, Vienna, 2011*).

En el estado de la técnica (por ejemplo, [*I. Porras et al., "Perspectives on Neutron Capture Therapy of Cancer", CERN Proc., 1, 295-304, 2019*] y en [*Torres-Sánchez et al., "On the upper limit for the energy of epithermal neutrons for Boron Neutron Capture Therapy", Radiation Physics and Chemistry, 156, 240-244, 2019*]) se ha divulgado que la energía de los neutrones óptimos para el tratamiento BNCT se halla en el rango de unos pocos keV (1-10 keV), en función del tejido sobre el que se aplica. . Además, para garantizar la aplicabilidad del haz de neutrones en un tratamiento BNCT se recomienda medir, entre otros, los siguientes factores de calidad relacionados con la 10 capacidad de penetración de la radiación en el tejido:

- Profundidad de ventaja (más conocido como AD por sus siglas en inglés, “Advantage Depth”): definida como la profundidad en tejido a la cual la dosis de radiación que recibe el tumor es igual a la máxima dosis depositada en tejido sano.

15 Este parámetro determina la máxima profundidad a la que se recomienda aplicar el tratamiento BNCT.

- Profundidad tratable (“Treatable Depth”, TD): indica la profundidad a la cual la dosis en el tejido tumoral es el doble de la dosis máxima depositada en el tejido sano. Por tanto, determina la región donde el tratamiento con BNCT puede ser más efectivo.

20 25 - Tasa de Dosis a la Profundidad de Ventaja (“Advantage Depth Dose Rate”, ADDR): es equivalente a la máxima tasa de dosis en el tejido sano. Si se fija el tiempo de tratamiento, permite conocer la máxima dosis recibida por el tejido sano.

- Proporción o ratio de tratamiento (“Treatment” Ratio, TR): viene dado por la razón entre la máxima dosis en el tumor y la máxima dosis en el tejido sano. Por tanto, 30 es un parámetro que conviene maximizar para evitar daños en el tejido sano.

La IAEA también define otra serie de recomendaciones respecto a parámetros relacionados con la energía de los neutrones generados:

- Flujo epitérmico (ϕ_{epi}): mide el flujo de neutrones epitérmicos bombardeados 35 al tejido. La recomendación indica que este parámetro debe ser superior a 10^9 neutrones epitérmicos (n) por centímetro cuadrado por segundo (unidades: n/cm²s).

- Proporción o ratio entre neutrones térmicos y epitérmicos: ϕ_{th}/ϕ_{epi} , donde ϕ_{th} es el flujo de neutrones térmicos, que debe estar por debajo de 0.05 en tanto por 1.

5 - Proporción o ratio entre la corriente total (J_n) y el flujo total: J_n/ϕ_n , que está relacionado con la dirección y divergencia del haz producido. Cuanto mayor es este parámetro, mejor focaliza el haz y menos tejido saludable en las proximidades del tejido tumoral resulta irradiado. Conviene que este parámetro sea mayor que 0.7.

- Dosis por neutrones rápidos (D_{fast}) por neutrón epitérmico: conviene minimizar este parámetro por debajo de $2 \cdot 10^{-13}$ Gy·cm²/n.

10 - Dosis por radiación gamma (D_γ) por neutrón epitérmico: al igual que el anterior, conviene minimizarla para disminuir la radiación que recibe el paciente. Su valor ha de estar por debajo de $2 \cdot 10^{-13}$ Gy·cm²/n.

Para comparar diferentes dispositivos de tratamiento BNCT se emplean con frecuencia simulaciones con modelos de referencia de tejido, como por ejemplo el maniquí de tejido estándar ICRU4 (recomendado por la "International Commission on Radiation Units and measurements") y el modelo de Snyder para el cerebro (ver W.S. Snyder et al., "Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom", Oak Ridge National Lab, Tenn., J. Nucl. Med. 10: Suppl. No. 3, 7-5, 1969).

20 En el pasado, para la realización de BNCT se han usado fuentes de neutrones de reactores nucleares. Como referencia, cabe destacar las instalaciones del FiR-1 (reactor nuclear situado en Helsinki, actualmente desmantelado) y la instalación KURRI de Kyoto. No obstante, actualmente y gracias al desarrollo de la tecnología de aceleradores de baja energía y alta intensidad, los tratamientos de BNCT puedan llevarse a cabo en un entorno hospitalario (ver Brugger, R. M., et al. "Rapporteurs' report. Neutron beam design, development, and performance for neutron capture therapy". Springer, Boston, MA, 1990. 3-12). Por ejemplo, el "Cyclotron Based Epithermal Neutron Source" (abreviado C-BENS y ubicado en Kyoto) es una instalación de BNCT basada en acelerador ciclotrón para producir una fuente de neutrones epitérmicos y se encuentra en funcionamiento actualmente.

35 En los últimos años, se han realizado esfuerzos en la búsqueda de un haz de neutrones óptimo, ensayando con diferentes reacciones de producción de neutrones, como ⁷Li(p,n), ⁹Be(p,n) o ⁹Be(d,n), tal y como se divulga en A. J. Kreiner et al. "Present status of accelerator-based BNCT." Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 21.2

(2016): 95-101. Sin embargo, los neutrones producidos con estas reacciones tienen energías superiores a las que requiere un tratamiento de BNCT (del orden de cientos de keV a MeV). Es por tanto preciso un dispositivo de producción, moderación y conformación (DPMC) del haz de neutrones, para terapia por captura de neutrones, 5 que adecúe los neutrones producidos a las necesidades de los tratamientos, capaz de cumplir adecuadamente todas las recomendaciones de la IAEA considerando exclusivamente el rango epítérmico de los neutrones, 0.5 eV-10 keV, que es el más apropiado para los tratamientos de BNCT.

10 DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCIÓN

Tal y como se ha mencionado en la sección anterior, existe una necesidad, en el campo correspondiente a los dispositivos de producción, moderación y conformación (DPMC) de haces de neutrones, de desarrollar dispositivos capaces de cumplir todas las 15 recomendaciones de la Organización Internacional de la Energía Atómica (IAEA) considerando exclusivamente los neutrones en el rango epítérmico (0.5 eV- 10 keV). La presente invención proporciona una solución a dicha necesidad, mediante un dispositivo capaz de proporcionar rangos de energía más apropiados y seguros para su uso en tratamientos por captura neutrónica de boro.

20 Más concretamente, el objeto principal de la presente invención se refiere a un DPMC de haces de neutrones, basado en la producción de neutrones a partir de haces de protones, comprendiendo:

- una abertura de entrada por la cual se inserta el haz de protones;
- un blanco, el cual interactúa por medio de una reacción nuclear con el haz de protones, para producir un haz de neutrones que define un eje principal de propagación;
- un módulo de refrigeración del blanco; para evitar que dicho blanco se funda;
- un moderador contiguo al blanco, donde los neutrones producidos en la 30 reacción nuclear son moderados hasta energías del rango epítérmico;
- una cobertura reflectora rodeando al moderador, para redirigir a los neutrones desviados hacia el eje principal e incrementar el flujo de neutrones epítérmicos;
- una etapa de filtrado, que comprende como mínimo: una capa de filtrado de neutrones rápidos, una capa de filtrado de neutrones térmicos y una capa de filtrado 35 de radiación gamma;
- una abertura de salida del haz de neutrones, contigua a la etapa de filtrado;

-un blindaje dispuesto alrededor de la abertura de salida para suprimir los neutrones y la radiación gamma que no salen del dispositivo a través de dicha abertura de salida.

