

Reaktivität und physiologische Wirkung üblicher E-Liquid-Inhaltsstoffe

Dr. Hanno Erythropel

BfR-Forum Verbraucherschutz „Chancen und Risiken der E-Zigarette“

Berlin, 28.4.2022

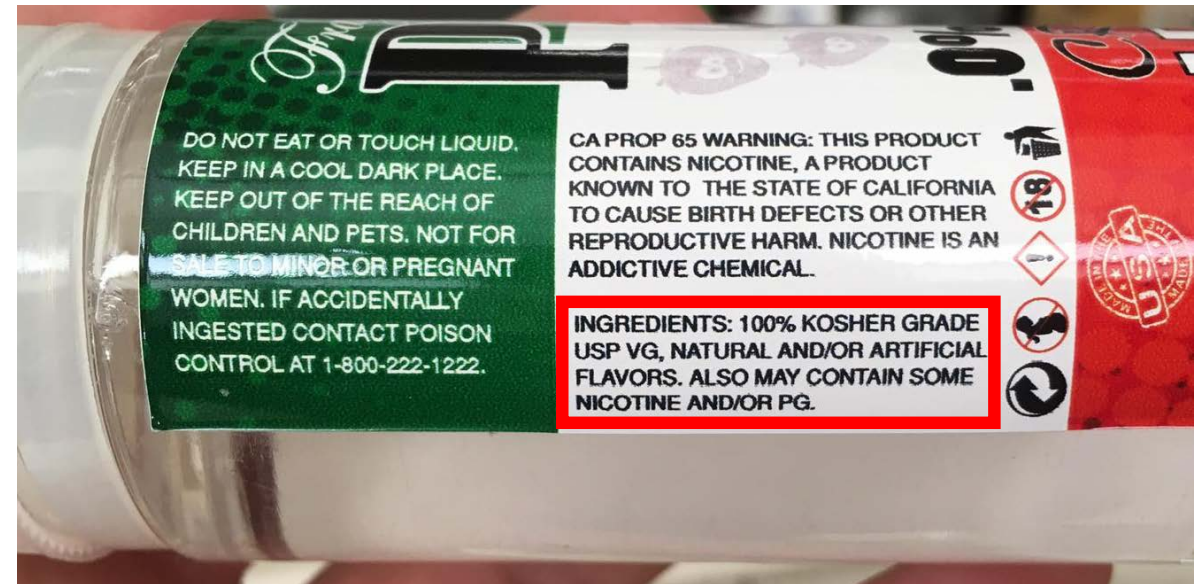
Themen: E-liquid Inhaltsstoffe

Disclaimer:

- Kein Interessenkonflikt
- Der Inhalt liegt in der alleinigen Verantwortung des Autors und gibt nicht unbedingt die offiziellen Ansichten der US National Institutes of Health (NIH) wieder.

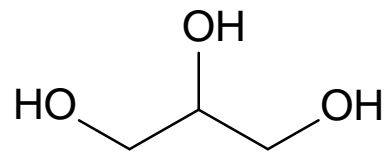
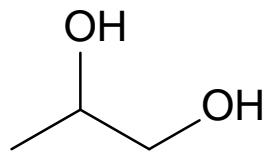
Themen: E-liquid Inhaltsstoffe

- Chemische Reaktionen zwischen E-liquid Inhaltsstoffen
- Synthetische Kühlstoffe: Menthol & Co.
- Synthetisches Nikotin



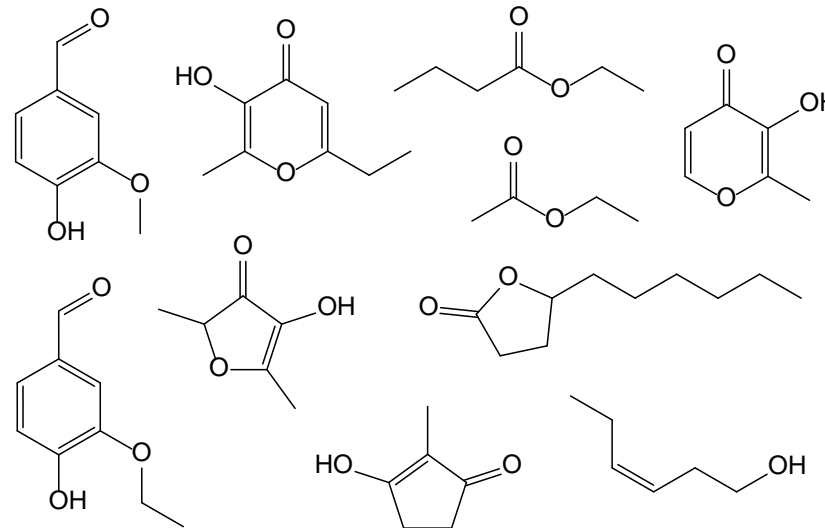
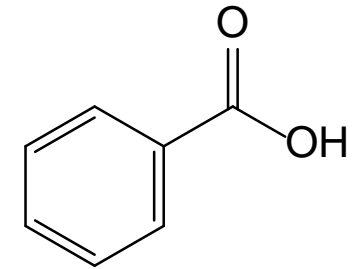
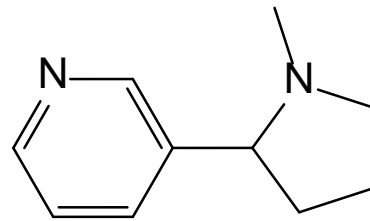
E-liquid Inhaltsstoffe

Propylenglykol, Glycerin,
(auch: PG) (auch: VG)



