



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102009901746409
Data Deposito	02/07/2009
Data Pubblicazione	02/01/2011

Classifiche IPC

Titolo

UNA SIGARETTA DI PLASTICA MORBIDA , DA POTER SPREMERE PER SIMULARE IL FUMO,
CONTENENTE UNA COMPOSIZIONE PER CONTROLLARE IL PERICOLO DEL FUMO E, NELLO
STESSO TEMPO, AIUTARE O CESSARE LA DIPENDENZA DA FUMO

DESCRIZIONE

Campo dell'Invenzione

Durante gli ultimi pochi decenni, è stato riconosciuto che il fumo di tabacco è uno dei principali problemi medici e sociali. Ciò comprende non solo il fumo di sigarette, ma anche quello di sigari e di tabacco da pipa, nonché l'uso di tabacco senza fumo incluso il masticare e fiutare tabacco. A causa dei problemi medici collegati all'uso di tabacco, la maggior parte dei consumatori di tabacco vorrebbe smettere o, per lo meno, ridurre la dose giornaliera di tabacco. In aggiunta ai problemi medici, ora esistono anche delle restrizioni riguardanti il fumo nei posti di lavoro e nelle aree pubbliche, come ristoranti e centri commerciali, che richiedono anche che i fumatori esercitino un controllo notevolmente maggiore sul proprio vizio del fumo.

Tuttavia, molte persone ritengono che sia virtualmente impossibile, specialmente nel caso delle sigarette, controllare la propria assuefazione al tabacco. Per esempio, quando una persona ha cessato completamente di fumare sigarette, essa ha spesso un continuo disperato bisogno di fumare e, se cerca di alleviare detto bisogno fumando anche una sola sigaretta, ritornerà velocemente al livello originale di consumo. Similmente, se si cerca di ridurre la quantità di tabacco consumato come, per esempio, il numero di sigarette fumate ogni giorno, detto disperato bisogno diventa più intenso, ed il fumatore ritorna presto al precedente livello di consumo. Prima di quest'invenzione, i consumatori di tabacco, specialmente i fumatori, dovevano fare affidamento sulla forza di volontà e sulla completa astinenza per gestire la propria assuefazione al tabacco. Non esisteva alcun farmaco conosciuto che consentisse loro di controllare efficacemente il proprio disperato bisogno o consumo di tabacco. Nel complesso, è l'impurità nel tabacco ed il suo fumo che uccidono, mentre la nicotina fornisce la maggior parte di piacere, stimolazione e sollievo da stress.

Il fumo di sigarette è uno dei problemi maggiori di salute pubblica nel mondo. I suoi effetti negativi vanno da lievi lamentele fisiche (alitosi, dita e denti macchiati) fino ad una documentata diminuzione della durata della vita. Sappiamo che il fumo è un fattore contribuente, se non quello principale, di diverse forme di malattie che riguardano i vasi sanguigni, il tumore polmonare, i colpi apoplettici, l'enfisema, e la

bronchite cronica. Le donne incinte, che fumano, espongono il feto ad un rischio maggiore di parto prematuro, aborto, nascita di bambino morto, e morte neonatale. I neonati di madri fumatrici pesano, in media, sei onces meno di quelli nati da madri che non fumano. I fumatori hanno una resistenza minore alle infezioni, che potrebbero sviluppare delle ulcere. I fumatori hanno un maggior rischio di sviluppare gravi malattie gengivali, perdendo i propri denti, e sviluppare delle antiestetiche rughe facciali. Oltre ai pericoli che impongono su se stessi, i fumatori di sigarette aumentano l'irritazione respiratoria sofferta da chi è in loro compagnia. I genitori che fumano avranno, probabilmente, dei figli fumatori.

Circa 4000 elementi del fumo di tabacco sono stati identificati; molti dei quali sono sostanze irritanti, gas tossici, o agenti cancerogeni. Queste particelle sono inalate all'interno dei polmoni, dove irritano le vie respiratorie ed aumentano la produzione di muco bronchiale, iniziando possibilmente il tumore. Durante il fumo, tutte queste sostanze velenose possono essere trasportate nell'apparato respiratorio, dove sono assorbite dai milioni di minuscoli vasi aerei che rivestono i polmoni, e quindi trasformate nel flusso sanguigno, che le trasporta verso ogni cellula e tessuto del corpo. Uno studio recente, riportato nella rivista "*Cancer Review*" indica che le persone con carcinoma polmonare ed i fumatori incalliti hanno anche una diminuzione dell'attività delle cellule killer naturali, cellule che hanno un ruolo importante nella sorveglianza del sistema immunitario contro tumori ed infezioni virali. Ciò suggerisce che le alterazioni di tale attività, indotte dal fumo, possono essere importanti nella patogenesi del carcinoma polmonare associato al fumo. Durante il tiraggio del fumo, sebbene alcuni elementi siano eliminati, attraverso il tabacco non bruciato, essi vengono diffusi nuovamente quando il tizzone ardente avanza, ed il fumo diventa più concentrato in ogni tiro successivo.

I fumatori di sigarette sono esposti ad un rischio maggiore di morte prematura, di solito per malattie broncopolmonari o cardiovascolari. La previsione di vita di una persona di circa 30 anni, che fuma 15 sigarette al giorno, viene accorciata di oltre 5 anni. Sebbene i rischi collegati al fumo siano stati ampiamente rilevati, il fumo di sigarette continua ad essere uno dei problemi più grandi per la salute pubblica nel mondo occidentale.

E' noto che il fumo di sigarette altera i componenti del sistema immunitario del corpo. Quando il corpo è invaso da una sostanza che esso riconosce come "Estranea," il sistema immunitario del corpo reagisce creando anticorpi per attaccare la sostanza estranea.

Durante le mie ricerche ho avuto conferma che il tumore una volta insorto, favorisce l'instaurarsi di un ulteriore deficit immunologico, per cui il paziente affetto da cancro è un soggetto fortemente immuno depresso. E proprio partendo da questi concetti elementari di immunologia, ho pensato che il tumore vada combattuto innanzitutto cercando di ripristinare l'assetto immunitario del paziente e contemporaneamente cercare di attivare le cellule killer e gli anticorpi da farli diventare veri e propri soldati armati in grado di neutralizzare e/o uccidere la cellula neoplastica.

Questa reazione può avvenire localmente (al sito di un organo specifico) o sistematicamente (attraverso l'intero corpo).

L'apparato respiratorio del corpo ha un sistema di difesa locale ben definito. Primo, vi sono due cellule cigliate con peli sottili che rivestono l'apparato respiratorio. Le ciglia vibratili evitano l'accumulo di sostanze inalate nei polmoni, trasportando le particelle lontano dai polmoni. Se le ciglia vibratili vengono rese inefficaci dal fumo o da altre sostanze irritanti, le cellule, chiamate macrofagi, intraprendono il loro lavoro inghiottendo e digerendo le sostanze pericolose come i batteri.

Gli esperimenti sono stati in grado di dimostrare chiaramente una diminuzione dell'azione ciliare causata dal fumo di sigarette, ed è stato stabilito che i fumatori hanno un maggior numero di macrofagi nei loro polmoni dei non fumatori; tutto ciò può indicare un'irritazione delle ciglia, molto probabilmente come reazione agli ingredienti tossici del fumo di sigarette.

Gli studi sulle reazioni immunologiche sistemiche hanno dimostrato che il fumo di sigarette può diminuire la produzione di anticorpi nel corpo, aumentandone così la suscettibilità ad infezioni. E' vero che l'incidenza di malattie simili all'influenza è maggiore fra chi fuma più di mezzo pacchetto di sigarette al giorno, piuttosto che tra i

non fumatori. Inoltre, le donne incinte, che fumano, hanno un maggior numero di infezioni del tratto urinario di quelle che non fumano.

Sebbene il rischio di mortalità per le persone che smettono di fumare diminuisca, anche dopo 15 anni detto rischio è più alto di quello delle persone che non hanno mai fumato. In risposta all'educazione della salute pubblica è molto più probabile ottenere del successo tra i professionisti ed i dirigenti e tra coloro che meglio comprendono i rischi associati al fumo. Sfortunatamente, di solito la maggior parte dei fumatori non smette di fumare fino all'insorgenza di una malattia.

I componenti gassosi d'importanza medica, trovati nel fumo fresco, possono essere divisi come segue:

1. Gli agenti cancerogeni e co-cancerogeni sono presenti nel catrame. Gli agenti cancerogeni (principalmente alcool aromatici policiclici) iniziano la formazione del cancro. Gli agenti co-cancerogeni (incluso fenoli, acidi grassi, ed acidi grassi liberi) accelerano la produzione del tumore iniziato da altri fattori. Molti agenti co-cancerogeni sono anche irritanti.
2. Gli agenti irritanti causano immediatamente tosse e costrizione bronchiale dopo l'inalazione del fumo, inibiscono l'azione ciliare nell'epitelio bronchiale, stimolano la secrezione di muco bronchiale, sopprimono l'inibizione della proteasi, e compromettono la funzione dei macrofagi alveolari.
3. La nicotina colpisce principalmente il sistema nervoso ed è probabilmente responsabile per una dipendenza farmacologica del fumatore sulle sigarette. La nicotina interessa indirettamente la circolazione, provocando il rilascio di catecolamine, che causano tachicardia, aumento della gittata cardiaca, vasocostrizione, ed aumento di PB. La nicotina aumenta inoltre gli acidi grassi liberi del siero e l'adesività delle piastrine, ed inibisce la secrezione pancreatica di bicarbonato.
4. I gas tossici nel fumo di sigarette includono CO, solfuro d'idrogeno, acido cianidrico, ed ossidi di azoto. Il livello medio della carbossemoglobina nelle persone, che fumano un pacchetto di sigarette al giorno, è di circa il 5%, se paragonata a < 1% nei non fumatori. Ciò riduce la quantità di Hb disponibile per

trasportare e spostare a sinistra la curva di dissociazione della Hb, rendendone difficile il rilascio ai tessuti.

Le malattie collegate al fumo sono le seguenti:

1. Tumore polmonare. I carcinomi polmonari a cellule squamose e piccole cellule sono associati al fumo. Studi epidemiologici hanno dimostrato che gli uomini che fumano più di un pacchetto di sigarette al giorno corrono un rischio superiore di 20 volte di contrarre il tumore polmonare dei non fumatori. Gli esperimenti di laboratorio dimostrano che il condensato del fumo di tabacco può produrre tumori cutanei negli animali, e che gli animali che inalano il fumo di sigarette possono contrarre il tumore della laringe o dei polmoni.
2. Le morti per bronchite ed enfisema sono persino di circa 20 volte più frequenti nelle persone che fumano molto. Ambedue le malattie possono essere prodotte negli animali esposti al fumo di sigarette. Le prove sulle funzioni polmonari mostrano ostruzione del flusso d'aria nelle piccole vie respiratorie anche prima che si sviluppi l'espettorazione cronica. L'effetto avverso del fumo sullo spazio mucocigliare libero e sul normale bilanciamento tra le proteasi polmonari ed i loro inibitori predispone i fumatori ad infezione broncopolmonare ed enfisema.
3. Malattie cardiovascolari: Il fumo di sigarette accelera l'aterosclerosi e può raddoppiare il rischio di infarto miocardico. Il fumo può accelerare un attacco anginale o cambiamenti ischemici ECG in pazienti con malattia delle arterie coronarie. Anche il rischio di sviluppare malattia cerebro-vascolare, malattia vascolare periferica, o aneurisma aortico non-sifilico aumenta nei fumatori
4. Gravidanza: Il peso medio alla nascita degli infanti nati da madri che fumano durante la gravidanza è di 6 once meno di quello dei bambini nati da madri non fumatrici. L'incidenza di aborto spontaneo, bambino nato morto, e morte neonatale possono pure aumentare nelle donne incinte che fumano.
5. I tumori extrapolmonari associati al fumo di sigarette includono il tumore della bocca, della faringe, della laringe, dell'esofago, della vescica e del pancreas.

La combustione delle foglie di tabacco a circa 1000° C conduce alla formazione di una grande varietà di gas inorganici ed organici, di liquidi, e di solidi. Ignorando il fumo di

corrente laterale, vale a dire quello che non passa attraverso la sigaretta, la miscela calda passa attraverso il tabacco non bruciato subendo filtrazione, diluizione con gas residui ed aria fresca, ed arricchimento con altri materiali vaporizzati. Guardando il fumo che esce ci si rende conto che sia la dimensione delle particelle sia la quantità di concentrazione dipendono dalla lunghezza del mozzicone non bruciato, più è lungo il mozzicone, meno e più larghe sono le particelle. Apparentemente questo effetto è causato principalmente all'azione di filtrazione e rimozione preferenziale delle particelle più piccole. Il fumo fresco e non diluito può contenere molti miliardi di particelle per centimetro cubo d'aria, con goccioline predominanti nel campo avente diametro da 0,1 a 1,0 μm e solidi predominanti sotto quella misura. I componenti gassosi nel fumo fresco, - troppi da elencare singolarmente, - includono vapore acqueo, ossido di carbonio, anidride carbonica, ossido di azoto, solfuro di idrogeno, isoprene, acetone, toluene, acetaldeide, e acido cianidrico. Man mano che questi componenti subiscono la diluizione con l'aria ambientale, molte cose accadono, incluso un calo di temperatura, condensazione di vapori sulle particelle esistenti, reazioni chimiche, evaporazione di volatili, e coagulazione, sedimentazione e trasporto diffusivo di particelle. A seconda del rapporto di diluizione con l'aria fresca, il fumo può essere abbastanza denso da esibire un "comportamento aerodinamico della nuvola" o diluirsi abbastanza in modo che ogni particella si muova indipendentemente senza essere notevolmente influenzata dalle particelle circostanti. La coagulazione del fumo fresco di sigaretta può essere rapida e, in meno di 1 secondo, il numero di particelle per centimetro cubo può scendere alla metà del numero originale a causa dell'effetto di coagulazione soltanto. Questa coagulazione tende ad aumentare la dimensione delle particelle, ma quando, in effetti, si misura il diametro della particella come una funzione di tempo in aria libera, spesso si vede che diminuisce con l'età. Ciò implica che l'evaporazione delle particelle e la formazione di nuove particelle può ridurre la dimensione media più rapidamente che quella aumentata dalla coagulazione.

Se il fumo fresco è inalato da un soggetto, la sua deposizione avviene nell'apparato respiratorio. Sebbene i particolari degli stili di respirazione, incluso se si trattiene o no il respiro, modificheranno l'efficacia ed il modello di deposizione, tipicamente si misurano le percentuali di deposizione da circa 50 fino a 90% della massa inalata. Questo valore è più grande di quello che ci si aspetta per particelle inerti aventi lo

stesso diametro di particelle medie (fra 0,1 e 1,0 μm) ed è evidente che, in aggiunta ai soliti meccanismi di deposizione delle particelle, si stanno verificando altri fenomeni. Sono in gioco tre probabili meccanismi: distillazione dei volatili verso le pareti delle vie respiratorie, comportamento della nuvola in cui l'interazione delle particelle mantiene la nuvola relativamente intatta, in modo che si depositi più o meno come un oggetto molto grande a bassa densità, e aumento della deposizione dovuto alle cariche elettriche sul fumo.

La fase di vapore del fumo, ottenuta dal tabacco e da altri materiali naturali fogliosi, contiene piccole quantità dei composti acidi gassosi di acido cianidrico e solfuro di idrogeno, che esibiscono un'azione tossica specifica sui tessuti umani con cui vengono in contatto. È stato anche scoperto che questi materiali contribuiscono all'inibizione dell'azione delle appendici simili a fruste o cellule chiamate ciglia, che rivestono la trachea ed i bronchioli. Queste cellule pulsano ritmicamente avanti ed indietro e, mediante questa azione trasportano i corpi estranei verso e fuori delle vie respiratorie. Si è scoperto che i materiali tossici, come quelli menzionati, inibiscono e, in contrazioni maggiori, distruggono questa azione di battimento nei campioni di prova asportati. Si presuppone che un simile ritardo avvenga nel fumatore umano in modo che la presenza di questi materiali tossici nel fumo di tabacco pregiudichi la capacità del polmone umano di eliminare sostanze estranee indesiderabili.

L'acido cianidrico ed il solfuro di idrogeno hanno una notevole pressione di vapore a temperatura ambientale e superiore. Essi possono essere classificati come gas o liquidi altamente volatili. Durante i processi di combustione imperfetta, come quella che avviene nelle sigarette, nelle pipe e nei sigari, essi sono rilasciati dal tabacco o sono sintetizzati in uno stato completamente vaporizzato. Nel breve periodo di tempo, durante il quale vengono trasportati dalla zona di combustione alla bocca del fumatore, c'è un'opportunità relativamente piccola che questi materiali volatili si condensino in goccioline semiliquide e solide, che è il getto di fumo visibile. Questi materiali sono, di conseguenza, in uno stato quasi interamente vaporizzato, quando lasciano l'oggetto con cui si fuma ed entrano nella bocca del fumatore.

Una volta depositati, i tempi di persistenza dei vari componenti del fumo nelle vie respiratorie saranno abbastanza variabile. Alcuni componenti rapidamente dissolti

entreranno immediatamente nei fluidi del corpo e saranno rimossi velocemente dai tessuti polmonari. Altri componenti possono resistere allo scioglimento o ad altri meccanismi di rimozione e persistere nelle vie respiratorie per anni. La maggior parte dei componenti si dissolverà con percentuali intermedie. Inoltre, il fumo inalato altererà molte delle normali difese dell'apparato respiratorio.

I fumatori di tutto il mondo sono consapevoli dei pericoli cui vanno incontro continuando a fumare i regolari tipi di sigarette, sigari o simili.

E' stato dimostrato che il danno principale per i fumatori è causato dai residui di catrame, che vengono trasferiti dal fumo inalato ai polmoni, causandovi depositi di catrame. Questi depositi sono le cause principali del tumore polmonare e di altri danni incurabili.

L'ossidazione parziale che colpisce, durante il fumo, la carta o altre parti di cellulosa nelle sigarette è, in grande parte, ossido di carbonio che si trova nel fumo rilasciato dalla sigaretta. Quando il fumo viene inalato, queste quantità di ossido di carbonio entrano nel flusso sanguigno, causando così una riduzione dell'ossigeno disponibile nel sangue, e, quindi, grandi disturbi alle funzioni cardiache. È ben noto che il fumo di sigarette è una delle cause principali di molte malattie cardiache.

L'obiettivo di molti prodotti è stato, perciò, quello di attrarre i fumatori per farli smettere di fumare, riducendo così i rischi medici e conservando, tuttavia, alcuni dei piaceri causati dalla presunta dipendenza dalle sigarette.

È stato dimostrato che la maggior parte dei fumatori che desidera smettere di fumare è dipendente da molte di quelle caratteristiche che riguardano il fumo, vale a dire:

- La sensazione di tenere un bocchino e succhiarlo;
- Il sapore della nicotina, l'aroma principale del tabacco;
- Il rituale di aspirare e gettare fuori il fumo.

Questa invenzione riguarda un prodotto e, per essere più precisi, si rivolge ad un sostituto della sigaretta, progettato per soddisfare le brame psicogeniche ed i bisogni farmacologici del fumatore, senza esporlo al fumo o ad altre intrusioni non desiderate.

Il potenziale effetto negativo inerente il fumo di sigarette ed altri prodotti di tabacco è ben documentato e non hanno bisogno di essere ripetuto qui. A causa dei rischi riconosciuti ed associati al fumo, l'industria del tabacco ha introdotto dei prodotti con un basso contenuto di catrame e di nicotina; ha migliorato l'efficienza dei filtri sulle sigarette con filtro, ed ha munito i pacchetti delle sigarette di etichette, come diretto dal Surgeon General of the United States Public Health Service (Ispettore del Servizio Sanitario Pubblico degli Stati Uniti), mediante le quali si avvisano i fumatori sui pericoli per la salute, associati al fumo, cui essi vanno incontro. Tutti i provvedimenti presi dall'industria del tabacco, gli avvertimenti dell'Ispettore, i programmi e messaggi educativi provenienti dagli enti nazionali, che si preoccupano delle malattie cardiache e dei tumori polmonari, gli incentivi per assicurazioni mediche/sanitarie hanno fatto poco per dissuadere il fumatore abituale dal continuare a fumare. Le ragioni basilari della sua resistenza ad interrompere quest'abitudine sono triplici:

- a) Le brame psicologiche e sociali associate al fumo, vale a dire un bisogno apparente o un rituale nell'accendere e tenere in mano una sigaretta, e la gratificazione che ne deriva mettendola in bocca;
- b) Stimolare l'atto di tirare boccate da una sigaretta, e
- c) Gli effetti farmacologici della nicotina sul corpo.

La presente invenzione riguarda una composizione nuova ed utile, formata da foglie di tabacco non trattate e da antiossidanti, con o senza SAME e caffeina, benefica come fornitrice di nicotina e come spazzino dei radicali liberi e, più particolarmente, una preparazione palliativa ed un metodo per alleviare le abitudini legate all'uso di tabacco.

Questa invenzione riguarda un metodo nuovo ed utile ed una composizione per aiutare le persone a ridurre il vizio del fumo o a smettere di fumare, mediante l'impiego di foglie grezze di tabacco, di antiossidanti e caffeina sotto forma di micro-polvere, da somministrare per bocca.

L'obiettivo della presente invenzione è fornire una composizione, sotto forma di compressa o capsula, da succhiare e sciogliere in bocca lentamente, che rilascia la nicotina contenuta nel tabacco, dimostratasi efficace nell'alleviare i sintomi di astinenza da fumo, caratterizzati da ansietà, irritabilità, mancanza di concentrazione e confusione.

Più particolarmente, questa invenzione serve ad aiutare il fumatore a smettere o limitare la quantità di sigarette fumate, fornendo altre dosi periodiche di nicotina e caffeina per soddisfare il bisogno disperato di sigarette; gli antiossidanti forniranno, invece, una forte protezione contro i radicali liberi.

Il fumatore medio, specialmente chi ha cercato ed ha fallito nel tentativo di smettere, sarà riluttante ad investire tempo, pazienza e denaro per uno o l'altro dei sistemi di rilascio della nicotina con ricetta. La soluzione più breve e più fisicamente soddisfacente, che salverà presto molte vite, rimane quella delle compresse di tabacco e antiossidanti, oggetto della presente invenzione.

Il fumo aumenta anche notevolmente il numero di radicali liberi nel sangue. Eventualmente, colpisce i polmoni ed ostacola la respirazione, riduce le energie e la forza fisica.

Uno dei costituenti del fumo di tabacco: la nicotina è uno stimolante per il sistema nervoso centrale. La nicotina è una delle droghe psico-attive più potenti che si conosca, che crea dipendenza quando le dosi raggiungono livelli alti. I fumatori ne inalano all'incirca un milligrammo per ogni sigaretta, che entra velocemente nel flusso sanguigno attraverso i polmoni, andando direttamente verso il cervello. Qui, la nicotina stimola il cervello, accelerando la comunicazione tra le cellule. Ma, nel momento in cui la sigaretta finisce, il livello di nicotina nel sangue inizia a scendere rapidamente, facendo in modo che il corpo segnali urgentemente il proprio bisogno per una maggior dose di nicotina. Fumare una sigaretta ogni mezz'ora o pressappoco mantiene alti i livelli di nicotina, ma il fumatore paga un prezzo devastante.

La nicotina è probabilmente la ragione per cui molte persone trovano il fumo piacevole e la ragione per cui molte persone diventano dipendenti dal tabacco. L'astinenza dalla nicotina reca sensazioni spiacevoli che la fanno rassomigliare all'astinenza da qualsiasi droga.

Durante alcune indagini condotte in nazioni industrializzate, la maggior parte dei fumatori partecipanti hanno espresso il desiderio di rinunciare al tabacco e, in molti casi, hanno rivelato di aver cercato di farlo, ma con una ricaduta dopo i pochi primi

tentativi. Questa ricaduta può essere attribuita, almeno in parte, alla sindrome di astinenza da nicotina, che esiste quando si presentano almeno quattro dei seguenti segnali entro 24 ore da una brusca cessazione o da una riduzione nell'uso di nicotina: (a) umore disforico o depresso; (b) insonnia; (c) irritabilità, frustrazione, o rabbia; (d) ansietà; (e) difficoltà di concentrazione; (f) irrequietezza; (g) una diminuzione del ritmo cardiaco, e (h) un aumento di appetito o aumento di peso.

Nonostante questa lunga litania di effetti nocivi, gli studi epidemiologici indicano anche che il fumo può offrire qualche protezione contro lo sviluppo del morbo di Parkinson, causato dalla morte di certe cellule cerebrali contenenti dopamina, ed il morbo di Alzheimer. Esiste anche qualche prova che il fumo diminuisca la possibilità di contrarre colite ulcerativa, una malattia infiammatoria dell'intestino.

La base neurobiologica per gli aspetti neurotropici, neurotossici, e farmacologici del recettore di nicotina acetilcolina (nAChR), consiste nell'uso di glucosio cerebrale marcatamente stimolante nelle regioni del cervello coinvolte in funzioni di soddisfazione, emozione e motivazione, funzione motoria e di coordinazione, funzioni neuroendocrine, processi visivi, e funzioni autonome, e potrebbe avere un'utilità clinica. Gli studi epidemiologici mostrano una relazione inversa tra il fumo ed il morbo di Parkinson ed una riduzione nel nAChRs nel morbo di Parkinson, suggerendo che la stimolazione nAChR può essere benefica in questa malattia.

Vari fattori comportamentali hanno un ruolo cruciale nel controllo di molti effetti acuti della nicotina, stabilendo se una dose specifica di nicotina agisce come un rafforzante positivo o come uno stimolo negativo, se aumenta o diminuisce l'eccitazione o lo stress soggettivi, o se produce tolleranza durante ripetute somministrazioni. Cercare di alterare le speranze del fumatore sugli effetti del tabacco o sull'astinenza da tabacco e sostituire la nicotina possono essere utili per la prevenzione del fumo o per le cure per cessare di fumare. Come dose consueta, la nicotina non causa una forma estrema di alterazione dell'umore che, in modo interessante, ha consentito alle compagnie del tabacco di concentrarsi sui criteri per intossicazione per smentire il potenziale di dipendenza da nicotina. Esistono delle graduatorie interessanti che paragonano gli effetti intossicanti della nicotina e quelli di altre droghe, la gravità dell'astinenza, il

rinforzo, e la tolleranza. Dato che l'inalazione di nicotina, per mezzo delle sigarette, fornisce un sistema di invio della droga estremamente rapido, c'è un paragone affascinante tra il fumare sigarette e fumare crack di cocaina.

