

Ethylvinylether

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1-Ethoxyethen Vinylethylether
Chemische Bezeichnung	1-Ethoxyethen
CAS-Nr.	109-92-2
Formel	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$
Molmasse	72,11 g/mol
Schmelzpunkt	–115,8°C (ECB 2000; SRC 2011)
Siedepunkt bei 1013 hPa	35,5°C (ECB 2000; SRC 2011)
Dichte bei 20°C	0,754 g/cm ³ (ECB 2000; Krantz et al. 1947)
Dampfdruck	560 hPa bei 20°C (ECB 2000) 679 hPa bei 25°C (SRC 2011)
log K_{OW}	1,63 bei 25°C (ECB 2000) 1,04 (SRC 2011)
Löslichkeit in Wasser	8,3 g/l bei 15°C (ECB 2000) 10 g/l bei 37°C (SRC 2011)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 2,992 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,334 ml/m³ (ppm)

Diese Begründung basiert auf den im Rahmen des OECD-ICCA-Programms eingereichten Dokumenten und den zugrunde liegenden Originalstudien und Literaturstellen. Ethylvinylether ist ein Zwischenprodukt bei der Herstellung polymerer Klebstoffe.

2 Ethylvinylether

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Für Ethylvinylether sind narkotische Wirkungen in Untersuchungen zur klinischen Verwendung als Anästhetikum beschrieben. Ethylvinylether ist akut gering toxisch, zeigt keine Reizwirkung an der Haut und dem Auge von Kaninchen. Untersuchungen mit längerfristiger Gabe liegen nicht vor. Ethylvinylether ist in vitro nicht genotoxisch, denn es ruft weder Genmutationen an Bakterien oder Säugerzellen noch Chromosomenaberrationen an Säugerzellen hervor. Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität, Kanzerogenität, dermalen Resorption, allergenen Wirkung und Reproduktionstoxizität fehlen.

2 Wirkungsmechanismus

Sowohl Methylvinylether als auch iso-Butylvinylether führen zu histopathologischen Veränderungen am oberen Atemtrakt von Ratten (Nasenhöhle, siehe Begründungen „iso-Butylvinylether“ und „Methylvinylether“ 2012), was auch für den sehr eng strukturverwandten Ethylvinylether angenommen werden kann. Diese Wirkung kommt wahrscheinlich durch die Hydrolyseprodukte der Vinylether, z. B. Acetaldehyd, zustande.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Da die Exposition gegen Ethylvinylether nach wenigen Minuten zu narkotischen Wirkungen bei Ratte, Maus, Hund, Frosch, Affe sowie beim Menschen führt, kann auf eine schnelle Aufnahme und Verteilung der Substanz geschlossen werden (Dornette und Orth 1955; Krantz et al. 1947; Sadove et al. 1955 a, b).

Wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten sieben Stunden lang gegen Dämpfe mit 9000 ml Ethylvinylether/m³ exponiert, so war am zweiten Tag der Exposition die Hexobarbital-induzierte Schlafzeit im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant auf 54% reduziert. Dies wurde von den Autoren als ein Hinweis auf eine Induktion des Fremdstoffmetabolismus gewertet (Linde und Berman 1971) und belegt eine gute inhalative Aufnahme.

Es liegen keine Daten zur dermalen Resorption von Ethylvinylether vor. Berechnungen nach den Modellen von Guy und Potts (1993) bzw. Wilschut et al. (1995) ergeben für den Kontakt mit gesättigten wässrigen Lösungen dermale Penetrationsraten von 74 bzw. 106 µg/cm² und Stunde für Ethylvinylether. Eine einstündige Exposition beider Hände und Unterarme (2000 cm²) würde demnach zu einer Aufnahme von 148 bis 211 mg Ethylvinylether führen.

3.2 Metabolismus

Vinylether können enzymatisch und nicht-enzymatisch abgebaut werden. Bei einer In-vitro-Untersuchung mit Magensaftsimitanz konnte für iso-Butylvinylether eine Metabolisierung von etwa 65% nachgewiesen werden (siehe Begründung „iso-Butylvinylether“ 2012).

Ratten wurden zur Enzyminduktion mit Phenobarbital- bzw. β -Naphthoflavon behandelt. Dann wurde die Wirkung von 42 mM Ethylvinylether auf zwei aus Leberzellen hochgereinigte CYP450-Fraktionen in einem rekonstituierten System sowie auf die entsprechenden mikrosomalen CYP450-Präparationen geprüft. Dabei kam es NADPH-abhängig zu einer 20–70%igen Zerstörung des hochgereinigten CYP450, wobei dessen Zerstörung in der mit β -Naphthoflavon induzierten Präparation stärker ausgeprägt war als nach Phenobarbital-Induktion. Im Gegensatz dazu war mit der nicht-gereinigten, nativen, mikrosomalen Fraktion praktisch keinerlei Zerstörung nachweisbar (Murphy et al. 1981). Dieser Unterschied wurde von den Autoren damit erklärt, dass Ethylvinylether in dem mit hochgereinigten CYP450-Fraktionen rekonstituierten System einen besseren Zugang zum CYP450 hat als in der normalen mikrosomalen Präparation.

