

Nicotina e 6-metilnicotina: il mondo in una sostanza

**XXI Congresso Nazionale SITAB - Tabacco:
conoscere il passato, capire il presente, migliorare il
futuro**

Pisa, 28 Novembre 2025



SOMMARIO

1

Analoghi della nicotina: perché se ne parla?

2

Cos'è la 6-metilnicotina?

3

Dalla nicotina sintetica ai derivati

4

Dati farmacologici e tossicologici di 6-metilnicotina

5

Rischi e considerazioni finali



Analoghi della nicotina: perché se ne parla?



Crescente presenza e **diffusione** in diversi Stati di prodotti da inalazione **contenenti analoghi sintetici della nicotina**



Il loro **impiego** è **strategico**, al fine di aggirare le normative che fanno riferimento alla "semplice nicotina"



I prodotti si caratterizzano **per elevata attrattività**, con rischi concreti per la salute di popolazioni di giovani, fumatori e non. Inoltre, e mancano dati indipendenti e solidi sul profilo di sicurezza

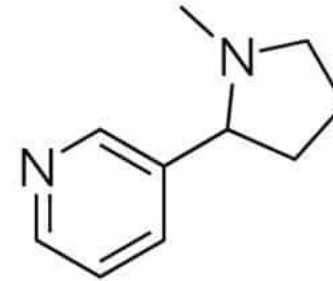
Cos'è la 6-metilnicotina?



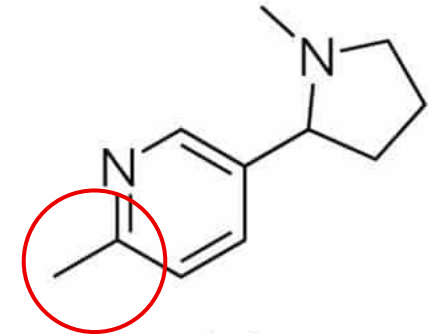
La 6-metilnicotina (6MN) è un **analogo sintetico della nicotina** con un metile in posizione 6 dell'anello piridinico.

Viene utilizzata in sostituzione alla nicotina per **non rientrare nelle definizioni normative** tradizionali.

L'architettura della molecola rimane sostanzialmente sovrapponibile a quella della nicotina. Questa continuità strutturale si traduce in una **probabile similitudine funzionale**.



Nicotine



6-Methylnicotine

Dalla nicotina sintetica ai derivati

1904

Primi tentativi di sintesi della nicotina

Obiettivo principale: abbattere i costi e le tempistiche associati ai processi di estrazione

2015

Inizio commercializzazione di nicotina sintetica

Il marchio registrato **TFN** (*tobacco-free nicotine*) si comincia a diffondere

2021

Caso PUFFBAR

Sigarette elettroniche monouso ad alta attrattività giovanile contenenti **nicotina sintetica** aggirano la normativa FDA

2022

Premarket Tobacco Product Application (PMTA) per la nicotina sintetica

FDA acquisisce **autorità su tutti i prodotti contenenti nicotina**, indipendentemente dall'origine

2023

Caso SPREEBAR

Sigarette elettroniche contenenti Metatine (6-metilnicotina)



Il caso Spreebar

Prodotti da inalazione commercializzati dal 2023 negli USA:

- contenenti **METATINE** (6-metilnicotina)
- **PMTA EXEMPT**
- **Packaging accattivante**, soprattutto per i giovani



WHAT IS METATINE?

Metatine™ is a patented non-nicotine compound that provides adult users with a strong sense of satisfaction that is largely indistinguishable from traditional vape products.

A synthetically derived molecule that is structurally similar to, but chemically different from other vaping alkaloids, Metatine is not made from, and does not contain, nicotine. In its natural state, Metatine is a colorless, odorless, liquid. It is considered an active ingredient and is currently found (only!) in premium SPREE BAR vape devices. Products containing Metatine may not be sold to anyone under the age of 21.

Metatine™

- Dà un forte senso di soddisfazione
- Indistinguibile dai tradizionali prodotti da inalazione
- Simile ma chimicamente differente dagli altri alcaloidi da inalazione

- Non deriva dal tabacco
- Tantissimi gusti e aromatizzazioni
- Legale in più di 50 Stati

WHAT MAKES METATINE UNIQUE?

