

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2020.6.2.61>

## Optimized production method of [<sup>18</sup>F]flortaucipir injection for imaging tau pathology in patients with Alzheimer's disease

Kyung Rok Nam<sup>1</sup>, Sang Jin Han<sup>1</sup>, Nam Hun Lee<sup>1</sup>, Min Yong Lee<sup>1</sup>, Youngduk Kim<sup>2</sup>, Kyo Chul Lee<sup>1</sup>, Yong Jin Lee<sup>1</sup>, Young Hoon Ryu<sup>3\*</sup>, Jae Yong Choi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea;

<sup>2</sup> New Korea Industrial Co., LTD., Seoul, Korea

<sup>3</sup> Department of Nuclear Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

Aggregated neurofibrillary tangles (NFTs) are a pathological hallmark in Alzheimer's disease (AD) and many radiopharmaceuticals targeting NFTs have been developed so far. Among these, [<sup>18</sup>F]flortaucipir (TAUVID™) is the first approved radiopharmaceutical in the Food and Drug Administration (FDA) to image tau pathology. In the present study, we describe the optimized radiosynthetic method for the routine production of [<sup>18</sup>F]flortaucipir using a commercialized automation module (i.e. GE TRACERlab™ FX<sub>FN</sub> pro). [<sup>18</sup>F]Flortaucipir was prepared by nucleophilic substitution from its N-tert-butoxycarbonyl protected nitro precursor, *tert*-butyl 7-(6-nitropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole-5-carboxylate, at 130°C for 10 min in dimethyl sulfoxide. The mean radiochemical yield was 20 ± 4.3% (decay-corrected, n = 47) with the molar activity of 218 ± 32 GBq/μmol at the end of synthesis. The radiochemical purity was determined to be above 95%. The overall production time including quality control is approximately 100min. The final produced [<sup>18</sup>F]flortaucipir injection meets the USP criteria for quality control. Thus, this fully automated system is validated for clinical use.

**Key Word:** [<sup>18</sup>F]Av-1451, tau, Alzheimer's disease, PET, automation

## Introduction

알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로 질병 초기에는 기억과 관련이 있는 내후각피질(entorhinal cortex)과 해마(hippocampus)등에 분포하는 신경세포와 이들 사이의 연결을 파괴하고, 그 후 병이 진행되면서 언어와 판단능력 및 사회적 행동에 연관된 대뇌 피질(cerebral cortex)의 신경세포까지 파괴하여 결국에는

일상 생활의 기능을 상실하게 만드는 질병이다(1).

미국 질병통제예방센터에 따르면 2014년 알츠하이머병에 걸린 미국인은 5백 만명에 이르고, 이 수치는 2060년에는 1400만명으로 3배이상 증가할 것으로 예상하고 있으며, 우리나라의 경우에도 2016년 중앙치매센터에 의하면 국내 만 65세 이상 인구 10%가 치매를 앓고 있다고 알려져 있다(2, 3). 다른 나라와 비교했을 때 우리나라는 인구 고령화

Received: December 11, 2020 / Revised: December 24, 2020 / Accepted: December 29, 2020

**Corresponding Author :** Young Hoon Ryu, MD. Ph.D. Department of Nuclear Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06273, Korea, Tel: +82-2-3497-3518, Fax: +82-2-3462-5472, E-mail: ryuyh@yuhs.ac.kr

Jae Yong Choi, Ph.D. Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul, 01812, Korea, Tel: +82-2-970-1639, Fax: +82-2-978-2005, E-mail: smhany@kirams.re.kr

Copyright©2020 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

속도가 세계에서 가장 빠르게 진행되고 있으므로 향후 유병률도 크게 증가할 것으로 예상되고 이에 대한 치매 관리 비용도 막대하게 필요하기 때문에 국가차원에서도 반드시 정복해야 할 질환 중 하나로 인식되고 있다.

