Overview nicotine

Available health-based guidance values

Table. Overview of health-based guidance values for nicotine derived by (inter)national scientific organizations

Reference	Health-based guidance value	
INHALATION		
ACGIH (1994)*	TLV: 0.5 mg/m³ 8h TWA	Derivation not fully detailed: *"A TLV-TWA of 0.5 mg/m³ is recommended based on the above animal and human exposure data. At this concentration, the 8-hour intake of nicotine received by inhalation has been calculated as 0.07 mg/kg/day;[3] based on the metabolism and controlled dosing of human volunteers[3,29] and on the no observed-adverse-effect level (NOAEL) of 1.14 mg/kg/day found in chronic studies in rodents,[8] the recommended TLV should minimize the potential for significant ill effects."*
Gezondheidsraad (2004) *	OEL: 0.1 mg/m³ 8h TWA	Based on the available data, the committee could not establish a critical effect. Based on a NOAEL of 0.5 mg/m³ from a 2-year inhalation rat study with exposure for 20 h/day, 5 days/week (study included only one concentration level) Converted to 8h/day: × 20/8 = 1.25 mg/m³ AF: 9 (inter- and intraspecies extrapolation, not further specified) Resultant value rounded according to the 'preferred value approach'
NIWL (2005)	An OEL could not be derived	Available scientific material is not sufficient to identify a critical effect of occupational exposure to nicotine. Based on 66 µg/kg bw/day from a study with 4 month old mice with sc injection (2/day) during day 10-15 Recalculated to job-related inhalation exposure assuming a body weight of 70 kg, a caloric factor of 7, 50% absorption in the lungs, and an inhaled air volume of 10 m³ during 8 hours. This dose correspond to an air level of about 0.1 mg nicotine/m³.
COT (2020)	HBGV: 2.5 µg/kg bw	Based on a NOAEL of 0.007 mg/kg bw per day for EEG changes from a human volunteer

Met opmerkingen 5.1.2e2]: Discrepantie COT vs EFSA t.a.v. de studie van Lindgren et al 1999 (0,3.5, 7, 14, 28 microg/kg bw/d)):
COT stelt dat 7 ug/kg bw een NOAEL (en dus 14 ug/kg bw de LOAEL) is
EFSA stelt dat 3.5 ug/kg bw een LOAEL is
Daar zitten 2 stappen verschil tussen

Met opmerkingen 5.1.2e1]: Dit is dus een HBGV voor inhalatieblootstelling, uitgedrukt per kg bw, uitgaande van de acceptabele totale geabsorbeerde dosis, betreft extern

	for acute inhalation exposure to nicotine of users switching to ENDS from CC smoking	study with short-term intravenous exposure (Lindgren et al. 1999) AF: 5 (intraspecies) Inhalation bioavailability: 55%
ORAL		
UK (2007; as cited by EFSA (2009)) *	ARfD: 0.0001 mg/kg bw, ADI: 0.0001 mg/kg bw per day	Based on a LOEL of 0.01 mg/kg bw per day from post-marketing surveillance data (i.e. lowest estimated systemic exposures of nicotine associated with adverse effects) AF: 10 (intraspecies) × 10 (limitations database)
BfR (2009)	ARfD: 0.0008 mg/kg bw	Based on a LOAEL of 0.0035 mg/kg bw for heart rate changes from a human volunteer study with short-term intravenous exposure (Lindgren et al. 1999) Oral bioavailability: 44% AF: 10 (intraspecies)
EFSA (2009)	ARfD: 0.0008 mg/kg bw	Based on a LOAEL of 0.0035 mg/kg bw for heart rate changes from a human volunteer study with short-term intravenous exposure (Lindgren et al. 1999) Oral bioavailability: 44% AF: 10 (intraspecies, LOAEL-NOAEL extrapolation)
	ADI: 0.0008 mg/kg bw per day	Based on a LOAEL of 0.0035 mg/kg bw for heart rate changes from a human volunteer study with short-term intravenous exposure (Lindgren et al. 1999) Oral bioavailability: 44% AF: 10 (intraspecies, LOAEL-NOAEL extrapolation)
OTHER		
US EPA (2008)*	No HBGV derived, but MOE-approach applied for the assessment of short- and intermediate-term human health risks associated with the current nicotine (pesticide) use pattern and resultant inhalation and dermal operator exposure.	Point of departure: NOAEL of 1.25 mg/kg bw per day for hepatotoxicity from a 10-day oral (drinking water) study in the rat Minimal MOE determined by total AF of 1000 (inter- and intraspecies, limitations of database)

