



# TRIBUNA

Viaggio negli archivi di Big Tobacco *Trip in the archives of Big Tobacco*

## Storia della nicotino-dipendenza

### *History of nicotine addiction*

*Maria Sofia Cattaruzza, Felice Giordano, John F Osborn, Vincenzo Zagà*

#### Introduzione

Il fenomeno del tabagismo ha radici antiche: già Cristoforo Colombo, non molto tempo dopo il suo arrivo in America, rimase colpito dall'abitudine che certi indigeni avevano di tenere tra le mani un carbone acceso e delle erbe aromatiche molto odorose, mentre rientravano nei loro villaggi, in quella che sarebbe diventata l'Isola di Cuba.

Queste erbe secche se avvolte in una foglia, altrettanto secca, dalla forma allungata erano chiamate "tabaccos", se invece erano arrotolate a forma di Y e le estremità venivano inserite nelle narici, erano chiamate "tabago".

Padre Bartolomeo de Las Casas, compagno di viaggio di Colombo e primo vero storico delle Indie, ci dà la prima testimonianza riconducibile ad una condizione di dipendenza da tabacco. Infatti riporta nei suoi scritti che quando rimproverò "per tale disgustosa abitudine" dei confratelli che avevano iniziato a fumare, essi risposero che "trovavano impossibile smettere".

Nonostante gli avvertimenti di Las Casas alcuni dei padri missionari furono tra i primi fumatori, ma non il prototipo di quelli attuali perchè fecero un uso rituale e religioso del tabacco. In un rapporto del 1557 si legge che in Messico "i preti aspiravano il fumo di tabacco dalla bocca o dal naso fino al punto di svenire e quando rinvenivano davano i loro consigli secondo le visioni che avevano avuto". Era così diffuso il fumo tra gli ecclesiastici che molti fumavano anche durante le funzioni religiose scatenando le ire dei vescovi con sospensioni "a divinis".

Dal punto di vista storico-scientifico, fu Vauquelin, scienziato francese, nel 1809, ad ipotizzare la presenza nel tabacco dell'alcaloide vegetale che prese il nome di nicotina (in onore di Jean Nicot che introdusse il tabacco alla corte di Francia, ritenendolo e descrivendolo nel 1559 come una pianta medicinale con la quale curò l'emicrania della regina Caterina de Medici). Poi, Posselt e Reimann, dell'Università di Heidelberg, isolarono e purificarono la nicotina nel 1828.

#### Introduction

The use of tobacco has a long history: Christopher Columbus, after his arrival in America in 1492, was stricken by the indigenous habit of holding a charcoal fire in their hands with some aromatic herbs, while walking back to their home in the island that is now Cuba.

These herbs had different names according to the way they were shaped: if they were rolled in another dry leaf and had a long shape, they were called "tabaccos", if instead they were rolled in a Y shape and the ends were put in the naris of the nose, they were called "tabago".

Father Bartolomeo de Las Casas, travel companion of Christopher Columbus and first real historian of the West Indies, wrote the first proof which linked this habit to the condition, tobacco addiction. Indeed, he wrote in his books that when he scolded his brothers for "this disgusting habit", they answered they could not stop.

Despite Las Casas' warnings, some missionaries were the first smokers, but they were not the modern style prototypes because they used tobacco for religious and ritual purposes. In 1557, it was reported that in Mexico, "the priests inhaled tobacco smoke from the mouth or nose in order to faint, and when they recovered their senses, they gave advice according to the visions they had had". Smoking was so frequent among clergymen, that many priests smoked during religious services triggering the bishops' anger with inhibition "a divinis".

From a historic and scientific point of view, in 1809, Vauquelin, a French scientist, formulated the hypothesis that tobacco contains a vegetal alkaloid which later was named nicotine (in honour of Jean Nicot who, in 1559, described the believed medicinal properties of tobacco, introduced it at the French royal court and used it to treat the queen mother, Catherine de' Medici, who suffered from headache).

In 1828, Posselt and Reimann, from Heidelberg University, isolated and purified nicotine.

Nel 1843 Melsens ne stabilì la formula molecolare empirica ( $C_{10}H_{14}N_2$ ), mentre Schloesing nel 1847 determinò il peso molecolare ( $162,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Nel 1895 Adolf Pinner purificò e stabilizzò la struttura come la si conosce oggi. La prima sintesi di questo alcaloide la si ebbe nel 1904 ad opera di A. Pictet e A. Rotschy. I primi studi sul metabolismo della nicotina iniziarono poi negli anni '50.

Nel 1981 e nel 2000 si ottennero rispettivamente le prime sintesi enantioselettive della nicotina naturale, (S)-nicotina, e della (R)-nicotina [1].

In un grammo di tabacco secco, sono contenuti dai 15 ai 25 mg di alcaloidi dei quali la nicotina rappresenta il 90%. Il restante 10% è rappresentato da altri alcaloidi come nornicotina, anabasina, anatabina, miosmina, 2,3-bipiridina, ecc. [2].

### Nicotina come sostanza psicotropa

La nicotina, inalata col fumo di tabacco, in 8-9 secondi, attraverso l'orofaringe, raggiunge i recettori nicotinici situati a livello cerebrale, dove nel *Nucleus Accumbens* libera dopamina che determina sensazione di gratificazione e benessere, e nel *Locus Caeruleus*, mediante produzione di noradrenalina, condiziona il livello di attenzione, la performance intellettuale, procurando in tal modo un'impressione di sicurezza e di rilassamento in situazioni di particolare criticità, mentre mediante increzione di serotonina agisce sul centro della fame.

È soprattutto la nicotina contenuta nel tabacco a provocare il fenomeno della dipendenza [3-8].

Infatti in laboratorio, in assenza di fumo o di altri fattori estranei, la nicotina è in grado di indurre una serie di comportamenti, quali ad esempio l'autosomministrazione, che sono tipici dei farmaci che provocano tossicodipendenza [8-13].

E similmente a quanto avviene per altre droghe d'abuso, la cessazione della sua assunzione produce crisi di astinenza caratterizzate da irrequietezza, irritabilità, ansietà, difficoltà a concentrarsi, insonnia, aumento dell'appetito, e ovviamente, desiderio di riprendere a fumare [14].

L'esposizione prolungata alla nicotina fa sì che una parte dei recettori nicotinici sia sempre nello stato di desensibilizzazione e questa condizione determina l'aumento del numero di recettori nicotinici a livello della membrana neuronale per il meccanismo di up-regulation del cervello. Se però la nicotina viene evitata per molte settimane, il numero dei recettori nicotinici ritorna ai livelli normali, pre-nicotina [15-17].

In base a queste osservazioni smettere di fumare non dovrebbe pertanto essere difficile. Tuttavia, la maggior parte dei tentativi di smettere di fumare fallisce. La ragione di questo fenomeno non è ancora chiara ed è oggetto di intensa ricerca [5-7, 18].