Inoltre, la depressione clinica può seguire dopo una repentina astinenza da nicotina, e la funzionale ricerca cerebrale d'immaginazione ne convalida la relazione. Vi può essere un'associazione tra la depressione ed il progredire della dipendenza da nicotina, ed i giovani depressi sono ad un rischio maggiore per la dipendenza da nicotina. La neuro-immagine rivela che i pazienti affetti dal morbo di Alzheimer hanno una marcata riduzione nel legame corticale nAChR paragonato con controlli. Si riporta, inoltre, che la nicotina aumenta l'eccitazione e l'attenzione; perciò, migliora il morbo di Alzheimer. Sembra anche che la nicotina possa essere citoprotettiva; perciò, la nicotina può trattare o prevenire l'inizio clinico del morbo di Alzheimer. La nicotina può anche essere utile come agente terapeutico nel trattamento di disordini motori; per esempio, la nicotina potenzia gli effetti dei neurolettici sul comportamento e può essere benefica per i pazienti con la sindrome di Tourette che assumono neurolettici. Si reclamizza che la nicotina possa essere utile per curare sindromi da deficit di attenzione o iperattività (ADHD), dato che gli effetti di miglioramento dell'attenzione della nicotina sono causati dal rilascio di dopamina, che è il meccanismo principale degli stimolanti utili per curare l'ADHD. Inoltre, gli adulti con ADHD fumano il doppio di quanto si fumi nell'ambiente societario e si possono auto-medicare. In questi casi una diagnostica precoce attuata correttamente risulterebbe utile proprio in virtù della possibilità dell'uso preventivo di immunostimolanti atossici. Anche in caso di una limitata efficacia degli ingredienti qui descritti, il loro uso comunque aiuterà sempre un miglioramento delle condizioni generali, spesso prolungando la vita, con una diminuzione o addirittura scomparsa della sindrome dolorosa correlata.

I programmi completi per smettere di fumare includono la sostituzione di nicotina, per affrontarne il bisogno farmacologico, ed assistenza psicologica su come comportarsi per affrontare i segnali del desiderio di fumare. Per quanto riguarda la terapia di sostituzione della nicotina per cessare di fumare, come gomma da masticare alla nicotina, cerotti, spray nasali, ed inalatori, i consumatori sottolineano il fallimento di ottenere qualsiasi soluzione soddisfacente, suggerendo delle precauzioni nell'uso della

cura per la sostituzione di nicotina. Gli effetti avversi dei prodotti per sostituire la nicotina variano secondo il metodo di somministrazione della nicotina. Per essere più positivi e, non necessariamente, parlare a scapito del tabacco, secondo la mia ricerca per un uso alternativo del tabacco in agricoltura, ho valutato il potenziale del tabacco come una fonte di proteine in foglie e l'uso alimentare delle sue proteine come una scelta alternativa e sicura per il fumo, considerando che il rendimento per ettaro di senza fumo proteine in foglie può essere di almeno quattro volte superiore a quello delle proteine in semi, e che le proteine contenute negli aminoacidi sono per circa il 9% Acido Aspartico, 5,2% treonina, 3,1% serina, 11,5% acido glutammico, 5,1% prolina, 10,3% glicina, 9,4% alanina, 8% valina, 1,2% metionina, 4,5% isoleucina, 8,9% leucina, 4,4% tiroxina, 4,1% fenilalanina, 6% lisina, 2,8% istidina, e 6,5% arginina. Le foglie contengono dallo 0,6 allo 0,9% di alcaloidi, incluso nicotina, nornicotina, anabasina e anatalina; anche le radici contengono la maggior parte di questi alcaloidi. Le foglie contengono inoltre la nicotianina aromatica (canfora del tabacco).

Un obiettivo della presente invenzione è quello di sostituire lentamente il fumo di tabacco con una composizione di Tabacco, Antiossidanti e altri ingredienti in seguito meglio descritti e immessi in una sigaretta simulata di plastica. Il ragionamento di fondo è semplice e corretto, è il fumo che proviene da una sigaretta, non la nicotina, che causa le malattie. Inoltre, la composizione fornisce facilmente abbastanza nicotina per soddisfare il disperato bisogno dei fumatori ed espongono la salute dei consumatori ad un rischio minimo. Si stima che questo rischio sia meno del due percento dell'intero rischio associato al fumo. E, come indennità accessorie, la sigaretta simulata con i suoi ingredienti non mette a rischio le altre persone, il loro uso è abbastanza discreto, ed il consumatore non sarà ostacolato in alcun modo.

Un altro ingrediente importante della composizione è S-Adenosil-L-Metionina (SAME), che comporta intimamente, con la sua trans-solfurazione, un processo che produce una sostanza veramente importante nei nostri corpi chiamata glutatione. Il glutatione, chiamato talvolta come "il Signore degli Antiossidanti," è al centro del sistema di difesa del corpo, che controlla quegli onnipresenti furfanti nel nostro corpo noti come radicali liberi. (No, i radicali liberi non sono un gruppo d'azione politica ribelle che si assume il controllo dei nostri corpi, ma con tutto il danno che provocano, potrebbero pure esserlo). I radicali liberi sono delle molecole instabili nel nostro corpo e molecole

instabili d'ossigeno, generate dalla transazione chimica fondamentale di vivere: ossidando le calorie in energia. Quando questi radicali liberi si accumulano nei nostri sistemi, i risultati possono essere fatali. Essi possono attaccare il nostro DNA con il possibile risultato di tumore, possono attaccare i lipidi nel nostro corpo tramutandoli in placche che bloccano le nostre arterie e causano attacchi cardiaci e colpi apoplettici; possono inoltre attaccare le cellule cerebrali, causando senilità. Il SAME è uno dei collegamenti più vitali per la salute, oggi noto, per mantenersi non solo in buona salute, ma prevenire le malattie. La Composizione di Tabacco, Antiossidanti include una pluralità di altri ingredienti, mescolati in proporzioni per ottenere una miscela micro-polverizzata, che è di sapore gradevole e diminuisce, o elimina lentamente, il desiderio di fumare tabacco.

Qualcuno, che ritiene impossibile smettere di fumare definitivamente, trarrà ugualmente beneficio dalla riduzione del numero di sigarette fumate ogni giorno, grazie all'aiuto della Composizione di Tabacco ed Antiossidanti. In questo modo, la persona che sta cercando di abbandonare il vizio del fumo ha un'occupazione per la bocca, e l'ingestione di antiossidanti, sapori aromatici, nicotina ed altri ingredienti, inclusi nella gomma o nella compressa, soddisferanno il suo bisogno di nicotina, con la consapevolezza che, in effetti, si stanno ingerendo delle foglie dolci di tabacco e degli antiossidanti utili per la prevenzione di malattie collegate al tabacco.

L'aroma ed i sapori di tabacco, aggiunti alla formulazione, producono una fragranza piacevole e desiderata, con note e sapori simili al tabacco dolce e speziato della Virginia, con un profumo di bosco orientale, un aroma simile al tabacco, molto più corposo e naturale, prima e durante l'ingestione della formulazione della presente invenzione.

È errato sfruttare le preoccupazioni per la salute per discriminare il tabacco, semplicemente perché il fumatore può diventare dipendente dalla nicotina. È vero che la nicotina è una droga, nel senso che essa è una molecola biologicamente attiva in grado di produrre una quantità di effetti dopo essere stata consumata dall'uomo. Tuttavia, se si fa una valutazione obiettiva, molte delle cose che consumiamo possono essere considerate droghe: dai cibi semplici contenenti zuccheri, proteine e grassi alle sostanze più complesse come le vitamine,.

Se aiuta a liberarci da ogni disagio o stigma, facciamo un paragone con i milioni di consumatori di schifezze tossiche, che vengono accolti nei ristoranti con vassoi di dessert, piuttosto che essere informati bruscamente che l'oggetto del loro desiderio è proibito. Milioni di altre persone sono ugualmente dipendenti dalla caffeina, attraverso le dosi giornaliere di caffè, tè e/o bevande non alcoliche. Ricordatevi che la medicina ha trovato che molte malattie e condizioni gravi sono legate ai sottoprodotti del fumo, nonché a quelli del caffè.

Guardiamo l'analogia della caffeina più da vicino, poiché anch'essa è una droga che dà dipendenza. I casi sono che sia i fumatori sia i non fumatori ne vengono agganciati. Una metà della popolazione mondiale consuma caffeina nel tè, ed un altro terzo ottiene la propria dose dal caffè. Ulteriori milioni di persone trovano le proprie dosi giornaliere nelle bevande non alcoliche. L'origine della caffeina nelle bevande leggere ha una base botanica: la caffeina è un componente della noce kola, da cui è stata originariamente derivata la Coca Cola. Tuttavia, le bevande moderne di molte marche sono corrette, di proposito, con la droga.

Come la nicotina, la caffeina si trova in modo naturale nelle piante come il tè, il caffè, le noci di kola, ed i chicchi di cacao (da cui si producono cacao e cioccolato). Infatti, essa è persino inserita nella stessa categoria chimica generale della nicotina. Ma le similitudini non finiscono qui. La seguente tabella fa un paragone tra gli effetti della nicotina e quelli della caffeina, la similitudine è auto-esplicativa.

	<u>NICOTINA</u>	<u>CAFFEINA</u>
<u>Cervello:</u>	Stimolante	Stimolante
	Aumenta la concentrazione	Aumenta la concentrazione
	Aumenta la prestazione	Aumenta la prestazione
	Senso di benessere	Senso di benessere
	Aumenta l'umore	Aumenta l'umore
	Dipendenza:	Dipendenza:
	• dipendenza psichica	• dipendenza psichica
	• astinenza	• astinenza
	• tolleranza	• tolleranza
	Stimola il centro di respirazione	Stimola il centro di respirazione

Sistema circolatorio	Aumenta il ritmo cardiaco	
	Aumenta la pressione sanguigna	Aumento di pressione sanguigna
	Restringe i vasi sanguigni	Restringe i vasi sanguigni
Altro	Aumento di acidi grassi liberi	Aumento di acidi grassi liberi
	<ul style="list-style-type: none"> • rilascio di catecolamina • secrezioni salivari e polmonari 	<ul style="list-style-type: none"> • rilascio di catecolamina • acidità di stomaco • flusso urinario

Come possiamo vedere, molti degli effetti attribuiti alla nicotina, incluso quelli che caratterizzano la sua natura di dipendenza, sono pure attribuiti alla caffeina, ma i bevitori di caffè, tè e cola non vengono etichettati come degli emarginati sociali. Nei ristoranti, negli uffici, e negli aeroporti non esistono sezioni per l'esclusivo consumo di caffeina. I consumatori di caffeina non sono condannati come dei "drogati."

Perché no: La risposta è così semplice che raramente viene valutata con attenzione. I consumatori di caffeina non soffrono gli effetti della salute, che possono essere associati con la loro dipendenza. Sebbene la caffeina influisca su quasi ogni sistema e organo del corpo, producendo (relativamente minori e positivi) effetti mentali e fisici, essa è consumata in un modo relativamente sicuro. Come sarebbero differenti le cose se i chicchi di caffè fossero macinati, arrotolati dentro a cartine e fumati per ottenere quella sensazione "massima del mattino"!

Nelle dosi orali da 100 a 200 mg, la caffeina stimola la corteccia cerebrale producendo un flusso più rapido e chiaro di pensiero, allerta o stimolo in quei pazienti affaticati e migliorati grazie alla coordinazione psicomotoria. I suoi effetti corticali sono più lievi e di durata minore di quelli delle anfetamine. In dosi leggermente maggiori, la caffeina stimola i centri midollari vagali, vasomotori e respiratori, incluso bradicardia, vasocostrizione ed aumento del ritmo respiratorio.

Per riassumere, sono stati descritti numerosi benefici, risultanti dall'impiego dei concetti dell'invenzione. Il metodo riduce lo stress a cui un individuo è soggetto durante il processo per smettere di fumare. Specificamente, il metodo permette che l'individuo superi, per prima cosa, le cause sociali e psicologiche che lo inducono a

fumare e quindi, e soltanto allora, c'è il bisogno di rivolgersi verso la nicotina e superarne la dipendenza associata con il fumo. Avvicinandosi a queste cause una alla volta, gli individui possono smettere di fumare con successo.

Dal momento in cui è stato universalmente riconosciuto che la combustione del fumo di tabacco produce sostanze cancerogene, che non possono essere soddisfacentemente filtrate senza distruggere il piacere di fumare, si è sentito il bisogno di una sigaretta simulata veramente sicura, per assicurare, durante il processo di fumo simulato, il rilascio di antiossidanti ad un ritmo controllato e continuo per somministrarne il loro benefico effetto ai fumatori.

Questa invenzione riguarda un estratto di tabacco ed una composizione di antiossidanti per dare corpo ad una sigaretta simulata, soffice e spremibile, munita di bocchino, per distribuire tali antiossidanti terapeutici per evitare o curare i disturbi respiratori, e che può essere mantenuta e conservata durante i successivi procedimenti ed inserimenti di detta composizione all'interno delle sigarette simulate.

Questa invenzione riguarda principalmente, ma non si limita a, una preparazione nuova di antiossidanti utili per evitare gli effetti cancerogeni della sostanza irritante contenuta nel fumo di tabacco, distribuendo ai fumatori tale formulazione complessa. Per diminuire il rischio di cancro, questa invenzione riguarda un metodo per la somministrazione di antiossidanti ai fumatori mediante ingestione, allo scopo di migliorare gli effetti profilattici e terapeutici del composto di antiossidanti.

A causa dei suddetti rischi per la salute e l'inabilità, o riluttanza, dell'industria del tabacco di produrre un prodotto meno tossico, sono state proposte varie alternative alle sigarette convenzionali. Queste alternative ricadono generalmente in due categorie:

- a) sigarette che incorporano alcune caratteristiche per diminuire gli effetti di inalazione del fumo, o modulare la quantità/qualità del fumo inalato;
- b) dispositivi che simulano le sigarette senza la produzione di prodotti di combustione.

Come è evidente dalla suddetta discussione, la vasta maggioranza di dispositivi, concepiti per ridurre la dipendenza del fumatore dalle sigarette, implicano alcune forme di combustione o di prodotti di combustione. In ciascuno di questi casi, non solo è il fumatore che è esposto a tali prodotti di combustione, ma lo è anche il non fumatore che si trova nelle immediate vicinanze. Il non fumatore, o fumatore passivo, sta diventando molto intollerante a queste intrusioni sulla sua persona, e dove tali prodotti di combustione contengono altri agenti nocivi, tale tolleranza avrà in verità, vita breve.

In quei dispositivi dove non ci sono prodotti di combustione, è chiaro che lo stimolo di fumare non è adeguatamente raggiunto e che il bisogno fisiologico di nicotina da parte dei fumatori non può essere completamente soddisfatto.

Esiste, perciò, una necessità continua di un sostituto adeguato del fumo di sigarette, che possa soddisfare il disperato desiderio di nicotina da parte dei fumatori, appagare la necessità di stimolare fisicamente l'atto di fumare ed, inoltre, evitare di sottoporre i non fumatori ai prodotti di combustione cui essi potrebbero essere allergici o che ritengono offensivi.

Quando sorge il disperato desiderio di fumare, la sigaretta simulata viene messa in bocca, e la composizione aromatica viene succhiata molto lentamente ed inalata, usando salivazione, secrezione acida gastrica, e stimolazione delle parti terminali del nervo craniale nella lingua in modo simile alla stimolazione causata dalle sigarette da fumare e simili.

Descrizione dell'Invenzione

Questa invenzione riguarda una sigaretta simulata, in plastica morbida, da spremere per eliminare gli svantaggi associati con le abitudini del fumo convenzionale usando sigarette combustibili.

Questa invenzione riguarda un dispositivo migliorato avente dimensioni, forma e apparenza globale di una sigaretta da utilizzare, non solo come sostituto per fumare, ma anche come aiuto per smettere, prima di tutto, il vizio del fumo.

Questa invenzione fornisce una composizione di gusto piacevole, che diminuisce o elimina lentamente il desiderio di fumare tabacco.

È comoda per i movimenti dalla mano alla bocca. Il bisogno di fumare consiste nel soddisfare l'ingestione e succhiare attraverso la presente composizione, progettata per essere completamente appagante in questo riguardo.

Una modifica fisica importante, prodotta dalla presente invenzione, è la sostituzione delle sigarette nella complessa attività del fumare. Il risultato finale del suo uso è il più importante aiuto fisico fra tutti; la cessazione dell'uso di tabacco, evitando che, nei polmoni e nel flusso sanguigno, si depositino agenti cancerogeni ed altre sostanze nocive con i loro devastanti risultati per la salute.

Questa invenzione riguarda un'imitazione della sigaretta e, più particolarmente, un articolo che simulerà una sigaretta, nella forma e nella sezione, senza essere deleteria per la salute del consumatore.

Una recente ricerca medica conferma che il fumo di sigarette è una delle cause principali del tumore polmonare e di molte altre malattie. Mentre le cause principali delle malattie sono i catrami ed i gas nel tabacco di sigarette, anche alcune sostanze nella carta delle sigarette, quando bruciata o riscaldata ad una temperatura più alta, sono altrettanto dannose la salute del fumatore.

L'obiettivo principale dell'invenzione è fornire un'imitazione della sigaretta, che possa dare al consumatore un piacere simile a quello di una sigaretta normale senza esporlo, tuttavia, ai pericoli per la salute.

Un altro obiettivo di questa invenzione è fornire una sigaretta simulata, che debba essere accesa, ma che possa essere aspirata come quando si fuma una normale sigaretta, e che fornisca alcune gocce di antiossidanti ed il sapore di estratto aromatico e la fragranza del tabacco

Un altro obiettivo della presente invenzione è fornire un'imitazione di sigaretta, contenente all'interno una micro-capsula frangibile o simile, che contenga a sua volta un estratto liquido e denso di tabacco ed antiossidanti, che possa esservi depositato per un lungo periodo di tempo e che possa essere prontamente rotta per l'uso. Un altro obiettivo di questa invenzione è fornire un articolo del tipo descritto, che abbia una sigaretta simulata di plastica soffice, il cui contenuto possa essere ingerito facilmente.

La presente invenzione fornisce un originale tipo di sigaretta morbida simulata e spremibile, che supera molti dei precedenti svantaggi dell'arte. Il dispositivo include una guaina tubolare flessibile e resiliente, aperta ad un'estremità, impregnata con estratto di fluido di tabacco o altri ingredienti antiossidanti della presente invenzione, e che abbia la forma e le dimensioni di una sigaretta.

Il fumare è un'attività complessa, che inizia con l'aggiunta della nicotina e con gesti fisici e meccanici. Quando questi gesti sono eseguiti in modo abituale o ritualistico, il risultato o obiettivo finale è quello di appagare dei bisogni fisici e psicologici.

I gesti meccanici coinvolti nel fumare includono quelli di portare con sé le sigarette, accenderle, metterle fra le labbra, aspirarle, inalare il fumo, mandarlo fuori, tenere la sigaretta accesa, e ripetere queste manovre. Un bisogno fisico, appagato con questi gesti, è il raggiungimento di un livello di nicotina e di altre sostanze nel sangue. Questo è, in qualche modo, il senso di appagamento, che il corpo di un fumatore abituale raggiunge e per cui ne vale la pena. I bisogni psicologici, soddisfatti dai movimenti coinvolti nel fumare, sono molto fondamentali ed infantili, incluso l'ingestione, il succhiare, l'afferrare, e la ripetitiva attività fra mani e bocca.

Che i fabbisogni psicologici del fumo siano molto importanti come quelli chimici, è ampiamente illustrato da osservazioni costanti su persone che hanno recentemente tentato di smettere. Esse mangiano di più ed ingrassano, "non sanno cosa fare" con le proprie mani, e sperimentano un disagio psicologico estremo che si manifesta con l'irritabilità. Mentre la perdita di soddisfazione chimica contribuisce a ciò mediante meccanismi sconosciuti ed indiretti, la sostituzione del fumo con il cibo, sostituisce l'importanza del comportamento di suzione ed ingestione.

Questa complessa ed abituale attività può essere fermata in qualsiasi punto. Un approccio, per raggiungere uno degli obiettivi mediante la somministrazione di nicotina attraverso altre varie strade, è stato molto infruttuoso ed ha i propri pericoli chimici.

Credo che la presente invenzione sarà utile per aiutare i fumatori a modificare le proprie attività fisiche, con una buona opportunità di successo per coloro che desiderano smettere di fumare.

L'uso del sostituto della sigaretta di questa invenzione provoca anche salivazione, secrezione acida gastrica, e stimolazione delle parti terminali del nervo craniale nella lingua, in modo simile alla stimolazione causata quando si fumano sigarette e simili. Altri effetti fisici che avvengono nel corpo, dopo l'uso della presente invenzione, includono forse la produzione di endorfine nel flusso sanguigno.

Si ritiene che la similarità (stessi percorsi nervosi) della stimolazione causata dal fumare sigarette (senza invocare ognuno degli effetti chimici della nicotina) sia il fattore importante per aiutare ad interrompere l'abituale disperato bisogno per tale stimolazione da parte delle sigarette.

Fin dal momento in cui è stato universalmente riconosciuto che il fumo della combustione di tabacco (o qualsiasi altra cosa, per ciò che importa) produce sostanze cancerogene, che non possono essere filtrate in modo soddisfacente senza distruggere il piacere di fumare, si è sentito il bisogno di una "sigaretta senza fumo" veramente sicura e gradevole. Di conseguenza sono state proposte molte sigarette.

Stato dell'Arte

Sono stati sviluppati con successo, per il mercato, molti prodotti, che rispondevano ad una o due delle funzioni desiderate dai fumatori incalliti. Tali prodotti includono, fra l'altro:

- Succhiare o masticare tabacco, in forma sciolta o in bustine simili a quelle del tè, o capsule di plastica masticabili.
- Gomma da masticare con sapore di tabacco o nicotina.
- Bocchini in plastica per sigarette, con aromi alla loro estremità, che permettono al consumatore di succhiare l'aroma quando tiene la sigaretta di plastica in bocca ed inala l'aria attraverso essa.

Tutti questi prodotti forniscono soltanto delle soluzioni parziali per i fumatori accaniti.

Lo scopo della presente invenzione è quello di mettere insieme le funzioni principali desiderate dal fumatore dipendente, e fornirgli una soluzione sicura. Tutto ciò

rendendolo capace, con una relativa facilità, di smettere di fumare ed adeguarsi lentamente ad un modo sicuro di gradire l'aspirazione di tabacco, lasciandogli le caratteristiche più importanti del fumo di sigarette senza, tuttavia, subire alcun danno

I dispositivi per il fumo simulato sono ben noti ed apprezzati da chi desidera superare la propria abitudine di fumare sigarette, o da chi ama fumare, ma è obbligato dalla propria occupazione o per altri motivi a rimanere al proprio posto, dove il fumo è vietato. Riconosciamo ora che il fumo ha certi effetti deleteri per la gola, per i polmoni e per altre parti dell'apparato respiratorio, causati dall'inalazione di catrame ed altre sostanze cancerogene pericolose durante la combustione del tabacco. Un prodotto sostitutivo ben fatto sarebbe, perciò, ben accettato, qualora esso riproducesse quasi tutte le caratteristiche di sapore e fisiche della solita sigaretta, eliminando tuttavia questi veleni. È risaputo che il fumo di sigarette è un'abitudine psicologica nonché fisica, e che un succedaneo della sigaretta deve non solo avere lo stesso sapore della "cosa reale," ma anche sembrare come una vera sigaretta per soddisfare i sensi visivo e tattile del fumatore.

I prodotti succedanei noti sono arrivati fino ad un certo punto per simulare l'aspetto e la sensazione di una vera sigaretta, ed hanno fallito su un'accurata riproduzione del sapore. Inoltre, le strutture di tutti questi sostituti noti delle sigarette sono simili, poiché comprendono un elemento tubolare aperto ad ambedue le estremità, attraverso il quale si può inalare l'aria che, passando attraverso una massa di materiale impregnato ed ivi alloggiato, finisce poi nella bocca del consumatore. Questi elementi tubolari aperti permettono alla composizione, con cui il materiale assorbente è impregnato, di fuoriuscire dopo un periodo di tempo, dopo il quale il succedaneo della sigaretta non ha più alcun sapore.

Vari altri dispositivi per simulare la sigaretta contengono dei succedanei dei materiali da fumo, che forniscono il sapore e l'aroma di varie fragranze, che devono soddisfare il consumatore, soltanto quando se ne inalano i vapori e, di conseguenza, sono usciti dal mercato entro breve tempo.

Sarebbe, inoltre, vantaggioso fornire un tipo di sigaretta non combustibile, con un mezzo mediante il quale vari agenti aromatizzanti, idratanti, e che controllano il pH,

possano essere aggiunti per regolare le qualità desiderate dell'aroma e delle fragranze da ingerire dalla sigaretta simulata.

Sarebbe, inoltre, vantaggioso fornire una sigaretta non combustibile, in cui le concentrazioni sequenziali di estratto di tabacco ed antiossidanti, l'aroma e la fragranza rilasciati, possano essere controllati e programmati secondo il ritmo delle inalazioni ripetute ed il tempo tra i periodi di ripetuta ingestione.

Sarebbe ugualmente vantaggioso fornire una sigaretta non combustibile, in cui l'aroma e la fragranza del tabacco e antiossidanti abbiano lo stesso sapore ed odore di una sigaretta di tabacco, quando il fumatore aspira il liquido denso attraverso il dispositivo.

L'estremità della sigaretta può inoltre essere munita di sigilli per l'idratazione, che comprendono un tappo poroso adattato per fornire resistenza al flusso di liquidi che vi passano attraverso.

In una personificazione preferita, il contenitore è di forma cilindrica, con diametro esterno, lunghezza, e peso scelti per simulare l'aspetto di una sigaretta convenzionale. La sigaretta può inoltre includere una striscia cilindrica attorno alla prima estremità del cilindro; detta striscia può essere adattata per inserirvi un filtro.

In una personificazione più particolare, l'elemento assorbente della sigaretta comprende un cilindro assorbente, con diametro esterno corrispondente al diametro interno della sigaretta; detto cilindro assorbente è inserito ad un'estremità della sigaretta, evitando così il contatto tra l'elemento assorbente e la bocca di una persona che usa un filtro.

L'inserito tubolare della sigaretta, contenente cotone o altro materiale, assorbe l'antiossidante liquido e l'aroma dell'estratto di tabacco mediante attrazione capillare e, quando il liquido è aspirato dal consumatore, la sigaretta simulata emette l'aroma e, nello stesso tempo, un piacevole forte sapore ed una dolce fragranza, provenienti dal contenuto all'interno del tubolare della sigaretta simulata.

Una parte dell'estratto essenziale di tabacco, sotto forma di micro-capsula, è particolarmente accattivante per il senso di odorato del consumatore. La sigaretta simulata in oggetto è munita di bocchino ad un'estremità e di cenere simulata all'altra.

Inoltre, nessun mezzo pratico o economico è stato proposto per rompere la micro-capsula contenente il liquido. All'attuale stato dell'arte, non esiste alcuna composizione micro-incapsulata, secondo il metodo del mio brevetto USA No. 4,906,488 a cui faccio qui riferimento, che, come sono certo, può essere rotta semplicemente schiacciandola. L'uso di una micro-capsula frangibile può ovviare il problema di possibili perdite di liquido, ma, fino all'attuale stato dell'arte, non mi risulta che siano state prodotte delle micro-capsule spremibili contenenti liquido.

