

Bericht

Risikobewertung der Exposition mit Chlorpropanolen durch die Inhalation von sucralosehaltige E-Liquid-Dämpfen

Dr. Stefanie Scheffler
Fraunhofer Institut für Toxikologie und
experimentelle Medizin
Nikolai-Fuchs-Str. 1
D-30625 Hannover
Telefon +49 (0)511/53 50 - 366

August 2021

Inhalt

1. Hintergrund.....	3
2. Analytische Ergebnisse.....	3
3. Klassifikation und toxikologische Relevanz.....	3
4. Thermische Zersetzung von Sucralose.....	5
5. Topographie der Verdampfung.....	5
6. Expositionsbewertung.....	6
a. Akute Exposition.....	6
b. Chronische Exposition.....	7
7. Risiko Bewertung.....	8
8. Fazit.....	10
Referenzen.....	11

1. Hintergrund

Sucralose ist ein Süßstoff, der häufig in E-Liquids verwendet wird. Der Süßstoff selbst ist ungiftig, hat keine Gefahreneinstufung und ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. Sucralose zersetzt sich jedoch bei Temperaturen oberhalb von 120 °C [1]. Das BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) hat im April 2019 einen Bericht zur Verwendung von Sucralose in Lebensmitteln veröffentlicht aus dem hervorgeht, dass beim Abbau von Sucralose schädliche Abbauprodukte entstehen können [1]. Die Verwendung in E-Liquids wurde nicht diskutiert.

Im Auftrag des BftG analysierte das Fraunhofer ITEM Proben von verdampftem, sucralosehaltigem E-Liquid und wies die Chlorpropanole 3-Chlorpropan-1,2-diol (3-Monochlorpropan-1,2-ol; 3-MCPD) und 1,3-Dichlorpropan-2-ol (1,3-DCP) nach.

Im Folgenden wird das Gesundheitsrisiko für Verbraucher bewertet, die aufgrund der Verwendung sucralosehaltiger E-Liquids der Exposition mit Chlorpropanolen ausgesetzt sind.

2. Analytische Ergebnisse

Im Labor ASL Analytic Service Laboratory GmbH wurden E-Liquid-Proben mit unterschiedlichen Sucralose-Konzentrationen (0, 0,1, 0,25, 0,5, 1%) hergestellt und unter Verwendung einer E-Zigarette und einer Rauchmaschine verdampft. Die Versuchsbedingungen wurden hinsichtlich Zugvolumen, Zugfrequenz und Aktivierungszeit variiert.

Die aufgefangenen Aerosole wurden im Fraunhofer ITEM mittels GC-MS qualitativ analysiert.

In allen analysierten Proben konnte 1,3-DCP nachgewiesen werden, in den Proben mit 0,1 % Sucralose und in einer Probe mit 0,25 % Sucralose lag die Konzentration jedoch unter dem niedrigsten Kalibrierstandard. 3-MCPD war in allen Proben mit Sucralose-Konzentrationen von \geq 0,25 % und in einer Probe mit einer Sucralose-Konzentration von 0,1 % nachweisbar, wobei hier die Konzentration auch unterhalb des niedrigsten Kalibrierstandards lag.

Die Ergebnisse der GC-MS-Analyse wurden nicht quantifiziert. Details zur Studie sind im Kurzbericht „Qualitative Bestimmung von Chlorpropanol MCPD und 1,3-DCP in E-Zigaretten-Dampf“ [enthalten](#) [SS1].

3. Klassifikation und toxikologische Relevanz

Gemäß den jeweiligen REACH-Dossiers sind die Komponenten 1,3-DCP und 3-MCPD wie folgt klassifiziert:

Tabelle: CLP Klassifizierung von 1,3-DCP und 3-MCPD

Substanz	CAS	CLP Klassifizierung
3-MCPD	96-24-2	Acute Tox Oral 2 Eye Dam. 1 Muta 2 Carc. 1B Repr. 1B
1,3-DCP	96-23-1	Acute Tox Oral 3 Acute Tox dermal 4

		Carc. 1B
--	--	----------

Für die inhalative Exposition sind folgende Grenzwerte (DNEL und DMEL) für lokale und systemische Effekte festgelegt:

