

Analoghi sintetici della nicotina per eludere la normativa?

Il caso della 6-metilnicotina

Erika Tedesco, Sofia Ceccato, Cristiano Chiamulera

Riassunto

La (S)-6-metilnicotina (6MN), analogo sintetico della nicotina con un gruppo metilico in posizione 6 dell'anello piridinico, ha recentemente attirato l'attenzione per il suo utilizzo nelle sigarette elettroniche commercializzate come alternative ai prodotti a base di nicotina convenzionale. Questa strategia ha permesso ai produttori di eludere la supervisione regolatoria degli Stati Uniti, suscitando preoccupazioni da parte della Food and Drug Administration e di altre autorità sanitarie. Studi limitati suggeriscono che, da un punto di vista farmacologico e tossicologico, 6MN abbia una maggiore potenza e tossicità rispetto alla (S)-nicotina, con potenziali implicazioni per la salute pubblica, in particolare per le fasce più giovani della popolazione. Sebbene i produttori dichiarino la sicurezza e l'esenzione normativa per i prodotti contenenti 6MN, come Spree Bar, mancano tuttavia valutazioni indipendenti. I dati preliminari indicano un simile profilo di effetti e sicurezza tra 6MN e nicotina, ma mancano le conoscenze sui rischi legati all'inalazione cronica. L'emergere di analoghi nicotinici, e la loro diffusione, evidenzia la necessità urgente di quadri normativi completi e di studi tossicologici indipendenti e approfonditi per tutelare la salute pubblica.

Parole chiave: nicotina, 6-metilnicotina, dipendenza, sigarette elettroniche, analoghi sintetici.

Synthetic nicotine analogues to evade rules? The case of 6-methylnicotine

Erika Tedesco, Sofia Ceccato, Cristiano Chiamulera

Abstract

(S)-6-Methylnicotine (6MN), a synthetic nicotine analogue with a methyl group at the 6-position of the pyridine ring, has recently gained attention due to its use in e-cigarettes marketed as alternatives to conventional nicotine products. This strategy has allowed manufacturers to circumvent regulatory oversight, prompting scrutiny from the Food and Drug Administration and other health authorities. About pharmacological and toxicological profile, a limited number of studies suggest that 6MN exhibits greater potency and toxicity than (S)-nicotine, with potential public health implications, particularly for younger populations. While manufacturers claim safety and regulatory exemptions for products containing 6MN, such as SPREE BAR, independent evaluations are lacking. Preliminary data indicate similar efficacy and safety patterns between 6MN and nicotine, though concerns about chronic inhalation risks persist. The emergence and spread of nicotine analogues highlight an urgent need for comprehensive regulatory frameworks and independent and in-depth toxicological studies to safeguard public health.

Keywords: nicotine, 6-methylnicotine, addiction, e-cigarettes, synthetic analogues.

Introduzione

La (S)-6-metilnicotina (6MN), ovvero 2-methyl-5-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl] pyridine secondo nomenclatura IUPAC [1], è l'isomero S di un analogo sintetico della nicotina che presenta un gruppo metilico in posizione 6 a livello dell'anello piridinico (Figura 1).

Questa molecola ha recentemente attirato l'attenzione della Food and Drug Administration (FDA), poiché alcune aziende produttrici di sigarette elettroniche la stanno

proponendo come alternativa alla nicotina sintetica, raggiungendo la normativa che regola i prodotti contenenti nicotina [2].

La scarsità delle informazioni relative al suo profilo farmacologico e tossicologico rende necessari approfondimenti e studi specifici per identificare possibili rischi associati alla sua inalazione.

