**Poniżaj zamieszczam moje opracowanie oparte na dowodach dotyczące zasadności wprowadzenia beztytoniowych saszetek nikotynowych do nowatorskich wyrobów nikotynowych pozwalających na zwalczanie nawyku palenia tytoniu**

Przed ponad dekadą na rynku konsumenckim pojawiły się nowatorskie wyroby tytoniowe. Początkowo były to elektroniczne papierosy, następnie podgrzewacze tytoniu a ostatnio beztytoniowe woreczki nikotynowe (BWN) zwane również saszetkami nikotynowymi. Wszystkie wymienione wyroby mają za zadanie dostarczać nikotynę do organizmu użytkownika. Jednak w odróżnieniu od papierosów konwencjonalnych proces ten nie następuje w wyniku spalania tytoniu i inhalacji dymu tytoniowego a na drodze podgrzewania płynu nikotynowego i wytwarzania aerozolu inhalowanego do płuc (e-papierosy), podgrzewania tytoniu i inhalacji powstałego aerozolu (podgrzewacze tytoniu) oraz uwalnianie nikotyny i aromatów po umieszczeniu saszetki pod górną wargą, co powoduje wchłanianie nikotyny przez błonę śluzową jamy ustnej (BWN).

Brak procesu spalania stwarza ogromną różnicę w ilości związków toksycznych / rakotwórczych dostarczanych do organizmu wraz z dymem spalanych papierosów a ilością, która dostaje się do organizmu wraz z aerozolem. Liczba związków chemicznych w dymie papierosowym wynosi ponad 7 tys.[[1]](#footnote-1), i przekracza liczbę substancji zawartych w aerozolu generowanym z e-papierosów lub podgrzewaczy o 2 rzędy wielkości [[2]](#footnote-2). Na tym tle najbardziej korzystnie prezentują się beztytoniowe woreczki nikotynowe.

BWN nie zawierają tytoniu i są wykonane z przepuszczalnych włókien wiskozowych, zawierają specjalną matrycę składającą się z wody i mikrokrystalicznej celulozy pochodzącej z włókien sosny. Do tej matrycy dołączono nikotynę o czystości farmakopealnej, dodatki smakowe i aromaty, środek zagęszczający i stabilizujący, sól, substancje słodzące. Są dostępne w różnych smakach i różnej zawartości (mocy) nikotyny, oferując dorosłym palaczom i waperom alternatywny sposób dostarczania nikotyny bez smaku lub zapachu związanego z tytoniem [[3]](#footnote-3).

Biorą pod uwagę, że produkty nie są spalane, nie zawierają tytoniu, zawierają aromaty stosowane w przemyśle spożywczym a rozpuszczone w ślinie związki zawarte w torebkach dostają się do organizmu na drodze pokarmowej można z bardzo dużym prawdopodobieństwem założyć, że jedynym związkiem toksycznym dostającym się do organizmu użytkownika jest nikotyna co prowadzi do następujących pytań/zagadnień, na które odpowiedź przyniosły badania z ostatnich czterech lat. Należy pamiętać, że choć ilość publikacji na temat BWN nie jest duża, ze względu na krótką obecność tych produktów na rynku, to już można pokusić się o wnioski istotne dla zdrowia publicznego.

1. Czy używanie BWN pociąga za sobą narażenie na rakotwórcze nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu?
2. Charakterystyka zagrożeń spowodowanych przyjmowaniem nikotyny z BWN
3. Farmakokinetyka nikotyny dostarczanej z BWN
4. Stężenie nikotyny w BWN a toksyczność ostra dla nikotyny
5. Miejsce BWN w kontinuum ryzyka wyrobów tytoniowych
6. **Analiza zawartości rakotwórczych nitrozoamin specyficznych dla tytoniu (TSNA).**

Nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (TSNA) to organiczne związki powstałe w trakcie fermentacji tytoniu z nikotyny i alkaloidów ubocznych tytoniu - nor-nikotyny, anatabiny i anabazyny. Wyroby tytoniowe, w szczególności klasyczne papierosy, lecz również niektóre tytonie stosowane doustnie, zawierają znaczne ilości TSNA. Przykładowo dwie główne nitrozoaminy - NNN (N’-nitrozonornikotyna) i NNK (4-(metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon) w niespalonym tytoniu pochodzącym z papierosów występują w ilości około 1900 ng NNN i 530 ng NNK na papierosa [[4]](#footnote-4). BWN nie zawierają wprawdzie tytoniu, lecz dodana do nich nikotyna mogła zostać uzyskana poprzez ekstrakcję z liści tytoniu i dlatego potencjalnie może zawierać śladowe ilości TSNA.