Tabelle 1: Grenzwerte für die Risikobewertung (Arbeiter), Inhalation

	Systemische Effekte		Lokale Effekte	
	Akute Exposition	Chronische Exposition	Akute Exposition	Chronische Exposition
3-MCPD	N/A	0.29 mg/m ³ (DNEL)	N/A	N/A
1,3-DCP	6.2 mg/m ³ (DNEL)	64.68 µg/m ³ (DMEL)	28.3 mg/m ³ (DNEL)	64.68 µg/m ³ (DMEL)

Da die Grenzwerte für die chronische Exposition von Arbeitern für eine Arbeitsdauer von 8 Stunden festgelegt sind, müssen diese Expositionswerte für private Nutzer (Allgemeinbevölkerung) angepasst werden. Daher wird die tägliche Gesamtexposition eines Arbeiters anhand der Arbeitsdauer und einer Inhalationsrate von 1,25 m³/h berechnet. Diese tägliche Gesamtexposition wird als maximale tägliche Aufnahmemenge für die Allgemeinbevölkerung angenommen.

Table 2: Grenzwerte für die Risikobewertung (Allgemeinbevölkerung), Inhalation

	Systemische Effekte		Lokale Effekte	
	Akute Exposition	Chronische Exposition	Akute Exposition	Chronische Exposition
3-MCPD	N/A	2.9 mg/day	N/A	N/A
1,3-DCP	6.2 mg/m ³	0.647 mg/day	28.3 mg/m ³	0.647 mg/day

Die Risikobewertung basiert auf den folgenden kritischen Endpunkten:

Table 3: Kritische Endpunkte für die Klassifizierung von 1,3-DCP and 3-MCPD

		Systemische Effekte	Lokale Effekte
3-MCPD	Akute Exposition	N/A	N/A
	Chronische Exposition	Effekte auf die Fruchtbarkeit	N/A
1,3-DCP	Akute Exposition	Akute Toxizität	Irritation (Atemwege)
	Chronische Exposition	Karzinogenität	Karzinogenität

4. Thermische Zersetzung von Sucralose

Laut Literatur führt die thermische Zersetzung von Sucralose in Gegenwart von Glycerin zur Bildung der drei Chlorpropanole 3-Monochlorpropan-1,2-diol (3-MCPD), 1,2-Dichlorpropanol (1,2-DCP) und 1,3-Dichlorpropanol (1,3-DCP). [2]

El Hage et al. analysierten den Dampf von E-Liquids (PG / VG / H₂O = 26/ 67/ 5 %) mit Sucralose-Konzentrationen von 1 und 5 % unter Verwendung verschiedener E-Zigaretten-Geräten (Widerstand > 1 Ohm, 5 & 11 W und Sub-Ohm (Widerstand < 1 Ohm), 100 - 200 W). Die Autoren quantifizierten die Mengen an erzeugtem 1,3-DCP und 3-MCPD und fanden für das E-Liquid mit 5% Sucralose Ausbeuten von 0,02 - 0,12 µg 1,3-DCP/ Zug und 2 - 16 µg 3-MCPD/ Zug [3]. Die Konzentration von 3-MCPD war in den mit den Sub-Ohm Geräten erzeugten Aerosolen höher (14 - 16 µg/Puff), wobei die Wattzahl keinen Einfluss hatte.

In einer anderen Studie wurden zwei E-Liquids mit Sucralosekonzentrationen von 1 und 5 % verdampft. Für die Erzeugung der Aerosole wurden drei verschiedene Verdampfer mit Widerständen von 1, 6, 1 und 0,5 Ohm verwendet. Die Aerosole enthielten 10 - 40 µg 3-MCPD (1 % Sucralose) sowie 25 - 150 µg 3-MCPD pro ml verdampften E-Liquid (5 % Sucralose), wobei die höchsten Ausbeuten mit dem Sub-Ohm-Gerät erreicht wurden [4].

5. Topographie der Verdampfung

Um die chronische Exposition abschätzen zu können, muss der tägliche E-Liquid-Konsum bekannt sein.

Als Grundlage für die Abschätzung können zwei Parameter verwendet werden: der tägliche E-Liquid-Verbrauch und die Anzahl der Züge an einem Tag. Beide Parameter variieren bei Verwendung verschiedener Geräte als auch bei einzelnen Geräten erheblich aufgrund von Unterschieden in den Dampfparametern (z.B. Durchfluss und Leistung).

