

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 224**

51 Int. Cl.:

B01J 29/04 (2006.01)
C01B 39/06 (2006.01)
C01G 15/00 (2006.01)
C22B 58/00 (2006.01)
G21G 1/04 (2006.01)
A61K 51/02 (2006.01)
C01B 39/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2017** **PCT/US2017/046704**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018** **WO18035013**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2017** **E 17780914 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021** **EP 3500363**

54 Título: **Generadores de galio-68 y métodos para la fabricación de tales generadores**

30 Prioridad:

16.08.2016 US 201662375665 P

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

21.03.2022

73 Titular/es:

CURIUM US LLC (100.0%)
111 Westport Plaza, Suite 800
St. Louis, MO 63146, US

72 Inventor/es:

BARBOSA, LUIS ANTONIO M.M.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 901 224 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

Generadores de galio-68 y métodos para la fabricación de tales generadores

Campo de la divulgación

5 El campo de la divulgación se refiere a generadores de galio-68 que son capaces de producir galio-68 a partir de un material fuente de germanio-68, y a métodos para la fabricación de generadores de galio-68 que incluyen tal material fuente de germanio-68. El material fuente puede ser cristalino y el germanio-68 puede sustituir de manera isomorfa a otros átomos centrales del material matriz cristalino.

Antecedente

10 La tomografía de emisión de positrones (PET) es un método de producción de imágenes *in vivo* que usa radiotrazadores de emisión de positrones para hacer seguimiento a los procesos bioquímicos, moleculares y/o patofisiológicos en humanos y animales. En los sistemas de PET, los isótopos que emiten positrones sirven como balizas para la identificación de la ubicación exacta de enfermedades y procesos patológicos bajo estudio, sin exploración quirúrgica del cuerpo humano. Con estos métodos no invasivos de formación de imágenes, el diagnóstico de enfermedades puede ser más cómodo para los pacientes, contrario a las aproximaciones más
15 tradicionales e invasivas, tales como cirugías exploratorias.

Un grupo de agentes radiofarmacéuticos ejemplar así incluye galio-68 (Ga-68 o ^{68}Ga), que puede ser obtenido a partir del radioisótopo germanio-68 (Ge-68 o ^{68}Ge). Ge-68 tiene una semivida de aproximadamente 271 días, se descompone por captura de electrones hasta Ga-68, y carece de cualquier emisión significativa de fotones. Ga-68 tiene una semivida de 68 minutos y se descompone mediante emisión de positrones lo cual hace del galio-68 un
20 isótopo ideal para radiotrazado médico. Los materiales para retener el progenitor de larga vida, Ge-68, son de interés significativo dado que Ge-68 genera el radioisótopo de galio de vida más corta.

Los materiales convencionales para la generación de galio-68 a partir de germanio-68 incluyen germanio-68 que está adsorbido sobre el material fuente. El galio-68 que es generado por descomposición de germanio-68 es eluido del generador. El líquido de extracción incluye galio-68 y una cantidad de germanio-68 (que puede ser denominado como "sangrado" de germanio-68) que se desorbe del material fuente del generador. Después de la elución, el isótopo galio-68 es separado de germanio-68 y de otras impurezas, típicamente por cromatografía en columna. El sangrado de germanio-68 disminuye la actividad y rendimiento del generador.
25

Por ejemplo, el documento US 4264468 A divulga un generador para galio-68 en el cual el germanio-68 es cargado dentro de una resina. El galio-68, que se forma *in situ* a partir de germanio-68, es eluido de la resina con una solución acuosa diluida de HCl. La solución ácida de galio-68 puede ser neutralizada.
30

Existe una necesidad por materiales fuente mejorados que incluyan Ge-68 para obtener Ga-68 para formación de imágenes por PET, tales como materiales que reducen el sangrado de germanio-68. También existe una necesidad por métodos relacionados para la producción de tales materiales fuente de germanio-68.