알츠하이머병 환자의 사후 부검을 통해서 밝혀진 주요한 병리적 특징은 베타 아밀로이드 침착으로 이루어진 아밀로이드 플라그(amyloid plaque)와 과인산 타우 단백질의 축적으로 구성된 신경섬유다발(neurofibrillary tangle)이다(4). 아밀로이드 플라그의 침착은 치매의 진행 과정에서 가장 먼저 나타나기 때문에 알츠하이머병의 조기 진단을 위한 목적으로 이에 대한 진단-치료제들이 개발되었다(5). 하지만, 아밀로이드 플라그의 침착 정도와 인지기능과의 상관관계가 떨어진다는 한계점이 보고되고, 수십년간 아밀로이드 플라그를 제거하는 방향으로 치료제 개발이 진행되었지만 모두 임상시험에서 실패하여 현재까지 알츠하이머병에 대한 치료제는 부재한 상황이다(6). 반면 알츠하이머병의 다른 병리적 특징인 신경섬유다발의 침착은 알츠하이머병의 인지기능 이상과 강한 상관관계를 가지는 것이 알려지면서 알츠하이머병에 대한 진행과정에 대한 객관적 바이오마커로서의 가치가 부각되었고, 이에 따라 병리적 타우 단백질을 타겟으로 한 방사성의약품 개발이 활발히 진행되었다(7).

타우 단백질은 베타 아밀로이드와는 다르게 세포 안에 존재하고 있으므로 세포 밖에 있는 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 방사성의약품보다는 개발하는 데에 상대적으로 오랜 시간이 걸렸다. 2012년 Dr. Kung group에서 개발한 [<sup>18</sup>F]FDDNP를 시작으로 일본 도호쿠 대학에서 개발한 퀴놀린

유도체인 THK 시리즈, 일본 NIRS의 Dr. Higuchi그룹에서 개발한 [<sup>11</sup>C]PBB3, 미국 지멘스사의 Dr. Kolb 그룹의 피리도 인돌계열의 [<sup>18</sup>F]T807, [<sup>18</sup>F]T808이 개발되었다. 그리고 기존에 개발된 타우 선택적 방사성의약품의 가지고 있던 기저핵, 맥락층 등의 영역에서 off-target의 문제와 monoamine oxidase의 영향을 받지 않는 [<sup>18</sup>F]MK-6240, [<sup>18</sup>F]Ro-948, [<sup>18</sup>F]JNJ-067, [<sup>18</sup>F]PI-2620 등의 방사성의약품이 최근 개발되어서 임상시험을 하는 중이다(8). 이러한 방사성의약품 중에서 [<sup>18</sup>F]T807은 라이선스가 Eli Lilly & Company의 계열사인 Avid로 귀속된 이후 [<sup>18</sup>F]Av-1451과 [<sup>18</sup>F]flortaucipir으로 이름이 변경되어 임상연구에서 그 안전성과 유효성 검증에 대한 연구가 진행되었고, 그 결과 2020년 5월에 미국 식품의약품안전청으로부터 타우 단백질 영상용 방사성의약품으로 최초로 허가를 받으면서 TAUVID™로 브랜드 이름을 가지게 되었다 (9-14).

우리나라에서도 2014년부터 [<sup>18</sup>F]flortaucipir에 대한 알츠하이머병 및 비알츠하이머성 타우병증의 병태생리를 규명하기 위하여 다양한 임상연구가 진행 중이다. 본 연구에서는 타우 영상용 방사성의약품인 [<sup>18</sup>F]flortaucipir을 이용한 임상시험에 원활하게 활용할 수 있도록 하기 위한 최적화된 제조법을 소개하고자 한다.

## Materials

### 1. 장비 및 시약

Flortaucipir에 대한 표준물질인 7-(6-fluoropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole (product No. FPPI-95)과 전구체 tert-butyl 7-(6-nitropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole-5-carboxylate (product No. NPPI-

95) 는 Huayi Isotopes Company (Changshu, China)에서 구매하여 사용하였다. Potassium carbonate (part no. 310263), acetonitrile (part no. 1,12636), ethanol (Reag. Ph. Eur, part no. 1,0093) 및 1N hydrochloric acid (Reag. Ph Eur, USP, part no. 1,09057)는 Sigma-aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구매하여 추가적인 정제과정을 거치지 않고 사용하였다. Normal saline (0,9% USP) 멸균 주사용수 8.4% 탄산수소나트륨액은 휴온스 (Korea)에서 구매하였다. Oxygen-18 enriched water는 Rotem (Israel)에서 구매하였다. QMA carbonate (part no. 186004540) 와 HLB Sep-Pak® (part no. 186005125)은 Waters (Milford, MA, USA) 제품을 구매하였다. QMA carbonate는 사용 전 10 mL의 주사용수를 흘려주고, HLB Sep-

Pak은 사용전 주사용수 10 mL와 ethanol을 흘려준 후 10 mL의 주사용수를 흘려 conditioning 후 사용하였다. 멸균필터는 Sigma-aldrich (St. Louis, MO, USA)의 Millex GV unit을 사용하였고, venting needle은 International Medical Industries (USA)에서 구입하여 사용하였다 (Table 1, Figure 1).