Der Flüssigkeitsverbrauch hängt jedoch von der Durchflussrate und der Leistung ab, wie von Korzun et al. beschrieben. Die Autoren fanden einen Flüssigkeitsverbrauch von 5 - 40 mg / Zug in einem einzigen Sub-Ohm-Gerät (KangerTech SubTank Mini Atomizer). Die Autoren begutachteten auch andere Topographiestudien in Bezug auf die Anzahl der täglichen Züge und fanden Zugzahlen zwischen 78 und 236. Sie betrachteten außerdem Zugvolumina aus mehreren Studien und fanden Werte von 40 - 70 ml, wobei 50-55 ml am häufigsten berichtet wurden [5].

In einer anderen Studie beschreiben Farsolinos et al. einen E-Liquid-Verbrauch von 16 mg in 13 Zügen und 219 mg E-Liquid in 43 Zügen, was einem E-Liquid-Verbrauch von 1,23 - 5,1 mg / Zug entspricht. Es wurde ein durchschnittlicher täglicher E-Liquid-Verbrauch von 5 ml angegeben. Die Studie wurde mit e-Go T Vape Pens durchgeführt [6].

Der tägliche E-Liquid-Verbrauch variiert zwischen Verbrauchern erheblich. Laut zwei Umfragen von Farsalinos et al. variiert der Verbrauch zwischen 2 – 5 ml/Tag [7, 8]. Größere Mengen sind jedoch keine Seltenheit, insbesondere wenn Sub-Ohm-Geräte verwendet werden. In einer Umfrage aus dem Jahr 2014 konsumierten 9,9 % der E-Zigaretten-Nutzer mehr als 8 ml E-Liquid pro Tag [9].

Dawkins et al. untersuchten die Dampftopographie von E-Zigaretten-Nutzern mit verschiedenen Geräten, wobei 90% modulare Systeme einschließlich Sub-Ohm-Geräten verwendeten. Der gemeldete tägliche E-Liquid-Verbrauch lag zwischen 2 - 7 ml, mit einem Mittelwert von 4 ml [10].

Dautzenberg et al. führte eine Studie mit einem Vape-Pen durch und berichtete 1 - 1265 tägliche Züge pro Benutzer. 80 % der Zugzahlen lagen jedoch zwischen 16 - 346 Zügen / Tag mit einem Mittelwert von 163 Zügen [11].

Lee et al. berichteten von 38 - 114 Zügen pro Tag bei etablierten Rauchern, die zigarettenähnliche E-Zigaretten verwendeten [12].

In einer Übersicht von Cahours et al., die 46 Studien zur Dampftopographie begutachteten, variierten die Zugvolumina zwischen 45 - 193 ml und die durchschnittliche Anzahl der täglichen Züge lag zwischen 78 und 225. Die Daten beziehen sich hierbei ausschließlich auf Vape Pens und nicht auf modulate Systeme

6. Expositionsbewertung

Für die Expositionsbewertung werden zwei Szenarien betrachtet: die akute (kurzfristige) sowie die chronische (langfristige) Exposition. Beide Szenarien werden im Folgenden beschrieben.

a. Akute Exposition

Bei der Berechnung der akuten Exposition wird die Menge an 1,3-DCP pro Zug berücksichtigt. 3-MCPD wird nicht berücksichtigt, da für diese Komponente keine Grenzwerte für die akute Toxizität verfügbar sind.

Basierend auf den Ergebnissen von El Hage et al. [3], die ein E-Liquid mit einer Sucralose-Konzentration von 5 % verdampft haben, wird unter Berücksichtigung einer linearen Beziehung zwischen Sucralose-Konzentration und Chlorpropanolbildung angenommen, dass bei Verdampfung eines E-Liquids mit 1 % Sucralose 0,024 µg 1,3-DCP pro Zug erzeugt werden.

Basierend auf der Studie von Korzun et al. wird ein Zugvolumen von 50 ml berücksichtigt [5].

Tabelle 4: Parameter zur Berechnung der akuten Exposition

Parameter zur Berechnung der akuten Exposition	
Sucralose-Konzentration im E-Liquid	1 %
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro Zug	0.024 µg
Zugvolumen	50 ml

Die akute Expositions-dosis beträgt daher 0,024 µg 1,3-DCP/50 ml, entsprechend einer Konzentration von 0,48 mg 1,3-DCP/m³ entspricht.

b. Chronische Exposition

Für die Berechnung der chronischen Exposition werden zwei Ansätze in Betracht gezogen, da die in der Literatur angegebenen Werte für die Konzentration von Chlorpropanolen pro Zug und pro E-Liquid-Volumen aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Verdampfungsgeräte nicht korreliert werden können.