Sebbene l'invenzione renda disponibili, utili ed importanti i prodotti non incapsulati, uno dei benefici principali dell'invenzione è che essa provvede alla produzione di prodotti permeanti incapsulati e migliorati, i prodotti di reazione secondo l'invenzione, che sono stati sottoposti successivamente ad incapsulamento, preferibilmente micro-incapsulamento da un sistema liquido come qui definito. Un incapsulamento, che riguarda la cattura di goccioline o particelle, ognuna delle quali contiene molte molecole di un materiale liquido, in gel, o solido, nei vuoti di una matrice di polimero solidificato, o all'interno del guscio delle capsule con pareti fini. Gli esempi delle tecniche di incapsulamento includono l'essiccazione per liquidi nebulizzati, la liofilizzazione del prodotto di reazione dell'invenzione. L'incapsulamento del liquido in globuli di gel morbido del prodotto di reazione, con uno strato esterno di materiale solido protettivo e/o materiale che ne inibisca sostanzialmente la diffusione, come la resina sintetica o naturale, può essere eseguito durante tale fase di essiccazione, o in un letto fluidizzato, o mediante altri metodi.

Tuttavia, quando le micro-capsule vengono rotte strofinando la pellicola, il risultante gusto ed aroma e l'effetto stimolante possono durare abbastanza a lungo, prolungando così notevolmente il periodo di tempo durante il quale il sapore di tabacco rimane utile e, perciò, aumentando il suo potenziale per attrarre ed influenzare gli ulteriori potenziali consumatori, particolarmente i fumatori incalliti. Questi vantaggi si ottengono senza il bisogno di grandi cambiamenti nei materiali greggi e/o nelle procedure del processo di

incapsulamento, come descritto nel mio brevetto USA No. 4,906,488 qui menzionato come riferimento.

Un altro obiettivo di questa invenzione è provvedere una sigaretta simulata che contenga internamente un elemento cilindrico assorbente con una circonferenza che imiti al meglio la forma di una sigaretta convenzionale.

Perciò, la sigaretta simulata morbida e strizzabile è un sistema ideale da usare per somministrare un composto di antiossidanti e minerali, utile per aiutare i fumatori con un effetto preventivo specifico.

Da lungo tempo esiste il bisogno di una sigaretta simulata efficace per inviare sostanze salutari costantemente durante il fumo, e ciò è stato l'obiettivo di questa invenzione e, secondo le nostre numerose prove di laboratorio, abbiamo avuto successo nel modificare la formulazione antiossidante in modo da consentirne un rilascio continuo e lento e ad un ritmo controllato per evitare lo sviluppo dei tumori.

Le persone incapaci di smettere di fumare sigarette dovrebbero essere incoraggiate a dirigersi verso metodi di fumo meno pericolosi, vale a dire verso una nuova sigaretta simulata, contenente sostanze antiossidanti, che hanno dimostrato di essere in grado di prevenire chimicamente e spontaneamente la carcinogenesi nel tessuto epiteliale ed incrementare il funzionamento del sistema immunitario.

Le vitamine sono dei composti organici indispensabili, che partecipano in vari processi biochimici. Il termine Vitamina A è applicato ad un alcool primario insaturo con la formula empirica $C_{20}H_{30}O$ e la formula strutturale di 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-yl)-2,4,6,8,-nonatetra-1-ol. L'Unione Internazionale di Chimica Pura ed Applicata (IUPAC) raccomanda il nome Retinolo per l'alcool della Vitamina A. Il termine Vitamina A₂ o 3,4-dideidroretinolo significa un composto naturale collegato al Retinolo.

Il Retinolo è Vitamina A aldeide e l'Acido Retinico è Vitamina A acido. Molti isomeri esistono per tutti questi composti e molti nuovi analoghi sono stati sintetizzati recentemente, vale a dire Vitamina A Acetato, Vitamina A Palmitato ed un Estere di Retinolo, vale a dire Retinyl Estere. Tutti questi composti naturali e sintetici sono genericamente chiamati Retinoidi, Carotenoidi, incluso caroteni, come precursori del

Gruppo Vitamine A. Per lo scopo della presente specifica, le intere classi di Retinoidi e Carotenoidi, vale a dire Vitamina A e relative sostanze, saranno chiamate collettivamente come “sostanze della Vitamina A.”

Recenti scoperte, sulle sostanze della Vitamina A, hanno causato un grande ottimismo nella ricerca di alleati per combattere il cancro. Nessun altro nutriente singolo ha eccitato gli scienziati di oncologia così tanto. Si dovrebbe notare sin dall’inizio che la “Vitamina A” è un termine spesso usato per coprire una varietà di sostanze collegate, alcune delle quali sono precursori convertiti in Vitamina A nel nostro corpo. Il precursore più importante, o “provitamina A.” è il beta-carotene.

Le sostanze della vitamina A ci proteggono dal tumore polmonare, dal cancro gastrointestinale, e dal cancro dell’esofago. Esse possono essere anche utili per tenere lontani, tra l’altro, i tumori del colon, del retto, della vescica, della prostata, del seno, della cervice, della laringe e della pelle. La prova a sostegno di queste affermazioni proviene da studi in tutto il mondo sulle popolazioni, che seguono diete con un’alimentazione ricca di vitamina A, come pure da studi di laboratorio sulle capacità della vitamina di prevenire i tumori negli animali usati per la sperimentazione.

Sembra che le sostanze della vitamina A posseggano tali potenti effetti antitumorali da indurre le istituzioni oncologiche ad iniziare dei tentativi clinici da usare per la cura e la prevenzione dei tumori.

Tale prevenzione sembra essere particolarmente efficace nel caso di carcinoma broncogenico squamoso, dato che esso ha un lungo periodo di incubazione, durante il quale la metaplasia si sviluppa lentamente. GOUVEIA, J. Et al., *The Lancet*, 27 Marzo 1982, pagine 710-712.

Alcune indagini svolte in Norvegia hanno rivelato che i fumatori, con diete povere di vitamina A, soffrivano due volte tanto di tumore al polmone rispetto ai fumatori il cui consumo di vitamina A non era carente. Come prima cosa, questi pazienti sono stati curati con alte dosi di vitamina A, ma hanno subito degli effetti collaterali di questa terapia prima che qualsiasi effetto sul loro tumore potesse essere documentato. Risultati simili sono stati riportati dal Giappone, da Singapore e dagli Stati Uniti. Quando i ricercatori hanno cominciato a fare degli esperimenti con i derivati dell’acido

retinico, essi hanno scoperto che questi composti erano più forti e meno tossici per la cura del cancro.

Molti studi, intrapresi per osservare la relazione tra cancro e consumo di vitamina A, hanno dimostrato che i pazienti oncologici hanno dei livelli molto bassi di sostanze della vitamina A nel sangue. Il risultato della mancanza di vitamina A da inoltre ulteriori indicazioni su come e perché questo nutriente previene il cancro. La carenza di vitamina A può:

- Causare una caduta nel numero di cellule T, necessarie per uccidere qualsiasi cellula tumorale che possa comparire;
- Risultare in livelli minori della produzione di anticorpi (delle normali reazioni da parte degli anticorpi sono necessarie per un'immunità più sana);
- Rendere maggiormente possibile che una sostanza cancerogena nel tabacco, benzo(a)pirene, si leghi alle cellule polmonari, aumentando così la possibilità di contrarre il cancro;
- Causare cambiamenti anormali nei tessuti epiteliali (quelli che rivestono le superfici interne ed esterne del corpo ed i suoi organi).

I primi due punti pongono l'accento sull'importanza della vitamina A per l'immunità antitumorale. Il terzo punto ci annuncia che la vitamina A è necessaria per bloccare gli effetti del fumo di tabacco nei polmoni. Il punto 4 è particolarmente importante per il collegamento Vitamina A-Cancro. La vitamina A è richiesta normalmente per la giusta crescita e differenziazione di tutti i tessuti epiteliali. I cambiamenti che possono avvenire in questi tessuti, quando la vitamina A è bassa o assente, possono presagire il cancro. Ricordiamoci che i tumori epiteliali sono più della metà dei tumori totali negli uomini e nelle donne, ed appaiono in una grande varietà di posti nel nostro corpo: pelle, laringe, esofago, cervice, colon, retto, stomaco, vescica, rene, tiroide, seno, utero, cistifellea, e prostata. Questi sono molti degli stessi tumori, indicati negli studi sulle popolazioni, che possono essere prevenuti con una salutare assunzione di vitamina A.

Le sostanze della vitamina A hanno dimostrato di essere in grado di prevenire la carcinogenesi chimica e spontanea nei tessuti epiteliali di bronchi, trachea, stomaco,

pelle, utero e prostata nell'uomo e negli animali, sia in vitro che in vivo. Vari meccanismi sono stati suggeriti per spiegare questi effetti anticancerogeni, e degli studi epidemiologici stanno ora provando la relazione tra retinoidi e cancro nei pazienti oncologici ed in controlli incrociati. In: *Principi del Cancro e Pratica di Oncologia*, DE VITA V.T., HELMANS, ROSENBERG S.A. Eds. P 209-211, J.B. Lippincott Company, 1985.

Per molti anni sia l'Istituto Nazionale del Cancro sia la Società Americana del Cancro hanno raccomandato l'uso dell'integratore di vitamina A come prevenzione per il cancro.

La vitamina A è un potente agente anticancro che riduce il rischio di tumori negli animali. Le ragioni per usarla nel curare i pazienti oncologici umani è che nutre e protegge le cellule epiteliali (rivestimenti) del nostro corpo, aiutando queste cellule a differenziarsi o maturare. Delle prove a Cambridge, Inghilterra, hanno dimostrato che una maggior parte dei tumori polmonari avvenivano quando le cellule epiteliali nei bronchi del polmoni non maturavano. C'è spesso una marcata carenza di Vitamina A nel sangue dei pazienti oncologici. Molti studi hanno dimostrato gli effetti protettivi anticancro della Vitamina A.

In una serie di esperimenti condotti nel Dutch Cancer Institute (Istituto Olandese dei Tumori), un biochimico olandese, L. den Engelse, ha identificato la vitamina A ed i suoi derivati come anticancerogeni, sostanze che lavorano sul DNA delle cellule tumorali fermando l'attività enzimatica delle sostanze cancerogene e bloccando così la crescita delle cellule tumorali. Sotto il microscopio, i ricercatori olandesi hanno visto che la vitamina A poteva non solo diminuire la crescita di un tumore, ma, in alcuni casi, poteva persino trasformare un tumore maligno in un tumore benigno.

Una recente ricerca suggerisce che la vitamina A inibisce l'azione di causare il cancro dei promotori del cancro e degli iniziatori del cancro. Inoltre, negli esperimenti di laboratorio, è stato dimostrato che la vitamina A trasforma le cellule tumorali in cellule che sembrano cellule normali. Questo effetto è stato notato con tumori come il tumore polmonare, tumore della prostata, tumore del colon, e neuroblastoma (un tumore delle cellule del nervo embrionico). In uno studio tedesco, pubblicato in "Nutritional

Abstracts and Reviews,” 218 pazienti oncologici hanno ricevuto grandi dosi di vitamina insieme alla vitamina C per circa tre fino a sette mesi. La crescita del tumore si è generalmente fermata o è regredita senza effetti collaterali.

La vitamina A ed il beta-carotene sono collegati chimicamente. Tutta la vitamina A nelle nostre diete proviene da fonti animali, e tutto il beta-carotene proviene da frutta e verdure. Il beta-carotene, chiamato anche provitamina A, è, in verità, soltanto un'unione di due molecole di vitamina A. Ogni qualvolta il corpo ha bisogno di una maggiore quantità di vitamina A, gli enzimi intestinali dividono una molecola di beta-carotene in due metà.

Chimicamente, la vitamina A viene chiamata retinolo. Ed i suoi molti analoghi vengono chiamati retinoidi. Il beta-carotene è il carotenoide più importante, dato che si trova in abbondanza in molti vegetali ed ha il livello più alto di attività biologica.

Una notevole quantità di prove suggerisce che i carotenoidi ed i retinoidi del corpo hanno un ruolo importante nella prevenzione e nella cura del cancro. Molti studi pubblicati forniscono delle recensioni di questa ricerca. L'interesse per questi composti è scaturito in gran parte dalla conoscenza che la vitamina A esercita degli effetti profondi sullo sviluppo dei tessuti epiteliali, aiutando a prevenire i tumori della pelle, della bocca, dell'esofago, dello stomaco, dei polmoni, delle ghiandole mammarie, della cervice, della vescica, del colon, del retto, ecc.

L'idea che i retinoidi ed i carotenoidi possano essere usati per la prevenzione dei tumori risale al 1922, quando fu riportato che una carenza di vitamina A conduce a cambiamenti pre-cancerogeni nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie. Una valida prova, che collega i retinoidi ed il tumore, fu pubblicata nel 1926, quando ricercatori giapponesi osservarono lo sviluppo del tumore dello stomaco in topi alimentati con diete carenti di vitamina A.

Il beta-carotene stimola il sistema immunitario aumentando la concentrazione delle cellule killer naturali, la produzione di interferone per mezzo del linfocita T e l'attività antitumorale dei monociti (i grossi globuli bianchi del sangue). Il beta-carotene è anche uno spazzino dei radicali liberi dell'ossigeno, composti tossici instabili che si formano

continuamente nel corpo e sono complici dei processi degenerativi. La vitamina A ed i carotenoidi (incluso il beta-carotene) agiscono con percorsi diversi per incrementare la funzione immunitaria. C'è spesso una carenza di vitamina A nel sangue dei pazienti oncologici.

Una delle trovate più coerenti nella ricerca nutrizionale è stata l'associazione tra beta-carotene e rischio ridotto del tumore polmonare, particolarmente, il rischio ridotto di carcinoma a cellule squamose. La metaplasia bronchiale è una lesione pre-maligna che viene considerata come un indicatore di rischio per il tumore polmonare nei fumatori.

Studi recenti hanno iniziato ad esplorare in che modo la vitamina A ed il beta-carotene inibiscono il tumore. Il loro effetto sul sistema immunitario negli animali è stato ben conosciuto, ma più recentemente vi sono stati studi su come essi influiscono sulle cellule nel sistema immunitario dell'uomo. I composti di vitamina A producono aumenti nelle cellule aiutanti "T," mentre il beta-carotene produce aumenti notevoli nelle cellule killer naturali (NK).

Ambedue i nutrienti producono anche dei modesti aumenti negli altri marcatori cellulari nel sistema immunitario. Ambedue i retinoidi e carotenoidi possono produrre dei cambiamenti principali nel sistema umano a dosi appropriate da assumere quotidianamente.

Negli anni 1960 i Dottori Leonina Santamaria ed Amalia Bianchi vennero alla conclusione che una quantità di studi avevano dimostrato la capacità della vitamina A di prevenire il cancro in colture di cellule ed organi, nonché in vari tumori indotti chimicamente negli animali. Molti studi successivi hanno dimostrato che, quando il beta-carotene viene somministrato attraverso la pelle, iniettato, o aggiunto alla dieta degli animali di laboratorio, esso è in grado di inibire vari tipi di tumori indotti in modo sperimentale. Nel 1977, in uno studio con animali inclini a sviluppare i tumori, fu la prima volta in cui il beta-carotene è stato in grado di ritardare notevolmente l'insorgenza di tumori e ridurre inoltre il ritmo di crescita del tumore.

Un altro studio valutò l'effetto dei nutrienti antiossidanti su tumori epatici indotti chimicamente. La vitamina E causò una riduzione del 60% nell'insorgenza dei tumori.

Il glutathione causò una riduzione dell'80%. La vitamina C, il selenio e l'acido urico causarono ognuno individualmente una riduzione dell'87% nell'insorgenza di tumori epatici. Tuttavia, il risultato più impressionante è stato che il beta-carotene ha inibito totalmente lo sviluppo dei tumori del fegato.

Nel 1982 uno studio ha dimostrato che il beta-carotene ha un'azione antitumorale negli animali con tumori trapiantati. Il beta-carotene ha diminuito la crescita tumorale e prolungato il tempo di sopravvivenza degli animali; inoltre, quando il beta-carotene fu somministrato ad animali, che avevano già sviluppato tumori palpabili, esso rallentò la crescita del tumore ed aumentò il tempo di sopravvivenza degli animali.

Lo studio Basel (1971-73) fu una delle prime sperimentazioni su larga scala, che dimostrò il legame fra beta-carotene e cancro negli esseri umani. Durante i successivi 12 anni di ricerca, la mortalità per cancro era più alta in quei soggetti con livelli più bassi di beta-carotene nel plasma. La concentrazione nel plasma di beta-carotene era notevolmente più bassa nelle persone che avevano sviluppato tumori polmonari e dello stomaco, e per tutti i casi tumorali combinati. Da quel momento sono stati pubblicati molti altri studi, che mostrano costantemente una diminuzione dei tumori nei soggetti con alti livelli di beta-carotene.

La vitamina A, come le vitamine C ed E, è un potente agente antitumorale che riduce il rischio di cancro negli animali. Le ragioni effettive per usarla nel curare i pazienti oncologici umani è che essa nutre e protegge le cellule epiteliali (rivestimenti) del corpo, aiutando queste cellule a differenziarsi o maturare. Le prove a Cambridge, Inghilterra negli anni 1930 dimostrarono che una gran parte dei tumori polmonari si verificavano quando le cellule epiteliali nei bronchi dei polmoni non maturavano. C'è spesso una marcata carenza di vitamina A nel sangue dei pazienti oncologici. Molti studi hanno dimostrato gli effetti antitumorali protettivi del beta-carotene, che è convertito in Vitamina A nel corpo.

In una serie di esperimenti presso l'Istituto Olandese dei Tumori nel 1983, un biochimico olandese, L. Den Engelse, identificò la vitamina A ed i suoi derivati come sostanze antitumorali, che lavorano sul DNA delle cellule tumorali fermando l'attività enzimatica degli agenti cancerogeni e bloccando la crescita delle cellule tumorali.

Sotto il microscopio, i ricercatori olandesi hanno visto che la vitamina C poteva non solo rallentare la crescita di un tumore, ma, in alcuni casi, convertire effettivamente un tumore maligno in tumore benigno.

La recente ricerca suggerisce che la vitamina A inibisce l'azione dei promotori e iniziatori tumorali, che causano il cancro. Inoltre, negli esperimenti di laboratorio, la vitamina A ha dimostrato di trasformare le cellule tumorali, che assomigliano a cellule normali. Questo effetto è stato notato con tumori come quello polmonare ed il tumore della prostata. In uno studio tedesco del 1960 riportato nel "Nutritional Abstracts and Reviews (Astratti e Recensioni Nutrizionali)", 218 pazienti oncologici hanno ricevuto grandi quantità di vitamina A assieme alla vitamina C per circa tre fino a sette mesi. In genere, la crescita del tumore si ferma o regredisce senza effetti collaterali.

Inoltre, anche in un altro studio, i ricercatori dell'Università dell'Arizona, Tucson, hanno rivelato che più del 70% delle persone con una condizione precancerosa, chiamata leucoplasia o leucoplachia orale, che hanno assunto 30 milligrammi (circa 50.000 unità internazionali) di beta-carotene al giorno per sei mesi, hanno ridotto la dimensione delle lesioni orali. Le dimensioni delle lesioni di 18 su 25 persone di questo studio sono diminuite del 50% o più, e si sono verificate quattro remissioni complete.

“**D**egli studi di laboratorio sostengono il ruolo anticancerogeno del beta-carotene” dice Norman Krinsky, Ph. D. professore di biochimica nel Dipartimento di Biochimica della Tufts University di Boston. “Gli animali a cui viene somministrata una notevole dose di beta-carotene prima di essere esposti alla sostanza chimica che provoca il cancro, sono meno disposti a sviluppare dei tumori cancerosi.”

In altri casi il beta-carotene ha rallentato la progressione delle lesioni precancerose ed ha persino aiutato ad invertire i cambiamenti nelle cellule precancerose, possibilmente promuovendo la riparazione cellulare del materiale genetico.

È stato dimostrato che la vitamina C (acido ascorbico) aiuta a curare una percentuale di pazienti oncologici terminali in studi controllati clinici. Essa ha anche un'azione preventiva, rinforzando le difese del corpo contro il cancro aumenta l'efficacia del

sistema immunitario nel distruggere le cellule cancerogene. La vitamina C rende più difficile alle cellule tumorali di diffondersi rinforzando il “cemento cellulare” o la “sostanza di base,” il materiale intra-cellulare che mantiene unite le cellule dei tessuti. Inoltre, questa vitamina aiuta il corpo a dissolvere il colesterolo, disintossica direttamente alcune sostanze che causano il tumore, e ci protegge contro gli effetti di altre sostanze cancerogene, come i pericolosi nitriti nei formaggi e nelle carni.

Linus Pauling, due volte vincitore del premio Nobel, ritiene che “un’alta assunzione di vitamina C è benefica per tutti i pazienti che hanno il tumore.” Pauling ed il suo socio nato in Scozia, il chirurgo Dr. Ewan Cameron, hanno dimostrato che i pazienti con tumore allo stadio terminale, a cui sono stati somministrati dieci grammi di vitamina C al giorno, sono vissuti più di quattro volte tanto dei pazienti sotto controllo nello stesso ospedale, che non avevano ricevuto la vitamina C. Inoltre, per il 10% dei pazienti curati con vitamina C, il tempo di sopravvivenza era aumentato con un fattore di almeno venti. Alcuni pazienti dichiarati terminali all’inizio degli anni 1970 erano ancora vivi cinque anni dopo.

Pauling e Cameron hanno pubblicato il “Cancro e la Vitamina C,” in cui veniva proposto che l’assunzione regolare di alte dosi di vitamina C ha un ruolo sia nella prevenzione del tumore sia nella cura del cancro diagnosticato. Essi non ritengono che la vitamina C sia una terapia principale per il cancro, ma riassumono quanto segue:

Esiste un buon motivo per credere che il fattore più importante nel determinare il progresso e l’esito di qualsiasi malattia tumorale sia la resistenza naturale del paziente alla sua malattia. I risultati di cure tumorali standard migliorerebbero molto di più se si potessero concepire dei metodi sicuri per migliorarne questa resistenza naturale. Le prove dimostrano che aumentare l’assunzione di vitamina C (acido ascorbico, ascorbato di sodio, ascorbato di calcio) esercita questo effetto. I pazienti oncologici che assumono vitamina C riferiscono di avere appetito, di avere un aumento dell’attenzione mentale, ed una diminuzione dei dolori e del fabbisogno di farmaci antidolorifici.

I primi studi pubblicati da Cameron e Pauling sull’uso della vitamina C nei pazienti oncologici hanno generato una delle più famose controversie nella storia della scienza della medicina. Cameron e Pauling hanno inizialmente pubblicato molti studi che

dimostravano che i pazienti oncologici terminali, cui venivano somministrate alte dosi di vitamina C, sopravvivevano di almeno due volte la lunghezza del periodo dei controlli ed ottenevano un notevole miglioramento nella propria qualità di vita.

A causa del diffuso interesse tra i pazienti oncologici, il National Cancer Institute (NCI) (Istituto Nazionale Oncologico) finanziò quella che eventualmente divenne una serie di tre prove a caso, che diventarono note come gli studi Moertel. L'obiettivo principale di questi studi era di confermare o smentire l'affermazione di Cameron e Pauling, che sosteneva che i pazienti oncologici curati con alte dosi di vitamina C sarebbero vissuti più a lungo e che la qualità della loro vita sarebbe notevolmente migliorata.

Il Dr. Pauling indicò la propria volontà e disponibilità come consulente per il protocollo e la progettazione del primo di questi studi. Egli scrisse al Dr. Cameron, suggerendo che dosi di 10 grammi di vitamina C al giorno potrebbero essere somministrate ai pazienti con tumore allo stato avanzato. A quel tempo il Dr. Cameron era un chirurgo del Vale Hospital, Loch Lomondside, Scotland. Nel novembre 1971, il dr. Cameron iniziò prove cliniche somministrando vitamina C ai pazienti con tumore in stato avanzato. La cura convenzionale non era stata valida per questi pazienti, ed essi erano stati classificati come "incurabili."

Molti di questi primi pazienti esibirono una reazione quasi incredibile all'integrazione di vitamina C, riguadagnando energia, ritornando al lavoro, mostrando un notevole benessere fisico, e sopravvivendo molto più a lungo della loro aspettativa di vita. Virtualmente ogni paziente riportò di sentirsi molto meglio e più forte. Le esperienze dei suoi primi, pochi, e coraggiosi pazienti ha indotto il Dr. Cameron a credere che la terapia con vitamina C stava facendo qualcosa, che non era ancora stata compresa, ma che era molto significativa.

I pazienti oncologici, a cui erano stati somministrati 5 grammi di vitamina C per via orale e per tre giorni consecutivi, hanno sperimentato un raddoppio nel numero di linfociti nel loro flusso sanguigno ed hanno continuato ad avere livelli alti per un'altra settimana. Una dose di 10 grammi al giorno fece triplicare questa rata, ed una dose di 18 grammi al giorno fece aumentare la produzione di linfociti di quattro volte il valore originale. Questo studio indica che un'alta assunzione di vitamina C da parte dei

pazienti che hanno il cancro, può aumentare notevolmente l'efficacia del sistema immunitario del loro corpo nella battaglia contro il tumore.

È ben stabilito che l'attività dei radicali liberi può causare il cancro. La vitamina C ha dimostrato di essere uno degli agenti antiossidanti più efficaci del corpo. Essa può agire direttamente distruggendo i radicali liberi ed indirettamente ripristinando le proprietà antiossidanti della Vitamina E.

Al simposio del National Cancer Istituto (Istituto Nazionale dei Tumori) sulla vitamina C ed il tumore, il Dr. Balz Frei ha presentato la sua opera recente, dove ha sottoposto il plasma del corpo umano a vari tipi di sostanze chimiche che causano il tumore, incluso il fumo di sigarette. Il Dr. Frei ha trovato che nessun attività che causa il tumore, come la lipo-perossidazione delle membrane cellulari, poteva essere scoperta nel plasma del sangue umano fino a che era presente una dose adeguata di vitamina C. Tuttavia, non appena si esauriva la vitamina C, iniziavano nuovamente le reazioni chimiche che causano il tumore.

“La vitamina C è un potente antiossidante,” spiega Balz Frei, Ph. D., professore associato di medicina e biochimica della Scuola Universitaria di Medicina di Boston.

Cos'è un antiossidante?

“La vitamina C” – spiega il Dr. Frei – ha la capacità, insieme ad alcuni altri nutrienti, di neutralizzare i radicali liberi, delle molecole dannose nel corpo che possono essere prodotte durante reazioni chimiche che coinvolgono l'ossigeno.”

I radicali liberi rubano elettroni dalle molecole sane del nostro corpo per bilanciare se stessi e, in questo processo, possono danneggiare la membrana di una cellula ed il materiale genetico. I nutrienti antiossidanti, come la vitamina C, offrono i propri elettroni ai radicali liberi e salvano così le cellule dal danno ossidante. “Il danno dei radicali liberi può verificarsi come risultato dei normali processi del nostro corpo che invecchia, e può essere anche il risultato di esposizione a sostanze chimiche che causano il cancro,” spiega il Dr.Frei.

La vitamina C aiuta a mantenere un sistema immunitario sano, un altro talento per la lotta contro il cancro. Inoltre può aiutare ad accumulare la vitamina E, un altro nutriente anticancro, fino ad un'adeguata forma di combattimento.