Dalla nicotina di origine naturale a quella sintetica

I primi tentativi di ottenere la nicotina non per estrazione dal tabacco

ma per sintesi chimica risalgono al 1904 [3], a dimostrazione dell'interesse da parte dell'industria di sviluppare protocolli efficienti [4], con l'obiettivo di abbattere i costi e le tempistiche associati ai processi di estrazione. Tuttavia, l'iniziale entusiasmo subì un brusco arresto, a seguito delle difficoltà riscontrate nel processo di isolamento dell'isomero S della nicotina, quello maggiormente presente nel tabacco (> 99%) [5]. La S-nicotina ottenuta per estrazione è quindi rimasta, per diverso tempo, quella più sicura ed economica da utilizzare.

Successivamente, con il passare degli anni, sono stati sviluppati protocolli di sintesi ad alto rendimento, stereoselettivi, sempre più semplici ed economici [6,7].

A partire dal 2015, la società Next Generation Labs (NGL) ha dato inizio alla commercializzazione di nicotina sintetica negli Stati Uniti, utilizzando il marchio registrato TFN (*tobacco-free nicotine*). A partire dallo stesso anno, sigarette elettro-

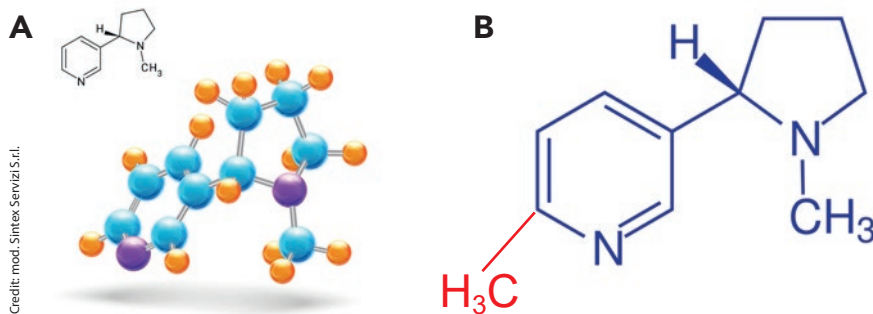


Figura 1 A: struttura molecolare di (S)-nicotina; B: struttura molecolare di (S)-6-metilnicotina.
Figure 1 A: molecular structure of (S)-nicotine; B: molecular structure of (S)-6-methylnicotine.

Introduction

(S)-6-Methylnicotine (6MN), also known as 2-methyl-5-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine according to IUPAC nomenclature [1], is the S-isomer of a synthetic nicotine analogue featuring a methyl group at the 6-position of the pyridine ring (Figure 1).

The Food and Drug Administration (FDA) has recently become concerned with this substance because some e-cigarette producers are promoting it as an alternative to synthetic nicotine, bypassing laws that regulate nicotine-containing products [2]. The limited pharmacological and toxicological data on 6MN suggest further research to assess potential risks for public health.

From naturally derived nicotine to synthetic nicotine

Efforts to synthesize nicotine rather

than extracting it from tobacco date back to 1904 [3], reflecting industry's interest in developing efficient protocols [4] to reduce costs and processing times associated with extraction. However, these initial attempts were hindered by difficulties in isolating the S-isomer of nicotine, the predominant form in tobacco (> 99%) [5]. For a long period, extracted S-nicotine remained the most feasible and cost-effective option. Since then, developments in high-yield and stereoselective synthesis techniques [6,7] have increased productivity and decreased costs. In 2015, Next Generation Labs (NGL) began marketing synthetic nicotine in the United States under the trademark TFN (*Tobacco Free Nicotine*). Consequently, synthetic nicotine-containing e-cigarettes have become widespread.

Synthetic nicotine and analogues: regulatory framework

The European Union first Tobacco Products Directive 2001/37/EC (TPD) was introduced in 2001 to regulate the production, sale, and presentation of tobacco products. In 2014, reflecting new health insights and technological advancements, TPD was revised as Directive 2014/40/EU (TPD II), introducing specific limits on nicotine concentration and regulating e-liquid ingredients [8].

