

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 528**

51 Int. Cl.:

**G21G 1/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015** **PCT/EP2015/072976**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016** **WO16055434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015** **E 15775201 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3204951**

54 Título: **Generador de radioisótopos de fase estacionaria que comprende óxido de titanio**

30 Prioridad:

**07.10.2014 BE 201400747**

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

**08.01.2019**

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DES RADIOÉLÉMENTS  
(100.0%)**

**1 Avenue de l'Espérance  
6220 Fleurus, BE**

72 Inventor/es:

**PARIS, JÉRÔME;  
DIERICKX, THIERRY;  
VANWOLLEGHEM, PHILIPPE;  
HOST, VALERY y  
DIERICK, STEVE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 695 528 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

Generador de radioisótopos de fase estacionaria que comprende óxido de titanio

La presente invención se refiere a un uso del óxido de titanio como fase estacionaria en un dispositivo generador de radioisótopos y al generador de radioisótopos que la contiene.

5 Dichos usos de fases estacionarias son bien conocidos en el estado de la técnica, véase por ejemplo el documento WO2013/082699. Este documento describe una fase estacionaria que comprende óxidos metálicos inorgánicos que se pueden usar para aislar un compuesto de interés de una muestra bruta o para aislar un radioisótopo hijo de un radioisótopo padre. Los óxidos metálicos inorgánicos descritos son, por ejemplo, óxidos de titanio, óxidos de aluminio, óxidos de estaño, óxidos de circonio, incluso óxidos de silicio. La enseñanza de este documento está en  
10 realidad en la comparación de las partículas de óxidos metálicos cuyas superficies externas se suavizan para la eliminación de bordes frágiles de las partículas de forma irregular que tienen un tamaño de partículas comprendido entre 10  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ .

El documento US 2013/0048568 describe un material de sorción para iones radiactivos que se puede usar en medicina nuclear, investigaciones biomédicas y en diagnóstico. Este documento aborda, entre otros, el problema de  
15 la pareja  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  en las aplicaciones mencionadas antes, para las que el contenido de  $^{68}\text{Ge}$  debe ser tan pequeño como sea posible como contaminación del  $^{68}\text{Ga}$  ya que el tiempo de semivida del  $^{68}\text{Ge}$  es muy superior al del  $^{68}\text{Ga}$ . Además, las fases estacionarias en este tipo de aplicaciones deben permitir limitar las reacciones de coordinación con los contaminantes en competencia que podrían perjudicar los rendimientos de las tasas de marcaje por el  $^{68}\text{Ga}$ . El material de sorción descrito comprende un polvo mesoporoso y/o microporoso cristalino de un óxido de circonio,  
20 titanio, estaño o germanio, así como sus combinaciones, en el que el tamaño de las partículas está comprendido entre 10 y 200  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio de poros medido por el método BET descrito está comprendido preferiblemente entre 10 y 200 nm. Este documento describe también distribuciones de tamaños entre mesoporos, macroporos y microporos.

Otras enseñanzas, tales como las de Chakravarty et al. (*Separation Science and Technology* n°48, 2013) enseñan  
25 comparaciones entre diferentes óxidos tales como óxidos de circonio, titanio o aluminio para la preparación de moléculas radiofarmacéuticas a partir de un radioisótopo padre. Los óxidos ensayados se muestran como presentes en forma de partículas nanométricas y con características elevadas de porosidad. Según este documento, son muy preferidas las fases estacionarias basadas en óxido de aluminio nanométrico mientras que las basadas en óxidos de circonio o de titanio son adecuadas, pero ambas presentan resultados similares en términos de "breakthrough" (no retención), pero claramente inferiores al óxido de aluminio  
30

El documento US 6337055 describe un procedimiento de extracción de Mo-99 a partir de una disolución de uranio que usa un material adsorbente inorgánico. El material adsorbente presenta una superficie específica comprendida entre 100 y 350  $\text{m}^2/\text{g}$  y un tamaño de partículas comprendido entre 0,1 y 2,0 mm. Este material adsorbente comprende dióxido de titanio que comprende entre 5 y 40% en moles de hidróxido de circonio.

35 Aunque estas enseñanzas parecen prometedoras en términos de posibilidades de desarrollar fases estacionarias para separar radioisótopos, todavía deben tenerse en cuenta algunas preocupaciones adicionales. Por una parte, hay que cumplir las normas de las farmacopeas, pero los radioisótopos también deben cumplir las condiciones de eficacia de separación y las fases estacionarias deben responder a las exigencias de facilidad de uso.

La invención tiene por objeto paliar los inconvenientes del estado de la técnica proporcionando un uso de una fase  
40 estacionaria en un generador de radioisótopos que es sencillo de usar y permite lograr rendimientos satisfactorios y las normas de las farmacopeas.

Para resolver este problema, el uso según la presente invención se caracteriza porque dicho óxido de titanio comprende partículas que presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , y presentan una superficie específica BET comprendida entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ .

45 En el sentido de la presente invención, la notación  $d_x$  representa un diámetro, expresado en  $\mu\text{m}$ , con respecto al cual X% de las partículas de óxido de titanio medidas son más pequeñas.

De la misma forma en el sentido de la presente invención, la superficie específica BET de las partículas de óxido de titanio es la superficie específica de aquellas partículas medias por manometría de adsorción de nitrógeno y calculada según el método BET.

50 Como se puede observar, la fase estacionaria usada en el marco de la presente invención permite obtener resultados muy sorprendentes en términos de rendimiento y facilidad de uso.

En efecto, la combinación de las características del tamaño de partículas del óxido de titanio ( $d_{50}$ ) y la superficie específica BET de las partículas en la fase estacionaria, permite un uso favorable para un dispositivo generador de radioisótopos que es particularmente adecuado para las aplicaciones en medicina nuclear, investigaciones  
55 biomédicas y en el diagnóstico.