Sembra che le alterazioni a livello cellulare si traducano in una serie di comportamenti in parte associati al fumo, ma in parte anche associati al contesto in cui il fumare avviene (luoghi, situazioni, persone ecc.). Poiché questi comportamenti sono rinforzati dal fumo e sono legati a particolari stimoli sensoriali, il desiderio di fumare sparisce molto lentamente e

In 1843 Melsens established its empiric molecular formula ( $C_{10}H_{14}N_2$ ) and in 1847 Schloesing found its molecular weight ( $162,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

In 1895 Adolf Pinner elucidated the structure of nicotine that is known today.

A. Pictet and A. Rotschy made the first synthesis of this alkaloid in 1904.

The first studies of the metabolism of nicotine started in the 1950s.

In 1981 and 2000 the first enantioselective synthesis of natural (S)-nicotine and of (R)-nicotine were respectively obtained [1].

One gram of dried tobacco, contains from 15 to 25 mg of alkaloids of which nicotine accounts for 90%. The remaining 10% is made of other types of alkaloids, such as: nornicotine, anabasine, anatabine, myosmine, 2,3-bipyridine, etc. [2].

### Nicotine: a psychotropic substance

When nicotine is inhaled from tobacco smoke, via the oropharynx, it reaches the nicotinic receptors of the brain in 8-9 seconds. Here, in the *Nucleus Accumbens* it releases dopamine which gives a feeling of gratification and wellbeing, while in the *Locus Caeruleus*, through the production of noradrenaline, it modulates the level of attention and the cognitive performance, producing a feeling of self-confidence and relaxation in critical situations, and through the production of serotonin, it acts on the hunger center.

It is specifically the nicotine contained in tobacco that produces addiction [3-8].

Indeed, in the laboratory, in the absence of smoke and other exogenous factors, nicotine is able to induce typical behaviours of addiction, such as the auto-somministrazione of the drug [8-13].

Similarly to other addictive substances, nicotine cessation produces an abstinence crisis characterized by irritability, nervousness, anxiety, difficulty to concentrate, insomnia, increase in the appetite, and craving [14].

Prolonged exposure to nicotine causes the permanent desensitization of part of the nicotinic receptors; this condition determines an increase in the number of these receptors in the neuronal membrane due to the up-regulation mechanism of the brain.

However, when nicotine is avoided for several weeks, the number of nicotinic receptors returns to the pre-nicotine normal value [15-17].

These observations should imply that quitting should not be difficult. However, the majority of quitting attempts fail. The reason for these failures is not clear and is the object of many studies [5-7, 18].

It seems that the cellular alterations are manifested in a series of behaviours partly associated with smoking and partly associated with the context in which smoking takes place (places, situations, people etc.). Since these behaviours are reinforced by smoking and are binded to particular sensorial

spesso non del tutto. Il desiderio di fumare una sigaretta può persistere anche dopo anni che si è smesso di fumare [19].

La dipendenza tabagica è riconosciuta come una malattia. Il fumo di tabacco infatti soddisfa i criteri stabiliti dall'OMS e da altre Organizzazioni Sanitarie Internazionali (CDC, FDA e DSM-V) per definire uno stato di dipendenza. La nicotina è la più importante componente psicotropa presente nel fumo di tabacco in grado di far sviluppare dipendenza al fumatore. Nonostante ciò, è meglio parlare di dipendenza "da tabacco" e non "da nicotina" come lo stesso Fagerstrom, (lo scienziato che ha dato il suo nome al test omonimo per valutare la dipendenza da nicotina) ha sostenuto nell'articolo pubblicato nel primo numero di Tabaccologia: *"è molto più corretto l'utilizzo del termine dipendenza 'da tabacco' che 'da nicotina', risultando il tabacco molto più di un puro e semplice prodotto a base di nicotina. Peraltro quest'ultima, pur essendo il principale prodotto responsabile della dipendenza, potrebbe potenzialmente essere usata come una soluzione per ridurre la morbilità e la mortalità da fumo di tabacco"* [20].

## Quello che Big Tobacco conosceva della dipendenza nicotina

Un documento confidenziale della Philip Morris documenta come le Multinazionali del tabacco (Big Tobacco) avessero ben chiaro che il tabacco determina almeno due tipi di dipendenza: quella chimica dovuta alla nicotina e quella psico-comportamentale dovuta all'instaurarsi di abitudini, condizioni e contesti che si associano al fumo.

Il documento "Motives and incentives in cigarette smoking" scritto dal Dr. William L. Dunn Jr. (laureato in psicologia e assunto come ricercatore dalla Philips Morris nel 1961) ben evidenzia i dettagli già all'epoca conosciuti sul ruolo giocato dalla nicotina nel creare la dipendenza [21]. Il Dr. Dunn scrisse questo documento, confidenziale, dopo aver partecipato al convegno tenutosi nell'isola di St. Martin ai Caraibi nel 1972, che aveva come tema principale quello di studiare "Perché le persone fumano le sigarette?". Il convegno fu sponsorizzato dal "Council for Tobacco Research" (CTR), organo creato dall'industria del tabacco per contrastare, attraverso l'insinuazione del dubbio, l'evidenza scientifica che andava via via dimostrando gli effetti negativi del tabacco per la salute.

Il Dr. Dunn esamina la problematica in maniera molto analitica ed inizia elencando i motivi per i quali le persone fumano le sigarette:

- per accettazione sociale e per auto-considerazione;
- per il piacere dei sensi;
- per la gratificazione orale in senso psicoanalitico;
- per il rilassamento delle tensioni del corpo (abitudine psicomotoria);
- per gli effetti farmacologici del fumo.

Continua analizzando il "paradosso" del doppio effetto del fumo che rilassa e stimola allo stesso tempo e si chiede quali siano gli "incentivi" a fumare.

stimuli, the desire to smoke disappears very slowly and often never completely. This desire can still be present even many years after quitting [19].

Tobacco addiction is recognized as a disease. Indeed tobacco smoke satisfies WHO and other international health organizations' (CDC, FDA and DSM-V) criteria to define addiction. Nicotine is the most important psychotropic substance present in tobacco smoke that can make the smoker addicted to tobacco. Nevertheless, nowadays it is better to speak of "tobacco dependence" rather than "nicotine dependence", as even Fagerstrom (the scientist who has given his name to the omonimus test to evaluate nicotine dependence) said in the article published in the first number of Tabaccologia: "the term 'tobacco dependence' is more correct than the term 'nicotine dependence' due to the fact that tobacco is much more than a pure and simple product made of nicotine. Nevertheless, as this is the most important substance responsible for addiction, nicotine could be used as a solution to reduce morbidity and mortality due to tobacco smoke" [20].

## What Big Tobacco knew about nicotine addiction

A confidential document produced by Philip Morris shows how the Multinational Companies of Tobacco (Big Tobacco) knew that smoking causes two types of dependence: chemical dependence caused by the nicotine and psycho-behavioural dependence due to the forming of habits in certain conditions and situations that are associated with smoking.

The document "Motives and incentives in cigarette smoking" written by Dr. William L. Dunn Jr. (graduated in psychology, appointed research worker by Philips Morris in 1961) clearly identified the details which at that time were known about the role that nicotine played in the creation of dependence [21].

