

#innovacion  
#ayudascdti  
#asesoramiento  
#internacionalizacion



Centro para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación

# Anexo I Técnico



Juan Fuster Verdú  
CSIC

Jornada “CDTI-Licitación Hadronterapia”  
19/10/2023

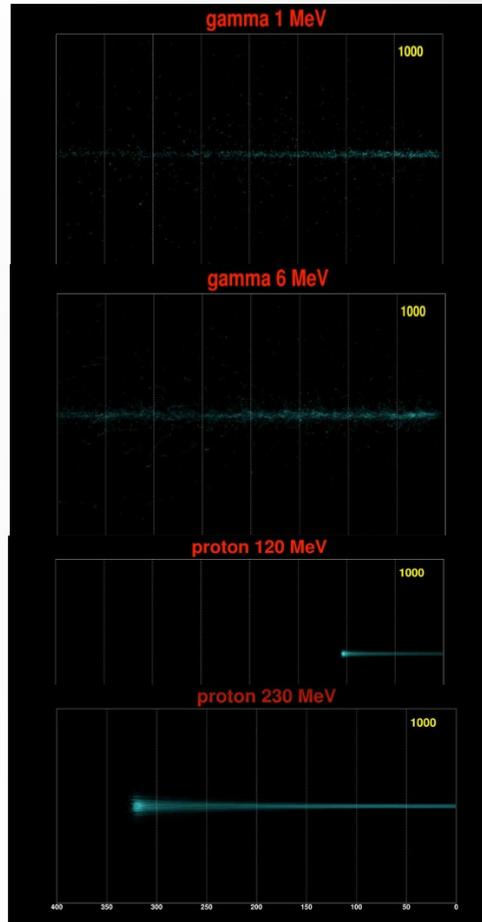


UNIÓN EUROPEA

Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

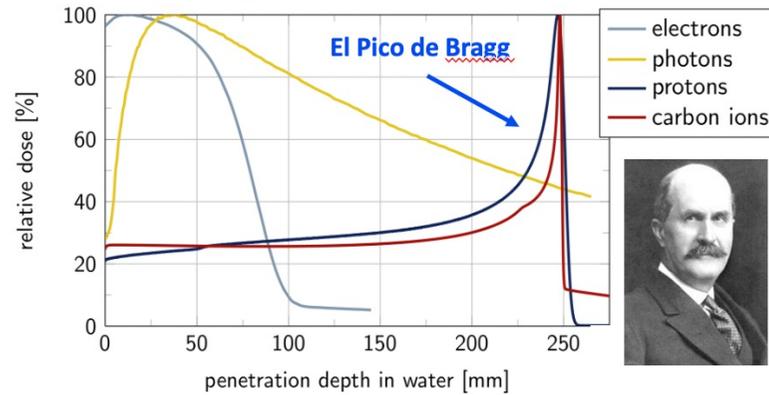
*Una manera de hacer Europa*

# Hadronterapia: iones/protones vs fotones/electrones



$$\frac{dE}{dx} = 4\pi r_e^2 n_e m_e c^2 \frac{Z^2}{\beta^2} \left( \ln \frac{2m_e \beta^2 c^2 \gamma^2}{\langle I \rangle} - \beta^2 \right)$$

Bethe-Bloch equation



## El quid de la cuestión

$-dE/dx \propto 1/\beta^2$

$-dE/dx \propto Z^2$

Menor velocidad mayor deposición de energía

Mayor carga mayor deposición

(la física es bella)

