

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2019.5.2.71>

Comparative study of ^{82}Sr separation/purification methods used at Brookhaven National Laboratory and ARRONAX

Yeong Su Ha¹, Sang-Pil Yoon¹, Han-Sung Kim¹, and Kye-Ryung Kim¹

¹ Korea Multi-purpose Accelerator Complex (KOMAC), Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), Gyeongju, Korea.

ABSTRACT

Nuclear imaging is one of the most powerful measures for non-invasive diagnosis of myocardial vascular disease. Radionuclide such as ^{13}N , ^{15}O , ^{201}Tl and ^{82}Rb is used for the measurement of cardiac blood flow. ^{13}N , ^{15}O and ^{201}Tl are produced in cyclotrons while ^{82}Rb is obtained from generator. Rubidium (Rb), an alkali ion, behaves biologically like potassium, and accumulates in myocardial tissue. Rb has rapid blood clearance profile which allows the use of ^{82}Rb with a short physical half-life of 75 s for non-invasive evaluation of regional myocardial perfusion. There are several advantages of ^{82}Rb over other radioisotopes. An ultra-short half-life significantly reduces the exposure of patients to radiation and allows to repeat injections for studying the effects of medical intervention. As a positron emitter, ^{82}Rb allows positron emission tomography (PET) imaging which have shown superior diagnostic performances. ^{82}Rb can be produced from generator by decay of its parent ^{82}Sr . However, the preparation of ^{82}Sr is difficult, because appropriate purity is required to meet the specification of the product. Recently reported procedure from ARRONAX research institute showed that a Chelex-100 resin is sufficient for this purpose and additional column is not necessary. Whereas Brookhaven National Laboratory (BNL) procedure contains three ion exchange resin separation, including Chelex-100 resin. Currently, since ^{82}Sr production site is non-existent in Korea, Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI) has plan to produce ^{82}Sr within specifications. We compared ^{82}Sr purification procedures reported from ARRONAX and BNL to investigate the most suitable procedure for our conditions.

Key Word: Strontium-82, Rubidium-82, Generator, Myocardial perfusion imaging, Purification, Ion-exchange resin.

Introduction.

핵의학영상 기법은 비침습적으로 심근관류를 관찰할 수 있는 유용한 방법이다. 심근관류 영상에 사용될 수 있는 방사성 동위원소로는 ^{13}N , ^{15}O , ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{82}Rb 등이 있다. ^{13}N , ^{15}O , ^{201}Tl 의 생산은 사이클로트론을 통해 이루어지는 반면 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 와 ^{82}Rb 은 발생기를 통해 손쉽게 생산할 수 있는 장점을 가지고 있다(1,2).

알칼리금속이온인 Rubidium (Rb)은 생리적으로

potassium (K)과 유사하게 작용하여 심근에 축적되었다가 혈류를 통해 빠르게 배출되는 특징을 보여주는 데, 이러한 Rb의 동위원소 중 ^{82}Rb 는 76초의 단반감기를 바탕으로 양전자를 방출하여 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상이 가능하다(3,4). 짧은 반감기는 환자 및 영상장비 운영자의 피폭선량을 줄일 수 있는 큰 장점을 가지며, 양전자방출 단층촬영 영상을 통해 높은 민감도를 바탕으로 보다 정확한 정량이 가능하게 된다(5). 실제로 임상에서 ^{82}Rb 를

Received: December 12, 2019 / Revised: December 26, 2019 / Accepted: December 28, 2019

Corresponding author : Yeong Su Ha, Korea Multi-purpose Accelerator Complex (KOMAC), Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), 181 Mirae-ro, Geonchon-eup, Gyeongju, Gyeongbuk, 38180, Korea. Tel: 82-54-750-5526, Fax: 82-54-750-5409, E-mail: ysha19840704@kaeri.re.kr.

Copyright©2019 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

이용한 심근관류영상을 통해 심장질환 및 관련 질병을 진단하거나, 다양한 종양에 대한 ^{82}Rb 의 축적량을 정량하여 종양 및 전이 종양의 진단 가능성을 제시한 논문들이 계속해서 보고 되고 있다(6-11).