35 Esta sección pretende introducir al lector en diferentes aspectos de la técnica que pueden estar relacionados con diferentes aspectos de la divulgación, que son descritos y/o reivindicados posteriormente. Se cree que esta discusión sea útil para suministrar al lector información antecedente, para facilitar un mejor entendimiento de los diferentes aspectos de la presente divulgación. De acuerdo con ello, debería entenderse que estas declaraciones deben ser leídas a la luz de esto, y no como admisiones de la técnica previa.

Resumen

40 Un aspecto de la presente divulgación está dirigido a un generador para la producción de galio-68 mediante descomposición de germanio-68. El generador incluye un material matriz que tiene una estructura de cristal poliédrica tridimensional. El material matriz incluye un primer tetraedro que comprende un átomo central, T, y oxígeno, y tiene una fórmula TO_4 . El átomo central es seleccionado de entre el grupo consistente en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable. El material matriz incluye un segundo tetraedro. El segundo tetraedro es un tetraedro de
45 germanio-68 que comprende germanio-68 y oxígeno y tiene una fórmula $^{68}\text{GeO}_4$. El primer tetraedro y el tetraedro de germanio-68 son parte de una estructura de cristal poliédrica tridimensional. El generador incluye una carcasa para retener el material matriz, estando el material matriz dentro de la carcasa. El generador incluye una concha contra la radiación para absorber la radiación emitida por el material matriz.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para la producción de un generador de galio-68, que comprende un material matriz con germanio-68 que sustituye de manera isomorfa allí. El método incluye la formación de una mezcla de cristalización de partida. La mezcla de partida tiene una fuente de un primer átomo central y una fuente de un segundo átomo central. El primer átomo central es germanio-68 y el segundo átomo central es seleccionado de entre el grupo que consiste en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable. La mezcla de partida es calentada para causar la cristalización del material y para formar el tetraedro de germanio-68 y el
50

tetraedro del segundo átomo central, en una estructura cristalizada. La estructura cristalizada es encerrada en una carcasa de generador.

- 5 Existen diferentes refinamientos de los rasgos notados, en relación con los aspectos mencionados anteriormente de la presente divulgación. Igualmente, también pueden incorporarse rasgos adicionales en los aspectos mencionados anteriormente de la presente divulgación. Estos refinamientos y rasgos adicionales pueden existir individualmente o en cualquier combinación. Por ejemplo, diferentes rasgos discutidos posteriormente en relación con cualquiera de las realizaciones ilustradas de la presente divulgación, pueden ser incorporados dentro de cualquiera de los aspectos descritos anteriormente de la presente divulgación, solos o cualquier combinación.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Figura 1 es una representación esquemática de un material de zeolita en el cual el germanio sustituye de manera isomorfa átomos centrales de silicio; y

la Figura 2 es una representación esquemática de una estructura de la zeolita chabazita, que tiene una cavidad principal en un anillo 8T, sustituyendo el germanio-68 de manera isomorfa al germanio estable.

Descripción detallada

- 15 Las provisiones de la presente divulgación se refieren a generadores para la producción de galio-68 (que pueden ser denominados como "germanio-68/generadores de galio-68") y a métodos para la fabricación de tales generadores. El generador incluye un material matriz cristalizado que tiene una estructura de cristal poliédrica tridimensional, teniendo el material matriz incorporado allí germanio-68. El germanio-68 sustituye de manera isomorfa uno o más átomos centrales en el material matriz cristalizado.

- 20 El material matriz incluye un primer tetraedro que comprende un átomo central, T, y oxígeno, siendo el átomo central seleccionado de entre un grupo consistente en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable (por ejemplo, SiO_4 , AlO_4 , GeO_4 y ZrO_4), y teniendo el primer tetraedro una fórmula TO_4 . El material matriz comprende también un segundo tetraedro, siendo el segundo tetraedro un tetraedro de germanio-68 que comprende germanio-68 y oxígeno, y teniendo una fórmula $^{68}\text{GeO}_4$. El primer tetraedro y el tetraedro de germanio-68 son parte de una estructura de cristal poliédrica tridimensional. El generador comprende adicionalmente una carcasa para la retención del material matriz, estando el material matriz dentro de la carcasa, y una concha contra la radiación para absorber la radiación emitida por el material matriz.