J. Fuster

39



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
Una manera de hacer Europa

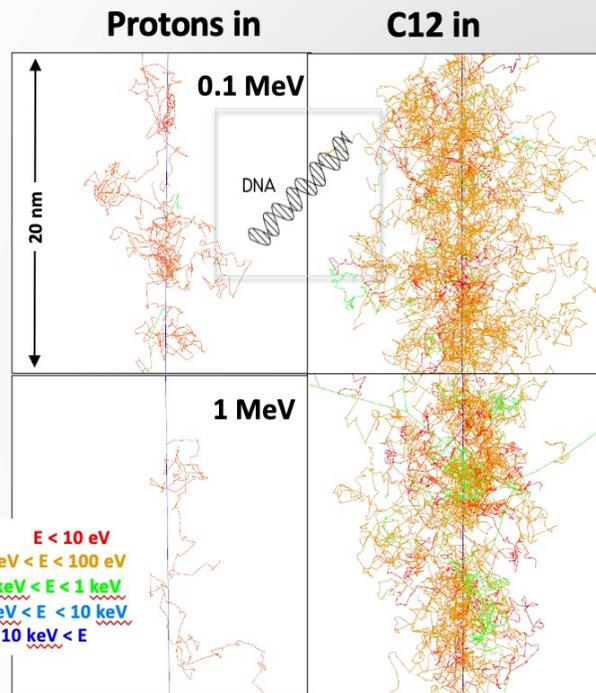


GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



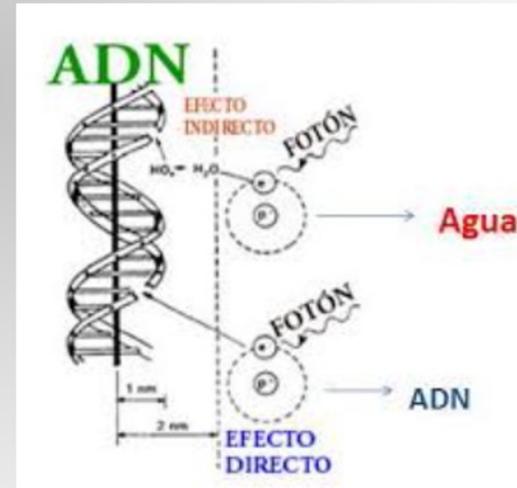
# Hadronterapia: iones vs protones/fotones



Pedro Arce, CIEMAT, 2021, usando Geant4 DNA adaptado para generar e- para C12 por debajo de 6 MeV.

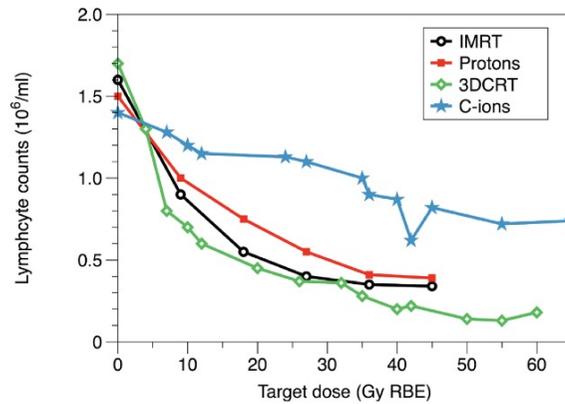
## Eficacia Radiobiológica (RBE)

- Foton= 1
- Protones= 1,1
- Iones de carbono: 3-4



# Hadronterapia: iones vs protones/fotones

## PROTECCION CELULAS INMUNES.MEJOR CON IONES.



Median values of lymphocyte count in esophageal cancer patients during the course of radiotherapy. Data for protons (1.8 Gy RBE/fraction) and IMRT (1.8 Gy/fraction) are from ref.45 Data for 3DCRT (1.6-2.0 Gy/fraction) and C-ions (2.7-3.6 Gy RBE/fraction) from ref.41

Durante M, Formenti S. Harnessing radiation to improve immunotherapy: better with particles?. Br J Radiol 2020; 93: 20190224.

Cortesía J.L. Mengual (IVO-Valencia)

### Menor toxicidad:

Los iones ofrecen una mayor protección a los linfocitos responsables de la respuesta inmunitaria en el ambiente tumoral.

