

Продукти с намален риск: поглед към научните изследвания на Филип Морис Интернешънъл (ФМИ)

Общ преглед

“Нашата цел е да бъдем лидери на мащабно усилие, в резултат на което продуктите с намален риск (ПНР) в крайна сметка да заменят цигарите, което ще е от полза за пълнолетните пушачи, обществото, нашата компания и нашите акционери”.***

*Продукти с намален риск (ПНР) е термин, с който обозначаваме продуктите, които представляват, биха могли да представляват или имат потенциала да представляват намален риск за пушачите, които преминават на тях в сравнение с продължителното пушене. Ние разполагаме с широка гама от ПНР на различен стадий на развитие, научна оценка и търговска реализация. Тъй като при нашите ПНР тютюнът не гори, те образуват много по-ниски количества вредни и потенциално вредни вещества в сравнение с цигарения дим.

** Глобалния договор на ООН, Съобщение за напредъка, 2015 г.

Пушенето на цигари е една от основните причини за предотвратими заболявания и смърт в света

Събираните в продължение на десетилетия епидемиологични данни сочат, че пушенето причинява редица сериозни заболявания (в т.ч. сърдечносъдови заболявания, рак на белия дроб и хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) и тютюневият дим¹ се счита за причинител на близо шест милиона смъртни случаи. Отказът от пушене несъмнено е най-ефективната стратегия пушачите да намалят риска от вредни последствия и заболявания и от десетилетия основните подходи за намаляване на вредата, свързана с цигарите, поставят ударението върху предотвратяване на пропушването и насърчаване на отказа от пушене. Въпреки значителния напредък в намаляването на тютюнопушенето, според данни на СЗО близо 1 милиард души в света продължават да пушат¹ и техният брой вероятно няма да намалее в близко бъдеще.

Подходът за намаляване на вредата от тютюна се възприема от все повече специалисти като ценен и обещаващ подход² за ускорено намаление на тютюнопушенето и на вредата за населението, свързана с пушенето. Намаляването на вредата от тютюна се постига, когато пушачите преминават на доказано по-малко вредни изделия, съдържащи тютюн и никотин, които имат потенциал да намалят вредните ефекти от пушенето.

Освен това вече голям брой учени смятат, че вредните ефекти от пушенето не са свързани с никотина, а основно с токсичните вещества, образувани при горенето на тютюна.^{2,3}

При цигарите процесът на горене стартира при запалване на тютюна чрез източник на топлина. След запалването в горящия край на цигарата протича самоподдържаща се екзотермична реакция на окисляване, като температурата на тютюна достига около 600 °C/1112 °F (над 800 °C/1472 °F в горящия край при дърпане)⁴. Освободената в процеса на горене топлина причинява разпад на съставките на тютюна и образува дим и пепел. Цигареният дим съдържа над 6000 химически вещества⁵, някои от които са класифицирани от институциите за опазване на общественото здраве като

вероятни причинители на заболявания, свързани с пушенето като рак на белия дроб, сърдечни болести и емфизем.

Предизвикателството

Пушенето е зависимост от никотина и придобит навик, който се задейства от разнообразни стимули от средата, и пушачите изпитват наслада от ритуалите, свързани с пушенето.⁶

Нашият подход за намаляване на вредата от тютюна се основава на разбирането, че иновативните продукти ще допринесат за общественото здраве, ако отговарят на две условия: първо, те трябва да намаляват значително риска от заболявания, свързани с пушенето в сравнение с цигарите и второ – пушачите трябва да ги приемат и да имат стимул да преминават на тези алтернативи с намален риск.⁷



Решението: Асортимент от ПНР

Пушачите имат различни предпочитания. Ако те разполагат с богат избор от алтернативи на цигарите, вероятността да преминават на тях се увеличава.

В нашия научноизследователски център 400 учени от световна класа от 30 области на знанието (в т.ч. токсикология, биология на системи и медицина) работят активно за разработването и оценката на негорими никотинови и тютюневи изделия (платформи) с потенциал за значително намален индивидуален риск в сравнение с цигарите. Платформите трябва да удовлетворят пълнолетните пушачи, като се доближават в най-голяма степен до вкуса, удоволствието и ритуала на пушенето на цигари

Нашият асортимент от бездимни продукти включва изделия на различен стадий на разработка и търговска реализация.