- 5 Dicho DPMC está caracterizado porque la etapa de filtrado actúa sobre el haz de neutrones antes de que estos salgan del dispositivo a través de la abertura de salida. El haz de neutrones obtenido puede, por ejemplo, ser aplicado sobre tejidos de un paciente.
- 10 En una realización preferente de la invención, el haz de protones que incide en la abertura de entrada se obtiene mediante un acelerador de partículas, siendo dicho haz de protones acelerado contra un blanco, fabricado de material metálico, para generar neutrones.
- 15 En otra realización preferente, el blanco comprende ^7Li y la reacción nuclear con el haz de protones incidente es $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$.

En realizaciones particulares, el moderador comprende al menos uno de los siguientes materiales: grafito, D_2O , AlF_3 , CaF_2 , Li_2CO_3 , MgF_2 , Al_2O_3 , Fe. En particular, si la fuente de energía (haz de protones) es de baja energía, el uso de MgF_2 es preferente. Si la fuente es de alta energía, entonces resulta preferible sustituir progresivamente el MgF_2 por AlF_3 ; y ambos a su vez por CaF_2 y Fe.

25 En otras realizaciones particulares, el moderador comprende al menos una sección con alguna de las siguientes geometrías: cilíndrica, cónica, prismática, tronco-piramidal.

En algunas realizaciones preferentes de la invención, la cobertura reflectora comprende al menos uno de los siguientes materiales: Ni, Pb, BeO, Bi.

- 30 En algunas realizaciones ventajosas de la invención, la capa de filtrado de neutrones rápidos de la etapa de filtrado comprende al menos uno de los siguientes materiales: Al, Fe, Ni.
- 35 En otras realizaciones particulares de la invención, la capa de filtrado de neutrones térmicos de la etapa de filtrado comprende al menos uno de los siguientes

- materiales: ^{10}B , ^6Li , Gd, Cd, LiF. Así se logra reducir el exceso de radiación térmica que recibiría el tejido superficial sano durante la aplicación del haz de neutrones. Los neutrones térmicos no son útiles para su aplicación en tejidos porque apenas penetran en profundidad en estos, de manera que sólo sirven si se utilizan en lesiones superficiales o poco profundas. El Gd y el Cd se encuentran entre los materiales que presentan las más altas secciones eficaces de captura térmica, por lo que su uso para eliminar neutrones térmicos sería óptimo, si no se requiriese minimizar del mismo modo la producción de radiación gamma. En ambos casos, la producción de radiación gamma es significativa, lo que implicaría un mayor espesor de Pb o Bi como filtro ante radiación gamma. Alternativamente, esta capa de filtrado se podría situar en una parte previa de la moderación, de modo que la radiación gamma se atenuase parcialmente por el paso del resto de materiales, pero en tal caso su efecto como atenuador de neutrones térmicos se vería reducido.
- En otras realizaciones preferentes de la invención, la capa de filtrado de radiación gamma de la etapa de filtrado comprende al menos uno de los siguientes materiales: Pb, Bi. De esta manera, se logra reducir la contaminación por radiación gamma del haz de neutrones obtenido con la invención.
- Gracias a las tres capas mencionadas anteriormente que comprende como mínimo la etapa de filtrado de la invención se logra disminuir las fuentes de radiación que no sean neutrones epitérmicos. Esto dota al espectro del haz de neutrones generado de una gran selectividad energética, presentando máximos en el rango 2-3 keV, y siendo muy apropiado para el tratamiento por captura neutrónica y, más concretamente, la BNCT.
- En algunas realizaciones particulares de la invención, la abertura de salida del haz de neutrones comprende al menos una sección con alguna de las siguientes geometrías: cilíndrica, cónica, prismática, tronco-piramidal. De esta manera, se logra disminuir la divergencia del haz de neutrones obtenido.
- En ciertas realizaciones ventajosas de la invención, la abertura (6) de salida del haz de neutrones comprende un cierre móvil para detener la irradiación.
- En otras realizaciones de la invención, el blindaje dispuesto alrededor de la abertura de salida del haz de neutrones comprende al menos uno de los siguientes

materiales: LiF, ^6LiF , B_4C , polietileno, Pb, Bi. En otras realizaciones preferentes, el blindaje sólo comprende Pb y polietileno litiado. En algunas realizaciones aún más ventajosas, se agregan a la capa de Pb y a la capa de polietileno litiado dos capas adicionales, de LiF natural y de LiF enriquecido en ^6Li . De este modo, gracias al blindaje, se logra suprimir la mayoría de los neutrones desviados del eje principal y la radiación gamma asociada a los mismos, con el objetivo de reducir la dosis de radiación que recibe el tejido normal o regiones cercanas al tejido irradiado, en las cuales la radiación residual recibida debe ser lo menor posible. El B_4C es el material habitual que se utiliza por tener ^{10}B y ser sólido.

10

El uso preferente del DPMC del haz de neutrones de la invención consiste en la terapia por captura neutrónica de boro. Gracias a la etapa de filtrado, previa a la salida del haz de neutrones de la invención, dicho haz de neutrones presenta un espectro adecuado para su uso en este tipo de terapia.

15

A lo largo del texto, la palabra “comprende” (y sus derivados) no deben ser entendidos de un modo excluyente, sino que deben ser entendidos en el sentido en que admiten la posibilidad de que lo definido pueda incluir elementos o etapas adicionales.

20 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para completar la descripción de la invención se proporciona un conjunto de figuras, que forman parte integral de la descripción e ilustran una realización preferente de la invención. Dichas figuras deben interpretarse de modo ilustrativo, no limitativo, y se detallan a continuación.

La Figura 1 muestra la implementación preferente de la invención mediante un corte axial bidimensional donde se indican las principales dimensiones del dispositivo, así como los materiales que la componen.

30

La Figura 2 ilustra una vista tridimensional de la invención mostrada en la Figura 1, con un corte radial para poder visualizar la distribución de materiales y capas en su interior.

35 La Figura 3 muestra el espectro de neutrones en distintos puntos de la invención, desde la fuente de Li hasta la abertura de salida para demostrar cómo la selección

adecuada de materiales minimiza los flujos de neutrones térmicos y rápidos sin reducir los epítérmicos, y alcanzando el máximo del espectro a 2-3 keV. El rango epítérmico (0.5 eV-10 keV) está indicado en color dorado.

- 5 La Figura 4 representa, en escala logarítmica, el espectro final de la radiación obtenida en la abertura de salida de la invención, comparada con dos de las instalaciones de tratamiento de BNCT de referencia: la FiR-1 en Helsinki (Finlandia) y el C-BENS en Kyoto (Japón). El rango epítérmico (0.5 eV-10 keV) está indicado en color dorado.

- 10 La Figura 5 ilustra, en escala lineal, el espectro final de la radiación obtenida en la abertura de salida de la invención, comparada con las mismas instalaciones de la Figura 4. El rango epítérmico (0.5 eV-10 keV) está indicado en color dorado.