Según la presente invención, el tamaño de partículas de óxido de titanio ( $d_{50}$ ) comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , así como la superficie específica BET de estas que está comprendido entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$  y preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ , permite obtener un resultado de elución de radioisótopos particularmente favorable para la elución del radioisótopo hijo manteniendo atrapado en la fase estacionaria el radioisótopo padre. Esto permite obtener una elución específica, durante la cual se reduce el fenómeno de "breakthrough".

El fenómeno de "breakthrough" corresponde a un arrastre indeseable por el eluyente de radioisótopos padre a partir de la fase estacionaria y que se encuentran en el eluato a la salida del generador de radioisótopos.

Por las expresiones "radioisótopo padre" y "radioisótopos padres", se entiende en el sentido de la presente invención, el radioisótopo que es inicialmente cargado en la fase estacionaria, así como los radioisótopos de generación intermedia que proporcionarán el radioisótopo hijo. En efecto, en algunos casos, la descomposición del radioisótopo padre produce un compuesto de tiempo de semivida muy corto que se descompone a su vez en el radioisótopo hijo de interés. Estos radioisótopos de generación superior a la de los radioisótopos hijos de interés se llaman "radioisótopo(s) padre(s)".

Por las expresiones "radioisótopo(s) hijo(s)", se entiende en el sentido de la presente invención, el(los) radioisótopo(s) procedentes de la descomposición que serán la molécula radiactiva eluida de interés para los usos en medicina nuclear, investigaciones biomédicas y en diagnóstico.

En el uso según la presente invención, el tamaño de partículas del óxido de titanio así como la superficie específica actúan juntos de forma sinérgica para capturar y retener el radioisótopo padre, pero también para favorecer el paso del eluyente a través de la columna cuya compactación es óptima en parte gracias al tamaño de partículas del óxido de titanio. Estas dos características juntas permiten por lo tanto minimizar el arrastre del isótopo padre mejorando su retención y maximizar la salida del radioisótopo hijo.

En efecto, en los generadores de radioisótopos, el isótopo padre tiene un tiempo de semivida más largo que el radioisótopo hijo usado en las aplicaciones médicas. De forma ideal, el radioisótopo hijo tiene un tiempo de vida corta que permite su administración al cuerpo humano y por lo tanto disminuir los efectos perjudiciales debidos a la radiactividad.

El radioisótopo hijo se produce continuamente por desintegración del o de los radioisótopos padres. Cuando está presente una cantidad de radioisótopo hijo considerada suficiente, esta se puede recuperar entonces por elución. Para que un generador de radioisótopos tenga un uso adecuado en aplicaciones médicas o equivalentes como se han mencionado, es necesario que la concentración del isótopo padre sea reducida en el eluato y, por consiguiente, que el fenómeno de "breakthrough" del radioisótopo padre sea tan pequeño como sea posible.

Además, algunos tipos de fases estacionarias permiten conseguir una elución selectiva del radioisótopo padre, pero solamente permiten recuperar el radioisótopo hijo en un volumen de eluyente significativamente importante, lo que necesita una concentración posterior. Esta última, aunque permite lograr una concentración final adecuada del radioisótopo hijo por unidad de volumen recogido, tiene como consecuencia una disminución del rendimiento de extracción, y también una pérdida de actividad del radioisótopo hijo en el volumen recogido, lo que tiene impacto en la aplicabilidad industrial de las fases estacionarias existentes en los medios hospitalarios, los cuales deben lograr también los rendimientos más altos para los usos previstos.

La fase estacionaria usada según la presente invención ha permitido de forma particularmente sorprendente lograr este objetivo proporcionando una elución específica del radioisótopo hijo a partir de la fase estacionaria sobre la que se adsorbe el radioisótopo padre, es decir en concentraciones elevadas con un "breakthrough" del radioisótopo padre reducido, puesto que la combinación del tamaño de partículas del óxido de titanio  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$  y la superficie específica BET de las partículas de óxido de titanio comprendida entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ , actúa, además de la afinidad del óxido de titanio elevada por el radioisótopo padre y débil por el radioisótopo hijo, por una parte sobre la captura eficaz del radioisótopo padre, y también sobre la velocidad de arrastre del radioisótopo hijo que permite recoger una fracción de radioisótopos hijos de volumen reducido. Además, la rapidez de la elución que permite la recogida de un volumen reducido de alta concentración en el radioisótopo hijo, permite también reducir el arrastre del radioisótopo padre por el paso del eluyente.

Por supuesto, otros factores adicionales tienen una función en el resultado de la elución del radioisótopo hijo, como el tamaño de la columna, la redondez de las partículas, el caudal del eluyente aplicado, el caudal de salida potencialmente impuesto por el eluato, ...

Según la presente invención, la fase estacionaria usada en un generador de radioisótopos permite recoger un volumen reducido de eluato en el que se mide una actividad de radioisótopos hijos comprendida en un intervalo de valores que va de 60,0% a 100,0%, preferiblemente de 70,0% a 100,0%, más en particular superior a 80,0%, con respecto a la actividad de radioisótopos hijos en la columna en el momento de la elución, en el generador, mientras que en cuanto a la actividad de los radioisótopos padres en el eluato está comprendida en un intervalo de valores que va de 0,0% a 30,0% con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato.

Ventajosamente, la fase estacionaria usada en un generador de radioisótopos permite recoger un volumen reducido

de eluato en el que se mide una actividad de radioisótopos padres comprendida en el intervalo de valores que va de 0,0% a 20%, ventajosamente de 0,0% a 10%, más preferiblemente, de 0,0% a 5,0%, todavía más preferiblemente, de 0,0% a 2,0%, de forma más ventajosa, de 0,0% a 1,0%, con respecto a la actividad de radioisótopos hijos de dicho eluato. Ventajosamente, la actividad de radioisótopos padres es igual a 0,0 mCi.