“All'incirca 90 studi sulle popolazioni hanno esaminato il ruolo degli alimenti ricchi di vitamina C nella prevenzione antitumorale, e la vasta maggioranza ha trovato statisticamente dei notevoli effetti protettivi,” riferisce la ricercatrice Gladys Block, Ph. D., dell'Università della California, Berkeley. “Le prove sono forti per i tumori dell'esofago, dei polmoni, della cavità orale, dello stomaco e del pancreas. Esiste anche una prova notevole di effetto protettivo contro il tumore della cervice, del retto e del seno.

Una recensione, riguardante i risultati di molti studi sulle popolazioni, ha scoperto che le donne con il minore rischio di tumore al seno, assumevano all'incirca 300 milligrammi di vitamina C al giorno, l'equivalente di circa 4-1/2 arance o circa tre tazze di succo d'arancia. Il loro rischio era ridotto di circa 30%.

La vitamina C funziona in molti modi per aiutare la difesa naturale del paziente contro il cancro. Sostiene l'incapsulamento o l'isolamento dei tumori, resiste alla metastasi o diffusione del tumore; riduce la cachessia o grave perdita di peso; aumenta il sistema immunitario e migliora la salute globale.

Vitamina E. Durante gli anni 1980, un aumentato interesse si concentrò sulla questione se un'assunzione sufficiente di vitamina E potesse ridurre il rischio di cancro. La ricerca ha dimostrato che la vitamina E ha degli effetti anticancro, come antiossidante dei lipidi e come spazzino dei radicali liberi. La ricerca sul ruolo della vitamina E da sola, nella prevenzione e nella cura del cancro, è non convincente. Alcuni studi recenti dimostrano che il ruolo anticancro della vitamina E è molto più potente quando esaminato in combinazione con altre sostanze, come la vitamina C ed il selenio.

La vitamina E causa che le cellule tumorali si riconvertano in cellule normali negli esperimenti di laboratorio ed inibisce la crescita di altre cellule tumorali. Stimola la reazione immunitaria umana, che può distruggere le cellule pre-cancerose prima che diventino maligne, ed è stato dimostrato che aiuta a prevenire i tumori causati da molte sostanze chimiche nell'ambiente. La vitamina E (come la A e la C ed il selenio) è un

antiossidante. Gli antiossidanti tengono sotto controllo i radicali liberi, atomi o gruppi di atomi estremamente reattivi, prodotti normalmente nel corpo, che possono danneggiare il DNA ed indurlo a generare cellule anormali che diventano tumore.

Uno studio pubblicato nel 1984 ha paragonato i livelli di vitamina E del siero nelle donne, che hanno, in seguito, contratto il tumore al seno, con controlli che non hanno sviluppato il tumore. Bassi livelli di vitamina E nel siero furono associati con un rischio notevolmente più alto di tumore al seno.

La parola displasia si riferisce a cellule anormali, che rappresentano una condizione precancerosa. Nelle donne con displasia mammaria, l'integrazione di vitamina E fu associata con una remissione o un miglioramento nella maggior parte delle donne curate. Ciò suggerisce che il rischio di tumore al seno può essere ridotto mediante l'integrazione di vitamina E.

In uno studio riguardante il rapporto fra vitamina E ed il tumore polmonare, è stato scoperto che le persone con livelli minori di vitamina E avevano 2.5 volte tanto il rischio di tumore polmonare delle persone con livelli maggiori. Gli autori dichiarano che il loro studio sostiene il collegamento tra bassi livelli di vitamina E nel siero ed il rischio di qualsiasi tipo di tumore polmonare.

In un'altra ricerca, furono studiati i livelli di vitamina E del siero e di molti altri nutrienti, assieme ai livelli di fumo, nelle persone a cui era stato diagnosticato il tumore polmonare di recente. Il risultato di questo studio ha dimostrato che le persone ospedalizzate con il tumore polmonare avevano livelli più bassi di vitamina E.

Un altro studio, eseguito da ricercatori dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Rockville, Maryland, scoprì che le persone che affermavano di aver usato regolarmente gli integratori di vitamina E, avevano la metà del rischio normale di tumore orale rispetto a coloro che non avevano assunto integratori di vitamina E.

Con gli studi sui livelli di vitamina E nel sangue, si è anche trovata la prova degli effetti protettivi. Alcuni ricercatori inglesi, per esempio, hanno scoperto che le donne, con i livelli più alti di vitamina E nel sangue, avevano soltanto un quinto del rischio di

tumore al seno, se paragonate con donne che avevano minori livelli di vitamina E nel sangue.

“Come la vitamina C, la vitamina E è in grado di proteggere le molecole biologiche dal tipo di danno indotto chimicamente, che può condurre al cancro,” dice il Dr. Frei. “Poiché è liposolubile, la vitamina E è particolarmente valida per proteggere le membrane delle cellule grasse dal danno ossidativo.”

“Delle membrane cellulari forti possono essere particolarmente importanti nel colon, poiché i batteri in esso producono una grande quantità di radicali liberi, le molecole instabili che si ritiene danneggino il DNA e promuovono la crescita del tumore,” aggiunge Robert Bostick, M.D., assistente professore di epidemiologia alla Scuola Bowman Gray di Medicina della Wake Forest University, Wiston-Salem, North Carolina, e co-investigatore dello Studio per la Salute delle Donne dello Iowa.

“La vitamina E può anche stimolare e migliorare il sistema immunitario, in modo che esso attacchi le nascenti cellule tumorali ed inibisca la produzione di nitrosamine,” dice il Dr. Bostick.

In base ai suoi possibili effetti protettivi contro alcuni tipi di tumore, un numero crescente di ricercatori ritiene che la vitamina E possa dimostrare di avere un ruolo fondamentale in qualsiasi piano di prevenzione tumorale. Molti ne hanno raccomandata un consumo da 400 a 600 unità internazionali.

Nello Studio per la Salute delle Donne dello Iowa, per esempio, i ricercatori hanno scoperto che le donne che avevano sviluppato il tumore del colon, avevano consumato quantità minori di vitamina E, integrazioni inferiori a circa 36 unità internazionali al giorno. Le donne che avevano assunto il doppio della vitamina, integrazioni di circa 66 unità internazionali, correvano soltanto un terzo del rischio di contrarre questo tumore, se paragonate con le donne che ne avevano assunto una minore quantità.

Ci sono stati parecchi studi epidemiologici sul collegamento tra livelli di vitamina E nel sangue ed il verificarsi del tumore.

In tutto ci sono sette tocoferoli che si presentano in modo naturale. L'alfa-tocoferolo, o vitamina E, è il più abbondante e si trova, principalmente, nel germe di grano, nel riso, e nei semi di cotone. Ha inoltre la più grande attività biologica come vitamina.

La prova presentata dimostra che la vitamina E è l'antiossidante liposolubile più importante nel corpo umano. Esso risiede negli strati grassi dell'antiossidante cellulare nel corpo umano. Esso risiede negli strati grassi delle membrane cellulari, dove agisce come difensore in prima linea contro il danno dei radicali liberi. La vitamina E è uno degli spazzini più abbondanti ed efficienti dei radicali liberi nel corpo.

Una ragione per i risultati diversi può essere che l'effetto protettivo della vitamina E sembra variare con i diversi tipi di tumore. Inoltre, l'effetto della vitamina E può dipendere dalla quantità consumata e dalla sua interazione con altri nutrienti, come selenio e grasso.

Ciò che è stato chiaramente dimostrato è che la vitamina E ha un effetto preventivo ed inibitorio su certi tipi di tumore e, perciò, la sua utilità nella prevenzione e nella cura dei tumori non dovrebbe essere ignorata.

Sulla base dei suoi possibili effetti protettivi contro alcuni tipi di tumore, un crescente numero di ricercatori ritiene che la vitamina E possa avere un ruolo principale in qualsiasi piano di prevenzione del tumore. Molti ne raccomandano da 400 a 600 unità internazionali al giorno. È impossibile ottenere tali grandi quantità solamente attraverso le fonti alimentari. Anche una dieta che contiene buone fonti, come il germe di grano e l'olio di cartamo, fornisce soltanto circa 30-40 unità internazionali di vitamina E al giorno. "Soltanto gli integratori possono fornire tali grandi quantità," fa notare il Dr. Quillin.

Le vitamine del complesso B offrono protezione contro il tumore attraverso la loro disintossicazione delle sostanze chimiche che causano il tumore, attraverso la stimolazione della reazione immunitaria, ed il mantenimento del metabolismo d'ossigeno. Il corpo utilizza la vitamina B come componente di enzimi e coenzimi. Perciò queste vitamine sono come dei "mattoni da costruzione" dei composti che controllano le reazioni chimiche della vita. La tiamina (vitamina B₁) è essenziale per il

metabolismo dei carboidrati, e la riboflavina (vitamina B₂) aiuta le cellule a respirare in modo corretto. La niacina (vitamina B₃) forma parte del coenzima NADH, che assieme agli enzimi chiamati idrossilasi di idrocarbonio aril (AHH), disintossicano il corpo dagli inquinanti che causano il tumore.

Il biochimico tedesco vincitore del Premio Nobel, Otto Warburg, nel 1966 disse, durante una riunione con altri vincitori del Nobel, che un'abbondante provvista di vitamine B₂ e B₃, e di acido pantotenico (B₅) offre la migliore protezione possibile contro il cancro. Nel 1970, egli dimostrò che una carenza di vitamina B₁ inizierebbe il processo cancerogeno nelle cellule.

Poiché le vitamine B sono essenziali per mantenere una buona condizione fisica e mentale e la salute di pelle, occhi, nervi, ed antitumorale, nonché di ciò che viene deteriorato dal fumo, molti esperti raccomandano anche l'assunzione di integratori delle vitamine del complesso B.

Specialmente importante, dicono i ricercatori, è l'acido folico, un nutriente spesso carente nei fumatori ed amato dai nostri polmoni. Degli studi hanno dimostrato che un aumento dell'assunzione di acido folico può diminuire i sintomi di bronchite, nonché ridurre la quantità di cellule bronchiali anormali o precancerose nei fumatori. Inoltre, l'assunzione inadeguata di acido folico è stata collegata ad un'aumentata suscettibilità ai cambiamenti tumorali nei polmoni dei fumatori.

“Non solo il fumo esaurisce tutte le vitamine nel corpo, ma le diete dei fumatori non sono spesso così buone come quelle dei non fumatori, perciò i fumatori non ottengono abbastanza di questi nutrienti,” dice il nutrizionista James Scala, Ph. D., autore di “If You Can't/Won't Stop Smoking” (Se Non Puoi/Non Vuoi Smettere di Fumare). Il Dr. Scala raccomanda che i fumatori prendano un integratore del complesso vitaminico B, che contenga i valori giornalieri di tutte le vitamine del gruppo B.

“Dato che il fumo esaurisce tutte le vitamine del nostro corpo, i fumatori devono assolutamente prendere un integratore multivitaminico/minerale, in aggiunta ai propri integratori nutrizionali specifici,” dice il Dr. Scala.

Egli sottolinea inoltre l'importanza che i fumatori aggiungano una maggior quantità di frutta e verdura nelle proprie diete. "I fumatori hanno una scarsa alimentazione, che contribuisce alla loro carenza nutrizionale," egli dice.

Dato che le vitamine del gruppo B lavorano insieme, la mancanza di una di esse indica spesso la carenza anche di un'altra. Sebbene le vitamine del gruppo B siano una squadra, esse saranno discusse individualmente.

La Vitamina B1 (Tiamina) migliora la circolazione ed aiuta nella formazione del sangue, nel metabolismo dei carboidrati, e nella produzione di acido cloridrico, che è importante per una corretta digestione. La tiamina ottimizza anche l'attività cognitiva e la funzione del cervello. Ha effetto positivo su energia, crescita, normale appetito, e capacità di apprendimento, ed è necessaria per un adeguato tono muscolare di intestino, stomaco e cuore. La tiamina agisce inoltre come antiossidante, proteggendo il corpo dagli effetti degenerativi di invecchiamento, consumo di alcolici e fumo.

La vitamina B2 (Riboflavina) è necessaria per la formazione dei globuli rossi del sangue, per la produzione di anticorpi, la respirazione delle cellule, e la crescita. Allevia l'affaticamento degli occhi ed è importante nella prevenzione e cura delle cataratte. Aiuta nel metabolismo di carboidrati, grassi e proteine. Unitamente alla vitamina A, mantiene e migliora le membrane mucose nel tratto digerente. La riboflavina aiuta l'assorbimento di ferro e vitamina B6 (piridossina).

Vitamina B3 (Niacina, Acido Nicotinico, Niacinammide). E' necessaria per una corretta circolazione e pelle sana. Aiuta nel funzionamento del sistema nervoso; nel metabolismo di carboidrati, grassi e proteine; e nella produzione di acido cloridrico per l'apparato digerente. È coinvolta nella secrezione normale di bile e fluidi dello stomaco, e nella sintesi degli ormoni sessuali. La niacina abbassa il colesterolo e migliora la circolazione. È utile per la schizofrenia e per altre malattie mentali, ed aumenta inoltre la memoria.

Vitamina B5 (Acido Pantotenico), nota come vitamina "antistress." L'acido pantotenico ha un ruolo importante nella produzione degli ormoni surrenali e nella formazione di anticorpi., aiuta nell'utilizzo delle vitamine, ed aiuta a convertire grassi,

carboidrati e proteine in energia. È richiesto da tutte le cellule del corpo ed è concentrato negli organi. È anche coinvolto nella produzione di neuro-trasmittitori. Questa vitamina è un elemento essenziale del coenzima A, una sostanza chimica vitale per il corpo e coinvolta in molte funzioni metaboliche necessarie. L'acido pantotenico migliora inoltre le staminali e previene alcune forme di anemia. È necessario per il normale funzionamento del tratto gastrointestinale e può essere utile nella cura di depressione ed ansietà. Una carenza di acido pantotenico può causare affaticamento, emicrania, nausea, e formicolio alle mani. L'acido pantotenico è anche necessario per un corretto funzionamento delle ghiandole surrenali.

Vitamina B6 (Piridossina). È coinvolta nel funzionamento del corpo maggiormente di qualsiasi altro singolo nutriente. Influisce sia sulla salute fisica sia su quella mentale. È benefica se si soffre di ritenzione idrica, ed è necessaria per la produzione di acido cloridrico e l'assorbimento di grassi e proteine. La piridossina aiuta anche nel mantenere l'equilibrio di sodio e potassio, e promuove la formazione di globuli rossi del sangue. È richiesta dal sistema nervoso ed è necessaria per la normale funzione del cervello e per la sintesi di acidi nucleici RNA e DNA, che contengono le istruzioni genetiche per la riproduzione di tutte le cellule e per la normale crescita cellulare. Attiva molti enzimi ed aiuta nell'assorbimento della vitamina B₁₂ nella funzione del sistema immunitario e nella produzione di anticorpi.

La vitamina B₆ ha un ruolo importante nell'immunità tumorale ed aiuta nella prevenzione dell'arteriosclerosi. Inibisce la formazione di una sostanza tossica chiamata omocisteina, che attacca il muscolo cardiaco e permette la deposizione del colesterolo attorno al muscolo cardiaco.

Vitamina B₁₂ (cobalamina). È necessaria per la prevenzione dell'anemia. Aiuta l'acido folico nel regolare la formazione dei globuli rossi ed aiuta nell'utilizzazione del ferro. Questa vitamina è anche richiesta per una corretta digestione, per l'assorbimento degli alimenti, la sintesi di proteine, ed il metabolismo dei carboidrati e dei grassi. Aiuta nella formazione delle cellule e longevità cellulare. Inoltre, la vitamina B₁₂ previene i danni al sistema nervoso, mantiene la fertilità, e promuove la normale crescita e lo sviluppo mantenendo i rivestimenti grassi che coprono e proteggono le terminazioni nervose.

La vitamina B₁₂ è apprezzata per la produzione di acetilcolina, un neurotrasmettitore utile per la memoria e l'apprendimento. L'integrazione di vitamina B₁₂ ha dimostrato di migliorare i modelli di sonno, permettendo di dormire in modo più riposante e ristoratore.

Una carenza di vitamina B₁₂ può essere causata da malassorbimento, che è più comune nelle persone anziane ed in coloro con problemi di digestione. La carenza può indurre andatura anormale, perdita ossea, affaticamento cronico, costipazione, depressione, problemi digestivi, vertigini, sonnolenza, ingrossamento del fegato, problemi oculari, mal di testa (incluso emicranie), infiammazione della lingua, irritabilità, respirazione affannosa, perdita di memoria, umore incostante, nervosismo, danno neurologico, palpitazioni, fischi nelle orecchie, e degenerazione del midollo spinale.

N-acetilcisteina (NAC). L'amminoacido cisteina, contenente zolfo, è necessario per la produzione di glutathione, che combatte i radicali liberi, e per aiutare a mantenerlo a livelli adeguati nelle cellule. La N-acetilcisteina (NAC) è una forma più stabile di cisteina e può essere assunta sotto forma di integratore.

La NAC è usata dal fegato e dai linfociti per disintossicare le sostanze chimiche ed altri veleni. È un potente disintossicante per alcool, fumo di tabacco, ed inquinanti ambientali, che sono tutti dei soppressori immunitari. Assumere degli integratori di NAC può incrementare i livelli di enzimi protettivi nel corpo, rallentando così alcuni dei danni cellulari che sono tipici dell'invecchiamento. L'integrazione di NAC può inoltre diminuire sia la frequenza sia la durata di malattie infettive. È stata usata per curare l'AIDS e la bronchite cronica.

La NAC ha un effetto protettivo contro lo sviluppo del tumore della bocca dall'inizio della leucoplachia. Questo è un integratore particolarmente importante per chi fuma o mastica tabacco, o beve alcolici, essendo la leucoplachia collegata a tutti questi.

La cisteina è più efficace se assunta assieme alle vitamine A, C, E ed al selenio.

Glutathione. Tra il milione di casi o quasi di tumori diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti, molti di questi potevano essere evitati. Come? Con due cose: più antiossidanti e niente sigarette.

Conoscete già i molti pericoli per la salute causati dalle sigarette. Ci sono più di cento diversi tipi di tumore, ed abbiamo ancora molto da imparare. Tuttavia, oggi molti ricercatori sul tumore ritengono che una dieta ricca di nutrienti antiossidanti potrebbe ridurre notevolmente il rischio di tumore mediante la riduzione del danno cellulare causato dai radicali liberi.

Le vitamine ed i micro-nutrienti, maggiormente legati al ridotto rischio di tumore, sono anche gli antiossidanti più potenti. Le vitamine includono carotenoidi misti (incluso quattro carotenoidi che sono i precursori naturali della vitamina A), vitamina C, e vitamina E. I micro-nutrienti, come il selenio, lavorano sinergicamente con la vitamina E per aumentarne l'efficacia. Inoltre, il selenio e gli aminoacidi contenenti zolfo, come la cisteina, sono elementi basilari per il potente enzima antiossidante glutatone.

Come agiscono esattamente queste sostanze potenti per proteggerci dal tumore? La risposta sta nel modo in cui il tumore inizia, una fase chiamata imitazione.

Alla radice di tutti i tumori c'è un danno genetico. Ciò non significa che il tumore viene sempre ereditato, i ricercatori stimano che soltanto circa il 5% di tutti i tumori abbia una base ereditaria. Piuttosto, il danno genetico è il risultato di ripetuti attacchi sui geni nel nucleo delle cellule del nostro corpo. Se il quasi impercettibile accumulo di danno cellulare causa che anche una sola cellula nel nostro corpo perda la sua normale moderazione nella crescita, essa può iniziare a moltiplicarsi in un modo disorganizzato ed incontrollato. Il tumore ha avuto inizio.

Il danno genetico che fa scattare l'inizio del cancro può avere molte cause. Il fumo di sigarette, per esempio, è un potente agente cancerogeno (una sostanza che promuove il cancro). Infatti, molti prodotti di combustione, come gli idrocarburi che si trovano nello smog e nell'inquinamento dell'aria, sono cancerogeni. Il benzene, una sostanza chimica usata in molte applicazioni industriali, è nota come causa della leucemia. Nel complesso, i ricercatori hanno identificato almeno quattrocento sostanze chimiche usate, che possono causare il tumore; altre migliaia vengono usate comunemente, ma non sono mai state sottoposte a delle prove per il loro potenziale di causare il tumore. Nell'odierna società industriale, siamo tutti costantemente esposti ad alcune di queste sostanze.

Quando gli agenti cancerogeni si combinano con il DNA nei nostri geni o con altre proteine cellulari nel nostro corpo, essi formano un complesso chiamato addotto. Studi scientifici, accuratamente controllati, hanno dimostrato che le persone con alti livelli di addotto nel loro sangue hanno una marcata possibilità di sviluppare il cancro.

Gli agenti cancerogeni e gli addotti, che essi formano, non sono l'unica causa del danno cellulare. Dopotutto, anche i non fumatori talvolta si ammalano di tumore polmonare. I radicali liberi, costantemente rilasciati come una parte normale del nostro metabolismo, sono spesso responsabili per il danno cellulare che causa il tumore. Quelle dannose molecole d'ossigeno possono danneggiare le membrane cellulari ed i nuclei, se non vengono annientate rapidamente.

Gli antiossidanti sono una difesa naturale per il nostro corpo contro lo sconvolgimento genetico, che da inizio al tumore. Il glutathione e gli altri enzimi antiossidanti, prodotti dal nostro corpo, neutralizzano i radicali liberi provenienti da veleni ambientali e da metabolismo anormale. Il glutathione cattura anche le tossine ed i metalli pesanti e li elimina dal nostro corpo. Le vitamine A,C ed E funzionano come antiossidanti importanti, come fanno anche altre sostanze naturali come i betacaroteni. I caroteni aiutano a proteggere le cellule contro il cancro, non solo agendo come potenti antiossidanti, ma inibendo anche l'assorbimento di agenti cancerogeni nelle cellule.

Studi dopo studi hanno dimostrato che alti livelli di vitamine ed enzimi antiossidanti sono essenziali per proteggerci contro le tossine ambientali, che ci circondano ogni giorno, e per gestire i radicali liberi che normalmente produciamo. Livelli bassi di antiossidanti o vitamine nel sangue sono una fattore reale di rischio per il tumore, specialmente quello polmonare, dell'esofago, della cervice e del seno. Alti livelli di antiossidanti e di vitamine hanno dimostrato di proteggere contro molto specie di tumori, incluso il melanoma (tumore della pelle), il tumore polmonare, il tumore del colon, e quello della vescica, persino tra le persone che fumano.

Quando una cellula nel nostro corpo diventa cancerosa, il corpo dispiega tutte le proprie difese naturali per eliminare il predatore. In molte persone ed in molti casi, la cellula tumorale occasionale viene affrontata dal sistema immunitario. Se i nostri livelli di antiossidanti e vitamine sono alti, il nostro sistema immunitario funzionerà ottimamente

e distruggerà le cellule ribelli velocemente. Se il nostro sistema immunitario è compromesso (da HIV o AIDS, per esempio), o se i nostri livelli di antiossidanti e vitamine sono inadeguati, a causa di una bassa assunzione o scarso assorbimento, le cellule cancerogene possono non essere identificate e diventare distruttive. Esse possono quindi crescere rapidamente, formando una massa, un tumore, che eventualmente può sviluppare la propria riserva di sangue e colpire le funzioni del nostro corpo.

Anche dopo che un tumore si è formato, alti livelli di antiossidanti e di vitamine nel nostro sangue potrebbero aiutarlo a rimanere sotto controllo, rallentando il suo ritmo di crescita ed attivando il sistema immunitario per combatterlo. Per esempio, i nostri globuli bianchi del sangue, che combattono le infezioni, funzionano meglio quando contengono una quantità abbondante di vitamine C ed E. I caroteni possono aiutare ad inibire il danno genetico che può condurre alla proliferazione delle cellule tumorali; essi possono inoltre inibire la formazione di vasi sanguigni che nutrono il tumore.

Il minerale selenio è un altro componente essenziale dei nutrienti antitumorali. Il nostro corpo ha bisogno di selenio per produrre glutazione. Il selenio funziona sinergicamente con la vitamina E, facendola lavorare in modo più efficace, ed è anche necessario per una buona funzione immunitaria. In uno studio importante, durante gli anni 1980, i ricercatori hanno esaminato le assunzioni di selenio nella dieta tra le persone che vivevano in diverse parti della Cina. Essi dimostrarono con sicurezza l'esistenza di un collegamento tra i livelli bassi di selenio e l'aumento dei livelli di cancro. Altri studi hanno pure dimostrato che le persone con bassi livelli di selenio e di vitamina E nel sangue sono notevolmente esposte allo sviluppo di un tumore.

Ad ogni stadio di cascata del cancro, gli antiossidanti e le vitamine possono ridurre il nostro rischio ed aiutano ad evitare che il tumore cresca più velocemente o si diffonda in altre parti del corpo. Raccomando fortemente che ognuno assuma gli integratori fondamentali di cui abbiamo discusso.

Assumendo semplicemente gli integratori contenuti all'interno della sigaretta simulata, oggetto di questa invenzione, aiuterà a ridurre il nostro rischio di contrarre il tumore.

Il lavoro sperimentale con i topi durante gli anni 1980 suggerisce che il glutathione può effettivamente ridurre o persino curare alcuni tipi di tumore. I topi furono alimentati con un potente agente cancerogeno che causa i tumori epatici. Dopo lo sviluppo dei tumori, alcuni topi sono stati curati con glutathione per via endovenosa, mentre altri non hanno ricevuto alcuna cura. Tra i topi curati, l'80% di questi è sopravvissuto, mentre quelli non curati sono morti. I tumori epatici, tra i topi che erano sopravvissuti, si erano notevolmente ristretti o erano persino scomparsi.

Sebbene sempre un numero maggiore di ricercatori ritenga che il glutathione abbia un ruolo nella prevenzione e nella cura dei tumori, non esiste una sostanza singola che "curi" il tumore. Oggi e per il prevedibile futuro, la prevenzione mediante un'accurata attenzione alla dieta, assieme agli antiossidanti e ad una ridotta esposizione agli agenti cancerogeni, è il miglior modo per affrontare il problema.

Melatonina. L'ormone melatonina è un efficiente spazzino dei radicali liberi ed uno spegnitore dell'ossigeno singoletto. L'ossigeno singoletto è una molecola d'ossigeno "eccitata," la cui eccessiva scarica di energia causa danni ad altre molecole del corpo. Invece, la maggior parte della melatonina può penetrare in qualsiasi cellula in ogni parte del corpo. Cosa ancora più importante, la melatonina è uno dei pochi antiossidanti che può penetrare nei mitocondri, le cellule simili a "centrali elettriche;" che producono energia. Sembra che la melatonina protegga i mitocondri dal danno dei radicali liberi. Negli esperimenti di laboratorio, è stato scoperto che l'integrazione di melatonina ha prolungato la durata di vita dei topi. Altri studi di laboratorio non umani hanno dimostrato che l'integrazione di melatonina può inibire la crescita del tumore, aiutare a modulare il sistema immunitario, e proteggere contro le malattie degenerative. La melatonina stimola anche l'enzima glutathione perossidasi, un altro antiossidante.