(Cáncer de esófago)



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*

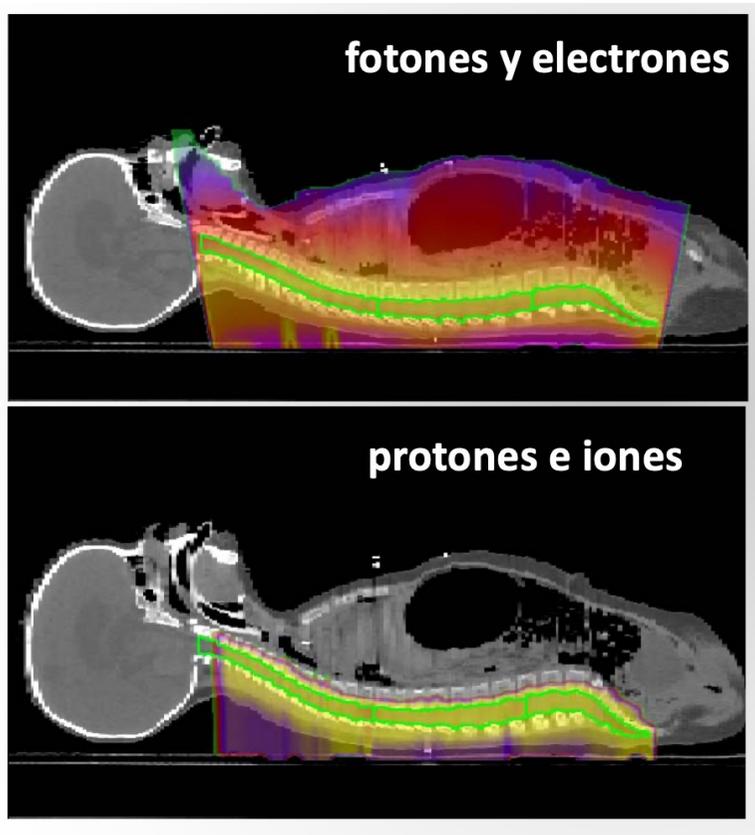


MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



## Hadronterapia: iones/protones vs fotones/electrones

compra pública  
innovadora



### La buena noticia:

Protones e iones permiten modular la irradiación sobre los tejidos tumorales con gran precisión sin dañar el tejido sano. Especialmente recomendados para casos pediátricos y tumores radio-resistentes.

En los iones se observa un mayor RBE (factor 3-4) y menor toxicidad aún que los protones. Si bien mas estudios son necesarios para confirmar estos hechos.

### La mala noticia

Son bastante mas caros y la terapia con iones aún es muy incipiente

### El reto

Desarrollar/innovar estas tecnologías para hacerlas mas compactas y baratas



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



5



# Hadronterapia: centros en el mundo



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Objetivo principal y requisitos funcionales

compra pública  
innovadora

**Se persigue** el desarrollo un demostrador para la fase de inyección de un acelerador de iones de carbono  $C^{6+}$  (inyector) basado en un acelerador lineal de radio frecuencia (LINAC) compacto

## Objetivos principales:

- a) reducir los costes y gastos de mantenimiento respecto a los diseños actuales,
- b) aproximar estos equipos al uso de la hadronterapia, permitiendo así su expansión,
- c) consolidar el acceso a los pacientes para los que esta tecnología es la más adecuada,
- d) Conseguir un aumento TRL en :
  1. las fuentes de iones (diseño, prestaciones y versatilidad),
  2. las estructuras aceleradoras de alta frecuencia,
  3. las líneas de energía y potencia,
  4. sistemas de control y diagnóstico: sincronización, resolución y estabilidad temporal, uso de distribuidores de tiempo digitales, monitorización.
- e) Capacidad de elaborar estudios biomédicos comparativos que permitan evaluar las diferencias entre las terapias de iones pesados respecto a protones o fotones:
  1. por tipo de tumor,
  2. condiciones biológicas (por ejemplo, la oxigenación de tejidos),
  3. radiosensibilidad con los ciclos celulares,
  4. número de fraccionamientos requeridos por terapia, entre otras