^{82}Rb 는 모핵종인 ^{82}Sr (반감기: 25.6일)의 붕괴에 의해 발생되는데 이는 발생기를 통해 생산을 할 수 있다. $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ 발생기의 제작을 위해서는 고순도의 ^{82}Sr 가 필수조건으로 ^{82}Sr 를 생산하는 공정이 매우 중요하다고 할 수 있다(12). 최근에 프랑스의 ARRONAX 연구 그룹에서는 양이온교환수지인 Chelex-100만을 사용하여 2번 컬럼을 진행하면 발생기에 사용할 수 있을 만큼의 고순도에 ^{82}Sr 를 얻을 수 있다고 보고하였다(13). 반면에 미국의 Brookhaven National Laboratory (BNL)를 비롯해 Los Alamos National Laboratory와 러시아의 Institute for Nuclear Research에서는 Chelex-100 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피를 포함해서 부가적으로 각 각 한번의 양이온교환수지와 음이온교환수지 컬럼 크로마토그래피 과정을 거쳐 총 3번의 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피를 진행하여 고순도의 ^{82}Sr 를 얻었다고 보고 하였다(14-16). 현재 우리나라에는 ^{82}Sr 를 생산하는 시설이 없어 한국원자력연구원에서 ^{82}Sr 의 생산을 계획하고 준비 중에 있다. 우리는 앞으로 고순도의 ^{82}Sr 를 안정적으로 생산하기 위해 우리 연구원의 연구환경에 맞는 적절한 절차를 마련하고자 BNL과 ARRONAX에서 보고한 절차를 직접 비교하는 본 연구를 수행하였다.

Materials and Methods.

1. 장비 및 시약

분리정제에 과정에서 사용되는 RbCl (99.0%, metals basis), SrCl_2 (99.99%, metals basis), $\text{BeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (99.99%, metals basis), SeCl_4 , FeCl_3 (99.9%, metals basis), HCl (99.999%, metals basis), HNO_3 (99.999%, metals basis), $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}$ 버퍼용액은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) 및 Alfa Aesar (Ward Hill, MA, USA)에서 구입하였으며, 3가지 이온교환수지 (ion exchange resin) Chelex-100 (100-200 mesh, Na^+ form), AG50W-X8 (100-200 mesh, H^+ form), AG1-X8 (200-400 mesh, Cl^- form)과 폴리프로필렌 컬럼 (1.5 x 12 cm)은 Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA, USA)에서 구매하였다. 용액의 농축에는 Smart Evaporator K4 (BioChromato, Fujisawa-shi, Japan)를 사용하였으며 금속이온의 정량 분석은 울산과학기술원 연구지원 본부의 ELAN DRC-II LC-ICP-MS (PerkinElmer, Waltham, MA, USA)를 통해 진행하였다.

은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) 및 Alfa Aesar (Ward Hill, MA, USA)에서 구입하였으며, 3가지 이온교환수지 (ion exchange resin) Chelex-100 (100-200 mesh, Na^+ form), AG50W-X8 (100-200 mesh, H^+ form), AG1-X8 (200-400 mesh, Cl^- form)과 폴리프로필렌 컬럼 (1.5 x 12 cm)은 Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA, USA)에서 구매하였다. 용액의 농축에는 Smart Evaporator K4 (BioChromato, Fujisawa-shi, Japan)를 사용하였으며 금속이온의 정량 분석은 울산과학기술원 연구지원 본부의 ELAN DRC-II LC-ICP-MS (PerkinElmer, Waltham, MA, USA)를 통해 진행하였다.

2. 예비 절차서 작성

앞서 ^{82}Sr 를 성공적으로 생산하고 보고한 문헌들을 참고하여 BNL과 유사한 방법들을 바탕으로 Figure 1과 같은 예비 절차를 작성하였다(14-16).

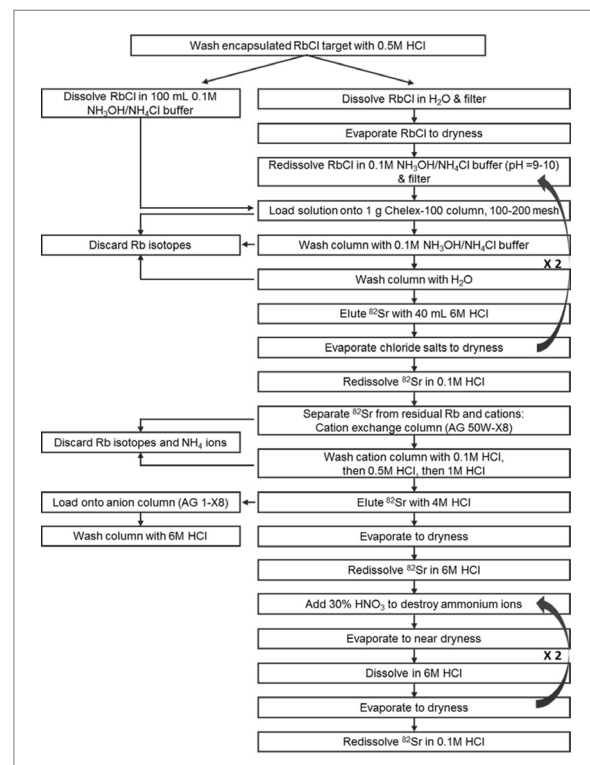


Figure 1. Draft version of ^{82}Sr separation/purification procedure based on methods previously described(14-16).