Met opmerkinger[5.1.2e3]: Niet duidelijk waar deze op gebaseerd is. De gebruikte referentie Hukkanen geeft juist aan
About 80 to 90% of inhaled nicotine is absorbed during smoking as assessed using ^{14}C-nicotine (Armitage et al., 1975). The efficacy of absorption of nicotine from environmental smoke in nonsmoking women has been measured to be 60 to 80% (Iwase et al., 1991)."
En 0.55 wordt gepresenteerd bij nicotine kauwgom

AF: assessment factor, ARfD: acute reference dose, ADI: acceptable daily intake, cc: conventional cigarette, ENDS: electronic nicotine delivery systems, HBGV: health-based guidance value, OEL: occupational exposure limit, TLV: threshold limit value, TWA: time weighted average

* Lindgren et al. (1999) study was not considered

Previous RIVM evaluation of nicotine pouches (RIVM 2021)

Table. Overview of limit values for nicotine derived by RIVM

Reference	Limit value	
ORAL		
RIVM (2021)	De ARfD van EFSA (2009) wordt niet overschreden bij de consumptie van één nicotinezakje door een volwassene (van 60 kg) indien het nicotinezakje minder dan 0,035 mg nicotine bevat.	Cf. EFSA's ARfD, i.e.: LOAEL of 0.0035 mg/kg bw per day for EEG and heart rate changes from a human volunteer study with short-term intravenous exposure (Lindgren et al. 1999) AF: 10 (intraspecies, LOAEL-NOAEL extrapolation) Orobuccal absorption: 100% Release from nicotine pouch (during 1 hour): 60% Adult: 60 kg bw
RIVM (2024)	6-methylnicotine	Obv MW omgerekend

Previous RIVM evaluation of nicotine in e-cigarettes (RIVM 2014)

"*De beschikbare toxicologische (inhalatie)data voor nicotine zijn erg beperkt. Een geschikte PoD om levenslange inhalatoire blootstelling te evalueren is niet beschikbaar. Daarom kan de MOE-benadering niet toegepast worden en zal een weight-of-evidence beoordeling worden toegepast.*"

Zie tabel hieronder met de beschikbare tox-data dier en humaan (gekopieerd uit RIVM (2014)

Relevant toxicity data

Overzicht van beschikbare dierstudies voor nicotine
(gebaseerd op ACGIH (1994) en Gezondheidsraad (2005), aangevuld met EFSA (2009), COT, (2020))

A- dierstudies

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
rat (v)	inhalatie	20 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 2 jaar	0,5 mg/m^3	Verlaging lichaamsgewicht (5%); echter geen statistische analysedata gepresenteerd.	Waldum *et al.*, 1996
rat (m)	oraal (via drinkwater)	34 weken	1,14 en 4,56 mg/kg lg/dag	Minimale biochemische veranderingen in hartspier bij hoge dosering	Wenzel en Richards, 1970; via Gezondheids-raad, 2005
rat (v) (jonge + oude dieren getest)	oraal (via drinkwater)	131 dagen	1,5 en 3,8 mg/kg lg/dag (jonge dieren) 1,1 en 2,8 mg/kg lg/dag (oude dieren)	Afname lichaamsgewicht Effecten op het gedrag, waaronder toename locomotorische activiteit	Welzl *et al.*, 1988; via Gezondheidsr aad, 2005
muis (m)	oraal (via drinkwater)	50 dagen	60-65 mg/kg lg/dag (de nicotinedosering was gedurende de eerste 3 weken geleidelijk verhoogd)	Effecten op het gedrag, waaronder toename locomotorische activiteit, verhoogde concentraties van enkele monoaminen in de hersenen. Effecten waren reversibel binnen 12-24 uur na laatste dosering op dag 50	Gäddnäs *et al.*, 2000; via Gezondheidsra ad, 2005
rat (m)	Subcutaan via mini-osmotische pomp	3 weken	1 mg/kg lg/dag	Immunologische effecten (remming van Concavaline A-geïnduceerde proliferatie van perifere bloedcellen en miltcellen)	Singh *et al.*, 2000; via Gezondheidsr aad, 2005
muis (v)	subcutaan	2^e of 3^e tremester van dracht	2,7 mg/kg lg/dag	Verminderde duur van de dracht Maternale toxiciteit niet beschreven	Nasrat *et al.*, 1986; via ACGIH, 1994