- 25 Cada átomo del tetraedro tiene un átomo central y cuatro sitios de coordinación que están llenos con oxígeno. Cada estructura tetraédrica tiene generalmente una fórmula TO_4 , en donde T es el átomo central de la estructura. El tetraedro se combina para formar una estructura de cristal poliédrica, tridimensional. Tales estructuras tridimensionales pueden incluir diferentes cavidades o canales dentro de la estructura organizada.

- 30 El primer tetraedro puede ser un tetraedro de silicio (que tiene una fórmula SiO_4) en donde el germanio-68 sustituye de manera isomorfa silicio como el átomo central de varios tetraedros dentro del material matriz. A este respecto, debería notarse que la fórmula TO_4 , como se describe en esta memoria, representa la coordinación del tetraedro (incluyendo el oxígeno compartido) y que el material en sí mismo puede tener una fórmula química diferente. Por ejemplo, el material en sí mismo puede ser sílice (SiO_2), alúmina (AlO_2), germania (GeO_2), zirconia (ZrO_2) y combinaciones de estos materiales, existiendo allí una coordinación tetraédrica (TO_4) dentro del material.

- 35 La estructura puede ser un material de zeolita dentro de la cual el germanio-68 sustituye silicio de manera isomorfa. El material de zeolita incluye generalmente dos o más tipos diferentes de tetraedro que están unidos para formar la estructura poliédrica tridimensional de cristal del material de zeolita. Como se usa en esta memoria, "zeolita" se refiere a cualquier matriz de un primer tipo de átomo central (típicamente silicio), un segundo tipo de átomo central y oxígeno. Los diferentes átomos centrales que se usan son seleccionados de entre silicio, aluminio, germanio y zirconio. Por ejemplo, la zeolita puede ser una matriz de silicio y aluminio (silicoaluminatos) o una matriz de silicio y germanio (silicogermanatos) o incluso zirconio y germanio (zirconogermanatos).

- 40 El material de zeolita puede ser una zeolita natural, que está modificada para incluir germanio-68 como un sustituto isomorfo para los diferentes átomos centrales de las estructuras tetraédricas dentro del material. Más típicamente, la zeolita es una zeolita sintética con átomos de germanio-68 que son incorporados de manera isomorfa, mientras se fabrica el material. En algunas realizaciones, la zeolita contiene tetraedros de silicio y de aluminio (es decir, es un silicoaluminato) sustituyendo el germanio-68 algunos de los átomos de silicio y/o aluminio en las estructuras de tetraedro. En algunas realizaciones, la zeolita es una zeolita de pentasil (tal como ZSM-5) que contiene germanio-68 isomorfo. En algunas realizaciones, el material de zeolita contiene tetraedro de germanio y tetraedro de aluminio estables, es sustituyendo el germanio-68 algunos de los átomos de germanio y/o átomos de aluminio.

- 45 En tales estructuras de zeolita, típicamente la zeolita comprende tres estructuras de tetraedro - tetraedro de silicio, tetraedro de germanio-68 y un tercer tetraedro seleccionado de entre el grupo consistente en aluminio, zirconio y germanio estable. En algunas realizaciones, el tercer átomo central es tetraedro de aluminio, comprendiendo el tetraedro de aluminio, aluminio y oxígeno, y teniendo una estructura AlO_4 . En otras realizaciones, el tercer tetraedro

es tetraedro de germanio estable, comprendiendo el tetraedro de germanio estable, germanio estable y oxígeno y teniendo una fórmula GeO_4 .

La cantidad de germanio-68 en el material matriz puede ser consistente con cantidades usadas en generadores comerciales de germanio-68/galio-68. En algunas realizaciones, la formación del material de cristalita es controlada de modo que forme un material matriz con un intervalo particular de actividad. Adicionalmente al germanio-68, el material de matriz de zeolita puede contener germanio (por ejemplo, germanio-74) no activo (es decir, estable) que es incorporado de manera isomorfa por algunos de los átomos centrales de las estructuras tetraédricas (Fig. 1). La relación molar de germanio no activo a germanio-68 en la zeolita puede ser controlada para formar un generador con una actividad deseada. En algunas realizaciones, el material matriz cristalizado es combinado con otros materiales tales como diferentes resinas, aglutinantes, materiales de relleno o similares.