Base/Lösungsmittel

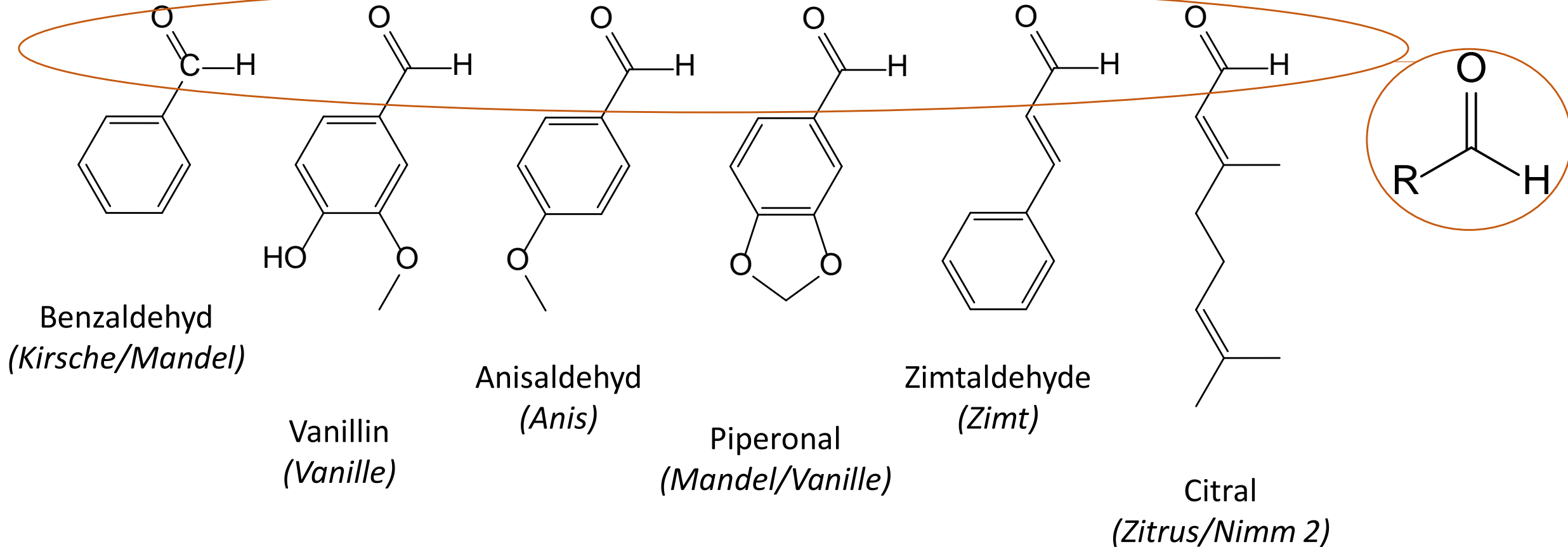
Nikotin, **Geschmacksstoffe**, (Benzoessäure)



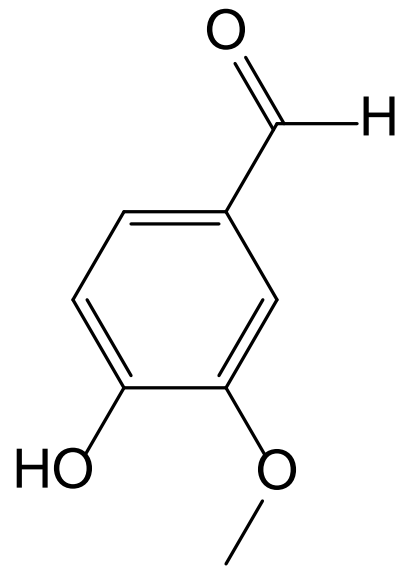
Top 10 von 213 in

Krüsemann et al, *Tobacco Control*, 30(2), 2021; DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-05544

Aldehydische Geschmacksstoffe

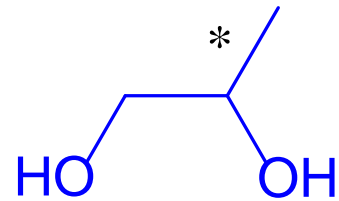


Azetal-Bildung zwischen Aldehyden und PG

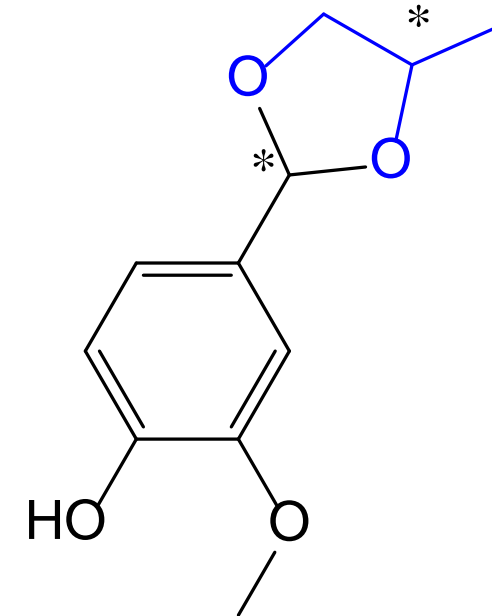
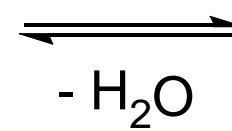


Vanillin

+

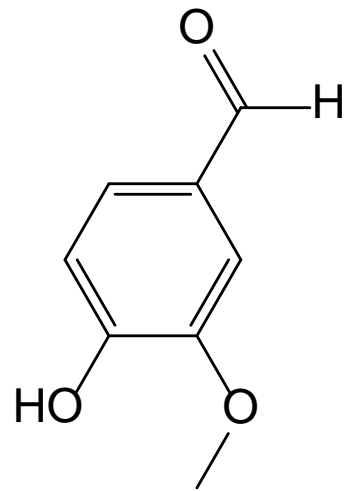


Propylen-
glykol (PG)



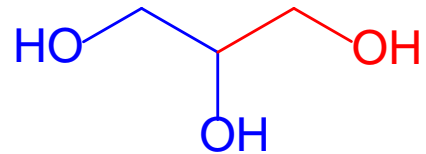
Vanillin PG azetal

Azetal-Bildung zwischen Aldehyden und VG

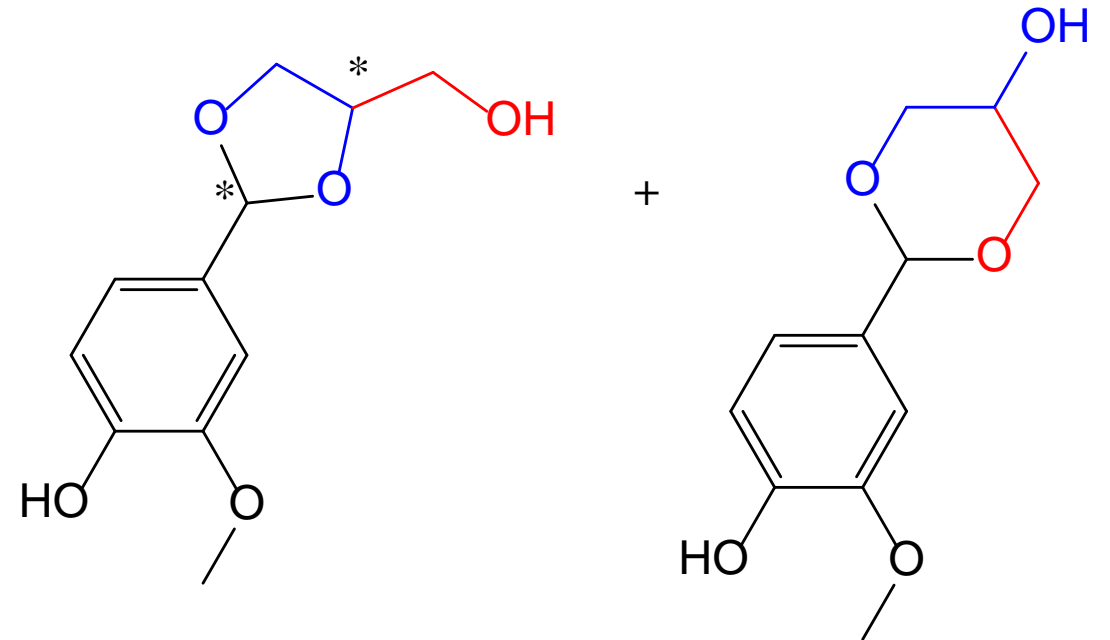
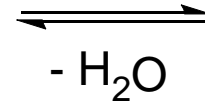