Dr. Dunn wrote this confidential document after having participated in the congress held in the island of St. Martin in the Caribbean in 1972, which had as its principal theme "Why do people smoke cigarettes?". The congress was sponsored by the "Council for Tobacco Research" (CTR), which was created by the tobacco industry to oppose, by the creation of doubts, about the scientific evidence which was showing the negative effects of tobacco on the health.

Dr. Dunn examined the problem in a very analytic way and started by listing the motives for which people smoke cigarettes:

- for social acceptance or ego-enhancement;
- for pleasure of the senses (taste, smell, ...);
- for oral gratification in the psychoanalytic sense;
- for psychomotor habit for the release of body tension;
- for the pharmacological effects of smoke constituents.

He continued to analyze the paradox of the double effect of the smoke which relaxes and stimulates at the same time and asked, what are the incentives to smoke?



Riporta che il primo incentivo a fumare è dovuto proprio agli *“immediati effetti benefici che la persona prova sul proprio corpo quando inala il fumo”* e analizzando in maniera approfondita questo aspetto, afferma che è la nicotina il costituente attivo, *“senza nicotina non ci sarebbero i fumatori”!* Passa in rassegna l’evidenza che sostiene questa affermazione:

- nessuno è diventato fumatore fumando sigarette senza nicotina;
- gli effetti fisiologici prodotti sul corpo umano sono nicotino-dipendenti;
- l’industria del tabacco produce sigarette che contengono nicotina intorno ad 1 mg perché ha visto che a concentrazioni inferiori le sigarette non vengono vendute e non ci sono profitti significativi.

“Ma”, si chiede Dunn, *“perché allora non c’è un mercato per la sola Nicotina?”* Questa potrebbe essere *“mangiata, succhiata, bevuta, iniettata, inserita o inalata come aerosol”*. La risposta, secondo Dunn, è nell’ingenuità dell’uomo. Infatti la sigaretta non deve essere vista come un “prodotto”, ma come un “pacchetto” che viene scartato per raggiungere il contenuto, come per le matriosche o le scatole cinesi. Per fumare una sigaretta, si apre la scatola che contiene le sigarette, si prende una sigaretta che contiene il tabacco, si accende il tabacco che contiene finalmente il fumo, ciò che effettivamente si cerca, ma che non può essere acquistato direttamente.

Per questo motivo il pacchetto e la sigaretta sono perfetti rispettivamente come deposito e distributore per fornire il quantitativo giornaliero di nicotina: il pacchetto è portatile ed è istantaneamente accessibile, la sigaretta è pronta e a seconda di come viene fumata (profondità e durata delle boccate e intervallo tra esse) fornisce il quantitativo di nicotina richiesto, evitando comunque che si raggiungano le dosi elevate tossiche. Inoltre è altamente assorbibile (97%), passa rapidamente in circolo (da 1 a 3 minuti) e la via di somministrazione non è dolorosa. Per tutti questi motivi il fumo è il veicolo ottimale per somministrare la nicotina e la sigaretta è il miglior dispenser!

Dunn è consapevole di aver formulato una concettualizzazione delle sigarette come fossero una droga e subito rassicura i lettori (esclusivamente della Philip Morris, trattandosi di un documento confidenziale) che abbiamo altri esempi nella vita quotidiana di prodotti simili: i bicchieri di vino o liquore per somministrare l’alcol, le tazze di tè e caffè per somministrare la caffeina, i fiammiferi per accendere il fuoco e i soldi per comprare gli oggetti che vogliamo.

In questo modo lucidamente Dunn si rende conto di non aver ancora risposto alla domanda tema del convegno: *“Perché le persone fumano le sigarette?”* ma di aver invece risposto alla domanda *“Perché i fumatori assumono nicotina nel loro corpo?”*

Così passa ad esaminare gli aspetti motivazionali legati al fumo, continuando la ricerca sistematica iniziata da un altro famoso psicologo, Clark Hull, finanziato dalle Industrie

He stated that the first incentive to cigarette smoking is *“the immediate salutary effect of inhaled smoke upon body functions”* and, analyzing this aspect in details, he concluded that nicotine is the active ingredient, *“without nicotine there would be no smoking”!* He summarized the evidence for this statement:

- no one has ever become a cigarette smoker by smoking cigarettes without nicotine;
- most of the physiological responses to inhaled smoke have been shown to be nicotine related;
- the tobacco industry produces cigarettes which contain about 1 mg of nicotine because it has been seen that with lower concentrations the cigarettes do not sell well and are not profitable.

“Why, then” asks Dr Dunn, *“is there no market for nicotine alone? Nicotine can be “eaten, sucked, drunk, injected, inserted or inhaled as an aerosol”*. The reply according to Dunn, is in the ingenuity of man. Indeed the cigarette should not be seen as a product but as a package which has to be opened to reach the content as for Russian dolls or Chinese boxes. To smoke a cigarette, one opens the package which contains the cigarettes, one takes the cigarette, which contains tobacco, one lights the tobacco which finally contains the smoke, which effectively one seeks but which cannot be provided directly.

For this reason the packet and the cigarette are perfect respectively as a container and distributor of the daily dose of nicotine: the packet is portable and instantly accessible, the cigarette is ready and according to how it is smoked (deep inhalation, interval between puffs, etc) provides the quantity of nicotine needed avoiding, however, reaching toxic doses.

Furthermore, it is readily adsorbed, (that is 97%) passes rapidly into the blood stream (from 1 to 3 minutes) and the method of delivery is not painful.

For all these reasons, smoke is an optimal way to administering nicotine and the cigarette is the best dispenser. Dunn realized that he had formulated a concept of cigarette as though it were a drug and immediately reassured his readers (who were all from Philip Morris because the document was confidential) who had other examples in their life of similar products: a glass of wine or spirits to administer alcohol, a cup of tea or coffee to administer caffeine, matches to light the fire and money to buy the things that they want.

In this way Dunn clearly realized that he had not yet answered the question which was the theme of the congress: *“Why do people smoke cigarettes?”* but he had replied to the question *“Why do smokers assume nicotine?”* He then passed to examine the motivational aspects of smoking, continuing the systematic research previously done by another famous psychologist, Clark Hull, enrolled by the American Tobacco Companies. He considered the following:

- the differences between smokers and non smokers;
- the physiological responses of the human body to the inhalation of smoke;

Americane del Tabacco. Dunn prende in considerazione:

- le differenze tra fumatori e non fumatori;
- le risposte fisiologiche del corpo umano all'inalazione di fumo;
- le variabili comportamentali e di contesto associate all'abitudine al fumo.