- 5 Las parejas de radioisótopos padres-hijos que se pueden separar ventajosamente en vista a aplicaciones médicas o de diagnóstico se selecciona, por ejemplo, del grupo constituido por las parejas  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ,  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ,  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ,  $^{113}\text{Sn}/^{113}\text{In}$ ,  $^{228}\text{Th}/^{212}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ ,  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ,  $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$ ,  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  y  $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}$ .

- 10 Ventajosamente, en el uso según la invención de la fase estacionaria, las partículas de óxido de titanio presentan más específicamente un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , ventajosamente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ .

- 15 El intervalo restringido del tamaño de partículas de óxido de titanio en la fase estacionaria según la presente invención, permite obtener así condiciones óptimas de compactación que permiten mejorar la selectividad de la elución en favor del radioisótopo hijo recogido en el eluato, puesto que estos intervalos de tamaños específicos permiten que los espacios interpartículas guíen el flujo de eluyente a través del lecho de partículas de óxido de titanio lo que reduce el arrastre del radioisótopo padre por el eluyente y también mejora la rapidez de elución lo que permite obtener fracciones de eluato concentradas en radioisótopos hijo.

En una realización particular del uso según la presente invención, las partículas de óxido de titanio presentan un  $d_{95}$  comprendido entre 10 y 525  $\mu\text{m}$ . En consecuencia, la distribución de los tamaños de partículas de óxido de titanio es sustancialmente específica y estrecha.

- 20 Preferiblemente, en el presente uso, dichas partículas de óxido de titanio presentan poros que presentan un diámetro, estando comprendido el diámetro medio de poros entre 1 y 30 nm, preferiblemente entre 1 y 20 nm, más preferiblemente entre 1 y 15 nm, más en particular entre 2 y 8 nm, y ventajosamente todavía entre 3 y 5 nm.

- 25 En una realización preferida del uso según la invención, las partículas de óxido de titanio presentan un volumen de poros BJH superior o igual a 0,1  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,12  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,15  $\text{cm}^3/\text{g}$ , en particular igual o superior a 0,20  $\text{cm}^3/\text{g}$ , incluso igual o superior a 0,25  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente, superior o igual a 0,30  $\text{cm}^3/\text{g}$ , más en particular hasta 0,4  $\text{cm}^3/\text{g}$ , todavía más ventajosamente hasta 0,45  $\text{cm}^3/\text{g}$ .

En el sentido de la presente invención, por "volumen de poros" se entiende el volumen de los poros medido por manometría de adsorción de nitrógeno y calculado según el método BJH de desorción.

- 30 En un modo preferido más de uso según la invención, las partículas de óxido de titanio están presentes en una proporción en peso de al menos 50% en peso, con respecto al peso total de la fase estacionaria.

Más en particular, según la invención, las partículas de óxido de titanio presentan una proporción de  $d_{90}/d_{10}$  inferior o igual a 120  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior o igual a 80  $\mu\text{m}$ , más en particular inferior o igual a 60  $\mu\text{m}$ , ventajosamente, inferior o igual a 50  $\mu\text{m}$ .

- 35 Ventajosamente, las partículas de óxido de titanio presentan una superficie específica BET superior o igual a 70  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior o igual a 80  $\text{m}^2/\text{g}$ .

En un uso ventajoso según la presente invención, dicho óxido de titanio se selecciona del grupo constituido por  $\text{TiO}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (siendo x un número entero comprendido entre 0 y 10), pudiendo estar el dióxido de titanio en la forma cristalina anatasa o rutilo, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

- 40 Más en particular, en el uso según la presente invención, las partículas de óxido de titanio son sustancialmente esféricas.

Otras formas de uso según la invención se indican en las reivindicaciones adjuntas.

La invención tiene también por objeto un generador de radioisótopos que comprende una fase estacionaria contenida en un depósito conectado a un conducto de eluyente y una salida de eluato.

- 45 Típicamente, un generador de radioisótopos se usa, entre otros, en el campo de la medicina nuclear para producir un eluato que contiene un radioisótopo hijo a partir de una fase estacionaria cargada de radioisótopos padres que se desintegran espontáneamente en los radioisótopos hijos, los cuales están destinados a ser eluidos por un eluyente.

- 50 Estos radioisótopos hijos en el eluato están destinados a ser usados tal como están o a unirse a una molécula, como por ejemplo una molécula biocompatible (proteína, anticuerpo, etc.), de manera que formen una molécula radiomarcada, que es resultado de la combinación del radioisótopo hijo con la molécula, que en general después se administra a un paciente por vía inyectable, típicamente en forma de una disolución o una suspensión líquida, cuando la molécula es biocompatible. La administración del radioisótopo o de la molécula radiomarcada permite en este caso el diagnóstico o el tratamiento de determinados cánceres, en función de la elección del radioisótopo y/o de

la molécula biocompatible.

En el marco particular de la preparación de una disolución o una suspensión que comprende un radioisótopo o una molécula biocompatible radiomarcada destinada a ser administrada a un paciente, surgen numerosas restricciones.

5 En efecto, en primer lugar, hay que asegurarse de que la producción y recogida del eluato que comprende los radioisótopos hijos, así como la reacción de marcaje de la molécula biocompatible por el radioisótopo hijo para formar la molécula radiomarcada, se lleven a cabo en condiciones adaptadas al uso, por ejemplo, que sean aplicables condiciones estériles. Esto genera una necesidad de tener una fase estacionaria eficaz que necesite la menor manipulación posible del eluato.

10 Después, como se ha mencionado antes, para que la reacción de marcaje sea lo más eficaz posible, es importante disponer de un eluato que presente un grado de pureza elevado en radioisótopos hijos, es decir, un eluato muy concentrado en radioisótopos hijos y en el que la presencia de contaminantes que puedan perturbar o inhibir la reacción de marcaje sea suficientemente pequeña como para no comprometer esta reacción de marcaje.

15 El generador según la presente invención permite solucionar estos inconvenientes proporcionando un generador caracterizado porque dicha fase estacionaria comprende partículas de óxido de titanio que presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , y presentan una superficie específica BET comprendida entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ .

En el generador según la presente invención, dicha fase estacionaria está contenida en dicho depósito conectado a dicho conducto de eluyente y a dicha salida de eluato y dispuesto en una carcasa blindada, preferiblemente hecha al menos en parte de un material denso, como, por ejemplo, de tungsteno o plomo.

20 En el generador según la presente invención, dicha fase estacionaria se carga ventajosamente con un radioisótopo padre que se desintegra espontáneamente en un radioisótopo hijo.

En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio presentan más en particular un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , ventajosamente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ .

25 En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio presentan ventajosamente un  $d_{95}$  comprendido entre 10 y 525  $\mu\text{m}$ .

En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio presentan, preferiblemente, poros que presentan un diámetro, estando comprendido el diámetro medio de poros entre 1 y 30 nm, preferiblemente entre 1 y 20 nm, más preferiblemente entre 1 y 15 nm, más en particular entre 2 y 8 nm, y ventajosamente todavía entre 3 y 5 nm.

30 En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio presentan más específicamente un volumen de poros BJH superior o igual a 0,1  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,12  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,15  $\text{cm}^3/\text{g}$ , en particular igual o superior a 0,20  $\text{cm}^3/\text{g}$ , incluso igual o superior a 0,25  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente, superior o igual a 0,30  $\text{cm}^3/\text{g}$ , más en particular hasta 0,4  $\text{cm}^3/\text{g}$ , todavía más ventajosamente hasta 0,45  $\text{cm}^3/\text{g}$ .

35 En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio están presentes preferiblemente en una proporción en peso de al menos 50% en peso, con respecto al peso total de fase estacionaria.

En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio presentan en particular una proporción de  $d_{90}/d_{10}$  inferior o igual a 120  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior o igual a 80  $\mu\text{m}$ , más en particular inferior o igual a 60  $\mu\text{m}$ , ventajosamente, inferior o igual a 50  $\mu\text{m}$ .

40 Ventajosamente, el generador según la invención contiene partículas de óxido de titanio que presentan una superficie específica BET superior o igual a 70  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior o igual a 80  $\text{m}^2/\text{g}$ .

En el generador según la presente invención, dicho óxido de titanio se selecciona del grupo constituido por  $\text{TiO}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (siendo x un número entero comprendido entre 0 y 10), pudiendo estar el dióxido de titanio en la forma cristalina anatasa o rutilo, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

45 En el generador según la presente invención, dichas partículas de óxido de titanio son sustancialmente esféricas.

Otras realizaciones del generador según la invención se indican en las reivindicaciones adjuntas.

Otras características, detalles y ventajas de la invención saldrán de la descripción dada a continuación, de modo no limitante y haciendo referencia a los ejemplos.

### Ejemplos

50 Ejemplo 1.

## Procedimiento

## Carga del generador

- 5 El generador del ejemplo 1 comprende una fase estacionaria de óxido de titanio cargada con el radioisótopo  $^{99}\text{Mo}$  para llevar a cabo la producción del radioisótopo hijo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  así como la separación de los radioisótopos de la pareja  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  (padre/hijo) sobre esta fase estacionaria que comprende partículas de óxido de titanio que tienen un tamaño de partículas de  $35\text{ }\mu\text{m}$  y una superficie específica BET de  $120\text{ m}^2/\text{g}$  en un generador según la invención llevado a cabo en fase acuosa a pH ácido. La actividad cargada en la fase estacionaria era de  $27,9\text{ mCi}$  en el momento de la carga  $T_0$ .

## Ensayo de elución

- 10 El depósito de eluyente es una bolsa de solución salina de  $\text{NaCl}$  concentrada al  $0,9\%$  en volumen.

El generador se ha eluido diariamente durante un periodo determinado con el fin de seguir los rendimientos de elución y las tasas de liberación de  $^{99}\text{Mo}$  en cada uno de los eluatos recogidos diariamente ("*breakthrough*").

## Resultados

- 15 El rendimiento  $Y$  (en %) de elución, en el marco de la presente invención, se entiende como la relación de la actividad del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [ $A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}}$  en  $\text{mCi}$ ] en el eluato y la actividad del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [ $A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{col}}$  en  $\text{mCi}$ ] que está presente en la columna en el momento de la elución y se calcula según la siguiente fórmula:

$$Y (\text{en } \%) = 100 \times [A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}}/A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{col}}]$$

Las tasas de liberación de  $^{99}\text{Mo}$  se dan en % y corresponden a la siguiente relación:

$$R (\text{en } \%) = 100 \times [A(^{99}\text{Mo})^{\text{el}}/A(^{99\text{m}}\text{Tc})^{\text{el}}], \text{ donde } A(^{99}\text{Mo})^{\text{el}} \text{ representa la actividad de } ^{99}\text{Mo} \text{ en el eluato.}$$

- 20 Los resultados se ilustran en la tabla 1.

Tabla 1.- Pareja  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  sobre óxido de titanio - Ensayo 1

| Tiempo T                | Y (en %) | R (%)*                |
|-------------------------|----------|-----------------------|
| $T_0$                   | 99       | $< 1,4 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 1 \text{ día}$   | 91       | $< 1,6 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 2 \text{ días}$  | 93       | $< 2,0 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 8 \text{ días}$  | 95       | $< 1,9 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 9 \text{ días}$  | 95       | $< 3,2 \cdot 10^{-7}$ |
| $T_0 + 10 \text{ días}$ | 95       | $< 1,4 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 11 \text{ días}$ | 97       | $< 1,6 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 13 \text{ días}$ | 94       | $< 6,4 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 14 \text{ días}$ | 96       | $< 6,9 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 15 \text{ días}$ | 98       | $< 6,8 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 16 \text{ días}$ | 98       | $< 7,1 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 17 \text{ días}$ | 95       | $< 9,0 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 21 \text{ días}$ | 94       | $< 3,0 \cdot 10^{-6}$ |
| $T_0 + 22 \text{ días}$ | 94       | $< 2,1 \cdot 10^{-6}$ |

\* Las especificaciones de la Farmacopea Europea (Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección obtenido por fisión "Eur. Phar. 0124" y Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección no obtenido por fisión "Eur. Phar. 0283") prevén un valor umbral que no debe pasarse del orden de  $0,1\%$ .