Después de la formación, el material matriz sustituido con germanio-68 es colocado dentro de una carcasa de columna (por ejemplo, columna de vidrio) que está rodeada por una concha contra la radiación (por ejemplo, concha de plomo) para formar la estructura del generador. El material matriz puede ser molido y/o cribado para controlar su tamaño de partícula. Después de la molienda y/o cribado, el material matriz puede ser empacado dentro de la carcasa de la columna.

Para generar galio-68, puede introducirse un solvente (por ejemplo, HCl, salino) dentro de la columna, para retirar el galio-68 que se ha generado por descomposición de germanio-68. Dado que el galio-68 tiene un estado de valencia diferente comparado con germanio-68, (+3 para galio-68 comparado con +4 para germanio-68), el galio-68 está enlazado menos fuertemente dentro del material de zeolita. La energía liberada durante la descomposición excede la energía de enlace, lo cual permite que el galio-68 esté disponible para la extracción desde la columna.

Puede usarse ácido clorhídrico (por ejemplo, de aproximadamente 0.05 M a aproximadamente 2 M de HCl) como el eluyente, para extraer galio-68 de la columna. La solución de extracción puede ser procesada adicionalmente para retirar impurezas del eluido resultante, sin embargo, en algunas realizaciones se eliminan tales pasos adicionales de procesamiento. El galio-68 extraído puede ser procesado para formar un agente radiofarmacéutico para uso médico.

Los materiales de matriz que incorporan germanio-68 pueden ser obtenidos incluyendo germanio-68 en mezclas de partida, a partir de las cuales se cristaliza la matriz. Mediante inclusión de germanio-68, el germanio-68 sustituye de manera isomorfa varios de los átomos centrales tetraédricos de la estructura (por ejemplo, silicio, aluminio, zirconio o germanio estable). Un método para la fabricación de un generador de galio-68 que comprende un material matriz con germanio-68 que sustituye de manera isomorfa allí, comprende la formación de una mezcla de partida de cristalización, teniendo la mezcla de partida una fuente de un primer átomo central y una fuente de un segundo átomo central, siendo el primer átomo central germanio-68 y siendo el segundo átomo central seleccionado de entre el grupo consistente en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable. El método incluye adicionalmente el calentamiento del material de partida, para causar que el material cristalice y para formar el tetraedro de germanio-68 y el tetraedro del segundo átomo central en una estructura cristalizada, y encerrar la estructura cristalizada en una carcasa de generador.

En algunas realizaciones particulares, el germanio-68 sustituye germanio estable que es usado para ensamblar la estructura. Los materiales de zeolita que incorporan germanio estable pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos tales como, por ejemplo, los descritos en Kosslick et al., "Synthesis and Characterization of Ge-ZSM-5 Zeolites", J. Phys. Chem. 1993, 97(21), pp. 5678-5684.

En algunas otras realizaciones, el germanio-68 sustituye una cantidad de silicio en la estructura (por ejemplo, hasta aproximadamente 30 % de los átomos de silicio). La relación molar de germanio-68 a silicio en la mezcla de partida puede ser seleccionada para lograr la actividad deseada y, como en algunas realizaciones, puede ser por lo menos aproximadamente 1:1000, por lo menos aproximadamente 1:100, por lo menos aproximadamente 1:50, por lo menos aproximadamente 1:20, por lo menos aproximadamente 1:10 o por lo menos aproximadamente 1:5.

El material matriz, tal como zeolita, puede ser preparado mediante información de una mezcla o gel del material base y manteniendo las condiciones de cristalización hasta que se forma el cristal. A medida que los cristales comienzan a formarse, el tetraedro forma una red tridimensional compartiendo átomos de oxígeno.