Vanillin

+

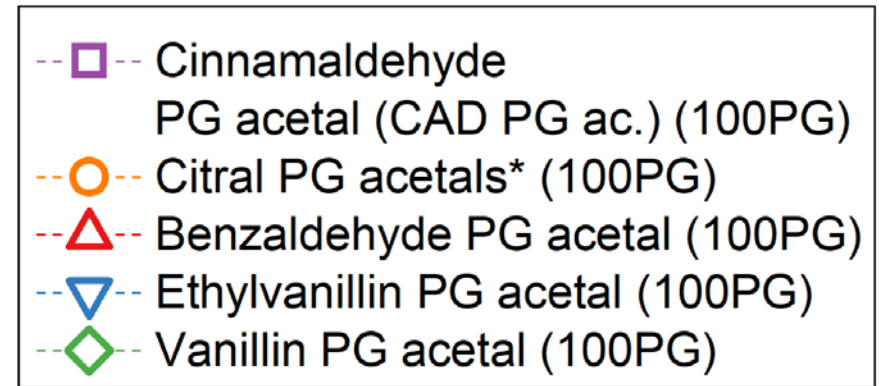
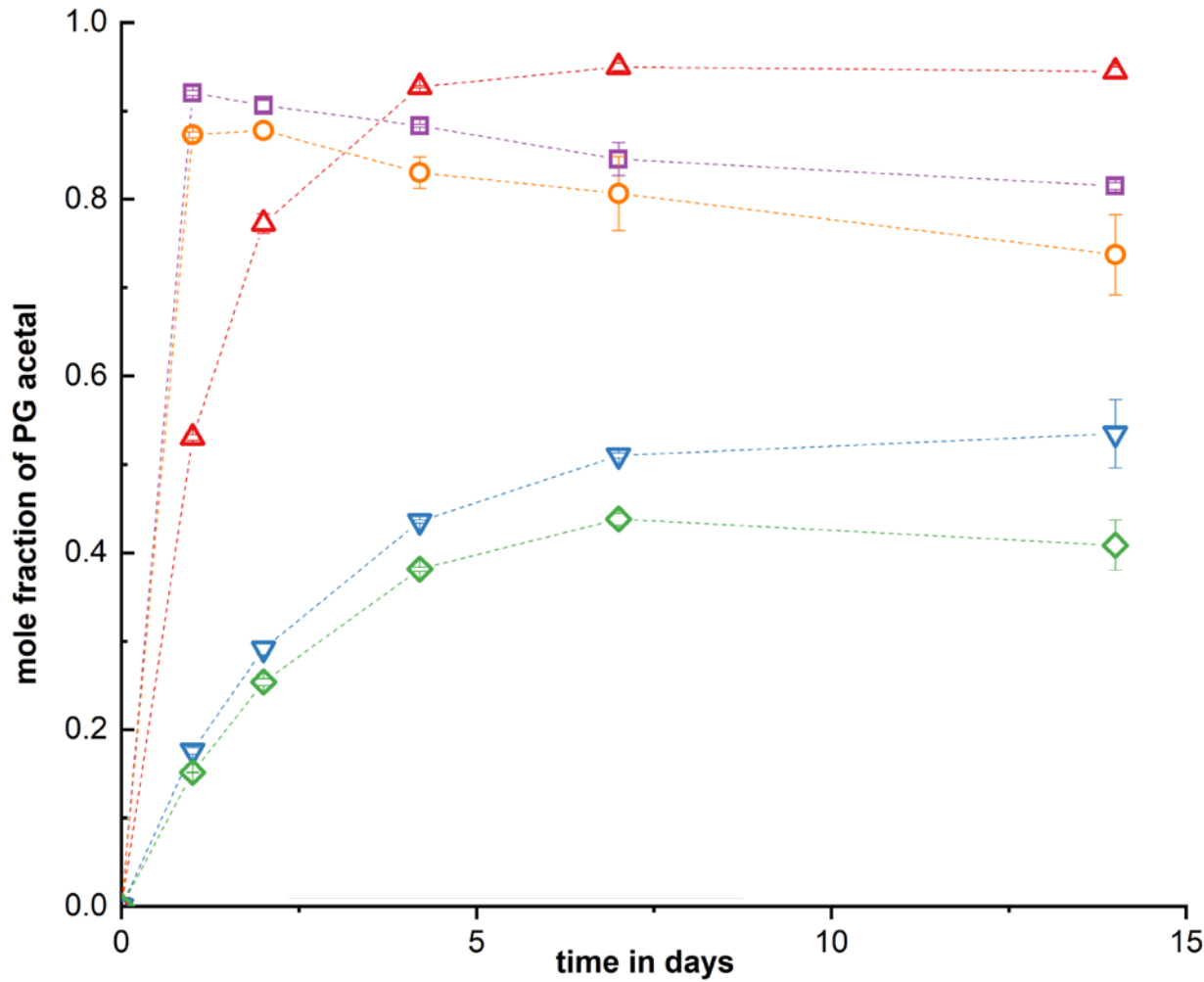


Glyzerin (VG)



Vanillin VG azetale
(2 Isomere)