In April 2022, following the 2021 "Puff bar case" [9] involving the sale of TFN-containing e-cigarettes, the FDA was authorized to regulate all nicotine products regardless of origin, including synthetic sources. As a result, companies in the United States must now submit a Premarket Tobacco Product Application (PMTA), ac-

niche contenenti nicotina sintetica hanno cominciato a diffondersi.

Nicotina sintetica e analoghi: cosa dice la normativa?

La prima Direttiva sui Prodotti del Tabacco (*Tobacco Products Directive*, TPD) dell'Unione europea (UE), n. 2001/37/CE, è stata introdotta nel 2001 per regolamentare produzione, vendita e presentazione dei prodotti del tabacco. Nel 2014, sotto la pressione della comunità sanitaria e a seguito di nuovi sviluppi, la TPD è stata aggiornata (TPD II, 2014/40/CE), per definire specifici limiti sulla concentrazione di nicotina e per regolamentare i costituenti dei liquidi per sigarette elettroniche [8].

A partire da aprile 2022, dopo il "caso *Puff bar*" del 2021 [9], che ha visto la commercializzazione di sigarette elettroniche monouso contenenti TFN, la FDA è stata autorizzata alla regolamentazione di tutti i prodotti contenenti nicotina prove-

niente da qualunque fonte, compresa quella sintetica. A seguito di questo inasprimento della regolamentazione per la commercializzazione di prodotti contenenti nicotina, anche se di origine sintetica, negli Stati Uniti le aziende sono tenute a presentare una *Premarket Tobacco Product Application* (PMTA), ovvero una richiesta formale per la commercializzazione con contestuale presentazione di dati di sicurezza [10].

Nonostante l'inasprimento delle normative, un recente rapporto della World Health Organization (WHO) [11] ha avvertito che sostanze quali alcaloidi del tabacco non nicotinici o altri analoghi sintetici della nicotina potrebbero essere utilizzati dai produttori per aggirare gli schemi normativi incentrati solo su nicotina.

Il caso Spree Bar

Negli Stati Uniti, a partire da ottobre 2023, diversi store di sigarette

elettroniche e prodotti svapo hanno iniziato a vendere un nuovo prodotto, denominato *Spree Bar*, pubblicizzato come "essente da PMTA", con sapori e pubblicità accattivanti per i giovani (Figura 2) [2], a base di Metatine, nome commerciale registrato per 6MN. Sul sito web dedicato al prodotto *Spree Bar* [12], Metatine viene presentata come una molecola di origine sintetica strutturalmente simile, ma chimicamente diversa da altri alcaloidi, non contenente nicotina e non derivante dal tabacco. Per questi motivi, i prodotti che la contengono non richiedono l'autorizzazione pre-immissione in commercio imposta dalla FDA. Secondo i produttori, Metatine, erogata tramite le sigarette elettroniche *Spree Bar*, offre la stessa soddisfazione, piacere e godimento dei tradizionali prodotti del tabacco e delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Tuttavia, affermano anche che, sebbene

accompanied by safety data, for such products [10].

Despite these stricter regulations, a recent World Health Organization (WHO) report [11] warned that non-nicotine tobacco alkaloids or other synthetic nicotine analogues may be exploited by manufacturers to circumvent regulations focused solely on nicotine.

The Spree Bar case

In the United States, as of October 2023, several vape stores have begun selling a new product named *Spree Bar*, advertised as "PMTA exempt" and marketed with appealing flavours and designs targeting young consumers (Figure 2) [2]. *Spree Bar* contains Metatine, a registered trade name for 6MN. The *Spree Bar* website [12] presents Metatine as a synthetic molecule structurally similar but chemically

distinct from nicotine and not derived from tobacco. Consequently, products containing Metatine are not subject to FDA premarket authorization requirements.