Metatine's unique composition allows it several advantages in the marketplace:

SPREE BAR vape devices that contain Metatine are available with rechargeable, reusable batteries. Reusable batteries — combined with "flavor pods" — make Metatine vapes highly affordable. 6,000-puff SPREE BAR flavor pods have a retail price that is LESS THAN HALF the price of leading 5,500-puff disposables.

Metatine does not contain nicotine and is not derived from tobacco; accordingly Metatine products are exempt from nicotine excise taxes in many states, which can result in massive savings for retailers and consumers. Please check your local laws and regulations.

Metatine can be combined with many flavors and is legal to sell in nearly all 50 states. Please check your local laws and regulations.



HOW DOES METATINE COMPARE TO NICOTINE?

Metatine, when delivered via SPREE BAR, provides the same satisfaction, pleasure and enjoyment as traditional tobacco products and nicotine e-cigarettes. Of note, while Metatine is chemically distinct from nicotine, it may still be addictive, may have a toxicity profile similar to nicotine, and should only be used by current adult tobacco users and vapers, and never by minors (persons under the age of 21).

PRODUCT SAFETY

Metatine has been tested for tobacco-specific nitrosamines (TSNA's), degradants, chemical impurities, and other volatile organic compounds. The results indicate that Metatine likely poses no additional risk compared to additives found in conventional vape products currently on the market. The statements made on this website have not been evaluated by the FDA (U.S. Food & Drug Administration).

Metatine is not intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease and is also not intended to affect the structure or any function of the body; accordingly, Metatine is not recognized as a drug in the official United States Pharmacopoeia.

WARNING: SPREE BAR can expose you to chemicals including formaldehyde, which is known to the State of California to cause cancer. For more information go to www.P65Warnings.ca.gov.

➤ **Profilo di tossicità «simile»**
alla nicotina

➤ **«Potrebbe» dare dipendenza**

➤ Testata per le nitrosamine e impurità

➤ **Nessun «rischio aggiuntivo»**
rispetto ai tradizionali prodotti da inalazione presenti sul mercato

➤ **Non valutata da FDA**, in quanto non riconosciuta nella Farmacopea USA

Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

INBIFO Institut für biologische Forschung · Köln

INBIFO

Dr.med. R. Rylander
c/o FABRIQUES DE TABAC REUNIES S.A.
Switzerland

15.Dec.82
DRMO/NO

COPY NO.: 370

REPORT A 0500/3050

Nicotine Derivatives (Synthetic Compounds)

Survey of Results

1495	cis-3'-methylnicotine
1523	(R,S)-5-methylnicotine
1538	(R,S)-4-methylnicotine
1542	1-6-methylnicotine
1589	(R,S)-6-methylnicotine
1604	d-nicotine
1610	(R)-2-aminonicotine
1611	tetrahydropyrrollo(a)-6-methyl-4-azaisoindolene

- **I sostituenti metilici** in tutte le posizioni della molecola di nicotina sono tollerati per quanto riguarda l'attività farmacologica, ad eccezione delle posizioni 1 e 2.
- **La metilazione in posizione 6 porterebbe addirittura a un'attività maggiore** rispetto a quella della L-nicotina.
- 6-metilnicotina ha una **DL50 nel ratto 1,5-3 volte inferiore** a quella della nicotina

Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

Pyrrolidine-modified and 6-substituted analogs of nicotine: a structure–affinity investigation

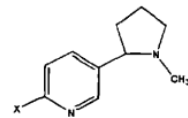
M Dukat¹, W Fiedler¹, D Dumas¹, I Damaj², BR Martin²,
JA Rosecrans², JR James², RA Glennon^{1,2*}

¹Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy;

²Department of Pharmacology, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, USA

(Received 26 February 1996; accepted 31 May 1996)

- 6MN ha **affinit  recettoriale simile alla nicotina**
- circa **3 volte pi  potente nello stimolare l'attività locomotoria**