Se i livelli nel corpo sono bassi, l'integrazione di melatonina può aiutarci a dormire meglio. I livelli nel corpo sono naturalmente più alti di notte, perciò la melatonina dovrebbe essere assunta non più di due ore prima di andare a dormire. La melatonina incrementa l'immunità, ed è un antiossidante molto potente che può fornire una protezione contro malattie cardiache e tumore.

Gli effetti della melatonina nella prevenzione e cura del cancro possono essere il suo contributo più notevole. Una ricerca risalente al 1940 dimostrò che qualcosa prodotto dalla ghiandola pineale avrebbe potuto arrestare la crescita dei tumori, e che la rimozione della ghiandola pineale faceva crescere i tumori più velocemente. Essi, però, non sapevano esattamente cosa fosse. Un altro mistero era come mai le donne cieche avevano soltanto metà delle probabilità di contrarre il tumore al seno delle donne vedenti. È il livello di melatonina (le persone cieche non hanno mai bisogno che la ghiandola pineale spenga la luce del giorno). Abbiamo ora condotto degli esperimenti che confermano che la melatonina rallenta la crescita delle cellule tumorali in vitro e nei topi. In uno studio, la crescita di un tumore aggressivo della pelle (melanoma) fu rallentato con un fattore di cinque, e la sua diffusione fu ritardata.

Abbiamo menzionato prima che la melatonina combatte il cancro stimolando il sistema immunitario ad uccidere le cellule cancerogene prima che si moltiplichino, e regolando gli ormoni che possono provocare l'espansione del tumore. Il terzo modo con cui la melatonina combatte il tumore è un antiossidante, che protegge le cellule dal danno ossidativo. I due luoghi nella cellula, dove la melatonina può probabilmente trovarsi, sono la parete cellulare ed il nucleo. Questi sono esattamente i posti in cui i radicali liberi hanno più probabilità di causare i tipi di danno che conducono alle crescite cancerose. La melatonina si mette, come un cane da guardia, sopra il codice genetico della cellula, ed è pronta a proteggerla dai suoi invasori.

Coenzima Q₁₀. E' un antiossidante strutturalmente simile alla vitamina E. Ha un ruolo cruciale nella generazione di energia cellulare, è uno stimolante immunologico notevole, aumenta la circolazione, ha effetti anti-invecchiamento, ed è benefico per il sistema cardiovascolare. Noto anche come ubiquinone (da quinone, un tipo di coenzima, e con il dono dell'ubiquità, poiché esiste in ogni luogo nel corpo), il coenzima Q₁₀ si trova in concentrazioni molto alte nel cuore, seguito da fegato, reni, milza, e pancreas. All'interno dei mitocondri, i centri di produzione d'energia delle cellule, il coenzima Q₁₀ aiuta a metabolizzare i grassi ed i carboidrati. Aiuta inoltre a mantenere la flessibilità delle membrane cellulari.

Un tentativo di fermare la crescita del tumore, ed il processo di metastasi, può essere indagato nella prima fase del processo della malattia, ricorrendo, fra le altre cose, alla

distruzione chimica delle cellule tumorali. Sfortunatamente l'azione chemioterapica è aspecifica, ed anche le cellule sane vengono sacrificate, sebbene talvolta non immediatamente, man mano che la tossicità dei farmaci si espande attraverso l'intero corpo.

Il comprendere come i farmaci chemioterapici funzionano è essenziale per essere in grado di apprezzare come il CoQ può proteggere le cellule sane.

CoQ contro il Cancro: un'aspettativa una volta notevole, che ora è diventata una distinta realtà. Sarebbe considerato imprudente fare una predizione a questo punto. La prima applicazione clinica di CoQ, che deve essere approvata negli Stati Uniti, sarà in un ruolo anticancro.

Il ruolo del CoQ, nella terapia tumorale, non è una mera e semplice speculazione. La nostra ricerca all'Istituto del New England ha stabilito che il CoQ da solo è efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità negli animali, usati per la sperimentazione, con tumori o leucemia indotti. Inoltre, la terapia con CoQ incrementa il benefico effetto dei "classici" farmaci anticancro. In un prolungamento dei nostri studi sugli animali, le prove cliniche che coinvolgevano il CoQ ed i pazienti oncologici sono state portate a termine ed accettate dalla FDA, e degli studi sono in corso negli Stati Uniti e nel mondo intero.

Molti ricercatori stanno ora scoprendo che il CoQ può essere d'aiuto nella guerra contro il cancro aiutando a prevenire gli effetti collaterali molto tossici dei potenti farmaci antitumorali. Il CoQ può proteggere le cellule sane.

Il CoQ contro il cancro: Un'aspettativa una volta notevole, che è ora diventata una distinta realtà. A questo punto non sarebbe considerato imprudente fare una predizione. La prima applicazione clinica del CoQ, che deve essere approvata negli Stati Uniti, sarà in un ruolo anticancro.

Il ruolo del CoQ nella terapia tumorale non è più una speculazione. La nostra ricerca all'Istituto del New England ha stabilito che il CoQ da solo è efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità negli animali per la sperimentazione con tumori o leucemia indotti. Inoltre, la terapia con CoQ incrementa l'effetto benefico dei "classici" farmaci

antitumorali. In un prolungamento dei nostri studi sugli animali, le prove cliniche che coinvolgono CoQ e pazienti oncologici sono state completate ed accettate dalla FDA. Degli studi sono in corso negli Stati Uniti e nel mondo intero.

Molti ricercatori stanno ora scoprendo che il CoQ può aiutare nella guerra contro il cancro aiutando ad evitare gli effetti collaterali molto tossici dei potenti farmaci anticancro. Il CoQ sta nuovamente fornendo i propri benefici protettivi, questa volta per sostenere le difese delle cellule nel corpo, quando si trovano di fronte a danni e possibilmente la morte, dagli effetti collaterali delle sostanze chimiche tossiche. E' un fatto sfortunato della vita che riguarda molte chemioterapie per i tumori, che distruggono di solito le cellule sane assieme ai tumori verso cui sono rivolte.

Un punto importante da considerare, quando si capisce il tumore e le terapie per curarlo, è che le cellule cancerogene non sono degli invasori provenienti dall'esterno. Esse non entrano nei nostri corpi come germi e virus per poi causare distruzione costruendosi una nuova casa nel nostro corpo.

SAMe

Il tumore polmonare è il singolo assassino tumorale più grande. Non c'è dubbio che il fumo sia la causa principale del tumore polmonare. I ricercatori della Città della Speranza (City of Hope) hanno dimostrato che i cambiamenti genetici, che conducono al cancro, sono indotti da alcune delle sostanze chimiche nelle sigarette. Tuttavia, anche in questo caso apparentemente aperto-e-chiuso, ci sono delle domande cui non è stata data una risposta. Perché il fumo provoca il cancro? Perché il comico George Burns è vissuto così a lungo nonostante fumasse? Perché tutte le persone che fumano non muoiono di tumore polmonare? Perché alcune persone che non fumano si ammalano di tumore ai polmoni?

Il SAMe può essere connesso al tumore polmonare ed aiutare così a fare un po' di luce su queste domande. La prima allusione che il fumo ed il tumore polmonari sono collegati alla metilazione proviene dal fatto che i fumatori contraggono una quantità maggiore di quasi tutti i tipi di malattie, e per giungere alla conclusione, muoiono in

seguito ad uno sproporzionato numero di attacchi cardiaci e non solo di tumore. Ciò si adatta non solo con il quadro dell'omocisteina, ma anche con la metilazione.

Circa quindici anni fa, le pubblicazioni iniziarono a mostrare che, come per il tumore del colon, la dieta ha un ruolo importante nello sviluppo del tumore polmonare. Per esempio, numerosi studi hanno suggerito che le persone che mangiano molta frutta e verdura, ricche di nutrienti superbi che donano metile, hanno un'incidenza più bassa di tumore polmonare.

Seguendo il modello osservato con la dieta e con il tumore polmonare, i ricercatori del Dipartimento delle Scienze della Nutrizione con la somministrazione di acido folico e B₁₂ ai fumatori, la squadra di ricerca, guidata dal Dr. Heimburger, notava che il tumore polmonare non appare da un giorno all'altro. Le cellule dei passaggi bronchiali subiscono, invece, una serie di cambiamenti che, tipicamente, vanno da lesioni normali a lesioni pre-maligne, noti come metaplasia ed, infine, al tumore vero. Le cellule metaplasiche si possono eventualmente tramutare in tumore polmonare, se la persona vive abbastanza a lungo. I ricercatori hanno osservato l'espettorato (ciò che si espettora mentre si tossisce, che contiene cellule provenienti dalle vie aeree nei polmoni) di settantatré fumatori maschi con metaplasia. A loro furono dati, in modo casuale, 10 milligrammi di acido folico e 600 microgrammi di B₁₂, o placebo. Dopo solamente quattro mesi, il gruppo cui erano stati dati gli integratori ha mostrato una notevole riduzione delle cellule anormali precancerose nella sostanza espettorata. Questo studio straordinario fu pubblicato dieci anni fa, nel 1988, nel *Journal of the American Medical Association*, tuttavia non sembra che ne abbiate sentito parlare.

In Giappone, dove molte persone fumano, tre ricercatori dal Dipartimento di Chirurgia presso l'Istituto di Medicina di Tokio, studiarono i folati e la B₁₂ nei fumatori incalliti. Usando una scala graduata da 0 (minimo) fino a 3 (la maggior parte dei segni di cambiamenti cancerosi), i partecipanti iniziali ottennero un punteggio di circa 1,7, mentre i pazienti sotto controllo avevano un punteggio medio di 1,4. Dopo la cura con acido folico e B₁₂, il punteggio del gruppo che prendeva gli integratori passò da 1,7 a 0,4. Il gruppo di controllo, che non aveva preso gli integratori, non ebbe un cambiamento significativo nel punteggio. Questo studio, pubblicato in "*Chest*" nel 1994, dimostrò che i fattori metilici funzionavano per diminuire la metaplasia, un passo

verso lo sviluppo del tumore polmonare. La metilazione potrebbe essere d'aiuto per invertire il processo, purché si possa scoprire prima che il tumore sia completamente esploso.

Nell'Agosto 1998, un gruppo dall'Università Tufts e dal Centro Medico del New England pubblicò uno studio che riguardava l'effetto delle vitamine dopo la rimozione del tumore polmonare chirurgicamente. Gli autori fanno notare che, normalmente, i cinque anni di sopravvivenza per questo tumore sono meno del 50 per cento. Tuttavia, alcuni pazienti hanno una sopravvivenza a lungo termine. In un tentativo di scoprirne il perché, i ricercatori esaminarono la dieta e l'uso di vitamine. Essi notarono che l'uso di vitamine e, in particolare, il folato di siero, è associato ad una sopravvivenza più lunga dopo la rimozione chirurgica del tumore polmonare (cellula non piccola). Coloro che ricevevano gli integratori vissero una media di quarantuno mesi (tre anni e mezzo), se paragonati agli undici mesi per il gruppo che non riceveva integratori.

Il SAME ha diminuito il rischio di tumori letali comuni, come quello polmonare, quello del colon e del fegato. Più sorprendentemente, esso sembra anche essere in grado di invertire o rallentare lo sviluppo del pre-tumore. La cura convenzionale dello stato dell'arte per il tumore non è una passeggiata nel parco, ed anche se, probabilmente, si paga per il diritto a tale cura, essa non è assolutamente una garanzia che si possa riguadagnare la propria salute. Il miglior corso d'azione è, perciò, la prevenzione. La medicina ha, tuttavia, poco da offrire per quanto riguarda la prevenzione, poiché tipicamente non presta abbastanza attenzione al ruolo della metilazione e della dieta. Inoltre, come avete appreso, la metilazione ha un ruolo molto importante nella prevenzione della maggior parte di tumori comuni e letali, e cambiamenti alimentari ed integratori possono eliminare il rischio di tumori. Per esempio, una dieta ricca di folati riduce il rischio del tumore del colon del 40 per cento, e coloro che seguono una dieta prudente hanno un 50 per cento di rischio in meno di contrarre il tumore del colon. L'integrazione con nutrienti metilanti ha diminuito la quantità di cellule tumorali precancerose.

Selenio.

Dato che sono personalmente coinvolto in alcune delle recenti ricerche sul ruolo del selenio nella prevenzione del tumore al seno, sono giunto alla conclusione che il selenio

è possibilmente il nutriente antitumorale più potente che esista. Certamente non sono l'unico a cantare le lodi sul selenio. Il Dr. E. J. Crary dichiara che "il selenio è l'agente anticancerogeno più potente a largo spettro che sia mai stato scoperto."

Il selenio è un agente antitumorale riconosciuto di recente, perciò la recensione degli studi, che lo riguardano, può servire sia come formazione sia come storia di questo micro-nutriente importante. Quando il selenio viene aggiunto in piccole quantità (1-4 ppm) alla dieta degli animali di laboratorio, esso li protegge contro una grande varietà di agenti cancerogeni. Vi sono molti studi di grandi popolazioni umane che dimostrano i potenti benefici antitumorali di questo importante ed essenziale minerale in tracce. Esiste anche una ricerca che indica che il selenio ha il potenziale come agente chemioterapico per curare il cancro.

Durante gli ultimi anni 1970, all'Università della California, San Diego, il Dr. Gerhard Schrauzer studiò il rapporto tra selenio e tumore del seno nei topi femmina C₃H, che avevano un virus innato che causava il cancro. I nuovi topolini nati prendono il virus tumorale dalle madri durante l'allattamento. Nelle femmine, i tumori mammari si sviluppano spontaneamente più tardi nella vita con un'incidenza che va dall'80% al 100%.

Durante un esperimento, il Dr. Schrauzer ha aggiunto 2 ppm di selenio, sotto forma di selenite, nell'acqua potabile di metà dei topi cavia del C₃H. Dopo quindici mesi, l'82% dei topi non trattati ed usati come controlli hanno sviluppato i tumori mammari. Tuttavia, soltanto il 10% dei topi, che avevano ricevuto l'integrazione di selenio, hanno sviluppato dei tumori.

Questa ricerca da sola fa una dichiarazione molto potente. Più del 70% di riduzione del tumore al seno è stata ottenuta con quantità in tracce di selenio aggiunto alla dieta. Per molti anni il Dr. Schrauzer ha continuato a dire, e sono pienamente d'accordo con lui, che se le donne assumessero 200-300 mcg di selenio il giorno, la maggior parte dei tumori al seno potrebbero essere eliminati entro un periodo di tempo relativamente breve.

Vista la convincente ricerca che sostiene l'efficacia del selenio come agente per la prevenzione del tumore, è deludente che il suo uso, come agente preventivo, non sia promosso ed il suo valore non sia pubblicizzato dal governo. L'Istituto Nazionale dei Tumori sta ora conducendo uno studio su larga scala sull'effetto dell'integrazione con selenio. Fino a che questo studio non sia portato a termine, la FDA non prenderà una posizione ufficiale. Dato che uno studio conduce spesso verso un'altra ricerca, potrebbero trascorrere dieci, venti o più anni, prima che il selenio sia ufficialmente raccomandato come nutriente per la prevenzione del tumore.

In un altro studio con i topi, il Dr. Schrauzer fu in grado di dimostrare che, per un effetto protettivo massimo, l'integrazione di selenio deve essere introdotta il più presto possibile nella vita. Ciò perché la trasformazione maligna potrebbe avvenire anche in età molto giovane, ed il selenio esercita i suoi effetti protettivi soltanto prima di questo evento. Questo studio dimostra anche che il selenio nell'alimentazione previene e ritarda lo sviluppo di tumori, soltanto se fornito in quantità adeguate, poiché esso è un nutriente in tracce che non si accumula.

Lo stesso studio ha dimostrato che la cessazione d'integrazione di selenio, durante la metà della vita, ha causato un successivo e rapido aumento nella quantità di tumori. L'integrazione di selenio deve, perciò, essere mantenuta per tutto l'arco della vita.

Un altro studio importante ha dimostrato che l'attività anticancerogena del selenio viene esercitata durante le fasi iniziali e di sviluppo carcinogenesi. Questa ricerca ha dimostrato che l'integrazione di selenio ritarda la riapparizione di tumori negli animali i cui tumori sono regrediti dopo l'ovariectomia. Gli autori dichiarano che "I dati suggeriscono che il selenio è efficace non solo nella prevenzione, ma può anche essere usato come agente chemioterapico coadiuvante."

Una recensione del 1979, sul ruolo del selenio nella prevenzione dei tumori, concluse che l'integrazione di selenio poteva ridurre l'incidenza di tumori derivanti dalla somministrazione di una grande varietà di agenti cancerogeni.

La letteratura scientifica e medica è piena di studi, che dimostrano gli effetti antitumorali del selenio negli esseri umani. Questo capitolo sarà in grado di

riesaminare soltanto alcuni degli studi più significanti. In uno studio epidemiologico, il Dr. Raymond Shamberger classificò gli stati e le città degli Stati Uniti secondo le alte, medie o basse disponibilità di selenio nella dieta. Egli dimostrò un collegamento inverso tra la disponibilità di selenio e la mortalità, secondo l'età, per tutti i tipi di tumore. Più alto era il selenio disponibile, minori erano i livelli del tumore.

In uno studio mondiale il Dr. Schrauzer analizzò i dati della banca del sangue da diciassette paesi attorno al mondo. Egli riferì che le zone, con bassi livelli di selenio nella dieta, avevano livelli più alti di leucemia e di tumore del seno, del colon, del retto, della prostata, delle ovaie e del polmone.

Uno studio su oltre mille uomini e donne valutò i livelli pre-diagnostici del selenio nel siero ed il rischio di cancro. I soggetti con livelli di selenio più bassi correvano il doppio del rischio di sviluppare il tumore di chi aveva livelli più alti. Uno studio simile dalla Finlandia dimostrò che i soggetti con selenio nel siero, inferiore a 45 mcg/litro, avevano tre volte il rischio di sviluppare il tumore dei soggetti con livelli del selenio del siero superiori a 45 mcg/litro.

In tutte le ventiquattro regioni della Cina, la mortalità di tumore, secondo l'età, mostrava una correlazione inversa con i livelli di selenio nel sangue. Queste regioni erano state raggruppate in regioni con selenio basso, medio ed alto. È stato scoperto che la mortalità totale di tumore, secondo l'età, era tre volte più alta nelle regioni con selenio basso, e due volte più alta nelle regioni con selenio medio.

Un'analisi delle percentuali di mortalità per tumore, da paese a paese, attraverso gli Stati Uniti, ha confermato fortemente l'associazione inversa tra disponibilità di selenio e mortalità totale per tumore, sia negli uomini sia nelle donne. In uno studio sui tumori della pelle, i livelli più bassi di selenio nel plasma furono associati a livelli più alti di carcinoma basocellulare e carcinoma epidermoide.

Una recensione pubblicata nel 1986 riporta che almeno cinquantacinque studi pubblicati confermano gli effetti antitumorali del selenio. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che livelli di selenio bassi nel sangue coincidono con un'incidenza maggiore di quasi tutti i tipi di tumore.

Il mio interesse per il selenio conduce il mio apprendimento verso il lavoro fatto dal Dr. Robert C. Donaldson, un oncologo del *Veteran Administration Hospital* di Saint Louis, Missouri. Il Dr. Donaldson ha scoperto che i suoi pazienti oncologici avevano livelli molto bassi di selenio nel sangue, in accordo con la letteratura scientifica che collegava i livelli bassi di selenio con aumentate percentuali di tumore. Decidendo di studiare questo problema, egli arruolò l'aiuto di *Nutrition 21*, una compagnia a cui sarebbe utile conoscere perché alcuni pazienti hanno bisogno di livelli maggiori di selenio nel sangue per mostrare un miglioramento.

Il glutatione perossidasi è uno degli enzimi antiossidanti più importanti nel nostro sistema immunitario. Questo enzima importante è selenio-dipendente, ed ogni molecola dell'enzima contiene quattro atomi di selenio. Questo enzima protegge le membrane ed i tessuti cellulari dai difetti distruttivi dei radicali liberi d'idrossilasi (OH) ed i suoi effetti antiossidanti ed antitumorali dipendono moltissimo dalla disponibilità di selenio.

Il selenio ed i composti contenenti selenio possono legarsi ai metalli pesanti, come piombo, mercurio e cadmio, in modo da poter essere rimossi dal corpo. È stato anche dimostrato che l'esposizione a livelli anche molto bassi di questi metalli tossici può causare una riduzione di selenio ed eliminare i suoi potenziali effetti antitumorali.

La ricerca, durante gli ultimi venti anni, ha attirato l'attenzione verso l'elemento essenziale di selenio in tracce. Di conseguenza, sappiamo ora che il selenio è uno degli agenti nutrizionali anticancro più potenti che si siano scoperti. Esso dovrebbe essere riconosciuto, accettato e promosso come una parte vitale dei futuri piani di prevenzione nutrizionale anticancro.

La ricerca del Dr. Donaldson suggerisce inoltre che il selenio può avere un ruolo importante come agente chemioterapico nella cura del cancro. Occorre fare un'ulteriore ricerca per stabilire quanto a lungo dureranno le regressioni del tumore, quali sono i livelli ottimali di selenio nel sangue per la terapia tumorale, e quanto selenio è necessario per mantenere i risultati. Ma, qualunque cosa rimanga da imparare, il selenio può, tuttavia, diventare una delle "superstar" nella prevenzione e nella cura dei tumori.

L'effetto protettivo del selenio era molto più apparente nelle persone che non si alimentavano molto per quanto riguardava il betacarotene e la vitamina C. In un altro studio, le persone con livelli più bassi di selenio nel sangue erano quattro volte di più a rischio di sviluppare il cancro della pelle delle persone con i livelli più alti.

“Il selenio agisce come un antiossidante, cioè aiuta a proteggere le cellule dalle dannose reazioni dei radicali liberi, che si verificano quando la pelle è esposta alla luce del sole o quando i polmoni sono esposti al fumo di sigarette o ad agenti inquinanti,” riferisce Karen E. Burke, M.D. Ph.D, una chirurga di dermatologia e dermatologa che lavora privatamente nella città di New York. La dottoressa aggiunge che “Il selenio agisce assieme alla vitamina E, il selenio protegge l'interno delle cellule mentre la vitamina E protegge le membrane cellulari esterne,”

Il Valore Giornaliero del selenio è 70 microgrammi. Per la prevenzione anticancro, i medici che si orientano verso la nutrizione, incluso il Dr. Burke, raccomandano un'assunzione di selenio da 50 a 200 microgrammi il giorno (secondo la parte della nazione in cui vivono e della storia personale e familiare relative al cancro); assumerlo significa che viene assorbito più facilmente, con una minore possibilità di effetti collaterali avversi.

Germanio-132. Il minerale germanio in tracce è usato, nella sua forma inorganica, nell'industria elettronica come semiconduttore, e non ha benefici nutrizionali o terapeutici. Tuttavia, nella sua forma organica, il germanio viene acclamato come uno dei nuovi più grandi sviluppi nella cura nutrizionale del cancro.

Il germanio organico è un modificatore della reazione biologica. I modificatori di reazione biologica sono sostanze che possono permettere al corpo di cambiare la propria reazione ai tumori, ottenendo dei benefici terapeutici. Il germanio non attacca direttamente le cellule tumorali. Sembra, invece, che stimoli il sistema immunitario del corpo, diventando potenzialmente efficace nella cura del cancro e di altre malattie degenerative.

Nel 1967, il fu Dr. Kazuhiko Asai sintetizzò, con successo, il Ge-132, una forma di germanio composta organicamente. Il germanio organico può migliorare il sistema

immunitario, stimolare la produzione di interferone e promuovere l'attività antitumorale. La funzione più importante dell'interferone è aumentare e stimolare la produzione di cellule killer naturali (NK) nel corpo, per combattere direttamente le cellule tumorali. Una recensione sui meccanismi antitumorali del germanio organico concluse che la sua attività più importante e meglio descritta era la sua abilità di causare regressioni tumorali in una vasta varietà di modelli sperimentali.

Nel 1945, il Dr. Asai formò il Coal Research Institute (Istituto di Ricerca sul Carbone) in Giappone. Durante il processo per cercare i modi migliori per estrarre ed usare il carbone, egli scoprì che le piante fossilizzate nei depositi di carbone contenevano quantità notevoli di germanio in tracce.

Avendo appreso l'esistenza di alcuni rapporti dalla Russia sui poteri quasi miracolosi del Germanio per ringiovanire e del suo utilizzo nella cura del tumore, il Dr. Asai decise di indagare sulle sue proprietà biologiche. Nel 1969, vicino alla fine della sua carriera come ingegnere minerario, egli fondò l'Asai Germanium Research Istituto (Istituto Asai per la Ricerca sul Germanio), in modo da potersi seriamente dedicare al suo interesse sul germanio.

L'originale ricerca del Dr. Asai, con germanio organico estratto da fonti naturali delle piante, lo convinsero che esso poteva fornire dei notevoli benefici per la salute. Tuttavia, presto fu chiaro che l'estrazione delle quantità, necessarie per curare il cancro ed altre malattie, era troppo costosa.

Il Dr. Asai riuscì infine a sviluppare un processo per la produzione di germanio organico, Ge-132, chimicamente identico alla forma che egli aveva estratto dalle piante. Il nome chimico per questo composto di germanio organico è sesquiossido di germanio bis-carbossietile. Sin da quel momento, molte altre compagnie giapponesi hanno brevettato altri procedimenti per la produzione di germanio organico.

Il Dr. Asai scoprì che molte delle erbe importanti e delle piante medicinali, usate tradizionalmente come cicatrizzanti, come il ginseng, l'aglio, la consolida, e l'aloè, contengono delle notevoli quantità di germanio. Egli scoprì, inoltre, che la quantità di germanio in una pianta varia, secondo la qualità del terreno in cui cresce, e che

l'aggiunta di germanio al terreno migliora la crescita della pianta. Egli si domandò se i benefici terapeutici di queste erbe fossero in parte dovuti alle alte quantità di germanio che contenevano.

In tredici studi sugli animali, pubblicati separatamente, il Ge 132 inibiva costantemente lo sviluppo di tumore ed aumentava notevolmente i tempi di sopravvivenza. Nel 1985, alcuni ricercatori giapponesi pubblicarono uno studio, dove si affermava che l'azione antitumorale del germanio organico sembrava essere collegata alla sua attività di provocare interferone. Il Ge-132 è in grado di stimolare la produzione di interferone gamma sia negli animali sia negli essere umani, senza effetti collaterali e tossicità.

Sono state effettuate diverse prove con il germanio organico sul tumore degli esseri umani. Un riassunto dei test clinici della Fase I e della Fase 2 sugli esseri umani rivela che il Ge-132, somministrato per via orale, provoca la produzione di interferone, migliora l'attività delle cellule NK, ripristina la reazione immunitaria precedentemente compromessa, ed ha una tossicità veramente bassa.

