

To: 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl]; 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl]; 5.1.2e
 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl]
 From: 5.1.2e
 Sent: Mon 6/30/2025 1:32:18 PM
 Subject: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde
 Received: Mon 6/30/2025 1:32:19 PM

Dag,

Ben net weer uit meetings en de daaruit behorende acties. Dus helaas niet eerder tijd gehad om ernaar te kijken. Ik ben het eens met 5.1.2e. Het beste zou zijn om niet te impliceren of het R- of S- is, maar dat is blijkbaar wel nodig voor de wettekst.

Hoe zit het met handhaving? Gaan zij echt kijken of er R- of S- inzit?

Nog een gedachtegang. Hoe is dit geregeld voor drugs/actieve stoffen met verschillende enantiomere vormen?

Groeten,

5.1.2e
 From: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>

Sent: maandag 30 juni 2025 15:23

To: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>

Subject: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Hmmm, als je de vraag zo stelt, denk ik dat de onzekerheid (over de enantiomere vorm) voor de meeste data/conclusies in ons rapport geldt. Ik denk dat alle toxtesten gedaan zijn met 'natuurlijke' nicotine, dus (waarschijnlijk) met (S)-nicotine. Maar mogelijk ook met synthetische nicotine, en dat kan dus ook een racemisch mengsel zijn van de enantiomeren. Probleem is dat heel veel van de publicaties die we hebben gebruikt in het advies de enantiomeer vorm vorm niet specificeren.

Terwijl er wel duidelijk gesteld wordt dat er een verschil is in werking van de enantiomeren.

Voor 6-MN weten we zeker dat het synthetisch is, maar daarmee weten we nog minder zeker welke enantiomeer er gebruikt wordt in non-tobacco products.

Vanwege de afwezigheid in vele publicaties van de specificatie, kunnen we volgens mij niet hard stellen dat wat we opgeschreven hebben (zowel de norm voor nicotine als voor 6-MN) precies, of alleen maar voor 100% voor de (S)-isomeer geldt. Net zo min als dat we weten of dezelfde effecten misschien wel meer of minder aan de (R)-isomeer zijn toe te schrijven.

Dus hoe het ook opgeschreven wordt (de originele alleen (S)-formulering, of mijn voorgestelde 'zowel de (S)- als de (R)-enantiomeer') beide formuleringen zijn allebei even sterk of zwak. Dat is hoe ik het tot nu toe gelezen/gezien heb in de publicaties waar we ons op hebben gebaseerd.

Het zou voor de wettekst misschien beter zijn om het over 'nicotine' te hebben zonder de enantiomeer te specificeren (daarmee impliciet zeggen dat de norm voor zowel de ene als de andere enantiomeer geldt).

@ 5.1.2e @ 5.1.2e correct me if I'm wrong, maar ik heb de indruk dat zeker niet alle literatuur over de schadelijkheid van nicotine expliciet specificeert dat het 100% de ene of de andere enantiomeer is geweest. Ook wij zijn in ons adviesrapport niet heel expliciet hierin geweest. Alleen bij de (phys/chem kinetiek) read across heb ik het expliciet gemaakt, juist omdat de verschillende enantiomeren dezelfde phys/chem zullen hebben (dus om aan te geven dat het voor de opname en excretie kinetiek weinig verschil zal maken).

Als jullie wel denken dat onze advieswaarde aan één specifieke isomeer is toe te schrijven, dan moet de wettekst inderdaad maar die specifieke isomeer noemen.

Mvg,

5.1.2e
 5.1.2e

.....
Department of Consumer Product Safety
Centre for Safety of Substances and Products
Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | 5.1.2e
 POBox 1 (postbak 1) | 3720 BA Bilthoven | the Netherlands

.....
 T + 31 (0)88 689 5.1.2e

M + 31 (0)6 5.1.2e

5.1.2e @rivm.nl

www.rivm.nl

.....
Committed to health and sustainability

From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Sent: maandag 30 juni 2025 15:00

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Subject: FW: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Hi 5.1.2e,

Thanks voor de uitleg, en voor de suggestie wat betreft uitschrijven in de wettekst.

Ik ben het 100% met je eens dat jouw voorstel gewenst is. Maar, ik heb nog enige twijfel of het rapport genoeg munitie bevat om dit te ondersteunen (in de rechtbank). Kun je mijn twijfel wegnemen (liefst met rapport paragraaf aanduiding)?