In Datenbanken wird von einer möglichen metabolischen Bildung von Epoxiden aus Vinylethern berichtet. Dies wurde jedoch experimentell weder für Ethylvinylether, noch für Methyl- oder iso-Butylvinylether bestätigt.

Verschiedene Aryl- und Alkylvinylether wurden in einer Vergleichsstudie hinsichtlich ihrer oxidativen Metabolisierung und Mutagenität im Salmonella-Mutagenitätstest untersucht. Dabei waren die Metabolisierungsraten mit Lebermikrosomen von PCB-behandelten Ratten bei den Aryl-Vinylethern mit 8,2–14,6 nmol/mg Protein und Minute deutlich höher als die für aliphatische Vinylether. Hier lag die mikrosomale Oxidationsrate bei 2,9 nmol/mg Protein und Minute für Ethylvinylether und 5,1 nmol/mg Protein und Minute für n-Butylvinylether. In den mikrosomalen Inkubaten mit p-Nitrophenylvinylether als Repräsentant der Arylvinylether, nicht aber bei den beiden Alkylvinylethern, konnte dabei die Bildung der entsprechenden Epoxide nachgewiesen werden, die jedoch deutlich geringer ausfiel, wenn Mikrosomen von unbehandelten Ratten verwendet wurden. Die Mutagenität der Arylvinyletherepoxide im Salmonella-Mutagenitätstest korrelierte mit der Halbwertszeit der Epoxide in wässrigem Medium. Es konnten keine Epoxide von Ethylvinylether und n-Butylvinylether isoliert werden (Sone et al. 1989). Diese Untersuchungen zeigen, dass von Ethylvinylether kein Epoxid gebildet wird oder dieses sehr kurzlebig ist.

4 Erfahrungen beim Menschen

Um 1950 wurde Ethylvinylether in klinischen Untersuchungen bezüglich seiner anästhetischen Wirkung beim Menschen geprüft, die bei einmaliger Gabe mit vier bis acht Minuten sehr kurz war. Angaben, ab welchen Konzentrationen Ethylvinylether anästhetisch bzw. narkotisch wirkt, fehlen (Dornette und Orth 1955; Sadove et al. 1955 a, b). In 120 Fällen, bei denen Ethylvinylether als Hauptanästhetikum verwendet wurde, kam es bei einigen Patienten zu Nebenwirkungen. Krämpfe in Folge von CO₂-Partialdruck-

4 Ethylvinylether

erhöhung wurden in drei Fällen beobachtet, Herabsetzung von Atmungsfrequenz und Kreislauf sowie Atem- und Herzstillstand in je einem Fall. Diese Effekte wurden einer Überdosierung zugeschrieben, die jedoch nicht quantifiziert wurde. Die relaxierende Wirkung auf die Muskulatur wurde bei zwei Patienten als unzureichend beschrieben (Dornette und Orth 1955).

In einer weiteren klinischen Studie wurde bei einer Großzahl der untersuchten 29 Patienten eine geringfügige Beeinträchtigung der Leberfunktion beschrieben. Da in dieser Studie auch andere Narkosemittel zum Einsatz kamen, ist eine Aussage, in wie weit der Effekt auf Ethylvinylether zurückzuführen ist, nicht möglich (Sadove et al. 1955 b).

In einer Untersuchung an 498 Patienten, bei denen Ethylvinylether im zahnchirurgischen Bereich eingesetzt wurde, betrug die anästhetische Wirkung zwischen zwei und fünf Minuten. Während und nach der Behandlung kam es zu keinen schwerwiegenden Zwischenfällen, mit Ausnahme eines Falles von Atemdepression. Mäßig bis starker Speichelfluss wurde häufig beobachtet, wobei insbesondere kleine Kinder (2–7 Jahre) betroffen waren. Bei 8,8% der Patienten traten Übelkeit und Erbrechen auf (Sadove et al. 1955 a).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 4-Stunden-LC₅₀ von Ethylvinylether betrug bei Ratten in einer Untersuchung mehr als 21 200 mg/m³. Es wurde eine narkotische Wirkung beobachtet, Todesfälle traten nicht auf (BASF AG 1988 a).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale LD₅₀ von Ethylvinylether betrug bei Ratten 8,16 ml/kg KG (ca. 6135 mg/kg KG; k. w. A.; Smyth et al. 1969).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ von Ethylvinylether beim Kaninchen war größer als 20 ml/kg KG (ca. 15 000 mg/kg KG), da bei dieser Dosis keine Todesfälle auftraten (k. w. A.; Smyth et al. 1969).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Mit Ethylvinylether liegen keine Untersuchungen vor.