Met opmerkingen[3.1.2e4]: Deze tabellen zijn nu gekopieerd uit RIVM-rapport 2014-0143 over Risicobeoordeling e-sigaret
Destijds hadden we ca 10-15 stoffen beoordeeld, waaronder nicotine. Pragmatisch hebben we ons toen gebaseerd op bestaande reviews van (inter)nationaal gerenommeerde instituten, met de focus op inhalatie-advisering. Voor nicotine was dit de ACGIH (1994) en GR (2005).
Lindgren et al. (1999) is niet door GR beschouwd en bestond nog niet in de tijd van ACGIH-review, en mede daarom ook niet meegenomen in RIVM-rapport over e-sigaret.
Onder de tabellen heb ik nu de aanvullende data uit EFSA (2009) en COT (2020) opgenomen

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
rat (v)	subcutaan	GD 4-20	6 mg/kg lg/dag	Verlaagd lichaamsgewicht moederdieren en pups Verminderde ontwikkeling hersenen bij pups Maternale toxiciteit niet beschreven	Slotkin *et al.*, 1986; via ACGIH, 1994
rat (v)	dermaal (via pleisters)	Gedurende dag 2-19 of dag 2-7 van de dracht	0, 1,75 en 3,5 mg/dag	Afgebroken dracht bij beide doseringsgroepen Foetussen niet beoordeeld Geen informatie over maternale toxiciteit	Witschi *et al.*, 1994; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	oraal (via drinkwater)	6 weken vóór voortplanting en gedurende de dracht	Nicotinedosering langzaam verhoogd gedurende eerste 3 weken tot 6 mg/kg lg/dag	Verlaagd aantal mannetjes pups Verlaagd lichaamsgewicht mannetjes pups Verminderde locomotorische activiteit in mannetjes pups Geen effecten in vrouwtjes pups Geen informatie over maternale toxiciteit	Peters en Tang, 1982; via Gezondheidsraad (2005)
rat (v)	oraal (via drinkwater)	1 week vóór de voortplanting en gedurende de dracht en lactatie	0 – 2,4 – 4,5 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht en waterconsumptie gedurende lactatieperiode bij moederdieren Minder pups per nest Verminderd lichaamsgewicht gedurende dag 20, 30 en 40 na de geboorte bij de pups	Carr *et al.*, 1985; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	oraal (gavage)	dag 1-21 van dracht	0 en 3 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht en voerinname bij moederdieren Verlaagd geboortegewicht pups en kleinere nesten (echter niet statistisch significant)	Leichter, 1991; via Gezondheidsraad, 2005

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
muis (v)	Oraal (via drinkwater)	Gedurende minimaal 2 weken vóór voortplanting en gedurende de dracht	0 – 5,7 – 17,2 – 28,6 mg/kg lg/dag	Afname gewicht placenta Afname lichaamsgewicht foetus Geen informatie over maternale toxiciteit	Rowell en Clark, 1982; via Gezondheidsraad, 2005
muis (v)	oraal (gavage)	Dag 8-12 van de dracht	0 en 35 mg/kg lg/dag	Letaliteit in 10/26 behandelde moederdieren Duidelijke toxiciteit en verminderd lichaamsgewicht bij moederdieren Aantal pups per nest, aantal levende pups op dag 1-3 na geboorte, en pupgewicht op dag 1 en 3 licht verhoogd (niet statistisch significant) vergeleken met controle	Seidenberg *et al.*, 1986; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	subcutaan	Dag 1-20 van de dracht	0 en 0,5 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht pups Vertraagde opening van de ogen na geboorte bij de pups Verminderde sensorisch motorische reflexen, stimulatie motorische activiteit	Ajarem *et al.*, 1998; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	subcutaan (via mini-osmotische pomp)	Dag 6-12 van de dracht	0 en 3,6 mg/dag Zowel '*pair-fed*' als onbehandelde controle-dieren waren meegenomen in deze studie	Verhoogde incidentie van beenvorming van borstbeen en schedel vergeleken met '*pair- fed*' controles Geen informatie over maternale toxiciteit	Nash en Persaud, 1989; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	Subcutaan (via mini-osmotische pomp)	Dag 6-12 van de dracht	0, 1,8 en 3,6 mg/dag Zowel '*pair-fed*'als onbehandelde controle-dieren waren meegenomen in deze	Vertraagde ontwikkeling foetussen (hart, hersenen, oor en ogen, achterpoten) bij hoge dosis nicotine Geen informatie over maternale toxiciteit	Daeninck *et al.*, 1991; via Gezondheidsraad, 2005