La Figura 6 muestra, en escala logarítmica, un perfil lateral del flujo de neutrones (epítérmicos, térmicos y rápidos) y el de radiación gamma, en la dirección radial justo en la abertura de salida de la invención.

Las citadas Figuras se acompañan de una serie de referencias numéricas, correspondientes a los siguientes elementos:

- 20 (1) Abertura de entrada
- (2) Blanco
- (3) Moderador
- (4) Cobertura reflectora
- 25 (5) Etapa de filtrado
- (6) Abertura de salida
- (7) Blindaje

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

30 En la Figura 1 se muestra una implementación preferente de la invención, la cual tiene simetría axial y una geometría cilíndrico-cónica. En primer lugar, se requiere la aceleración de un haz de protones mediante un acelerador (no mostrado en la figura) hasta 2.1 MeV (no obstante, otros valores son igualmente utilizables) e insertando dicho haz de protones a través de la abertura (1) de entrada, o tubo de inserción, de la invención se consiguen cumplir todas las recomendaciones de la IAEA. A esta

energía del haz de protones, los neutrones generados por la invención tienen una energía media de 108.4 keV, y una energía máxima de 350.4 keV. A continuación, el haz de protones bombardea un blanco (2), que en este caso es una lámina de litio (^7Li) situada al final del tubo de inserción del acelerador, y mediante una reacción nuclear, 5 $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$, se producen los neutrones. Dicho haz de protones está orientado de acuerdo con un eje principal. No obstante, otras realizaciones preferentes de la invención podrían involucrar reacciones nucleares diferentes para generar los neutrones, por ejemplo, $^9\text{Be}(\text{p},\text{n})$. La invención también comprende un módulo de refrigeración del blanco (2), no mostrado en las Figuras pero que es necesario para 10 evitar que dicho blanco (2) se funda debido a las altas temperaturas que puedan alcanzarse.

Rodeando el blanco (2) de litio, y extendiéndose en la dirección frontal y a los laterales, se sitúa el núcleo del moderador (3), diseñado con MgF_2 . Otros materiales que pueden ser 15 utilizados como moderador (3) son combinaciones de los metales Al, Mg o Ca con F, así como el carbono en forma de grafito o bien agua (H_2O o agua pesada, D_2O). La elección de estos materiales se debe a sus propiedades de interacción con los neutrones. Así, se requieren isótopos que tengan una alta sección eficaz elástica y una baja sección eficaz de absorción. Mediante las colisiones elásticas, los neutrones pueden perder energía de forma 20 progresiva. Esta pérdida de energía por colisión es mayor para isótopos ligeros, como el hidrógeno o el deuterio, o el carbono. La idoneidad de los elementos Al, Mg, Ca o F se debe principalmente a sus resonancias en energías del entorno de las decenas a cientos de keV, lo que permite reducir la cantidad de neutrones de alta energía que por moderación pasan al rango epitérmico. La elección del MgF_2 sobre otros materiales se debe a su mayor 25 sección eficaz elástica a la vez que la producción de radiación gamma por capturas es menor que en otros materiales como el agua. Además, los núcleos no son tan ligeros como para perder una proporción elevada de su energía por cada colisión, lo que permite a los neutrones perder su energía de forma mucho más progresiva y controlable. Otros metales como el Al o el Ca presentan resonancias a energías más elevadas, por lo que su uso no 30 es tan adecuado como el Mg para fuentes de baja energía. En otras implementaciones preferentes de la invención, el moderador puede estar fabricado con al menos uno de los siguientes materiales: D_2O , Al_2O_3 , Li_2CO_3 , u otros de propiedades equivalentes o similares conocidos por el experto en la materia. En la Figura 1, el moderador (3) incluye una sección cilíndrica y otra cónica. No obstante, en otras realizaciones preferentes el moderador (3) 35 comprende al menos una sección o perfil con alguna de las siguientes geometrías: cilíndrica, prismática, tronco-piramidal, cónica.

Alrededor del moderador (3) se dispone, preferentemente, una cobertura (4) reflectora, realizada en un material con una alta sección eficaz de colisión elástica y a la vez alto número másico, de forma que los neutrones no pierdan más energía en estas colisiones y 5 además la probabilidad de producirse hacia atrás sea más alta, lo que permite recuperar neutrones hacia el núcleo del moderador. Así, el reflector redirige los neutrones desviados hacia el eje principal del haz de neutrones, lo que incrementa el flujo de neutrones epítérmicos. Además, el material de la cobertura (4) reflectora debe absorber la radiación gamma generada en el proceso de moderación. Por este motivo, materiales de alto número 10 atómico son ideales para esta tarea. De esta manera, los materiales óptimos para esta función son el plomo y el bismuto. El Pb tiene una sección eficaz de colisión elástica mayor que el Bi, de modo que se ha utilizado como reflector en general, salvo en la dirección frontal, donde la divergencia del haz es un factor que considerar. En la dirección radial y también hacia atrás, aumentar el espesor de la capa de Pb permite recuperar más 15 neutrones que han escapado del núcleo del moderador (3). Esta relación se mantiene hasta que se alcanza un espesor máximo a partir del cual el aumento de neutrones epítérmicos se satura.

A continuación del núcleo de MgF_2 del moderador (3) se dispone una etapa de filtrado (5), 20 también rodeada por la cobertura (4) reflectora. Dicha etapa de filtrado (5) tiene como función proporcionar un filtrado adicional del espectro de los neutrones que no contribuyen al tratamiento BNCT (rápidos y térmicos), así como reducir la radiación gamma afectando mínimamente al flujo de neutrones epítérmicos. Preferiblemente, la mencionada etapa de filtrado (5) comprende, al menos, estas capas:

25 - Capa de filtrado de neutrones rápidos: complementa la moderación y realiza fundamentalmente una función de filtrado del espectro de neutrones obtenido, al eliminar selectivamente algunos neutrones rápidos debido a sus resonancias. En la Figura 1 esta capa consiste en una lámina de aluminio y su espesor es 1 cm. No obstante, otros 30 elementos que podrían ser adecuados son el Fe o el Ni.

- Capa de filtrado de neutrones térmicos: su objetivo es suprimir neutrones térmicos del haz. El proceso de moderación produce de forma subsecuente una cantidad no despreciable de neutrones térmicos, que deben ser eliminados del haz previamente a su uso en un tratamiento BNCT. El Li es un material con una alta sección eficaz de captura 35 térmica. Esta característica lo hace óptimo para actuar como filtro de neutrones térmicos. En particular, en la implementación de la Figura 1 esta capa es una lámina de LiF, de sólo

2 mm de espesor pero que permite eliminar más de la mitad del flujo de neutrones térmicos que le llega. Otros materiales que también pueden ser usados para esta capa de filtrado de neutrones térmicos son el B y el Cd que, si bien tienen secciones eficaces de captura más elevadas, como contrapartida también generan radiación gamma y precisan de una mayor cantidad de Pb o Bi en la cobertura (4) reflectora para eliminarla.