According to its manufacturers, Metatine, delivered via *Spree Bar* e-cigarettes, provides the same satisfaction and enjoyment as traditional nicotine-containing tobacco products and e-cigarettes. However, they acknowledge that while Metatine is chemically distinct from nicotine, it remains addictive and exhibits a similar toxicity profile, warranting use exclusively by adult tobacco or e-cigarette consumers aged 21 or older. Safety testing reported by the manufacturers indicates that Metatine has been assessed for tobacco-specific nitrosamines (TSNAs), degradation products, chemical impurities, and volatile organic

compounds. Compared to additives currently found in traditional vaping goods, the results apparently indicate no additional risks. Nonetheless, these claims have not been evaluated by the FDA. Since Metatine is not intended for diagnosing, curing, mitigating, treating, or preventing diseases and does not affect body structure or functions, it is not classified as a drug under the U.S. Pharmacopeia.

The "Additional Warnings" section on the *Spree Bar* website [13] lists potential side effects, including nausea, coughing, headaches, oral or throat irritation, nasal congestion, heart palpitations, vomiting, abnormal heart rate, stomach issues, dizziness, rash, respiratory difficulties, and chest pain. Users are advised to discontinue use and seek medical attention if symptoms persist.



Figura 2 Screenshot dal sito web del prodotto Spree Bar: pod usa e getta da 6.000 puff, con aromi assortiti e design accattivante.

Figure 2 Screenshot from the Spree Bar website taken on 01/24/2025: disposable pod device with 6,000 puffs, assorted flavours, and youth-targeted design.

Metatine sia chimicamente distinta dalla nicotina, può comunque creare dipendenza e avere un profilo di tossicità simile, tanto che dovrebbe essere utilizzata solo dagli attuali consumatori di tabacco e vaper adulti, e mai da persone di età inferiore ai 21 anni.

Per quanto riguarda la sicurezza

del prodotto, viene riportato che Metatine è stata testata per le nitrosammine specifiche del tabacco (TSNA), sostanze degradanti, impurità chimiche e altri composti organici volatili, con risultati che suggeriscono un'assenza di rischi aggiuntivi rispetto agli additivi già presenti in altri prodotti di vapo-

rizzazione convenzionali attualmente sul mercato. Tuttavia, viene specificato che le dichiarazioni rilasciate "non sono state valutate da FDA". Infatti, poiché Metatine non è destinata all'uso nella diagnosi, cura, mitigazione, trattamento o prevenzione delle malattie e non è inoltre destinata a influenzare la struttura o qualsiasi funzione del corpo, non è riconosciuta come farmaco nella farmacopea ufficiale degli Stati Uniti.

Nella sezione *Additional warnings* [13] sono riportati i possibili effetti collaterali associati all'uso del prodotto, tra cui: nausea, tosse, mal di testa, irritazione in bocca o gola, congestione nasale, palpitazioni cardiache, vomito, frequenza cardiaca anomala, disturbi allo stomaco, vertigini, eruzione cutanea, difficoltà respiratorie e dolore al petto. Viene inoltre suggerito dai produttori di interrompere l'uso del dispositivo in caso di effetti collaterali e di contattare un medi-

Precautionary statements recommend avoiding product use by individuals under 21, pregnant or breastfeeding women, those allergic to propylene glycol or glycerine, and individuals with conditions such as asthma, heart disease, high blood pressure, diabetes, or gastric ulcers. A warning is also issued regarding exposure to chemicals like formaldehyde, known to cause cancer under California law.

6-methylnicotine: pharmacological and toxicological profile

What is known about the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology of 6MN? Limited data are available. There are no human toxicological data, while in vivo studies in rats indicate that the LD50 of 6MN is 1.5 to 3 times lower than that of nicotine, suggesting greater toxicity [14]. A structural

affinity study analysing various nicotine analogues (6MN included) reported minimal impact on nicotinic receptor binding when a halogen or methyl group was introduced [15]. Pharmacological research indicates that 6MN is three times more potent than [3H]nicotine in displacing it from rat brain membranes and five times more potent in inducing prostration behaviour in animals [16].