En algunas realizaciones, se prepara una mezcla acuosa de óxido de germanio-68 ($^{68}\text{GeO}_2$) y uno o más otros óxidos (por ejemplo, sílice, alúmina y/o germania estable) y se calienta para formar cristales. Como una alternativa al uso de germania, puede añadirse a la mezcla de formación de zeolita un haluro de germanio, tal como cloruro de germanio ($^{68}\text{GeCl}_4$). Las condiciones adecuadas de cristalización pueden incluir el calentamiento bajo condiciones hidrotérmicas. Por ejemplo, la mezcla o gel de partida de cristalización puede ser calentada a por lo menos aproximadamente 100 °C o incluso a por lo menos aproximadamente 150 °C (por ejemplo, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C). Por calentamiento, la mezcla de partida cristaliza y forma el tetraedro del primer átomo central y tetraedro de germanio-68 en la estructura cristalizada.

Los métodos adecuados para la formación del material matriz (por ejemplo, material de zeolita) pueden involucrar el uso de diferentes agentes de dirección de estructura (SDAs), incluyendo agentes orgánicos o inorgánicos que asisten en la formación de las estructuras tridimensionales. Los SDAs ejemplares incluyen cationes inorgánicos,

fosfacenos, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, haluros e hidróxidos), compuestos de imidazolio y éteres cíclicos y lineales. También pueden usarse métodos asistidos con semilla, para promover la cristalización y/o formación de estructura. Los métodos asistidos por semilla pueden involucrar el uso de cristales semilla de la estructura deseada, los cuales actúan como superficies de crecimiento de cristal para formación del material matriz.

- 5 Después de la cristalización, pueden separarse los cristales de zeolita de la porción de líquido del gel, mediante filtración o evaporación. Los cristales pueden ser lavados (por ejemplo, con agua) para retirar los líquidos residuales y cristales finos. En algunas realizaciones, el material cristalino es calcinado.

En algunas realizaciones, la mezcla de partida es un gel que tiene la fórmula (1)



- 10 con (x, y) siendo (0.8, 0.2), (0.4, 0.6) o (0.165, 0.835).

En algunas realizaciones, el segundo átomo central es silicio. Alternativamente o adición, la mezcla de partida puede comprender una fuente de terceros átomos centrales (tal como estructuras de zeolita que también comprenden germanio-68). Si el segundo átomo central es silicio, el tercero puede ser seleccionado de entre el grupo que consiste en aluminio, zirconio y germanio estable.

- 15 El armazón de zeolita de germanio-68 resultante puede tener cualquier forma adecuada tal como, por ejemplo, estructuras cúbicas como las descritas en O'Keeffe et al., "Germanate Zeolites: Contrasting the Behavior of Germanate and Silicate Structures being from Cubic T8O20 Units (T = Ge or Si)", Chem. Eur. J. 1999, 5 (10). También pueden prepararse otros armazones tales como Zeolita A (Linde tipo A) o cadenas de anillos de 6 miembros tales como Zeolita Y (Linde tipo Y) o chabazita, mordenita o ferrierita (véase Davis et al., "Zeolite and Molecular Sieve Synthesis", Chem. Mater. 1992, 4(4) pp. 756-768 and Davis, "Zeolites from a Materials Chemistry Perspective," Chem. Mater., 2014, 26(1), pp. 239-245). En la Figura 2 se muestra una estructura ejemplar de la zeolita chabazita en la cual el germanio-68 sustituye de manera isomorfa una porción de átomos no activos de germanio.