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Fases de ejecución y actividades

## Actividades de FASE I: Diseño

A1.1	Gestión y control económico
A1.2	Análisis y diseño preliminar
A1.3	Plan de pruebas



## Actividades de FASE III: Verificación pre-operacional

A3.1	Gestión y control económico
A3.2	instalación y configuración de los sistemas en la instalación
A3.3	pruebas y validación de los sistemas en conjunto
A3.4	demostración "in situ" (OSAT)
A3.5	especificaciones del conjunto
A3.6	formación y apoyo usuarios
A3.7	coordinación y gestión global de la fase de verificación



## Actividades de FASE II: Desarrollo de los sistemas y pruebas asociados

A2.1	Gestión y control económico
A2.2	Desarrollo fuente de iones de carbono y LEBT (Low Energy Beam Transport)
A2.3	Desarrollo del sistema basado en tipología RFQ (>5 MeV/u)
A2.4	Desarrollo de los sistemas de aceleración $E_0 \geq 10$ MeV/u
A2.5	Desarrollo del sistema RF
A2.6	Desarrollo de sistema de diagnósticos y banco de medidas
A2.7	Desarrollo del sistema de control
A2.8	Desarrollo del resto de sistemas auxiliares
A2.9	Pruebas de validación de componentes e integraciones parciales
A2.10	Estudio prospectivo i uso en radiobiología y hadronterapia
A2.11	Plan de formación y generación de contenidos



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Calendario fases de ejecución:

FASES	
SEGUIMIENTO DEL AVANCE TÉCNICO. PRESENTACIONES E INFORMES TÉCNICOS DE SITUACIÓN. En el marco del seguimiento continuo del avance de los contratos el ERC podrá requerir con carácter periódico y previa comunicación presentaciones y/o informes técnicos de situación en los que se documente el avance de las actuaciones	
	<b>Duración</b>
FASE I: DISEÑO DE LA SOLUCIÓN	4 meses
FASE II: DESARROLLO DE LA SOLUCIÓN I+D	41 meses
*EJECUCIÓN INTERMEDIA DE LA FASE II-a	21 meses
2ª EJECUCIÓN INTERMEDIA DE LA FASE II-b	20 meses
FASE III: VERIFICACIÓN PRE-OPERACIONAL	10 meses



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Entregables y criterios de verificación de ejecución

## Fase I

ENTREGABLES	CRITERIOS DE VERIFICACIÓN DE EJECUCIÓN
<b>FASE I. DISEÑO</b>	<b>FASE I. DISEÑO</b>
<b>ES1.1. Documentación relativa a la metodología de trabajo</b>	<b>CS1.1. Valoración de la metodología de trabajo</b> (10 puntos)
<b>ES1.2. Análisis y diseño preliminar de sistemas. Descripción de requisitos.</b> Deberá incluir como mínimo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos funcionales -identificando los críticos- que se corresponde con las especificaciones recogidos en la sección 5 de este anexo.</li> <li>Requisitos no relacionados con la funcionalidad: rendimiento, seguridad por diseño, disponibilidad del sistema e implantación y desmantelamiento</li> </ul>	<b>CS1.2. Adecuación de requisitos a necesidades, grado de innovación y mejoras aportadas.</b> *(70 puntos)
<b>ES1.3. Plan de Pruebas de aceptación.</b>	<b>CS1.3. Valoración Plan de Pruebas a escenarios previstos.</b> (20 puntos)



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Entregables y criterios de verificación de ejecución