In base ai suddetti risultati, i ricercatori sul cancro in Giappone hanno condotto uno studio della Fase III in doppio cieco e sotto il controllo di placebo, per stabilire l'effetto del Ge 132 sulle percentuali di reazione, sul tempo di sopravvivenza, e sulle influenze sui sintomi clinici nei pazienti con tumore polmonare inoperabile, che erano stati curati con la chemioterapia e/o le radiazioni.

I pazienti che ricevettero il Ge-132, in combinazione con altre terapie, mostrarono una percentuale più alta di reazione ed un migliore tempo di sopravvivenza, in particolare per i casi di piccoli carcinoma cellulari. I risultati indicarono che l'uso di Ge-132 produsse degli effetti benefici sul mantenimento dello stato immunitario e della salute generale dei pazienti durante il periodo in cui erano stati sottoposti alla chemioterapia e/o alle radiazioni. Gli autori hanno anche riferito che non si sono verificati effetti collaterali importanti associati all'uso del Ge-132.

Quando il Ge-132 fu usato, i suoi effetti benefici comprendevano un'inibizione della crescita del tumore, una diminuzione nella metastasi, ed un prolungamento dei tempi di

sopravvivenza. Il Ge-132 è risultato essere anche utile nel recupero del calo di peso dovuto alla chemioterapia.

La maggior parte degli studi pubblicati ha riportato che il Ge-132 è una sostanza insolitamente non tossica. Negli studi sulla tossicità, il Ge-132 è stato provato attraverso diversi modi di somministrazione, incluso la via orale, endovenosa, sottocutanea e intra-peritoneale su topi, ratti, conigli, cani, ed esseri umani.

La maggior parte della ricerca sul Ge-132 indica che è utilizzato meglio come terapia integrativa, in congiunzione con quasi tutte le terapie tradizionali o alternative per i tumori. Il Ge-132 è ora disponibile come integratore nutrizionale da consumare per via orale. È disponibile in dosi da 250 mg a 325 mg il giorno. Molte ditte farmaceutiche stanno ora iniziando ad includere delle dosi più piccole di Ge-132 nelle loro formulazioni di integratori multivitaminici-minerali per tutti gli scopi e ad alta potenza.

Quando il germanio organico è usato in modo terapeutico, come nella cura del cancro, si usano dei dosaggi più alti. Per esempio, per i pazienti con tumore polmonare inoperabile, si suggerisce un dosaggio di 50 mg/chilo/giorno somministrato per via orale.

Per microincapsulare la composizione, oggetto della presente relazione, presentemente si preferiscono polivinilpirrolidone, arginati, e chitosano, ma anche la B-ciclodestrina viene ritenuta sostanzialmente interessante, poiché questi prodotti non sono psicologicamente tossici a temperature inferiori all'incirca a 1000°C, e non aggiungono prodotti indesiderabili alla fase gassosa del fumo.

Le caratteristiche fisiche e chimiche del polivinilpirrolidone ed i suoi metodi di manifattura ed uso sono descritti nel Capitolo 21 del "Manuale di Gomme e Resine Idrosolubili" di Robert L. Davidson, diritto d'autore del 1980, McGraw-Hill, Inc. L'acido alginico, le sue fonti, la manifattura, la struttura, le altre caratteristiche ed usi sono descritti nell'opuscolo intitolato "Acido Alginico/Derivati Idrolitici di Acido Alginico per il Controllo Scientifico dell'Acqua" della Kelco Division di Merck & Co., Inc. Per informazioni sulle ciclodestrine, vedere "Celdex (Ciclodestrine)," una pubblicazione di Nihon Shokuhim Kako Co., Ltd. (13 pagine). Inoltre, un articolo

intitolato “Intrappolamento di Cellule Microbiche nel Chitosano,” di K. D. Vorlop e J. Klein dell’Istituto di Chimica Tecnica, T. U. Braunschweig, Hand Summer-Strausser 10, 330 Braunschweig, FRG, che descrive il chitosano, le sue proprietà ed usi, nonché ulteriori articoli contenenti informazioni sul chitosano.

Il polimero meglio considerato è la B-ciclodestrina. Questo particolare polimero può essere prontamente disciolto in una vasta varietà di oli essenziali e reagisce a prodotti di rendimento, che possono essere prontamente microincapsulati nel modo descritto in seguito.

Questa ciclodestrina è composta di sette unità di glucosio unite in una maniera ciclica, e se ne fa spesso riferimento in letteratura come cicloeptamilose. La pirolisi ed i prodotti di combustione dalla ciclodestrina non differiscono materialmente dalla pirolisi e dai prodotti di combustione provenienti dal glucosio o da altri carboidrati contenenti unità di glucosio, come saccarosio, maltosio o cellulosa. Tutti questi carboidrati si trovano in modo naturale nel tabacco o vengono comunemente aggiunti ad esso durante il processo di produzione. La pirolisi della ciclodestrina produce, perciò, soltanto quei prodotti che si trovano normalmente nel fumo di sigarette. Così, l’aroma del tabacco viene notevolmente migliorato mediante l’uso di complessi che includono la ciclodestrina, senza cambiare in ogni modo l’aroma o gli effetti fisiologici che ci attendiamo dal fumo di tabacco.

La microincapsulazione della formulazione, oggetto della presente invenzione, può essere prodotta usando qualsiasi dei molti processi d’incapsulazione noti, incluso i metodi chimici di polimerizzazione interfacciale, o separazione di fase, o scambio di solvente, o dispersione liquefabile, o metodi meccanici di separazione di pellicola o essiccazione per liquidi nebulizzati.

L’intrappolamento di sostanze permeanti in polimeri o microcapsule alla rinfusa è ben noto, per raggiungere il rilascio controllato/sostenuto delle sostanze permeanti. Se ne possono trovare esempi in molte migliaia di brevetti USA, ma di particolare interesse è il mio brevetto USA n. 4,906,488, le cui rivelazioni sono parzialmente incorporate in questa relazione mediante riferimenti.

Descrizione Dettagliata

Dato che consiste di elementi antiossidanti, così poco costosi e facili da mettere insieme in fabbrica, questa sigaretta simulata ha il vantaggio di essere fatta come un conveniente articolo usa-e-getta a basso costo. Il dispositivo assemblato avrà, tuttavia, un aspetto accurato, snello ed elegante. Per attivare questo dispositivo, il consumatore toglierà la parte finale della sigaretta simulata e quindi schiaccerà la sigaretta per rompere le microcapsule, che contengono antiossidanti, estratto fluido di tabacco o aroma simile al tabacco (di qualità alimentare) con o senza caffeina, SAME ed altri ingredienti. Nello stesso momento il consumatore può, con la pressione delle dita, attirare le micro-capsule ed ingerirne il fluido con sapore ed aroma, per quasi un intero giorno. Quando l'aroma ed il sapore desiderati finiscono, egli butta semplicemente il dispositivo per usarne un altro.

Una caratteristica particolare dell'invenzione riguarda la guaina esterna estrusa, con una sottile parete laterale flessibile e indeformabile, che permette di inserire facilmente la frazione tubolare e le microcapsule e che, da quel momento in poi, mantiene un gentile contatto frizionale con esse, come richiesto. Un grosso batuffolo di cotone o altro materiale assorbente idoneo è quindi immerso nell'estratto di fluido di tabacco microincapsulato o in qualsiasi altra composizione, oggetto della presente invenzione, e viene ivi intriso in modo da essere completamente impregnato con la miscela, o con l'aroma di qualità alimentare e simile al tabacco, con o senza caffeina. Quindi, dopo che un tappo è stato inserito nell'elemento tubolare, la sigaretta simulata viene sigillata mediante l'inserimento di un coperchio o di un tappo all'estremità aperta del corpo.

È stato scoperto che l'impregnare un batuffolo di cotone, secondo questa procedura, è superiore a qualsiasi altro metodo conosciuto ed il sapore dell'aroma del tabacco, ottenuto secondo questo mio metodo, è una simulazione esatta del sapore di una vera sigaretta.

Di conseguenza, l'obiettivo principale di quest'invenzione è provvedere una sigaretta simulata, preparata impregnando un batuffolo di cotone o altro materiale assorbente, da usare come riempitivo con antiossidanti, estratto fluido di tabacco o aroma e sapore di qualità alimentare e simili al tabacco, con o senza caffeina, insieme con altre sostanze

aromatiche e sostanze volatili, allo scopo di riprodurre esattamente il sapore di una sigaretta.

Gli aromi ed i sapori di tabacco, aggiunti alla formulazione, producono una fragranza piacevole e desiderata, con sapore e note di tabacco della Virginia, dolci e aromatizzate, con sapore di legno orientale, molto più corposi e naturali e simili all'aroma del vero tabacco, prima e durante la masticazione o ingestione della formulazione della presente invenzione.

Tuttavia, date le differenze nei modelli del fumo, un fumatore incallito può richiedere una dose maggiore per le prime poche settimane. Ciò è generalmente sufficiente per ridurre il desiderio o fabbisogno di tabacco di un fumatore. L'obiettivo è aiutare le persone a ridurre o perdere il vizio del fumo di tabacco, che può essere raggiunto con successo usando la composizione di Antiossidanti-Tabacco della presente invenzione, e che può contenere i seguenti elementi nelle quantità indicate per percentuale di peso.

Il seguente esempio di composizioni è preparato secondo quest'invenzione, ma è sottinteso che viene presentato soltanto in modo illustrativo e non dovrà essere considerato come limitanti lo scopo della presente invenzione. Gli ingredienti attivi della formulazione nutraceutica, preparata secondo la presente invenzione, possono essere formati da estratto fluido di tabacco o tabacco di qualità alimentare o da qualsiasi delle sue forme o derivati, o misture di questi, come aromi e sapori, antiossidanti, minerali con o senza SAME e caffeina, o qualsiasi delle sue forme o derivati, o misture di questi, sotto forma di micropolvere asciutta o liquida, da usarsi mediante ingestione; detta somministrazione comprende le percentuali sotto descritte o frazioni di queste:

FORMULAZIONE

(per controllare il pericolo del fumo di tabacco)

Ingredienti	Dosaggio Giornaliero
Estratto di foglie di tabacco	100 mg.
Acido Folico	400 mcg.
Acido Ascorbico (Vit. C)	250 mg.

Tocoferolo (Vit. E)	10 mg.
Glutazione Perossidasi	200 mg.
Caffeina	100 mg.
Melatonina	10 mg.
Complesso vitamine B*	350 mg.

*Un gruppo di sostanze idrosolubili, incluso tiamina, riboflavina, acido nicotinico (niacina), nicotinammide, (niacinammide, acido nicotinamide), gruppo vitamina B₆ (piridossina, piridoxal, piridossamina, piracina alfa, piracina beta), biotina, acido pantotenico, acido folico, possibilmente acido para-amminobenzoico, inositolo, vitamina B₁₂ e, possibilmente, colina.

Calcio	50 mg.
Magnesio	100 mg.
Sodio	3 mg.
Ascorbato di Potassio	1000 mg.
Bioflavonoidi	50 mg.
Serotonina	10 mg.
Somatostatina	10 mg.
Zinco	25 mg.
Rame	25 mg.
Superossidodismutasi	3 mg.
Licopene	100 mg.
Omega 3	500 mg.
Vitamina D3	20 mg.
Ethylene Diamine Tetracetic Acid (EDTA)	100 mg.
N. acetilcisteina	250 mg.
Selenio	200 mcg.
Retinolo (Vit. A)	3000 mcg.
Betacarotene (precursore di Vit. A)	12 mg.
SAMe	100 mg.
Coenzima Q ₁₀ (COQ ₁₀)	100 mg.
Aroma di Tabacco	? gocce (secondo esigenza)

L'uso degli articoli di quest'invenzione è apparente. Si potrà ora vedere che è prevista un'imitazione di sigaretta migliorata, che aiuterà il consumatore a cessare il vizio del fumo e che soddisfa tutti ed altri obiettivi della presente invenzione, incluso i molti vantaggi di grande utilità pratica ed importanza commerciale.

Sebbene una personificazione tipica della presente invenzione sia stata qui discussa ed illustrata, numerose modifiche e personificazioni alternative, dell'apparato e del metodo di questa invenzione, saranno palesi per coloro che sono specializzati nell'arte grazie a questa descrizione. Di conseguenza, questa descrizione deve essere interpretata come illustrativa soltanto ed è prevista per lo scopo di insegnare a coloro, che sono specializzati nell'arte, il modo in cui costruire l'apparato ed eseguire il metodo dell'invenzione. È sottinteso che le forme dell'invenzione, qui mostrate e descritte, devono considerarsi come le personificazioni preferite in questo momento. Diversi cambiamenti possono essere apportati nelle configurazioni, dimensioni e sistemazione delle parti dell'invenzione, come sarà riconosciuto da coloro esperti nell'arte, senza allontanarsi dallo scopo dell'invenzione. Per esempio, degli elementi equivalenti possono essere sostituiti a quelli illustrati e descritti nella presente relazione, le parti o le connessioni possono essere invertite o scambiate altrimenti, ed alcune caratteristiche dell'invenzione possono essere utilizzate indipendente dall'uso di altre caratteristiche, il tutto come sarà evidente a coloro che sono esperti nell'arte, dopo aver ricevuto i benefici raggiunti attraverso la lettura della precedente descrizione dell'invenzione.

La presente invenzione ha i requisiti per poter essere estesa a molti paesi stranieri, nei i relativi Ministeri della Salute hanno stabilito standard dietetici differenti (con più meno antiossidanti) come apporto giornaliero. Pertanto suggerisco ai produttori stranieri di usare nei loro prodotti alimentari il massimo quantitativo di antiossidanti raccomandato dalle loro autorità sanitarie locali.

Non avendo in questa sede la possibilità di descrivere esaurientemente l'invenzione in oggetto, gli esperti del ramo comprenderanno che i particolari di esecuzione possono comunque variare, senza peraltro uscire dall'ambito dell'idea di soluzione adottata, e perciò restando nei limiti della tutela accordata dal presente brevetto per invenzione industriale. Dato che l'invenzione in oggetto è stata descritta e rappresentata solamente a titolo di esempio indicativo e non limitativo, si intende che potrà subire numerose

variazioni, a seconda delle esigenze industriali, commerciali ed altro. Pertanto deve essere inteso che nella domanda di provativa sia compreso ogni equivalente prodotto realizzato secondo qualsiasi caratteristica indicata nelle seguenti rivendicazioni.

Dato che molte personificazioni del concetto della presente invenzione possono essere prodotte, e dato che molte modifiche possono essere apportate alle personificazioni mostrate e descritte precedentemente, è sottinteso che tutta la materia qui contenuta deve essere interpretata semplicemente come illustrativa e non in un senso limitante.

L'invenzione prevede un metodo ed una composizione per aiutare le persone a controllare il rischio del fumo e a ridurlo o smettere addirittura di fumare, usando delle foglie di tabacco greggio, o estratto liquido di tabacco, o sapore ed aroma di qualità alimentare di tabacco, ed antiossidanti e minerali, senza o con SAME e caffeina, incluso tutte le forme o miscele di questi. Tutti gli ingredienti possono essere in forma micropolverizzata o liquida, per la somministrazione per via orale.

La composizione all'interno della sigaretta simulata dovrebbe essere succhiata e sciolta lentamente in bocca, ed essa invia il composto di antiossidanti e minerali, l'estratto di tabacco, la nicotina, la caffeina o SAME, o qualsiasi delle sue forme o derivati o miscele di questi, che si sono dimostrati efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza dal fumo, caratterizzati da ansietà, irritabilità, cattiva concentrazione e confusione. Il fumatore può essere anche aiutato a smettere o limitare la quantità di sigarette fumate; la composizione può essere inserita all'interno di una sigaretta di plastica morbida e comprimibile per simulare il fumo, fornendo delle ulteriori dosi periodiche di nicotina, caffeina e SAME per soddisfare il disperato bisogno delle sigarette. Nel frattempo il consumatore ingerisce un forte, piacevole e dolce profumo di tabacco ed inghiotte un delizioso aroma, mentre gli antiossidanti forniscono una forte protezione contro i radicali liberi.

La soluzione a breve termine e più fisicamente soddisfacente, che salverà presto molte vite, rimane dunque la composizione di antiossidanti e tabacco, oggetto della presente invenzione, aiutando a soddisfare la brama psicogenica causata dall'astinenza al fumo,

aiutando le persone a smettere o a ridurre il fumo di sigarette e, nello stesso tempo, prevenire i pericoli causati dal fumo.

Mentre l'invenzione è stata descritta e rivelata in certi termini ed è stata illustrata mediante la rivelazione di certe personificazioni o modifiche, le persone esperte nell'arte, che si sono familiarizzate con l'invenzione, apprezzeranno che essa non è necessariamente limitata da tali termini, né dalle specifiche personificazioni e modifiche qui rivelate. Perciò, molte alternative, suggerite dagli insegnamenti qui contenuti, possono essere apportate senza allontanarsi dallo spirito dell'invenzione, ed i diritti a tali alternative sono particolarmente riservati, specialmente quelli che rientrano nello scopo delle rivendicazioni in appendice.

BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI

- Armstrong, D., R.S. Sobal, et al. "Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease" (New York: Raven Press 1984).
- Banderjee, KK et al. *Influence of Cigarette Smoking on Vitamin C, Glutathione and Lipid Peroxidation Status*. Indian J Public Health. 1998; 42: 20-23.
- Braverman, Eric, and Carl Pgfieffer "The Healing Nutrients Within: Facts, Findings, and New Research on Amino Acids (New Canaan, Conn: Keats Publishing, 1987)
- Brown, KM et al. *Effects of Vitamin E Supplementation on Erythrocyte Antioxidant Defense Mechanisms of Smoking and Non-Smoking Men*. Clin Sci. 1996; 91: 107-111.
- Clausen, J. *The Influence of Antioxidants on the Enhanced Respiratory Burst Activity in Smokers*. Ann NY Acad Sci. 1992; 669: 337-341.
- Coopera, Kenneth H., M.D. Antioxidant Revolution (Nashville, Tenn.: Thomas Nelson Publishers, 1994
- Costagliola, C et al. *Red Cell Reduced Glutathione and Tobacco Smoke-Induced Optic Neuropathy*. Metab Pediatr Syst Ophth. 1990; 13: 96-98.
- De Stefano, E. *Dietary Antioxidants and Lung Cancer Risk: A Case Control Study in Uruguay*. Nutrition & Cancer, 1999; 34: 100-110.
- Joshipura, KJ. *Fruit and Vegetables Intake in Relation to Risk of Ischemic Stroke*. JAMA. 1999; 282: 1233-1237.
- Journal of Nutrition and Vitaminology 31:129-137 – March – April 1985
- Kelly, FJ. *Glutathione: in Defense of the Lung*. Food Chem Toxic. 1999; 37: 963-966.
- Klaunig, JE et al. *The Effect of Tea Consumption on Oxidative Stress in Smokers and Nonsmokers*. Proc Soc Expt Biol Med. 1999; 220: 249-254.
- Lane, JD et al. *Quitting Smoking Raises Whole Blood Glutathione*. Physiol Behav. 1996; 60: 1379-1381.
- Lee, BM et al. *Inhibition of Oxidative DNA Damage, 8-OHdg, and Carbonyl Contents in Smokers Treated with Antioxidants (Vitamin E, Vitamin C, Beta-Carotene and Red Ginseng)*. Cancer Letters. 1998; 132: 219-227.
- Lieberman, Shari and Nancy Bruning "The real vitamins and minerals and minerals" Avery Publishing - Garden City Park.
- Liu, CS. and Wei, YH. *Age-Associated Alteration of Blood-Thiol-Group Related Antioxidants in Smokers*. Environ Res. 1999; 80:18-24.
- Morrow, J.D. *Increase in Circulating Products of Lipid Peroxidation (F2 – Iso-Prostanes) in Smokers*. Smoking as a Cause of Oxidative Damage. New Engl J Med, 1995; 332: 1198-1203.
- Nat. Instit. Health Pub. Health Service, U.S. Dept. HHS, NIH Pub. No. 85-2711 (Nov. 1984)
- Nyssonen, K. et al. *Effect of Supplementation of Smoking Men with Plain or Slow Release Ascorbic Acid on Lipoprotein Oxidation*. Eur J Clin Nutr. 1997; 51: 154-163.

- O'Neill, CA et al. *Aldehyde-Induced Protein Modifications in Human Plasma: Protection by Glutathione and Dihydrolipoic Acid*. J Lab Clin Med. 1994; 124: 359-370.
- Passwater Richard A. *Cancer Prevention and Nutritional Therapies* (New Canaan, Conn.:Keats Publishing, 1993)
- Pelle, E. et al. *Protection Against Cigarette Smoke-Induced Damage to Intact Transformed Corneal Cells by N-Acetyl-L-Cysteine (NAC)*. Cell Biol & Toxicology. 1998; 14: 253-259.
- Reilly, M. et al. *Modulation of Oxidant Stress In Vivo in Chronic Cigarette Smokers*. Circulation. 1996; 94: 19-25.
- Simic Michael G., and Hoster Edward "Interaction of Free Radicals and Antioxidants Radioprotectors and Anticarcinogens" 449-459 Academic Press, New York 1983
- Tangerdy Robert, Melvin Mathias and Nockels Cheryl "Vitamin E on Immunity and Disease Resistance, Vitamins, Nutrition and Cancer" American Journal of Clinical Nutrition, Vol 53 (supplement) January 1991
- Thompson, H.J. *Effect of Increased Vegetables and Fruit Consumption on Markers of Oxidative Damage*. Carcinogenesis, 2000; 20: 2261-2266.
- Traber, M.G. *Tobacco Related Diseases: Is There a Role for Antioxidant Micronutrient Supplementation?*
- Van der Vliet, A et al. *Determination of Low-Molecular-Mass Antioxidant Concentrations in Human Respiratory Tract Lining Fluids*. Amer J Physiol. 1999; 276: 289-296.
- Weisburger, J.H. "Nutritional approach to Cancer Prevention with Emphasis on Vitamins, Antioxidants and Carotenoids," American Journal of Clinical Nutrition 53:226S-37S (1991)
- Willet, W. C., et al. "Relation of Serum Vitamins A and E and Carotenoids to the Risk of Cancer," New England Journal of Medicine 310:430-34 (1984).
- Zappacosta, B et al. *Effect of Smoking One Cigarette on Antioxidant Metabolites in the Saliva of Healthy Smokers*. Arch Oral Biol. 1999; 44: 485-488.
- Ziegler, R.G. "Vegetable, Fruits and Carotenoids and the Risk of Cancer," American Journal of Clinical Nutrition 53:251S-59S (1991).

VITAMIN A (RETINOIDS) - BETACAROTENE

- Coldits, G. A., et al "Increased Green and Yellow Vegetable Intake and Lowered Cancer Deaths in an elderly Population," American Journal of Clinical Nutrition 41:32-36 (1985)
- Epstein. H. "Effects of Beta-Carotene on Ultraviolet Induced Cancer Formation in the Hairless Mouse Skin," Photochemistry and Photo-biology 25:211-13 (1977)
- Fujimake, Y. "Formation of Carcinoma in Albino Rats Fed on Deficient Diets," Journal of Cancer Research 10:469-77 (1926)
- Garewal, H. "Potential Role of Beta-Carotene in Prevention of Oral Cancer," American Journal of clinical Nutrition 53:294S-97S (1991)

- Garewal, H., et al. "Beta-Carotene (BC) Is an Effective, Nontoxic Agent for the Treatment of Premalignant Lesions of the Oral Cavity" (abstract), Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 8:167 (1989)
- Goodman, D. "Vitamin A and Retinoids in Health and Disease," New England Journal of Medicine 310 (16):1023-31 (1984).
- Hennekens, C.H., et al. "Vitamin A, Carotenoids and Retinoids," Cancer 58:1837-41 (1986)
- Krinsky, N.I. "Effects of Carotenoids in Cellular and Animal Systems," American Journal of Clinical Nutrition 53:238S-46S (1991)
- Lippman, S. M. et al "Retinoids as Preventive and Therapeutic Anticancer Agents" Treatment Reports 71:391-405 (1987)
- Menken, M.S., et al "Serum Beta-Carotene, Vitamins A and K, Selenium and the Risk of Lung Cancer" New England Journal of Medicine 315:1250-54 (1986)
- Peto, R., et al. "Can Dietary Beta-Carotene Materially Reduce Human Cancer Rates?" Nature (London) 29:201-8 (1981)
- Prahhalu, R.H. "The effect! Of 13-CisRetinoic Acid and Beta Carotene on Cellular Immunity in Humans," Cancer 67:1556-60 (1991)
- Ramaswamy, P.(i, "Vitamin and Provitamin A Level: in Kpithehal Cancers: A Preliminary Study," Nutrition and Cancer 14(3,4):27J-76(1972).
- Rettura, G., et al."Prophylactic and Therapeutic Actions of Supplemental Beta-Carotene in Mice Inoculated with C31BA Adenocarcinoma CAW, Lack of Therapeutic Action of Supplemental Ascorbic Acid, "Journal of the National Cancer Institute 69(1):7J-77(1982).
- Santamaria, L., and A.Hianchi, "Cancer Chemoprevention by Supplementa Carotenoids in Animals and Humans, "Preventive Medicine" 18:603-23 (1989)
- Singh, V.N. And S-K. Gaby. "Premalignant Lesions: Role of Antioxidant Vitamins and Beta-Carotene in Risk Reduction and Prevention of Malignant Transformation, "American Journal of Clinical Nutrition 53:386S-90S (1991).
- Stahelin H.B., et al. "Cancer, Vitamins and Plasma Lipids:Prospective Base Study." Journal of the National Cancer Institute 73:1463-68 (1984)
- Sticch, H.P., et al. "Remission of Prenacerous Lesions in the Oral Cavity of Tobacco Chewers and Maintenance of the Protective Effect by Beta-Carotene and Vitamin A." American Journal of Clinical Nutrition" 53 (supp.):298S-304S (1991)
- Wylie-Roiett, J.A., et al., "Influence of Vitamin A on Cervical Dysplasia and Carcinoma in Situ" Nutrition and Cancer 6:49-57 (1984)
- Ziegler, R. ("A Review of Epidemiologic Evidence ThatCarotenoids Reduce in Risk of Cancer," Journal of Nutrition 119:116.22 (1989)
- Liu G., Wu M., Levi G., Ferrari N., Inhibition of cancer cell growth by all trans retinoic acid and its analog N-(4-hydroxyphenyl) retinamide: a possible mechanism of action via regulation of retinamide: a possible mechanism of action via regulation of retinoid receptors expression, Int. J. Cancer., 1998 Oct. 5; 78(2): 248-54.