- 25 Ejemplo 2.

- 30 El generador del ejemplo 2 comprende una fase estacionaria de óxido de titanio cargada con el radioisótopo  $^{68}\text{Ge}$  para llevar a cabo la producción del radioisótopo hijo  $^{68}\text{Ga}$  así como la separación de los radioisótopos de la pareja  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (padre/hijo) sobre esta fase estacionaria en fase acuosa a pH ácido. La fase estacionaria comprende partículas de óxido de titanio que tienen un tamaño de partículas de  $37\text{ }\mu\text{m}$  y una superficie específica BET de  $125\text{ m}^2/\text{g}$ . La actividad cargada en la fase estacionaria era de  $4,1\text{ mCi}$  en el momento de la carga  $T_0$ .

## Ensayo de elución

El depósito de eluyente es una bolsa de disolución  $0,1\text{ M}$  en  $\text{HCl}$ .

El generador se ha eluido diariamente durante un periodo determinado con el fin de seguir los rendimientos de elución y las tasas de liberación de  $^{68}\text{Ge}$  en cada uno de los eluatos recogidos diariamente ("*breakthrough*").

- 35 Los resultados del rendimiento y las tasas de liberación se ilustran en la tabla 2, para el ejemplo 1 y el ejemplo 2.

Tabla 2.

| Pareja // Fase estacionaria                                               | Y (en %)            | R (en %)*                             |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ // óxido de titanio <sup>§</sup>          | >70% <sup>§§§</sup> | $10^{-5}$ - $10^{-6}$ <sup>§§§§</sup> |
| $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ // óxido de titanio <sup>§§</sup> | ~95%                | $\sim 10^{-6}$ - $10^{-7}$            |

§ : Valores medidos en el tiempo  $T = T_0$

§§ : Valores medios

§§§ :  $Y (\text{en } \%) = 100 \times [A(^{68}\text{Ga})^{\text{el}}/A(^{68}\text{Ge})^{\text{col}}]$

5 §§§§ :  $R (\text{en } \%) = 100 \times [A(^{68}\text{Ge})^{\text{el}}/A(^{68}\text{Ga})^{\text{el}}]$ , donde  $A(^{68}\text{Ge})^{\text{el}}$  representa la actividad de  $^{68}\text{Ge}$  en el eluato.

\* Las especificaciones de la Farmacopea Europea (Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección obtenido por fisión "Eur. Phar. 0124" y Monografías del pertecnetato de sodio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyección no obtenido por fisión "Eur. Phar. 0283") prevén un valor umbral que no debe pasarse del orden de 0,1%. Las monografías de "Disolución de Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) (Cloruro de) para radiomarcaje" "Eur Phar 2464") prevén un valor umbral que no debe pasarse de 0,01%.

Como muestran los resultados presentados antes, la actividad de radioisótopos padres detectados en el eluato es en promedio inferior en un factor de  $10^{-7}$  -  $10^{-9}$  con respecto a la actividad de los radioisótopos hijos en el mismo eluato, lo que significa una actividad de radioisótopos padres inferior a 1,0% con respecto a la actividad total de radioisótopos padres e hijos del eluato, lo cual es bastante notable.

15 Ejemplo comparativo 1.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  inferior a 10  $\mu\text{m}$  para determinar su afinidad por el germanio. En este ejemplo comparativo, la pérdida de carga era demasiado importante requiriendo la necesidad de una bomba para permitir una elución correcta. Por consiguiente, la implementación de dicha fase estacionaria no se puede llevar a cabo.

20 Ejemplo comparativo 2.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  para determinar su afinidad por el germanio. En este ejemplo comparativo, el número de platos teóricos de la columna era demasiado pequeño y la capacidad de esta columna era demasiado baja. Por consiguiente, la implementación de dicha fase estacionaria no se puede llevar a cabo.

25 Ejemplo comparativo 3.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en dióxido de silicio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 487  $\text{m}^2/\text{g}$  y un volumen de poros BJH de 0,81  $\text{cm}^3/\text{g}$ , para determinar su afinidad por el germanio. Las partículas de dióxido de silicio presentan una forma esférica. Según este ejemplo comparativo, el coeficiente de distribución ( $K_D$ ) es igual a 4.

30 Ejemplo 3.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  de 25  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 125  $\text{m}^2/\text{g}$  y un volumen de poros BJH de 0,23  $\text{cm}^3/\text{g}$ , para determinar su afinidad por el germanio. En efecto, cuanto mayor sea esta, menos importante será el *breakthrough* de  $^{68}\text{Ge}$  esperado en el eluato del generador. Esto se ha llevado a cabo por la medición de los coeficientes de distribución ( $K_D$ ) de este elemento (se ha usado una cantidad conocida de  $^{68}\text{Ge}$ ) entre la fase sólida estudiada y una disolución acuosa de pH ácido.

El  $K_D$  (expresado en  $\text{ml/g}$ ) viene dado por la relación:

$$K_d = [(A_i - A_{eq})V]/[A_{eq} m]$$

Con:

40  $A_i$  = actividad inicial del  $^{68}\text{Ge}$  presente en 1 ml de disolución acuosa

$A_{eq}$  = actividad en el equilibrio en 1 ml de disolución acuosa (= actividad residual no adsorbida)

$V$  = volumen total de disolución acuosa usado (ml)

$m$  = cantidad de fase estacionaria usada (g)

El coeficiente de distribución, así como las características de la fase estacionaria se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

| Adsorción de $^{68}\text{Ge}$ en una fase acuosa ácida<br>tiempo de equilibrado de 5 horas |                                                               |                                              |                                                           |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| Fase estacionaria                                                                          | Superficie específica<br>BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) medida | Diámetro de poros ( $\text{\AA}$ )<br>medido | Volumen de poros BJH<br>( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) medido | $K_D$<br>( $\text{ml/g}$ ) |
| Óxido de titanio 25 $\mu\text{m}$                                                          | 125                                                           | 63                                           | 0,23                                                      | 1783                       |

Ejemplo 4.

