

Methyl vinyl ether

[Methylvinylether]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10725d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of methyl vinyl ether [107-25-5].

There are no new data. Methyl vinyl ether was assessed in two 28 day inhalation studies, the first with 5 male and 5 female rats each and concentrations of 0, 500, 3500, 25 000 ml/m³ and a second with 10 male rats each and concentrations of 0, 150, 500, 1500 ml/m³. In the first study 3500 ml/m³ was the systemic NOAEC for females and local NOAEC for males and females. In male rats, changes in haematological and clinico-chemical parameters were observed in all exposure groups independent of the concentration. These effects could not be reproduced in the second study. At 3500 ml/m³ the body weight gain of male rats was reduced. This reduction was not seen in the second study with a higher number of animals. Therefore the commission now evaluates the effects at 3500 ml/m³ as incidental, maybe due to the lower number of animals, and defined 3500 ml/m³ as NOAEC. As the margin of the MAK value of 200 ml/m³ to slight effects at 25 000 ml/m³ is large enough it also accounts for the increased respiratory volume at the workplace (the blood:air partition coefficient of methyl vinyl ether is > 5; see List of MAK- and BAT values chapters I b and I c). Therefore the MAK value of 200 ml/m³ is confirmed.

Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. No data concerning half-life are available; therefore the default excursion factor of 2 is confirmed.

For rats, the NOAEC for developmental toxicity after inhalation is 5000 ml methyl vinyl ether/m³, at 10 000 ml/m³ variations and retarded ossification were observed. Even considering the increased respiratory volume at the workplace the difference of the NOAEC for developmental toxicity to the MAK value is sufficient so that methyl vinyl ether remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

Keywords

Methylvinylether; 1-Methoxyethen; Vinylmethylether; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Methylvinylether

[107-25-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2011)	200 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 482 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2011)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2011)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 20 °C	1756 hPa (SRC 2011)
log K _{OW}	0,422 (SRC 2011)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 2,409 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,415 ml/m³ (ppm)

Zu Methylvinylether liegt eine Begründung von 2012 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt für Gase und Dämpfe, deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient > 5 ist (siehe Abschnitt 1 b und 1 c der MAK- und BAT-Werte-Liste). Unter Verwendung der oben aufgeführten Daten für Dampfdruck und log K_{OW} errechnet sich nach der Formel von Buist et al. (2012) für Methylvinylether ein Wert von 1184. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Methylvinylether geändert werden müssen.

Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

In der Begründung von 2012 wird von einer maximalen inhalativen Aufnahme von 12,9 mg/kg KG und Stunde für Ratten berichtet, wobei die inhalative Aufnahme sättigbar ist (siehe Abb. 3 in Andersen et al. 1980). Bei 1500 ml/m³ dürften etwa 75 % der maximalen Aufnahme erreicht sein.

Untersuchungen zum Metabolismus fehlen. Bei iso-Butylvinylether findet mit sinkendem pH-Wert eine zunehmende Hydrolyse statt, sodass auch für Methylvinylether eine Hydrolyse im sauren Nasenepithel oder Magen zu Acetaldehyd angenommen werden kann. Experimentelle Untersuchungen dazu fehlen.

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

In der Begründung von 2012 sind zwei 28-Tage-Inhalationsstudien nach OECD-Prüfrichtlinie 412 beschrieben: eine mit je 5 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten und Expositionskonzentrationen von 0, 500, 3500 und 25 000 ml Methylvinylether/m³ (BG Chemie 1989 a, c), und zur Klärung fraglicher Befunde bei den männlichen Tieren eine zweite Studie mit ausschließlich je 10 männlichen Wistar-Ratten und Konzentrationen von 0, 150, 500 und 1500 ml Methylvinylether/m³ (siehe Tabelle 1; BG Chemie 1989 b, c). In der ersten Studie traten bei den männlichen Tieren ab 500 ml/m³ verringerte Körpergewichtszunahme sowie erhöhte Blutgerinnungszeit und erniedrigte Lymphozytenzahl und Gesamtprotein auf. Das absolute Milz- und Lungengewicht war vermindert, die relativen Organgewichte waren nicht verändert. Daher sind die verminderten absoluten Organgewichte sehr wahrscheinlich Folge der geringeren Körpergewichte. Die hämatologischen und klinisch-chemischen Befunde waren nicht konzentrationsabhängig (siehe Tabelle 1). Jeder dieser Parameter war bereits bei 500 ml/m³ erhöht bzw. erniedrigt und hielt bis zur Expositionskonzentration von 25 000 ml/m³ diese Höhe in etwa bei (Plateau-Konzentration). Entsprechende hämatologische und klinisch-chemische Befunde traten bei den weiblichen Tieren auch bei 25 000 ml/m³ nicht auf. Bei dieser Konzentration kam es zu verringertem Körpergewicht, erhöhtem relativen Lebergewicht und einer Abnahme olfaktorischer Epithelzellen. Das bei den weiblichen Tieren um 18 % erhöhte relative Lebergewicht hat kein histopathologisches Korrelat und ist nach Ansicht der Kommission noch nicht als advers anzusehen, so dass der einzige systemische Effekt bei 25 000 ml/m³ bei den weiblichen Tieren ein nicht signifikant verringertes Körpergewicht bei nicht signifikant verringerter Körpergewichtszunahme ist. Aus der ersten Studie wurde somit für weibliche Ratten eine systemische und lokale NOAEC von 3500 ml Methylvinylether/m³ erhalten, für männliche Ratten keine.