Azetal-Bildung in simplifizierten E-liquids



Raumtemperatur ca. 20°C
Luftfeuchtigkeit ca. 20-50%

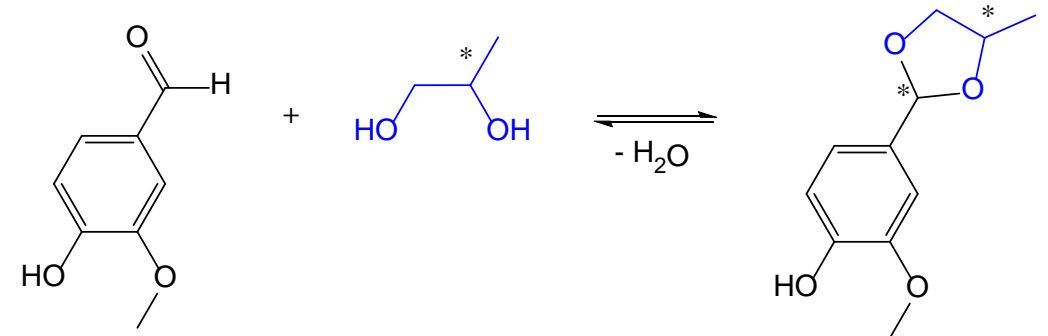
Azetal-Detektion in kommerziellen E-liquids

Stoff	E-liquid (PG/VG Base)	Konzentration (mg/g) MW (\pm SD; n=3)	Quelle
Vanillin PG Azetal	“Vanilla” (60 – 100% PG)	1.4 – 3.1	[1]
Vanillin PG Azetal	“Crème Brulée” (Juul: 30/70)	0.43 \pm 0.05	[2]
Vanillin VG Azetale	“Crème Brulée” (Juul: 30/70)	1.3 \pm 0.3	[2]
Ethylvanillin PG Azetal	“Vanilla” (60 – 100% PG)	2.0 – 4.7	[1]
Benzaldehyd PG Azetal	“Cherry” (5 – 100% PG)	1.6 – 17	[1]

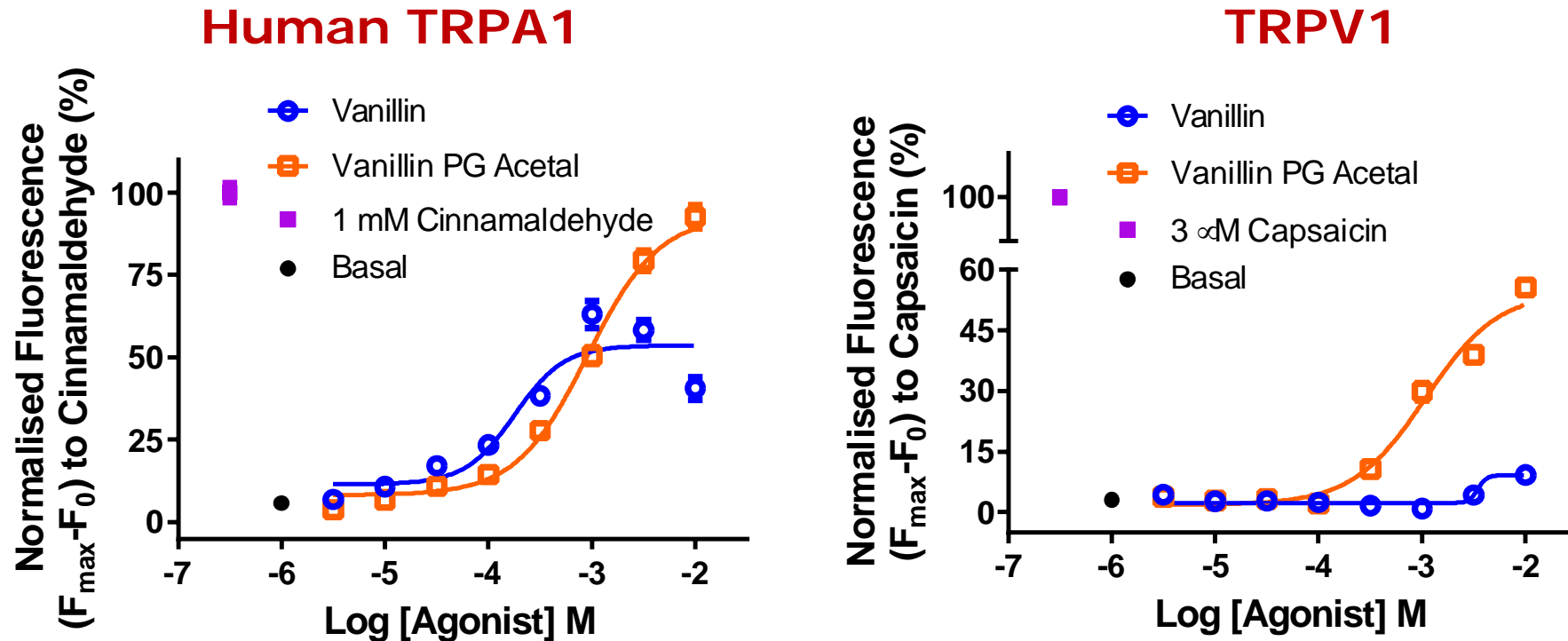
Azetal-Übertrag in Aerosol (Vaping)

Stoff	E-liquid (PG/VG Base)	E-Zigarette	Übertrag in Aerosol (Massen-%) MW (\pm SD; n=3)	Quelle
Vanillin PG Azetal	“Vanilla” (60 – 100% PG)	V2 (“cig-a-like”)	59 – 65	[1]
Vanillin PG Azetal	“Crème Brulée” (Juul: 30/70)	JUUL	68 \pm 4	[2]
Vanillin VG Azetale	“Crème Brulée” (Juul: 30/70)	JUUL	59 \pm 18	[2]
Ethylvanillin PG Azetal	“Vanilla” (60 – 100% PG)	V2 (“cig-a-like”)	61 – 71	[1]
Benzaldehyde PG Azetal	“Cherry” (5 – 100% PG)	V2 (“cig-a-like”)	51 – 71	[1]

1. Aldehydische Aromastoffe bilden Azetale mit PG und VG unter Lagerungsbedingungen
2. Azetale in kommerziellen E-liquids detektiert
3. Azetale erreichen das Aerosol und somit den Nutzer
4. Azetale sind im wässrigen Milieu der Atemwege ausreichend stabil um dort einen Effekt zu haben
5. Physiologische Effekte sind weitgehend unbekannt