Alvast dank!

From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Sent: maandag 30 juni 2025 12:32

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Subject: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Voor 6-methylnicotine is er onduidelijkheid over het CAS-nummer – sommige gebruiken het specifiek voor de (S)-vorm, anderen gebruiken het voor het racemische mengsel (R/S)-vorm, of ook wel (+/-)-6-methylnicotine.

Voor Nicotine is er wel helderheid, dus zou ik voor nicotine beide CAS-nummers geven, en voor 6-methylnicotine in ieder geval noemen dat het zowel de (S)- als de (R)-6-methylnicotine enantiomeer betreft.

Dus dan wordt het zoiets?:

Nicotine – zowel de S- als de R-enantiomeer: CAS-Registry Number 54-11-5, Stofnaam Engels: (S)-nicotine, Stofnaam Nederlands: (S)-nicotine, en CAS-Registry Number 25162-00-9, Stofnaam Engels: (R)-nicotine, Stofnaam Nederlands: (R)-nicotine.

6-methylnicotine – zowel de S- als de R-enantiomeer: CAS-Registry Number 13270-56-9, Stofnaam Engels: 6-methylnicotine, Stofnaam Nederland: 6-methylnicotine

Het lijkt mij belangrijk dat de opmerking erbij staat "zowel de S- als de R-enantiomeer"

Mvg,

5.1.2e

.....
Department of Consumer Product Safety
Centre for Safety of Substances and Products
Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | 5.1.2e

POBox 1 (postbak 1) | 3720 BA Bilthoven | the Netherlands

.....
T + 31 (0)88 689 5.1.2e

M + 31 (0)6 5.1.2e

5.1.2e@rivm.nl

www.rivm.nl

.....
Committed to health and sustainability



From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Sent: maandag 30 juni 2025 11:05

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Subject: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Ha 5.1.2e,

Heb je dan een voorstel voor de omschrijving? CAS, EN naamgeving, NL naamgeving.

Het zit 'm dan vooral in dat CASnummer denk ik?

Dank!

From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

8694223

Sent: maandag 30 juni 2025 10:59

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Subject: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

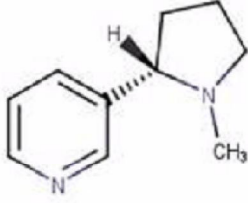
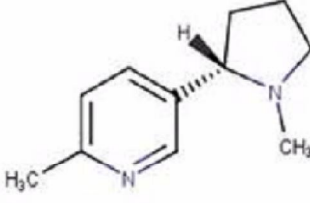
Hallo allen,

"natuurlijk" nicotine (de nicotine-alkaloïde?) is inderdaag S-nicotine, of ook wel (-)-nicotine (levorotary enantiomer = linksdraaiend). Dat is ook de meer potente/actieve vorm van nicotine, zowel voor wat betreft nicotinoid receptor binding/activatie als ook de toxiciteit (die samenhangen natuurlijk). Ik dacht eigenlijk dat ik gelezen had dat er van nature trouwens ook wel een klein beetje R-nicotine aangetroffen wordt in tabakspflanzen, maar kan dat even zo gauw niet bevestigd zien, maar zie wel referenties die het tegenovergestelde beweren – dat natuurlijke nicotine de pure S-vorm is.

Belangrijk voor onderstaande discussie is dat 6-methylnicotine, *net als gewone nicotine*, ook in de R- en de S-vorm gesynthetiseerd kan worden. 6-methylnicotine heeft ook twee enantiomere vormen. En als je nicotine in de wet specifiek als S-nicotine aanduidt, dan zou ik verwachten dat je voor 6-methylnicotine dat ook doet!

In ons advies (in ieder geval in de tabel met de physchem values), is specifiek de S-structuur van nicotine, en de S-structuur van 6-MN gegeven. Met daarbij de opmerking dat de enantiomere vorm irrelevant is voor de physchem properties, maar dat geldt niet voor de receptor bindings/activatie potentie.

Table 2. Table 2 Physicochemical properties relevant for respiratory uptake of S-nicotine and S-6-methylnicotine. These properties are irrespective of the enantiomer form, so they are identical for the S- and R- enantiomer. It is also not known which enantiomer is commercially used in nicotine products without tobacco. As S-nicotine is the major enantiomeric form found naturally, this form is included in this table.