El Hage et al. untersuchten die Chlorpropanolkonzentrationen pro Zug und fanden Unterschiede zwischen verschiedenen Verdampfern. Höchste Ausbeuten wurden bei Verwendung von Sub-Ohm-Geräte mit Wattzahlen zwischen 100 und 200 W beobachtet. [3]

In einer Studie von ingé sciences wurden Chlorpropanol-Ausbeuten pro ml verdampftem E-Liquid angegeben. In dieser Studie wurde beobachtet, dass die Ausbeute mit abnehmendem Spulenwiderstand steigt. Die höchsten Ausbeuten wurden bei Verwendung eines Sub-Ohm-Geräts erzielt. [4]

Zunächst wird das täglich konsumierte E-Liquid-Volumen betrachtet. Da der tägliche Konsum stark schwankt, wird die Exposition bei Verdampfung von 1 ml E-Liquid berechnet. Anschließend kann abgeschätzt werden, welches konsumierte Volumen zu einem Gesundheitsrisiko des Verbrauchers führen könnte.

Basierend auf der Studie von ingé sciences wird als Worst-Case eine Menge von 40 µg 3-MCPD pro ml verdampftem E-Liquid mit 1 % Sucralose berücksichtigt. Basierend auf dem in der Studie von El Hage et al. angegebenen Verhältnis zwischen entstandenem 1,3-DCP und 3-MCPD wird eine Menge von 0,23 µg 1,3-DCP angenommen [3].

Für den zweiten Ansatz wird die tägliche Exposition basierend auf der Anzahl der täglichen Züge berechnet. Hierfür wird ein Worst-Case-Wert von 200 Zügen/Tag angenommen. Basierend auf den Daten eines Sub-Ohm-Geräts [3], wird als Worst-Case eine Menge von 0,024 µg 1,3-DCP und 3,2 µg 3-MCPD pro Zug angenommen.

Tabelle 5: Parameter zur Berechnung der chronischen Exposition

Parameter zur Berechnung der chronischen Exposition	
Sucralose-Konzentration im E-Liquid	1 %
Volumen des verdampften E-Liquids	1 ml
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro ml E-Liquid	0.23 µg
Menge an erzeugtem 3-MCPD pro ml E-Liquid	40 µg
Anzahl Züge pro Tag	200
Menge an erzeugtem 1,3-DCP pro Zug	0.024 µg
Menge an erzeugtem 3-MCPD pro Zug	3.2 µg

Basierend auf dem täglichen E-Liquid-Konsum beträgt die resultierende Exposition 0,23 µg 1,3-DCP und 40 µg 3-MCPD pro ml konsumiertem E-Liquid. Bei einem Konsum von 5 ml pro Tag werden Verbraucher mit 1,15 µg 1,3-DCP und 200 µg 3-MCPD pro Tag exponiert. Bei einem Konsum von 10 ml pro Tag erhöht sich die Exposition auf 2,3 µg 1,3-DCP und 0,4 mg 3-MCPD.

Basierend auf der Anzahl der angenommenen 200 Züge pro Tag resultiert eine Exposition von 4,8 µg 1,3-DCP und 0,64 mg 3-MCPD pro Tag.

7. Risiko Bewertung

Table 6: Risiko Bewertung für systemische Effekte von 1,3-DCP

	Ansatz	Referenzwert	Wert	Berechnete tägliche Aufnahme	Berechnete tägliche Aufnahme/ Referenzwert (%)	Akzeptabel (Ja/Nein)
Akute Toxizität		DNEL	6.2 mg/m ³	0.48 mg/m ³	7.7	Ja
Chronische Toxizität	1 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	0.23 µg	0.04	Ja
	5 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	1.15 µg	0.18	Ja
	10 ml E-Liquid/ Tag	DMEL	0.647 mg/ Tag	2.3 µg	0.36	Ja
	Tägliche Zugzahl	DMEL	0.647 mg/ Tag	4.8 µg	0.74	Ja