3. Cold 모델 디자인

현재 우리 연구원은 ^{82}Sr 에 대한 인허가를 진행 중에 있어 본 논문에서 실험은 모두 cold 모델을 이용해 수행하였다.

3.1) 분리정제 테스트에 사용할 Rb과 Sr의 양 계산

BNL에서 발표한 논문에서는 35 g의 RbCl 타겟으로부터 24.2 GBq의 Sr-82를 얻었다고 보고하였다(14). 이를 바탕으로 cold 모델에 사용할 RbCl과 SrCl_2 의 양을 계산하였다. 24.2 GBq (654 mCi)의 ^{82}Sr (82 g, 반감기: 25.6일)에 존재하는 총 원자의 수와 질량은 아래와 같다.

$$\lambda_{\text{for } ^{82}\text{Sr}} = \frac{0.693}{25.6 \times 24 \times 60 \times 60} = 3.1 \times 10^{-7} \text{sec}^{-1} \quad (1)$$

$$A = 654 \times 3.7 \times 10^7 = 2.4 \times 10^{10} \text{dps} \quad (2)$$

$$N = \frac{A}{\lambda} = \frac{2.4 \times 10^{10}}{3.1 \times 10^{-7}} = 0.77 \times 10^{17} \text{atoms} \quad (3)$$

$$\text{Mass of } ^{82}\text{Sr in 24.2 GBq} = \frac{0.77 \times 10^{17} \times 82}{6.02 \times 10^{23}} = 10.49 \times 10^{-6} \text{g} = 10.49 \mu\text{g} \quad (4)$$

여기에서 λ 는 붕괴 상수 (decay constant), A는 방사능 세기, N은 원자의 수를 의미한다.

위 계산을 토대로 표적 조사에 사용한 35 g의 Rb로부터 10.49 μg 의 Sr을 얻은 것을 확인할 수 있으며, Rb과 Sr의 질량은 약 333만배의 비를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

3.2) Cold 저장용액 (stock solution) 제조

Cold 저장용액은 Rb과 Sr의 질량비가 약 333만배인 것을 고려하여 RbCl (10 g)과 SrCl_2 (3 μg)을 HCl (0.1 M) 용액에 녹여 준비하였다. SrCl_2 는 1 mg을 HCl (0.1 M)에 녹인 후 희석하여 최종적으로 3 μg 이 되도록 섞어 주었다. 여기에 ^{82}Sr 생산과정에서 발생할 수 있는 다양한 불순물 중 큰 비중을 차지하는 Be ($\text{BeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), Se (SeCl_4), Fe (FeCl_3)을 Sr과 같은 양으로 섞어 주어 최종적으로 실험에 사용할 cold 저장용액을 만들었다.

4. 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피

4.1) Chelex-100 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피

실험의 목적에 맞게 Chelex-100 레진 적정량을 유리비커로 옮겨 담은 후 3차 증류수를 이용해 슬러리 (slurry)를 제작하였다. 제작된 슬러리를 폴리프로필렌 컬럼에 부어 레진이 침전될 때까지 기다려 준 후 $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}$ (0.1 M) 버퍼용액 (pH 9.5)을 이용해 사전 조건을 형성해 주었다. 그리고 cold 저장용액을 컬럼에 넣어 준 후 $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}$ (0.1 M) 버퍼용액과 3차 증류수를 이용해 washing을 진행하고 최종적으로 레진에 결합된 Sr을 얻어내기 위해 HCl (6.0 M)로 용출시켜 주었다.

4.2) AG50W-X8 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피

AG50W-X8 레진 적정량을 유리비커로 옮겨 담은 후 HCl (1.0 M)을 이용해 Chelex-100과 동일한 방법으로 슬러리를 제작하고 컬럼에 부어 레진을 침전시켜 주었다. 그리고 3차 증류수를 흘려 사전 조건을 형성해 준 다음 분리정제를 진행할 샘플을 로딩해 주었다. HCl을 0.1 M 부터 0.5 M, 1 M로 농도를 증가시켜 주며 washing을 진행하고 레진에 흡착된 Sr을 최종적으로 얻어내기 위해 HCl (4.0 M)로 용출시켜 주었다.