- 25 Comparado con los materiales convencionales que contienen germanio-68, los materiales de matriz de realizaciones de la presente divulgación, tienen varias ventajas. Mediante la inclusión de manera isomorfa de germanio-68 dentro del armazón y estructura de cristal del material, no se requiere cargar separadamente el germanio-68 en el material matriz. Esto reduce la cantidad de material de carga que puede perderse debido a la carga, y se disminuye el desperdicio (por ejemplo, elimina las soluciones separadas de carga). El material puede ser menos contaminado con otros metales estables (por ejemplo, hierro) y con metales radioactivos (excluyendo otros isótopos de germanio) tales como zinc-68, que es el producto de descomposición de galio-68, dado que tales metales de impureza son menos aptos que el germanio-68 para ser incorporados dentro del material matriz. El material de soporte es inorgánico con elevada resistencia química, a la radiación y mecánica, respecto a los soportes orgánicos. Debido a los diferentes estados de valencia del galio, el galio es liberado selectivamente desde el material matriz, mientras el germanio-68 puede permanecer enlazado de manera isomorfa al material. Mediante la incorporación de manera isomorfa de germanio-68 dentro del material matriz, se reduce significativamente el sangrado de germanio-68 y pueden eliminarse los pasos posteriores de procesamiento para el retiro de germanio-68. Mediante el enlace de manera isomorfa de germanio-68, el material matriz cristalino de germanio-68 puede ser manipulado fácilmente (por ejemplo, menos desperdicio y empaque más fácil) y eluido más fácilmente.

- 40 Como se usan en esta memoria, cuando los términos "alrededor de", "sustancialmente", "esencialmente" y "aproximadamente" son usados conjuntamente con intervalos de dimensiones, concentraciones, temperaturas u otras propiedades o características físicas o químicas, se entiende que cubren variaciones que pueden existir en los límites superiores y/o inferiores de los intervalos de las propiedades o características, incluyendo, por ejemplo, variaciones resultantes del redondeo, metodología de medición u otra variación estadística.

- 45 Cuando introducen elementos de la presente divulgación o de las realizaciones de la misma, se pretende que los artículos "un", "uno", "el/la" y "dicho/a" indiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene" y "que tiene" sean incluyentes e indiquen que puede haber elementos adicionales diferentes a los elementos listados. El uso de términos que indican una orientación particular (por ejemplo, "arriba", "fondo", "lado", etc.) busca la conveniencia de descripción y no requiere ninguna orientación particular del elemento descrito.

- 50 Dado que en las construcciones y métodos anteriores podrían realizarse diferentes cambios sin apartarse del alcance de la divulgación, como se define en las reivindicaciones anexas, se pretende que todo el tema contenido en la descripción anterior y mostrado en el/los dibujo(s) acompañante(s) será interpretado como ilustrativo y no en un sentido limitante.

REIVINDICACIONES

1. Un generador para la producción de galio-68 mediante descomposición de germanio-68, comprendiendo el generador:

un material matriz que tiene una estructura de cristal poliédrica tridimensional, comprendiendo el material matriz:

- 5 un primer tetraedro que comprende un átomo central, T, y oxígeno, siendo el átomo central seleccionado de entre el grupo que consiste en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable, teniendo el primer tetraedro una fórmula TO_4 ;

un segundo tetraedro, siendo el segundo tetraedro un tetraedro de germanio-68 que comprende germanio-68 y oxígeno, y teniendo una fórmula $^{68}GeO_4$, siendo el primer tetraedro y tetraedro de germanio-68 parte de una estructura de cristal poliédrica tridimensional;

- 10 una carcasa para la retención del material matriz, estando el material matriz dentro de la carcasa; y

una concha contra la radiación para absorber la radiación emitida por el material matriz.

2. El generador para la producción de galio-68 como se expone en la reivindicación 1, en donde el primer tetraedro es un tetraedro de silicio que tiene una fórmula SiO_4 , estando el germanio-68 sustituyendo de manera isomorfa al silicio como el átomo central de una pluralidad de tetraedros en el material matriz.

- 15 3. El generador para la producción de galio-68 como se expone en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el material matriz comprende además un tercer tetraedro, comprendiendo el tercer tetraedro un átomo central seleccionado de entre el grupo consistente en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable.

- 20 4. El generador para la producción de galio-68 como se expone en la reivindicación 3, en donde el tercer tetraedro es un tetraedro de aluminio, comprendiendo el tetraedro de aluminio, aluminio y oxígeno y teniendo una fórmula AlO_4 .