## Fase II

ENTREGABLES	CRITERIOS DE VERIFICACIÓN DE EJECUCIÓN
<b>FASE II. DESARROLLO</b>	<b>FASE II. DESARROLLO</b>
ES2.1. Documentación relativa a la metodología de trabajo	CS2.1. Valoración de la metodología de trabajo (10 puntos)
ES2.2. Análisis y diseño final de la fabricación de los sistemas constituyentes del acelerador.	CS2.2. Valoración diseño final y fabricación. (20 puntos) (*)
ES2.3. Planos de fabricación de las fuentes de iones, LEBT, RFQ y cavidades.	CS2.3. Planos fabricación (10 puntos)
ES2.4. Informe del desarrollo y fabricación de la fuente de iones, 50% del sistema RFQ y sistema de radiofrecuencia	CS2.4. Procesos de fabricación 1. (15 puntos)
ES2.5. Estudio prospectivo de las prestaciones del equipo para su futuro uso en radiobiología y hadronterapia	CS2.5. Valoración del estudio prospectivo de futuras fases. (10 puntos)
ES2.6. Informe del desarrollo y fabricación del resto de componentes	CS2.6. Procesos de fabricación 2. (15 puntos)
ES2.7. Informe de integración y resultados FAT	CS2.7. Valoración del informe de integración. (10 puntos)
ES2.8. Plan de pruebas e instalación prototipo en el CSIC	CS2.8. Valoración del informe de ejecución del plan de pruebas en el CSIC. (5 puntos)
ES2.9. Plan de formación.	CS2.9. Valoración del plan de formación propuesto (5 puntos)



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Entregables y criterios de verificación de ejecución

## Fase III

ENTREGABLES	CRITERIOS DE VERIFICACIÓN DE EJECUCIÓN
<b>FASE III: VERIFICACIÓN PRE-OPERACIONAL</b>	<b>FASE III: VERIFICACIÓN</b>
ES3.1. Metodología de trabajo y control económico	CS3.1. Valoración de la metodología de trabajo (10 puntos)
ES3.2. Escenarios de validación Informe de resultado de la ejecución de los escenarios de verificación.	CS3.2 Valoración de los resultados de los Tests obtenidos según el informe final de evaluación. (90 puntos).*



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Entregables

FASE DE EJECUCIÓN	ENTREGABLES	FECHA ENTREGA
FASE I	ES1.1 ES1.3 ES1.2*	Mes 4
FASE II-a	ES2.1 ES2.2* ES2.3 ES2.4	Mes 25
Fase II-b	ES2.5 ES2.6 ES2.7 ES2.8 ES2.9	Mes 45
FASE III	ES3.1 ES3.2*	Mes 55

PUNTOS CLAVE (\*): Los criterios y requisitos marcados con un asterisco (\*) serán de obligado cumplimiento. La obtención de cero, (0), puntos en cualquiera de ellos supondrá la no superación de la fase correspondiente. Asimismo serán tenidos en cuenta a efectos de desempate.

Se establece una valoración por CADA CRITERIO y sobre los puntos máximos de la siguiente forma:

- **(0% puntos):** Las características y/o descripción propuestas no cumplen o no se adecúan de forma apropiada con el alcance solicitado/esperado.
- **(1%-30% puntos):** Las características y/o descripción propuestas cumplen o se adecúan de forma parcial con el alcance solicitado/esperado.
- **(31%-70% puntos):** Las características y/o descripción propuestas cumplen o se adecúan de forma adecuada con el alcance solicitado/esperado.
- **(71%-100% puntos):** Las características y/o descripción propuestas cumplen o se adecúan de forma sobresaliente con el alcance solicitado/esperado



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Descripción técnica del suministro

Especificaciones orientativas del demostrador	
Tipo de equipo	LINAC Compacto
Ion	Carbono (C <sup>6+</sup> )
Tasa de repetición	200-500 Hz
Longitud de pulso	~5 micro-seg
Energía final	≥ 10 MeV/nucleón
Corriente pico del haz	≥10 micro-A
Longitud máxima del acelerador	~30 m