	S-nicotine	S-6-methylnicotine
		
CAS number	54-11-5	13270-56-9

De CAS nummers zijn ook specifiek voor de S-enantiomeren. Maar zoals gezegd in de caption – het is niet duidelijk welke vorm in sticks gebruikt wordt, als ligt het voor de hand dat het de S-enantiomere vorm is (vanwege de gewenste nicotinoïde activiteit). Maar de R-vorm is niet inactief, heeft zijn eigen potentie. En is dus feitelijk ook een analoog van de 'natuurlijke' nicotine alkaloïde S-nicotine.

En dat geldt dus verbatim allemaal ook voor de 6-MN analoog.

Ik zou voor een wetgevend kader liever zien dat nicotine (en 6-MN) onafhankelijk van de enantiomere vorm (dus zowel S- als R- vorm, of elk mengsel van die twee) aangeduid wordt. Juist ook omdat het niet gegeven is dat van de analogen dezelfde enantiomere vorm de meest actieve is, en dat de 'andere' enantiomere vorm dus niet (volledig) inactief is, en dus ook nicotinoïde werking heeft.

Ik hoop dat dit helpt.... Het zou jammer zijn om de wetgeving nu te beperken tot 1 specifieke enantiomeer, en dat er dan later moet worden uitgebreid om ook de R-vorm van nicotine, en/of van de nicotine analogen apart te moeten adresseren.

5.1.2e

.....
Department of Consumer Product Safety
Centre for Safety of Substances and Products
Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | 5.1.2e
POBox 1 (postbak 1) | 3720 BA Bilthoven | the Netherlands

.....
T + 31 (0)88 689 5.1.2e

M + 31 (0)6 5.1.2e

5.1.2e@rivm.nl

www.rivm.nl

.....



From: [redacted] <[redacted]@rivm.nl>

Sent: maandag 30 juni 2025 09:18

To: [redacted] <[redacted]@rivm.nl>

Cc: [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>

Subject: FW: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Goedemorgen allemaal,

VWS kwam op de lijn over de specifieke omschrijving van nicotine en 6-MN in de wetgeving.

Volgens mij klopt wat zij zeggen in het geel gearceerde (in mail hieronder).

Ik sprak [redacted] net al even, en het is eigenlijk jammer dat ze niet ook de R-vorm erbij zetten. Maar, ik snap wel waarom ze alleen de S-vorm voorstellen; in het rapport staat in 2.1 dat het in sectie 2 gaat om de S-vorm. Zien jullie nog ergens een onderbouwing in ons rapport dat ze ook de R-vorm kunnen opnemen?

En anders graag jullie akkoord op de geel gearceerde beschrijving.

Groet, [redacted]

From: [redacted] <[redacted]@minvws.nl>

Sent: dinsdag 24 juni 2025 12:39

To: [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>

Cc: [redacted] <[redacted]@minvws.nl>; [redacted] <[redacted]@minvws.nl>; [redacted] <[redacted]@minvws.nl>; [redacted] <[redacted]@minvws.nl>

Subject: FW: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Hoi [redacted],

Om juridische redenen moeten we de stofnaam voor de standaard nicotinealkaloïde en 6-MN op een specifieke manier opnemen, zie voor uitleg deze mailwisseling.

Mijn vraag aan jullie is het onderstaande in het geel. Kunnen we wat jullie betreft de beide soorten nicotine opnemen zoals [redacted] voorstelt?

Groet, [redacted]

Van: [redacted] <[redacted]@minvws.nl>

Verzonden: dinsdag 24 juni 2025 11:49

Aan: [redacted] <[redacted]@minvws.nl>; [redacted] <[redacted]@minvws.nl>; [redacted] <[redacted]@minvws.nl>

Onderwerp: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Dag allen,

Interessant punt wel. Ik denk dan dat we in de regeling het nicotinebasisalkaloïde moeten definiëren en 6-methylnicotine ook. We zouden dat kunnen doen via de methode die we in artikel 2.12 van de regeling hebben gevolgd, namelijk CAS-nummer, Stofnaam Engels en Stofnaam Nederlands. Voor het nicotinebasisalkaloïde wordt het dan CAS-nummer 54-11-5, Stofnaam Engels: S-nicotine, Stofnaam Nederlands: S-nicotine. Het RIVM geeft namelijk in het rapport over de grenswaarden aan dat als er naar nicotine wordt verwezen dat dit dan S-nicotine is, zie paragraaf 2.1 op blz.13. Er zijn ook andere synoniemen zoals (-)-nicotine, zie [CAS Common Chemistry](#), dus we moeten het RIVM wel even om advies vragen.