Infatti, Dunn è consapevole che l'incentivo primario a fumare è dovuto, come abbiamo visto agli effetti che il fumo, meglio la nicotina, produce sull'organismo umano, ma sa benissimo che ce ne sono molti altri, che scaturiscono da questo. Infatti scrive che *“il fumo di sigaretta è così pervasivo dello stile di vita che è inevitabile che altri incentivi secondari diventino operativi”*. Come per il “mangiare” si può provare piacere senza avere fame o sentirne il bisogno, così per il “fumare” si può accendere una sigaretta senza sentirne il bisogno, ma solo perchè si sono elaborati rituali comportamentali, meccanismi condizionati, preferenze di gusto, istituzioni sociali che hanno rafforzato queste abitudini.

Leggendo questo documento si capisce come l'industria del tabacco avesse studiato questa sostanza e i comportamenti umani molto bene, tanto da raggiungere già all'epoca molte delle conclusioni a cui la comunità scientifica è arrivata solo successivamente. Il Dr. Dunn viene riconosciuto tra i primi ad aver identificato la dipendenza chimica da nicotina (tanto che gli venne attribuito il soprannome di “Nicotine kid”), ma da questo documento si vede come avesse anche identificato la componente psico-comportamentale del tabacco e addirittura avesse accennato a sostanze che sono diventate oggetto delle dipendenze tipiche della nostra società.

## Il grande inganno di Big Tabacco: l'ammoniaca della nicotina

Negli anni '60 la marca di sigarette Winston, prodotta dalla R.J. Reynolds (RJR), poteva vantare vendite annuali tre volte superiori a quelle delle sigarette Marlboro, prodotte dalla Philip Morris, il più piccolo dei sei principali produttori americani. Tuttavia a partire dal 1968 le sigarette Marlboro diventarono le sigarette più vendute al mondo, (una sigaretta su cinque era Marlboro) e più del 50% dei consumatori Marlboro aveva un'età uguale o inferiore ai 17 anni. La straordinaria crescita della Marlboro determinò frenetiche ricerche da parte degli altri produttori. La RJR, determinata a scoprire cosa stava succedendo, analizzò chimicamente i costituenti delle sigarette Marlboro alla ricerca delle differenze e scoprì che la Philip Morris, aggiungendo l'ammoniaca al tabacco, aveva cambiato la “chimica del fumo”, in maniera deliberata e controllata. La “tecnologia dell'ammoniaca” rendeva il fumo più alcalino (infatti il pH delle Marlboro oscillava tra 6,8 e 7,3 mentre quello delle Winston tra 5,8 e 6,0) [22], determinando un maggior passaggio della nicotina alla forma “libera” che è volatile, rapidamente assorbita dal fumatore e responsabile della “sferzata”, l'effetto immediato provato appena si fuma una sigaretta [23, 24]. Questa tecnica garantiva

- the various behaviours and context associated with the smoking habit.

In fact, Dunn knew that the main incentive to smoke is the effects that the smoke, or better, the nicotine, produces on the human body, but he knew well that there are many other incentives which are derived from this. In fact he writes, “smoking cigarettes is so pervasive of lifestyle that it is inevitable that other secondary incentives should become operative”. As in eating, you can find pleasure without being hungry or feeling a need to eat, so it is for smoking; one can light a cigarette without the need to do so, but only because there are elaborated behavioural rituals, condition mechanisms, preferences for taste, social institutions which reinforce these habits.

Reading this document one understands that the tobacco industry had studied this substance and human behaviour very thoroughly and had achieved at that time many of the conclusions that the scientific community would reach only later. Dr Dunn became known as one of the first to have identified the dependence on nicotine, in so far as he was given the nickname “Nicotine kid”, but from this document it is clear that he had also identified the psychobehavioural component of tobacco and had even identified other substances which had become the typical addictions of our society.

## The big deception by Big Tobacco: the addiction of ammonia to nicotine

In the 1960s' the brand Winston, produced by R.J. Reynolds, sold about three times as well as Marlboro, produced by the smallest of the six principal American manufactures, Philip Morris. However, from 1968 Marlboro became the best selling cigarette in the world with one in five of all cigarettes sold, and more than 50% of its smokers aged under seventeen. The dramatic rise of Marlboro caused frenetic research by the other producers. Determined to find out why their brands were doing so poorly, R.J. Reynolds (RJR) chemically “deconstructed” Marlboro cigarettes with the aim of finding out just how they were different, and discovered that Philip Morris had made a “deliberate and controlled” chemical change in the smoke of their cigarettes adding ammonia to the tobacco. The “ammonia technology” made the smoke more alkaline (Marlboro pH was between 6.8 and 7.3 while Winston pH was between 5.8 and 6.0) [22], causing more of the nicotine to occur in the “free” form which is volatile, rapidly absorbed and perceived as the nicotine “kick” [23, 24]. This guaranteed that 100% of the inhaled nicotine was absorbed compared with 50 to 60% for the nicotine not cracked.

The technology of adding ammonia, known as “free-basing”, enabled a cigarette to be produced that was more potent in inducing addiction, thus deceiving the consumer. In the 1950s, Philip Morris started to use reconstituted tobacco sheet (“recon”) as part of an effort to salvage more of the tobacco leaf, including the stems or mid-ribs formerly thrown

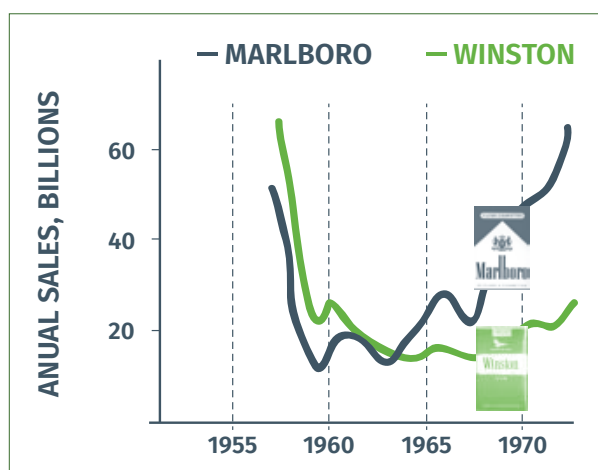
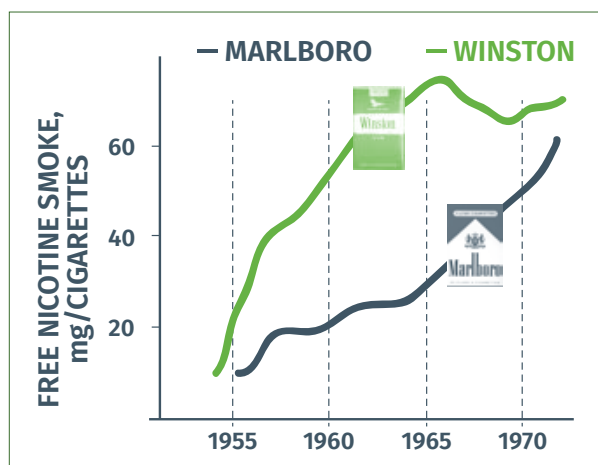
l'assorbimento del 100% della nicotina inalata rispetto al 50-60% relativo a quella non "craccata".

La "tecnologia dell'ammoniaca", conosciuta come "free-basing", permetteva di produrre sigarette più potenti e in grado di indurre maggiore dipendenza, ingannando il consumatore.