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
			studie		
resusaap (v)	Subcutaan (via mini-osmotische pomp)	Dag 26-134 van de dracht	0 en 1 mg/kg lg/dag	Effecten bij foetussen: Verminderd (8%) lichaamsgewicht Verminderd orgaangewicht hart, pancreas, (bij)nieren, hersenen. Verlaagde bipariëtale diameter en lichaamslengte Verlaagd gewicht en volume van longen (niet significant) Veranderde longstructuur waaronder long hypoplasie	Sekhon *et al.*, 1999; via Gezondheidsraad, 2005
muis (m)	oraal (via drinkwater)	7 weken vóór voortplanting 20 weken vóór voortplanting	0 en 2,7 mg/kg lg/dag 0 en 2,3 mg/kg lg/dag	Verhoogde incidentie van afwijkingen van ledematen in foetussen afkomstig van voortplanting gedurende post-treatment week 1 en 2 van mannetjes die gedurende 20 weken vóór de voortplanting behandeld zijn	Reddy *et al.*, 1998; via Gezondheidsraad, 2005
muis (m)	Intraperi-toneaal	15 dagen	0, 2, 4, 6 mg/kg lg/dag	Afname relatieve gewicht van testis, epididymis, zaadblaasjes, prostaat en zaadleiders Afname aantal spermatocyten en spermatiden	Hemsworth, 1981; via Gezondheidsraad, 2005
ratten	Osmotic minipumps	'Throughout gestation'	6 mg/kg bw.day	no relevant adverse effects in the offspring	Hussein et al., 2007; via EFSA, 2009
ratten	sc	Daily, during GD14-end of pregnancy	0.1 and 1 mg/kg bw/day	1 mg/kg bw/day: reduced litter size and increased the number of still births	UK DAR 2007; via EFSA, 2009

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
Rat (m+f)	inhalation	28 dagen 6uur/d, 5d/week	50 mg/m^3	Decreased BW gain, increased liver weight, increased neutrophil count, decreased lymphocyte count, ALP and ALAT increased, cholesterol and glucose decreased. Increased liver vacuolation and glycogen content. In the respiratory tract, some nicotine exposure-related changes in the larynx were observed, which were considered by the authors to be adaptive changes. Gene expression changes in the lung and liver were described by the authors as 'very weak'. Upregulation of Cyp1a1 gene. Other changes were predominantly related to energy metabolism and fatty acid metabolism but were not considered to indicate an obvious toxicity-related response. Nicotine lowered plasma lipids, including cholesteryl ester and free cholesterol and, in the liver, phospholipids and sphingolipids. Nic, Pyr and Nic/Pyr decreased hepatic triacylglycerol and cholesteryl ester. In the lung, Nic and Nic/Pyr increased cholesteryl ester levels	Philip Morris Check reach dossier OECD 412
Rat (m+f)	inhalation	6 h/d, 7 d/wk, for up to 5 weeks (males) or 10 weeks (females)	0 (sham-exposed controls exposed to room air), 10, 15 or 20 µg/L	The male and female parental systemic NOAEL (NOAELsystemic, F0) could not be determined because adverse effects were seen at all exposure levels in the parental animals, thus a LOAEL	Unnamed study report 2018 OECD 422

Species + geslacht	Blootstellings route	Blootstellings duur	Dosis/concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
		The F0 males were exposed during the pre-cohabitation, cohabitation and post-mating periods (approximately 35 days) and then euthanized and necropsied. The F0 females were exposed during the pre-cohabitation and cohabitation periods and during gestation (gestation day (GD) 0 to GD 19) and lactation (lactation day (LD) 5 to LD 13) for approximately 70 days and then euthanized and necropsied		(LOAELsystemic, F0) was determined to be 10 µg/L [10 mg/m3]. A reproductive NOAEL (NOAELreproductive, F0) was determined to be ≥ 20 µg/L nicotine based on no adverse effects on no adverse effects at the highest concentration. The F1 NOAEL for growth and developmental toxicity (NOAELdevelopmental, F1) was determined to be ≥ 20 µg/L nicotine based on no adverse effects at the top concentration.	