- Solomin L., Johansson C.B. Zetterstrom R.H. Bissonette R.P., Heyman R.A., Olson L., Lendahl U., Frisen J., Perlmann T., Retinoid X receptor Signalling in the developing spinal cord, *Nature*, 1998 Sep 24; 395(6700): 333398-402.
- Kalemkerian G.P., Jiroutek M., Ettinger D.S., Dorigi J.A., Johnson D.H., Mabry M., A phase II study of all transretinoic acid plus cisplatin and etoposide in patients with extensive stage small cell lung carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study, *Cancer*, 1998 Sep 15;83(6):1102-8
- Grundwald F., Pakos E., Bender H., Menzel C., Otte R., Palmedo H., Pfeifer U., Biersack H.J., Redifferentiation therapy with retinoic acid in follicular thyroid cancer, *J. Nucl.med.*, 1998 Sep; 39(9): 1555-8
- Smith M.R., Xie T., Joshi I., Schilder R.J., Dexamethasone plus retinoids decrease IL-6/IL-6 receptor and induce apoptosis in myeloma cells, *Br. J.Haematol.*, 1998 Sep; 102(4): 1090-7.
- Grills G., Carrera I., Paietta E., Tallman M.S., Wiernik P.H., Gallagher R.E., Leukemic cellular retinoic acid resistance and missense mutations in the PLM-RARalpha fusion gene after relapse of acute promyelocytic leukemia from treatment with all-trans retinoic acid and intensive chemotherapy, *Blood*, 1998 Aug 15; 92(4): 1172-83.
- Cheung B., Hocker J.E., Smith S.A., Norris M.D., Haber M., Marshall G.M., Favorable prognostic significance of high level retinoic acid receptor beta expression in neuroblastoma mediated by effects on cell cycle regulation, *Oncogene*, 1998 Aug 13; 17(6): 751-9.
- Maerz W.J., Baselga J., Reuter V.E., Mellado B., Myers M.L., Bosl G.J., Spinella M.J., Dmitrovsky-EFGF4 dissociates anti-tumorigenic from differentiation signals of retinoic acid in human embryonal carcinomas, *Oncogene*, 1998 Aug 13; 17(6): 761-7.
- Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A., Chiriva Internati M., Hiserodt J.C., Pecorelli S., Parham G.P., Effects of retinoic acid combined with irradiation on the expression of major histocompatibility complex molecules and adhesion/costimulation molecules ICAM-1 in human cervical cancer, *Gynecol. Oncol.*, 1998 Aug; 70(2): 195-201.
- Hsu M.C., Systemic treatment of neoplastic conditions with retinoids, *J.Am. Acad. Dermatol.*, 1998 Aug; 39(2 Pt 3): S108-13.
- Shealy Y.F., Hill D.L., Sani B.P., Eto I., Juiana M.M., Crubbs C.J., Anhydroretinol, a retinoid active in preventive mammary cancer induced in rats by N-methyl-N-nitrosourea, *Oncol. Rep.*, 1998 Jul-Aug; 5(4): 857-60.
- Elstner E., Muller C., Koshizuka K., Williamson E.A., Park D. Asou H., Shintaku P., Said J.W., Heber D., Koeffler H.P., Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BXH mice. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.*, 1998 Jul 21: 95(15): 8806(11).
- Hsu S.L., Wu W.S., Tyan Y.S., Chou C.K., Retinoic acid induced apoptosis is prevented by serum albumin and enhanced by Lipiodol in human hepatoma Hep3B cells, *Cancer. Lett.*, 1998 Jul 17: 129(2): 205-14.

- Liu R., Takayama S., Zheng Y., Froesch B., Chem G.Q., Zhang X., Reed J.C., Zhang X.K., Interaction of BAG-1 with retinoic acid receptor and its inhibition of retinoic acid-induced apoptosis in cancer cells, *J. Biol. Chem.*, 1998 Jul 3; 273(27): 16985-92.
- Spinella M.J., Kitareewaaan S., Mellado B., Sekula D., Khoo K.S., Dmitrovsky E., Specific retinoid receptors cooperate to signal growth suppression and maturation of human embryonal carcinoma cells. *Oncogene.*, 1998 Jul 2; 16(26): 3771-80.
- Falanga A., Consonni R., Marchetti., Locatelli G., Garattino E., Garattini E., Passerini C.G., Gordon S.G., Barbui T., Cancer procoagulation and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, 1998 Jul 1; 92(1): 143-51.
- Grunt Th.W., Dittrich E., Offtderinger M., Schneider S.M., Dittrich Ch., Huber H., Effects of retinoic acid and fenretinide on the cerbB-2 expression, growth and cisplatin sensitivity of breast cancer cells. *Br. J.Cancer.*, 1998 Jul: 78(1): 79-87.
- Matsuo T., Thiele C.J., p27Kip1: a key mediator of retinoic acid induced growth arrest in the SMS-KCNR human neuroblastoma cell line, *Oncogene.*, 1998 Jun 25; 16(25): 3337-43.
- Makishima M., Umesono K., Shudo K., Naoe T., Kishi K., Honma Y., Induction of differentiation in acute promyelocytic leukemia cells by 9-cis retinoic acid alpha-tocopherol ester (9-cis tretinoin tocoferil), *Blood* 1998 Jun 15; 91(12): 4715-26.
- Leone G., Sica S., Ortu La Barbera E., Testa U., Riccioni R., Labbaye C., Peschle C., Zollino M., Secondary leukemia responsive to retinoic acid with abnormal localization of RFArAlpha protein: a report of two cases (letter), *Blood*. 1998 Jun 15; 91(12): 4811-2.
- Vallian S., Gaken J.A., Gingold E.B., Kouzarides T., Chang K.S., Farzaneh F., Modulation of Fos-mediated AP-1 transcription by the promyelocytic leukemia protein, *Oncogene.*, 1998 Jun 4; 16(22): 2843-53.
- Simon D., Koehrl J., Reiners C., Boerner A.R., Schmutzler C., Mainz K., Goretzki P.E., Roehner H.D., Redifferentiation Therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinom, *World J. Surg.*, 1998; 22(6): 569-74.
- Eck K.M., Yuan L. Duffy L., Ram P.T., Ayettey S. Chen I., Cohn C.S. , Reed J.C., Hill S.M., A sequential treatment regimen with melatonin and all-trans retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 tumour cells, *Br.J.Cancer.*, 1998 Jun: 77(12):2129-37.
- Gaboli M., Gandini D., Delva L., Wang.Z.G., Pandolfi P.P. Acute promyelocytic leukemia as a model for cross-talk between interferon and retinoic acid pathways: from molecular biology to clinical applications, *Leuk. Lymphoma*, 1998 Jun 30(1-2): 11-22.
- Hishinki T., Nimura Y., Isogai E., Kondo K., Ichimiya S., Nakamura Y., Ozaka T., Sakiyama S., Hirose M., Seki N., Takahashi H., Ohnuma N., Tanabe M., Nakagawara A., Glial cell line derived neurotrophic factor/neurturin-induced differentiation and its enhancement by retinoic acid in primary human neuroblastomas expressing c-Ret, GFR alpha-1, and GFR alpha-2., *Cancer, Res.*, 1998 May 15; 58(10): 2158-65.

- Nesaretnam K., Stephen R., Dils R., Darbre P., Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells/irrespective of estrogen receptor status, *Lipids*. 1998 May; 33(5): 461-9
- Zou C.P Kurie J.M., Lotan D., Zou C.C., Hing W.K., Lotan R., Higher potency of N-(4-hydroxyprophenylretinamide than all-trans-retinoic acid in induction of apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin. Cancer. Res.*, 1998 May; 4(5): 1345-55.
- Egyed M., Nyaradi A., Boros B., Viski A., Kelle M., Puskas A., . Kocsis T., Horvarth G., Successful treatment of hepatocellular carcinoma with All transretinoic acid. *Orv. Hetil.*, 1998 Apr. 5: 139 (14): 811-2.
- Lippman S.M. Kalvakolanu D.V., Lotan R., Retinoids and interferons in non-melanoma skin cancer *J.Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 1996 Apr; 1(2): 219-22.
- Pelicano L. Chelbi Alix M.K., (Interferon and retinoic acid in the treatment of human cancer: mecanisms of action) L'interferon et l'acide retinique dans le traitement des cancers humains: mecanismes d'action. *Bull. Cancer.*, 1998 Apr. 85(4): 313-8
- Russel P.J., Bennett S., Stricker P., Growth factor involvement in progression of prostate cancer, *Clin. Chem.*, 1998 Apr; 44(4): 705-23.
- Lee M.W., Goldberg L.H., Dorsey K., Baer S.C., Syringoma resembling confluent and retuculated papillomatosis of Gougerot Carteand, *Curtis*, 1998 Apr; 61(4): 227-8
- Iurlaro M. Benelli R., Masiello L., Rosso M., Santi L., Albini A., Beta Interferon inhibits HIV-1 Tat-induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid , *Eur J. Cancer.*, 1998 Mar; 34(4): 570-6.
- Budd G.T., Adamson P.C., Gupta M., Homayoun P., Sandstrom S.K., Murphy R.F., Mc.Lain D., Tuason L., Peereboom D., Bukowski R.M. , Ganapathi R., Phase I/II trial of all-trans retinoic acid and tamoxifen in patients breast cancer, *Clin. Cancer. Res.*, 1998 Mar; 4(3): 755-61
- Srivastava R.K., Srivastava A.R., Cho Chung Y.S., Synergistic effects of 8-chlorocyclic-AMP and retinoic acid on induction of apoptosis in Ewing sarcoma CHP-100 cells, *Clin. Caancer. Res.*, 1998 Mar: 4(3) 755-61
- Nakagawa K., Sogo S., Hioki K., Tokunaga R., Taketani S., Acquisition of cell adhesion and induction of focal adhesion kinase colon cancer Colo 201 cells by retonoic acid-induced differetiation, *Differentiation*, 1998 Mar; 62(5): 249-57.
- Li C., Wan Y.J., Differentiation and antiproliferation effects of retinoic acid receptor acid receptor beta in hepatoma cells, *Cancer. Lett.* 1998 Feb. 27: 124(2): 205-11
- Nakamura Y., Ozaki T. Ichimiva S., Nakagawara A., Sakivama S., Ectopic expression of DAN enhances the retonoic acid-induced neuronal differentiation in human neuroblastoma cell lines, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998 Feb 24; 243(3): 722-6
- Look A.T. , Arsenic and apostosis in the treatment of acute promyelocytic leukemia (editorial; comment, *J.Natl. Cancer. Inst.*, 1998 Jan 21; 90(2): 86-8.
- Li Y., Dawson M.I., Agadir A., Lee M.O., Jong L. Hobbs P.D., Zhang X.K., Regulation of RAR beta expression by RAR beta expression by RAR and RXR-

selective retinoids in human lung cancer cell lines: effect on growth inhibition and apoptosis induction, *Int. J. Cancer.*, 1998 Jan 5; 75(1): 88-95

- Gescher A., Pastorino U., Plummer S.M., Manson M.M., Suppression of tumour development by substances derived from the diet-mechanisms and clinical implications. *Br. J.Clin. Pharmacol.* 1998 Jan; 45(1): 1-12
- Narayanan B. A., Holladay E.B., Nixon D.W., Mauro C.T., The effect of all-trans and 9-cis retinoic acid on the steady state level of HPV16 E6/E7 mRNA and cell cycle in cervical carcinoma cells, *Life. Sci.*, 1998; 63(7): 565-73
- Taimi M., Chen Z.X., Breitman T.R., Potentiation of retinoic acid induced differentiation of human acute promyelocytic leukemia NB4 cells by butyric acid tributyrin and hexamethylene bisacetamide. *Oncol. Res.*, 1998; 10(2): 75-84
- Eriksson U., Gustafsson A.L., Immunohistochemistry for CRBPs and CRABPs *Methods. Mol.Biol.* 1998; 89: 57-66.
- Mangiarotti R., Danova M., Alberici R., Pellicciari C., All-trans retinoic acid (ATRA)-induced apoptosis is preceded by G1 arrest in human MCF-7 breast cancer cells. *Br. J. Cancer.* 1998; 77(2): 186-91
- Higo H., Duan C., Clemmons D.R., Hermann B., Retinoic acid inhibits cell growth in HPV negative cervical carcinoma cells by induction of insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) secretion, *Biochem, Biophys. Res. Commun.*, 1997 Oct 29; 239(3): 706-9
- Tsai L.C., Hung M.W., Yuang C.C. Chao P.I., Jiang S.Y., Chang G.G., Chang T.C., Effects of tamoxifen and retinoic acid on cell growth and c-myc gene expression in human breast and cervical cancer cells, *Anticancer. Res.*, 1997 Nov-Dec. 17; (6D): 4557-62
- Ueno M., Nakashima J., Nakanoma T., Ohigashi T., Hirata R., Iida M., Suzuki M., Sano M., Yamada Y., Deguchi N., (Retinoic acid-induced cell growth inhibition and differentiation in testicular carcinoma cells in culture), *Hum. Cell.*, 1997 Sep; 10(3): 151-8
- Lippman S.M., Davies P.J., Retinoids, neoplasia and differentiation therapy, *Cancer, Chemother. Biol. Response. Modif.*, 1997; 17: 349-62
- Takahashi N., Iwahori A., Breitman T.R., Fukui T., Tunicamycin in combination with retinoic acid synergistically inhibits cell growth while decreasing palmitoylation and enhancing retinoylation of proteins in the human breast cancer line MCF-7, *Oncol., Res.* 1997; 9(10): 527-33
- Schiller J.H., Neuberger D., Burns D., Ritch P., Larson M., Levitt M., Dutcher J., An Eastern Cooperative Oncology Group phase I trial of all-trans-retinoic acid and interferon-alpha: E2Y92, *Invest New Drugs*, 1997; 15(4): 319-24

VITAMIN C

- Bendich, L. J., et al. "The Antioxidant Role of Vitamin C," *Advances in Free Radical Biology and Medicine* 2:419-44 (1986).
- Block, G. "Vitamin C and Cancer Prevention: The Epidemiologic Evidence," *American Journal of Clinical Nutrition* 53:270s-282s (1991).

- Cameron, E., "Vitamin C, Carnitine and Cancer," in Ktand,). S, *1986: A Year in Nutritional Medicine* (New Canaan, Conn.; Keau Publishing, 1986).
- Cameron, E. "Abrupt Termination of High Daily Intake of Vitamin C; The Rebound Effect," *The Linus Pauling Institute of Science and Medicine Newsletter* 2(7):6-7 (1989),
- Cameron, E. "Protocol for the Use of Vitamin C in the Treatment of Cancer," *Medical Hypotheses* 36:190-94 (1991),
- Cameron, E., and A. Campbell. "The Orthomolecular Treatment of Cancer: Clinical Trial of High-Dose Ascorbic Acid Supplement! in Advanced Human Cancer," *Chemical and Biological Interactions* 9:273-8.1 (1974).
- Cameron, E., and L. Pauling. "Supplement! Ascorbate in the Supportive Treatment of Cancer: Prolongation of Survival Times in Terminal Human Cancer," *Proceedings of the National Academy of Science* 73:3685-89 (1976).
- Cameron, E., and L. Pauling. "Vitamin C and Cancer," *International Journal of Environmental Studies* 10:303-5 (1977).
- Cameron, E., and L. Pauling. "Supplemental Ascorbate in the Supportive Treatment of Cancer: Reevaluation of Prolongation of Survival Time* in Terminal Human Cancer," *Proceedings of the National Academy of Science* 75:4538-42 (1978).
- Cameron, E., and L. Pauling. *Cancer and Vitamin C* (Menlo Park, Calif.: Linus Pauling Institute of Science and Medicine, 1979).
- Cameron, E., and D. Rotman. "Ascorbic Acid, Cell Proliferation, and Cancer," *Lancet* (1974);542 (1972).
- Cameron, E., et al. "Ascorbic Acid and Cancer: A Review," *Cancer Research* 39:663-81 (1979).
- Henson, D., et al. Meeting summary, "Ascorbic Acid: Biological Functions and Relation to Cancer," from Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (1989).
- Linus Pauling Institute of Science and Medicine, "Vitamin C Dosage: General Recommendations," undated mailing received May 1992.
- Morigiwa, F., and A. Murate. "Prolongation of Survival Times in Terminal Human Cancer by Administration of Supplemental Ascorbate," *Journal of the International Academy of Preventive Medicine* 5(0):47-52 (1979).
- Okunieff, P. Talk delivered at the symposium titled "Ascorbic Acid: Biological Functions and Relation to Cancer," Bethesda, Maryland, September 1989.
- Pauling, L. "Preventive Medicine," *Medicine on the Midway* 27:15-18 (1972).
- Siegel, B. V., and J. I. Morton. "Vitamin C and the Immune Response," *Experientia* 33:393-95 (1977).
- Yonemoto, R. H. "Vitamin C and the Immunological Response in Normal Controls and in Cancer Patients" (Portuguese). *Medico dialogo* 5:23-50 (1979).

- Block, Gladys. "Vitamin C and Cancer Prevention: The Epidemiological Evidence," *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 53(supplement).
- Byers, Tim and Geraldine Perry. "Dietary Carotenes, Vitamin C and Vitamin E as Protective Antioxidants in Human Cancers," *Annual Review of Nutrition*, vol. 12, pp.139-59, 1992

VITAMIN E – CAROTENOIDS

- Vitamin E and Beta-carotene are part of the cancer prevention group. The effect of vitamin E and Beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England J. Med.* 1994; 330: 1029-1035
- Chen, L. H., et al. "Vitamin C, Vitamin E and Cancer," *Anticancer Research* 8:739-48 (1988).
- Farombi E.O., Britton G. Antioxidant activity of palm oil carotenes in organic solution: effects of structure and chemical reactivity, *Food Chemistry*, Feb 1999; 64(3): 315-321
- Klipstein Grobusch K., Geleijnse J.M., den Breeijen J.H., Boeing H., Hofman A., Grobbee D.E., Witteman J.C.M., Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study, *American Journal of Clinical Nutrition*, Feb 1999; 69(2) : 261-66
- Hemminki K., Palmgren J., Korhonen P., Partanen R., Brandt Rauf P., Rautalahti M., Albanes D., Virtamo J., Serum Epidermal growth factor receptor and p53 as predictor of lung cancer risk in the ATBC study, *Biomarkers*, Jan-Feb 1999; 4(1): 72-84.
- Kritchevsky S.B., beta-carotene, caroteids and the prevention of coronary heart disease, *Journal of Nutrition*, Jan 1999; 129 (1): 5-8
- Salgo M.G., Cueto R., Wiston G.W., Pryor W.A., Betacarotene and its oxidant products have different effects on microsome mediated binding of benzo(a)pyrene to DNA, *Free Radical Biology and Medicine*, Jan 1999; 26(1-2): 162-173
- Cope G., Thorpe G., Holder R., Luesley D.; Jordan J., Serum and tissue antioxidant capacity in cervical intraepithelial neoplasia investigated using an enhanced chemiluminescent reaction, *Annals of Clinical Biochemistry*; Jan. 1999; 36 Part 1: 86-93
- Mitchell J.H., Gardner P.T., McPhail D.B., Morrice P.C., Collins A.R., Duthie G.G., Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Dec. 1 1998; 360(1): 142-8
- Smith T.A.D., Carotenoids and cancer prevention and potential therapy, *British Journal of Biomedical Science*, Dec. 1998; 55(4): 2268-275
- Collins A.R., Olmedilla B., Southon S. Granado F., Duthie S.J., Serum carotenoids and oxidative DNA damage in human lymphocytes; *Carcinogenesis*. Dec 1998; 19(12): 2159-2162
- Liede K.E., Haukka J.K., Saxen L.M., Heinonen O.P., Increased tendency towards gingival bleeding caused by joint effect of alpha-tocopherol supplementation and acetyl-salicylic acid, *Annals of Medicine*, Dec 1998; 30(6): 542-546.

- Bendich, Adrienne, E. Gabriel, and L.J. Machlin "Effects of Dietary Level of Vitamin E on the Immune System" *Journal of Nutrition*, vol. 113, pp 1920-26, 1983.
- Hughes, George S. "The effects of Beta-carotene on the immune System in Cancer," *Nutrition Reports*, vol 10, no. 1, pp.1-8, 1982.
- Liede K.E., Alfthan G., Hietanen J.H.P., Haukka J.K., Saxen L.M., Heinonen O.P., beta-carotene concentration in buccal mucosal cells with and without dysplastic and leukoplakia after long-term beta-carotene supplementation in male smokers, *European Journal of Clinical Nutrition*, Dec. 1998; 52(12): 872-876
- Faulks R.M., Hart D.J., Scott K.J., Southon S., Changes in plasma carotenoid and vitamin E profile during supplementation with oil palm fruit carotenoids. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, Dec 1998; 132 (6): 507-511
- Satok K., Ida Y., Hosaka M., Arakawa H., Maeda M., Ishihara M., Kunii S., Kanda Y., Toguchi M., Sakagami H., Induction of apoptosis by cooperative action of vitamins C and E, *Anticancer Research*, Nov-Dec 1998; 18(6A): 4371-4375
- Wong B.C.Y., Lam S.K. Epidemiology of gastric cancer in relation to diet and helicobacter phylori infection, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Nov 1998; 13 Suppl.2: S166-S172
- Lii C.K., Ko Y.J., Chiang M.T., Sung W.C., Chen H.W., Effects of dietary vitamin E on antioxidant status and antioxidant enzyme activities in Sprague_Dawleey rats, *Nutrition snf cancer an International Journal*, 1998; 32(2): 95-100
- Swierczynski J., Mayer D., Vitamin E prevents induction of carbonyl group formation in micro-somal protein by dehydroepiandrosterone, *Nutrition and cancer*, *An International Journal*, 1998; 32(2): 101-106
- Kaakola, K., et al, "Treatment with Antioxidant and Other Nutrients in Combination with Chemotherapy and Irradiation Patients with Small-Cell Lung cancer", *Anticancer Research*, vol. 12, pp. 599-606, 1992
- Passwater, Richard A. *Cancer Prevention and Nutritional Therapies* (New Cannan, Conn., Keats Publishing, 1993)
- Passwater, Richard A., *The New Supernutrition* (New York: Pocket Books, 1991)
- Malone, W.F., "Studies Evaluation Antioxidants and Beta-Carotene as Chemopreventives," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol 53 (supplement), pp. 305S-13S, 1991
- Chen, L.H., et al. "Vitamin C, Vitamin E and Cancer", *Anticancer Research* 8:739-48 (1988)
- Harman, D. "Role of Free Radical in Mutation, Cancer, and Aging, and the Maintenance of Life," *Radiano» Research* 16:753-60 (1962).
- Horvarth , P.M., and C. Ip. "Synergistic Effect of Vitamin E and Selenium in the Chemoprevention of Mammary Careinogenesis in Rat»," *Cancer Research* 43:5335-41 (1983).
- Johnson, F, D. "Cancer Promoters and Initiators, and the Free Radical Theory of Carcinogenesis," *Nutrition and Cancer* 4:169-70 (1983).
- King, R. M., and P. B. McCay. "Modulation of Tumor Incidence and Possible Mechanism of Inhibition of Mammary Carcinogenesis by Dietary Antioxidants," *Cancer Research* 43:2435-90 (1983).

Le Gardeur, B, Y., et al, "A Case-Controlled Study of Serum Vitamins A, E, and C in Lung Cancer Patients," *Nutrition and Cancer* 14(2): 133-40 (1990).

- Levine, S., and P. KM. *Antioxidant Biochemical Adaptation; Doorways to the New Science and Medicine* (San Francisco, Calif.: Bio-currents Research Corporation, 1984).
- London. R., et al. "Endocrine Parameters and Alpha-Tocopherol Therapy of Patients with Mammary Dysplasia," *Cancer Research* 41:3811-13(1981).
- Menkes, M. S., et al. "Serum Beta-Carotene, Vitamins A and E, Selenium, and the Risk of Lung Cancer," *New England Journal of Medicine* 315(20):1250-54 (1986).
- Meydani, S. N., et al. "Vitamin E Supplementation Enhances Cell-Mediated Immunity in Healthy Elderly Subjects," *American Journal of Clinical Nutrition* 52:557-63 (1990).
- Mirvish, S. "Effects of Vitamins C and E on N-Nitroso Compound Formation, Carcinogenesis, and Cancer," *Cancer* 58:1842-50 (1986).
- Tappel, A. L. "Vitamin E and Selenium Protection from in Vivo Lipid Peroxidation," *Annals of the New York Academy of Sciences* 355:18-31 (1980).
- Tengordy, R- P., et al. "Effect of Vitamin E on Immunity and Disease Resistance," in K, N. Prasad, ed., *Vitamins, Nutrition, and Cancer* (Basel, Switzerland: Karger, 1984).
- Watd, N.), et al. "Plasma Retinol, Beta-Carotene and Vitamin E Levels in Relation to the Future Risk of Breast Cancer," *British Journal of Cancer* 49:321-24 (1984).
- Weisburger, J. H. "Nutritional Approach to Cancer Prevention with Emphasis on Vitamins, Antioxidants; and Carotenoids," *American Journal of Clinical Nutrition* 53:226S~37S (1991).
- Perera, Frederica P. "Uncovering New Clues to Cancer Risk" *Scientific American*, vol.274, no.5, pp.54-62, May 1996.
- Singh, V.N. And S.K. Gaby. "Pre-malignant Lesions Role of Antioxidant Vitamins and Beta-Carotene in Risk Reduction and Prevention of Malignant Transformation," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp.386S-90S, 1991
- Weisburger, J.H., "Nutritional Approach to Cancer Prevention with Emphasis on Vitamins, Antioxidants, and Carotenoids", *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp. 226S-37S, 1991
- Yu, Shu-Yu, et al. "Regional Variation of Cancer Mortality Incidence and Its Relation to Selenium Levels in China," *Biological Trace Element Research*, vol. 7, pp.21-29, 1985.