Compound	X	K_i (nM) (SEM)	Tail flick assay		Spontaneous activity	
			ED_{50} (mg/kg)	Rel pot ^a	ED_{50} (mg/kg)	Rel Pot ^a
1a	H	1.26 (\pm 0.02)	1.64 (1.23–2.38)	1.0	0.78 (0.59–1.02)	1.0
1b	Cl	0.63 ^b	0.13 (0.08–0.24)	15.4	0.14 (0.09–0.20)	6.8
1c	CH ₃	1.80 (\pm 0.15)	0.89 (0.79–1.52)	2.0	0.26 (0.19–0.42)	3.3
1d	OCH ₃	22 (\pm 1)	> 30	< 0.1	8.0 (6.25–10.21)	0.1
1e	F	1.03 (\pm 0.06)	1.52 (0.77–3.02)	1.2	0.41 (0.23–0.79)	2.1
1f	Br	0.45 (\pm 0.01)	0.17 (0.09–0.29)	14.4	0.06 (0.03–0.15)	19.4

^a ED_{50} values in mg/kg (followed by 95% confidence limits) are calculated on the basis of the free base. Rel pot = potency relative to (\pm)nicotine (tail flick: ED_{50} = 10.19 μ mol/kg; spontaneous activity: ED_{50} = 4.84 μ mol/kg) = 1, ie, ED_{50} (μ mol/kg) nicotine/ ED_{50} (μ mol/kg) test compound. ^bBinding data, but not functional data, previously reported [14]; included for comparison.

Research Article

Structure–activity relationships for nicotine analogs comparing competition for [³H]nicotine binding and psychotropic potency[†]

David X. Wang, Heather Booth, Nicole Lerner-Marmarosh, Thomas S. Osden, Leo G. Abood

First published: 21 December 1998 | [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199809\)45:1<10::AID-DDR2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199809)45:1<10::AID-DDR2>3.0.CO;2-G) | Citations: 31

- 6MN   **3 volte pi  potente nel spiazzare la [3H]nicotina** dalle membrane del cervello dei ratti
- 6MN   **5 volte pi  potente** nel produrre **comportamenti di prostrazione** degli animali

Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

> [Toxicol In Vitro](#). 2023 Dec;93:105661. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105661. Epub 2023 Aug 14.

Comparative analyses of transcriptome sequencing and carcinogenic exposure toxicity of nicotine and 6-methyl nicotine in human bronchial epithelial cells

Huaiyuan Qi ¹, Xia Chang ¹, Ke Wang ¹, Qiaoxin Xu ¹, Meisen Liu ², Bin Han ³

Affiliations + expand

PMID: 37586650 DOI: [10.1016/j.tiv.2023.105661](#)

- 6MN presenta una **maggiore citotossicità** rispetto alla nicotina in una linea cellulare epiteliale bronchiale umana permanente (BEAS-2B)
- Sembrerebbe avere **minori effetti sulla up-regulation delle oncoproteine** correlate al tumore polmonare

Chemical, Pharmacological, and Toxicological Assessment of 6-Methylnicotine

[Andrew Cheetham](#)¹, Susan Plunkett^{1,2}, Lynn McFadden¹, Mariano Scian¹, Sarah Marking², Bonnie Coffa², Preston Campbell², and Stan Gilliland III²

¹ Enthalpy Specialty Labs, Richmond, VA, USA; ² Consilium Sciences, Richmond, VA, USA.

STPOST 52, CORESTA Smoke Science and Product Technology (SSPT) Conference 2023, October 8–12, 2023, Cancun, Mexico

- Analisi chimiche hanno confermato che il campione 6MN presentava **un'efficienza di trasferimento nell'aerosol** simile a quella della nicotina ($82,5 \pm 0,6$ % contro $85,6 \pm 2,9$ % per le forme freebase).
- I test tossicologici regolatori *in vitro* (**Neutral Red, Ames e Micronucleus**) hanno dimostrato **che le formulazioni e-liquid contenenti 6MN mostrano citotossicità, mutagenicità e genotossicità simili alla formulazione e-liquid analoga contenente nicotina.**

Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

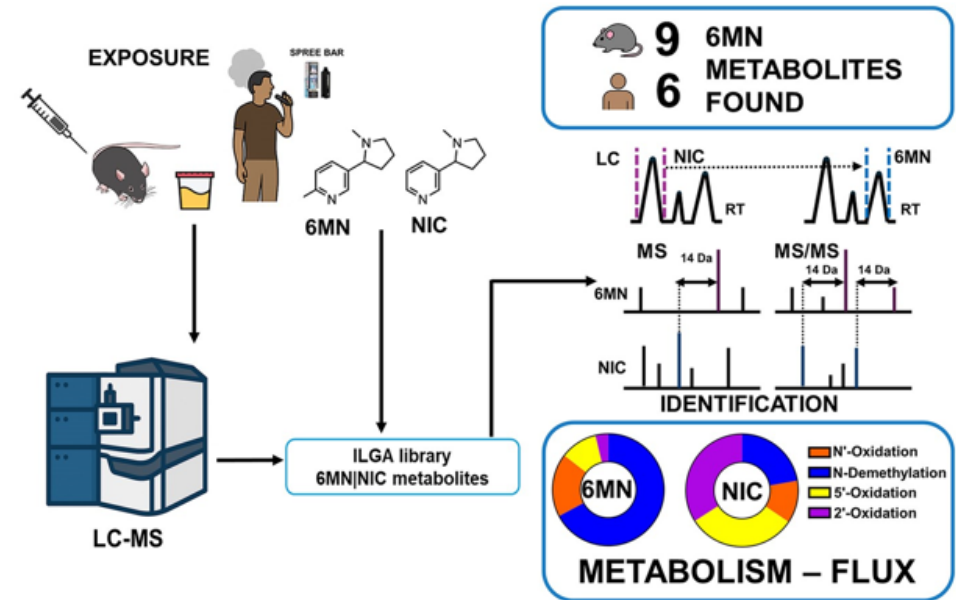
JOURNAL ARTICLE

Characterizing oxidative metabolites of 6-methylnicotine (6MN; aka Metatine): divergent metabolism from nicotine and identification of urinary biomarkers of exposure [Get access >](#)

Zhengzhi Xie, Daniel J Conklin, Lexiao Jin, Alexis Miller, Heather Stowers, Jackie Gallagher, Rachel J Keith, Jin Y Chen, Pawel Lorkiewicz ✉

Toxicological Sciences, Volume 207, Issue 2, October 2025, Pages 320–330,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf107>



Published: 21 July 2025 [Article history](#) ▾



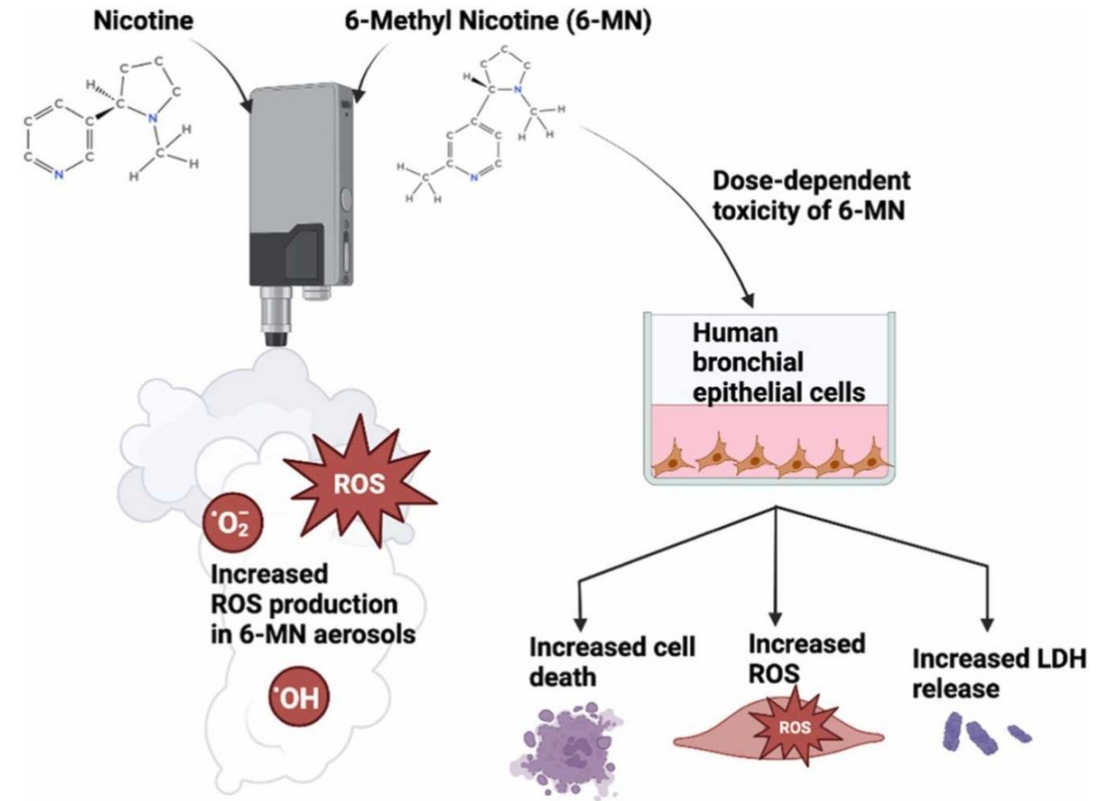
- **caratterizzazione dei metaboliti di 6MN** nelle urine di topi (esposti per via intraperitoneale o per inalazione) e nei campioni di urina umana dopo l'uso del prodotto SPREE BAR;
- 6MN presenta un **profilo metabolico distintivo** rispetto alla nicotina;
- **6MN**, ma non una dose equimolare di nicotina, **ha indotto effetti neurotossici acuti** nei topi, evidenziando rischi tossicologici distinti.

Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

Emerging nicotine analog 6-methyl nicotine increases reactive oxygen species in aerosols and cytotoxicity in human bronchial epithelial cells

Felix Effah ^{a 1}, Yehao Sun ^{a 2}, Alan Friedman ^{b 3}, Irfan Rahman ^{a 4}  

L'ossidazione termica di 6-MN in e-liquid genera più ROS negli aerosol rispetto a nicotina convenzionale, con maggior citotossicità in cellule epiteliali bronchiali umane (linea HBEC3-KT)



Dati farmacologici e tossicologici di 6MN

6-Methyl nicotine and nicotine have similar thermoregulatory and reinforcing effects in middle aged female rats with a history of nicotine vapor self-administration

Michael A. Taffe^{a,*}, Tyra R. Coons^{a,b,1}, Tess A. Doran^{a,c,1}, Yanabel Grant^a,
Sophia A. Vandewater^a

- Nei ratti femmina, **6MN**, somministrata per via sottocutanea, **produce effetti** antinocicettivi, termoregolatori e di soppressione dell'attività spontanea sulla ruota **simili a quelli prodotti dalla nicotina** quando iniettata;
- **L'esposizione alla 6-MN per inalazione** di vapori ha anch'essa ridotto la temperatura corporea e aumentato la latenza al ritiro della coda **in misura simile** agli effetti già riportati per l'inalazione di vapori di nicotina.
- È probabile che i prodotti contenenti 6-MN comportino **rischi per la salute simili a quelli dei prodotti contenenti nicotina**.

RISCHI E CONSIDERAZIONI

DATI INDIPENDENTI CARENTI E LIMITATA TRASPARENZA DELL'AZIENDA

- Menzionati diversi **effetti collaterali e controindicazioni**
- Dubbi su **quantità effettive di attivi** all'interno delle formulazioni
- Possibile **esposizione a formaldeide**
- Assenti **dati su esposizione cronica** e a lungo termine

DIFFUSIONE E DISCREPANZE NORMATIVE

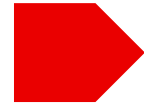
- In Europa **hanno cominciato a diffondersi** prodotti definiti "NoNIC" senza tabacco né nicotina, alcuni dei quali contenenti 6MN;
- Anche in **Australia**, nonostante le leggi siano restrittive, si sta assistendo a una diffusione di sigarette elettroniche contenenti sostanze alternative alla nicotina.



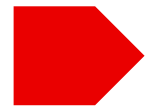
RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA



Conclusioni



Necessario porre **attenzione** sulla composizione di **nuovi prodotti** e sensibilizzare i giovani a diffidare da packaging accattivanti e aromi



Necessaria **uniformità delle Normative** tra i diversi Stati **a livello internazionale**, per evitare che in alcuni Paesi questi prodotti siano commercialmente disponibili (es. USA, Svizzera), senza garanzie sul profilo di *safety*



Approfondire con **studi indipendenti** il profilo di tossicità di questi analoghi nicotinici, soprattutto su esposizione cronica ed effetti sullo sviluppo

Nicotina e 6-metilnicotina: il mondo in una sostanza

Grazie per l'attenzione

Contatti

Dott.ssa Erika Tedesco,
Farmacista, specialista in Farmacologia e Tossicologia clinica
UNIVR - AOUI VR
erika.tedesco@univr.it

Pisa, 28 Novembre 2025

XXI Congresso Nazionale SITAB - Tabacco: conoscere il passato, capire il presente, migliorare il futuro