Negli anni '50 la Philip Morris iniziò ad usare fogli di tabacco ricostituito ("recon") allo scopo di salvare parti del tabacco che altrimenti sarebbero state scartate, come i gambi e le nervature centrali delle foglie. Per trasformare queste parti in sostanze che potessero essere fumate e per aumentare la resistenza dei fogli di tabacco ricostituito, usò un sale di ammoniaca, il DAP (fosfato di ammonio), che era un ottimo agente capace di rilasciare le pectine (per formare il gel per assemblare i fogli di tabacco), e in grado di migliorare l'aroma. La Philip Morris scoprì che questo sale era anche un potente agente per far passare la nicotina nella forma libera (freebase), così nel 1961 iniziò ad usare i fogli di tabacco ricostituito nei suoi prodotti. Dopo sei anni, la Philip Morris brevettò questo processo industriale, ma nel brevetto "curiosamente" non viene mai menzionata la capacità di aumentare la nicotina in forma libera, mentre viene solo descritta l'importanza per rilasciare la pectina [26-32].

Negli anni '90, la Philip Morris affermò di aver utilizzato l'ammoniaca per migliorare il gusto, per "ingrossare" e per denicotinizzare il tabacco, ma che l'ammoniaca "non aumenta la quantità di nicotina trasferita al cervello del fumatore" [33-35].

Studiando i documenti top-secret di Big Tobacco è chiaro che l'ammoniacazione della nicotina fosse uno degli aspetti principali su cui verteva la ricerca delle multinazionali. Da questi si evince come le multinazionali sapessero: 1) che la nicotina è disponibile in differenti forme: come "sale di nicotina" nella fase corpuscolata e come "nicotina libera" nelle fasi corpuscolata e di vapore; 2) che la "nicotina libera" nella fase di vapore è quella attiva perché è assorbita completamente e più rapidamente dal sangue ed è così in grado di produrre un effetto più esplosivo sul sistema nervoso, il cosiddetto "forte impatto" o "sferzata"; la velocità con cui la nicotina viene veicolata è un aspetto chiave della dipendenza e la ragione per la quale le gomme e i cerotti alla nicotina generalmente non danno la stessa soddisfazione del fumare [36-40]; 3) che l'ammoniacazione è uno dei sistemi per produrre più "nicotina libera" (come avviene per la cocaina quando è craccata, ma le industrie del tabacco, negli anni '80 e '90, fecero molti sforzi per evitare di utilizzare il termine "freebased" nei documenti e nelle dichiarazioni per evitare che la nicotina fosse associata alla cocaina! [41]; 4) che la spiegazione dal punto di vista chimico sta nel fatto che l'ammoniaca aumentando il pH, fa cambiare forma chimica alla nicotina aumentando la sua componente libera (in un documento della RJR del 1973 si trova scritto: "anche con un filtro di vecchio tipo, attraverso la regolazione del pH, si può facilmente ottenere qualsiasi ulteriore "sferzata" si desidera" [42, 43]; 5) che l'aggiunta di



away as waste. To make these waste parts smokable and to increase sheet strength, it added an ammonia salt (Di-Ammonium Phosphate, DAP) which was a successful pectin releaser (to form the gel to bind blended leaf sheet) and a potent flavor enhancer. Philip Morris discovered that DAP was also a powerful "free-basing" agent, and in 1961 started to use "recon" in its products. Six years later, Philip Morris patented the "DAP process", but the patent interestingly contains nothing about its ability to free-base nicotine, citing only its importance as a pectin releaser [26-32].

In the 1990s, Philip Morris claimed that the company used ammonia in flavouring, expanding and denicotinizing tobacco, but that ammonia "does not increase the amount of nicotine delivered to the smoker's brain" [33-35].

Investigating the top-secret documents of Big Tobacco, it is clear that research on ammonia was avidly pursued by the multinational tobacco companies. Indeed, many documents explain the tobacco companies' recognition that 1) nicotine is available in different forms: as a salt in the particulate phase, as a free base both in the particulate phase and in the vapour phase; 2) the free base in the vapour is recognised as more 'active' because it is totally and more quickly absorbed into the blood-stream and thus able to produce a more explo-



ammoniaca era un'opzione tecnica per potenziare il passaggio della nicotina; 6) che molte persone in realtà fumano per "l'effetto narcotico" (rilassante, sedativo) provocato dalla nicotina e non per il gusto del tabacco, come invece ritengono [44].

Una volta compresa la relazione tra il pH, la nicotina libera e l'impatto della nicotina, trovare un metodo per aumentare il pH del fumo della sigaretta, divenne un obiettivo di ricerca da perseguire attivamente per le multinazionali. La Philip Morris per prima riuscì nell'intento, bruciando i concorrenti: iniziò ad usare l'ammoniaca nel 1965 e aumentò periodicamente il suo uso fino al 1974. E proprio in questo periodo si registrò lo straordinario incremento delle sue vendite.

Attraverso l'analisi chimica e "l'ingegneria inversa" applicata alle sigarette Marlboro, i concorrenti giunsero alla conclusione che la tecnologia dell'ammoniaca era "il segreto e l'anima" delle Marlboro [45-48].

Guardandosi bene dal rivelare l'inganno, tutte le industrie del tabacco (eccetto la Liggett) si adeguarono alla nuova tecnologia adottando questo "cambiamento chimico per esaltare le vendite" e lo chiamarono "aumento della soddisfazione del cliente" [49-52].

L'uso dell'ammoniaca divenne cruciale negli anni seguenti, quando l'opinione pubblica iniziò a preoccuparsi per gli effetti del fumo di sigaretta sulla salute e aumentò conseguentemente la domanda di sigarette a basso contenuto di catrame e di nicotina. L'industria del tabacco dal canto suo, era preoccupata che produrre tabacco a basso contenuto di nicotina avrebbe portato alla perdita della dipendenza. Infatti, Green, il più importante scienziato della BAT, il 29 marzo 1976 scrisse: "Se il rilascio di nicotina si riduce sotto il livello della soglia di soddisfazione, i fumatori, sicuramente si domanderanno perché si concedono il lusso di una abitudine così costosa" [53].

La metodologia del *freebasing* risolse gran parte di questo problema, perché permise di abbassare i livelli di catrame e di nicotina "totali", ma di mantenere costante o addirittura aumentare la quantità di nicotina libera grazie all'ammoniaca [38, 54, 55].

Si tennero anche delle conferenze sulla tecnologia dell'ammoniaca con lo scopo di accrescerne "la rapida applicazione commerciale" e creare dei forum per discutere strategie di ricerca e priorità [46].

L'ammoniicazione della nicotina rimase un "segreto industriale" fino alla fine degli anni '90, quando finalmente, in seguito ad un processo, le multinazionali del tabacco furono condannate a rendere pubblici tutti i documenti riservati.