B- humane studies

Personen	Blootstel-lingsroute	Dosis of concentratie	Blootstellings - duur	Beschrijving effecten	referentie
niet-rokers	inhalatie	Eenmalige inademing van 0,01 ml van een vernevelde nicotine- oplossing (0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 of 64 mg/ml)	Eenmalige inademing	Concentratieafhankelijke hoestreactie en vernauwing van de luchtwegen	Hansson *et al.*, 1994
niet-rokers	inhalatie	Een inademing van 0,01 ml van een vernevelde nicotine-oplossing (0, 2, 4, 8 mg/ml) per 15 seconden gedurende totaal 5 minuten (21 inademingen resulterend in een dosis van 0, 0,4, 0,8, of 1,7 mg nicotine/5 minuten)	Een inademing van 15 seconden, 21 maal herhaald gedurende totaal 5 minuten	Concentratieafhankelijke toename in hartfrequentie en systolische bloeddruk	Hansson *et al.*, 1994
niet gespecificeerd	intraveneus	0,6 mg	-	Kleine tot matige toename in ademfrequentie, hartslag en bloeddruk; misselijkheid	Ray 1991; via ACGIH 1994

Personen	Blootstel-lingsroute	Dosis of concentratie	Blootstellings - duur	Beschrijving effecten	referentie
niet gespecificeerd	intraveneus	3 mg	-	Toename bloeddruk en hartslag in 8 vrijwilligers; een initiële verlaging van de hartslag in 4 vrijwilligers; misselijkheid	Henningfield *et al.*, 1985; via ACGIH, 1994

Aanvullende humane data uit EFSA (2009):
Lindgren *et al.* (1999) investigated the dose-response relationship for electroencephalographic (EEG) parameters and heart rate frequency over a wide range of intravenously infused nicotine doses in human volunteers. Fourteen regular smokers who had abstained from nicotine for at least 12 h were given intravenous infusions of 0, 3.5, 7, 14 and 28 µg/kg bw nicotine over 10 min in a single-blind randomized cross-over design and they were monitored for 120 minutes. Parallel recordings of spontaneous EEG, auditory P300 and heart rate, as well as venous blood sampling were made before, during and after nicotine administration.
Findings showed linear dose-related changes in EEG measures indicative of arousal, i.e., decrease in EEG delta and theta power, and increase in the alpha$_2$ power, at all doses tested, markedly at 14 and 28 µg/kg bw. Nicotine infusion caused heart rate acceleration (ranging from 8% to 20% of the baseline), with a highly significant linear trend contrast. The nicotine × time interaction was significant, with pronounced heart rate acceleration after infusion of the 14 and 28 µg/kg bw nicotine dose. Heart rate frequency returned back to a level comparable to the baseline within 2 hours from the end of the intravenous infusion.
The study by Lindgren *et al.* was considered by EFSA (2009) as pivotal, as it has a single-blind randomized cross-over design, and is performed in adults under controlled conditions. Nicotine is applied intravenously and the dose definition is clear and monitored throughout the study. All effects including subclinical effects are recorded carefully. A LOAEL of 3.5 µg/kg bw nicotine was derived.

In a semi-blinded, within-subject, crossover study with inhaled nicotine, Benowitz et al. (2006a) examined plasma nicotine and cardiovascular responses in 12 healthy smokers receiving cigarettes with 5 graded nicotine contents (between 0.6 and 10.1 mg/cigarette). Non-abstinent smokers were asked to smoke on five subsequent occasions a research cigarette, each with a different nicotine content. Systemic nicotine exposure (0.26-1.47 mg per cigarette) varied linearly with the nicotine content of the cigarette (average intake of 13-43% of the cigarette's nicotine content). Cigarette smoking increased heart rate and decreased skin temperature, but the nicotine dose-response curve showed a flattening at higher doses, with a maximal response being observed from 8 mg of nicotine per cigarette. An increase in the heart rate was observed after a systemic dose of approximately 0.004 mg/kg b.w. equal to 0.26 mg in a 60 kg b.w. person (BfR, 2009). The effects on the blood pressure were not significant. The flat nicotine dose–cardiovascular response curve may be consistent with the tolerance of smokers to the cardiovascular effects of nicotine. In non-smokers stronger effects would possibly be observed (Benowitz et al., 2006a).