Badania pod tym kątem przeprowadził Niemiecki Federalny Instytut ds. Oceny Ryzyka (BfR) [[5]](#footnote-5). TSNA wykryto w ponad połowie analizowanych saszetek nikotynowych Najwyższe ustalone zawartości wynosiły 13 ng na saszetkę dla NNN, przy 5,4 ng na szszetkę dla NNK [[6]](#footnote-6). A więc odpowiednio 146 i 98 razy mniej niż w tytoniu. Uwzględniając fakt, że TSNA może powstawać również w sposób endogenny w przewodzie pokarmowym, co opisano np. dla NNN w ślinie[[7]](#footnote-7), w rzeczywistości poziom tych związków może być jeszcze niższy,

Należy silnie podkreślić, że autorzy nie znaleźli TSNA w drugiej połowie badanych saszetek nikotynowych. Wynik ten pozwala stwierdzić, że uniknięcie nitrozoamin jest technologicznie możliwe. Jest to szczególnie istotne ponieważ w przypadku NNN i NNK mamy do czynienia z genotoksycznymi czynnikami rakotwórczymi, dla których nie można zdefiniować wartości progowej. Dlatego stężenia TSNA w saszetkach z nikotyną powinny znajdować się poniżej granicy wykrywalności. co zanotowano w powyższym badaniu dla połowy badanych produktów. Uzyskane wyniki jednoznacznie dowodzą, że do saszetek nikotynowych powinna być stosowania nikotyna o czystości farmakopealnej, takiej jaką stosuje się w środkach nikotynowej terapii zastępczej (NTZ).

Korzyść jaką jest eliminacja tytoniu z saszetek nikotynowych staje się widoczna po porównaniu tych produktów ze snusem, który zażywa się praktycznie w identyczny sposób ale uwalnianie nikotyny odbywa się z specjalnie spreparowanych liści tytoniu. Przeprowadzona analiza wykazała, że saszetki zawierają znacznie niższe poziomy niż snus dla dziesięciu szkodliwych i potencjalnie szkodliwych składników tytoniu z listy HPHCs opublikowanej przez Food and Drug Administration (FDA), natomiast kolejnych trzynastu związków z tej listy obecnych w snusie nie znaleziono w saszetkach [[8]](#footnote-8). Badania in vitro wskazują również, że ekstrakty z BWN są znacznie mniej aktywne biologicznie niż ekstrakty ze szwedzkiego snus lub dymu papierosowego [[9]](#footnote-9), co jest jednym z kilku dowodów potwierdzających ich potencjalną rolę w redukcji szkód tytoniowych.

1. **Charakterystyka zagrożeń spowodowanych przyjmowaniem nikotyny**

Nikotyna stymuluje nikotynowe receptory acetylocholinowe występujące zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak również w autonomicznym układzie nerwowym. Dlatego też ekspozycja na nikotynę (w zależności od dawki) wywołuje szereg reakcji w organizmie. Między innymi powoduje wzrost ciśnienia krwi i przyspieszenie akcji serca. Objawy łagodnego zatrucia obejmują nudności i wymioty, w przypadku większego narażenia dochodzą do tego objawy takie jak biegunka, zwiększony ślino-tok i spowolnienie bicia serca. Ciężkie zatrucia mogą charakteryzować się drgawkami i depresją oddechową [[10]](#footnote-10).

Na posiedzeniu komisji BfR ds. oceny zatruć w grudniu 2020 roku przedstawiciele ośrodków informacji toksykologicznej poinformowali o kilku przypadkach zatruć saszetkami z nikotyną5. W jednym przypadku połknięto saszetk zawierającą 20 mg nikotyny. Poszkodowana osoba otrzymała od służb ratowniczych węgiel aktywny, poza bólem brzucha nie doszło do rozwinięcia się żadnych innych symptomów. W kwietniu 2022 roku donoszono o kilku nowych przypadkach zatruć saszetkami z nikotyną. Jeżeli zgłaszano symptomy, to najczęściej były to nudności / wymioty i zimne poty.

W badaniu porównawczym przeprowadzonym przez jednego z producentów zbadano pięć różnych produktów w postaci saszetek z nikotyną o zawartości nikotyny od 6 do 10 mg na saszetkę. 19 spośród 27 działań niepożądanych oceniono jako związane z produktem. Spośród 27 działań niepożądanych 26 było łagodnych, a jedno o umiarkowanej intensywności [[11]](#footnote-11).