A recent in vitro toxicology study, sponsored by Shenzhen Zinwi Biotech and conducted at Guangdong University, found that 6MN showed greater cytotoxicity than nicotine in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) but had lesser effects on the up-regulation of lung cancer-related oncoproteins [17]. The researchers concluded that e-cigarettes containing 6MN might offer certain advantages

over conventional e-cigarettes, potentially encouraging their use. Cheetham A.G. et al., during the Smoke Science and Product Technology Joint Study Groups Conference (Cancún, 2023), presented a poster titled "Chemical, Pharmacological, and Toxicological Assessment of 6-Methylnicotine" [18]. Computational analyses demonstrated similar potency and receptor binding affinity between 6MN and (S)-nicotine in vivo and ex vivo models. Conventional in vitro toxicology assays (Neutral Red and Ames) revealed comparable cellular cytotoxicity and mutagenicity between 6MN and (S)-nicotine in e-liquid formulations. Collectively, these findings suggest that "6-methylnicotine exhibits chemical, pharmacological, and toxicological properties comparable to nicotine" [18].

co qualora i sintomi permanessero. A scopo precauzionale, viene in aggiunta riportato che il prodotto non è adatto all'uso da parte di: minori di 21 anni, persone allergiche/sensibili al glicole propilenico o alla glicerina, donne incinte o che allattano, persone che dovrebbero evitare di usare tabacco o prodotti da svapo per motivi medici, come persone che assumono farmaci per l'asma o la depressione, o che soffrono di malattie cardiache, pressione alta, diabete o ulcera gastrica. Inoltre, viene riportata la seguente frase: "Attenzione: Spree Bar può esporvi a sostanze chimiche tra cui la formaldeide, che è nota allo Stato della California per causare il cancro".

L'impiego all'interno dei liquidi per sigarette elettroniche di un analogo di sintesi della nicotina, che presenta solamente una minima variazione in termini di struttura

chimica, come appunto Metatine, è un chiaro tentativo di evasione dalle leggi degli Stati Uniti che regolamentano i prodotti derivati dal tabacco o contenenti nicotina, che attualmente non si possono estendere agli analoghi sintetici, i quali, tuttavia, potrebbero potenzialmente avere effetti simili in termini di tossicità e di meccanismi di dipendenza.

6-metilnicotina: profilo farmacologico e tossicologico

Ma quali sono i dati disponibili relativi al profilo farmacocinetico, farmacodinamico e tossicologico della 6MN?

I dati di letteratura sono particolarmente limitati. Infatti, non sono disponibili dati tossicologici sull'essere umano e gli studi *in vivo* condotti sui ratti hanno rivelato che la Dose-Letale-50 per la 6MN risulta almeno 1,5 - 3 volte inferiore

re a quella della nicotina, suggerendone una maggiore tossicità [14]. Uno studio di affinità strutturale che ha analizzato l'attività di diversi analoghi della nicotina (tra cui 6MN), riporta che l'introduzione di un alogeno o di un gruppo metilico ha relativamente poco effetto sul legame con i recettori nicotinici [15].

Uno studio farmacologico ha dimostrato che la 6MN è tre volte più potente nel spiazzare la [3H]nicotina dalle membrane del cervello dei ratti e cinque volte più potente nel produrre comportamenti di prostrazione degli animali [16].

Shenzhen Zinwi Biotech, un'azienda leader nel settore degli *e-liquids*, ha sponsorizzato un recente studio tossicologico *in vitro* presso l'Università di Guangdong. Questo studio ha riportato che la 6MN presenta una maggiore citotossicità rispetto alla nicotina in una linea

Shanghai Lingnuo Biotech conducted clinical studies evaluating the "throat hit" and other psychophysical characteristics of aerosols containing 6MN. In one study, 1 mg/ml of 6MN provided a satisfaction level comparable to 3 mg/ml nicotine, producing a similar "throat hit." However, this study limitations included a small sample size ($n = 10$), lack of inhalation protocol description, and absence of statistical analysis [19].