Samenvattend
Op basis van bovenstaande kan gesteld worden dat nicotine na inhalatie vooral systemische toxiciteit kan veroorzaken waaronder effecten op EEG, hart, en repro. Daarnaast kan nicotine mogelijk ook lokale effecten in de luchtwegen (lichte irritatie) veroorzaken.

Systemische toxiciteit:
EFSA (2009) beschouwt effecten op EEG en hartfrequentie als meest kritisch, en heeft daar haar gezondheidskundige grenswaarden voor zowel kortdurende als langdurende orale blootstelling op gebaseerd.
Ook de COT (2020) heeft t.b.v. beoordeling inhalatie (e-sigaret) haar gezondheidskundige grenswaarde gebaseerd op effecten op EEG

Kinetic data

GR (2005):
The respiratory absorption of nicotine was 60-80% (mean 71.3±10.2%) and was independent of the nicotine air concentration (Iwa91).

The metabolism of nicotine was studied in 12 male individuals following inhalation or dermal exposure. Inhalation exposure took place by smoking of cigarettes for 2 days, and dermal exposure by treatment with a nicotine transdermal system for 5 days, without smoking. Most of the absorbed doses of nicotine (98% and 88%, in case of inhalation or dermal treatment, respectively) was excreted as unchanged nicotine and 8 of its metabolites in 24-hour urine, collected during day 2 of inhalation exposure, or day 5 of dermal application. Following inhalation or dermal exposure, unchanged nicotine accounted for 10.4% and 11.1% of total urinary excretion products, respectively. The major metabolites were *trans*-3'-hydroxycotinine (39.1% and 37.0% of total urinary excretion products, respectively), followed by cotinine glucuronide (15.8% and 15.4%, respectively), and unconjugated cotinine (13.3 and 14.9%, respectively). Minor metabolites (less than 10% of total urinary excretion products) were *trans*-3'-hydroxycotinine glucuronide, nicotine glucuronide, cotinine-*N*-oxide, nicotine-1'-*N*-oxide, and nornicotine (see Annex I). Benowitz and Henningfield concluded that the metabolic profile in man is generally similar when nicotine is inhaled or absorbed dermally (Ben94).

COT (2020) gebruikt een estimate (0.55) taken from data presented in Hukkanen et al. (2005).
Hukkanen et al. (2005): *"About 80 to 90% of inhaled nicotine is absorbed during smoking as assessed using ^{14}C-nicotine (Armitage et al., 1975). The efficacy of absorption of nicotine from environmental smoke in nonsmoking women has been measured to be 60 to 80% (Iwase et al., 1991)."*
"Nicotine is a weak base with a pKa of 8.0 (Fowler, 1954). In its ionized state, such as in acidic environments, nicotine does not rapidly cross membranes. The pH of smoke from flue-cured tobaccos, found in most cigarettes, is acidic (pH 5.5–6.0) (Sensabaugh and Cundiff, 1967; Brunnemann and Hoffmann, 1974). At this pH, nicotine is primarily ionized. As a consequence, there is little buccal absorption of nicotine from flue-cured tobacco smoke, even when it is held in the mouth (Gori et al., 1986). Smoke from aircured tobaccos, the predominant tobacco used in pipes, cigars, and some European cigarettes, is more alkaline (pH 6.5 or higher), and considerable nicotine is unionized (Sensabaugh and Cundiff, 1967). Smoke from these products is well absorbed through the mouth (Armitage et al., 1978)."

Met opmerkingen[5.1.2e5]: Dit is een paper over discussie over addiction-threshold. Ik zie voorgaande getallen tav absorptie hier niet in terug.

Met opmerkinge[5.1.2e5R5]: Kyerematen et al 1990/1991 opgevraagd bij bieb. Idem Iwase

Met opmerkinger[5.1.2e7]: Ik kan die 0.55 niet koppelen aan wat in Hukkanen staat vermeld over inhalatie-absorptie, zie hieronder in italic en ook de snapshot van de table.

Met opmerkingen[5.1.2e3R7]: Papers opgevraagd
Ze zijn misschien uitgegaan van 50-56% voor een inhaler, en daarvoor 55 gebruikt? Geen idee.
Voor e-sigaret hebben we eerder aangenomen dat er 100% absorptie is.
Plus we moeten ook iets met dood volume.