BfR wraz ze Specjalną Przychodnią ds. Uzależnień od Tytoniu przy Uniwersytecie Ludwika i Maksymiliana w Monachium 5 przeprowadzili 5 dniowe badanie z udziałem 15 ochotników. W każdym z czterech dni badania zażywano jedną saszetkę (bez nikotyny, 6 mg nikotyny, 20 mg nikotyny lub 30 mg nikotyny) przez 20 minut, a w jednym kolejnym dniu badania palono papierosa zawierającego tytoń. Określano szereg parametrów w tym częstotliwość rytmu serca przed zażyciem, jak i po 5, 20 i 30 minutach. Saszetki bez nikotyny i saszetki z 6 mg nikotyny nie prowadziły do wzrostu częstości akcji serca. W przypadku pozostałych produktów najsilniejszy efekt był zauważalny już po pięciu minutach: zanotowano wzrost tętna o 12 uderzeń na minutę (bpm) w grupie 20 mg, a u użytkowników papierosów o 27 bpm. Pośród użytkowników papierosów konsumpcja kończyła się po pięciu minutach, lecz tętno było nadal podwyższone po 20 i 30 minutach. Saszetki z nikotyną były używane przez ponad 20 minut, lecz tętno nieznacznie spadło po 20 minutach w porównaniu z maksimum odnotowanym po pięciu minutach. Po 30 minutach spadek uległ nasileniu. Odczuwalny efekt oddziaływania nikotyny z saszetki porównywalny z tym jaki obserwowano po wypaleniu papierosa wystąpił dopiero podczas użycia saszetki o najwyższym stężeniu 30 mg.

1. **Farmakokinetyka nikotyny dostarczanej z BWN**

Farmakokinetyka zajmuje się ilościowym opisem procesów zachodzących w organizmie po podaniu substancji, w tym przypadku nikotyny. Kolejne procesy, którym nikotyna ulega w organizmie to wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie. Ocena ilościowa dwóch pierwszych procesów ma istotne znaczenie dla oceny dawki przyjmowanej przez użytkownika palnych i niepalnych wyrobów tytoniowych/ nikotynowych. Podstawowe parametry to wyznaczenie krzywej zmiany stężenia nikotyny w czasie, określenie stężenia maksymalnego w osoczu cmax i obliczenie pola powierzchni pod krzywą AUC0-T (AUC ang. *area under the curve*), która to wartość charakteryzuje dostępność biologiczną związku. Inaczej mówiąc obrazuje całkowitą ilość nikotyny wchłoniętej do organizmu.

Do chwili obecnej pojawiło się sześć badań klinicznych ( w tym trzy randomizowane) przeprowadzone przez podmioty komercyjne 9,11,[[12]](#footnote-12),[[13]](#footnote-13),[[14]](#footnote-14),[[15]](#footnote-15) . Stosunkowo jednomyślnie wynika nich, że BWN są w stanie dostarczyć do organizmu taką samą dawkę nikotyny co papierosy i inne formy wyrobów tytoniowych. Co istotne, w porównaniu do papierosów saszetki uwalniają nikotynę dłużej a maksymalne stężenie nikotyny w osoczu osób używających BWN jest niższe niż u palaczy. Generalnie papierosy szybciej zaspakajały głód nikotynowy. W żadnych z cytowanych badań nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Historia pokazuje, że badania prowadzone przez producentów lub przy ich wsparciu, mimo prawidłowej metodyki badań i przestrzegania Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice), spotykają się wśród części naukowców z pewną podejrzliwością (co oczywiście ma uzasadnienie w historii nikotynizmu), w związku z czym wnioskują o przeprowadzenie niezależnych badań [[16]](#footnote-16)

Dlatego warto bliżej przyjrzeć się wspomnianym wyżej badaniom farmakokinetycznym, tym razem przeprowadzonym przez Federalny Instytut Oceny ds. Oceny Ryzyka w kooperacji z Przychodnią ds. Uzależnień od Tytoniu przy Uniwersytecie Ludwika i Maksymiliana w Monachium5. Inny aspekt tych badań opisano w pkt. 2.