Glass based silica thin layer chromatography (TLC Silica gel 60 F254, part no. 1,05715)는 Sigma-aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구매하였다. 제조를 완료한 후에 비방사능 측정을 위해서 고성능 액체 크로마토그래피 장비 (Waters HPLC system with 1525 binary pump, 2487 UV/Vis, Millford, MA, USA)를 사용하였으며, 방사능은 Bioscan의 FC3300을 사용하여 검출하였다.

**Table 1.** Preparation of reagents for [<sup>18</sup>F]flortaucipir on the TRACElab FX<sub>PRO</sub>-pro module

Entry	Position	Reagents or materials	Quantities
1	V1	K 2.2.2. in CH <sub>3</sub> OH + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> in H <sub>2</sub> O	15 mg in 900µL + 1 mg in 100µL
2	V2	CH <sub>3</sub> CN	0.7 mL
3	V3	Precursor in DMSO	0.5 mg in 0.5 mL DMSO
4	V4	H <sub>2</sub> O	6 mL
5	V5	H <sub>2</sub> O	6 mL
6	V6	Ethanol	1 mL
6	V10-V11	Sep-Pak QMA light	1
7	VX2-VZ1	Sep-Pak HLB	1
7	V41	Saline	9 mL
8	V42	Ethanol	0.8 mL
9	V43	H <sub>2</sub> O	12 mL
10	V15-V17	Sep-Pak HLB	1
11	V17-V18 (collection blub)	H <sub>2</sub> O + 8.4% sodium bicarbonate injection	40 mL +2mL
12	V16a	Connect product vial including 0.22µm GV sterile filter and venting needle	1

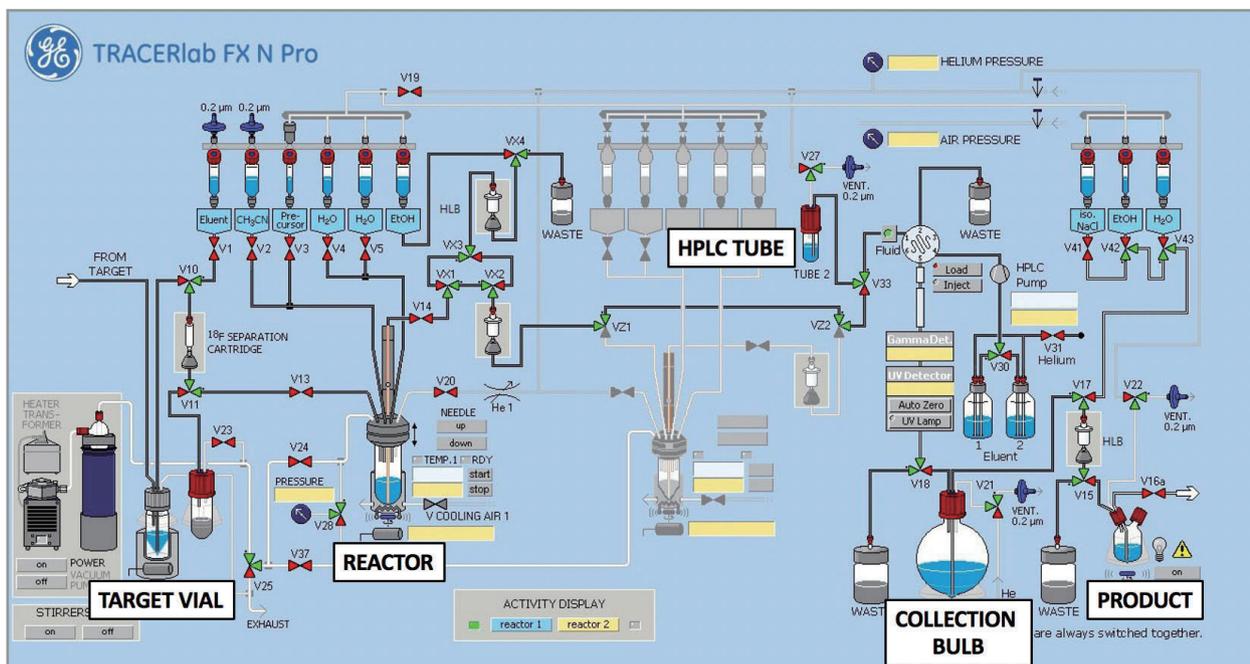


Figure 1. Configuration of the automatic module for the radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]fluorotacipir