5 - Capa de filtrado de radiación gamma: está diseñada para mitigar la radiación gamma, pero afectando lo menos posible al flujo de neutrones epitérmicos. En la Figura 1 esta capa consiste en una lámina de Bi de 1 cm de espesor, que permite obtener un flujo de neutrones mayor y con una divergencia más baja.

10

En la Figura 1, la etapa de filtrado (5) comprende las capas de aluminio, LiF y Bi en dicho orden según el sentido que recorre el haz de neutrones producido. No obstante, las mencionadas capas pueden estar dispuestas en cualquier orden técnicamente posible, e incluso intercambiarse con parte del bloque del moderador. En otras realizaciones preferentes de la invención comprenden una pluralidad de una o más de las capas que comprende la etapa de filtrado (5). Gracias a la etapa de filtrado (5), el espectro de los neutrones obtenidos es adecuado para un tratamiento BNCT (los neutrones rápidos y térmicos han sido filtrados, así como se ha disminuido la radiación gamma residual).

20

A continuación, se dispone una abertura (6) de salida que determina la forma y focalización del haz. En particular tiene una sección cilíndrico-cónica, tal y como se muestra en la Figura 1. Para ello dicha abertura comprende un cono de colimación, realizado preferentemente también en Pb, que permite dar forma al haz de neutrones teniendo en cuenta la inclinación de su generatriz. Una inclinación demasiado grande (es decir, un cono de colimación muy alargado) reduce demasiado el flujo epitérmico. Por el contrario, una inclinación muy baja (es decir, un cono muy achatado) genera una divergencia del haz excesiva. Por dicha abertura (6) de salida, rellena de aire, sale el haz de neutrones que puede ser empleado para el tratamiento BNCT. Cabe mencionar que, en algunas implementaciones preferentes de la invención, la abertura (6) de salida comprende rendijas y/o salientes. Asimismo, en otras implementaciones ventajosas la abertura (6) comprende un cierre móvil (también conocido como "beam shutter") accionable remotamente para detener la irradiación, que comprenderá una doble capa de Li y Pb.

35

Finalmente, se disponen diversas capas de blindaje (7) que actúan como protección del paciente contra la radiación gamma, así como absorben los neutrones que de otra manera saldrían por un lugar distinto de la abertura (6) de salida. A continuación de la abertura (6)

de salida se sitúan diversos materiales que permiten absorber los neutrones que en otro caso saldrían de la invención de manera no controlada. Tal y como se muestra en la Figura 1, este blindaje (7) comprende al menos dos capas, una de cada uno de los siguientes materiales:

5

- Polietileno litiado, que comprende polietileno enriquecido con ^6Li para absorber neutrones térmicos, como recubrimiento de la cobertura (4) reflectora. Dicho polietileno, al contener hidrógeno permite reducir rápidamente la energía de los neutrones hasta el rango térmico, mientras que el ^6Li los captura sin generar radiación gamma. Gracias a esta capa se termina de termalizar y absorber los neutrones que pudiesen salir en esas direcciones como medida adicional de protección radiológica.
- Plomo, para absorber la radiación gamma.

10

- El blindaje (7) podría contener tan sólo las dos capas anteriores, la de Pb y la de polietileno litiado, en caso de conseguir una mezcla con una proporción lo suficientemente alta de ^6Li . Alternativamente, se pueden emplear adicionalmente las dos capas siguientes, para incrementar la concentración del isótopo ^6Li : una capa de LiF natural y una capa de LiF enriquecido en ^6Li , que junto con la capa de LiF natural evitan la contaminación del haz de neutrones obtenido con contribuciones fuera del eje principal.

20

En diferentes implementaciones preferentes de la invención, puede haber una pluralidad de una o más capas del blindaje (7) de los materiales mencionados anteriormente: polietileno litiado, plomo, LiF, LiF enriquecido en ^6Li . En otras implementaciones, el polietileno litiado puede ser sustituido por polietileno borado.

25

Las capas del blindaje (7) se han descrito en el sentido en el que serían atravesadas por el haz de neutrones. No obstante, pueden disponerse en cualquier orden técnicamente posible. La abertura (6) de salida queda, de esta manera, recubierta por capas de plomo y LiF tanto en su sección cónica como en la cilíndrica. No obstante, cabe remarcar que la disposición de capas del blindaje (7) que se muestra la Figura 1 es sólo un ejemplo ilustrativo y podría variar en función de los requisitos de diseño.

30

En resumen, el DPMC debe ser capaz de producir un haz de neutrones epitérmico con alto flujo, a la vez que los flujos de neutrones térmicos y rápidos deben ser reducidos al mínimo. La energía óptima de los neutrones que se aplican en BNCT es

de unos pocos keV, ya que permite el tratamiento de tumores profundos, por lo que el máximo del espectro debe situarse en este rango de energía. Asimismo, la contaminación del haz por radiación gamma debe ser evitada todo lo posible. Finalmente, el haz de neutrones debe tener una buena colimación y tener una divergencia no muy elevada. Es decir, los neutrones generados deben salir en dirección frontal y el haz no debe abrirse excesivamente tras salir por la abertura (6) de salida. Cabe mencionar que en la invención existen dos filtros diferentes para la radiación gamma, pero su función es diferente: una capa incluida en la etapa de filtrado (5), la cual filtra dicha radiación para el haz que va a salir a través de la abertura (6) de salida y que se va a usar en el tratamiento; mientras que los filtros frente a radiación gamma incluidos en el blindaje (7) sólo afectan a los neutrones desviados respecto al eje principal.

En la realización preferente de la invención recogida en la Figura 1, el diseño se genera a partir de dos parámetros que deben imponerse previamente: A (14 cm) y $\varnothing 1$ (8 cm). El resto de los parámetros representan las dimensiones óptimas del diseño. No obstante, el DPMC es operativo en un cierto margen de tolerancia de dichos parámetros, de manera que a continuación se indica el valor óptimo de cada parámetro, en centímetros, junto con la variación porcentual que admite sin degradar su funcionamiento significativamente: $\varnothing 2$ (50, $\pm 10\%$), $\varnothing 2$ (120, $\pm 15\%$), $\varnothing 2$ (130, $\pm 20\%$), R1 (10, $\pm 10\%$), R2 (45, $\pm 50\%$), W1 (19.80, $\pm 10\%$), W2 (21.80, $\pm 10\%$), L1 (1.00, $\pm 15\%$), L2 (0.20, $\pm 20\%$), L3 (1.00, $\pm 10\%$), L4 (6.20, $\pm 10\%$), L5 (24.60, $\pm 10\%$), L6 (25.00, $\pm 40\%$), L7 (57.00, $\pm 20\%$), L8 (70.80, $\pm 20\%$), L9 (1.00, $\pm 50\%$), L10 (1.00, $\pm 50\%$), L11 (5.00, $\pm 10\%$), L12 (4.00, $\pm 25\%$), L13 (3.00, $\pm 25\%$), T1 (2.00, $\pm 50\%$), T2 (2.00, $\pm 50\%$). El tamaño de la abertura (1) de entrada se ha diseñado con el valor A=14 cm. No obstante, una modificación $A \pm 2\delta$ conllevaría cambios en otras dimensiones radiales relacionadas, como sigue: $\varnothing 2$, $\varnothing 3$ y $\varnothing 4$ varían $\pm 2\delta$ (lo mismo que A) mientras que R1 y R2 varían la mitad que A ($\pm \delta$). De esta manera, podría modificarse la abertura (1) de entrada del haz según los requerimientos de la inserción del blanco (2). El diseño de la Figura 1 se muestra también en la Figura 2, en una visión tridimensional. Nótese cómo el dispositivo tiene simetría axial.