5. El generador para la producción de galio-68 como se expone en la reivindicación 3, en donde el tercer tetraedro es un tetraedro de germanio estable, comprendiendo el tetraedro de germanio estable, germanio estable y oxígeno y teniendo una fórmula GeO_4 , sustituyendo el germanio estable de manera isomorfa al silicio como el átomo central de una pluralidad de tetraedros en el material matriz.

- 25 6. Un método para la producción de un generador de galio-68, que comprende un material matriz, sustituyendo allí el germanio-68 de manera isomorfa, en donde el método comprende:

formación de una mezcla de partida de cristalización, teniendo la mezcla de partida una fuente de un primer átomo central y una fuente de un segundo átomo central, siendo el primer átomo central germanio-68 y siendo el segundo átomo central seleccionado de entre un grupo consistente en silicio, aluminio, zirconio y germanio estable; y

- 30 calentamiento de la mezcla de partida, para causar que el material cristalice y forme el tetraedro de germanio-68 y el tetraedro del segundo átomo central en una estructura cristalizada; y

encerramiento de la estructura cristalizada en una carcasa de generador.

7. El método como el expuesto en la reivindicación 6 en donde el segundo átomo central es silicio.

- 35 8. El método como se expone en la reivindicación 7 en donde la mezcla de partida de cristalización comprende además un tercer átomo central seleccionado de entre el grupo consistente en aluminio, zirconio y germanio estable, comprendiendo la estructura cristalizada tetraedros del tercer átomo central.

9. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde:

la mezcla de partida es calentada a por lo menos 100 °C o de 100 °C a 200 °C; y

el material matriz es cristalizado bajo condiciones hidrotérmicas.

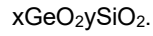
- 40 10. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 en donde el primer átomo central es silicio, siendo la relación molar de germanio-68 a silicio en la mezcla de partida, de por lo menos 1:1000 o por lo menos 1:100, por lo menos 1:50, por lo menos 1:20, por lo menos 1:10 o por lo menos 1:5.

11. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde:

a la mezcla de partida se añade un haluro de germanio-68 o $^{68}GeO_2$, como una fuente de germanio-68; y

- 45 el segundo átomo central es silicio, añadiéndose sílice a la mezcla de partida, como una fuente de silicio.

12. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde la mezcla de partida es un gel, comprendiendo el gel sílice y germania estable de acuerdo con la fórmula



5 13. El método como se expone en la reivindicación 12 en donde y es igual a (1-x) y x es 0.8, 0.4 o 0.165.

14. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en donde el material matriz tiene una estructura de cristal poliédrica tridimensional.

15. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 14 que comprende adicionalmente el encerramiento de la estructura cristalizada en una concha contra la radiación.