방사성핵종 순도 시험의 방사능 측정용 CRC®-25W 방사능 측정용 전리함 (Capintec, USA)을 사용하였으며, 품질관리 시험에는 pH indicator strip (Sigma, USA), multi-channel analyzer (Seiko EC&G MCA, Japan), limulus amebocyte lysate (LAL, Pryotell, USA), tryptic soy agar 및 fluid thioglycollate 배지 (ATS Korea, Korea)를 사용하였다.

2. 합성방법

2.1. F-18표지 반응

사이클로트론 (PETtrace™ 16.5 MeV GE Healthcare, WI, USA)에 [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O을 채운 다음 40uA로 약 50분간 양성자를 조사하여 <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F의 핵반응으로 2,200 ± 193 mCi의 무담체 [<sup>18</sup>F]fluoride를 얻었다.

그후 TRACERlab™ FX<sub>FN</sub> pro로 무담체 [<sup>18</sup>F]fluoride를 이송한 후, QMA carbonate

카트리지에 흡착하였다. 카트리지에 흡착된 F-18은 K<sub>2</sub>.2.2. (15mg, 0.040 mmol in 0.8 mL methanol)/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1mg, 0.0072 mmol in 0.2 mL H<sub>2</sub>O) 혼합액을 사용하여 반응 바이알로 용출하였다. 그후 반응 바이알에 있는 용매를 헬륨가스와 진공 하에서 120°C에서 약 9분간 건조하여 제거하였다. 반응 바이알을 70°C로 냉각한 다음 전구체 (0.5 mg, 0.0013 mmol in 0.5 mL DMSO)를 첨가하고 130°C에서 10분간 반응하였다. 반응 바이알을 50°C로 냉각한 다음 H<sub>2</sub>O (6 mL x 2)를 추가한 다음 HLB 카트리지를 통과하여 반응에 참여하지 않은 유리 F-18 및 불순물을 제거하고 표지 생성물을 흡착한다. 흡착된 표지 생성물은 1mL의 에탄올로 H<sub>2</sub>O 1mL를 미리 채워둔 HPLC 튜브로 용출한다.

2.2. 분리 정제

표지 반응이 끝난 후의 생성물이 담긴 HPLC 튜브에 헬륨 가스를 이용하여 역상 액체크로마토그래피 컬럼 (XSelect CHS C18 OBD, 10 x 250mm, Waters)에

주입하여 분리하여 정제하였다. 이동상으로 20% 에탄올 수용액 (+1.3% v/v 1N HCl)을 사용하였고 유속은 분당 3mL, UV 파장을 254nm로 사용하였다. UV검출기와 감마선 검출기를 모니터링하여 19-21분대에서 최종 정제된 [<sup>18</sup>F]flortaucipir를 H<sub>2</sub>O 40mL와 8.4% 탄산수소나트륨 주사액 2mL가 포함된 collection blub 로 용출하였다. 희석 용액을 HLB에 흡착하고 추가로 주사용수 12mL로 세척한 다음 에탄올 0.8mL와 생리식염수 9mL를 차례로 추가하여 product 바이알에 용출하였다. 마지막으로 멸균필터 (0.22 μm Millex GV)에 통과시킨 후 멸균 바이알에 충전하여 최종 [<sup>18</sup>F]flortaucipir 주사액을 제조하였다.

### 3. 정도 관리

제조를 마친 [<sup>18</sup>F]flortaucipir 주사액에서 500 μL를 분취하여 정도 관리에 사용하였다. 정도관리에 사용하는 시험 항목은 방사성의약품에 대한 미국 약전 (USP-32, NF-27, 2009)의 가이드라인에 부합되게 수행하였다. 정상 확인을 위하여 멸균 바이알을 L-형 블록 뒤에서 육안으로 관찰하였다. 제조된 주사액은 깨끗하고 무색이며, 입자가 없어야 한다. pH 측정은 pH 시험지(Sigma, St. Louis, MO, US)를 사용하였으며 허용 pH범위는 4.5~7.5이다. 방사화학적 순도는 radio-TLC (전개액 디클로로메테인:에탄올 = 4:1 v/v)를 이용하였으며 순도는 90% 이상이어야 한다. 반감기 계산을 위해 CRC®-25W 방사능 측정용 전리함 (Capintec, USA)을 사용하여 방사능을 측정하였다. 검체를 채취하여 초기 방사능 ( $A_0$ )을 측정하고 10분 간격으로 방사능을 측정하여 기록하였다. 시간에 따른 방사능을 그래프화 하여 반감기를 구했으며, 허용 오차는 ±5분이다. 방사성핵종 순도 시험은 다중채널분석기 (Ortec, USA)를 사용하여 실시하였고, 허용 기준은