Parámetros y requisitos del demostrador			
Sistema	Parámetros	Requisitos	
		Valor de aceptación	Valor nominal
Acelerador completo	Energía final media (MeV/u)	≥5	≥10
	Corriente pico (μA)	≥1	≥10
	Longitud de pulso (μs)	<10	<5
	Tasa de repetición (Hz)	>200	400
	Tamaño RMS del haz de salida (mm)	Variable (1-5 mm)	0.5
	Longitud total (m)	<45	30



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Descripción técnica del suministro

El equipo estará integrado por los componentes que se describen a continuación, si bien el acelerador debe considerarse como un sistema **no fragmentable**. Los diferentes sistemas están íntimamente relacionados y son estrechamente interdependientes entre sí. El correcto funcionamiento del acelerador depende de manera esencial de una adaptación específica entre cada uno de los sistemas, por lo que deben ser diseñados y construidos estrictamente con este condicionamiento. Estará constituido por los siguientes sistemas:

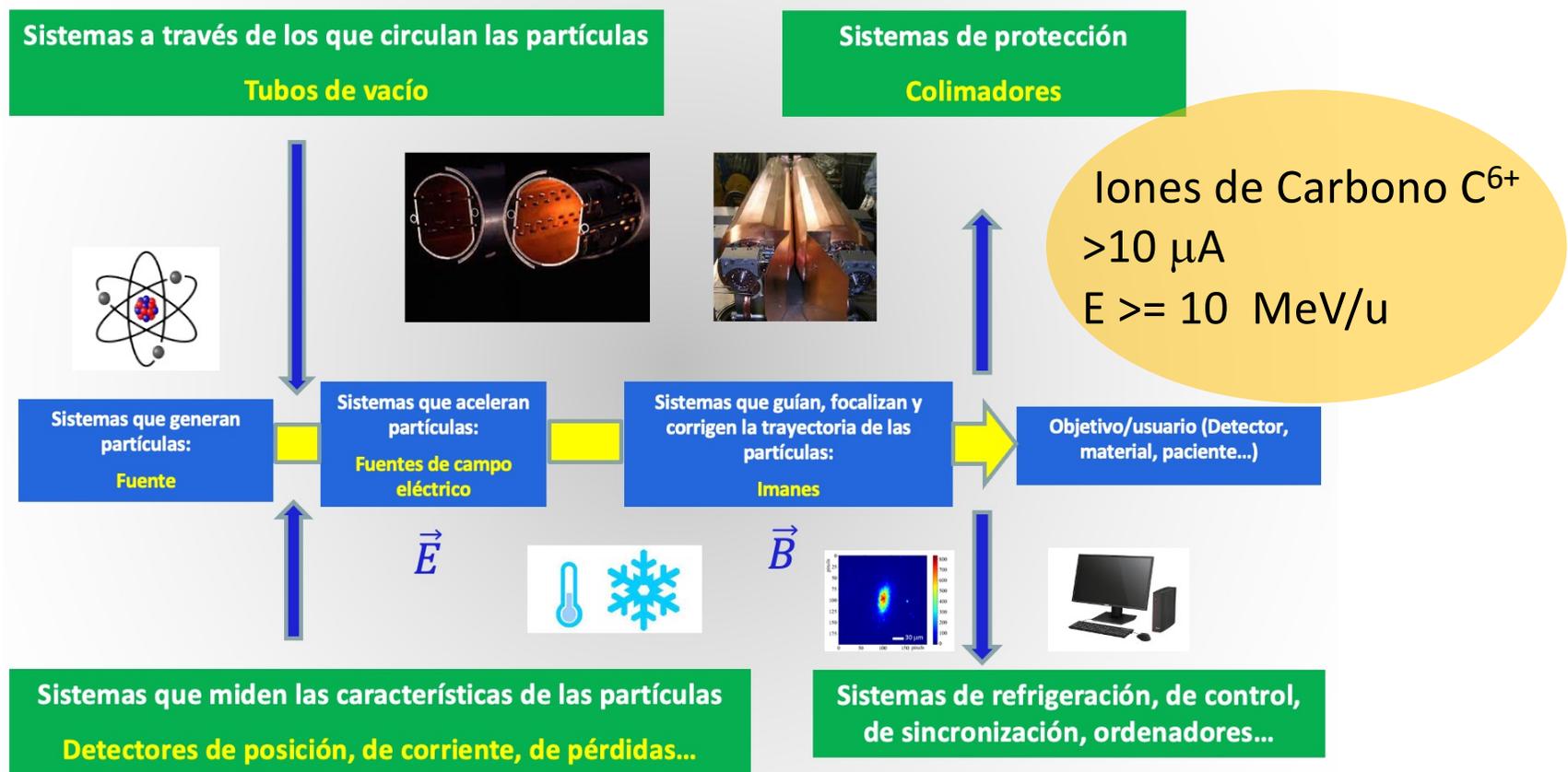
- **fuelle de producción directa iones y línea de baja energía** con los componentes necesarios para extraer iones  $C^{6+}$  y transportarlos de forma apropiada acorde a la aceptación del cuadrupolo de radiofrecuencia RFQ;
- **cuadrupolo de RadioFrecuencia (RFQ)** compacto a alta frecuencia que produzca un apropiado empaquetamiento del haz, focalización transversal y aceleración de los iones  $C^{6+}$  hasta 5 MeV/u a su salida;
- **sistema de aceleración** compacto y eficiente basados en cavidades RF a alta frecuencia que acelere los iones desde la salida del RFQ (a 5 MeV/u) hasta un mínimo de 10 MeV/u a la salida del acelerador;
- **línea de transporte** que permita adaptar el haz proveniente de las cavidades a las necesidades requeridas por la aplicación radiobiológica, así como a siguientes cavidades de un acelerador para radioterapia con iones;
- **sistema de Radiofrecuencia** a alta frecuencia que proporcione de forma eficiente y segura la potencia a las estructuras aceleradoras;
- **sistema de diagnósticos** integrados a lo largo de la línea que permitan caracterizar de forma completa los componentes y el haz durante las fases de pruebas con haz, así como durante la operación nominal del acelerador;
- **sistema de control** que monitorice y permita controlar los parámetros principales de cada sistema garantizando una operación segura del acelerador y de la instalación;
- **sistemas auxiliares** asociados al acelerador: fuentes de alimentación, sistema de vacío, sistemas de refrigeración, sistemas de alineamiento y cualquier otro sistema necesario para la operación de la instalación.



