

El Protocolo Riordan con IVC. 2009

Ascorbato intravenoso (IVC) como un modificador de respuesta biológica y quimioterapéutica.

IMPORTANTE: – Para todo el personal de salud que usan este protocolo para el tratamiento del cáncer en pacientes que son diabéticos: Altas dosis intravenosas de Vitamina C en dosis de 15 gramos o mayores, causaran un falso positivo con las tiras de glucometría (Metodo electroquímico) en varios glucómetros. Dependiendo de la dosis, la lectura falsa positiva de glucosa y ocasionalmente “Cetona positiva” podría durar hasta 8 horas después de la infusión. La muestra de sangre tomada de la vena y analizada en un laboratorio usando el método de la hexoquinasa no se ve afectado! Las tiras electroquímicas no pueden distinguir entre ácido ascórbico y niveles elevados de glucosa. La dosis oral de Vitamina C no tiene este efecto. Por favor alerte a todo paciente diabético de esta potencial complicación!

Jackson JA, Hunninghake RE, et al. False positive blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. J Orthomol Med, 2006; 21(4):188-190.

Introducción

1. Por cerca de tres décadas, los investigadores han realizado trabajos sobre el uso de la Vitamina C para tratar el cáncer.
2. La investigación de que la Vitamina C sirve como tratamiento para el cáncer tiene su inicio en Klenner, Cameron, Pauling, Campbell, Hoffer, and Riordan (Vea las referencias).
3. Tanto el ácido ascórbico (También llamado Vitamina C) como el Ascorbato, administrados por vía endovenosa (IVC) han sido usados para tratar el cáncer de manera primaria (Tumor residual conocido) y de manera coadyuvante (después de una resección tumoral).
4. Suplementos orales de Vitamina C (y de otros antioxidantes) han sido usados para prevenir el inicio y la recurrencia del cáncer.
5. Los protocolos estándares de Quimio y Radio terapia han usado la IVC como terapia coadyuvante para mejorar su efectividad y disminuir sus efectos secundarios.
6. Las terapias primarias con IVC asociadas o no con otros suplementos nutricionales han mostrado Buenos resultados en disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia del paciente con cáncer.
7. El nombre de este protocolo es en honor al Dr Hugh D. Riordan, y su equipo colaborador quienes establecieron y definieron el rango terapeutico para la terapia con IVC en razón a su acción modificadora en la respuesta biológica y quimioterapéutica.

Respuesta biológica y racional al tratamiento con IVC

1. El centro ha reportado un número de casos clínicos con IVC en pacientes con varios tipos de cáncer (Ver referencias).

2. La Figura No.1 (Ver abajo) muestra la respuesta de 4 tipos de líneas tumorales al incrementar la cantidad de Vitamina C y en la Figura No.2 se muestra el efecto citotóxico de la Vitamina C en el cáncer de colon en tres diferentes modelos de crecimiento celular.

Figure 1. – Respuesta al incremento en las dosis de Vitamina C en cuatro líneas celulares tumorales en densas monocapas de suero humano