La validación de la realización preferente mostrada en las Figuras 1 y 2 se ha llevado a cabo comparando los parámetros de calidad impuestos por la IAEA con los obtenidos con dicho diseño. En primer lugar, se ha verificado el DPMC mediante simulación Monte Carlo para un haz de protones a 2.0 y 2.1 MeV, respectivamente, y

para dos tipos de maniquís: un modelo de maniquí cilíndrico lleno del tejido estándar ICRU-4 y otro modelo de maniquí de Snyder.

Los resultados de las simulaciones sobre los maniquís se resumen en la Tabla 1.

5

Parámetro	ICRU-4 (2.0 MeV)	ICRU-4 (2.1 MeV)	Snyder (2.0 MeV)	Snyder (2.1 MeV)
AD (cm)	9.54	9.53	9.29	9.27
TD (cm)	7.38	7.37	7.24	7.23
ADDR (Gy-Eq/min)	0.16	0.30	0.13	0.25
TR	4.72	4.71	4.67	4.65

TABLA 1

Para estimar la dosis total (D_T) equivalente de radiación, en unidades de grays equivalentes (Gy-Eq.), se ha empleado la ecuación siguiente:

$$D_T = (w_{th} + \chi r \cdot w_B) D_{th} + w_{fast} \cdot D_{fast} + D_\gamma$$

donde D_{th} es la dosis por neutrones térmicos, $r = 0.422$ y χ denota la concentración de boro aplicada con el tratamiento (su valor es, aproximadamente, 35 en el tejido tumoral y 10 en el tejido sano); mientras que w_{th} , w_{fast} y w_B son una serie de parámetros de ponderación en función de la efectividad radiológica efectiva (RBE) de las contribuciones de neutrones térmicos, neutrones rápidos y del boro, respectivamente. En particular, w_{th} como w_{fast} son iguales a 3.2 tanto para tejido tumoral y para tejido sano. Por el contrario, la ponderación del boro es superior en tejido tumoral (donde $w_B = 3.8$) en comparación con el tejido sano ($w_B = 1.3$).

20

En segundo lugar, en la Tabla 2 se comparan diversos parámetros de calidad del haz de neutrones obtenido en el DPMC en base a las recomendaciones de la IAEA. En particular, se muestran los resultados para un haz de protones a 2.0 y 2.1 MeV respectivamente. El límite de energía epitérmico (LE) se establece en 10 y en 20 keV.

25 Cabe destacar que aproximadamente la mitad de la dosis producida por neutrones rápidos corresponde a neutrones de energía en el rango 10-20 keV. Además, todas las recomendaciones de la IAEA se cumplen con la invención propuesta cuando el haz de protones incidente tiene una energía de 2.1 MeV, mientras que en el caso de 2.0 MeV sólo se queda por debajo en lo referente al flujo epitérmico. Otro aspecto 30 para remarcar es que gracias a la realización preferente propuesta se pueden cumplir los requisitos de la IAEA considerando exclusivamente neutrones epitérmicos en el rango 0.5 eV-10 keV, que son los más adecuados para el tratamiento BNCT. Ello se consigue gracias a la etapa de filtrado (5) y al blindaje (7), así como los materiales que las componen.

En tercer lugar, se ha analizado el espectro de los neutrones en el DPMC. En particular, la Figura 3 muestra el espectro de neutrones en distintas posiciones en el interior del DPMC y en la abertura (6) de salida del mismo, reflejando el proceso de moderación y posterior filtrado de neutrones indeseados. La selección de materiales del diseño permite minimizar los flujos de electrones térmicos y rápidos sin reducir los epitérmicos. Especialmente relevante es la moderación de los neutrones de más alta energía en la capa de MgF_2 , con el que se consigue el máximo del espectro se localice 2-3 keV, óptimo para los tratamientos de BNCT, especialmente los tumores profundos.

Parámetro	Estándar IAEA	Invención (a 2.0 MeV)		Invención (a 2.1 MeV)	
		LE 10 keV	LE 20 keV	LE 10 keV	LE 20 keV
ϕ_{epi} (n/cm ² s)	$> 5 \cdot 10^8$	$5.450 \cdot 10^8$	$5.785 \cdot 10^8$	$1.012 \cdot 10^9$	$1.078 \cdot 10^9$
ϕ_{th}/ϕ_{epi}	< 0.05	0.0328	0.0309	0.0326	0.0306
J_n/ϕ_n	> 0.7	0.7116	0.7116	0.7108	0.7108
D_{fast} (Gy·cm ² /n)	$< 2 \cdot 10^{-13}$	$1.81 \cdot 10^{-13}$	$0.93 \cdot 10^{-13}$	$1.99 \cdot 10^{-13}$	$1.05 \cdot 10^{-13}$
D_γ (Gy·cm ² /n)	$< 2 \cdot 10^{-13}$	$1.12 \cdot 10^{-13}$	$1.05 \cdot 10^{-13}$	$1.12 \cdot 10^{-13}$	$1.05 \cdot 10^{-13}$

TABLA 2

15

Además, se ha comparado con el espectro que ofrecen otras instalaciones de DPMC, en particular el Fir-1 y el C-BENS. Los resultados se muestran en la Figura 4 (en escala logarítmica) y en la Figura 5 (en escala lineal).

20 En la Figura 6 se muestra, en escala logarítmica, el perfil lateral del flujo de neutrones (epitérmicos, térmicos y rápidos) y el de radiación gamma, en la dirección radial justo en la abertura (6) de salida. Es destacable la buena definición del haz en la abertura (6) de salida, delimitada por las líneas discontinuas verticales de puntos en la zona central de la gráfica, así como la eficiente supresión de los neutrones fuera de dicha
25 abertura (6) de salida. En particular, el flujo de neutrones epitérmicos se reduce en dos órdenes de magnitud dentro de los primeros 15 cm, mientras que para los neutrones térmicos esta atenuación es mucho más pronunciada y se produce en los primeros 5 cm. Además, la radiación gamma está bien atenuada en toda el área de irradiación. De esta manera se evita la contaminación del haz de neutrones obtenido,
30 tanto en lo referente a la radiación gamma como en la contribución fuera del eje

principal.

En algunas realizaciones preferentes de la invención, la cobertura (4) reflectora comprende al menos uno de los siguientes materiales: Ni, Pb, BeO, Bi. En el caso del 5 óxido de berilio, el isótopo utilizable es el ^9Be . Éste presenta una alta sección eficaz elástica, que constituye casi la totalidad de su sección eficaz hasta el rango de los MeV, de modo que las pérdidas por absorción de neutrones serían mínimas en este caso. Sin embargo, presenta dos inconvenientes, ambas debidas a la baja masa del 10 ^9Be . Por una parte, las colisiones con neutrones no ocurren predominantemente a ángulos grandes (rebote hacia atrás), por lo que muchos neutrones seguirán su camino hacia el exterior del DPMC, levemente desviados y no reflejados, con lo que requeriría un espesor mayor de material. Por otra parte, la cinemática de la colisión 15 elástica hace que los neutrones pierdan mucha más energía, comparados con un núcleo más pesado, de modo que los neutrones se moderarían en exceso. Por ello, el BeO podría ser más apropiado en el caso de usar energías iniciales más altas para los neutrones, más allá de los 2-2.1 MeV utilizados en esta realización de la invención. En tal caso contribuiría a la moderación junto al MgF_2 , gracias a su comportamiento intermedio entre reflector y moderador.