La paura che i responsabili della salute pubblica potessero fare pressione per una drastica riduzione della nicotina era così grande che alcuni scienziati della BAT e della Brown & Williamson suggerirono che la nicotina libera nelle sigarette si sarebbe potuta aumentare alterando la foglia del tabacco. Un tabacco ad alta concentrazione di nicotina avrebbe potuto rendere "disponibile più nicotina in forma libera al fumatore" [53, 57].

sive effect on the nervous system, the so called "higher impact" or "kick"; the rate of nicotine delivery is a key aspect of addiction and the reason why nicotine gum and patches usually cannot deliver the same amount of satisfaction as smoking; [36-40]; 3) ammonia is one of the ways to provide more "free-based" nicotine (as for cocaine when it is cracked, but Big Tobacco, in the 1980s and 1990s, made efforts to avoid the term "freebasing" in any documents or statements because it did not want to be associated with cocaine! [41]); 4) the chemical reason for this is that ammonia, increasing pH (alkalinity), makes nicotine change its chemical form increasing its "free-based" component (in a 1973 RJR document it is written: "still with an old style filter, any desired additional nicotine 'kick' could be easily obtained through pH regulation" [42, 43]; 5) ammonia addition was a technical option to enhance nicotine transfer; 6) most people smoke for the "narcotic effect" (relaxing, sedative) that comes from the nicotine and not for the taste of tobacco as they may think [44].

Once the relationship between pH, free nicotine and nicotine impact was established, it became a research objective to develop a method for increasing the pH of cigarette smoke. Philip Morris did this first and left the competitors standing: it began using ammonia in 1965 and increased its use periodically from 1965 to 1974. And exactly during this time there was its dramatic sale increase!

Through chemical analysis and "reverse engineering" of Marlboro cigarettes, the competitors found out that "ammonia technology" was the "secret and soul of Marlboro" [45-48].

Taking care to not reveal the deception, all the tobacco industries (but Liggett) adopted this "sales-enhancing chemical change" calling it "increasing customer satisfaction" [49-52].

The use of ammonia was crucial in the following years when the public opinion started to be concerned about the health effect of smoking and the demand for lower-tar and lower-nicotine cigarettes arose. Indeed, tobacco industry was worried that producing lower-nicotine tobacco would result in missing the grip of addiction. "If the nicotine delivery is reduced below a threshold 'satisfaction' level, then surely smokers will question more readily why they are indulging in an expensive habit," wrote Green, the senior B.A.T. scientist, on March 29, 1976 [53].

Freebasing solved a big part of this problem because, thanks to ammonia "total" tar and nicotine levels could be lowered, but the amount of free nicotine could be kept constant or even raised [38, 54, 55].

Conferences on ammonia technology were held to enhance "rapid commercial application" and to provide a forum to discuss research strategies and priorities [46].

The use of ammonia to freebase nicotine remained an industry secret until the 1990s, when it finally came out thanks to a verdict which condemned tobacco companies to publish all their confidential documents [56].

The fear that public health officials might press for drastic reduction of nicotine was so great that some BAT and Brown & Williamson scientists suggested that free nicotine

Nel 1977, la genetica del tabacco fece un passo fondamentale: le varietà del tabacco “Virginia” furono incrociate per produrne una che garantisse, nelle foglie, una concentrazione di nicotina doppia rispetto ad una pianta normale; a queste piante fu dato il nome in codice di “Y-1”. Successivamente la “DNAP”, una azienda biotech del settore, trasferì i geni che esprimono la nicotina dalle piante “Y-1” alla varietà di tabacco “Burley” aumentando del 50-75% il contenuto di nicotina rispetto alla pianta originale. Come effetto secondario, l’incremento della concentrazione di nicotina comportò un peggioramento dell’aroma del tabacco, ma questo problema fu risolto con “il processo di espansione” che trasformò di tabacco in fiocchi il trinciato, (come avviene per il riso soffiato). Il sistema era usato dall’industria del tabacco per risparmiare denaro vendendo al consumatore “più aria e meno foglie” [53, 57].

Si venne così a scoprire che le multinazionali non solo sapevano che fumare causa dipendenza, ma deliberatamente incrementarono questa dipendenza aggiungendo ammoniaca alla nicotina o sperimentando la coltivazione di piante di tabacco geneticamente modificato per avere un contenuto maggiore di nicotina! Nonostante tutto ciò, giurarono il contrario durante il Congresso Americano del 1994: “No Sir, nicotine is not addictive”. Un crimine perfetto, rimasto celato per almeno 40 anni!

Così, modificando la chimica del fumo di sigaretta, le multinazionali del tabacco hanno generato subdoli cambiamenti nella chimica del cervello del fumatore, riuscendo a “catturare”, attraverso la nicotino-dipendenza, molti più ragazzi rispetto al passato e a farli diventare fumatori abituali [58].

Infatti, l’interesse commerciale ad aumentare il consumo giovanile di tabacco è ben chiaro nei documenti top-secret di Big Tobacco come per esempio in quello dal titolo: “il concetto di sigaretta per assicurare a RJR un maggior segmento del mercato giovanile” [59].

Inoltre, le industrie del tabacco hanno utilizzato altri additivi allo scopo di:

- 1) rendere più facile iniziare a fumare migliorando il gusto del tabacco e rendendo le sigarette attraenti e desiderabili;
- 2) facilitare la continuazione una volta iniziato;
- 3) mascherare l’odore e la visibilità del fumo laterale e contrastare le affermazioni che il fumo è anti-sociale, rendendo così più difficile alle persone proteggersi, ma senza ridurre i rischi per la salute dovuti al fumo passivo.

Nella Comunità Europea, sono stati usati più di 600 additivi nella lavorazione del tabacco regolamentati da una legislazione molto debole.

Così, i dolcificanti, la liquerizia e la cioccolata hanno reso le sigarette più gradevoli ai ragazzi e a chi le utilizza per la prima volta; il mentolo ha ridotto la durezza e l’irritazione rendendo insensibile la gola agli effetti del fumo; il cacao è stato usato per dilatare le vie aeree e permettere al fumo di

in cigarettes might be increased by altering the tobacco leaf itself. A high-nicotine tobacco could cause “more nicotine to be available to the smoker as free nicotine” [53, 57].

In 1977, tobacco genetics were about to take a quantum leap: the “Virginia” tobacco varieties were genetically cross-bred to produce twice the nicotine of regular leaf; the plants were given the code-name Y-1. Then the biotech company, DNAP, also transferred nicotine-making genes from Y-1 into “Burley” tobacco with a 50-75% increase in nicotine in comparison with the old lines. As side effect, the increase in nicotine made tobacco less palatable, but this problem was overcome with “the expansion process” which transformed shreds of cured tobacco in puffs, (like Rice Krispies). This system was used by the tobacco industry to save money by giving customers “more air and less leaf” [53, 57].

It was then clear that tobacco industries not only discovered that smoking caused dependence, but also deliberately increased it by adding ammonia to the nicotine or trying to grow genetically modified tobacco plants with higher content of nicotine! Nevertheless this evidence, they swore “No Sir, nicotine is not addictive” during the 1994 US Congress. A perfect crime which remained undiscovered for at least 40 years!