Един от подходите за значително намаляване на концентрациите на токсични вещества е тютюнът да се нагрява до температура, която е по-ниска от тази, при която настъпва процес на горене (т.е. < 400°C/752°F). Следвайки този принцип, нашите **нагреваеми тютюневи изделия** (НТИ) са разработени така, че температурният профил се контролира по време на формиране на аерозола с цел да не протича горене. От гледна точка на възприемане от пушачите, тези изделия имат предимството, че наподобяват повече вкуса, сетивното удоволствие и ритуала, с които пушачите на цигари са свикнали.



Платформа 1: Система за нагряване на тютюн (CHT)

CHT е съставена от три отделни компонента: (i) тютюнев стик – ново изделие с тютюн, произведено от пресована тютюнева пудра, (ii) холдър, който нагрява тютюна посредством нагревател с електронен контрол на температурата и (iii) зарядно устройство, което зарежда

холдера след всяка употреба. Температурата на нагриващата пластина се контролира прецизно и подаването на енергия към пластината се прекъсва, когато температурата надвиши 350°C – много по-ниска от температурата, при която започва процес на горене.

Платформа 2: Тютюнево изделие с въглеродно нагриване (ТИВН)

ТИВН е нов патентован тютюнев продукт, който осигурява на потребителя усещане и външен вид, които са сходни с тези на цигарите.

Тютюневият пълнител (ТП) в специално разработения стик се нагрива от източник на топлина (ИТ) под формата на пресован въглерод с цел да се отдели аерозол, съдържащ никотин. Това е изделие за еднократна употреба, което съдържа специално обработен тютюн.

Друг подход за значително намаление на концентрациите на токсични вещества е образуването на аерозол, без да се използва тютюн. На този принцип сме разработили **изделия, съдържащи никотин (ИСН)**, при които се формира аерозол, без да се използва тютюн.

Платформа 3: Електронни изпарители

Първият от нашите електронни изпарители с никотин използва иновативна технология, разработена от проф. Джед Роуз (един от изобретателите на никотиновия пластир) и сътрудници. Той доставя аерозолна, високо водоразтворима и фина никотинова сол, образувана от химичната реакция между никотина и слаба органична киселина. Работим по два варианта на продукта – един с електроника и един без. В момента фокусът на нашата програма за оценка е вариантът без електроника.

Платформа 4: Електронни изпарители

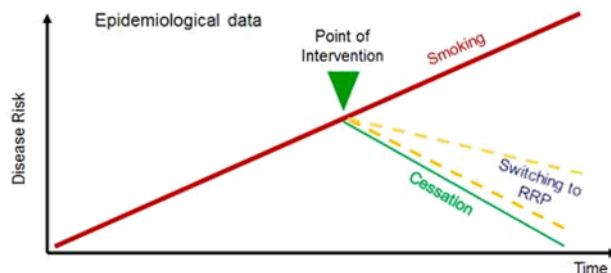
В категорията електронните изпарители имаме разработени устройства с батерия, които нагриват с електричество никотинова течност с цел тя да се изпари и да освободи аерозол, който може да бъде вдийшван (познати като електронни цигари).

За разлика от съществуващите продукти с технологията „фитил и намотка“, нашият асортимент включва следващо поколение електронни изпарители, наречени MESH. За разлика от обикновените пълнители за електронни цигари, пълнителите MESH са произведени, монтирани, напълнени и запечатани чрез изцяло автоматизиран процес в нашите производствени обекти в Европа. MESH също така са оборудвани с нагриване, което се активира при дръпване и със система за отчитане на намаляващо ниво на течността, така че да се гарантира постоянно добро качество на образуваната и вдийшвана пара. Тези подобрения са в отговор на съществуващите притеснения на пълнолетните потребители във връзка с качеството, безопасността, добрата работа и произход на продуктите.