In der zweiten Studie mit je 10 männlichen Wistar-Ratten pro Konzentration traten keine Effekte auf Verhalten, Körpergewicht, Organe, hämatologische sowie klinisch-chemische Parameter und keine histopathologischen Befunde in den nach Prüfricht-

linie 412 festgelegten Organen und Geweben auf. Auch eine zusätzliche Untersuchung des Knochenmarks zeigte keine substanzbedingten Befunde. Da die doppelte Zahl an männlichen Tieren eingesetzt und gezielt auf die Befunde der ersten Studie geachtet wurde, diese sich aber nicht reproduzieren ließen, werden die Befunde bei den männlichen Tieren in der ersten Studie als fraglich angesehen. Die höchste eingesetzte Konzentration von 1500 ml Methylvinylether/m³ ist somit die lokale und systemische NOAEC dieser Studie, die 2012 zur Ableitung des MAK-Wertes herangezogen worden ist.

Tab. 1 Befunde am 28. Tag nach vierwöchiger Exposition (6 h/d, 5 d/w) von Wistar-Ratten gegen Methylvinylether (BG Chemie 1989 a, b, c)

Unter- suchungs- Parameter	Expositionskonzentration			
Studie 1: je 5 ♂, je 5 ♀	0 ml/m ³	500 ml/m ³	3500 ml/m ³	25 000 ml/m ³
KG am Beginn ♂	181	176	167	169
[g]				
♀	142	143	143	144
KG am Ende ♂	272±11,0	253 (93 %)±5,1	233* (86 %)±12,2	217** (79 %)±8,8
der Studie [g];				
MW±SEM	♀ 171±4,2	172 (100 %)±6,4	168 (98 %)±7,4	162 (95 %)±2,7 nur in 3. Woche sign. * vermindert
KG-Zunahme ♂	91	77 (85 %)	65* (71 %)	48** (53 %)
[g]; MW			nur in 1. Woche sign. vermindert	in jeder Woche sign. vermindert
♀	28	29 (104 %)	25 (89 %)	18 (64 %)
Prothrombin- ♂	41,1±0,9	46,0±2,7	46,5±0,6	46,2±1,6
zeit [sec];				
MW±SEM	♀ 39,3±0,9	39,5±1,3	39,8±1,5	42,7±1,1
Retikulozyten ♂	24,4±2,8	16,4±2,4	16,0±3,2	13,2±3,4
(%);				
MW±SEM	♀ 7,2±0,5	8,0±1,8	8,4±2,1	11,6±2,4
weiße ♂	16,5±1,5	11,4±0,6**	12,2±1,1*	13,1±0,1
Blutzellen				
(x10 ⁻⁹ /l);	♀ 9,8±0,9	9,0±0,5	10,2±1,1	8,9±0,6
MW±SEM				
Lymphozyten ♂	15,8±1,5	10,4 (66 %)±0,5**	11,3 (71 %)±0,9*	11,9 (75 %)±1,0*
(x10 ⁻⁹ /l)				
♀	8,0±1,0	8,2±0,6	8,7±1,1	7,8±0,5
relativer ♂	95,2 %±0,6	91,2 %±1,8	93,0 %±0,6	90,8 %±3,3
Anteil; SEM				
♀	81,2 %±3,2	91,0 %±1,9	84,6 %±2,8	87,6 %±2,1

Tab. 1 (Fortsetzung)