Mit Methyl- und iso-Butylvinylether wurden jeweils 28-Tage-Inhalationsstudien an Ratten durchgeführt, bei denen eine Reizwirkung am Atemtrakt auftrat. Mit Methylvinylether ergab eine Studie nicht reproduzierbare systemische Effekte bei männlichen

Tieren, für die in einer Wiederholungsstudie eine NOAEC von 1500 ml/m³ bestimmt wurde. Für die Reizwirkung wurde bei Methylvinylether eine NOAEC von 3500 ml/m³ und bei iso-Butylvinylether von 50 ml/m³ erhalten (Begründungen „iso-Butylvinylether“ und „Methylvinylether“ 2012).

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Wurden Kaninchen auf einer Hautfläche von 6,25 cm² mit 0,5 ml Ethylvinylether semiokklusiv gemäß OECD-Prüfrichtlinie 404 über einen Zeitraum von vier Stunden exponiert, kam es zu keinerlei Hautreizwirkung (BASF AG 1988 b).

5.3.2 Auge

Die Exposition gegenüber 0,1 ml Ethylvinylether am Kaninchenaugel führte zu geringen Rötungen (Grad 2/4) und Schwellungen (Grad 1–2/4) an der Augenschleimhaut, die innerhalb von 48 Stunden vollständig zurückgebildet waren. Iris und Hornhaut waren ohne auffälligen Befund (BASF AG 1988 c). Ethylvinylether war in dieser Untersuchung nicht reizend am Auge.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Ethylvinylether war in Untersuchungen mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 5000 µg/Platte negativ. Es trat keine Zytotoxizität auf (BASF AG 1993). Dabei

6 Ethylvinylether

wurde Ethylvinylether aufgrund der besonders hohen Flüchtigkeit auch im Exsikkator geprüft, um ein Entweichen der Substanz zu verhindern.

Es zeigte sich keine Mutagenität von Ethylvinylether in *Salmonella typhimurium* TA100 oder TA100NR in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus mit PCB-induzierten Rattenlebern (Sone et al. 1989).

0,25 M Ethylvinylether führte in einem SCE-Test bei CHO-Zellen chinesischer Hamster in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu einer 2,6fach erhöhten Schwesterchromatid-Austauschrate (White et al. 1979). Der Mechanismus und die biologische Relevanz des Befundes sind unklar (Tucker et al. 1993). Zudem ist die Studie nicht bewertbar, da nur eine Konzentration geprüft und das übliche unabhängige Wiederholungsexperiment nicht durchgeführt wurde. Weiterhin fehlen detaillierte Angaben zur Versuchsdurchführung sowie zur Substanzherkunft und Reinheit.

Die klastogene Wirkung an Säugerzellen wurde bei Ethylvinylether gelöst in DMSO an V79-Zellen chinesischer Hamster geprüft. Dabei wurden die Prüfflaschen bei der 4-stündigen Exposition in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems verschlossen und mussten im Versuchsteil mit 24-stündiger Exposition und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems offen bleiben, um ausreichende Sauerstoffzufuhr für die Zellen zu gewährleisten. Dabei betrug die maximale Ethylvinyletherkonzentration 720 µg/ml. Eine erhöhte Chromosomenaberrationsrate wurde in keinem Versuchsansatz in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems beobachtet. Zytotoxizität trat keine auf (BASF AG 1998 b, 2000 b).

Untersuchungen zur Punktmutation an Säugerzellen liegen für Ethylvinylether in V79-Zellen chinesischer Hamster vor. Im HPRT-Test wurde bis maximal 720 µg/ml und 24 Stunden lang geprüft, wobei es zu keiner Zunahme der Mutationsfrequenz in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems kam. Die Kulturen mit kurzer Expositionszeit wurden direkt nach der Substanzzugabe verschlossen, um ein Entweichen des Ethylvinylethers zu verhindern (BASF AG 1998 a, 2000 a).

5.6.2 In vivo

Es liegen keine Untersuchungen mit Ethylvinylether in vivo vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Ethylvinylether wirkt bei Mensch und Tier narkotisierend.