511 또는 1022 keV이다. 비방사능을 측정을 위하여 분석용 역상 크로마토그래피 컬럼 (XSelect CSH C18, 4.6 x 250mm, Waters)에 주입 후 이동상으로 21% 에탄올 수용액 (+1.3% v/v 1N HCl)을 사용하였고 유속은 분당 1mL, UV 파장을 254nm로 사용하여 분석하였다. 동일한 분석조건에서 획득한 크로마토그램에서 방사능 피크에 해당하는 UV 피크의 면적을 적분한 후, 이전에 표준샘플로부터 구해놓은 표준 곡선에 적용하여 비방사능을 획득하였다. 잔류 kryptofix 2.2.2.의 검사는 European Pharmacopeia (EP, general notice)에 명시되어 있는 spot test 키트인 Kryptest (Futurechem, Korea)을 사용하였다. 잔류 유기용매는 HP-INNOWAX 컬럼 (0.32 mm id x 30 m length, 0.50 μm; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)이 장착된 기체크로마토그래피 (ChroZen GC system, Younglin, Korea)를 이용하여 검출하였다. 엔도톡신 시험은 U.S. Pharmacopeia (USP)에 명시되어 있는 광학학적 방법 중 비색법을 자동화한 Endosafe PTS-100 Portable Testing System (Charles River Laboratories, Willimantic, CT, USA)를 사용하였고, 무균 시험은 USP 71의 가이드라인에 따라 대두트립신소화배지 및 액상티오글리콜산배지 (ATS Korea, Korea)를 사용하여 실시하였으며, 음성대조군과 비교하여 미생물학적 증식이 없으면 균이 없는 것으로 간주한다 (Table 2).

## Results and Discussion

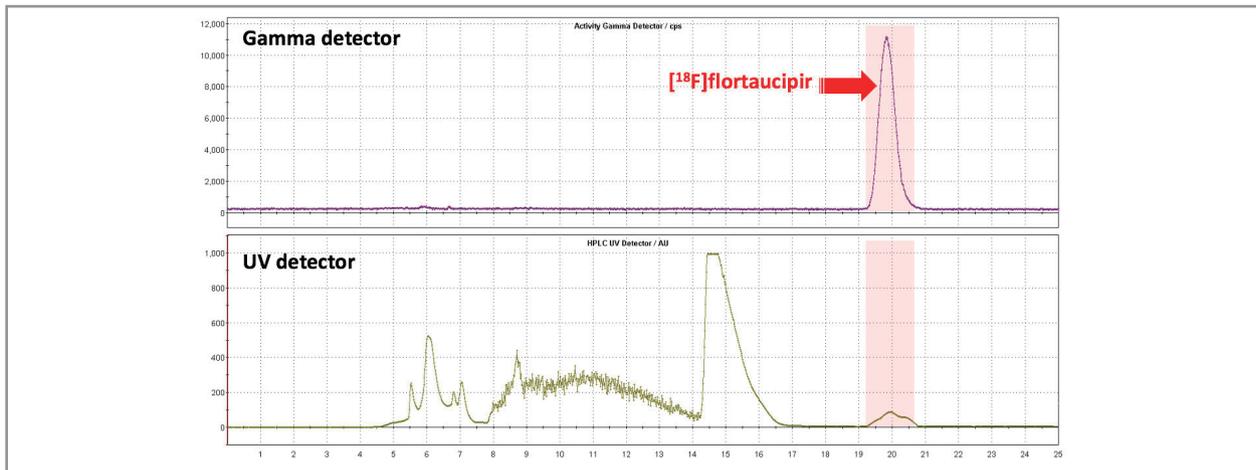
본 연구에서는 타우 영상용 PET방사성의약품인 [<sup>18</sup>F]flortaucipir주사액을 자동합성장치를 이용하여 원활하게 생산할 수 있는 제조법을 확립하고자 하였다.

