



Advieswaarde voor
maximale emissie van
nicotine en 6-MN uit
nicotineproducten zonder
tabak

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e



Opdracht VWS

1. Afleiden van emissielimiet voor nicotineproducten zonder tabak via inhalatie
2. Onderzoek naar andere nicotine analogen
-> 6-methylnicotine... e.a.
3. Casus: toetsen van nieuwe Levia en Veo Sticks aan afgeleide limietwaarde

Opzet van het onderzoek

1. Afleiding van advieswaarde nicotine (inhalatie)

- Blootstelling en hazard



2. Afleiding van advieswaarde voor 6-methylnicotine (6-MN)

- Read-across met nicotine zoals voor 6-MN in nicotinezakjes
- Maar dan nu read-across voor inhalatie

3. Literatuuronderzoek naar andere analogen

- *In vivo* en *in vitro* studies binding nAChR



Wat is hét blootstellingsscenario?

> Verschillende type nicotineproducten zonder tabak voor inhalatie

- Blootstellingsduur?
- Dosis geëmitteerd / concentratie in teug?
- Puff frequentie en intermissie?
- Frequentie aantal producten per dag?

**Heel verschillend
voor nicotine
producten zonder
tabak**



Pragmatische aanpak

- › Algemene advieswaarde voor alle nicotineproducten zonder tabak via inhalatie, ongeacht:
 - het aantal trekjes per tijdseenheid
 - trekvolume
 - aantal producten per dag



Hazard assessment - nicotine

- › Gezondheidskundige grenswaardes:
 - EFSA (2009), COT (2020)
 - Kritische eindpunt:
 - Cardiovasculaire effecten (systemisch effect)
 - mg geëmitteerde nicotine per product
- › Irriterend (lokaal effect)
 - concentratie (mg/L)



→ **Beide eindpunten relevant: afleiding van 2 advieswaarden**



Afleiding advieswaarde: nicotine

> Point of departure (Hansson et al., 1994):

- Inhalatie studie
 - Systemische effecten: verhoging hartslag
 - Lokaal: hoestresponse

> Assessment factoren

- Intraspecies

> Verschillende leeftijdsgroepen

Advieswaarde voor emissie van nicotine in aerosol		
Groep	Maximale hoeveelheid (mg geëmitteerd/product)	Maximale concentratie (mg/L)
11-16 jaar	0.028	0.07
16-18 jaar	0.038	
Volwassenen	0.042	



Read-across voor 6-MN

> Hypothese: extra methyl-groep heeft geen invloed op kinetiek en effect

– Toxicokinetiek

- QSAR/experimentele data Fys/chem:
 - P(water:lucht), P(octanol:water)
 - Water oplosbaarheid, dampdruk, MW, ...

→ **Vergelijkbare toxicokinetiek**

– Toxicodynamiek

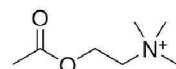
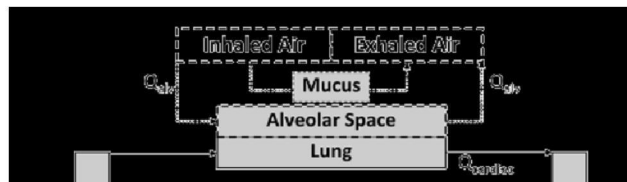
- in vitro (receptorbindings)data en literatuur Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)
- In vivo functionele studies

→ **Tot 5 keer potenter in vivo**

Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology (2020) 30:866–877
https://doi.org/10.1038/s41370-020-0238-y

ARTICLE

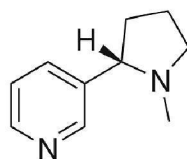
Development and evaluation of a high throughput inhalation model for organic chemicals