4.3) AG1-X8 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피

AG1-X8 레진 적정량을 유리비커로 옮겨 담은 후 3차 증류수를 이용해 슬러리를 제작하고, 이를 컬럼에 옮겨 레진을 침전시켜 주었다. 사전 조건을 형성해 주기 위해 HCl (6.0 M)을 흘려준 후 분리정제를 진행할 샘플을 로딩해 주었다. Sr을 얻기 위해 HCl (6.0 M)을 이용해 용출을 진행하였다.

5. ICP-MS 측정

분석에 사용할 ICP-MS 장비의 검출한계를 확인하기 위해 농도를 알고 있는 Zr과 Nb (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)을 1 ppm 부

터 0.1 ppt까지 10배씩 연속으로 희석한 샘플을 분석하였다. 검출한계를 확인한 후 분리정제 과정의 각 단계에 Sr, Rb, Be, Se, Fe의 농도를 측정하기 위해 기존 용매를 농축 시키고 HCl (0.1 M)을 이용해 다시 녹인 다음 유리 병에 담아 ICP-MS 분석을 의뢰하였다.

Results and Discussion.

1. ICP-MS 검출한계 측정

Zr과 Nb의 농도 범위가 1 ppm에서 0.1 ppb일 때 R² 값은 각각 Zr 0.999999, Nb 0.999953으로 신뢰할 만한 값을 보여주었으며(Figure 2), 0.1 ppb 이하의 농도에서는 데이터를 신뢰할 수 없는 결과를 보여주었다 (data not shown). 이 분석 결과를 바탕으로 분석에 사용하고자 하는 ICP-MS의 검출한계는 0.1 ppb인 것을 확인하였으며, 그 농도 범위에 맞춰 샘플을 준비하고 실험에 사용하였다.

2. Chelex-100 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피의 최적화

2.1) 예비실험 결과

BNL과 ARRONAX에서 보고한 ⁸²Sr의 분리정제 방법을 비교하기 위해 Chelex-100 레진을 사용하여 Sr과 Rb의 분리를 시도하였다. Chelex-100 레진은 Rb

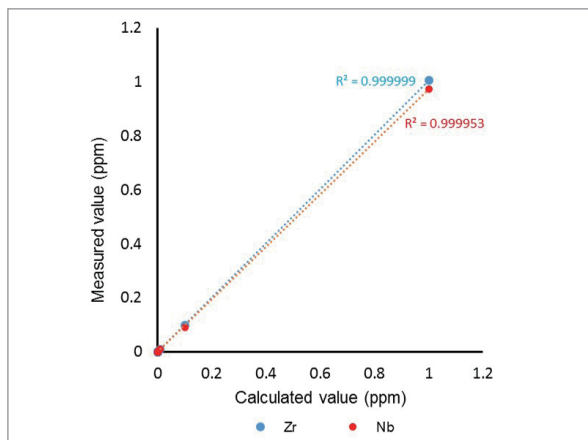


Figure 2. Measurement of the limit of detection of the ICP-MS instrument by ICP-MS results generated from Zr and Nb standard solution.

에 대해 낮은 친화도 (affinity)를 보여 주는 반면 Sr에 대해서는 높은 분배 계수를 가지므로 Sr을 레진에 흡착시킨 후 용출해내는 방법으로 Sr을 Rb으로부터 분리할 수 있을 것으로 판단하였다(16). 예상했던 대로 NH₄Cl-NH₄OH (0.1 M) 버퍼용액을 이용한 washing 과정에서 98.61%의 Rb이 씻겨 나가는 것을 관찰할 수 있었으며, Sr을 용출하기 위한 HCl (6.0 M)의 용출액에는 Rb가 0.1%만 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 Sr의 경우 HCl (6.0 M) 용출액에는 34.85%만 존재하였고 나머지는 버퍼 (45.25%)와 3차 증류수 (5.75%) washing 과정에서 씻겨 나가 Chelex-100 레진 사용법의 최적화 과정이 필요하다고 판단하였다 (Figure 3).