Podstawowy problem jaki postanowiono rozwiązać wiązał się z szerokim zakresem stężeń nikotyny w saszetkach (od 0 do 47,5 mg/saszetkę przy najczęściej oferowanym 20 mg/saszetkę) na niemieckim rynku konsumenckim. W związku z tym podejrzewano, że produkty o wyższych dawkach nikotyny mogą również prowadzić do znacznie wyższych stężeń nikotyny we krwi. Dlatego przebadano farmakokinetykę wchłaniania i wydalania nikotyny podczas stosowania saszetek z nikotyną i papierosów w grupie 15 ochotników używających saszetek o stężeniach: bez nikotyny, 6 mg nikotyny, 20 mg nikotyny lub 30 mg nikotyny przez 20 minut oraz wypalających papierosa.

Stwierdzono, że wchłanianie nikotyny jedynie z saszetek zawierających 30 mg nikotyny, w ciągu pierwszych pięciu minut było porównywalne z konsumpcją papierosów. Natomiast dla wszystkich pozostałych, w tym dla stężenia 20 mg było niższe. Jest to istotne ponieważ szybki początek wchłaniania nikotyny jest uważany za istotny czynnik uzależniającego działania papierosów [[17]](#footnote-17). Oznacza to, że szybkie wchłanianie nikotyny z saszetki o wysokim stężeniu nikotyny, w tym badaniu 30 mg, wskazywałoby na działanie uzależniające. Ale taki efekt nie obejmowałoby pozostałych badanych saszetek, w tym tych o stężeniu 20 mg. W badaniu nie stwierdzono liniowego związku między zawartością nikotyny w saszetce a stężeniem nikotyny we krwi.

W 44 zakupionych BWN stwierdzono różnice zarówno pod względem ilości uwolnionej nikotyny w stosunku do całkowitej zawartości nikotyny w saszetce, jak również pod względem szybkości jej uwalniania. Z czterech próbek ponad 70 % zawartej nikotyny zostało uwolnione w ciągu pierwszych 5 minut. Siedem innych próbek natomiast uwolniło mniej niż 60 % zawartej w nich nikotyny w ciągu pierwszych 10 minut. Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że znaczna część saszetek nikotynowych uwolniła większość (> 80 %) swojej zawartości nikotyny w okresie obserwowanym w trakcie badania czyli w ciągu pierwszych 20 minut.

1. **Stężenie nikotyny w BWN a toksyczność ostra dla nikotyny**

W oparciu o hipotezę, że stężenia nikotyny we krwi w przypadku porównywalnego zachowania w trakcie uwalniania produktów są bezpośrednio zależne od dawki w saszetkach z nikotyną, na podstawie danych dotyczących produktu 30 mg, obliczono jakie stężenie we krwi byłoby osiągalne przy porównywalnie dobrze przyswajalnym produkcie 16,6 mg. Jest to wartość zdefiniowana przez Federalny Instytut ds. Oceny Ryzyka jako górna granica możliwa do zastosowania ze względu na toksyczność ostrą nikotyny. Przeprowadzone obliczenia wskazały na stężenie nikotyny we krwi wynoszące 16,2 ng/ml. Stężenie to jest porównywalne ze stężeniem we krwi osiąganym po konsumpcji papierosa.

Powyższa ocena została dokonana w oparciu o dane Komitetu ds. Oceny Ryzyka ECHA, który określił szacunkową wartość toksyczności ostrej na poziomie 5 mg nikotyny/kg masy ciała na podstawie różnych badań przeprowadzonych na zwierzętach i przy uwzględnieniu doustnej toksyczności dla człowieka. Biorąc te wartość do wzorów podanych w rozporządzeniu CLP ( *Classification, Labelling and Packaging*) dla saszetek z nikotyną otrzymano stężenie wynoszące 16,7 mg/g na saszetkę. Przy stężeniu 16,6 mg/g na saszetkę produkt zostałby zaklasyfikowany na mocy prawa chemicznego do kategorii zagrożenia 4 (najniższej) i nie musiałby być oznakowany czaszką i piszczelami. Należy pamiętać, że obliczeń dokonano dla 20 minutowego użycia dawki wynoszącej 16,7 mg. Tymczasem czasy używania podawane w piśmiennictwie mieszczą się w przedziale od 5 do 60 minut, co oczywiście wpływa na przyjętą dawkę. Ostatnio ankieta przeprowadzona wśród konsumentów wykazała, że większość używa swoich saszetek nikotynowych w przedziale od 5 do 20 minut[[18]](#footnote-18). Oznacza to, że dla krótszego niż 20 minut używania saszetek dawka nikotyny dostarczona do organizmu będzie niższa.