Unter- suchungs- Parameter	Expositionskonzentration			
Gesamt- protein [g/l]; MW±SEM	♂ 56,7±0,5 ♀ 54,1±0,8	53,8±0,3** 53,5±1,2	53,4±0,2** 51,5±1,3	52,5±0,8** 54,5±0,5
AST [U/l]; MW±SEM	♂ 60,3±2,0 ♀ 70,1±1,1	58,9±2,5 67,3±2,2	59,0±1,6 70,4±3,4	51,1±0,7** 63,4±2,7
Organgewichte				
Milz abs. [g]; MW±SD	♂ 0,505±0,027 ♀ 0,419±0,040	0,450 (89 %)±0,008 0,374 (89 %)±0,015	0,437 (86 %)±0,015* 0,352 (84 %)±0,013	0,384 (76 %)±0,014** 0,310 (74 %)±0,018*
rel. [g/kg KG]; MW±SEM	♂ 1,86±0,07 ♀ 2,45±0,21	1,78±0,03 2,18±0,08	1,90±0,13 2,10±0,04	1,77±0,06 1,91±0,1
Lunge abs. [g]; MW±SD	♂ 1,46±0,07 ♀ 1,11±0,05	1,42 (97 %)±0,07 1,04 (94 %)±0,03	1,22 (83 %)±0,03* 1,05 (95 %)±0,03	1,18 (81 %)±0,04* 1,07 (96 %)±0,04
rel. [g/kg KG]; MW±SEM	♂ 5,35±0,07 ♀ 6,49±0,18	5,61±0,31 6,04±0,15	5,27±0,19 6,26±0,09	5,47±0,24 6,59±0,16
Leber rel. [g/kg KG]; MW±SEM	♂ 41,2±1,0 ♀ 38,3±0,6	42,3±0,9 39,9±1,9	41,2±1,0 40,7±1,2	44,8±1,6 45,3±1,2**
Histopathologie				
Nase Atrophie olfakt. Epithelzellen	♂ 0/5 ♀ 0/5	0/5 0/5	1/5 sehr leicht 1/5 sehr leicht	2/5 sehr leicht + 3/5 leicht, Schnittebene III 2/5 leicht + 3/5 moderat, Schnittebene III + IV
Studie 2: je 10 ♂	0 ml/m³	150 ml/m³	500 ml/m³	1500 ml/m³
KG am Beginn [g]; MW±SEM	124±1,9	124±1,9	124±1,9	124±1,9
KG am Ende der Studie [g]; MW±SEM	238±9,0	231±8,0	237±6,0	245±5,2
KG-Zunahme [g]	113	107	114	122

Tab. 1 (Fortsetzung)

Unter- suchungs- Parameter	Expositionskonzentration			
Prothrombin- zeit [sec]; MW±SEM	37,8±0,4	37,9±0,7	38,6±0,5	38,2±0,5
weiße Blutzellen ($\times 10^{-9}/l$); MW±SEM	13,1±0,5	13,4±0,9	13,8±0,8	14,8±1,0
Lympho- zytenanteil	91,9 %	87,2 %	87,6 %	90,6 %
Gesamt- protein [g/l]; MW±SEM	60,6±0,5	60,3±0,5	58,8±0,6	59,5±0,5

In Studie berichtete Signifikanzen: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$, Anova- und Dunnett-Tests, zweiseitig; n.s. = nicht signifikant; KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; SEM: Standardabweichung

Das Körpergewicht und auch die Körpergewichtszunahme waren in der ersten Studie bei den männlichen Tieren ab 3500 ml/m³ signifikant vermindert. Hier ist zu beachten, dass in den beiden oberen Konzentrationsgruppen der ersten Studie das Körpergewicht am Beginn der Studie 7 % niedriger war als das der Kontrolltiere. Deshalb kann nur die Wirkung auf die Körpergewichtszunahme gewertet werden. Der Einfluss von Methylvinylether auf die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere ist jedoch widersprüchlich und fraglich, da in der ersten Studie bei 500 ml/m³ die Körpergewichtszunahme 85 % der Kontrolle betrug, aber in der zweiten Studie sogar bei 1500 ml/m³ die Körpergewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle nicht vermindert war. Dies kann vielleicht neben der besseren Randomisierung der Tiere in der zweiten Studie dadurch erklärt werden, dass 10 männliche Tiere pro Konzentrationsgruppe eingesetzt wurden. Dadurch ist der Einfluss von einzelnen extremen Körpergewichten geringer, als bei der ersten Studie mit nur 5 Tieren pro Gruppe.

Die zweite Studie hat für die männlichen Tiere mehr Aussagekraft. Zusätzliche Parameter sind untersucht und die doppelte Anzahl an Tieren eingesetzt worden. Zudem ist gezielt auf die Befunde der ersten Studie geachtet worden, diese haben sich aber nicht reproduzieren lassen. Wegen der fraglichen Wirkung auf die Körpergewichte in der ersten Studie wird als Gesamt-NOAEC für die männlichen Tiere nun die Konzentration von 3500 ml Methylvinylether/m³ gewertet.

Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Die in der Begründung von 2012 dargestellte Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Wistar-Ratten ergab eine NOAEC für embryotoxische

Wirkungen von 5000 ml Methylvinylether/m³, bei 10 000 ml Methylvinylether/m³ wurden verzögerte Verknöcherungen und geringfügige Variationen beobachtet. Die maternale Toxizität war bis 19 500 ml/m³ gering und zeigte sich am 21. Trächtigkeitstag in einer leicht verminderten Körpergewichtszunahme bei 5000 und 19 500 ml/m³, jedoch nicht bei 10 000 ml/m³.

Bewertung

MAK-Wert. Die NOAEC für lokale Wirkung am olfaktorischen Epithel bei männlichen und weiblichen Ratten und für systemische Toxizität bei weiblichen Ratten liegt in einer 28-Tage-Inhalationsstudie bei 3500 ml Methylvinylether/m³. Bei der sehr hohen Konzentration von 25 000 ml/m³ sind eine geringfügige Abnahme olfaktorischer Epithelzellen bei beiden Geschlechtern, bei den weiblichen Tieren ein nicht signifikant (auf 95 %) und bei männlichen Tieren ein signifikant vermindertes Körpergewicht die einzigen substanzbedingten Effekte, wobei die Aufnahme der Substanz bereits bei 1500 ml/m³ zu 75 % gesättigt ist. Nur bei den männlichen Tieren kam es bei allen Konzentrationen ohne Konzentrationsabhängigkeit zur Erhöhung der Prothrombinzeit, Erniedrigung von Lymphozytenzahl und Proteingehalt. In einer zweiten Studie mit je 10 männlichen Tieren pro Konzentrationsgruppe, der doppelten Anzahl an männlichen Tieren im Vergleich zur vorangegangenen Studie, zeigte sich bis zur höchsten hier getesteten Konzentration von 1500 ml/m³ keiner dieser Effekte, es traten keinerlei substanzbedingte lokale oder systemische Befunde auf. Die bei 3500 ml/m³ beschriebenen Effekte auf die Körpergewichtszunahme bei den männlichen Ratten sind aufgrund der Ergebnisse der zweiten Studie fraglich und die geringfügige Abnahme olfaktorischer Epithelzellen bei 25 000 ml Methylvinylether/m³ sind als Anzeichen einer beginnenden lokalen Wirkung zu sehen. Der Abstand zwischen dem MAK-Wert von 200 ml Methylvinylether/m³ und den diesen Befunden zugrundeliegenden Konzentrationen von ≥ 3500 ml/m³ ist auch unter Berücksichtigung der bei diesen Konzentrationen gesättigten Aufnahme so groß, dass sowohl eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit, die Übertragung der Ergebnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen als auch die zusätzliche erhöhte innere Belastung durch ein erhöhtes Atemvolumen der Arbeiter am Arbeitsplatz mit abgesichert ist. Daher wird der bisherige MAK-Wert von 200 ml Methylvinylether/m³ beibehalten.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von Methylvinylether aufgrund systemischer Wirkungen abgeleitet ist, bleibt dieser Stoff der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Es liegen keine spezifischen Daten zur Halbwertszeit vor. Deshalb wird der Basis-Überschreitungsfaktor 2 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine neuen Daten vor. In einer validen Entwicklungstoxizitätsstudie wurden bei 10 000 ml Methylvinylether/m³ verzögerte Verknöcherungen und geringfügige Variationen beobachtet. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt 5000 ml/m³. Gleichzeitig lag geringe Maternaltoxizität vor. Da auch unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) der 13-fache

Abstand der NOAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 200 ml/m³ ausreichend groß ist, bleibt Methylvinylether weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Literatur

- Andersen ME, Gargas ML, Jones RA, Jankins LJ (1980) Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants in vivo using gas uptake measurements. *Toxicol Appl Pharmacol* 54: 100–116
- BG Chemie (1989 a) A sub-acute (28-day) vapour inhalation toxicity study of methyl-vinyl ether in rats. TNO-CIVO, No. V87.100, November 1989, BG Chemie, Heidelberg, unveröffentlicht
- BG Chemie (1989 b) A sub-acute (28-day) vapour inhalation toxicity study of methyl-vinyl ether in male rats. TNO-CIVO, No. V89.115, November 1989, BG Chemie, Heidelberg, unveröffentlicht
- BG Chemie (1989 c) Sub-acute (28-day) vapour inhalation toxicity study of methyl-vinyl ether in rats. TNO-CIVO, No. V89.158, summary of reports No. V87.100 and V89.115, November 1989, BG Chemie, Heidelberg, unveröffentlicht
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2011) PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>

abgeschlossen am 05.04.2017