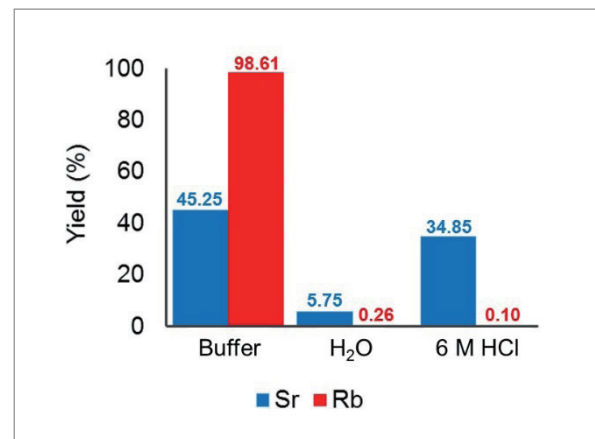


Figure 3. The Sr and Rb content of each fraction from Chelex-100 resin column.

2.2) 레진의 양 및 컬럼 진행 횟수에 따른 Sr과 Rb 분리 실험 결과

Chelex-100 레진에 흡착되는 Sr의 양을 늘림으로써 Sr의 회수율을 높이기 위해 레진의 양을 증가시키거나 컬럼을 진행하는 횟수를 늘려 Sr의 회수율을 관찰하였다. 그 결과 레진의 양이 증가할수록 Sr의 회수율이 증가되는 것을 확인하였으나 Rb 역시 높은 농도로 용출되어 나오는 것을 확인할 수 있었다. 반면에 컬럼을 진행하는 횟수를 1회에서 6회로 증가시켰을 때 Sr의 손실이 6.52% 증가하였으나 Rb이 용출되어 나오는 양 역시 35.21% 줄어드는 것을 확인할 수 있었다(Figure 4A).

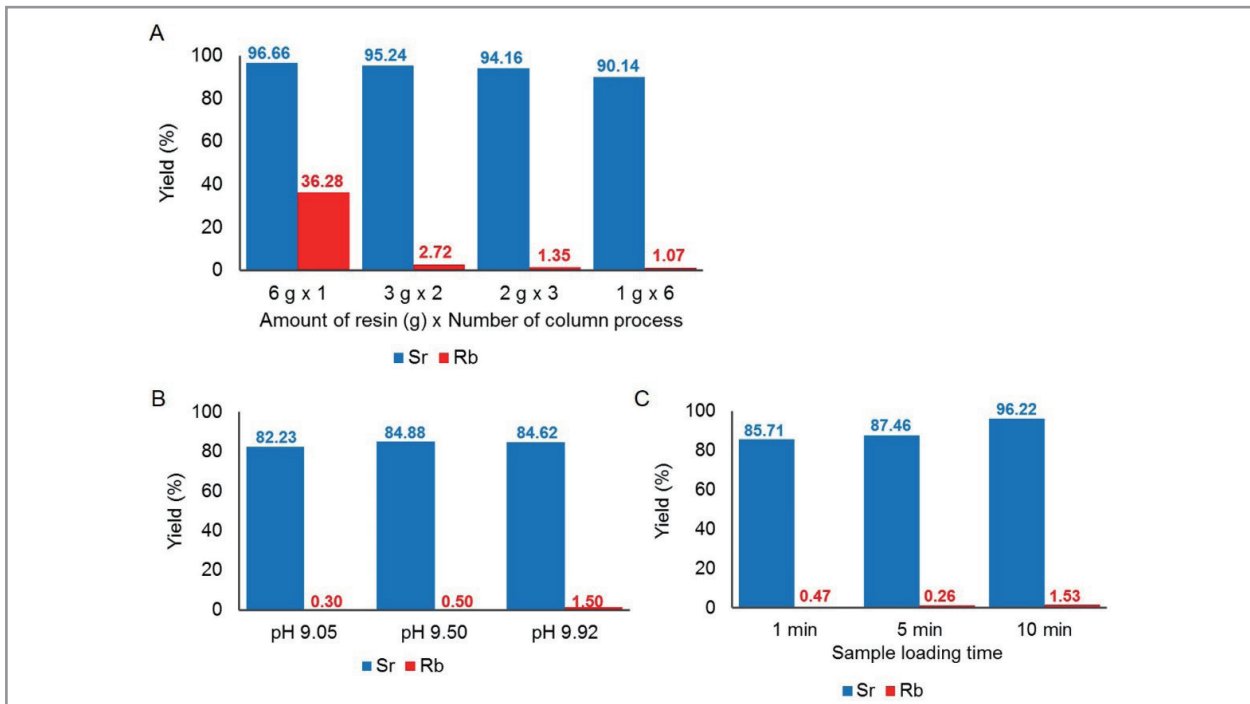


Figure 4. Recovery yield of Sr and Rb in eluate measured by ICP-MS as a function of (A) the amount of resin x number of column process, (B) buffer pH and (C) the sample loading time

2.3) 버퍼용액의 pH에 따른 Sr과 Rb의 분리 실험 결과

Chelex-100 레진의 양을 1 g으로 통일하고 샘플의 로딩 및 washing에 사용하는 버퍼의 pH를 9.05, 9.50, 9.92로 하였을 때 Sr과 Rb의 분리 실험 결과를 비교하였다. 그 결과 버퍼의 pH는 Chelex-100 레진 상에서 Sr과 Rb의 분리에 크게 영향을 주지 않는 것을 확인할 수 있었다(Figure 4B).