TABLE 1
Nicotine absorption pharmacokinetics of different forms of nicotine administration in single doses

Type of Nicotine Administration[a]	C_{max}[b]	T_{max}[b,c]	Bioavailability	References
	ng/ml	*min*	%	
Smoking (one cigarette, 5 min) (~2 mg/cigarette[d])	15–30 (venous) 20–60 (arterial)	5–8 (venous) 3–5 (arterial)	80–90 (of inhaled nicotine)	Armitage et al., 1975; Russell et al., 1983; Benowitz et al., 1988; Henningfield et al., 1993; Rose et al., 1999; Lunell et al., 2000
Intravenous ~5.1 mg (60 μg/kg, 30 min)	30 (venous) 50 (arterial)	30 (venous) 30 (arterial)	100	Gourlay and Benowitz, 1997
Nasal spray 1 mg	5–8 (venous) 10–15 (arterial)	11–18 (venous) 4–6 (arterial)	60–80	Johansson et al., 1991; Gourlay and Benowitz, 1997; Guthrie et al., 1999
Gum (30 min, total dose in gum)				Russell et al., 1980b, 1983
2 mg	6–9	30	78	Benowitz et al., 1988
4 mg	10–17	30	55	Stevens, 1994
Inhaler 4 mg released (one 10 mg cartridge, 20 min)	8.1	30	51–56	Molander et al., 1996; Schneider et al., 2001
Lozenge (20–30 min)				Choi et al., 2003
2 mg	4.4	60	50	
4 mg	10.8	66	79	
Sublingual tablet 2 mg (20–30 min)	3.8	~60	65	Molander and Lunell, 2001
Tooth patch 2 mg	~3.2	~120		Slamowitz et al., 2000
Transdermal patch (labeled dose)				Benowitz et al., 1991a, 1992
15 mg/16 h (Nicotrol)	11–14	6–9 h	75–100	Gupta et al., 1993b
14 mg/24 h (Nicoderm)	11–16	4–7 h		Gupta et al., 1993a
21 mg/24 h (Nicoderm)	18–23	3–7 h	68	Prather et al., 1993
21 mg/24 h (Habitrol)	12–21	9–12 h	82	Gupta et al., 1995; Benowitz et al., 1997; Fant et al., 2000
Subcutaneous injection 2.4 mg	15	25	100	Le Houezec et al., 1993
Oral capsule 3–4 mg	6–8	90	44	Benowitz et al., 1991b
Oral slow-release capsule (colonic absorption) 6 mg	2.2	7.5 h		Green et al., 1999
Oral solution				
2 mg	4.7	51		Dempsey et al., 2004
~3.0 mg (45 μg/kg)	2.9	66	20	Zins et al., 1997
Enema				Zins et al., 1997
~3.5 mg (45 μg/kg)	2.3–3.1	20–80	15–25	Green et al., 1997
6 mg	6–9	45		Green et al., 1998

[a] Products in bold are currently marketed in the United States.
[b] C_{max} and T_{max} values are for peripheral venous blood unless otherwise indicated.
[c] T_{max} values are measured from the start of the administration.
[d] Estimated dose of 2 mg of nicotine per cigarette is higher than the usual 1 to 1.5 mg per cigarette since nicotine absorption from smoking a single cigarette was studied after at least overnight abstinence from smoking in these studies.

Een vergelijking van de studies van Lindgren et al. (1999) en Benowitz et al. (1982) (intraveneuze toedieningen gedurende respectievelijk 10 en 30 minuten) laat zien dat opname van een dosis nicotine in kortere tijd kan leiden tot hogere plasmasconcentraties en een grotere toename in hartslag dan opname van eenzelfde dosis verdeeld over een langere tijdsduur (82, 84). Dit wordt bevestigd door Jensen et al. (2020) die een dosis van 1 mg (ca. 14 µg/kg) intraveneus toedienden in een tijdsduur van 1, 5 of 10 minuten (85). Zij rapporteerden een sterker effect van nicotine op hartslagfrequentie en bloeddruk bij toediening in 1 minuut dan bij toediening in 5 of 10 minuten. Dit betekent dat, als eenzelfde dosis nicotine wordt opgenomen bij een relatief kort gebruik van een nicotinezakje met een hoog nicotinegehalte als bij langer gebruik van een nicotinezakje met een laag nicotinegehalte, in het eerste geval hogere plasma nicotineconcentraties worden bereikt en een groter effect op de hartslag en bloeddruk.

