

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Ethylenthioharnstoff

Nr. 1

Ausgabe 06/95

1 Stoffname

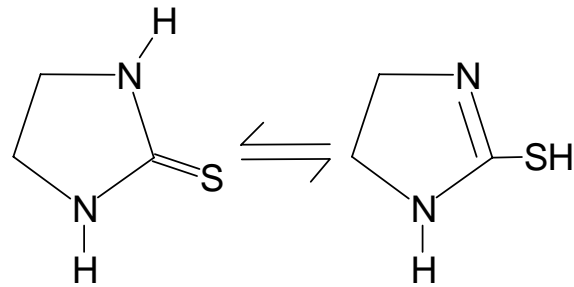
| | | |
|-----|---------------|----------------------|
| 1.1 | Gebrauchsname | Ethylenthioharnstoff |
| 1.2 | IUPAC-Name | 2-Imidazolidinthion |
| 1.3 | CAS-Nr. | 96-45-7 |
| 1.4 | EINECS-Nr. | 202-506-9 |

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

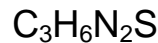
4,5-Dihydro-2-mercaptoimidazole
Ethylenethiourea
N,N'-Ethylenethiourea
1,3-Ethylenethiourea
ETU
Imidazolidinethione
Imidazoline-2-thiol
Imidazoline-2(3H)-thione
Mercaptoimidazoline
2-Mercapto-2-imidazoline
Mercazin I
NA 22
Pennac CRA
Rhenogran ETU
Rhodanin S 62
Soxinol 22
Thiourea, N,N'-(1,2-ethandiyl)-
Vulcacit NPV/C
Warecure C

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

| | | |
|------|--|--|
| 4.1 | Molekularmasse, g/mol | 102,2 |
| 4.2 | Schmelzpunkt, °C | 203 - 204 |
| 4.3 | Siedepunkt, °C | keine Information vorhanden |
| 4.4 | Dampfdruck, hPa | 0,0027 (bei 100 °C) 0,029 (bei 130 °C) 0,088 (bei 151 °C) |
| 4.5 | Dichte, g/cm ³ | ca. 1,4 |
| 4.6 | Löslichkeit in Wasser | 2 g/100 ml (bei 30 °C) 9 g/100 ml (bei 60 °C) 44 g/100 ml (bei 90 °C) |
| 4.7 | Löslichkeit in organischen Lösemitteln | mäßig löslich in Methanol, Ethanol, Ethylglykol, Pyridin; unlöslich in Aceton, Ether, Chloroform und Benzol |
| 4.8 | Löslichkeit in Fett | keine Information vorhanden |
| 4.9 | pH-Wert | 4,9 bei 100 g/l |
| 4.10 | Umrechnungsfaktor | 1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 4,17 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,24 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C) |

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

Aus Ethylendiamin und Schwefelkohlenstoff.

5.2 Verwendung

Vulkanisationsbeschleuniger und Antioxidans in der Kautschukindustrie, insbesondere für Polychloropren.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Ethylenthioharnstoff wird bei der Ratte rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und ist bereits 5 Minuten nach der Applikation im Blut nachweisbar; die Halbwertszeit im Blut beträgt 9,4 Stunden (Ratte) bzw. 3,5 Stunden (Katze). Ethylenthioharnstoff wird in der Schilddrüse angereichert. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den Harn, in dem nach 48 Stunden bei Maus und Ratte 70 bis 80 %, beim Affen ca. 40 bis 60 % der zugeführten Radioaktivität gefunden werden. Als Hauptmetabolit bei der Maus werden 2-Imidazolin-2-yl-sulfenat und bei der Ratte Imidazolin, Ethylenharnstoff und Imidazolon gefunden. Weitere Metaboliten sind bei der Ratte Thioimidazol, Methylthioimidazol, Thiohydantoin und N-Methylethylenharnstoff. Bei der Katze findet sich neben unverändertem Ethylenthioharnstoff und Ethylenharnstoff vor allem S-Methyl-Ethylenthioharnstoff. Ethylenthioharnstoff wird von der Maus schnell und vornehmlich über die Flavin-abhängige Monooxygenase sowie über Zytochrom P-450 metabolisiert.

Ethylenthioharnstoff ist akut gesundheitsschädlich (Ratte LD₅₀ oral 545 bis 1832 mg/kg Körpergewicht).