Biorąc pod uwagę stosunkowo ostrożne założenia związane z toksycznością ostrą nikotyny (przyjęto bowiem dolną granicę szacowanego zakresu 0,5 – 1g spożytej nikotyny powodującego zgon, co opowiada doustnemu LD50 wynoszącemu 6,5 – 13 mg/kg masy ciała)[[19]](#footnote-19) można sądzić, że górne stężenie nikotyny we saszetce powinno być określone na wyższym poziomie a mianowicie 20 mg. Czyli wartości, która wielokrotnie w tych badaniach stanowiła wartość graniczną testowanych BWN, przy których nie obserwowano negatywnych efektów porównywalnych z obserwowanymi po wypaleniu papierosa. Z wcześniejszych doświadczeń związanych z paleniem papierosów jak i używaniem e-papierosów jednoznacznie wynika, że brak satysfakcji wynikający ze zbyt niskiej dawki nikotyny powoduje zachowania kompensacyjne tzn. następują częstsze i głębsze zaciągnięcia co skutkuje zwiększeniem inhalowanych związków toksycznych/rakotwórczych[[20]](#footnote-20). W przypadku BWN znane są przypadki podwójnego używania saszetek, co potencjalnie może być powodem przekroczenia dawki przyjmowanej z papierosa konwencjonalnego.

1. **Miejsce BWN w kontinuum ryzyka wyrobów tytoniowych**

Od kilku lat toczy się dyskusja związana z różnym potencjałem szkodliwego działania wyrobów tytoniowych lub nikotynowych. Uwaga skupia się przy tym na stworzeniu możliwości przejścia na produkty nikotynowe zawierające lub uwalniające mniej szkodliwych substancji [[21]](#footnote-21). Koncepcja ta została rozwinięta przez Abramsa i jego współpracowników [[22]](#footnote-22). Opisywane przez nich kontinuum redukcji szkód zakłada, że produkty zawierające nikotynę nie są jednakowo szkodliwe, lecz wahają się od poziomu bardzo niskiej szkodliwości (np. plastry nikotynowe) do poziomu bardzo wysokiej szkodliwości (papierosy). W ostatnim dniu listopada miał miejsce webinar *Modern Oral Nicotine Meeting*. Na łączach pojawiły się specjaliści z obszaru medycyny i redukcji szkód z Rumuni, Południowej Afryki, Nigerii i Ghany. Natomiast w studio obecni byli m. in. prof. Karl Fagerström i prof. Lars Ramström, wybitni naukowcy w dziedzinie Tobacco Control. Wystąpienia a następnie dyskusja dotyczyły różnych aspektów dotyczących kontroli tytoniu i potencjalnej roli saszetek nikotynowych w redukcji szkód. Przytaczano dane dowodzące, że beztytoniowe woreczki nikotynowe mają miejsce na samy końcu kontinuum ryzyka, a więc są to produkty o znikomym ryzyku. Ich profil ryzyka jest praktycznie identyczny z produktami nikotynowej terapii zastępczej co pokazuje poniższa rycina zaprezentowana przez prof. Karla Fagerstöma.



Ryc. Zrzut z ekranu podczas prelekcji prof. K. Fagerströma w trakcie Webinar *Modern Oral Nicotine Meeting*, listopad 2022

**Wnioski**

Każda forma konsumpcji nikotyny stanowi wzrost ryzyka zdrowotnego dla osób, które wcześniej ani nie paliły ani też nie zażywały nikotyny w inny sposób. Ta maksyma powinna przyświecać wszystkim osobom działającym w obszarze Tobacco Control. Nie może ona jednak przysłaniać obecności ogromnej populacji osób palących papierosy, które stosując dotychczasowe środki wspomagające zaprzestania palenia zalecane przez środowisko medyczne, nie potrafią pozbyć się nałogu.

Dlatego jestem zwolennikiem wprowadzania redukcji szkód wywołanych paleniem tytoniu poprzez wprowadzenie mniej szkodliwych produktów. Niewątpliwe miejsce w tej grupie produktów powinny znaleźć beztytoniowe woreczki nikotynowe, co jednak wymaga regulacji prawnych:

* Uregulowanie saszetek nikotynowych jako osobnej kategorii produktowej w polskim prawie zapewni bezpieczeństwo użytkowanie poprzez gwarancję odpowiedniej jakości produktu.
* Nikotyna stosowana w saszetkach musi spełniać standardy odpowiadające standardom dla nikotyny używanej w produktach farmaceutycznych (klasa farmaceutyczna i jakość zgodnie z USP/EP).
* Kategoria ta powinna zostać obłożona odpowiednio dobranym podatkiem akcyzowym, uwzględniającym niską szkodliwość produktu.
* Zawartość nikotyny saszetek nikotynowych nie powinna przekraczać 20 mg na saszetkę.
* Priorytetem powinno być aby w nowym prawie znalazło się ograniczenie wiekowe (18+) oraz odpowiednie oznakowanie wraz z ostrzeżeniem zdrowotnym.