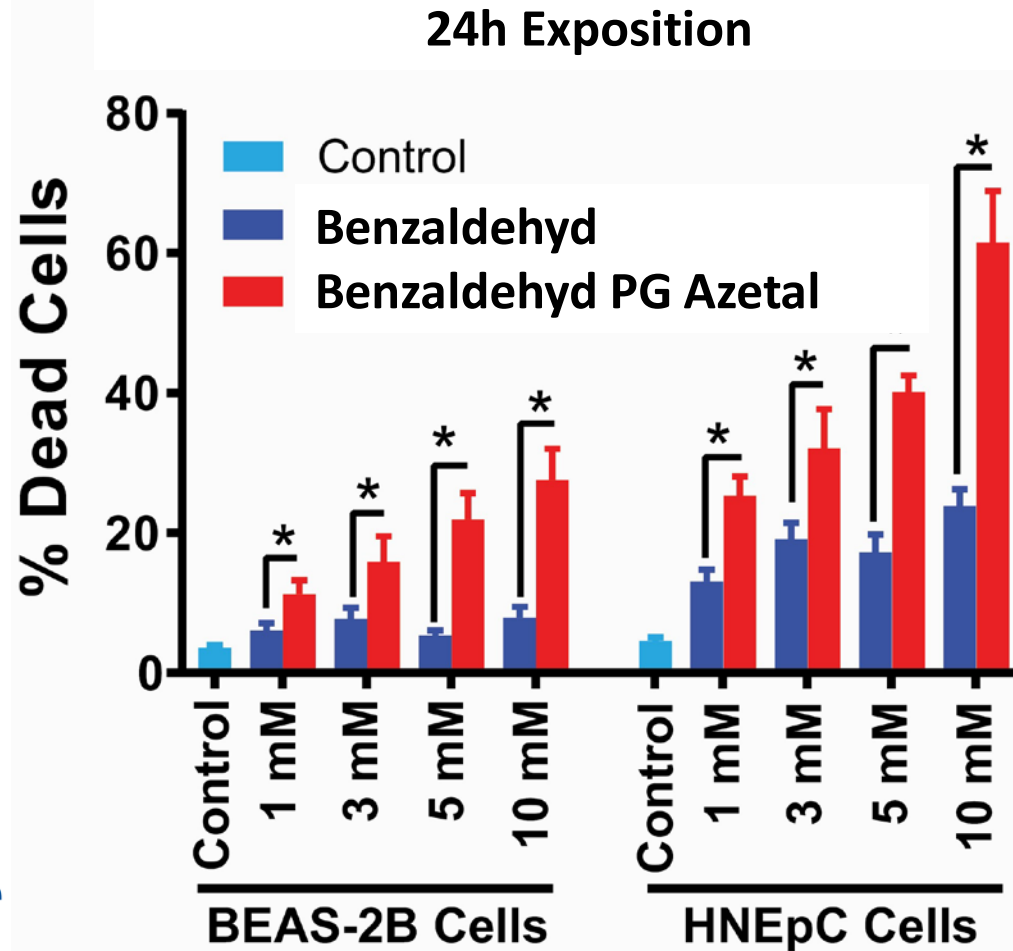
Azetale aktivieren Reizstoff-Rezeptoren



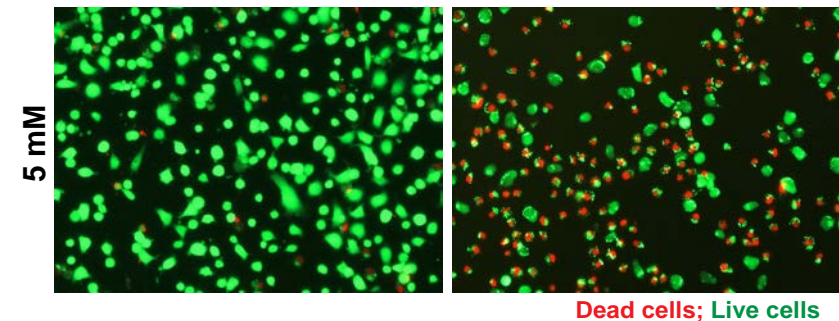
➔ Einige Azetale aktivieren Reizstoff-Rezeptoren stärker als die zugehörigen Aldehyde



Azetale mit höherer Cytotoxizität als zugehöriges Aldehyd



➔ LIVE/DEAD Test zeigt höhere Cytotoxizität des Benzaldehyd PG Azetals im Vergleich mit purem Benzaldehyd



Reaktivität von E-liquid Inhaltsstoffen: Implikationen

1. Aldehydische Aromastoffe bilden Azetale mit PG und VG unter Lagerungsbedingungen
 2. Azetale in kommerziellen E-liquids detektiert
 3. Azetale erreichen das Aerosol und somit den Nutzer
 4. Azetale sind im wässrigen Milieu der Atemwege ausreichend stabil um dort einen Effekt zu haben
 5. Erste Erkenntnisse zeigen, dass Azetale andere physiologische Eigenschaften haben, als die zugehörigen Aldehyde
- Ist eine Liste von Inhaltsstoffen ausreichend, wenn Inhaltsstoffe miteinander reagieren?

Reaktivität von E-liquid Inhaltsstoffen: Implikationen

Inhaltsstoffe von E-liquids sollten auf mehreren Wegen bestimmt werden:

- Herstellerangabe
- Analyse des puren E-liquids
- Analyse des Aerosols

Nur wenn alle Stoffe bekannt, denen ein Nutzer ausgesetzt ist, und wenn zusätzlich die inhalative Toxizität aller Stoffe bekannt, kann Gefahr und Risiko abgewägt werden

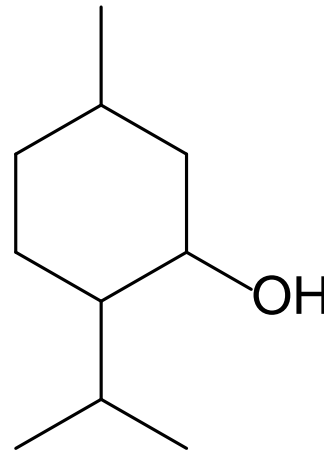
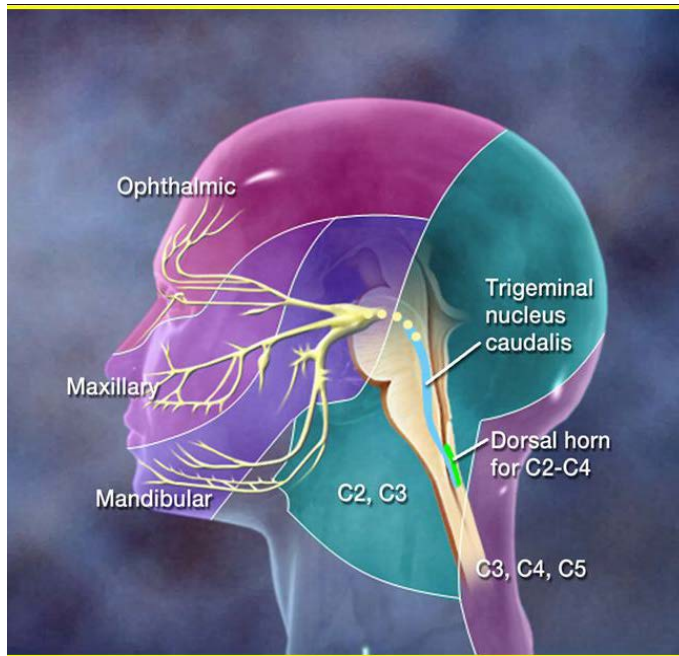
- Ist eine Liste von Inhaltsstoffen ausreichend, wenn Inhaltsstoffe miteinander reagieren?