Despite the manufacturers claims, data on toxicological and safety assessments have not been published in peer-reviewed literature, hindering evaluation of the methodologies and reproducibility of these studies.

Furthermore, a significant concern arises regarding the discrepancy between the effective concentrations of 6MN in these products. A notable example is provided by Erythropel H.C. et al. [20]: in samples of e-liquids from Spree

Bar electronic cigarettes, the measured concentrations of 6MN were 87-88% lower than the values declared by the products labels (0.58-0.63% detected versus the claimed 5%). These discrepancies call into question the integrity of industrial processes that can be exempt from stricter regulations.

Conclusions

Given potential risks for public health associated with these novel synthetic chemicals, FDA must immediately establish adequate restrictions. The 2014/40/EU Directive in the European Union relates the term "nicotine" to "nicotinic alkaloids", implying that the regulation could also be applicable to substances such as 6MN, which is an analogue of nicotine and, thus, a member of the nicotinic alkaloid class.

Nevertheless, in 2024, "NoNIC" goods – some of which include 6MN – began to appear in Europe.

These products are advertised as being free from nicotine and tobacco and seemed to be easily accessible online in the UK and the EU [21]. Similarly, e-cigarettes with nicotine substitutes are becoming more and more common in Australia, even though the country has strict regulations governing the sale of these goods. A new Research Letter by Caitlin Jenkins et al. supports this tendency [22].

It is crucial to deepen the understanding of the effects of this chemical, as well as other nicotine analogues, whose use in smoking products may expand despite regulatory restrictions. The possible health hazards of long-term inhalation must be carefully considered, particularly for younger people, such as adolescents or preadolescents. To assess whether 6MN may have deleterious short- or long-term pulmonary, neurological, or systemic effects, there is currently not sufficient data available.

cellulare epiteliale bronchiale umana permanente (BEAS-2B), ma ha minori effetti sulla *up-regulation* delle oncoproteine correlate al tumore polmonare [17]. I ricercatori di questo studio concludono che le sigarette elettroniche contenenti 6MN potrebbero offrire alcuni vantaggi rispetto alle sigarette elettroniche convenzionali, cercando quindi di incoraggiarne l'uso.

Cheetham A.G. e coll. durante la *Smoke science and product technology joint study groups Conference* (Cancun, 2023) hanno esposto un poster dal titolo *Chemical, pharmacological, and toxicological assessment of 6-methylnicotine* [18]. Le loro analisi computazionali hanno dimostrato che 6MN è simile in potenza e affinità di legame alla (S)-nicotina, nei modelli *in vivo* ed *ex vivo*, mentre i test tossicologici convenzionali *in vitro* (Neutral Red e Ames) hanno dimostrato che le formulazioni di e-liquid con 6MN hanno una citotossicità cellulare e una mutagenicità simili all'analoga formulazione di e-liquid con (S)-nicotina. La totalità delle prove disponibili indicano che "6-metilnicotina ha proprietà chimiche, farmacologiche e tossicologiche comparabili alla nicotina" [18].

L'azienda Shanghai Lingnuo Biotech ha condotto degli studi clinici in cui ai soggetti reclutati è stato chiesto di valutare il "colpo in gola" e altre qualità psicofisiche dell'aerosol di sigarette elettroniche contenenti 6MN. In uno di questi studi, 1 mg/ml di 6MN si è rivelato soddisfacente quanto 3 mg/ml di nicotina, producendo un simile "colpo in gola". In conclusione "la 6-metilnicotina può essere utilizzata per sostituire la nicotina nell'aerosolizzazione elettronica" [19]. Tuttavia, i limiti di questo studio sono molteplici: sono stati reclutati solo 10 soggetti, non sono stati descritti i protocolli di inalazione e non è stata svolta alcuna analisi statistica.