Voor 6-methylnicotine zouden we CAS-nummer 13270-56-9, Stofnaam Engels: 6-methylnicotine en Stofnaam Nederlands: 6-methylnicotine kunnen gebruiken, zie tabel 2 op p27. Ook dit moeten we even laten checken door het RIVM.

We kunnen dan in de artikelen normen opnemen voor S-nicotine en 6-methylnicotine en dan hoeven we niet de chemische nomenclatuur te gebruiken in de artikelen want dat komt de leesbaarheid niet ten goede. De bepaling zou dan kunnen worden "Een nicotineproduct zonder tabak bevat ten hoogste 0,028 mg S-nicotine of ten hoogste 0,0030 mg 6-methylnicotine."

Ik heb trouwens milligram vervangen door mg, omdat we dat in de regeling ook gebruiken net als in de TPD. En ik denk niet dat we advieswaarden op moeten tellen want dan wordt de toxiciteit waarschijnlijk twee keer zo groot. Daarom heb ik van 'en' 'of' gemaakt, hoewel ik weet dat 'of' 'en/of' betekent.

Bij een mix is het een lastig verhaal omdat 6-MN misschien 5-10 keer potenter is dan gewoon nicotine. Je kunt ze dus niet zo maar bij elkaar optellen (appels en peren). Moet je de hoeveelheid 6-MN dan met een potentiefactor 5 of 10 vermenigvuldigen om het bij het gewone nicotine op te kunnen tellen? Of laten we het gewoon zo met het idee dat we waarschijnlijk nooit in deze discussie terecht komen omdat de hoeveelheden altijd wel hoger uitkomen? Ook denk ik dat de industrie wel zal willen voorkomen dat er gewoon nicotine bij 6-MN zit want dan valt het product sowieso onder de

tabakswetgeving en die willen ze juist proberen te ontduiken.

8694223

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Verzonden: maandag 23 juni 2025 15:01

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Onderwerp: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Ha 5.1.2e,

Als we van beide stoffen, namelijk nicotine en 6-MN de chemische naam opnemen, is het dan wel goed? Dan zou het worden:

Nicotine = (S)-3-(1-methyl-2-pyrrolidiny)pyridine

6-MN = 2-methyl-5-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine

NL'se naam voor 6MN moet ik dan nog even bij RIVM opvragen.

Tweede vraag: interessante vraag. Ik denk dat we bij een mix kunnen volstaan met cumulatief, omdat 0,028 milligram nicotine + 0,0030 milligram 6-methylnicotine samen nog altijd praktisch niks is.

@ 5.1.2e hoe kijk jij naar dit tweede punt?

Hoor wel!

Groet 5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Verzonden: woensdag 18 juni 2025 17:09

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Onderwerp: RE: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Hoi,

Ik heb twee vragen:

- Als we vinden dat 6-methylnicotine nicotine is, of in elk geval onder definitie van nicotine valt kunnen we niet opnemen "Een nicotineproduct zonder tabak bevat ten hoogste 0,028 milligram nicotine en ten hoogste 0,0030 milligram 6-methylnicotine." want 6-methylnicotine is dan volgens de wettelijke definitie óók nicotine. Dan moeten we hier dus een andere term gebruiken voor "nicotine".
- Wat is de daadwerkelijk grenswaarde? Een cumulatief van zowel 0,028 milligram nicotine + 0,0030 milligram 6-methylnicotine? Of mag er minder 6-methylnicotine inzitten als er ook al nicotine in zit en andersom?

Ik dacht ik kondig het alvast even aan in aanloop naar ons overleg van over 2 weken ☺

Groet, 5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Verzonden: maandag 16 juni 2025 16:37

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>

Onderwerp: 16062025_Toelichting NZT grenswaarde

Ha allen, Stukje aan toegevoegd.

Groet, 5.1.2e