Synthetische Kühlstoffe: Menthol und Co.

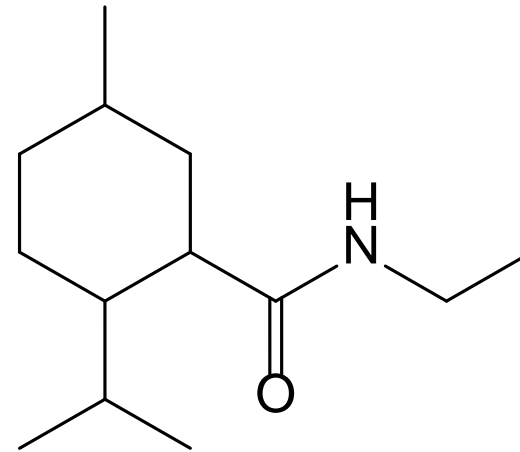
Synthetische Kühlstoffe: Menthol und Co.

Somatosensation

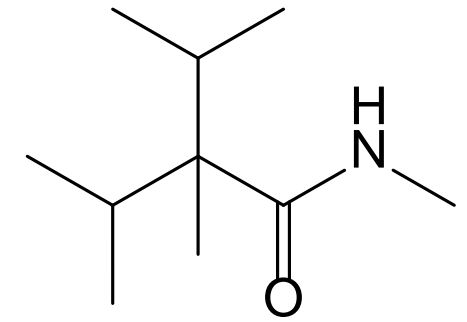
heiss, kalt, reizend, Schmerz



Menthol



WS-3



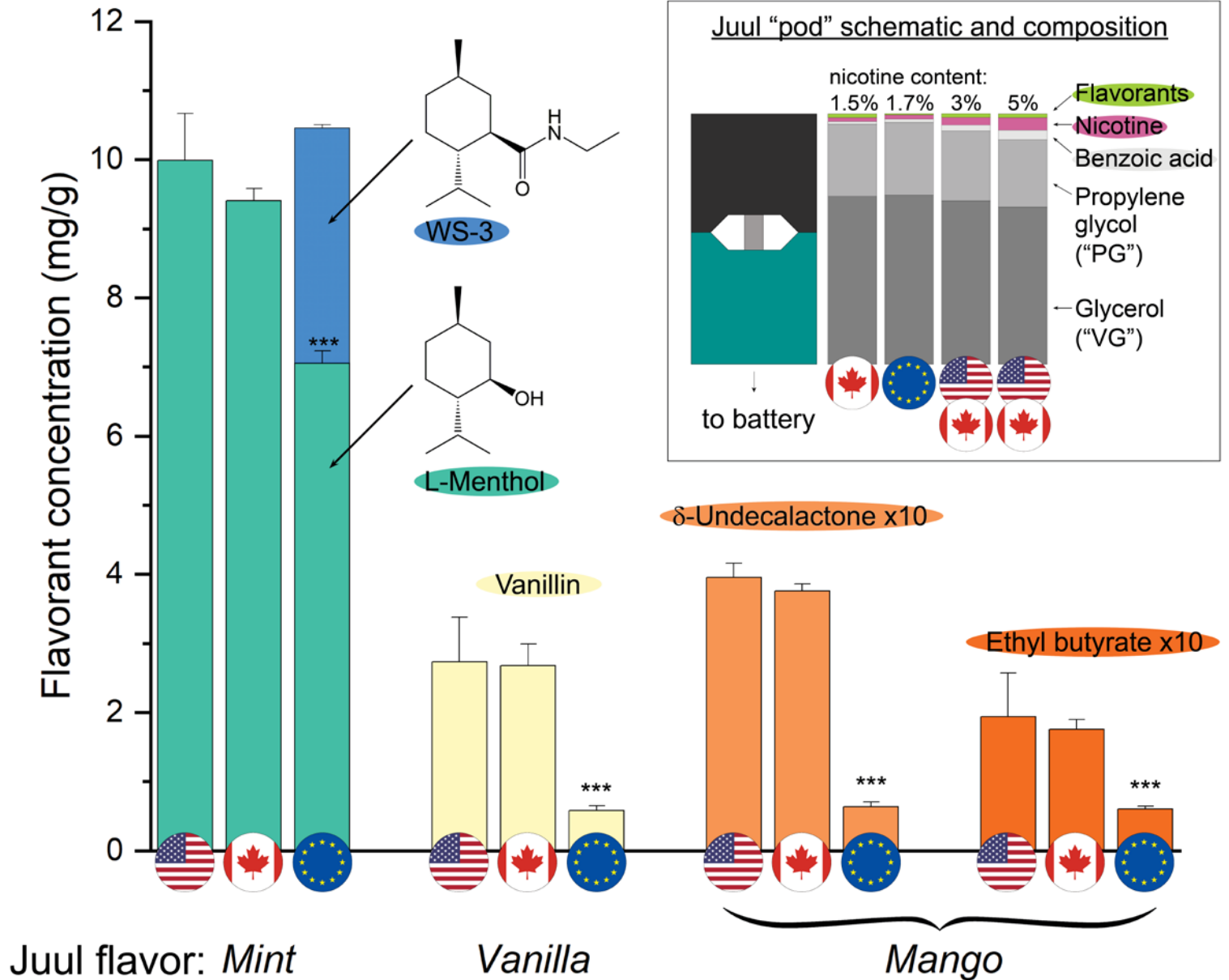
WS-23

Ursprünglich von Wilkinson Sword (WS) entwickelt, um Menthol in Rasierschaum zu ersetzen

Kühlend, aber ohne charakteristischen Geruch

- Aromastoff-Gehalt geringer in EU-Produkten:
 - Präferenz von EU-Konsumenten?
 - Geringerer Nikotin-Gehalt von EU Produkten als Grund?
- Menthol partiell durch WS-3 ersetzt