Thus, modifying the chemistry of cigarette smoke, they generated devious changes in the smokers’ brains, hooking many more young people than before who experimented with smoking and made them habitual smokers [58].

Indeed, the commercial interest in increasing youth smoking is well documented in the top-secret documents of Big Tobacco as this paper title “Cigarette concept to assure RJR a larger segment of the youth market” explicitly shows [59].

Moreover, tobacco companies then looked for other additives in order to [60, 61]:

- 1) make it easier to start smoking by enhancing the taste of tobacco smoke and making the cigarette ‘attractive’ and more desirable;
- 2) facilitate continued smoking;
- 3) mask the smell and visibility of side-stream smoke and undermining claims that smoking is anti-social, making it harder for people to protect themselves but without reducing the health risks of passive smoking.

In the European Union, over 600 additives have been used in the manufacture of tobacco products under an extremely loose regulatory framework.

Thus, the sweeteners, liquorice and chocolate, made cigarettes more palatable to children and first time users; menthol reduced harshness and irritation and numbed the throat so that the smoker could not feel these effects; cocoa was used to dilate the airways allowing the smoke to pass easier and deeper into the lungs thus exposing the body to more nicotine and higher levels of tar.

Moreover, a lot of additives, such as sugars, liquorice, binders (guar gum), moisturizing and colouring agents (tartrazine), are transformed into carcinogenic substances during combustion [42, 25].



arrivare più in profondità nei polmoni esponendo il corpo a maggiori quantità di nicotina e catrame.

Inoltre molti additivi, come i dolcificanti, la liquerizia, i leganti (la gomma di guar), gli umettanti, i coloranti (tartrazina), sono trasformati in sostanze cancerogene durante la combustione [42, 45].

Nel febbraio del 2014, la Comunità Europea ha ottenuto un grande successo approvando la revisione della direttiva sul tabacco che vieta l'uso degli additivi nel tabacco.

La fonte documentale principale e più completa di tutta questa evidenza è la Legacy Tobacco Documents Library, la colossale banca dati inaugurata nel 2002 dall'Università della California a San Francisco che ha già messo online oltre 13 milioni di documenti riservati di tutte le multinazionali del tabacco statunitensi e canadesi, per un totale di quasi 80 milioni di pagine, documenti desecretati e resi pubblici online grazie a una sentenza dello Stato del Minnesota contro la Phillip Morris Incorporated (PM) e le altre multinazionali. Digitando il lemma "nicotine" nella funzione di ricerca della banca dati, si ritrovano più di 1 milione di documenti-memorandum di cui molti confidential o top secret sulla nicotina del fumo di tabacco [62].

## Conclusioni

Questo breve viaggio negli archivi delle multinazionali del tabacco mostra come queste avessero studiato molto bene questa sostanza, il fumo prodotto e le interazioni con i comportamenti umani, giungendo a conclusioni importanti alle quali la comunità scientifica è pervenuta solo molti anni dopo.

Inoltre, poiché stiamo assistendo alla "diffusione epidemica del tabacco" nel mondo, viene automatico chiedersi cosa stia facendo Big Tobacco per "agganciare" un così elevato numero di persone ed ostacolare la loro disassuefazione: la tecnologia dell'ammoniaca? Le modifiche genetiche? O un'altra strategia ancora segreta? ■

In February 2014 the European Union achieved a great success when it enacted legislation that made illegal to use additives in the production of smoking tobacco.

The main and most complete source of all this evidence is the "Legacy Tobacco Document Library", the colossal data bank founded in 2002 by the University of California in San Francisco which has already put on line more than 13 million confidential documents produced by all the American and Canadian tobacco companies. This is a total of about 80 million pages made public, on line thanks to a verdict by the State of Minnesota against Philip Morris Incorporated and the other multinational tobacco companies. Inserting the search word "nicotine", one finds more than 1 million documents-memoranda many of which are confidential or top secret [62].

## Conclusion

This short review of the Archives of multinational tobacco companies shows how extensively they have studied smoking and its interactions with human behaviour in order to arrive at conclusions which were only reached much later by the scientific community.

Moreover, since we are facing the tobacco epidemic worldwide, there is concern about what is Big Tobacco doing to hook so many people and preventing them to quit: ammonia technology? Genetic modification? Or other strategies still unknown? ■

**Maria Sofia Cattaruzza, Felice Giordano, John F Osborn**

✉ [mariasofia.cattaruzza@uniroma1.it](mailto:mariasofia.cattaruzza@uniroma1.it)

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

**Vincenzo Zagà** ✉ [caporedattore@tabaccologia.it](mailto:caporedattore@tabaccologia.it)

Centro Antifumo, Pneumotisiologia Territoriale - AUSL di Bologna

► **Disclosure:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Loh TP, Zhou JR, Li XR, Sim KY. Novel reductive aminocyclization for the syntheses of chiral pyrrolidines: stereoselective syntheses of (S)-nornicotine and 2-(2-pyrrolidyl)-pyridines. *Tetrahedron Lett.* 1999; 40: 7847-7850.
- Sheng LQ, Ding L, Tong HW. Determination of Nicotine-Related Alkaloids in Tobacco and Cigarette Smoke by GC-FID. *Chromatographia*, 2005; 62(1-2): 63-68.
- Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res*, 2000; 113: 73-83.
- Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, 1996; 16: 905-908.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001; 70: 439-446.
- Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron*, 2001; 31: 349-352.
- Schelling TC. Addictive drugs: the cigarette experience. *Science*, 1992; 255: 430-433.
- Stolerman IP, Shoab M. The neurobiology of tobacco addiction. *Trends Pharmacol Sci*, 1991; 12: 467-473.
- Cadoni C, Di Chiara G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol*, 2000; 387: R23-R25.
- Corrigall WA, Coen KM. Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology*, 1989; 99: 473-478.
- Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L. Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. *Behav Pharmacol*, 1999; 10: 587-596.
- Pich EM, Pagliusi SR, Tessari M, Talbot-Ayer D, Hooft van Huijsduijnen R, Chiamulera C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 1997; 275: 83-86.
- Rose JE, Corrigall WA. Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997; 130: 28-40.
- Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43: 289-294.
- Buisson B, Bertrand D. Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4((beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurosci*, 2001; 21: 1819-1829.
- Pauly JR, Marks MJ, Robinson SF, van de Kamp JL, Collins AC. Chronic nicotine and mecamylamine treatment increase brain nicotinic receptor binding without changing alpha 4 or beta 2 mRNA levels. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 278: 361-369.