VITAMIN D3

- Cho et al., Combined Effects of, *Cancer Research*, Vol. 51 pp. 2848-53, 1991
- Nishio et al., Calcitriol increases, *The Cancer Journal*, vol. 6, pp. 97-101, 1993
- Revillon et al., 1,25.dihydroxy-vitamins D3 and, *Int. J. Oncol.* Vol. 5(5), pp. 1131-6, 1994
- Guzey M., Sattler C., DeLuca H.F., Combinational effects of vitamin D3 and retinoic acid (all trans and 9 cis) on proliferation, differentiation, and programmed cell death in two small cell lung carcinoma cell lines, *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1998 Aug 28; 249(3): 735-44
- Campbell M.J., Park S., Uskokovic M.R., Dawson M.I., Koeffler H.P., Expression of retinoic acid receptor-beta sensitizes prostate cancer cells to growth inhibition mediated by

combinations of retinoids and a 19-nor hexafluoride vitamin D3 analog, *Endocrinology*. 1998 Apr; 139(4): 1972-80

- Colston K.W., Perks C.M., Xie S.P., Holly J.M., Growth inhibition of both MCF-7 and Hs578T human breast cancer cell lines by vitamin D analogues is associated with increased expression of insulin-like growth factor binding protein-3, *J. Mol.Endocrinol.* 1998 Feb; 20(1): 157-62
- Sokoloski J.A., Sartorelli A.C., Induction of the differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cells by non-steroidal anti-inflammatory agents in combination with low levels of vitamin D3, *Leuk. Res.* 1998 Feb; 22(2): 153-61
- Abe et al., A novel vitamin..., *Endocrinology*, vol. 129(2), pp. 832-837, 1991
- Calverley et al., *Vitamin D, Antitumor Steroids* pp. 193-270, 1992
- Abe, J. et al., *Cancer Res.*, 46, 6313-6321 (1986)
- Abe-Hashimoto, J. et al., *Cancer Res.*, 53, 2534-2537 (1993)
- Bilezikian, J.P., *The New England Journal of Medicine*, 326(18), 1196-1203
- Binderup E. et al., in *Vitamin D: Processing of the 8th Workshop on Vitamin D*. Paris, France (A. Norman et al., Eds., Water de Gruyter; Berlin, 1991, pp.192).
- Binderup, L., et al., *Biochemical Pharmacology*, 42(8), 1569-75 (1991)
- Calverley et al., in *Antitumor Steroids* (Blickenstaff, R.T., Ed., Academic Press, Orlando, 1992, pp. 193-270).
- Campbell, M.J. Et al., *J.Mol. Endocrinol.*, 19, 15-27 (1997)
- Cho, Y.L. Et al., *Cancer Res.*, 51, 2848-2853 (1991)
- Clark, J.W. Et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 118, 190-194 (1992)
- Colston, K. et al., *Endocrinology*, 108(3), 1083-1084 (1981).
- Cross, H.S. Et al., *Arch. Pharmacol.*, 347, 105-110 (1993)
- DeLuca, H., *FASEB J.*, 2, 224-236 (1988)
- Dilworth, F.J., et al., *Biochemical Pharmacology*, 47(6), 987-993 (1994)
- Eisman, J. et al. *Cancer Res.*, 47, 21-25 (1987)
- Eisman, J. et al. *Lancet*, 2, 1335-1336 (1979)

VITAMIN B COMPLEX

- Albright, CD; Liu, R; Mar, MH; et al. "Diet, apoptosis and carcinogenesis." *Advanced experimental Biology*, 1997; 422: pp.97-107
- Block, G., "The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk." *Nutrition Review*, 1992; 56.:173-176
- Bostick, R; Potter, J; McKenzie, D; et al. "Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E. The Iowa Women's Health Study." *Cancer Research* , 1993; 53; 4230-4237
- Butterworth, CE; et al. "Folate deficiency and cervical dysplasia." *Journal of the American Medical Association*, 1992; 267: 528-533
- Christensen, D. "Folic Acid in multivitamins may lower colon cancer risk," *Medical Tribune*, 1998; 39 (18): 1,5
- Dreizen, S.; McCredie, KB; Keating, MJ; Anderson, BS. "Nutritional deficiencies in patients receiving cancer chemotherapy." *Postgraduate Medicine*, 1990 Jan.; 87 (1): 163-167, 170

- Elstner, E. et al., *Cancer Research*, Aug. 1, 1996, pp.3570-3576
- Frampton, R.J. Et al., *Cancer Res.* 43, 4443-4447 (1983)
- Giovannuci, E; Stampfer MJ; Colditz, GA; Hunter, Dj; et al. "Multivitamin use folate, and colon cancer in the Nurses" health Study." *Annals of Internal Medicine*, 1998; 129 (7); 517-524.
- Greenberg, E; baron, J; Tosteson, T; et al. "A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma." *New England Journal of Medicine*, 1994; 331: 141.147
- Hengst, L., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, pp. 201-204 (1983)
- Koeffler, H.P. Et al., *Cancer Treatment Rep.*, 69, pp. 1399-1407 (1985)
- Liu, M. et al., *Genes and Devel.*, 10, pp. 142-153 (1996)
- Lupulescu, A. "The role of vitamins A, beta carotene, E, and C in cancer cell biology." *Internal Journal of Vitamin Nutrition*, 1994; 3-14
- Mason, JB; Levesque, T."Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemo-prevention". *Oncology*, 1996; 10: 1727-1736, 1742-1742
- McCollum, E., et al., *J. Biol. Chem.* , 53, pp. 293-312 (1922)
- McElwain, M.C. Et al., *Mol. Cell. Differ.*, 3 pp. 31-50 (1995)
- Mellanby, E., et al., *Lancet*, 1, pp. 407-412 (1919)
- Miller, G.J. Et al., *Mol. Cell. Differ.*, 3, pp.31-50 (1995)
- Mellanby, E. et al , *Lancet*, 1, 407-412 (1919)
- Miller, G.J. Et al., *Cancer Res.*, 52, 515-520 (1992)
- Minghetti, P.P. et al., *FASEB J.*, 2,3043-3053 (1988)
- Munker, R. et al., *Blood*, 88(6), 2201-2209
- Munker R et al., *J.Clin. Invest.*, 78, 424-430 (1986)
- Ogura, R; Humon, Y, Yoon, S. "Antioxidative effective of B2 in cardica mitochondria affected with Adriamycin". *Journal of Molecular Cell Cancer*, 1985; 17: R48.
- Peleg, S. et al., *Journal of Biological Chemistry*, 270 (18), 10551-10558 (1995)
- Raina, V. et al , *Br. J. Cancer*, 63, 4673 (1991)
- Rigby, W.F. et al., *J. Immunol.*, 135(4), 2279-2286 (1985)
- Russel, R.M., *JAMA*, 273(21) 1699-1700 (1995)
- Saunders, D.E., et al., Abstract 1787, *Proc. Am. Cancer Res.*, 34,300 (1993)
- Smith, J.M. Et al., Abstract 761, *Proc. Am. Asm. Cancer Res.*, 34, 128 (1993)
- Studzinski, G.P. et al., *Critical Reviews in Eukarvotic Gene Expression*, 3(4), 279-312 (1993)
- Tanaka, H. et al., *Clinical Orthopardics and Related Research*, 247, 290-296 (1989)
- Tsuchiya, H. et al., *Journal of Orthopaedic Research*, 11(01), 122-130 (1993)
- Van den Bemb, G.C: M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 10685-10690 (1996)
- Vukelja, SJ; Lomabardo, F; et al. "Pyroxidine for the palmar-plantar erthyrodyseshesia syndrome." *Annals of Internal Medicine*, 1989; 111: 688-689
- Wilding, G; et all. Antioxidant vitamins inhibit role of androgens in prostate cancer development." *Journal of the National Cancer Institute*, 1999 91: 1227-1232
- Walters, M.R. *Endocr. Rev.*, 13, 719-764 (1992)
- Wang, Q.M. Et al., *Cancer Res.*, 56, 264-267 (1996)

- Waxman, S. et al., *Cancer Res.*, 50, 3878-3887 (1990)
- Xu, W. et al., Abstract 1771, *Proc. Am. Assm. Cancer Res.*, 36, 298 (1995)
- Zhou, J.Y. Et al., *Blood*, 73, 75-82 (1991)
- Saunders, D. E., et al., Abstract No. 2641, *Proc. Am. Assoc. for Cancer Research*, 35, 442 (1992)
- Saunders, D.E. Et al., Abstract No. 1949, *Proc. Am. Assoc. for Cancer Research*, 35, 327 (1994)
- Abe et al., *Endocrinology*, 129 (2), 832-837 (1991)
- Jimenez et al., *Cancer Res.*, 52 (18), 5123-5125 (1992)
- Nishio et al., *Cancer Journal*, 6 (2), 97-101 (1993)
- Zhang, S; et al. "Folate reduces breast cancer in drinkers." *Journal of the American Medical Association*, 1999; 281: 1632-1637

GERMANIUM-132

- * Asai, K. *The Miracle Cure: Organic Germanium* (New York: Japan Publications,1980)
- Kidd, P. "Germanium-132 (Ge-132): Homeoietotic NormaJizer and Immunostimulant; A Review of Its Preventive and Therapeutic EC ficacy," *International Clinical Nutrition Review* 7(1);11- 20 (1987).
- Kumano, N., ct al. "Antitumor Effect of the Organogermanium Compound Ge-132 on the Lewis Lung Carcinoma (H.I.) in C57 BL/ (B6) Mice." *Tohoku journal of Experimental Medicine* 146;97-104 (1985).
- Oldham, R, K. "Biological Response Modifiers," *Journal of the National Cancer Institute* 70:789-96 (1983).
- Schaul, A. 0, "Nephrotoxicity and Neurotoxicity in I lutnans from Organo germanium Compounds and Germanium Dioxide," *Biological Trace Element Research* 29(3):2(>7-80 (1991).
- Suzuke, F., and R, D. Pollard. "Prevention of Suppressed Interferon Gamma Production in Thermally Injured Mice hy Administration of a Novel Organo germanium Compound, Ge-132," *journal of Interferon Research* 4(2):223-33 (1984).
- "Juit How Bad Is the Vitamin/Mineral Deficiency?" *Life Extension Update* 4(3): 1 (1991),
- *Myths of Vitamins*, HEW Publication No. (FDA) 78-2047.
- Patterson, B. H., ct al. "Fruit and Vegetables in the American Diet: Data from the NHANESII Survey," *American journal of Public Health* 80(I2):1443-49(I990).

GLUTATHIONE M-ACETYLCYSTEINE

- Bendich, Adrienne, E. Gabriel and L.J. Machlin "Effect of Dietary Level of Vitamin E on the Immune System" *Journal of Nutrition*, vol. 113, pp. 1920-26, 1983
- Block, Gladys, "Dietary Guidelines and the Results of Food Consumption Surveys," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp.356S-57S, 1991
- Block, Gladys, "Vitamin C and Cancer Prevention: The Epidemiological Evidence", *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp.270S-82S, 1991

- Braakhuis, J.M. Boudewjn “Antioxidant Related Parameters In Patients Treated for Cancer Chemo-prevention with N-actycysteine”. *European Journal of Cancer*, vol. 31A, no. 6 pp.921-23, 1995.
- Byers, Tim and Geraldine Perry, “Dietary Carotenes, Vitamin C, and Vitamin E as Protective Antioxidants in Human Cancers.” *Annual Review of Nutrition*, vol. 12, pp.139-59, 1992
- De Flora, S., et al. “Antioxidants Activity and Other Mechanisms pf Thiols Involved in Chemoprevention of Mutation and Cancer.” *The American Journal of Medicine*, vol. 91 (supplement 3C), September 30, 1991
- De Vries, N., and S.De Flora. “N-acetyl-cysteine” *Journal of Cell Biochemistry*, vol. 17F (supplement), pp. 270-7, 1993
- Giovannucci, Edward et al. “Folate, Methionine and Alcohol intake and Risk of Colorectal Adenoma,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 85, no. 11, pp.875-81, 1993
- Hughes, George S. “The Effects of Beta-Carotene on the Immune System in Cancer,” *Nutrition Reports*, vol. 10, no.1, pp.1-8, 1992
- Jakola, K., et al. “Treatment with Antioxidant and Other Nutrients in Combination with Chemotherapy and Irradiation in Patients with Small Cell Lung Cancers,” *Anticancer Research*, vol. 12, pp. 599-606, 1992
- MacNee, Williams, et al. “The effects of N-acetylcysteine and Glutathione on Smoke-Induced Changes in Lung Phagocytes and Epithelial Cells,” *The American Journal of Medicine*, Vol 91 (supplement 3C), September 30, 1991
- Malone, W.F. “Studies Evaluating Antioxidant and Beta-carotene as Chemopreventives,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp. 305S-13S, 1991.
- Passwater, Richard A. *Cancer Prevention and Nutritional Therapies* (New Canaan, Conn., Keats Publishing, 1993),
- Passwater, Richard a. *The New Supernutrition* (New York; Pocket Books, 1991).
- Perera, Frederica P. “Uncovering New Clues to Cancer Risk,” *Scientific American*, vol. 274, no.5, pp. 54-62, May 1996
- Singh, V.N., and S.K. Gaby “Premalignant Lesions Role of Antioxidant Vitamins and Beta-Carotene in Risk Reduction and Prevention of Malignant Transformation,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53 (supplement), pp. 386S-90S, 1991
- Weisburger , J.H. “Nutritional Approach to Cancer Prevention with emphasis on Vitamins, Antioxidants and Carotenoids,” *American Journal of Clinical Nutritional*, Vol. 53 (supplement), pp. 226S-37S, 1991
- MacNee, William et al. *The Effects of N-acetylcysteine and Glutathione on Smoke-induced changes in Lung Phagocytes and Epithelial Cells”* *The American Journal of Medicine*, vol.91 (supplement 3C) September 30, 1991
- Fan, J., and S. j. Shen., “Thr Role of Tamm-Horsfall Mucoprotein in Calcium Oxalate Crystallization, N-acetylcysteine. A New Therapy for Calcium Oxalate Urolithiasis,” *British Journal of Urology*, vol. 74, pp.288-93, 1994.
- Freedman, B.J. “A diet free from additives in the management of allergic disease,” *Clinical Allergy*, vol 7, pp. 417-21, 1977.

- Greene, Lawrence S. "Asthma and Oxidant Stress: Nutritional, Environmental and genetic risk factors." *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 14, pp. 317-24, 1995
- Juhlim, L., L.Bedquist, G. Echman, et al. "Blood Glutathione-Peroxide Levels in Skin Diseases: Effect of Selenium and Vitamin E Treatment," *Ada Dermat. Vener.*, vol.62, pp. 211-14, 1982.
- Lemy- Debois, N., G. Frigerio, and P.Lualdi, "Oral Acetylcysteine in Bronchopulmonary Disease: Comparative Clinical Trial with Bromhexine," *European Journal of respiratory Disease*, vol. 61, pp.78-80, 1980.
- Morris, P.E., and G.R. Bernard. "Significance of Glutathione in Lung Disease and Implications for Therapy," *American Journal of Medical Science*, vol. 307, pp. 119-127, 1994.
- Murray, Michael T. "Clinical fatigue Syndrome", *American Journal of Natural Medicine*, vol. 2, no.6, pp.12-21, July/August 1995.
- Rasmussen, J.B., and C.Glennow, "Reduction in Days of Illness After Long-Term Treatment with N-Acetylcysteine Controlled-Release Tablets in Patients with Chronic Bronchitis," *European Respiratory Journal*, Vol.1, pp. 351-55, 1988.
- Riise, G. C., S. Lawsson, P.Larsson, et al. "The Intrabronchial Microbial Flora in Chronic Bronchitis Patients: A Target for N-acetylcysteine Therapy?" *European Respiratory Journal*, vol. 7, pp. 94-101, 1994.
- Novi, A.A., R. Florke, and M.Stukenkemper. "Regression of Aflatoxin B2-Induced Hepatocellular Carcinomas by Reduced glutathione," *Science*, vol. 2121, no. 5, pp. 541-42, 1981.
- Braakhuis, J.M. Boundewijn, "Antioxidant-Related Parameters in Patients Treated for Cancer Chemoprevention with N-acetylcysteine." *European Journal of cancer*, vol 31A, no.6, pp.921-23, 1995.
- De Vries., N., and S. De Flora. "N-acetylcysteine," *Journal of Cell Biochemistry*, vol. 17F (supplement), pp. 270-77, 1993.

MELATONIN

- De Salvia R., Fiore M., Agliatti T., Festa F., Ricordi R., Cozzi R., Inhibitory action of melatonin on H₂O₂ and cyclophosphamide induced DNA damage Mutagenesis, *Jan 1999*; 14(1): 107-112.
- Papazisis K.T., Kouretas D., Geromichalos G.D.,Sivridis E., Tsekreli O.K., Dimitriadis K.A., Kortsaris A.H., Effects of melatonin on proliferation of cancer cell lines, *Journal of Pineal Research*, dec. 1998; 25(4): 211-218
- Araghi Nikman M., Lane L., Watson R.R., Physical inactivity of marine retrovirus infected C57Bl/6 mice is prevented by melatonin and dehydroepiandrosterone, *Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine*, Nov. 1998; 219 (2): 144-148
- Lerchl A., Flight attendants, breast cancer and melatonin, *Lancet*, Oct 24 1998; 352 (9137): 1388-1389
- Mawson A.R., Flight attendants, breast cancer and melatonin – Reply, *Lancet*, Oct 24 1998; 352 (9137): 1389-1389

- Rapozzi V., Zorzer S., Connelli M., Mavelli I., Perissin I., Giraldi T., Melatonin decreases bone marrow and lymphatic toxicity of adriamycin in mice bearing TLX5 lymphoma, *Life Sciences*, Oct.2 1998; 63(19): 1701-1713
- Cos S., Fernandez R., Guezmes A., Sanchez barcelo E.J., Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer, *Cancer Research*, Oct 1 1998; 58(19): 4383-4390
- Lissoni P., Laudon M., Barni S., Brivio F., Tisi E., Rovelli F., Chatikhine V., Fumagalli I., Maestroni G.J.M., Conti A., Tancini G., Long term results of cancer immunotherapy with subcutaneous low dose interleukin-2 plus melatonin, *International Journal of Immunotherapy*, 1998; 14(3): 169-174
- Lissoni P., Giani I., Zerbini S., Trabattoni P., Rovelli F., Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus Aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms, *Natural Immunity*, 1998; 16(1): 27-33
- Diamantini G., Tarzia G., Spadoni G., Dalpaos M., Traldi P., Metastable ion studies in the characterization of melatonin isomers, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1998; 12 (20): 1538-1542

S-ADENOSYLMETHIONINE (SAME)

- Belinsky, S.A., et al. "Aberrant Methylation of p16(INK4a) is an early Event in Lung Cancer and a Potential Biomarker for Early Diagnosis". *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95, no. 29 (1998): 1189-96
- Branda, R.F., et al. "Nutritional folate Status Influences the Efficacy and Toxicity of Chemotherapy in Rats." *Blood* 92, no 7 (1998): 2471-76
- Christman, J.K., et al. "Reversibility of Changes in Nucleic Acid Methylation and Gene Expression Induced in rat Liver by Severe Dietary Methyl deficiency." *Carcinogenesis* 14, no.4 (1993): 551-57
- Gaull, G.E., et al. "Methioninemia and Myopathy: A New Disorder". *Annals of Neurology* 9, no. 5 (1981): 423-32
- Giovannucci, E., et al. "Folate, Methionine, and Alcohol Intake and Risk of Colorectal Adenoma." *Journal of the National Cancer Institute* 85, no. 11 (1993):875-84
- "Multivitamin Use, Folate and Colon Cancer in Women in the Nurses" Health Study." *Annals of Internal Medicine* 129 (1988): 517-24
- Habets, G.G., et al "Induction of Invasive and Metastatic Potential in Mouse T-lymphoma Cells (BW5147) by Treatment with 5-azacytidine". *Clin. Exp. Metastasis* 8, no. 6 (1990): 567-77
- Heimburger, D.C., et al. "Improvement in Bronchial Squamous Metaplasia in Smokers Treated with Folate and Vitamin B12. Report of a preliminary Randomized, Double-Blind Intervention Trial." *Journal of the American Medical Association* 259, no.10 (1988): 1525-30
- Issa, J.P. Et al., "Methylation of the Oestrogen Receptor CpG Island Links Ageing and Neoplasia in Human Colon". *Nat. Genet* 7, no.4 (1994): 536-40
- Jacob, R.A., et al, "Moderate Folate Depletion Increases Plasma Homocysteine and Decreases Lymphocyte DNA Methylation in Postmenopausal Women." *The Journal of Nutrition* 128, no.7 (1998): 1204-12.

- Jatoi, A., et al. "A cross Sectional Study of Vitamin Intake in Postoperative Non-Small Cell Lung Cancer Patients" *Journal of Surgical Oncology* 68, no. 4 (1998): 231-36
- Kidd, P.M. "Phosphatidylcholine (PC), Versatile Cell Membrane Nutrient: Its Benefits for the Liver." Report published by Lucas Meyer, 1996
- Porta, Eduardo, et al. "Chronic Alcoholism Enhances Hepatocarcinogenicity of Diethylnitrosamine in Rats Fed a Marginally Methyl-Deficiency Diet." *Hepatology* 5, no. 6 (1985): 1120-25
- Preston Martin S., et al. "Results From an International Case Control Study of Childhood Brain Tumors: The role of Prenatal Vitamin Supplementation." *Environ Health Perspect* 106, suppl. 3 (1998): 887-92
- Romanov, G.A., Vanyushin B.F. (1981) Methylation of reiterated sequences in mammalian DNAs. *Biochem. Biophys Acta* 653: 204-218.
- Saito, M., et al. "Chemoprevention Effects on Bronchial Squamous Metaplasia by Folate and Vitamin B12 in Heavy Smokers." *Chest* 106, no. 2 (1994). 496-99
- Slattery, M.L., et al. "Eating Patterns and Risk of Colon Cancer." *American Journal of Epidemiology* 148, no. 1 (1998): 4-16
- Strolzenberg-Solomon, Rachael Z., et., "Pancreatic Cancer Risk and Nutrition-Related Methyl-group Availability Indicators in Male Smokers." *Journal of the National Cancer Institute* 91, no.6 (March 17, 1999): 535-41
- Titenko Holland, N., et al. "Methyl groups in Lymphocytes and exfoliated Buccal Cells of Postmenopausal Women with Dietary Changes in Folate." *Mutat Res.* 47, no.2-3 (1998): 101-14
- Waifan, E., et al. "Prolonged survival of female AKR Mice Fed Diets Supplemented with Methionine and Choline." *Carcinogenesis* 11, no.3(1998): 361-63
- Waifan E., and I.A.Poirier."Methyl Groups in Carcinogenesis: Effects on DNA Methylation and Gene Expression." *Cancer Research* 52, suppl. 7 (1992): 2071s-77s

SELENIUM

- Clark, L. C. "The Epidemiology of Selenium and Cancer," *Federation Proceedings* 44:2584-89 (1915).
- Clark, L. C, et al. "Plasma Selenium and Skin Neoplasms: A Case-Control Study," *Nutrition and Cancer* 6:13-21 (1985).
- Crary, E. }, et al. "Potential Clinical Applications for High-Dose Nutritional Antioxidants," *Medial Hypothesis* 13:77-98 (1984).
- Griffin* A. C. "Role of Selenium in the Chemoprevention of Cancer," *Advances in Cancer Research* 29:419-22 (1979),
- Guanggi, Y., et al. "Studies on Maximum Daily Selenium Intake Safe for Humans," paper presented at the Fourth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Tubingen, Germany, 1988.
- *Cancer* LR0teawk-4hm6<mtmr 7. Rotruck,). T., et al. "Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase," *Science* 179:588-90 (1973).

- Schrauzer, G. N. "Selenium in Nutritional Cancer Prophylaxis: An Update," in K. N. Prasad, ed., *Vitamins, Nutrition, and Cancer* (Basel, Switzerland: Karger, 1984).
- Schrauzer, G. N., et al. "Cancer Mortality Correlation Studies—III: Statistical Associations with Dietary Selenium Intakes," *Bioinorganic Chemistry* 7:23-34 (1977).
- Shamberger, R.), et al. "Antioxidants and Cancer: Part VI. Selenium and Age-Adjusted Human Cancer Mortality," *Archives of Environmental Health* 31:231-35 (1976).

RIVENDICAZIONI

Ciò che rivendico è quanto segue:

1. Una sigaretta simulata, artificiale, di plastica soffice, e da poter schiacciare per “non fumare,” sigaretta caratterizzata dall’assenza di combustione, che comprende un elemento cilindrico allungato avente, sostanzialmente, le stesse dimensioni, forma ed aspetto di una sigaretta convenzionale per fumare il tabacco. Tale elemento comprende una guaina tubolare contenente cotone o altro materiale assorbente, attraverso il quale fluisce il contenuto, quando il consumatore schiaccia il liquido aromatico nello stoppino della soffice sigaretta di plastica. Tale composizione liquida aromatizzata include antiossidanti e minerali, estratto liquido di tabacco e/o aroma e sapore di qualità alimentare e simili al tabacco, con o senza SAME o caffeina, o qualsiasi altre forme o derivati, o miscela di questi.
2. Composizione della rivendicazione 1, per aiutare le persone a ridurre o smettere di fumare tabacco e, nello stesso tempo, prevenire o ritardare tutti i tipi di malattie causati dal fumo delle sigarette, comprendente una formulazione di antiossidanti e minerali, con o senza tabacco greggio non trattato, in polvere o come estratto liquido, o aroma e sapore di qualità alimentare simili a quelli del tabacco, o SAME e caffeina, o qualsiasi delle sue forme o derivati, o miscela di essi, che quando sciolti in bocca danno una dose di nicotina quasi uguale a quella di una sigaretta, adatta per la somministrazione per via orale.
3. Composizione della rivendicazione 1, che può essere somministrata per via orale, semplicemente schiacciando la sigaretta di plastica soffice simulata ed efficace nella prevenzione o nella riduzione di malattie allo stadio iniziale nei fumatori di tabacco.
4. Composizione della rivendicazione 1, dove detta liquida composizione può essere usata quando inserita all’interno di una sigaretta di plastica soffice e spremibile per il fumo simulato.
5. Composizione della rivendicazione 1, dove il sapore può essere preferibilmente di tabacco e gli additivi convenzionali organici o inorganici, possono essere un

eccipiente, un conservante, uno stabilizzatore, un agente di sospensione, un agente dispensante, un diluente e/o una cera di base e un dolcificante.

6. Composizione della rivendicazione 2, dove gli antiossidanti ed i minerali, con qualsiasi delle loro forme o derivati o miscela di questi, possono essere scelti tra uno o più dei seguenti:

Vitamina A (Retinolo), Betacarotene, (come precursore della vitamina A), Vitamina C (Acido Ascorbico), Vitamina E (Tocoferolo), Vitamina D3, complesso di Vitamina B come un gruppo di sostanze idrosolubili, incluso tiamina, riboflavina, acido nicotinic (niacina), nicotinammide (niacinammide), acido nicotinammide, il gruppo Vitamina B₆ (piridossina, piridoxal, piridoxamina, piracina alfa, piracina beta), biotina, acido pantotenico, acido folico, possibilmente acido para-amminobenzoico, inositolo, BHA, BHT, Ethox Quin, Omega3, vitamina B₁₂, possibilmente colina, glutatione o glutatione perossidasi, N-acetilcisteina, Coenzima Q₁₀, Sod, Sodio, Zinco, Calcio, Magnesio, Ascorbato di Potassio, Bioflavonoidi, Serotonina Somatostatina, Melatonina, S-Adenosyl-L-Metionina (SAME), Selenio, Germanio-132, EDTA e Superossido Dismutase.

7. Composizione della rivendicazione 2, dove la composizione contiene un estratto di foglie di tabacco *Nicotiana*, ridotte in polvere asciutta, che contengono circa 0,1% fino al 5% di Nicotina.
8. Composizione della rivendicazione 6, dove, nella forma solida o liquida, può contenere diversi ingredienti, che possano individualmente variare da circa 1 mcg. o approssimativamente a un massimo di 10 gr., sebbene tali valori non siano considerati costanti.
9. La composizione della rivendicazione 6 può preferibilmente comprendere (1) all'incirca o approssimativamente il 20% per peso di una o più sostanze Antiossidanti e Minerali, all'incirca o approssimativamente il 5% per peso di foglie di tabacco, all'incirca o approssimativamente il 5% per peso di SAME, e all'incirca o approssimativamente il 5% per peso di caffeina, il tutto sotto forma di polvere o liquido, più gli additivi ed aromi necessari e richiesti.
10. La composizione della rivendicazione 6 può essere presentata anche in una nuova forma adatta per la somministrazione orale. La somministrazione della

composizione può essere solida o liquida ed avere la forma di granuli di micro-polvere, polvere effervescente, compresse, compresse rivestite, compresse effervescenti, gomma da masticare, capsule, gel, losanghe, sciroppi, emulsioni, sospensioni, elisir o gocce.