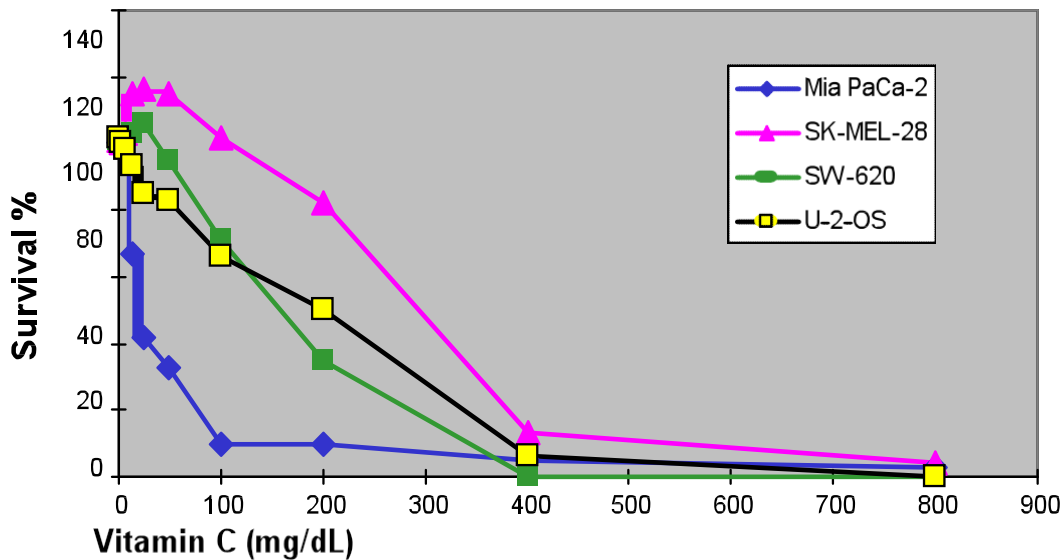


Figura No. 1 es un promedio de 12 muestras de la línea celular tumoral Mia PaCa-2 (Carcinoma pancreático), SK- MEL-28 (Melanoma); SW-620 (Carcinoma de colon) y U-2-OS (Sarcoma osteogenico), todos de la base ATCC, Rockville, MD. Los resultados reflejan el total de células viables. Manteniendo el medio DMEM alto en glucosa en un medio (Irvine Ciencia.) C/10% inactivado por calor el suero fetal bovino + antibióticos + Fungizone al 5% de CO₂ humidificado, incubado a 37 grados C. El medio experimental era suero humano de pacientes con diagnósticos de los respectivos tumores humanos , cultivados durante 3 días después de la suplementación con vitamina C. La cuantificación absoluta de células vivas determinada por el método fluorimétrico microplatar anteriormente descrito

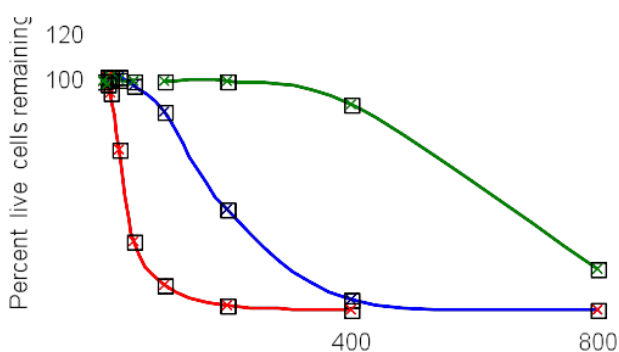


Figura No. 2: Figure 2. Fueron utilizados sueros humanos como un medio de cultivo para incluir la actividad inhibitoria del suero. Las concentraciones más bajas de la vitamina C inhiben células humanas de cáncer de colon que crece como una monocapa delgada en comparación con las mismas células cultivadas en monocapa de espesor. El modelo de 3 dimensiones densas de fibra hueca intenta replicar las características de un tumor humano. Concentraciones mucho más altas de vitamina C son las células PNCER en este modelo.

3. La administración oral de la Vitamina C no produce los niveles sanguíneos tan altos como para matar las células cancerosas. En nuestros estudios hemos concluido que las células tumorales se vuelven susceptibles a dosis altas de Vitamina C en plasma que llevan

a concentraciones entre 350 y 400 mg/dL, donde el ciclo de óxido-reducción genera peroxidación celular. Y este efecto pro-oxidante lo tiene la terapia con IVC, induciendo apoptosis en las células cancerosas con deficiencia de catalasa mientras respetan las células no cancerosas del daño oxidativo.

4. A 350 a 400 mg/dL, La Vitamina C se comporta como una pro-droga en el espacio extracelular donde interactúa con los iones metálicos en una reacción de Fenton, generando así importantes cantidades de H₂O₂ intersticial. Y las células normales no se ven afectadas, mientras que las células del cáncer, debido a la deficiencia de catalasa, se destruyen. Y debido a la gran cantidad de receptores de la glucosa en las membranas celulares de las células cancerosas, la vitamina C se puede acumular hasta cinco veces la concentración de las células normales.