EU: Deutschland, Frankreich, Italien, Großbritannien



US E-liquids mit synthetischen Kühlstoffen

Stoff	Konzentration mg/g	Anzahl E-liquids mit positivem Fund	Übertrag in Aerosol
WS-3	0.9 – 14.7	30	~100%
WS-23	2.3 – 36.7	14	

E-cigarette Flavor (Manufacturer)	WS-3	WS-23	Menthol
Arctic Rush (Central Vapors)	14650 ± 230		
Frzn Mango (BLVK)	2450 ± 00		3640 ± 10
Nuclear White Menthol (Vapor HQ)	2440 ± 10		23490 ± 130
Rich Girl (Stunna)	2260 ± 30		
Frozen Berries (Shinjii Vapor)	2220 ± 20		2320 ± 20
Frozen Limeade (Shinjii Vapor)	1540 ± 20		3470 ± 50
Cool Lime (Chill)	2110 ± 60		
Tropicool (Chill)	2040 ± 40		
Kool Cali (Chill)	1690 ± 20		
Sakura 3 mg Nic (Sugoi)	1090 ± 20		910 ± 10
Coconut Ice (EC Blend)	2240 ± 10		
Clove + Cool Hit (EC Blend)	1600 ± 20		
Popsicle USA (EC Blend)	150 ± 10		
Frozen (FJ's)	1550 ± 50		
Wintergreen Menthol (VaporHQ)	870 ± 20		4850 ± 30
Icy Menthol (Vista Vapors)	560 ± 10		9240 ± 90
Ice Dragon (ELD Flavors)	410 ± 30		
Wintermint (Gothic Vapor)	330 ± 50		1110 ± 190
Climate Change (What Juice)	290 ± 10		330 ± 10
Arctic (Vista Select)	280 ± 20		3470 ± 10
Dillinger (NastyJuice X Kilo)		1860 ± 40	
Kool Peach (Salty Man)	990 ± 20		
Sakura Nic Salts 35 mg (Sugoi)	1170 ± 30		1170 ± 20
Sakura Nic Salts 50 mg (Sugoi)	1140 ± 60		1140 ± 90
Unicorn Nicotine Salt Spearmint (BLVK)	2950 ± 20		10920 ± 160
Agent Cool Super Concentrate (TBD Liquids)	8840 ± 130	124060 ± 720	

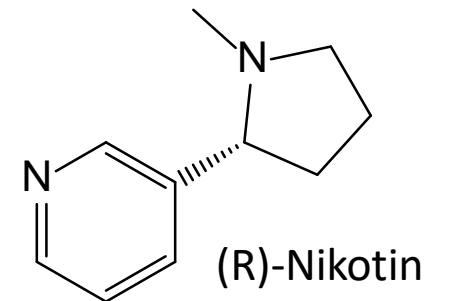
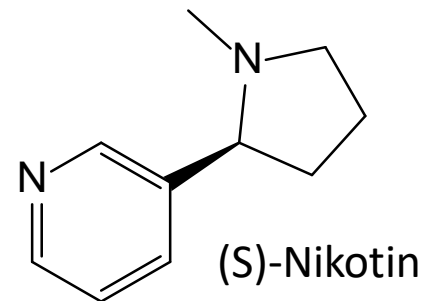
Synthetische Kühlstoffe: Implikationen

- Inhalative Effekte dieser Stoffe weitgehend unbekannt
- Gesetzgebung oft basierend auf „charakteristischem Geruch/Geschmack“:
 - Sind WS-3 und WS-23 ein Weg, einen Menthol-Bann zu umgehen, da diese „nur“ kühlen, jedoch keinen charakteristischen Geschmack/Geruch haben?
 - Beispiel Deutschland: Stoffklassen in Zigaretten(!) verboten
 - Beispiel Kanada: Positivliste mit Stoffen, die in Zigaretten(!) erlaubt sind.

Synthetisches Nikotin

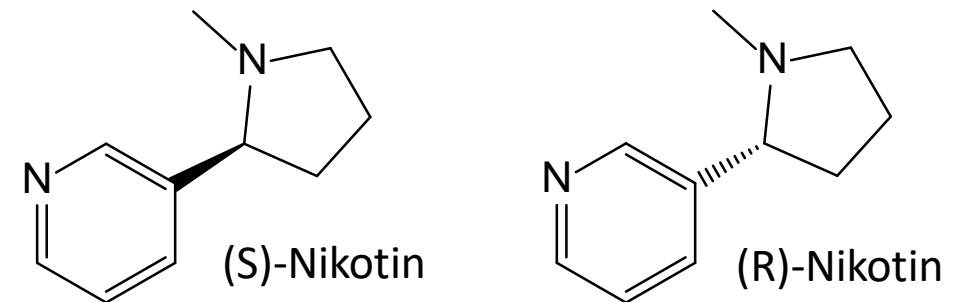
Synthetisches Nikotin

- Die US Food and Drug Administration (FDA) ist für die Regulierung von aus Tabak gewonnenem Nikotin zuständig.
- „Natürliches“ Nikotin zu 99% (S)-Nikotin
- Synthetisches Nikotin teurer, aber bis **Mitte März 2022** nicht unter FDA Aufsicht
- Viele Hersteller sind auf synthetisches Nikotin ausgewichen, um jegliche Regulierung durch die FDA zu umgehen.



Synthetisches Nikotin: Implikationen

- Viele US-Nutzer von E-Zigaretten nutzen derzeit (razemische) Mischungen aus (S)- und (R)-Nikotin (=synthetisches Nikotin)
- Begrenztes Wissen über physiologische Wirkungen von (R)-Nikotin (dem nicht-natürlichen Isomer)
 - Nikotin-Rezeptoren im Gehirn reagieren weniger stark auf (R)-Nikotin