Table 7: Risiko Bewertung für systemische Effekte von 3-MCPD

	Ansatz	Referenzwert	Wert	Berechnete tägliche Aufnahme	Berechnete tägliche Aufnahme/ Referenzwert (%)	Akzeptabel (Ja/Nein)
Akute Toxizität		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Chronische Toxizität	1 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	40 µg	1.4	Ja
	5 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.2 mg	6.9	Ja
	10 ml E-Liquid/ Tag	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.4 mg	13.8	Ja

	Tägliche Zugzahl	DNEL	2.9 mg/ Tag	0.64 mg	22.1	Ja
--	---------------------	------	-------------	---------	------	----

Tabelle 8: Risiko Bewertung für lokale Effekte von 1,3-DCP

	Approach	Reference value	Value	Estimated uptake	Estimated uptake/ reference value (%)	Acceptable (yes/no)
Acute Toxicity		DNEL	28.3 mg/m ³	0.48 mg/m ³	1.7	Yes
Chronic Toxicity	1 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	0.23 µg	0.04	Yes
	5 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	1.15 µg	0.18	Yes
	10 ml liquid/ day	DMEL	0.647 mg/day	2.3 µg	0.36	Yes
	Number of daily puffs	DMEL	0.647 mg/day	4.8 µg	0.74	Yes

8. Fazit

In dieser Risikobewertung wurde das Gesundheitsrisiko für Verbraucher bewertet, die aufgrund der Verwendung sucralosehaltiger E-Liquids der Exposition mit Chlorpropanolen ausgesetzt sind.

Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Maximaler täglicher E-Liquid-Verbrauch von 10 ml
- Maximale tägliche Anzahl von Zügen: 200
- Puffvolumen: 50 ml

Unter Berücksichtigung der angegebenen Parameter wurde kein gesundheitliches Risiko hinsichtlich akuter und chronischer (Langzeit-)Exposition identifiziert.

Referenzen

1. Bundesinstitut für Risikobewertung, *Süßstoff Sucralose: Beim Erhitzen von Lebensmitteln können gesundheitsschädliche Verbindungen entstehen*, in *BfR-Stellungnahme Nr. 012/2019 des BfR vom 9. April 2019* 2019, BfR.
2. Rahn, A. and V.A. Yaylayan, *Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol*. *Food Chemistry*, 2010. **118**(1): p. 56-61.
3. El-Hage, R., et al., *Toxic emissions resulting from sucralose added to electronic cigarette liquids*. *Aerosol Science and Technology*, 2019. **53**(10): p. 1197-1203.
4. ingé sciences, *Research Study Publication: SUCRALOSE Toxicological issues related to its use in vaping products*. 2020.
5. Korzun, T., et al., *E-Cigarette Airflow Rate Modulates Toxicant Profiles and Can Lead to Concerning Levels of Solvent Consumption*. *ACS Omega*, 2018. **3**(1): p. 30-36.
6. Farsalinos, K.E., et al., *Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities' regulation*. *Int J Environ Res Public Health*, 2013. **10**(6): p. 2500-14.
7. Farsalinos, K.E., et al., *Impact of Flavour Variability on Electronic Cigarette Use Experience: An Internet Survey*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013. **10**(12): p. 7272-7282.
8. Farsalinos, K.E., et al., *Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014. **11**(4): p. 4356-4373.
9. Scheffler, S., et al., *Evaluation of E-Cigarette Liquid Vapor and Mainstream Cigarette Smoke after Direct Exposure of Primary Human Bronchial Epithelial Cells*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015. **12**(4): p. 3915-3925.
10. Dawkins, L.E., et al., *Self-titration by experienced e-cigarette users: blood nicotine delivery and subjective effects*. *Psychopharmacology*, 2016. **233**(15): p. 2933-2941.
11. Dautzenberg, B. and D. Bricard, *Real-Time Characterization of E-Cigarettes Use: The 1 Million Puffs Study*. *Journal of Addiction Research and Therapy*, 2015. **2015**: p. 1-5.
12. Lee, Y.O., et al., *Examining Daily Electronic Cigarette Puff Topography Among Established and Nonestablished Cigarette Smokers in their Natural Environment*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2017. **20**(10): p. 1283-1288.
13. Cahours, X. and K. Prasad, *A Review of Electronic Cigarette Use Behaviour Studies*. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research*, 2018. **28**(2): p. 81-92.