5. La vitamina C mejora la función mitocondrial de la célula sana, y estimula el sistema inmunitario para producir interferón, aumenta el número de células NK, aumenta la migración fagocitaria y mejora la función de Killing-Cell. La Vitamina C reduce el daño oxidativo a la p53 (apoptosis de regulación) en los genes que se produce por la quimioterapia y la radiación. Esto ayuda a prevenir el daño del ADN y la mutación que de lo contrario haría que la apoptosis de las células cancerosas y su muerte no resulte.

6. La Vitamina C ayuda en la producción de colágeno y carnitina para la formación de tejido fibroso que ayuda a "aislar" el tumor. También ayuda en la formación de tejido conectivo, cartílago, matriz ósea, dentina del diente, la piel y los tendones.

7. La Vitamina C ayuda en la conversión de los aminoácidos a los neurotransmisores, disminuye la producción de prostaglandina E₂ y, por tanto, la respuesta inflamatoria y aumenta la producción de células madre para la curación de los tejidos normales.

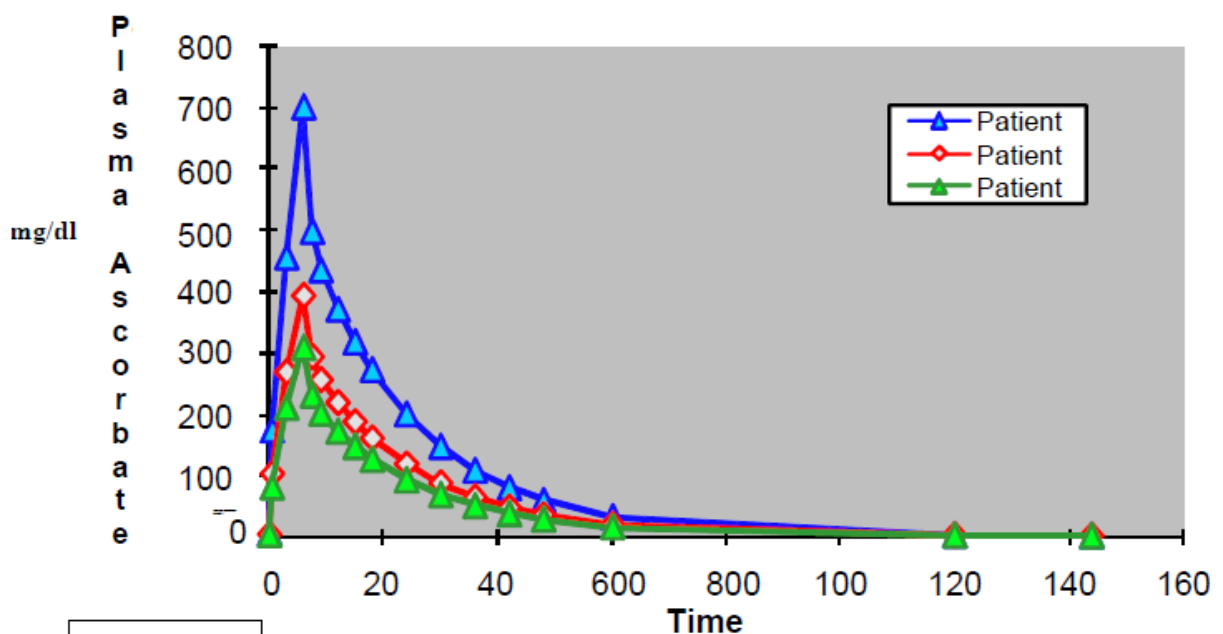


Figure 3

Figura No. 3

Paciente 1: Varón de 74 años de edad con diagnóstico de carcinoma de próstata no metastásico, que había recibido > 30 infusiones de IVC en los dos años previos al estudio.