10

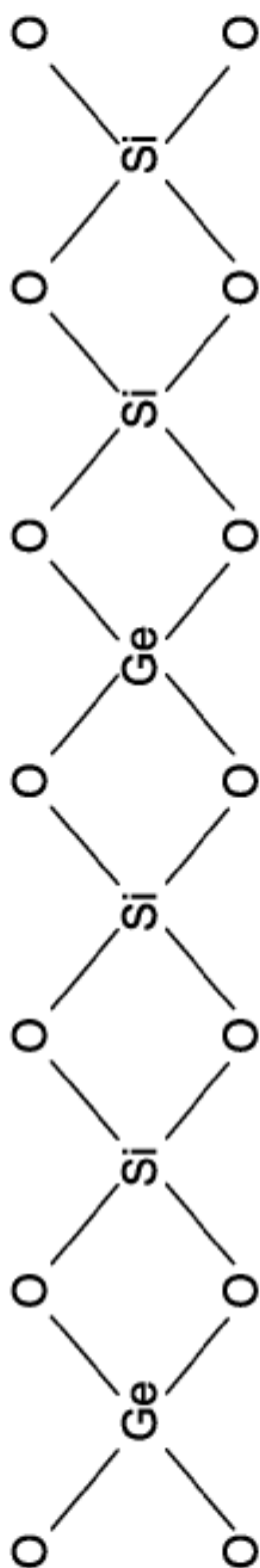


FIG. 1

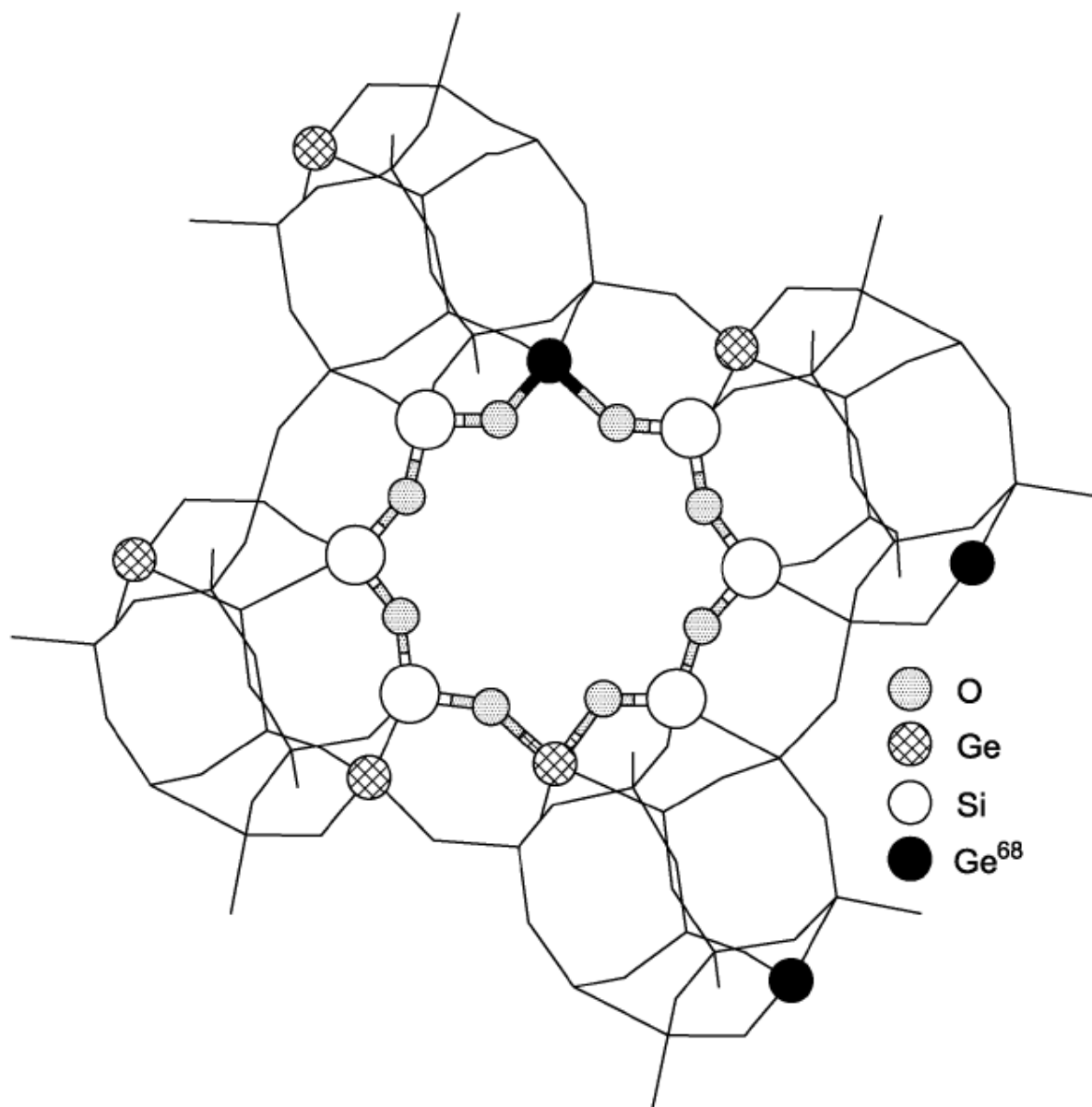


FIG. 2