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo de producción, moderación y conformación de un haz de neutrones, basado en la producción de neutrones a partir de un haz de protones,

5 que comprende:

- una abertura (1) de entrada por la cual se inserta el haz de protones;
- un blanco (2) dispuesto en la trayectoria de inserción del haz de protones para interactuar nuclearmente con dicho haz, y producir un haz de neutrones que define un eje principal de propagación;
- 10 -un módulo de refrigeración del blanco (2);
- un moderador (3) contiguo al blanco (2), donde los neutrones producidos en la interacción nuclear son moderados hasta energías del rango epítérmico;
- una cobertura (4) reflectora rodeando al moderador (3), para redirigir a los neutrones desviados hacia el eje principal e incrementar el flujo de neutrones
- 15 epítérmicos;
- una abertura (6) de salida por la que sale el haz de neutrones; y
- un blindaje (7) dispuesto alrededor de la abertura (6) de salida para suprimir los neutrones y la radiación gamma que no salen del dispositivo a través de dicha abertura (6) de salida;

20 **caracterizado por que** dispositivo comprende, adicionalmente, una etapa de filtrado (5) contigua a la abertura (6) de salida, para filtrar el haz de neutrones antes de que estos salgan del dispositivo a través de la dicha abertura (6) de salida; donde dicha etapa de filtrado (5) comprende, al menos: una capa de filtrado de neutrones rápidos, una capa de filtrado de neutrones térmicos y una capa de filtrado de

25 radiación gamma;

2.- Dispositivo según la reivindicación anterior, donde el haz de protones que incide en la abertura (1) de entrada es un haz proveniente de un acelerador de partículas, y el blanco (2) está fabricado de un material metálico.

30

3.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el blanco (2) comprende ^7Li y la interacción nuclear con el haz de protones incidente es $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$.

35

4.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el moderador (3) comprende al menos uno de los siguientes materiales: grafito, D_2O ,

AlF3, CaF2, Li2CO3, MgF2, Al2O3.

5.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el moderador (3) comprende al menos una sección con alguna de las siguientes geometrías: cilíndrica, cónica, prismática, tronco-piramidal.

6.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cobertura (4) reflectora comprende al menos uno de los siguientes materiales: Ni, Pb, BeO, Bi.

10

7.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa de filtrado de neutrones rápidos de la etapa de filtrado (5) comprende al menos uno de los siguientes materiales: Al, Fe, Ni.

15

8.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa de filtrado de neutrones térmicos de la etapa de filtrado (5) comprende al menos uno de los siguientes materiales: ^{10}B , ^6Li , Gd, Cd, LiF.

20

9.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa de filtrado de radiación gamma de la etapa de filtrado (5) comprende al menos uno de los siguientes materiales: Pb, Bi.

25

10.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la abertura (6) de salida del haz de neutrones comprende al menos una sección con alguna de las siguientes geometrías: cilíndrica, cónica, prismática, tronco-piramidal.

11.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la abertura (6) de salida del haz de neutrones comprende un cierre móvil para detener la irradiación.

30

12.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el blindaje (7) dispuesto alrededor de la abertura (6) de salida del haz de neutrones comprende al menos uno de los siguientes materiales: LiF, ^6LiF , B_4C , polietileno, Pb, Bi.

35

13.- Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su

ES 2 894 548 A1

uso en terapia por captura neutrónica de boro.