Paciente 2: Varón de 50 años de edad, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que había recibido 16 infusiones IVC antes del estudio

Paciente 3: Varón de 69 años de edad con diagnóstico de carcinoma metastásico del yeyuno que había recibido 16 infusiones IVC antes del estudio.

Criterios de inclusión y candidatos para la inclusión en el protocolo Riordan con IVC

1. Los candidatos incluyen aquellos que han fracasado con los regímenes estándar de tratamiento, aquellos que buscan mejorar la eficacia de la terapia estándar para el cáncer, los que tratan de disminuir la gravedad y la carcinogenicidad de los efectos secundarios de la terapia estándar para el cáncer, los que tratan de prolongar su remisión con estas estrategias que mejoran la salud; los que con el tratamiento estándar obtienen mejoría pero deseen realizar un tratamiento primario alternativo.
2. El Paciente o el tutor o acudiente legalmente reconocido, deberá firmar un consentimiento de tratamiento para el tratamiento de IVC. El Paciente NO debe tener ningún trastorno psiquiátrico importante, No debe estar en etapa terminal CHF, o tener condiciones no controladas de co-morbilidad.
3. Se deberá pedir los siguientes laboratorios clínicos de base:
 - a. Perfil químico del suero con electrolitos:
 - b. Hemograma tipo IV con diferencial
 - c. En algunos casos ante la sospecha clínica, pedir G6PD en los glóbulos rojos.
 - d. Análisis completo de orina
4. Con el fin de evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia con IVC, realizar una adecuada historia clínica completa del paciente antes de comenzar la terapia IVC:
 - a. Descripción del tipo de tumor, incluyendo informes operativos, informes de patología, informes de procedimientos especiales y otras descripciones de la progresión, recaídas y los síntomas se han presentado desde el diagnóstico.
 - b. Solicitar marcadores tumorales apropiados, CT, MRI, PET, gammagrafía ósea, y las imágenes de rayos X.
 - c. Los tratamientos previos del cáncer, la respuesta del paciente a cada tipo de tratamiento, incluyendo los efectos secundarios. d. El estado funcional del paciente con una puntuación de rendimiento ECOG.
 - e. Datos antropométricos como: peso, talla, IMC, CC, Estructura, etc.