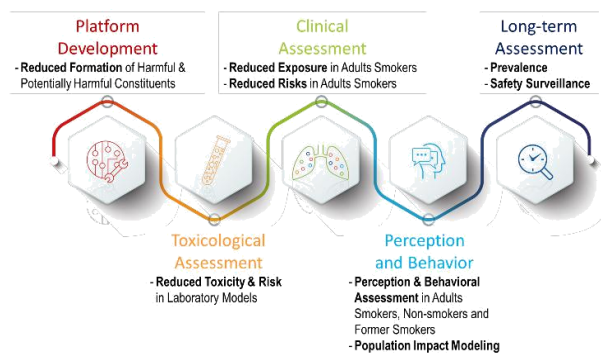
Подход за научна оценка

Целта на нашите усилия пълнолетните пушачи, които в противен случай биха продължили да пушат, да преминат на ПНР, е намаляване на риска от заболявания, свързани с пушенето и постигане на рисков профил, близък до този при спиране на пушене, който се определя от Американския

институт по медицина⁸ като „златния стандарт“ за оценка на риска.



Нашият подход за научна оценка на ПНР⁹ е задълбочен, систематичен и включва няколко етапа на оценка. Програмата ни за научна оценка (показана на графиката по-долу) се състои от пет стъпки, чиято цел е събиране на пет вида научни данни.



Тези научни данни са от ключово значение, за да се докаже, че новите изделия, съдържащи тютюн и/или никотин, значително намаляват вредата и риска от заболявания, свързани с пушенето за отделните пушачи и имат положителен ефект за здравето на населението като цяло, което се извършва чрез сравнение на резултатите при пушачи и непушачи, и спрямо продължителното пушене.

Програмата е съобразена с проекта за указания на Агенцията за храна и лекарства на САЩ (АХЛ) относно заявленията за одобряване на тютюневи изделия с модифициран риск (ТИМР¹⁰). Ние провеждаме своите изследвания при спазване на международни стандарти и практики като международно признатите Добри лабораторни практики (ДЛП) и Добри клинични практики (ДКЛ).

Етап на разработване на продукта

Оценката на потенциала за намален риск на ПНР се базира на качеството на първоначалния дизайн на изделието. Ние прилагаме принципа „качество по дизайн (QbD)¹¹, като правим съзнателно усилие да разберем как характеристиките на продукта и производствените процеси влияят на неговата работа. Това описание на продукта позволява да се определят спецификациите му и да се упражнява строг производствен контрол, за да се гарантира постоянно добро качество на аерозола.

Анализира се и химическият състав на аерозола, образуван при употреба на ПНР, с цел да се измери количествено намаленото формиране на ВПВВ в сравнение с референтна

цигара (известна като 3R4F), разработена от Университета на Кентъки.

На анализ се подлагат и твърдите частици в аерозола, за да се провери

- i) дали аерозолът има сходно разпределение на частиците по размер като това в цигарения дим с оглед да се осигури сходно освобождаване на никотин в аерозола от ПНР и
- ii) значително намаление или отсъствие на неразтворими твърди частици спрямо цигарения дим.

И накрая се прави анализ на въздействието на употребата на ТИМР върху качеството на въздуха в затворени помещения и околните, за да се оцени то в сравнение с това при употребата на цигари¹² и спрямо национални и международни стандарти за излагане на токсини в околната среда (напр. Европейска агенция за безопасни и здравословни условия на труд, 2006)¹³.

Токсикологична оценка

На този етап от оценката на ПНР се определя дали намаленото формиране на ВПВВ води до намалена токсичност и риск в лабораторни модели. Провеждат се нормативно одобрени *in vitro* анализи (тест с поглъщане на неутрално червено, тест за бактериална мутагенност (тест на Еймс) и тест с миши лимфом) и/или *in vivo* микрозародишно изпитване [vitMN], за да се измери вредност за клетките (цитотоксичност) и потенциалът за причиняване на ракови заболявания (генотоксичност) на аерозола от ПНР в сравнение с дима от референтна цигара 3R4F. След това се изследва *in vivo* токсичността при вдишване на аерозол от ПНР, като се прилагат насоките на Организацията за икономическо сътрудничество и развитие.¹⁴

Отиваме и една стъпка по-далеч, като прилагаме нов научен подход, наречен токсикология на системите, който дава възможност за детайлна оценка на механизмите, чрез които цигареният дим причинява болести, за да се оцени дали ПНР аерозолът активира същите механизми или не. Това позволява да се определи дали намалената токсичност води до намален риск в лабораторни модели.