Nonostante le dichiarazioni fornite

dall'azienda produttrice, i dati e i risultati relativi ai test tossicologici e di sicurezza da loro svolti non sono stati pubblicati in letteratura, rendendo così estremamente difficoltosa la valutazione dei protocolli e degli approcci metodologici utilizzati per la conduzione degli studi, impedendone la riproducibilità.

Emerge, inoltre, una reale preoccupazione riguardo alla discrepanza tra le concentrazioni effettive di 6MN, rilevate attraverso analisi di laboratori indipendenti, e i valori dichiarati in etichetta dai produttori. Un esempio significativo è fornito da Erythropel H.C. e coll. [20]: nei campioni di e-liquid delle sigarette elettroniche Spree Bar, le concentrazioni di 6MN erano inferiori dell'87-88% rispetto al valore dichiarato dall'azienda (0,58-0,63% rilevato contro il 5% dichiarato).

Questa discrepanza solleva interrogativi sulla effettiva qualità dei processi produttivi, che potrebbero essere soggetti a controlli meno stringenti e rigorosi.

Conclusioni

Per FDA risulta estremamente urgente regolamentare queste nuove molecole di origine sintetica nel modo più opportuno, soprattutto in funzione dei potenziali rischi per la salute pubblica. Per quanto riguarda invece la Comunità europea, dal momento in cui la Direttiva 2014/40/UE, nella sezione dedicata alle definizioni, associa al termine "nicotina" il significato di "alcaloidi nicotinici", gli effetti della normativa possono considerarsi applicabili anche a molecole come la 6MN, analogo nicotinico e, conseguentemente, appartenente alla classe degli alcaloidi nicotinici.

Nel 2024, in Europa hanno cominciato a diffondersi prodotti definiti "NoNIC" senza tabacco né nicotina, alcuni dei quali contenenti 6MN. Questi prodotti sembrano essere facilmente reperibili online in UE e nel Regno Unito [21]. Anche in

Australia, nonostante le leggi in merito alla distribuzione di questi prodotti siano particolarmente restrittive, si sta assistendo a una diffusione di sigarette elettroniche contenenti sostanze alternative alla nicotina, come dimostrato da una recentissima *Research Letter* pubblicata da Jenkins C. e coll. [22].

Approfondire gli effetti di questa molecola è fondamentale, così come di altri analoghi della nicotina, il cui utilizzo nei prodotti da fumo potrebbe diffondersi, nonostante le restrizioni normative. Da considerare sono tutti i potenziali rischi per la salute associati a una assunzione cronica, per via inalatoria, in soggetti particolarmente giovani (come adolescenti o preadolescenti ancora in via di sviluppo). La letteratura disponibile fino a oggi non è sufficiente per stabilire se la 6MN possa avere ripercussioni a livello polmonare, cerebrale o a carico di altri distretti, nel breve e nel lungo termine.

Erika Tedesco

Sofia Ceccato

Cristiano Chiamulera

Department of Diagnostic and Public Health, Pharmacology Section, University of Verona, Verona

✉ erika.tedesco@univr.it

- **Conflitto di interessi:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.
- **Finanziamento:** Nessun finanziamento o supporto finanziario è stato utilizzato per la realizzazione di questo studio.

Bibliografia

1. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Nicotine, 6-methyl-. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine_-6-methyl
2. Jordt SE, Jabba S V, Silinski P, Berman ML, Jordt SE. Spree Bar, a vaping system delivering a synthetic nicotine analogue, marketed in the USA as 'PMTA exempt'. *Tob Control* 2024; tc-2023-058469. <https://doi.org/10.1136/tc-2023-058469>