- 5 Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  declarado de 80  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 97  $\text{m}^2/\text{g}$  y un volumen de poros BJH de 0,25  $\text{cm}^3/\text{g}$ , para determinar su afinidad por el germanio. El coeficiente de distribución ( $K_D$ ) de este elemento (se ha usado una cantidad conocida de  $^{68}\text{Ge}$ ) entre la fase sólida estudiada y una disolución acuosa de pH ácido se ha determinado como en el ejemplo 3.

El coeficiente de distribución, así como las características de la fase estacionaria se presentan en la tabla 4.

10 Tabla 4

| Adsorción de $^{68}\text{Ge}$ en una fase acuosa ácida<br>tiempo de equilibrado de 5 horas |                                                               |                                              |                                                           |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| Fase estacionaria                                                                          | Superficie específica<br>BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) medida | Diámetro de poros ( $\text{\AA}$ )<br>medido | Volumen de poros BJH<br>( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) medido | $K_D$<br>( $\text{ml/g}$ ) |
| Óxido de titanio 80 $\mu\text{m}$                                                          | 97                                                            | 78                                           | 0,237                                                     | 425                        |

Ejemplo comparativo 4.

- 15 Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  declarado de 80  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 12  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 300  $\text{\AA}$  y un volumen de poros BJH de 0,055  $\text{cm}^3/\text{g}$ , para determinar su afinidad por el germanio. El coeficiente de distribución ( $K_D$ ) de este elemento (se ha usado una cantidad conocida de  $^{68}\text{Ge}$ ) entre la fase sólida estudiada y una disolución acuosa de pH ácido se ha determinado como en el ejemplo 3.

El coeficiente de distribución, así como las características de la fase estacionaria se presentan en la tabla 5.

Tabla 5.

| Adsorción de $^{68}\text{Ge}$ en una fase acuosa ácida<br>tiempo de equilibrado de 5 horas |                                                               |                                              |                                                           |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| Fase estacionaria                                                                          | Superficie específica<br>BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) medida | Diámetro de poros ( $\text{\AA}$ )<br>medido | Volumen de poros BJH<br>( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) medido | $K_D$<br>( $\text{ml/g}$ ) |
| Óxido de titanio 80 $\mu\text{m}$                                                          | 12                                                            | 300                                          | 0,055                                                     | 100                        |

20

Ejemplo comparativo 5.

- 25 Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  declarado de 80  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 7  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 2000  $\text{\AA}$  y un volumen de poros BJH de 0,037  $\text{cm}^3/\text{g}$ , para determinar su afinidad por el germanio. El coeficiente de distribución ( $K_D$ ) de este elemento (se ha usado una cantidad conocida de  $^{68}\text{Ge}$ ) entre la fase sólida estudiada y una disolución acuosa de pH ácido se ha determinado como en el ejemplo 3.

El coeficiente de distribución, así como las características de la fase estacionaria se presentan en la tabla 6.

Tabla 6.

| Adsorción de $^{68}\text{Ge}$ en una fase acuosa ácida<br>tiempo de equilibrado de 5 horas |                                                               |                                              |                                                           |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| Fase estacionaria                                                                          | Superficie específica<br>BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) medida | Diámetro de poros ( $\text{\AA}$ )<br>medido | Volumen de poros BJH<br>( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) medido | $K_D$<br>( $\text{ml/g}$ ) |
| Óxido de titanio 80 $\mu\text{m}$                                                          | 7                                                             | 2000                                         | 0,037                                                     | 60                         |

- 30 Ejemplo 5.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  de 80  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET declarada de 108  $\text{m}^2/\text{g}$  y en la que las partículas son sustancialmente esféricas, para determinar el *breakthrough* inicial de  $^{68}\text{Ge}$ . El *breakthrough* de  $^{68}\text{Ge}$  se ha determinado como en el ejemplo 2 y mostraba valores inferiores a  $4 \cdot 10^{-5}$  (R en %). Las partículas de óxido de titanio se muestran en la figura 1 (fotografía de microscopía electrónica de barrido).

Ejemplo comparativo 6.

Se ha ensayado una fase estacionaria basada en óxido de titanio que presenta un tamaño medio de partículas  $d_{50}$  de 152  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET declarada de 259  $\text{m}^2/\text{g}$  y en la que las partículas son de forma sustancialmente no esférica e irregular, para determinar el *breakthrough* inicial de  $^{68}\text{Ge}$ . El *breakthrough* de  $^{68}\text{Ge}$  se ha determinado como en el ejemplo 2 y mostraba valores comprendidos entre  $1 \cdot 10^{-2}$  y  $2 \cdot 10^{-2}$  (R en %). Las partículas de óxido de titanio se muestran en la figura 2 (fotografía de microscopía electrónica de barrido).

Como se puede observar, los resultados de elución y en términos de *breakthrough* son peores para las partículas no esféricas con respecto al ejemplo 6, y esto a pesar de una superficie específica BET muy superior. Además, el rendimiento de la elución del  $^{68}\text{Ga}$  es también menor en el ejemplo comparativo 6 para las partículas de óxido de titanio no esféricas (<30%) con respecto a este para las partículas de óxido de titanio esféricas (70%).

Ejemplo comparativo 7.

La tabla 7 representa los resultados obtenidos para 4 tipos de fases estacionarias basadas en óxido de titanio.

La primera fase estacionaria está constituida de óxido de titanio que presenta un tamaño de partículas de 37  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 125  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 64 Å, un volumen de poros BJH de 0,248  $\text{cm}^3/\text{g}$  y un coeficiente de distribución ( $K_d$ ) de 2245  $\text{ml/g}$ .