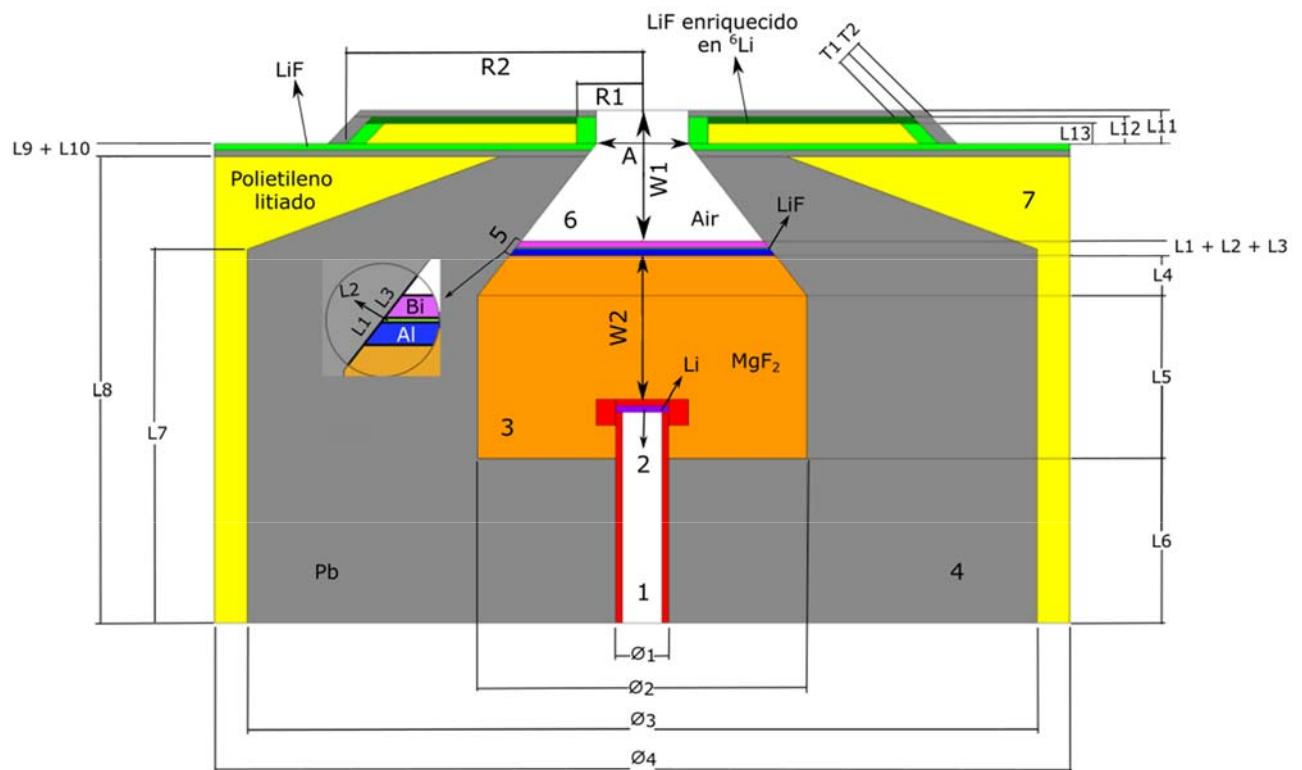


FIG. 1

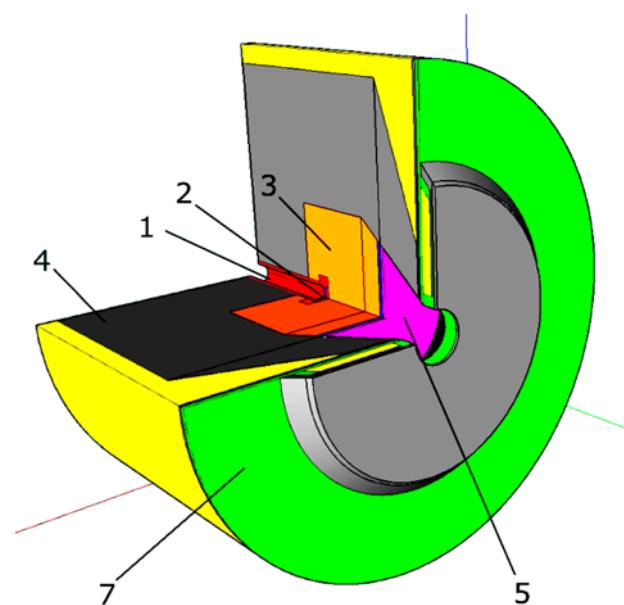


FIG. 2

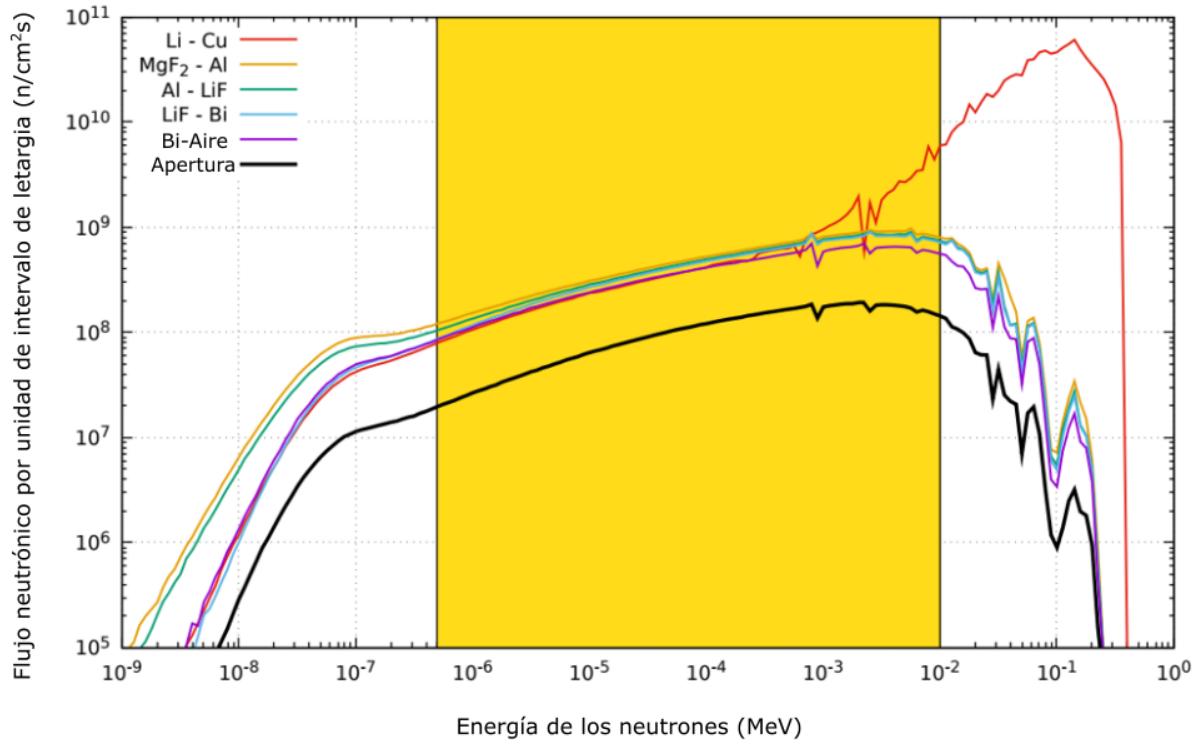


FIG. 3

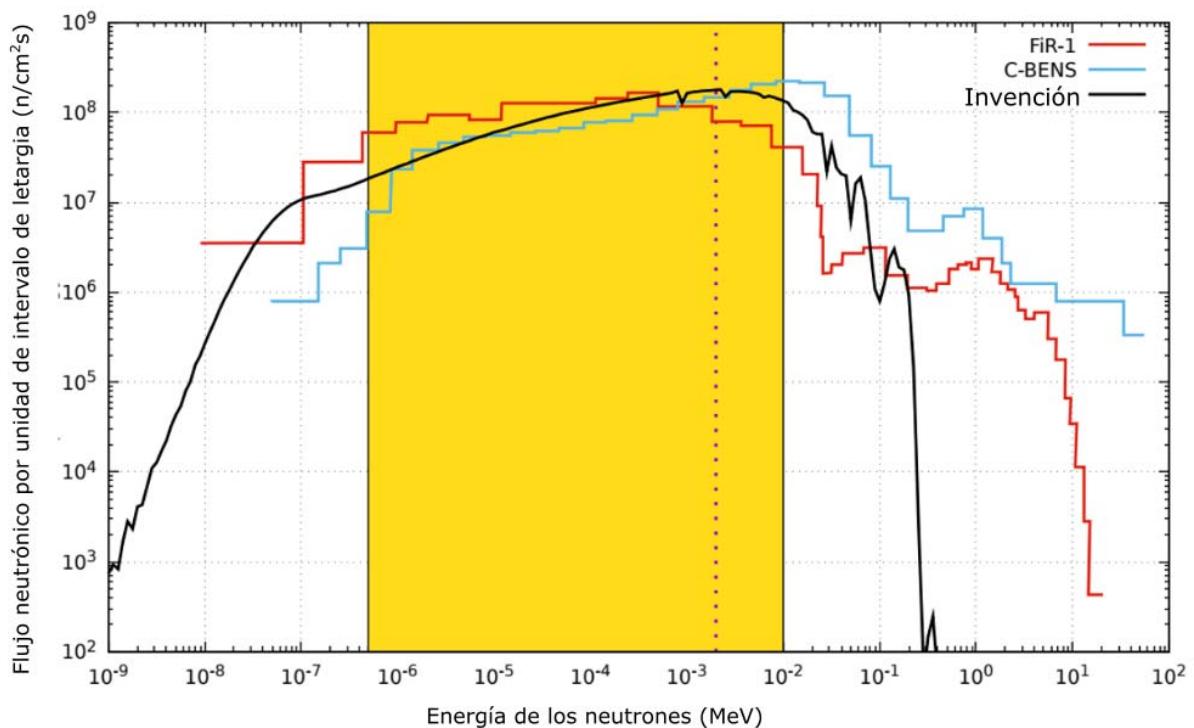


FIG. 4

ES 2 894 548 A1

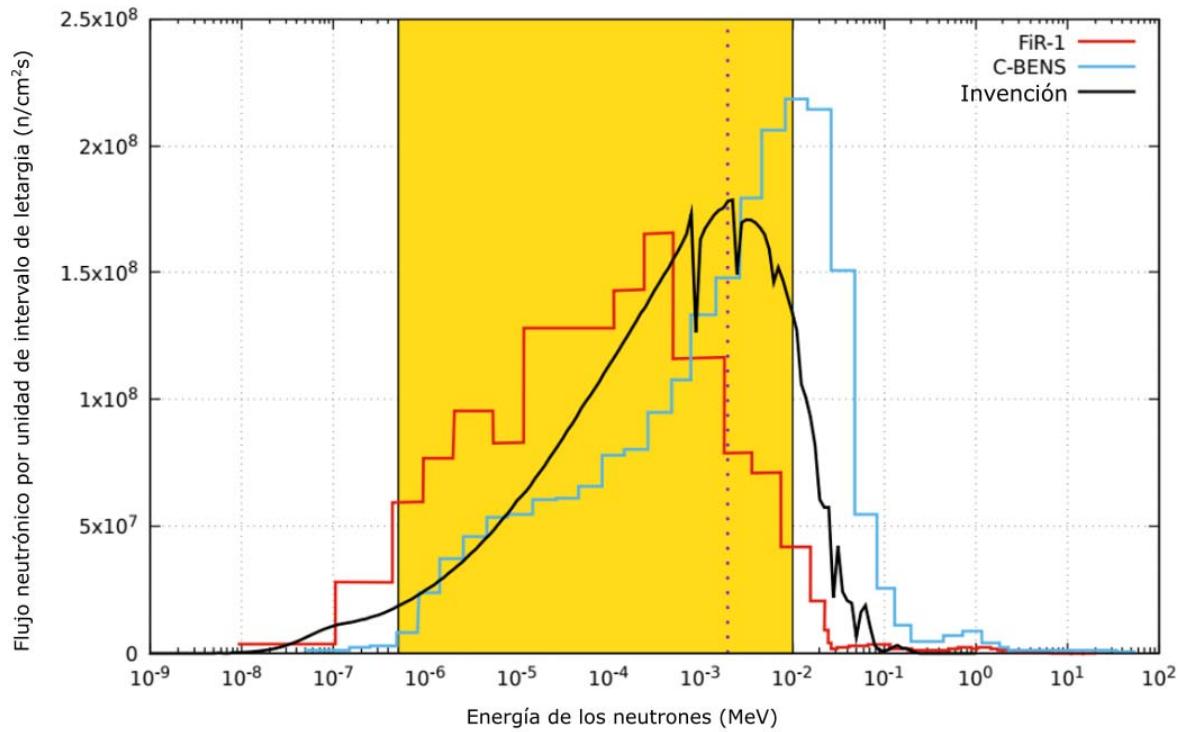


FIG. 5

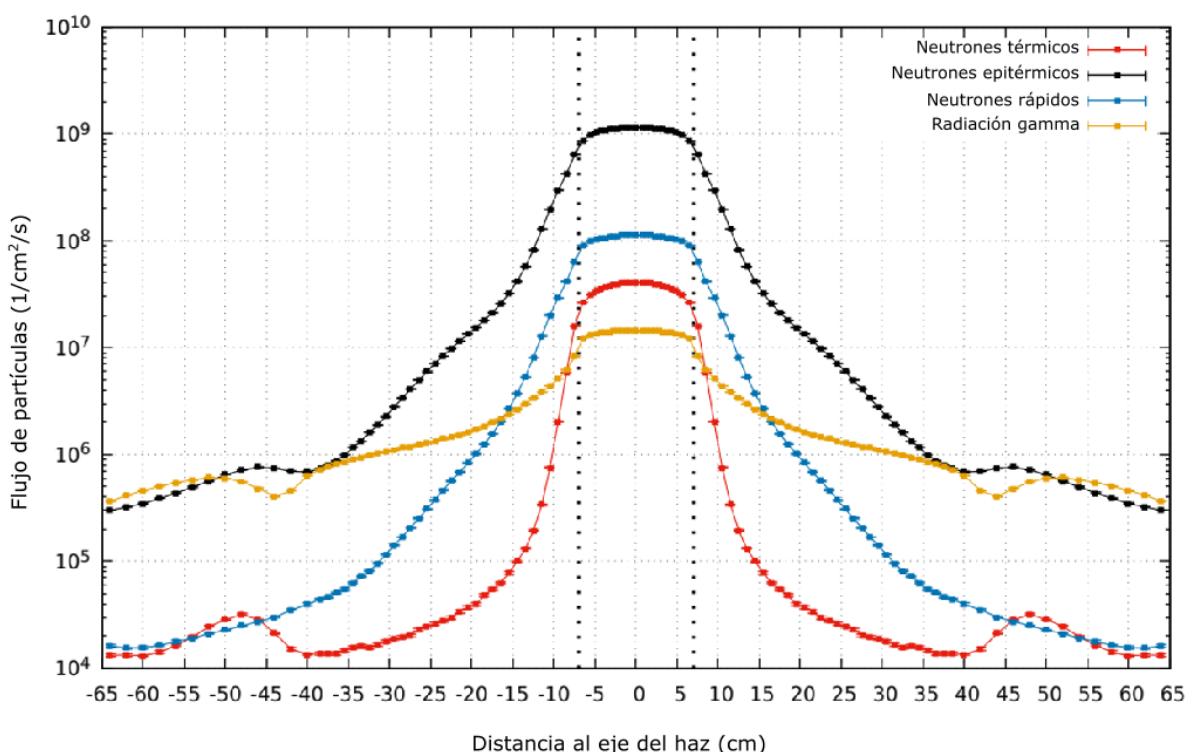


FIG. 6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 202030854

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 09.08.2020

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.: **A61N5/10** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	66	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X		FATEMEH S RASOULI et al. Design of a model for BSA to meet free beam parameters for BNCT based on multiplier system for DT neutron source. ANNALS OF NUCLEAR ENERGY, 20110830 PERGAMON PRESS, OXFORD, GB. Van Dam Hugo; Ganapol Barry, 30/08/2011, Vol. 39, Nº 1, Páginas 18 - 25 [en línea][recuperado el 26-03-2021] , ISSN 0306-4549, <DOI: doi:10.1016/j.anucene.2011.08.025>. Figura 8.	1-13
X		CN 108355257 A (NANJING ZHONGPENG LIANKANG MEDICAL TECH CO LTD) 03/08/2018, reivindicación 1, descripción detallada; figuras.	1-13
Y		WO 2019114307 A1 (NEUBORON MEDTECH LTD) 20/06/2019, Párrafos [0067 - 0068]; párrafo [0071]; párrafo [0078]; párrafo [0094]; figuras 2 y 8.	1-13
Y		EP 3453428 A1 (NEUBORON MEDTECH LTD) 13/03/2019, figura 1, párrafo [0034];	1-13
A		EP 3254729 A1 (NEUBORON MEDTECH LTD) 13/12/2017, Figuras 3 - 4. párrafos [0041 - 0044];	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 26.03.2021	Examinadora E. Pina Martínez	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC, WPI,INSPEC,MEDLINE, XPAIP, XPESP, XPMISC, XPOAC