2.4) 샘플 로딩 시간에 따른 Sr과 Rb의 분리 실험 결과

Chelex-100 레진 1 g에 Sr이 충분히 흡착되기 위한 샘플의 로딩시간을 확인하기 위해 로딩시간에 따른 Sr의 회수율을 확인해 보았다. 로딩시간을 각각 1분, 5분, 10분으로 하였을 때 용출액에 섞여 나오는 Rb의 양은 0.47%, 0.26%, 1.53%로 조금 증가하였지만 Sr의 회수율은 85.71%, 87.46%, 96.22%로 크게 증가하는 것을 확인할 수 있었다(Figure 4C). 이 결과를 통해 레진에 Sr을 충분히 흡착시키기 위해서는 1 g의 레진을 사용하더라도 샘플을 로딩하는 시간을 10분으로 증가시키는 것이 중요한 요소임을 확인할 수 있었다.

샘플 로딩시간을 10분으로 고정한 후 Chelex-100

레진 1 g에 대해 2번 컬럼을 진행했을 때 컬럼을 1번 진행한 것과 결과에서 차이를 보여주는지 확인하기 위해 실험을 진행하였다. 그 결과 컬럼을 1번 진행했을 때와 2번 진행했을 때 Sr의 회수율은 각각 97.89%와 97.57%였고 Rb의 양은 0.43%와 0.77%로 결과에는 큰 차이가 없는 것을 확인하였다(Figure 5). 위 결과들을 바탕으로 정리해보면 샘플 로딩시간을 10분으로 고정하게 되면 레진을 1 g만 사용하여 한번의 컬럼만 진

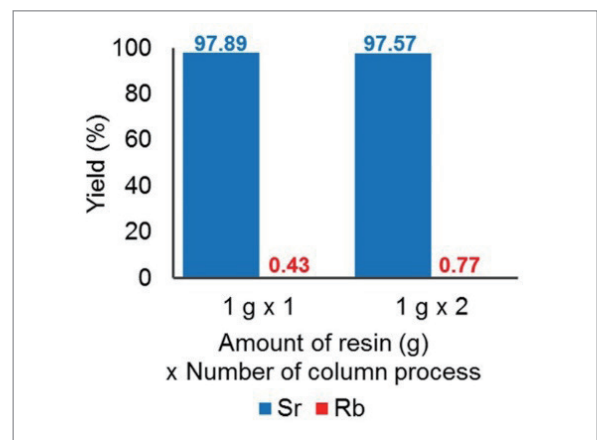


Figure 5. Recovery yield of Sr and Rb in eluate measured by ICP-MS as a function of the number of column process.

행하여도 충분히 Sr과 Rb을 분리할 수 있다는 것을 알 수 있다. 로딩시간의 증가만으로 컬럼의 진행을 줄일 수 있어 실험 시간을 단축시킬 수 있음은 물론이고 레진의 사용량을 줄일 수 있는 장점을 가지게 된다.

3. BNL과 ARRONAX 분리정제법의 비교 결과

최적화 된 Chelex-100 레진 사용법을 바탕으로 BNL과 ARRONAX 분리정제법을 직접 비교해 보았다. 기존 BNL 분리정제법은 Chelex-100 레진에 더해 양이온교환수지인 AG50W-X8과 음이온교환수지인 AG1-X8까지 총 3번의 레진 컬럼 크로마토그래피 과정을 거치지만(14-16), ARRONAX에서 발표한 논문에서는 Chelex-100 레진만 사용하여 고순도의 Sr-82를 분리정제 가능하다고 보고하였다(13). BNL과 ARRONAX 방법으로 각각 분리정제를 진행한 후 결과를 Figure 6에 나타내었다. ARRONAX 분리정제 절차서에 따라 Chelex-100 레진만을 이용해 Sr의 분리정제를 시도하였을 때 최종 생성물에 97.57%의 Sr과 0.77%의 Rb이 존재하였다. Chelex-100 레진만으로 충분히 Rb을 잘 분리할 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다. 하지만 Sr-82 생산 과정에서 발생할 수 있는 불순물인 Se, Be, Fe이 각각 32.39%, 89.47%, 45.57%가 최종 생성물에 존재하는 것을 확인하였고 이를 바탕으로 Chelex-100 레진만으로 충분한 고순도의 82Sr를 얻기 어렵다는 판단을 하였다(white bar). 다음으로 BNL 분리정제 절차서에 따라 Chelex-100레진과