Precauciones y Efectos secundarios

1. En nuestros 25 años de experiencia clínica y habiendo aplicado más de 40.000 tratamientos de IVC, los efectos secundarios con las altas dosis de IVC son muy raros. Sin embargo, hay una serie de precauciones y posibles efectos secundarios a tener en cuenta.
2. El peligro en los diabéticos con la interpretación errada de glucosa por glucometría que lo lleve a hacer cambios en la dosis de insulina. Los diabéticos que deseen conocer sus niveles de azúcar deben medir la glucosa en sangre venosa utilizando el método de determinación de glucosa hexoquinasa.
3. La necrosis tumoral o el síndrome de lisis tumoral ha sido reportado en un paciente después de altas dosis de IVC. Por esta razón, el protocolo comienza siempre con una dosis pequeña gramos 15 (ver Administración de abajo).
4. Nefropatía aguda por oxalato (cálculos renales) se informó en un paciente con insuficiencia renal que recibieron 60 gramos IVC. Una adecuada función renal, la hidratación y la diuresis deben ser documentadas antes de iniciar el tratamiento con dosis altas IVC. En nuestra experiencia, sin embargo, la incidencia de cálculos de oxalato de calcio durante o después de IVC es insignificante.
5. La hemólisis se ha descrito en pacientes con deficiencia de G6PD cuando se administra altas dosis de IVC. El nivel de G6PD debe ser evaluado antes de comenzar IVC. (En nuestro centro, las lecturas de G6PD han dado cinco casos de niveles anormalmente bajos. Dosis iguales a 25 gramos o menos no mostraron hemólisis o efectos adversos).
6. Irritación de la vena puede ocurrir en el sitio de infusión cuando se administra en una vena delgada de la mano o el brazo o cuando no se usa un puerto venoso. Esto puede ser causado por una velocidad de infusión superior a 1,0 gramos / minuto. El protocolo propone la adición de magnesio para reducir la incidencia de irritación de la vena y el espasmo.
7. Debido al efecto quelante de la IVC, algunos pacientes pueden quejarse de inestabilidad debido a la baja en calcio o magnesio. Una dosis adicional de 1,0 ml de MgCl a la solución de la IVC generalmente soluciona el caso. Si es grave, puede ser tratada con un bolo iv de 10 ml de Gluconato de Calcio a 1,0 ml por minuto. Comer antes de la infusión IVC se recomienda para ayudar a reducir las fluctuaciones de azúcar en la sangre.
8. Dada la cantidad de fluido utilizado como un vehículo para la administración de IVC, cualquier condición que podría verse afectada negativamente por el líquido o la sobrecarga de sodio (el Ascorbato IV se almacenan con hidróxido de sodio y bicarbonato) es una contraindicación relativa, insuficiencia cardíaca congestiva, es decir, ascitis, edema, etc.
9. Ha habido algunos informes de sobrecarga de hierro en la terapia con IVC. Sin embargo hemos tratado pacientes con hemocromatosis con altas dosis de IVC, sin efectos secundarios o cambios significativos en el nivel de hierro.
10. Como con cualquier infusión intravenosa, la infiltración en el sitio es posible. Esto no suele ser un problema con los puertos. Nuestro personal de enfermería ha encontrado que el uso de agujas mariposa # 23 con una inserción profunda es muy fiable (dependiendo del estado de las venas del paciente!)
11. IVC sólo debe ser administrado por infusión intravenosa lenta a una velocidad de 0,5 gramos por minuto. (Las tasas de hasta 1,0 gramos / minuto generalmente son tolerables, pero se justifica una estrecha observación. Los pacientes pueden presentar náuseas, temblores y escalofríos.) Nunca se debe administrar como un bolo directo, ya que la osmolaridad en dosis altas puede causar esclerosis venosa, ni debe ser administrada por vía intramuscular o subcutánea.

12. La Tabla 1 muestra la osmolaridad calculada de diversas cantidades de volumen de líquido. Nuestra experiencia ha demostrado que una osmolaridad inferior a 1200 mOsm / kg H₂O es tolerado por la mayoría de los pacientes. A la velocidad de infusión baja (0,5 gramos por minuto IVC) también reduce la tonicidad, aunque hasta 1,0 gramos por minuto puede ser utilizado con el fin de lograr una mayor saturación de la IVC. (Mediciones de suero antes y después de la osmolalidad son aconsejables en esta dosis.)

13. Actualmente utilizamos una solución de Ascorbato de Sodio, de laboratorios Biological Therapy de 10 y 30gr x 100ml importada desde Australia

Table 1. – Protocolo Riordan IVC (Sin remover solución desde la bolsa)

| Vitamin C (A.A.) # Grams (# cc) | Tipo de diluyente | MgCl Added | Tiempo de infusión (~0.5 gram/minute) | Osmolaridad (calculada**) |
|------------------------------------|---------------------|---------------|--|------------------------------|
| 15 grams (30cc) | 250cc Ringer | 1cc | ~30 minutos* | 827 mOsm/L |
| 25 grams (50cc) | 250cc Agua esteril | 1cc | ~50 minutos | 800 mOsm/L |
| 50 grams (100cc) | 500cc Agua esteril | 2cc | ~100 minutos | 900 mOsm/L |
| 75 grams (150cc) | 1000cc Agua esteril | 2cc | ~150 minutos | 703 mOsm/L |
| 100 grams (200cc) | 1000cc Agua esteril | 2cc | ~200 minutos | 893 mOsm/L |

* La primera infusión de altas dosis de IVC se hace muy lento... usualmente en 45-60 minutos

** Los datos de mediciones reales de la osmolaridad del suero de pre y post está disponible bajo petición.

Administración de IVC

1. Después de haber tomado todas las precauciones anteriormente expuestas y obtenido el consentimiento informado del paciente o del familiar responsable, el médico comienza la administración en una serie de 3 infusiones así: 15, 25, 50 seguidos de medición de niveles plasmáticos de Vitamina C con el fin de determinar la carga oxidativa para ese paciente, para así calcular la dosis siguiente de IVC que sea óptima.