Клинична оценка

Клиничните проучвания с пълнолетни пушачи са основен елемент от програмата за научна оценка. На този етап проверяваме дали намаленото образуване на ВПВВ води до *намалено излагане* (проучвания за намалено излагане) и *риск* (проучвания на реакцията при излагане) за хората, които ползват ПНР.

Освен това правим оценка на профила на доставяне на никотин (фармакокинетика) и произтичащото от него усещане за удоволствие (фармакодинамика) от ПНР в сравнение с цигарите, тъй като това са ключови компоненти за удовлетвореност от продукта.

Оценка на възприемане и поведение

За да се превърнат ПНР в реален фактор за подобрене на общественото здраве, е от ключово значение пълнолетните пушачи да получат точна и не подвеждаща научна информация, която да послужи за стимул за преминаване от цигари на ПНР.

Ние сме разработили програма от проучвания за оценка на възприемане и поведение, чиято цел е:

- i) формулиране на разбираеми и научно обосновани послания към потребителите,
- ii) оценка доколко различни групи потребители разбират посланията и риска, свързан с ПНР,
- iii) оценка доколко ПНР са подходящ заместител на цигарите според пълнолетните пушачи.

Дългосрочни проучвания

След пускане на пазара на продукта се провеждат проучвания след пускане на пазара с цел да се съберат данни за това как продуктът се използва в реални условия.

За тази цел се осъществяват проучвания на моментното състояние, които измерват дела и моделите на употреба на изделия с тютюн и никотин сред населението и потребителите на ПНР конкретно.

Освен това се изпълняват и мерки за пасивно наблюдение с цел да се съберат данни за вредни ефекти при употребата на новите изделия, съобщени от потребители. В допълнение, планираме да осъществим серия от проучвания за намален риск от заболявания, чрез които да изследваме ефекта от преминаване на ПНР за развитието или възникването на заболявания сред групи от населението, които вече имат здравни проблеми.

Прозрачност

Ние сме поели ангажимент за прозрачност и независимо разпространение на научните резултати относно ПНР, както и стимулираме независима проверка на събраните от нас научни данни за ПНР. Тази проверка включва няколко компонента:

- i) публикуваме ключови констатации от нашите изследвания в международно признати издания с отворен достъп и взаимен научен контрол.
- ii) възлагаме научни изследвания и изготвяне на доклади за проверка на конкретни набори от данни и изводи (липса на горене например) на независими експерти и организации с добра репутация.
- iii) разработихме платформата sbvIMPROVER.com, която дава възможност за верифициране на изследователските методи и резултати чрез краудсорсинг; и
- iv) разработихме онлайн платформата INTERVALS™ за обмен и анализ на данни и резултати от оценката на ПНР, както и от механистични изследвания на заболяванията, свързани с пушене.

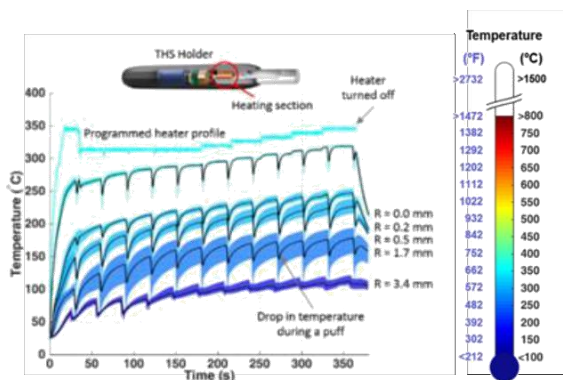
СНТ: резултати до момента

Отсъствие на горене

Липсата на горене е доказана чрез анализ на различни аспекти:

Температурен профил по време на употреба: Измерванията на температурата чрез термодвойки, поставени в тютюневия стик на различно радиално разстояние от нагревателя по време на употреба на продукта, показват, че максималната температура, до която достига тютюнът в непосредствен контакт с нагревателя е 320 °C¹⁵. Това е много под температурите, при които възниква процес на горене (от над

400 °C)¹⁶. На разстояние от 0.2 мм от нагревателя температурата вече спада до под 250 °C.