Sosnowiec 2023-02-26

1. Rodgman A, Perfetti TA. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. [↑](#footnote-ref-1)
2. Sleiman M, Logue JM, et al. Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. Environ Sci Technol. 2016;50(17):9644–9651. [↑](#footnote-ref-2)
3. Bishop E, et al. An approach for the extract generation and toxicological assessment of tobacco-free 'modern' oral nicotine pouches Food Chem Toxicol 2020;145:111713 [↑](#footnote-ref-3)
4. Bekki, K., et al., Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. J uoeh, 2017. 39(3): p. 201-207. [↑](#footnote-ref-4)
5. Gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeuteln (Nikotinpouches) : Aktualisierte Stellungnahme Nr. 023/2022 des BfR vom 7. Oktober 2022 [↑](#footnote-ref-5)
6. Mallock, N., et al., Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. Tobacco Control, 2022: p. tobaccocontrol-2022-057280 [↑](#footnote-ref-6)
7. Bustamante, G., et al., Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. Chem Res Toxicol, 2018. 31(8): p. 731-738 [↑](#footnote-ref-7)
8. Azzopardi D, et al., Chemical characterization of tobacco-free “modern” oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. Drug Chem Toxicol. 2021;25:1–9. [↑](#footnote-ref-8)
9. Lunell E,et al., Pharmacokinetic comparison of a novel non-tobacco-based nicotine pouch (ZYN) with conventional, tobacco-based Swedish snus and American moist snuff. Nicotine Tob Res. 2020;22:1757–63. [↑](#footnote-ref-9)
10. Chapter 5 - Nicotine, in The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General, U.S.D.o.H.a.H. Services, Editor. 2014. p. 1081. [↑](#footnote-ref-10)
11. McEwan, M., et al., A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022. 47(2): p. 211-221. [↑](#footnote-ref-11)
12. Azzopardi D, et al., A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products. Sci Rep. 2022;12(1):6949 [↑](#footnote-ref-12)
13. Chapman F, et al., A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. Psychopharmacology (Berl). 2022;239(9):2931-2943. [↑](#footnote-ref-13)
14. Liu J, et al., Nicotine pharmacokinetics and subjective responses after using nicotine pouches with different nicotine levels compared to combustible cigarettes and moist smokeless tobacco in adult tobacco users. Psychopharmacology (Berl). 2022;239(9):2863-2873. [↑](#footnote-ref-14)
15. Liu J, et al. Nicotine pharmacokinetics and subjective responses after using nicotine pouches with different nicotine levels compared to combustible cigarettes and moist smokeless tobacco in adult tobacco users. Psychopharmacology (Berl). 2022;239(9):2863-2873. [↑](#footnote-ref-15)
16. Robichaud MO, et al., Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches. Tob Control. 2020;29(e1):e145-e146. [↑](#footnote-ref-16)
17. Henningfield, J.E., et al., Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. Drug Alcohol Depend, 1993. 33(1): p. 23-9. [↑](#footnote-ref-17)
18. Prasad, K., et al., Assessing consumer use and behaviour patterns of oral nicotine pouches in a multi-country study. International Journal of Scientific Reports, 2022. 8(6). [↑](#footnote-ref-18)
19. Mayer, B., How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. Archives of Toxicology, 2014. 88(1): p. 5-7. [↑](#footnote-ref-19)
20. Kosmider L, et al. Compensatory Puffing With Lower Nicotine Concentration E-liquids Increases Carbonyl Exposure in E-cigarette Aerosols. Nicotine Tob Res. 2018;20(8):998-1003. [↑](#footnote-ref-20)
21. Nutt, D.J., et al., Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. Eur Addict Res, 2014. 20(5): p. 218-25. [↑](#footnote-ref-21)
22. Abrams, D.B., et al., Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. Annu Rev Public Health, 2018. 39: p. 193-213. [↑](#footnote-ref-22)