

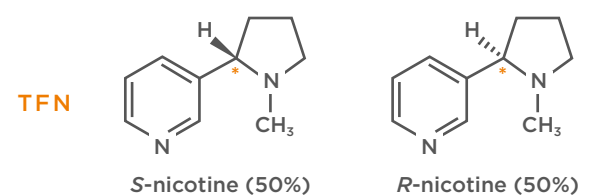
# SYNTHETISCHES NIKOTIN



Dr. Frank Henkler-Stephani | Senior Director Tobacco Harm Reduction BVTE

Synthetisches Nikotin wurde seit 2015 unter dem Handelsnamen TFN (Tobacco Free Nicotine) für pharmazeutische und Verbraucherprodukte vermarktet (Berman et al. 2023). TFN wurde in den USA seit 2015 in Dampfprodukten eingesetzt, ist jedoch deutlich teuer als pflanzlich gewonnenes Nikotin. Ausgangssubstanzen einer Synthese sind u.a. Niacin oder Ethylnicotinat, die aus fossilen Rohstoffen gewonnen werden können. Nikotin ist ein sogenanntes chirales Molekül:




(z.B. S-Valin schmeckt bitter, R-Valin dagegen süß). Über Wirkungen und gesundheitliche Risiken von R-Nikotin ist wenig bekannt.



Bei der chemischen Standardsynthese entstehen zwei Varianten, die zwar grundsätzlich identisch, aber analog zu den rechten und linken Händen, nicht deckungsgleich sind. Diese Mischung wird auch als Racemat bezeichnet und enthält beide Formen (Enantiomere), d.h. S-Nikotin und R-Nikotin etwa zu gleichen Anteilen. In der Tabakpflanze erfolgt dagegen eine stereoselektive Synthese, bei der fast ausschließlich S-Nikotin durch enzymatische Prozesse gebildet wird. Enantiomere haben zwar dieselben physikochemischen Eigenschaften, können sich aber in ihren biologischen Wirkungen unterscheiden

Synthetisches Nikotin verlor nach 2021 seinen Status als Nischenprodukt, als die Firma Puff Bar, ein führender Hersteller von Einweg-E-Zigaretten in den USA, die Umstellung des Produktsortiments ankündigte. Ein wichtiges Motiv war nach den Einschätzungen von Analysten (Jordt, 2021; Berman et al., 2023; Abschnitt 3.5) eine Regulierungslücke in den USA, durch die synthetisches Nikotin nicht zu den Tabakerzeugnissen zählte und auch nicht in der Zuständigkeit der Food and Drug Agency (FDA) lag. Damit entfielen das aufwendige Pre-market Tobacco Product Application (PTMA) Verfahren, sowie die Tabaksteuer,

Verkaufsbeschränkungen im Internet und Beschränkungen zu Aromen und Zusatzstoffen. Diese Lücke wurde in den USA bereits im März 2022 geschlossen (FDA, 2022). In der EU unterliegen synthetisches und natürliches Nikotin als Nikotinalkaloide gleichermaßen der Tabakproduktrichtlinie. Eine 2023 veröffentlichte Studie verdeutlicht jedoch, dass etwa in der Hälfte der FCTC-Vertragsstaaten synthetisches Nikotin nicht vom Tabakrecht abgedeckt wird (Berman et al., 2023).

-  Die ersten kommerziellen Produkte verwendeten racemisches Nikotin, wobei zu den Wirkungen und möglichen Risiken der R-Form nur wenige Daten vorliegen. R-Nikotin ist deutlich weniger potent, so dass dem Razemat nur die halbe Wirksamkeit von pflanzlichem Nikotin zukommt (Ramamurthi et al., 2022). Es gibt allerdings auch Spekulationen, dass der Zusatz von R-Nikotin Vorteile bietet und beispielsweise zu einem geringeren Suchtpotenzial führen könnte.
-  Innerhalb sehr kurzer Zeit gelang es mehreren Anbietern, Verfahren für eine stereoselektive Nikotinsynthese zu entwickeln, bei denen fast ausschließlich die S-Form entsteht. Beim Verfahren von Zanoprima Lifescience wird ein wichtiges Zwischenprodukt (S Nornikotin) mittels einer stereoselektiven enzymatischen Reaktion hergestellt.
-  Andere Hersteller gehen vom Razemat aus und trennen die Enantiomere durch stereoselektive Reinigungsschritte oder Umkristallisierung. Das mit diesen Verfahren hergestellte Nikotin entspricht dem pflanzlichen Naturstoff. Typische Verunreinigungen, wie die Spuren von krebserzeugenden Nitrosaminen, können bei synthetischen Produkten ebenfalls vermieden werden. Aktuell können natürliches und synthetisches S-Nikotin durch die Radiokarbonmethode unterschieden werden. Da das synthetische Produkt aus

fossilen Rohstoffen gewonnen wird, liegt der Anteil des Kohlenstoffisotops 14 hier deutlich niedriger als bei einem Ursprung aus dem landwirtschaftlichen Anbau.

#### WIRTSCHAFTLICHE ERWÄGUNGEN

Ein Liter aus Tabak gewonnenes Nikotin kostet etwa 230-430 \$, wobei racemisches Nikotin mit 1.800 \$ pro Liter deutlich teurer ist. Nach Studiendaten kostete ein Liter Zanoprima SyNic synthetisches S-Nikotin allerdings nur 1.000 \$, war etwa 2-4-fach teurer als pflanzliches Nikotin (Berman et al., 2023, Daten aus dem Abschnitt 3.4.2.2.). Mit der entsprechenden Nikotinmenge könnten allerdings 50 Liter Liquid mit dem zulässigen Höchstwert von 20 mg/ml hergestellt werden. Die damit verbundenen Kosten von 2 Cent pro ml Liquid fallen für den Konsumenten wahrscheinlich kaum ins Gewicht. Für einen 20 ml Nachfüllbehälter würden die Nikotinkosten bei 20 Cent liegen, statt bei 5 bis 8 Cent, wie bei der Verwendung von pflanzlichem Nikotin.

#### VORTEILE VON SYNTHETISCHEM NIKOTIN

Synthetisches Nikotin ist von der Kritik an den sozioökologischen Auswirkungen des Tabakanbaus prinzipiell nicht betroffen und könnte für die Nikotinbranche ein wichtiger Faktor zur Verbesserung der Nachhaltigkeit werden.

#### BESONDERE RISIKEN

Fortschritte in der Nikotinsynthese begünstigen allerdings auch Forschungen zum Einsatz neuer nikotinanaloger Substanzen, wo sich mit 6-Methylnikotin eine erste auch kommerziell interessante Option abzeichnet.



[www.bvte.de/nikotin](http://www.bvte.de/nikotin)

#### Referenzen:

Berman ML, Zettler PJ, Jordt SE. (2023). Synthetic Nicotine: Science, global legal landscape, and regulatory considerations. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1047: 35-60.  
 FDA, 2021. <https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/30f82ff>  
 Jordt SE. (2021) Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 0:1-5 doi:10.1136/tobaccocontrol-2021-056626  
 Ramamurthi et al., 2022: <https://tobacco-imag.stanford.edu/wp-content/uploads/2022/03/13161808/Synthetic-Nicotine-White-Paper-3-8-2022F.pdf>