Zusammenfassung

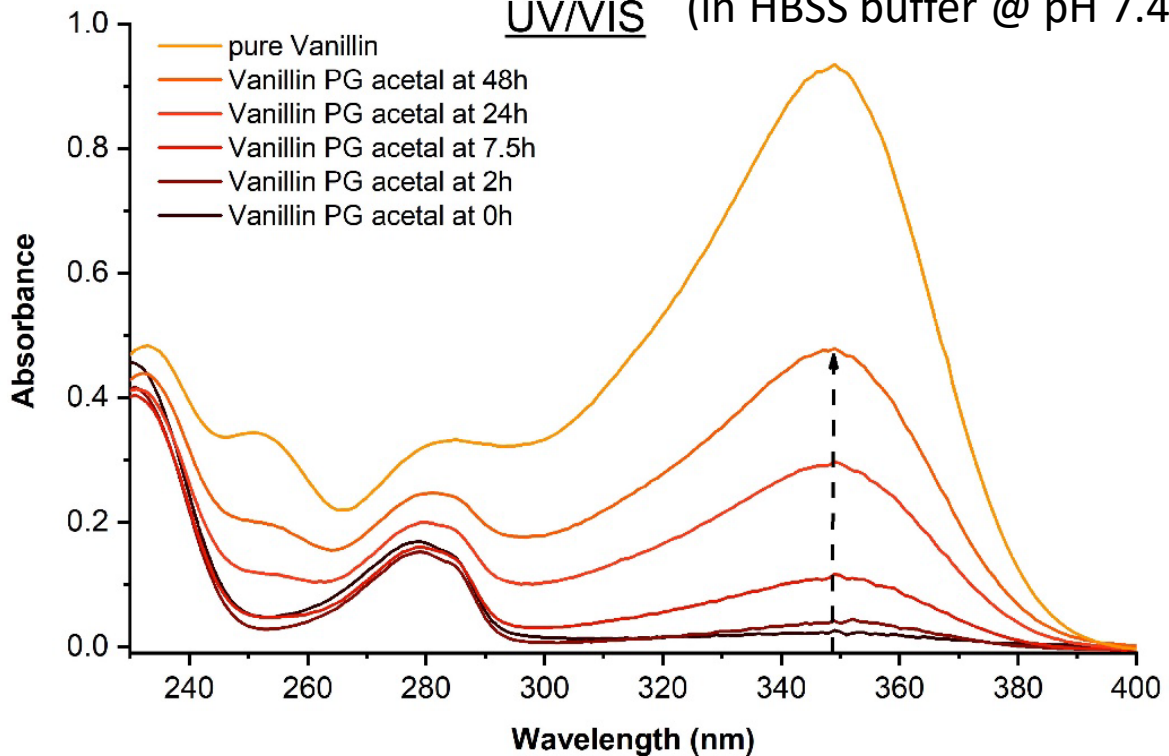
- Inhaltsstoffe von E-liquids können miteinander reagieren und so neue Stoffe mit neuen physiologischen Eigenschaften bilden
- Stoffe deren inhalative Toxizität nicht ausreichend bekannt ist sollten nicht in E-liquids verwendet werden, z.B.
 - synthetische Kühlstoffe
 - racemisches Nikotin

Danksagungen

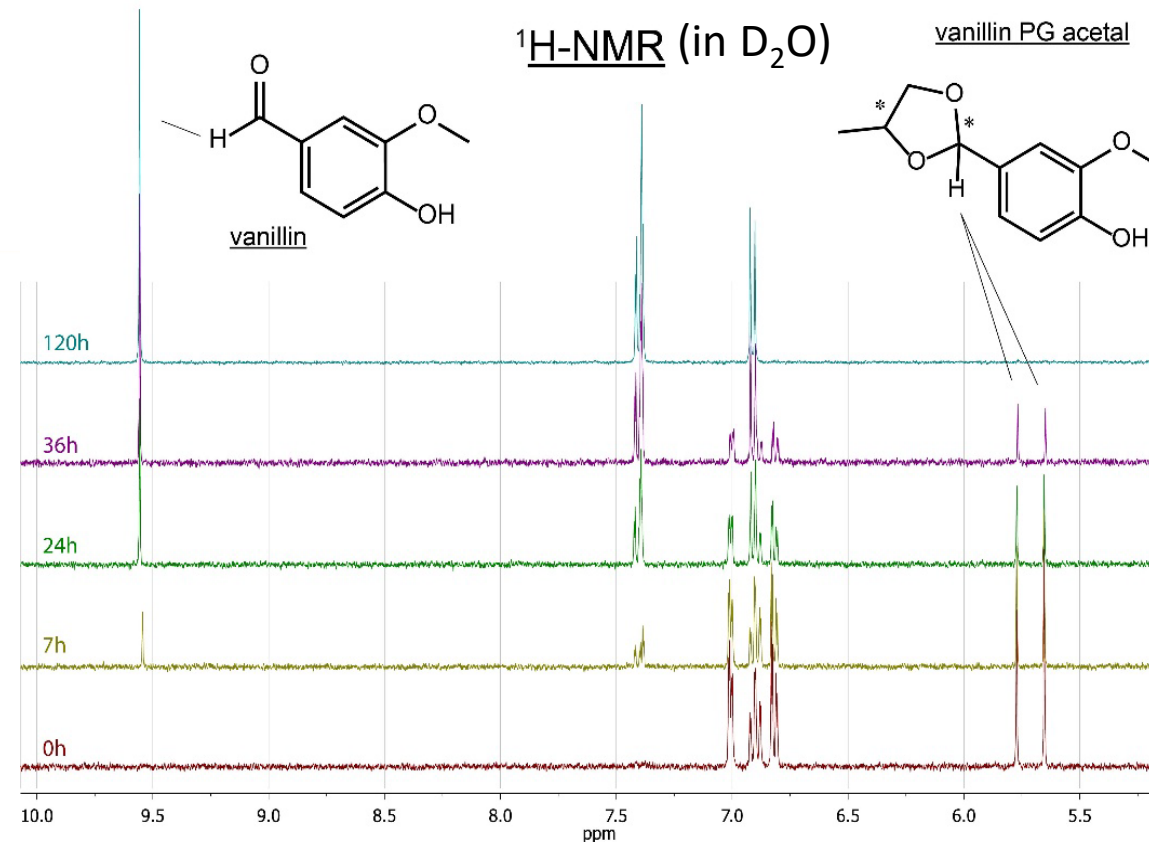
- Finanzierung durch: Yale Tobacco Center of Regulatory Science (TCORS; grant numbers P50DA036151 and U54DA036151 from the National Institute on Drug Abuse [NIDA] and FDA Center for Tobacco Products [CTP])
- Prof. Julie Zimmerman & lab @ **Yale**
- Prof Sven Jordt, Dr. Sairam Jabba @  **Duke**
- Studenten: Tamara de Winter, Melissa Mendizabal, Lucy Davis, Deyri Torres Garcia, Jack Woodrow
- **Ihnen für die Einladung und die Aufmerksamkeit**
- Weiteren Fragen gern auch direkt an hanno.erythropel@yale.edu



UV/VIS (in HBSS buffer @ pH 7.4)



¹H-NMR (in D₂O)



Compound	Half-life (hours)
Vanillin PG acetal	34 - 39
Ethylvanillin PG acetal	70
Benzaldehyde PG acetal	44

Liquid nitrogen "traps"
(-196C)

E-cigarette*

Arduino®
Board

power
source

Pump