정을 진행한 샘플에 대해 추가적으로 AG50W-X8 레진과 AG1-X8 레진 컬럼 크로마토그래피 과정을 진행하고 최종 생성물에 대해 Sr, Rb, Se, Be, Fe의 농도를 측정하였다. 그 결과 불순물인 Rb, Se, Be, Fe은 각각 0.002%, 4.23%, 1.2%, 1.09%로 낮은 잔존량을 보여주었으나 Sr의 회수율이 34.49%로 낮은 결과를 관찰할 수 있었다(gray bar). 실험에 적용하지 않은 다양한 불순물들을 고려하였을 때 BNL 방법이 ARRONAX 방법에 비해 우리 연구시설에 더욱 적합한 것으로 판단하였다. 하지만 ⁸²Sr 생산을 보다 효율적으로 진행하기 위해서는 Sr에 대한 회수율을 높이는 시도가 필요하였다. 그래서 분리정제 절차상에 각 단계별로 Sr의 양을 측정함으로써 Sr의 손실이 어느 단계에서 발생하는지 확인하였다. 그 결과 Chelex-100 레진 컬럼 크로마토그래피 과정 후에는 Sr이 97.57% 남아 있는 것을 확인하였으나 AG50W-X8 레진 컬럼 크로마토그래피 과정 후에 Sr의 양이 39.68%로 57.89%의 손실이 발생한다는 것을 확인할 수 있었다 (Figure 7).

Conclusion

⁸²Sr /⁸²Rb 발생기를 개발하기 위해서는 기준에 부합하는 고순도의 ⁸²Sr가 필요한데 이러한 기준에 부합하는 ⁸²Sr를 생산하기 위해 우리 연구소 실정에 맞는 ⁸²Sr 분리정제 공정에 대해 연구해보았다(17). BNL과

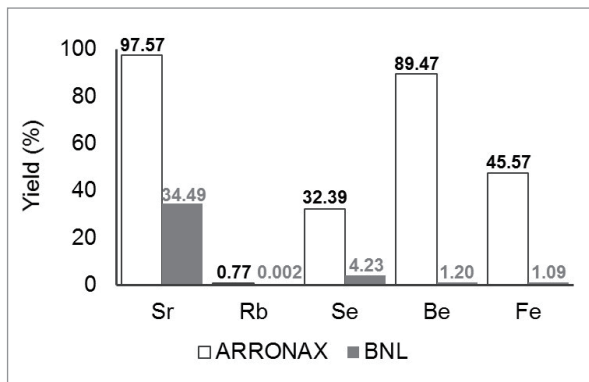


Figure 6. Comparison results on the final yield of Sr and other impurities purified by ARRONAX and BNL procedures.

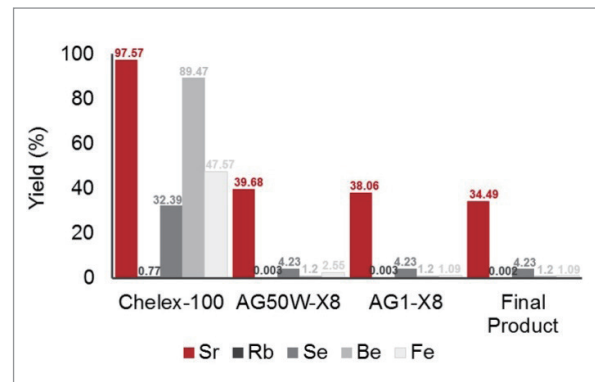


Figure 7. The Sr and other impurities content of each eluate from Chelex-100, AG50W-X8 and AG1-X8 resin column.