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Descripción técnica del suministro



# Descripción técnica del suministro

Sistema	Requisitos
<b>1. Fuente de iones y línea de baja energía</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• corriente de haz alrededor de <math>1 \times 10^9</math> iones por pulso mediante producción directa de iones <math>C^{6+}</math></li><li>• longitud de pulso del orden de microsegundos (<math>&lt;10 \mu s</math>)</li><li>• tasa de repetición alta (<math>\sim</math>orden de 400 Hz)</li><li>• bajo nivel de impurezas</li><li>• propiedades del haz adecuadas (emitancia, dispersión en energía, estabilidad ...) que permitan la inyección óptima en el RFQ y su posterior aceleración</li><li>• operación fiable de la fuente, con alta disponibilidad, bajo consumo y bajo nivel de mantenimiento.</li><li>• se valorará el suministro de otros iones compatibles con el sistema de aceleración (<math>He^{2+}</math>, p, etc..) y que aporten un valor añadido a la aplicación de radiobiología prevista</li></ul>
<b>2. Cuadrupolo de RadioFrecuencia (RFQ)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• aceleración de los iones procedentes de la fuente hasta una energía final de 5 MeV/u</li><li>• diseño compacto del sistema, limitado a 5 metros</li><li>• diseño basado en uso de alta frecuencia RF</li><li>• minimización de los requisitos de radioprotección, con pérdidas limitadas a energías por debajo del umbral de activación de componentes</li></ul>
<b>3. Sistemas de aceleración</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• aceleración de los iones procedentes del RFQ hasta una energía final mínima de 10 MeV/u.</li><li>• uso de alta frecuencia RF</li><li>• sistema de focalización transversal asociado que permita el transporte del haz de forma segura con mínimas pérdidas</li><li>• sistema de alineamiento del haz mediante imanes correctores asociados con diagnósticos</li><li>• características del haz de salida compatibles con la siguiente etapa de aceleración en un acelerador lineal de radioterapia con iones</li><li>• diseño eficiente del sistema que optimice el consumo de potencia</li><li>• diseño compacto del sistema</li><li>• minimización de los requisitos de radioprotección</li></ul>