La segunda fase estacionaria está constituida de óxido de titanio que presenta un tamaño de partículas de 105  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 140  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 60 Å, un volumen de poros BJH de 0,223  $\text{cm}^3/\text{g}$  y un coeficiente de distribución ( $K_d$ ) de 1813  $\text{ml/g}$ .

La tercera fase estacionaria está constituida de óxido de titanio que presenta un tamaño de partículas de 160  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 130  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 58 Å, un volumen de poros BJH de 0,240  $\text{cm}^3/\text{g}$  y un coeficiente de distribución ( $K_d$ ) de 1922  $\text{ml/g}$ .

La cuarta fase estacionaria está constituida de óxido de titanio que presenta un tamaño de partículas de 265  $\mu\text{m}$ , una superficie específica BET de 125  $\text{m}^2/\text{g}$ , un diámetro de poros de 61 Å, un volumen de poros BJH de 0,220  $\text{cm}^3/\text{g}$  y un coeficiente de distribución ( $K_d$ ) de 1940  $\text{ml/g}$ .

Tabla 7.

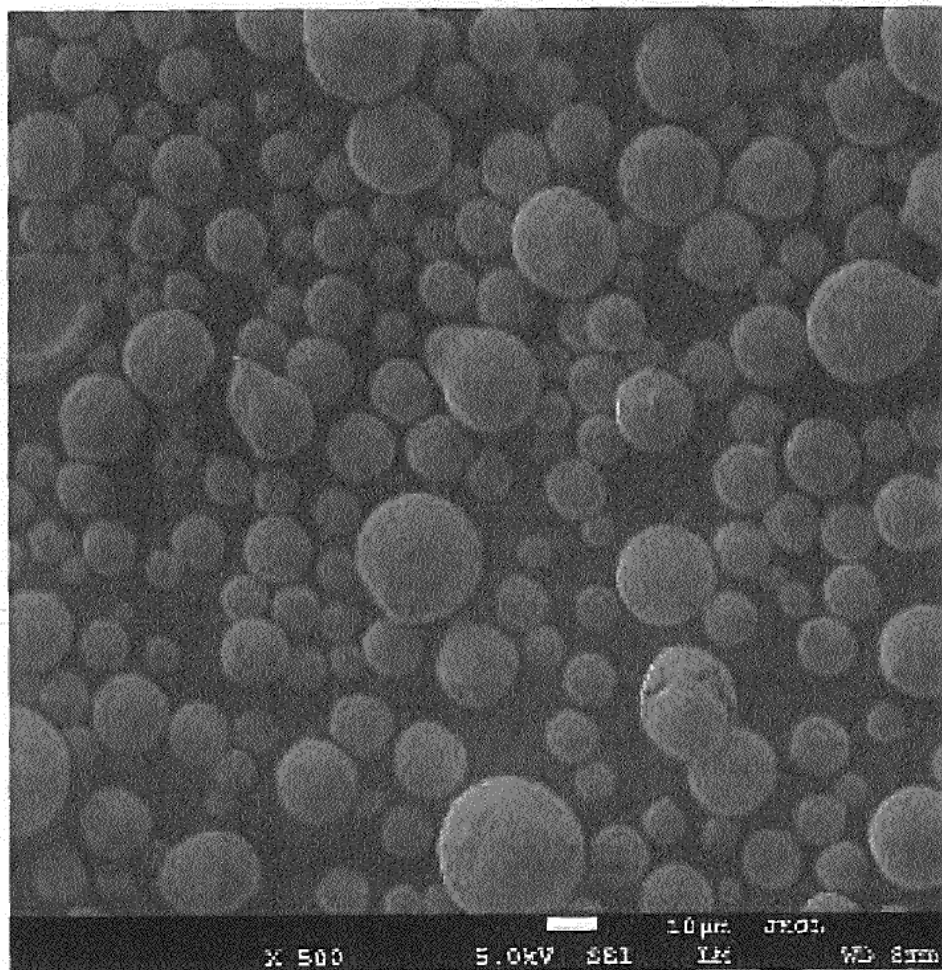
| Fase estacionaria                  | Superficie específica BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) medida | Diámetro de poros (Å) | Volumen de poros BJH ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) medido | $K_D$ ( $\text{ml/g}$ ) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| Óxido de titanio 37 $\mu\text{m}$  | 125                                                        | 64                    | 0,248                                                  | 2245                    |
| Óxido de titanio 105 $\mu\text{m}$ | 140                                                        | 60                    | 0,223                                                  | 1813                    |
| Óxido de titanio 160 $\mu\text{m}$ | 130                                                        | 58                    | 0,240                                                  | 1922                    |
| Óxido de titanio 265 $\mu\text{m}$ | 125                                                        | 61                    | 0,220                                                  | 1940                    |

A la vista de la tabla 7, parece que el aumento del tamaño de las partículas de óxido de titanio no influye de forma directa y proporcional en las características de la fase estacionaria en términos de superficie específica, diámetro de poros o incluso volumen de poros.