Derivation of limit for amount nicotine inhaled

Target population: adult user and adolescents

Met opmerkinger[redacted]]: Waar richt de tabaksindustrie zich op, is dat vooral ook de jeugd?

Het gaat om kortdurende blootstelling, het oproken van één stick

Determine critical effect: local toxicity or systemic toxicity

Systemic toxicity

- Relevant dose metric: total absorbed dose
- Critical study: Lindgren et al. (1999) cf ESFA (food, oral exposure) and COT (e-cigarette, inhalation exposure)

- PoD: LOAEL 0.0035 mg/kg bw (cf. ARfD & ADI van EFSA, cf. FO (2021)
- Inhalation bioavailability: 90% (bovengrens Armitage et al 1975) of worst case uitgaan van 100%?
- BW:
  - Te Biesebeek et al. (2014):
    - adult P25 bw = 68.8 kg
    - child 11-16y P25 bw = 45.1 kg
    - child 16-18y P25 bw = 62.2 kg
- AF: cf. EFSA en dus cf. FO-vraag nicotinezakjes = 10 (intraspecies, LOAEL-NOAEL extrapolation)

Local toxicity

Nog doen:

- ~~Kinetiekpapers t.a.v. inhalatoire absorptie % bekijken~~
- ~~COT reviews 5x bekijken~~
  - ~~eindconclusiedocument~~
  - ~~Onderbouwing hbgv~~
  - ~~Overzicht tox~~
  - ~~Update risk assessment~~
  - ~~Overzicht bestaande reviews~~
- Lindgren et al. (1999) lezen t.a.v. discrepantie COT vs. EFSA
- Check REACH voor nieuwe inhalatiestudies (OECD 412, 422)

Met opmerkingen[3 1.2e10]: Hier verder
Voor lokale tox luchtwegen is de concentratie de relevante dosismaat
Is lokale tox kritischer dan sytemische tox? Gezien de data waarschijnlijk niet. Ook COT richt zich voor inhalatie uiteindelijk op systemische tox

References

ACGIH (1994). American Conference of Governmental Industrial Hygienist. Documentation of the Threshold Limit values and the biological Exposure Indices, 6th edition, april 1994.

BfR (2009). Nikotin in getrockneten Steinpilzen: Ursache der Belastung muss geklärt werden. Stellungnahme 009/2009 des BfR vom 28. Februar 2009. http://www.bfr.bund.de/cm/208/nikotin_in_getrockneten_steinpilzen_ursache_der_belastung_muss_geklaert_werden.pdf

COT (2019). Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT). Potential toxicological risks from electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes). Paper 12: Toxicological review of nicotine. TOX/2019/38 https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-01/TOX-2019-38%20E%28N%29NDS%20toxicological%20review%20of%20nicotine.pdf

COT (2020). Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT). Statement on the potential toxicological risks from electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes). https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2020-09/COT%20E%28N%29NDS%20statement%202020-04.pdf

EFSA (2009). EFSA STATEMENT. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild Mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527) Issued on 07 May 2009. The EFSA Journal (2009) RN-286, 1-47. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.286r

Gezondheidsraad (2005). Nicotine (CAS no: 54-11-5). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits (Revised version). Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2000/15OSH/105(R). https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2004/03/30/nicotine/advisory-report-health-based-reassessment-of-administrative-occupational-exposure-limits-nicotine.pdf

Lindgren et al. (1999). Lindgren M., Molander L., Verbaan C,·Lunell E., Rosén I., 1991. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine – a dose-response study Psychopharmacology 145: 342– 350.

NIWL (2004). https://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2005_07.pdf

RIVM(2021). Beoordeling van het nicotinegehalte in nicotinezakjes waarbij de Acute Reference Dose niet overschreden wordt. Versie 01-11-2021 (definitief). Front office Voedsel- en Productveiligheid. https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-11/FO_nicotinezakjes%20tox_20211101_def_anon.pdf

Te Biesebeek et al https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/090013003.pdf

US EPA (2008). US EPA Reregistration Eligibility Decision for Nicotine. OPP-2005-0231 March 2008. https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/nicotine_red.pdf