2. Este protocolo ha mostrado un "comienzo seguro" para los casos nuevos de cáncer tratados con IVC. Durante los últimos 25 años, el Centro para el Mejoramiento de los Derechos Humanos Internacionales que funciona en Wichita, Kansas, ha administrado más de 40.000 dosis o infusiones IVC de acuerdo con este protocolo. Cero fatalidades y los efectos secundarios raros dan fe de su seguridad notable.

3. Las tres infusiones iniciales son monitoreados con los niveles plasmáticos de vitamina C. Como se señaló en la sección anterior de la Justificación del tratamiento, la investigación y la experiencia ha demostrado que un objetivo terapéutico de 350-400 mg / dL es más eficaz. (No hay aumento de la toxicidad con niveles plasmáticos post de vitamina C de hasta 780 mg / dL, pero ningún beneficio clínico adicional ha sido adquirido.)

4. El primer resultado de control post 15 gramos ha demostrado ser clínicamente instructivo:

a. Niveles por debajo de 100 mg / dL se correlacionan con mayores niveles de estrés oxidativo existente, presumiblemente de alta carga tumoral, daño quimioterapia / radioterapia, infección oculta, o debido a otros oxidantes, como el tabaquismo.

5. Tras las tres primeras infusiones de IVC, el paciente puede ser programado para continuar o bien con 25 o 50 gramos por dosis (a discreción del médico) dos veces a la semana hasta que los resultados de control de los niveles en plasma estén disponibles.

6. Si la dosis de 50 gramos inicial no alcanza el rango terapéutico de 350-400 mg / dl, otro control debe obtenerse después de la próxima dosis programada de 50 gramos. Si el rango terapéutico se logra, el paciente continúa con una dosis de 50 gramos dos veces por semana con determinación mensual para asegurar la eficacia continuada.
7. Si el rango terapéutico no se alcanza se aumenta la dosis a 75 gramos de vitamina C por infusión por cuatro infusiones, momento en el cual se toma un nuevo control.
8. Si el paciente permanece en un rango sub-terapéutico, la dosis IVC se incrementa hasta el nivel de 100 gramos (como se indica en la Tabla 1.)
9. Si después de cuatro inyecciones sigue siendo sub-terapéutico el nivel, el paciente puede tener una infección oculta, puede que fume en secreto, o puede tener la progresión del tumor. Si bien estas posibilidades se están abordando, el médico puede optar por aumentar la frecuencia de 100 gramos IVC a tres veces por semana.
10. Dosis más altas de 100 gramos no son recomendables, sin pruebas de la osmolaridad sérica antes y después de las infusiones con el fin de ajustar correctamente la velocidad de infusión para mantener un rango cercano a la osmolaridad fisiológica.
11. Si las dosis más altas no se toleran, o no hay progresión del tumor, a pesar de alcanzar el rango terapéutico, dosis más bajas todavía puede aumentar los beneficios biológicos de la IVC, incluyendo una mejor respuesta inmune, la reducción del dolor, aumento del apetito y una mayor sensación de bienestar.
12. Pacientes muy pequeños, como los niños, y pacientes con obesidad muy grande necesidad de la administración especial. Pequeños pacientes <110 lbs. infección con pequeñas cargas y sin tumor puede requerir solamente 25 gramos de vitamina C 2x/semana infusiones para mantener el rango terapéutico. Los pacientes de gran tamaño > 220 lbs. o en pacientes con carga tumoral grande o infección son más propensos a necesitar 100 gramos IVC 3x/semana infusiones. Nota IVC niveles plasmáticos servir como una excelente guía clínica de esta dosis especial.
13. En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes de cáncer requieren de 50 gramos IVC 2-3x/week infusiones para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos IVC. Todos los pacientes que llegan al rango terapéutico aún debe ser monitoreado mensualmente con los niveles plasmáticos después de IVC para asegurarse de que estos niveles se mantienen a largo plazo.
14. Aconsejamos a los pacientes por vía oral para complementar con al menos 4 gramos de vitamina C al día, especialmente en los días en que no se dan infusiones, para ayudar a prevenir la vitamina C es posible "efecto rebote". Oral el ácido alfa lipoico también se recomienda en caso por caso base