Експерименти в безвъздушна среда: Сравнението на химичния състав на аерозола от СНТ, образуван в кислородна (въздух) и безкислородна (азот) среда показва, че кислородът (необходим за възникване на горене) не играе основна роля за термохимичния разпад на тютюневия стик или за формиране на аерозола.

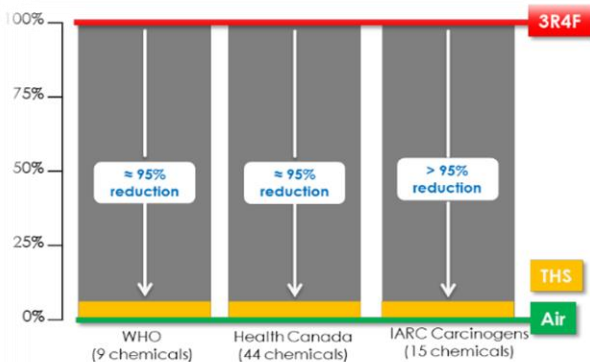
Без пепел: Тъй като тютюневите стикове не изгарят и не се образува пепел, нагетият стик запазва структурната си цялост.

Липсата на горене при СНТ е потвърдена от независими външни експерти по горене.¹⁵

Химически състав на аерозола

Органите за опазване на общественото здраве и други институции са определили, че около 100 от хилядите химични вещества, установени в цигарения дим, представляват вредни и потенциално вредни вещества (ВПВВ) и са вероятна причина за заболявания, свързани с пушенето, като рак на белия дроб, сърдечни болести и емфизем.^{17,18,19}

Според измерванията средното намаление на тези ВПВВ в аерозола на СНТ е 95% в сравнение с дима от референтна цигара 3R4F²⁰.



Качество на въздуха в затворени помещения (КВЗ) и ефекти за околните

Проведените в специално разработена стая, която симулира различни видове среда съгласно действащите изисквания¹² показват, че независимо от условията на средата само три вещества (никотин, ацеталдехид и глицерол) надвишават фоновите концентрации след употреба на СНТ.

Глицеролът обаче не замърсява въздуха. Освен това, измерените концентрации на никотин и ацеталдехид са много по-ниски от тези, измерени след пушене на цигара, и много по-ниски от максималните нива на излагане,

определени в изискванията за качество на въздуха. Тези резултати се потвърждават от проучване, проведено в Япония, в ресторант, където е разрешена употребата на СНТ, но е забранено пушенето на цигари. И това проучване показва, че употребата на СНТ няма негативно въздействие върху излагането на околните на никотин и специфични за тютюна нитрозамини (т.е. NNK и NNN) в реални условия при пасивно излагане на аерозол от СНТ в околната среда.

Стандартна токсикология

In vitro анализите (тест с поглъщане на неутрално червено, тест за бактериална мутагенност (тест на Еймс) и тест с миши лимфом) и/или *in vivo* микророзодишното изпитване [vitMN] показват, че аерозолът на СНТ е средно с 90% до 95% по-малко токсичен от цигарения дим²⁰.

Токсикология на системи

В контекста на 8-месечно *in vivo* проучване на мишки²¹ бе наблюдавано намалено въздействие върху механизмите и патофизиологията, свързани със сърдечносъдови и респираторни заболявания, след преминаване от излагане на цигарен дим на излагане на аерозол от СНТ в сравнение с мишки, изложени постоянно на цигарен дим. Резултатите от преминаване на аерозол от СНТ са сходни с тези при мишки, които са изложени на свеж въздух.

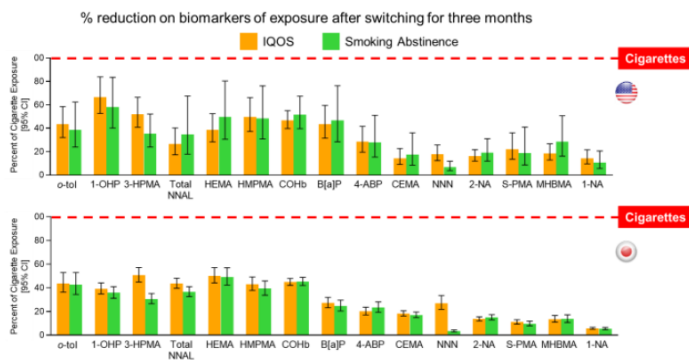
Извършихме оценка и на хроничната токсичност и канцерогенност на аерозола от СНТ в сравнение с дима от референтна цигара (наречена 3R4F и осигурена от Университета на Кентъки) в проучване за излагане до края на живота с А/Ј мишки. Излагането на аерозола на СНТ, дори и при концентрации на никотин, които са в пъти по-високи от тези в тестовата атмосфера с дим от 3R4F, доведе до лека системна токсичност, без възпаление на белия дроб и емфизем, и без увеличена туморогенеза в белия дроб. За разлика от СНТ, излагането на дим от цигара 3R4F доведе до умерена до остра хронична токсичност, възпаление на бял дроб, емфизем и увеличена туморогенеза в сравнение с контролната група.

Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД)

Установените чрез ФК и ФД проучвания удовлетвореност от продукта и прием на никотин са сравними с тези за цигара и показват, че СНТ е реален заместител в сравнение с електронните цигари.

Намалено излагане

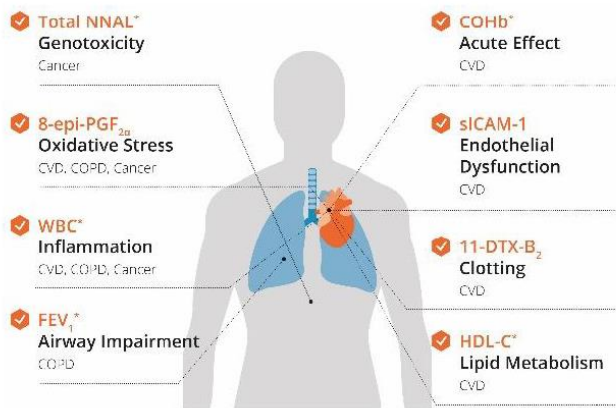
Резултатите от тримесечно клинично проучване, проведено в Япония и САЩ, показват, че средното намаление на 15 биомаркери за излагане на 15 ВПВВ, измерени при пълнолетни пушачи, преминали на СНТ, е сходно с наблюдаваното при пушачи, които са спрели да пушат за срока на проучването^{22,23}.



Реакция на излагане

Шестмесечно проучване бе проведено в САЩ, за да се оценят биологичните и функционални изменения при здрави пълнолетни пушачи, които не желаят да спрат да пушат, но са преминали от цигари предимно или напълно на СНТ^a в сравнение с продължителното пушене на цигари. Проучването изпълни основната си цел:

- i) Всичките осем крайни точки за клиничен риск, тествани за изпълнение на основната цел, сочат изменения в посоката на спиране на пушене, както е описана в научната литература²⁴;
- ii) При пет от осемте крайни точки се отчитат статистически значими благоприятни изменения при пушачите, преминали на СНТ, в сравнение с продължителното пушене.²⁴



Проучването показва и, че няма обратно съотношение доза-отговор между степента на излагане на дим и общата степен на благоприятните изменения в крайните точки. Всъщност, най-големите благоприятни промени бяха наблюдавани при хората с най-ниско излагане на дим.

Тези резултати допълнително подчертават колко е важно пълното преминаване на СНТ с оглед постигане на максимално намаление на излагането, и на вредата и риска.

Проучвания на възприемане и поведение

Наскоро проведените проучвания в САЩ, включващи няколко хиляди участници, ясно показват, че пренебрежимо малка част от непушачите изразяват намерение за употреба на СНТ. Същевременно, немалка част от пълнолетните пушачи заявяват намерение да ползват СНТ.

Проучвания на моментно състояние

Провежданите ежегодно проучвания на моментното състояние показват увеличение на употребата на СНТ в групата на пълнолетните потребители на никотинови и тютюневи изделия от 9.6% през първата година (2017) на

16.9% през втората година (2018). Почти 70% от извадките с потребители на СНТ използват само СНТ или в комбинация с други негорими продукти. Освен това, по-малко от два процента от потребителите на СНТ са започнали употреба на тютюн със СНТ. Само около 0.1% от бившите пушачи са започнали отново да употребяват тютюн със СНТ през 12-те месеца преди проучването. Тези резултати потвърждават потенциала на СНТ за намаляване на вредата от тютюна за общото население.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ: Този бюлетин е изготвен с цел публикация и разпространение на научна информация, а не за рекламни и маркетингови цели, свързани с изделия, съдържащи тютюн или никотин. Съдържанието на бюлетина не е и не следва да се смята за предложение или склоняване за продажба на продукти на ФМИ или нейни филиали. Съдържанието също така не е и не следва да се тълкува като обещание, поръчителство, характеристика или гаранция във връзка с продукти на ФМИ или нейни филиали.