ARRONAX에서 보고된 분리정제 공정법에 따라 비교 연구를 진행하였고, 그 결과 Chelex-100 레진 만으로는 발생기 제작에 부합하는 고순도의 ^{82}Sr 를 얻기 어려웠으며 추가적인 이온교환수지 컬럼 크로마토그래피 과정이 필요하다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 Sr의 회수율이 낮은 문제점을 보완하기 위해 Sr의 손실이 많은 단계를 분석하였고 AG50W-X8 레진 컬럼 크로마토그래피 과정에서 Sr이 많이 손실된다는 것을 확인하였다. 현재에는 AG50W-X8 레진 컬럼 크로마토그래피 과정에서의 문제점을 파악하고 이를 보완하여 우리 연구소 실정에 맞는 최적화된 절차서를 마련하기 위해 추가적인 실험을 진행 중에 있다.

Acknowledgments

ICP-MS 분석에는 울산과학기술원 연구지원본부의 손희식 연구원께서 도움을 주셨습니다. 이 연구는 한국연구재단 방사선기술개발사업(2017M2A2A6A05016601)의 지원을 받아 수행하였으며, 다른 이해 관계는 없음을 밝힙니다.

References

1. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, Squicciarini S, al-Aouar ZR, Schork A, Kuhl DE. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1303-1310.
2. Le Guludec D, Lautamaki R, Knuuti J, Bax JJ, Bengel FM. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe-a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1709-1724.
3. Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL, Marani SK, Fisher DJ, O'Brien HA Jr, Loberg MD. Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors. *J Nucl Med* 1983;24:898-906.
4. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1052-1058.
5. Case JA, deKemp RA, Slomka PJ, Smith MF, Heller GV, Cerqueira MD. Status of cardiovascular PET radiation exposure and strategies for reduction: an information statement from the cardiovascular PET task force. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1427-1439.
6. Arumugam P, Tout D, Tonge C. Myocardial perfusion scintigraphy using rubidium-82 positron emission tomography. *Br Med Bull* 2013;107:87-100.
7. Mc Ardle BA, Davies RA, Chen L, Small GR, Ruddy TD, Dwivedi G, Yam Y, Haddad H, Mielniczuk LM, Stadnick E, Hessian R, Guo A, Beanlands RS, deKemp RA, Chow BJ. Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:930-937.
8. Yen CK, Yano Y, Budinger TF, Friedland RP, Derenzo SE, Huesman RH, O'Brien HA. Brain tumor evaluation using Rb-82 and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1982;23:532-537.
9. Hasbak P, Enevoldsen LH, Fosbøl MØ, Skovgaard D, Knigge UP, Kjær A. Rubidium-82 uptake in metastases from neuroendocrine tumors: No flow response to adenosine. *J Nucl Cardiol* 2016;23:840-842.
10. Shafiq A, Ammar KA, Gilles L, Machernis N, Mahlum D, Chareonthaitawee P, Port SC. Metastatic breast cancer diagnosed by rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1048-1050.
11. Jochumsen MR, Tolbod LP, Pedersen BG, Nielsen MM, Høyer S, Frøkiær J, Borre M, Bouchelouche K, Sorensen J. Quantitative tumor perfusion imaging with ^{82}Rb -PET/CT in prostate cancer - analytical and clinical validation. *J Nucl Med* 2019;60:1059-1065.
12. Alvarez-Diez TM, deKemp R, Beanlands R, Vincent J. Manufacture of strontium-82/rubidium-82 generators and

- quality control of rubidium-82 chloride for myocardial perfusion imaging in patients using positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* 1999;50:1015-1023.
13. Alliot C, Audouin N, Bonraisin AC, Bosse V, Laize J, Bourdeau C, Mokili BM, Michel N, Haddad F. ^{82}Sr purification procedure using Chelex-100 resin. *Appl Radiat Isot* 2013;74:56-60.
 14. Mausner LF, Prach T, Srivastava SC. Production of ^{82}Sr by proton irradiation of RbCl . *Appl Radiat Isot* 1987;38:181-184.
 15. Phillips DR, Peterson EJ, Taylor WA, Jamriska DJ, Hamilton VT, Kitten JJ, Valdez FO, Salazar LL, Pitt LR, Heaton RC, Kolsky KL, Mausner LF, Kurczak S, Zhuikov BL, Kokhanyuk VM, Konyakhin NA, Nortier FM, van der Walt TN, Hanekom J, Sosnowski KM, Carty JS. Production of strontium-82 for the Cardiogen[®] PET generator: a project of the Department of Energy Virtual Isotope Center. *Radiochim Acta* 2000;88:149-155
 16. International Atomic Energy Agency. Production of long lived parent radionuclides for generator: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W . IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series No.2. Vienna: IAEA; 2010.
 17. Grant PM, Erdal BR, O'Brien HA Jr. A ^{82}Sr - ^{82}Rb isotope generator for use in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1975;16:300-304.