Terapia concurrente:

1. Mecanismos: Chemo - drogas de diferentes mecanismos de acción sinérgica promover la celda de máxima matar. IVC - intravenosa de vitamina C cuando se administra en cantidades de gramos a alcanzar un rango terapéutico de 350-400 mg / dL actuando como un profármaco de la producción de H₂O₂ en el tejido canceroso que provoca tumorlysis.
2. Toxicidad: Chemo - los medicamentos debe tener efectos tóxicos diferentes que permiten la seguridad de la combinación. IVC - protege superior oxigenada, los tejidos no cancerosos, debido a su efecto antioxidante ... y al mismo tiempo funciona como un profármaco selectiva en el tejido canceroso
3. Interacciones: Chemo - fármacos utilizados en combinación no debe interferir con los mecanismos de acción individual. IVC - no interfiere con la mayoría de los agentes de la quimioterapia como lo demuestra la investigación in vitro y en la experiencia clínica in vivo (como se indica a continuación.)
4. Respuesta predijo: Chemo - medicamentos utilizados cada uno debe tener un 5% predijo una respuesta completa (CR) y una respuesta del 30% o más parciales (PR -. 50% de reducción del volumen tumoral medible) IVC - Pauling, Cameron, Hoffer, Riordan, Simone, y registrar Prasad una gama de aproximadamente el 3% tasa de CR y una mejora de aproximadamente el 80% en

supervivencia a largo plazo.

5. Entrega de dosis densa: Chemo - fármacos en combinación permite al menos una para ser utilizado de una manera dosis de entrega denso. Administración de la dosis densa permite una administración más frecuente. IVC - permite seleccionar los agentes quimioterapéuticos que se utilizan de una manera dosis densa, en virtud de su apoyo inmunológico y mejora de células madre.

Conclusiones:

1. IVC puede ser eficaz como terapia única, pero es más comúnmente utilizado en combinación con quimioterapia convencional y los regímenes de radiación.
2. Concurrentes IVC con quimioterapia / radioterapia pueden reducir los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida.
3. Concurrentes IVC ayuda a preservar la inmunocompetencia durante la quimioterapia y la radiación.
4. Revisados los documentos de investigación de más de 7000 pacientes que se han beneficiado de cualquiera de las terapias IVC u otros regímenes de antioxidantes concurrentes.

Nota: Este documento es una modificación actualizada de un protocolo original publicado por el Instituto de Bio-Communications Research y derechos de autor en el año 2000. Estas modificaciones se realizaron por Hunninghake, Jackson, y Hyland, en septiembre de 2009. Para obtener copias, por favor póngase en contacto con Patricia Jobst en el Centro para el Mejoramiento del funcionamiento humano Int, Inc. en 3100 N. Hillside, Wichita, Kansas 67219 - EE.UU. - 316.682.3100 Fax 316.682.5054 #