**Table 2.** Quality control release criteria for [<sup>18</sup>F]flortaucipir injection (USP-32, NF-27, 2009).

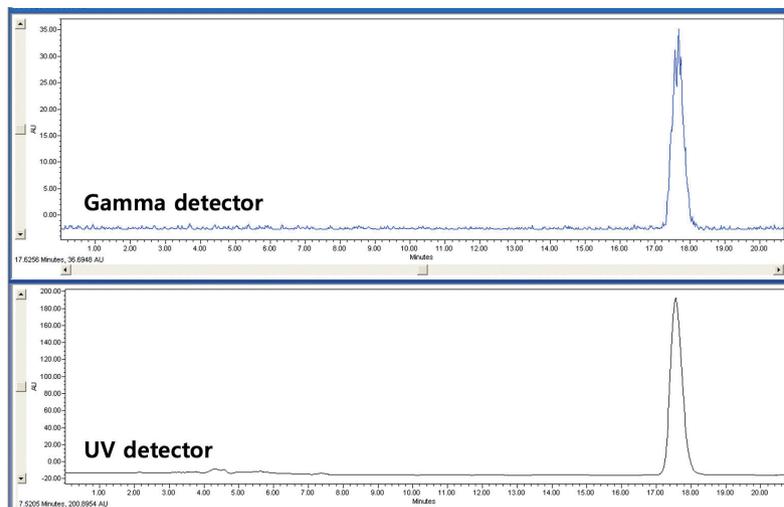
Test items	Release criteria	Result
Visual inspection	Clear solution no particle	Pass
pH test	4.5-7.5	7.0
Radiochemical purity	> 90%	96 %
Radionuclidic identity	half-life 105~115min	110 min
Radionuclidic purity	Pass	pass
Kryptofix 2.2.2.	Pass	
Residual solvents	< 410 ppm for acetonitrile	0.91 ppm
	< 5000 ppm for DMSO	0.64 ppm
Assay of ethanol	< 10.0% v/v	7.4 %
Molar activity	≥ 18.5 GBq/μmol	218 ± 32 GBq/μmol
Endotoxin	< 17.5 EU/mL	< 17.5 EU/mL
Sterile	No growth	No growth

사이클로트론에서 생산된 불소-18 음이온에서 물을 제거한 후 니트로 전구체와 친핵 치환반응으로 F-18을 표지하였다. 그리고 반응 과정에서 생성된 불순물을 역상 고성능 액체크로마토그래피를 사용하여 정제하고 고체상 추출법으로 정제하였다. 마지막으로 에탄올과 생리식염수를 추가한 다음 멸균 필터를 통과하여 [<sup>18</sup>F]flortaucipir 주사액을 제조하였다. 제조까지 소요되는 시간은 100분이었으며, 합성종료 시점 (End of synthesis)에서 방사화학적 수율은 20 ± 4.3% (decay-corrected, n=47), 방사화학적 순도는 97 ± 2.3% 이상이었고, 비방사능은 218 ± 32 GBq/umol로 확인되었다 (Figure 2 and 3). 제조한 방사성의약품에 대한 방사화학적 안정성을 파악하기 위하여 제조시점부터 8시간 후까지 실온에 방치하면서 2시간마다 방사화학적 순도를 살펴보았다. 분석결과 8시간까지의 방사화학적 순도가 98% 이상을 유지하는 것으로 보아 상온에서 안정한 것을 확인할 수 있었다. [<sup>18</sup>F]flortaucipir

주사액의 성상은 육안으로 관찰시 부유입자 없이 맑고 투명한 상태였으며, pH는 7.0이었고, 방사성핵종 순도시험시 이핵종은 검출되지 않아 정도 관리 시험을 통과하였고, 반감기 시험에서도 반출 기준을 통과하였다. 가스크로마토그래피를 이용한 잔류 유기 용매 검출시험에서도 에탄올 최대 함량 10% 이하, DMSO 최대 함량 5000ppm 이하였고, 잔류 크립토폭스의 양은 50 ug/mL 미만으로 반출 기준을 통과하였고, 엔도톡신시험에서도 최대 17.5 EU/mL 미만으로 반출 기준을 통과하였으며 무균시험에서도 어떠한 균의 발육도 관찰되지 않았다. 또한 제조후 8시간 후에 동일한 항목으로 정도 관리를 실시한 결과 의약품의 품질에 이상은 발견되지 않았다. 본 연구에서 소개하는 [<sup>18</sup>F]Flortaucipir 주사액 제조법은 자동합성장치에 적용하기 부적합한 양의 Fe 파우더(90-100 mg)를 사용하거나 상대적으로 고용량의 전구체 (1~2 mg) 사용에 기인한 낮은 비방사능 문제, 그리고 제조 후 4시간까지의 제한된



**Figure 2.** Typical HPLC chromatogram for the purification step. Up: radioactivity, down: UV chromatogram (UV wavelength = 254 nm). Retention time of [ $^{18}\text{F}$ ]flortaucipir was 19–21 min.