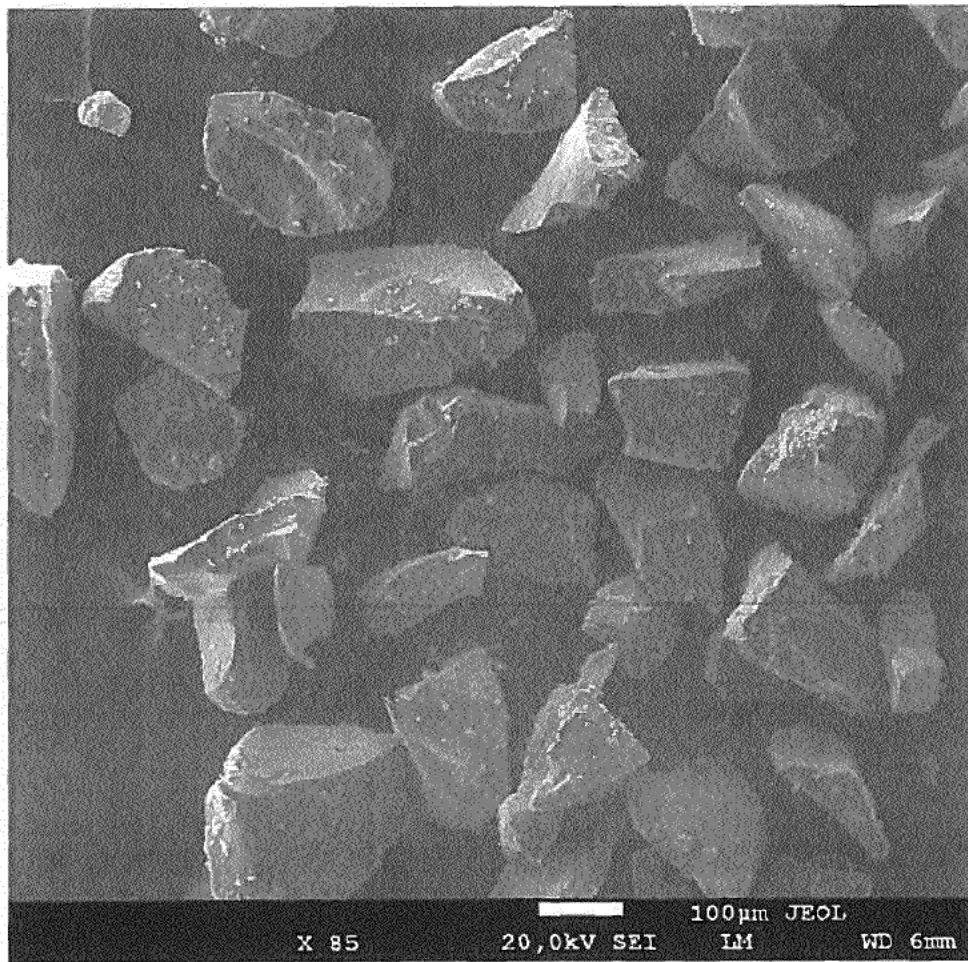
Por supuesto la presente invención no está limitada de ninguna manera a las realizaciones descritas antes y se pueden hacer modificaciones sin salirse del marco de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de óxido de titanio como fase estacionaria en un dispositivo generador de radioisótopos, caracterizado porque dicho óxido de titanio comprende partículas que presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , y presentan una superficie específica BET comprendida entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ .
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que las partículas de óxido de titanio presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , ventajosamente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ .
3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dichas partículas de óxido de titanio presentan poros que presentan un diámetro, estando comprendido el diámetro medio de poros entre 1 y 30 nm, preferiblemente entre 1 y 20 nm, más preferiblemente entre 2 y 18 nm, y más en particular entre 4 y 16 nm.
- 10 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las partículas de óxido de titanio presentan un volumen de poros BJH superior o igual a 0,1  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,12  $\text{cm}^3/\text{g}$ , en particular igual o superior a 0,15  $\text{cm}^3/\text{g}$ , incluso igual o superior a 0,20  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente, superior o igual a 0,25  $\text{cm}^3/\text{g}$ , y más en particular hasta 0,4  $\text{cm}^3/\text{g}$ .
- 15 5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las partículas de óxido de titanio presentan una superficie específica BET superior o igual a 70  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior o igual a 80  $\text{m}^2/\text{g}$ .
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las partículas de óxido de titanio están presentes en una proporción en peso de al menos 50% en peso, con respecto al peso total de la fase estacionaria.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las partículas de óxido de titanio presentan una proporción de  $d_{90}/d_{10}$  inferior o igual a 120  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior o igual a 80  $\mu\text{m}$ , más en particular inferior o igual a 60  $\mu\text{m}$ , ventajosamente, inferior o igual a 50  $\mu\text{m}$ .
- 20 8. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas de óxido de titanio son sustancialmente esféricas.
9. Generador de radioisótopos que comprende una fase estacionaria contenida en un depósito conectado a un conducto de eluyente y a una salida de eluato, caracterizado porque dicha fase estacionaria comprende partículas de óxido de titanio que presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , y presentan una superficie específica BET comprendida entre 30 y 300  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente superior a 60  $\text{m}^2/\text{g}$ .
- 25 10. Generador según la reivindicación 9, en el que dicha fase estacionaria está contenida en dicho depósito conectado a dicho conducto de eluyente y a dicha salida de eluato y dispuesto en una carcasa blindada, preferiblemente hecha al menos en parte de un material denso, como, por ejemplo, de tungsteno o plomo.
- 30 11. Generador según la reivindicación 9 a 10, en el que dichas partículas de óxido de titanio presentan un  $d_{50}$  comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ , ventajosamente entre 25 y 60  $\mu\text{m}$ .
12. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dichas partículas de óxido de titanio presentan poros, presentan poros que presentan un diámetro, estando comprendido el diámetro medio de poros entre 1 y 30 nm, preferiblemente entre 1 y 20 nm, más preferiblemente entre 2 y 18 nm, y más en particular entre 4 y 16 nm.
- 35 13. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que dichas partículas de óxido de titanio presentan un volumen de poros BJH superior o igual a 0,1  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente igual o superior a 0,12  $\text{cm}^3/\text{g}$ , en particular igual o superior a 0,15  $\text{cm}^3/\text{g}$ , incluso igual o superior a 0,20  $\text{cm}^3/\text{g}$ , preferiblemente, superior o igual a 0,25  $\text{cm}^3/\text{g}$ , y más en particular hasta 0,4  $\text{cm}^3/\text{g}$ .
- 40 14. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que dichas partículas de óxido de titanio están presentes en una proporción en peso de al menos 50% en peso, con respecto al peso total de la fase estacionaria.
15. Generador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que dichas partículas de óxido de titanio son sustancialmente esféricas.



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**