MAK-Wert/Spitzenbegrenzung. Es liegen keine Untersuchungen mit wiederholter Exposition gegen Ethylvinylether definierter Konzentration bei Mensch oder Tier vor. Daher kann kein MAK-Wert abgeleitet werden, und Ethylvinylether wird dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Hautresorption. Untersuchungen zur dermalen Resorption von Ethylvinylether fehlen. Aufgrund der sehr hohen Flüchtigkeit von Ethylvinylether kann ein längerer Kontakt der Haut gegenüber dem unverdünnten Stoff ausgeschlossen werden. Modellrechnungen für die dermale Resorption aus gesättigten wässrigen Lösungen weisen auf Aufnahmemengen im Bereich von 128 bis 211 mg Ethylvinylether bei einstündiger Exposition und 2000 cm² Kontaktfläche hin. Es ist davon auszugehen, dass ähnlich wie bei den homologen Verbindungen iso-Butylvinylether oder Methylvinylether (Begründungen „iso-Butylvinylether“ und „Methylvinylether“ 2012) durch die dermale Exposition nicht so viel Ethylvinylether aufgenommen wird, dass systemische Effekte ausgelöst werden. Deshalb wird Ethylvinylether nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur Sensibilisierung liegen keine Daten beim Tier vor. Beim Menschen ist keine Sensibilisierung bekannt, daher erfolgt weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Ethylvinylether war in bewertungsrelevanten In-vitro-Untersuchungen in *Salmonella typhimurium*, im HPRT-Test und im Chromosomenaberrations-Test in V79-Zellen des chinesischen Hamsters negativ. In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität und Kanzerogenität fehlen. Ethylvinylether wird daher in keine Kategorie für Keimzellmutagene oder Kanzerogene eingestuft.

Fruchtschädigende Wirkung. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt. Da Ethylvinylether dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet wird, entfällt eine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

7 Literatur

- BASF AG (1988 a) Prüfung der akuten Inhalationstoxizität LC₅₀ von Vinylethylether als Dampf an Ratten. BASF AG Department of Toxicology, No. 1310193/887034, , 30.08.1988, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1988 b) Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD. BASF AG Department of Toxicology, No. 18H0193/882176, 02.09.1988, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1988 c) Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD. BASF AG Department of Toxicology, No. 11H0193/882177, 02.09.1988, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1993) Report on the study of vinylethylether in the Ames test. BASF AG Department of Toxicology, No. 41M0410/914333, 31.03.1993, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1994) Hydrolysis tests of vinyl isobutylether. BASF AG, 94 E 13562, 21 Dec 1994, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1998 a) Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) with vinylethylether. RCC-CCR GmbH, No. 50M0461-979084, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1998 b) In vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells with vinylethylether. RCC-CCR GmbH, No. 32M0461-979083, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2000 a) 1st amendment to report. Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) with vinylethylether. RCC-CCR GmbH, No. 50M0461/979084, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2000 b) 1st amendment to report. In vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells with vinylethylether. RCC-CCR GmbH, No. 32M0461-979083, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2006) Stability analysis of isobutylvinylether in gastric acid simulans and rat liver micro-

8 Ethylvinylether

- somes. BASF AG Experimental Toxicology and Ecology, No. 05Y0186/038042, 10 November 2006, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Dornette WH, Orth OS (1955) Clinical and laboratory experience with ethyl vinyl ether. *Curr Res Anesth Analg* 34: 26–34
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Ethyl vinyl ether. IUCALID Datensatz vom 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Krantz JC, Carr CL, Musser RD, Sauerwald MJ (1947) The anesthetic action of ethyl vinyl ether. *J Pharmacol Exp Ther* 90: 88–94
- Linde HW, Berman ML (1971) Nonspecific stimulation of drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. *Anesth Analg* 50: 656–667
- Murphy MJ, Dunbar DA, Guengerich FP, Kaminsky LS (1981) Destruction of highly purified cytochromes P-450 associated with metabolism of fluorinated ether anesthetics. *Arch Biochem Biophys* 212: 360–369
- Sadove MS, Kowalski LF, Reuben MD, Balagot C, Krol ZJ (1955 a) Ethyl vinyl ether in dental anesthesia: preliminary study. *J Am Dent Assoc* 51: 536–541
- Sadove MS, Wyant GM, Cletcher JO (1955 b) Ethyl vinyl ether: Pharmacological and clinical evaluation. *Curr Res Anesth Analg* 34: 235–240
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30: 470–476
- Sone T, Isobe M, Takabatake E (1989) Comparative studies on the metabolism and mutagenicity of vinyl ethers. *J Pharmacobiodyn* 12: 345–351
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2011) PhysProp database, <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>
- Tucker JD, Auletta A, Cimino MG, Dearfield KL, Jacobson-Kram D, Tice RR, Carrano AV (1993) Sister chromatid exchange: second report of the Gene-Tox Program. *Mutat Res* 297: 101–180
- White AE, Takehisa S, Eger E, Wolff S, Stevens WC (1979) Sister chromatid exchange induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 50: 426–430
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 01.12.2010