Източници

1. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2015. http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/report/en/
2. Royal College of Physicians (2016) Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London: RCP.
3. McNeil A. (2012). Reducing Harm from Nicotine Use. Fifty Years since Smoking and Health. Progress, Lessons and Priorities for a Smoke-free UK. Royal College of Physicians, London.
4. Baker, R.R., (1975) Temperature variation within a cigarette combustion coal during the smoking cycle; High Temperature Science 7: 236--247.
5. Rodgman, A. and Perfetti, T.A., (2013) The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. 2nd Edition. CRC Press, Boca Raton.
6. Fagerström KO and Eissenberg T (2012) Dependence on tobacco and nicotine products: a case for product-specific assessment. Nicotine Tob. Res. 14:1382-1390
7. Clive Bates presentation to E-Cigarettes Summit (19 Nov 2013). Available online @ <https://www.pmscience.com/welcome/case-rprs>
8. Institute of Medicine (2012) Scientific standards for studies on modified risk tobacco products The National Academies Press: Washington, DC.
9. Smith et al. (2016) Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. Regul. Toxicol. Pharmacol. 81 Suppl 2:S17-S26. (@PMI Science) (PMID: 27450400)
10. FDA: Modified Risk Tobacco Product Applications: Draft Guidance for Industry, March 2012.
11. Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services. 1992: Free Press.
12. Mitova et al. (2016) Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. Regul. Toxicol. Pharmacol. 80:91-101. (@PMI Science) (PMID: 27311683)
13. European Agency for Safety and Health at Work, 2006. Indicative occupational exposure limit values. In: Official Journal of the European Union.
14. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009) Subchronic inhalation toxicity: 90-day study. Test number 413. In OECD guideline for the testing of chemicals. Paris.
15. Nordlund, M., et al., Scientific substantiation of the absence of combustion and no smoke formation in the Electrically Heated Tobacco Product (EHTP), version 1.0. Scientific substantiation report dated January 21, 2019, Philip Morris Products S.A. 2019.
16. Barontini, et al., (2013) Volatile Products Formed in the Thermal Decomposition of a Tobacco Substrate. Industrial & Engineering Chemistry Research 2013 52 (42), 14984-14997
17. Health Canada - Tobacco Products Information Regulations OR/2000-273, Schedule 2 (2000) - <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-2000-273.pdf>
18. World Health Organisation The Scientific Basis of Tobacco Product Regulation. Report of a WHO Study Group (TobReg) (2008) WHO Technical Report Series 945, Geneva - http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/publications/tsr_951/en/
19. U.S. Food and Drug Administration Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke; Established List Federal Register Food and Drug Administration (2012) 77, 20034 - Available [here](http://www.fda.gov/oc/ohrt/20120927.html) (Accessed 27.09.2018)
20. Schaller et al. (2016) Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol 81 Suppl 2: S27-S47. (@PMI Science) (PMID: 27720919)
21. Phillips et al. (2016). An 8-month systems toxicology inhalation/cessation study in Apoe^{-/-} mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of a candidate modified risk tobacco product, THS 2.2, compared with conventional cigarettes. Toxicol Sci 149(2): 411-432. (@PMI Science) (PMID: 26609137) - Corrigendum: Toxicol Sci (2016) 151(2): 462-464. doi:10.1093/toxsci/kfw062
22. Lüdicke et al. (2017). Effects of switching to the Tobacco Heating System 2.2 menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 1). Nicotine Tob Res, in press. (@PMI Science) (PMID: 28177489)
23. Haziza C. et al. (2019) Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1), Nicotine & Tobacco Research, (@PMI Science) (PMID: 30722062) <https://doi.org/10.1093/ntz/ntz013>
24. Lüdicke F et al. (2019) Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically-relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. (@PMI Science) (PMID: 31270101)

For additional information:

PMIScience.com