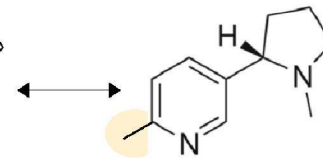
Acetyl choline



nAChR



nicotine



6-methylnicotine

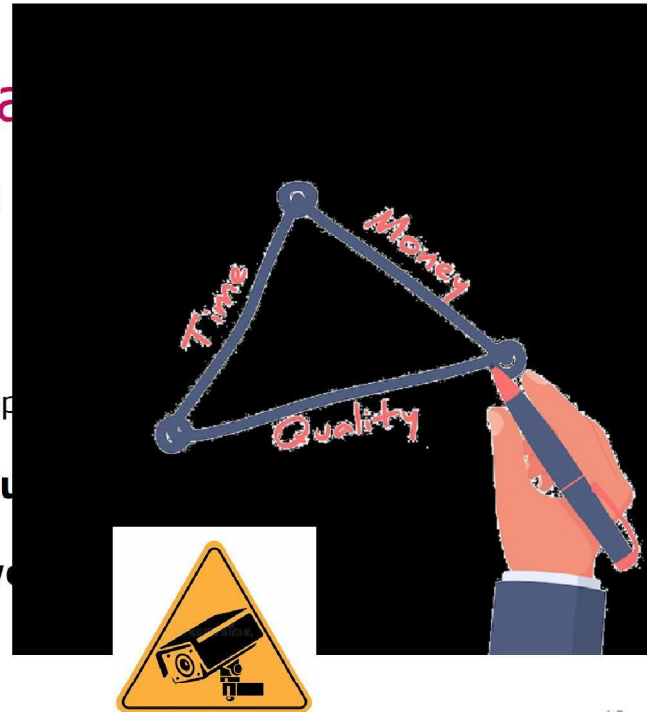
Afleiding advieswaarde: 6-methylnicotine

- Point of departure (Hansson et al., 1994): nicotine
- Correctiefactoren voor 6-MN:
 - Toxicokinetiek
 - Toxicodynamiek
 - Moleculair gewicht
- Assessment factoren
 - Intraspecies
 - Onzekerheden
- Verschillende leeftijdsgroepen

Advieswaarde voor emissie van 6-MN in aerosol		
Groep	Maximale hoeveelheid (mg geëmitteerd/product)	Maximale concentratie (mg/L)
11-16 jaar	0.0030	0.025
16-18 jaar	0.0041	
Volwassenen	0.0046	

Literatuuronderzoek naar a

- › Startpunt literatuur 6-MN nicotinezakjes
 - *In vitro* bindingsstudies
 - *In vivo* functionele studies
- ➔ **144 analogen geïdentificeerd**
 - Veel werk om deze uit te werken
 - Potentie nAChR: erg onzeker, want data is beperkt
 - Wat is een nicotine analoog?
- ➔ **Kwalitatieve groepering obv structuur**
- ➔ **Nu: alleen 6-MN kwantitatief uitgewerkt**
wel signaal: analogen zijn in beeld!



Wat wordt het resultaat?

1. **RIVM briefrapport**

- Advieswaarden voor nicotine & 6-methylnicotine
- Kwalitatieve groepering van analogen obv structuur

Planning Q2 2025

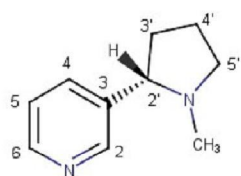
2. **RIVM kennisnotitie**

- Casus: toetsing nieuwe Levia Sticks aan afgeleide advieswaarde

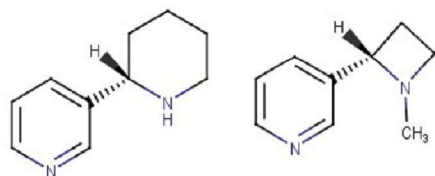
Planning Q2 2025



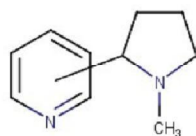
Groepering



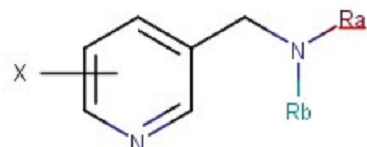
Substituted analogues



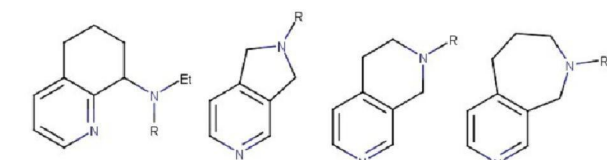
Azacycloalkyl pyridine analogues



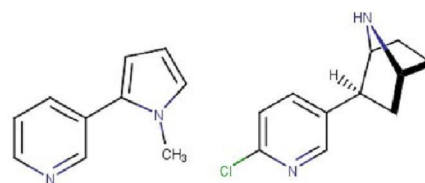
Ring-shifted nicotine analogues



Aminoalkylpyridines



Conformationally restricted nicotine analogues



Other tobacco alkaloids and related molecules