Referencias

1. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Research*. 1979; 39: 663-681.
2. McCormick, WJ. Ascorbic acid as a chemotherapeutic agent. *Archives of Pediatrics of New York*. 1952; 69:151-155.
3. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22:18-35.
4. Tamayo C, Richardson MA. Vitamin C as a cancer treatment: state of science and recommendations for research. *Altern Ther Health Med*. 2003; 9(3): 41-141.
5. Murata A, Morishige F, Yamagushi H. Prolongation of survival time of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1982; 23:103-113.
6. Jackson JA, Riordan HD, Hunninghake RE, Riordan NH. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of the head of the pancreas. *J Ortho Med*. 1995; 10: 87-88.
7. Riordan HD, Jackson JA, Schultz M. Case study: high-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with adenocarcinoma of the kidney. *J Ortho Med*. 1990; 5: 5-7.
8. Riordan HD, Jackson JA, Riordan NH, Schultz M. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of renal cell carcinoma of the kidney. *J Ortho Med*. 1998; 13: 72-73.
9. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Riordan NH, Casciari JJ, Jackson JA, Roman-Franco A. Orthomolecular oncology review: ascorbic acid and cancer 25-years later. *Interg Cancer Ther*. 2005; 4(1): 32-44.

10. Bodansky O, Wroblewski F, Markardi B. Concentrations of ascorbic acid and white blood cells of patients with cancer and noncancerous chronic disease. *Cancer*. 1952; 5 (July): 678-684.
11. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cyto-toxic chemotherapeutic agent. *Medical Hypothesis*. 1995; 44:207-213.
12. Stone I. *The healing factor: vitamin C against disease*. Putnam, New York. 1974.
13. Pauling L. *How to live longer and feel better*. Avon Books, New York. 1986.
14. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *PNAS*. 1996; 93: 3704-3709.
15. Hickey DS, Roberts HJ, Cathcart RF. Dynamic flow: a New model for ascorbate. *J Ortho Med*. 2005; 20(4): 237-244.
16. Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, et. al. Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 267(2): 488-494.
17. Takanaga H, Mackenzie B, Hediger MA. Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. *European Journal of Physiology*. 2004; 447(5):677-88.
18. Kallner A, Hartman D, Horning D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Amer J Clin Nutr*. 1979; 32: 530-539.
19. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140: 533-537.
20. Lewis S. *Vitamin C: Its molecular biology and medical potential*. Burlington, MA, Academic Press. 1976.
21. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, Shacter E, Levine M. Ascorbic acid at pharmacologic concentrations selectively kills cancer cells: ascorbic acid as a pro-drug for hydrogen peroxide delivery to tissues. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 2005; 102: 13604-13609.
22. Riordan NH, Riordan HD, Casciari JJ. Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Ortho Med*. 2000; 15(4): 201-213.
23. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid and other antioxidants in hollow fiber *in vitro* tumors. *British Journal of Cancer*. 2001; 84: 1544-50.
24. Evans AM, Lecane P, Prachard S, et al. *Motexafin gadolinium* generates reactive oxygen species and induces apoptosis in sensitive and highly resistant multiple myeloma cells. *Blood*. 2005; 105(3): 1265-73.
25. Duconge J, Miranda-Massari J, Gonzalez MJ, et al. Vitamin C pharmacokinetics after continuous IV infusion in a patient with prostate cancer. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 6(41): 1082-3.
26. Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66: 1165-71.
27. Mayersohn M. Vitamin C bioavailability. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1992; Spec No: 446-9.
28. Kallner A, Horning D, Pellikka R. Formation of carbon dioxide from ascorbate in man. *Am J Clin Nutr*. 1985; 41: 609-613.
29. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford, England. Oxford University Press. 1999.
30. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, et al. Orthomolecular oncology: a mechanistic view of intravenous ascorbate's chemotherapeutic activity. *PR Health Sci J*. 2002; 21(1): 39-41.

31. Casciari JJ, Riordan HD, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ. Effects of high dose ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *PR Health Sci J.* 2005; 24(2): 145-50.
32. Cathcart RF. Vitamin C- the non-toxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypothesis.* 1985; 18: 61-77.
33. Padayatty SJ, Levine M. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19: 423-25.
34. Yew ML. Megadose vitamin C supplementation and ascorbic acid-dehydroascorbic acid levels in plasma and lymphocytes. *Nutr Rep Int.* 1984; 30: 597-601.
35. Yung S, Mayersohn M, Robinson JB. Ascorbic acid elimination in humans after intravenous administration. *Journal of Pharmaceutical Science.* 1978; 67: 1491-92.