17. Trauth JA, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Adolescent nicotine exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions. *Brain Res*, 1999; 851: 9-19.
18. Balfour DJ, Fagerstrom KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*, 1996; 72: 51-81.
19. De Biasi M. Meccanismi biologici della dipendenza da nicotina. The biology of nicotine addiction. *Tabaccologia*, 2006; 15: 19-23.
20. Fagerstrom K. Tabacco or nicotine dependence? *Tabaccologia*, 2003; 1: 6.
21. Dunn WL, Philip Morris Research Center. Motives and incentives in cigarette smoking. 1973; <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/jcl78e00/pdf>
22. Smoking and Health: A Report of the Surgeon General (Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 1979), 14-85.
23. Pankow JF et al. Conversion of Nicotine in Tobacco Smoke to Its Volatile and Available Free-Base Form through the Action of Gaseous Ammonia. *Environmental Science and Technology*, 1997; 31: 2428-2433.
24. RJR. Nicotine Toxicity. Report 1977 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/ggg53d00>
25. Teague CE Jr, RJR. Modification of Tobacco Stem Materials by Treatment with Ammonia and Other Substances. Scientific research 1954 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/gpt58d00>
26. Crayton FH, Spielberg HL, Philip Morris. Flavor Development: Effects of Ammonia — Odor and Smoke. Report 1971 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/cuq74e00>
27. Wakeham H, Philip Morris. The Question of Deleterious Substances in DAP-BL Memo 1962 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/xct28e00>
28. Inskeep GE, Philip Morris. Improvement of Flavor of Rolled Tobacco Stems with Diammonium Phosphate. Patent application 1966 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/dez04e00>
29. Trimmer HO Jr, Philip Morris. Analysis of TPM and Nicotine Delivery of Production DAP. Report, 1962 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/haq45e00>
30. Hind JD, Seligman RB, Philip Morris. 3,353,541, Tobacco Sheet Material. Patent 1967 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/itg26e00>
31. Gregory CF, Brown and Williamson. Observation of Free Nicotine Changes in Tobacco Smoke/#528. Letter 1980 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/zds24f00>
32. Backhurst JD, British American Tobacco "A Relation between the 'Strength' of a Cigarette and the 'Extractable Nicotine' in the Smoke. 1965 - Tobacco documents online: [http://tobaccodocuments.org/product\\_design/NcSmBAT19651116.Rg.html](http://tobaccodocuments.org/product_design/NcSmBAT19651116.Rg.html)
33. Peggy R, Philip Morris. Letter 1998 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/bbh85c00>
34. Meier B. Cigarette Maker Manipulated Nicotine, Its Records Suggest. *New York Times* 1998.
35. Tobacco Institute, "Tobacco Institute Statement in Response to FDA Commissioner, David Kessler. Report 1994 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/tvr52f00>
36. Rowell PP, Carr LA., University of Louisville for Philip Morris. Historical Review of Nicotine's Actions. Report 1997 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/ceb05c00>
37. Wayne GF, Connolly GN, Henningfield JE. Brand Differences of Free-base Nicotine Delivery in Cigarette Smoke: The View of the Tobacco Industry Documents. *Tobacco Control*, 2006; 15: 189-198.
38. Teague CE Jr. Implications and Activities Arising from Correlation of Smoke pH with Nicotine Impact, Other Smoke Qualities, and Cigarette Sales. 1973 - Tobacco documents online: [http://tobaccodocuments.org/rjr/509314122-4154\\_D1.html](http://tobaccodocuments.org/rjr/509314122-4154_D1.html)
39. Philip Morris. The Effects of Cigarette Smoke 'pH' on Nicotine Delivery and Subjective Evaluations. Report 1994 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/osq74e00>
40. McCain H & Blumenthal, Inc., Brown and Williamson. Project LTS. Report 1977 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/wnj14f00>
41. Seeman JJ, Fournier JA, JB Paine III, Philip Morris. Thermal Properties of Nonprotonated and Protonated Nicotine. The Contrast of Nicotine's Transfer to Smoke with the Mechanism of Cocaine 'Freebasing. 1998 - Tobacco documents online: [http://tobaccodocuments.org/product\\_design/2063664635-4657.html](http://tobaccodocuments.org/product_design/2063664635-4657.html)
42. Bates C, Connolly GN, Jarvis M. Tobacco Additives / Cigarette Engineering and Nicotine Addiction – Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/ahf/CgHmNON19990714.Rs.html>
43. Meyer LF, Philip Morris. Progress Report—Nicotine and Smoke pH. Report 1966 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/pm/2076733778-3783.html>
44. Al Udow, Consumer Research Department, Philip Morris. The Chemistry of Kool and a Recommendation. Memorandum, 1972 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/landman/187995.pdf>
45. Stevenson T, Proctor RN, The secret and soul of Marlboro: Phillip Morris and the origins, spread, and denial of nicotine freebasing. *Am J Public Health*, 2008; 98(7):1184-94. Doi: 10.2105/AJPH.2007.121657
46. Johnson RR, Brown and Williamson. Ammonia Technology Conference Minutes, Louisville, Kentucky, May 18-19. 1989 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/bw/1442608.html>
47. Lauterbach JH, Johnson RR, Brown and Williamson. The Project Adverb Study of Marlboro KS. Report 1989 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/lvs20f00>
48. Kornhurst EE, Brown and Williamson. PM's Global Strategy: Marlboro Product Technology. Report 1992 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/hus20f00>
49. Minnemeyer HJ. Continuation of Nicotine Augmentation Project (Conap). Memo 1977 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/aut71e00>
50. RJR. Ammonia. Deposition 1999 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/nxz75a00>
51. Farone NA, Philip Morris. Deposition 2000 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/datta/FARONEW072000.html>
52. RJR. Technology: Ammoniation. 1981 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/rjr/509018864-8865A.html>
53. Lewan T. Hideous tobacco company efforts to addict people to cigarettes revealed. Documents track covert nicotine engineering. <http://www.rense.com/health/tobac.htm>
54. Williams RK, Liggett and Myers. Progress During May-June on Project No. TE-5001: Development of a Cigarette with Increased Smoke pH. Report 1971 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/fqf67a00>
55. Teague C, RJR. Proposal of a New, Consumer-Oriented Business Strategy for RJR Tobacco Company. Proposal 1969 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/drr59d00>
56. Freedman AM. Impact Booster: Tobacco Firm Shows How Ammonia Spurs Delivery of Nicotine. *Wall Street Journal* 1995.
57. Shori TR Return to Main Tobacco Page. The Y-1 papers. Report 1998 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/dh123a99>
58. Teague CE, RJR. Implications and Activities Arising from Correlation of Smoke pH with Nicotine Impact, Other Smoke Qualities and Cigarette Sales. Report 1973; - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/rte53d00/pdf;jsessionid=1833869360A100714DD77A4489D6B61B.tobacco04>
59. Colby FG, RJR. Cigarette Concept to Assure RJR a Larger Segment of the Youth Market. Letter 1973 - Tobacco documents online: <http://tobaccodocuments.org/rjr/500529772-9773.html>
60. Johnson RR. Comment on nicotine. Report, 1971 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/uus76b00/pdf?search=%22comments%20on%20nicotine%20johnson%22>
61. Brown and Williamson. Ingredients Added to Tobacco in the Manufacture of Cigarettes by the Six Major American Cigarette Companies. Report 1994 - Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/aii93f00>
62. Legacy Tobacco Documents Library - University of California, San Francisco: <http://legacy.library.ucsf.edu/>