**Figure 3.** HPLC chromatogram after co-injection. Up: [ $^{18}\text{F}$ ]flortaucipir (blue), down: non-radioactive standard flortaucipir (black). Retention time of [ $^{18}\text{F}$ ]flortaucipir was about 17–18 min.

안정성 평가를 극복한 방법 (15–17)으로 일상적인 제조에 더욱 적합하다고 할 수 있다.

고품질의 방사성의약품은 비임상 및 임상 연구에 큰 도움이 될 것으로 기대한다.

## Conclusion

본 연구에서는 타우 영상용 방사성의약품인 [ $^{18}\text{F}$ ]flortaucipir 주사액을 자동합성장치로 생산할 수 있는 제조법을 확립하였다. 제조된 [ $^{18}\text{F}$ ]flortaucipir 주사액은 높은 재현성, 방사화학적 수율 및 순도로 제조되었으며 정도 관리 시험 기준을 모두 만족하였다. 자동합성장치를 이용하여 제조된

## Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), by the Ministry of Science and ICT (MSIT), Republic of Korea (No. 50461–2020, 50536–2020)

## References

1. Braal J, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
2. <https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p0920-alzheimers-burden-double-2060.html>
3. [https://www.nid.or.kr/info/today\\_list.aspx](https://www.nid.or.kr/info/today_list.aspx)
4. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8:429-31.
5. Ozudogru SN, Lippa CF. Disease modifying drugs targeting  $\beta$ -amyloid. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2012;27:296-300.
6. Serrano-Pozo A, Qian J, Muzikansky A, Monsell SE, Montine TJ, Frosch MP, Betensky RA, Hyman BT, Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:516-526.
7. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM, Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:729-736.
8. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg P-G, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry* 2019;24:1112-1134.
9. Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su M-Y, Shankle WR, Elizarov A, Kolb HC, Early Clinical PET Imaging Results with the novel PHF-Tau Radioligand [F-18] T807. *J Alzheimer's Disease* 2013;45:7-468.
10. Choi JY, Lyoo CH, Lee JH, Cho H, Kim KM, Kim JS, Ryu YH. Human Radiation Dosimetry of [F-18]AV-1451(T807) to Detect Tau Pathology. *Mol Imaging Biol* 2016;18:479-482.
11. Duyckaerts C, Brion JP, Hauw JJ, Flament-Durand J. Quantitative assessment of the density of neurofibrillary tangles and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Comparison of immunocytochemistry with a specific antibody and Bodian's protargol method. *Acta Neuropathol* 1987;73:167-170.
12. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Kim YJ, Lee HM, Lee HS, Lee JH, Ryu YH, Lee MS, Lyoo CH. In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum. *Ann Neurol* 2016;80:247-258.
13. Marquie M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol* 2015;78:787-800.
14. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>.
15. Zhang W, Arteaga J, Cashion DK, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, Lam C, Liang Q, Liu C, Mocharla VP, Mu F, Sinha A, Szardenings AK, Wang E, Walsh JC, Xia C, Yu C, Zhao T, Kolb HC. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies. *J Alzheimers Dis* 2012;31:601-12.
16. Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, Lam C, Liang Q, Liu C, Mocharla VP, Mu F, Sinha A, Su H, Szardenings AK, Walsh JC, Wang E, Yu C, Zhang W, Zhao T, Kolb HC. [F-18]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Demen* 2013;9:666-76.
17. Huang YY, Chiu MJ, Yen RF, Tsai CL, Hsieh HY, Chiu CH, Wu CH, Hsin LW, Tzen KY, Cheng CY, Ma KH, Shiue CY. An one-pot two-step automated synthesis of [F-18]T807 injection, its biodistribution in mice and monkeys, and a preliminary study in humans. *PLoS One* 2019;7:e0217384.