3. Pictet A, Rotschy A. Synthese des nicotins. *Eur J Inorg Chem* 2006;37: 1225-35. <https://doi.org/10.1002/cbcr.19040370206>
4. Berman ML, Zettler PJ, Jordt SE. Synthetic nicotine: science, global legal landscape, and regulatory considerations. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2023;1047:35-60.
5. Zhang H, Pang Y, Luo Y, Li X, Chen H, Han S, et al. Enantiomeric composition of nicotine in tobacco leaf, cigarette, smokeless tobacco, and e-liquid by normal phase high-performance liquid chromatography. *Chirality* 2018;30:923-31. <https://doi.org/10.1002/chir.22866>
6. Jordt SE. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 2023;32:E113-7. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056626>
7. Wagner FF, Comins DL. Recent advances in the synthesis of nicotine and its derivatives. *Tetrahedron* 2007;63: 8065-82. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.04.100>
8. European Union. EUR-Lex. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC Text with EEA relevance. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj/eng>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Cool clouds distribution, Inc. d/b/a Puff Bar. MARCS-CMS 608526. July 20, 2020. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/cool-clouds-distribution-inc-dba-puff-bar-608526-07202020>
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). New law clarifies FDA authority to regulate synthetic nicotine. March 18, 2022. <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/new-law-clarifies-fda-authority-regulate-synthetic-nicotine>
11. World Health Organization (WHO). WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke. Geneva: World Health Organization, 2023.
12. Spree Bar. What is Metatine? <https://spreebar.com/metatine/>
13. Spree Bar. Additional warnings. <https://spreebar.com/additional-warnings/>
14. UCFS Library. Nicotine Derivatives - Survey of Results. Rylander R. Report A 0500/3050. 1982 December 15. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/#id=gqfw0040>
15. Dukat M, Fiedler W, Dumas D, Damaj I, Martin BR, Rosecrans JA, et al. Pyrrolidine-modified and 6-substituted analogs of nicotine: a structure affinity investigation. *Eur J Med Chem* 1996;31:875-88. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(97\)89850-9](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(97)89850-9)
16. Wang DX, Booth H, Lerner-Marmarosh N, Osdene TS, Abood LG. Structure-activity relationships for nicotine analogs comparing competition for [3 H]nicotine binding and psychotropic potency. *Drug Dev Res* 1998;45:10-6.
17. Qi H, Chang X, Wang K, Xu Q, Liu M, Han B. Comparative analyses of transcriptome sequencing and carcinogenic exposure toxicity of nicotine and 6-methyl nicotine in human bronchial epithelial cells. *Toxicol in Vitro* 2023;93:105661. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105661>
18. Cheetham AG, Plunkett SE, Marking S, Campbell P, Coffa BG, Gilliland S III, et al. STPOST 52. Chemical, pharmacological, and toxicological assessment of 6-methylnicotine. In: Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco. Coresta SSPT 2023. Smoke Science and Product Technology Joint Study Groups Conference. Programme & Abstracts. Cancun, Mexico, 8-12 October 2023.
19. Google Patents. Racemization 6-methyl nicotine and preparation method and application thereof. CN114437025B. <https://patents.google.com/patent/CN114437025B/en>
20. Erythropel HC, Jabba S V, Silinski P, Anastas PT, Krishnan-Sarin S, Zimmerman JB, et al. Variability in constituents of e-cigarette products containing nicotine analogues. *JAMA* 2024; 332:753-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12408>
21. Vanhee C, Dill M, Canfyn M, Tuentner E, Barhdadi S. The emergence of a novel synthetic nicotine analog 6-methyl nicotine (6-MN) in proclaimed tobacco and nicotine-free pouches available in Europe. *Drug Test Anal* 2024; <https://doi.org/10.1002/dta.3841>
22. Jenkins C, Kelso C, Morgan J. 6-Methylnicotine: a new nicotine alternative identified in e-cigarette liquids sold in Australia. *Med J Aust* 2024;221:333-5. <https://doi.org/10.5694/mja2.52423>

HOW TO CITE

Tedesco E, Ceccato S, Chiamulera C. Synthetic nicotine analogues to evade rules? The case of 6-methylnicotine. *Tabaccologia* 2024; XXII(4):9-15. <https://doi.org/10.53127/tblg-2024-A020>



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>