# Descripción técnica del suministro

Sistema	Requisitos
<b>4. Línea de transporte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>focalización transversal del haz mediante imanes focalizadores que permita adaptar el haz a la salida de las cavidades a las necesidades de la aplicación de radiobiología y para su inyección en las siguientes etapas de aceleración de una futura instalación de hadronterapia;</li> <li>sistema de alineamiento del haz mediante imanes correctores asociados a diagnósticos;</li> <li>diseño compacto de la línea.</li> </ul>
<b>5. Sistema RF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>suministro de la potencia requerida por las estructuras RF del acelerador</li> <li>robustez del sistema frente a potencia reflejada, fallos o posibles transitorios de la red</li> <li>redundancia,</li> <li>eficiencia energética,</li> <li>modularidad,</li> <li>fácil mantenimiento debido a su futura aplicación clínica,</li> <li>bajo coste de mantenimiento.</li> </ul>
<b>6. Diagnósticos del haz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>garantizar el correcto funcionamiento del acelerador, a través de la disposición a lo largo del acelerador de diagnósticos que permitan monitorizar los parámetros esenciales para la operación. Estos diagnósticos deberán cumplir con los requisitos de alta compacidad asociada al acelerador, minimizando la longitud total;</li> <li>la completa caracterización del haz durante la puesta a punto de cada etapa de aceleración, permitiendo así la validación de cada sistema, pero a su vez el análisis detallado del haz que se utilizará en la aplicación radiobiológica considerada o bien en su futura aplicación clínica.</li> </ul>



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



# Descripción técnica del suministro

Sistema	Requisitos
<b>7.Sistema de control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• garantizar que el acelerador opere de forma segura, tanto para el personal propio y ajeno a la instalación como para la máquina</li> <li>• permitir la operación y supervisión óptima del acelerador en sí mismo</li> </ul>
<b>8. Sistemas auxiliares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fuentes de alimentación de los diferentes sistemas: fuente de alto voltaje para la fuente de iones, fuentes bajo voltaje para los diversos imanes, etc.</li> <li>• sistema de vacío que permita un nivel de vacío óptimo a lo largo del acelerador acorde a los requisitos de diseño de los diversos componentes. Entre los diversos elementos incluirá bombas de vacío, tubo de vacío e instrumentación asociada</li> <li>• soportes y sistemas de alineamiento de alta precisión acorde con los requisitos de diseño de cada componente</li> <li>• estudios de radioprotección que garantice la operación segura y minimice el impacto en subsistemas y personas</li> <li>• sistema de criogenia, que distribuya el Helio líquido necesario para el solenoide superconductor de la fuente de iones</li> <li>• otros sistemas auxiliares que fueran necesarios para la operación del acelerador</li> </ul>
<b>9. Integración del equipo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cada uno de los sistemas del acelerador y sus componentes asociados serán sometidos a los diversos tests y ensayos que permitan validar su diseño y los procesos de fabricación</li> <li>• se realizarán todas las pruebas necesarias que garanticen una correcta integración y alineamiento</li> </ul>



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*



## +info sobre programas y ayudas CDTI para proyectos de I+D empresarial e innovación



@CDTI\_innovacion



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
*Una manera de hacer Europa*