Nach orientierenden Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen ist die lokale Reizwirkung des Stoffes an der Haut gering. Ethylenthioharnstoff wirkt an der Meerschweinchenhaut schwach sensibilisierend.

Bei wiederholter bzw. langfristiger Aufnahme bewirkt Ethylenthioharnstoff Schilddrüsenvergrößerung mit Hyperplasie, Abnahme des Kolloidgehaltes und Adenombildung (zur Frage der kanzerogenen Wirkung siehe unten). Die Abnahme von Triiodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) und ein Anstieg von Thyreotropin (TSH) im Serum sowie eine verminderte Iod-Bindungskapazität sind Zeichen einer Funktionsstörung der Schilddrüse. Bei wiederholter Verabreichung kommt es bei reduzierter Futteraufnahme zur Körpergewichtsretardierung, Alopezie und Salivation. Es werden funktionelle und strukturelle Veränderungen der Leber sowie Nierenschädigungen beobachtet.

In einem 28-Tage-Inhalationsversuch (nose only) ergibt sich bei Ratten ein no effect level zwischen 0,01 und 0,04 mg/l.

Ethylenthioharnstoff induziert in vivo bei Mäusen weder dominante Letalmutationen noch Mikronuklei oder Schwester-Chromatid-Austausche (SCE). Er bewirkt bei *Drosophila melanogaster* auch keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen. Auch in Säugerzellen in vitro gibt es keine Induktion der DNA-Reparatur-Synthese (UDS) an menschlichen Fibroblasten und keine Chromosomenaberrationen, SCE-Mutationen oder UDS an Nagerzellen. Im HPRT-Test an V79-Hamsterzellen zeigt Ethylenthioharnstoff keine mutagene Wirkung. Nur in toxischen Dosen (> 1000 mg/kg Körpergewicht) wirkt Ethylenthioharnstoff im UDS-Test in vivo an Mäuseleberzellen positiv. Es werden aber Aneuploidie und Mutationen bei Hefen beschrieben. Untersuchungen zur Genkonversion und DNA-Schädigung bei Hefen sowie zu Mutationen bei Bakterien zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

Ethylenthioharnstoff führt in Kanzerisierungsversuchen an Ratten dosisabhängig zu Schilddrüsenkarzinomen; diese Karzinome werden bereits nach 6 Monaten bei allerdings hoher Dosierung gefunden. Begleitend bzw. vorausgehend wird eine Hyperplasie der Schilddrüse gesehen, die als Gegenregulation auf die hormonellen Veränderungen (verminderte T₃- und T₄-Spiegel, erhöhte TSH-Spiegel) zu sehen ist. Bei Mäusen treten nach Langzeitapplikationen vermehrt Hypophysenadenome, Hepatome und Schilddrüsentumoren auf. In Langzeitversuchen an Hamstern werden keine Tumoren beobachtet.

Ethylenthioharnstoff wirkt bei Ratte, Hamster und Maus dosisabhängig in nicht maternaltoxischen Dosisbereichen teratogen und beeinträchtigt bei der Ratte auch die postnatale Entwicklung. In Abhängigkeit vom Stadium der Organentwicklung zum Zeitpunkt der Applikation und dosisabhängig kommt es bei Ratte und Hamster zu Missbildungen insbesondere am ZNS, Skelett, Gaumen und Urogenitaltrakt, bei der Maus nur zu skelettalen Missbildungen. Es zeigen sich große speziesabhängige Unterschiede in den wirksamen Dosen. Die Ratte ist die empfindlichste Spezies. Bereits orale Dosen von 40 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht einmalig bzw. wiederholt während der Trächtigkeit appliziert, bewirken gravierende teratogene Veränderungen am ZNS und Skelett; 5 mg/kg Körpergewicht wiederholt appliziert, bewirken noch eine Verzögerung der Ossifikation. Beim Hamster ist eine

teratogene Wirkung von Ethylenthioharnstoff nach wiederholter oraler Applikation von 120 mg/kg Körpergewicht nachweisbar. Die am wenigsten empfindliche Spezies ist die Maus, bei der Skelettmissbildungen erst nach einmaliger Applikation (12. Trächtigkeitstag) von Dosen > 1200 mg/kg Körpergewicht festgestellt werden, während die wiederholte Applikation am 7. bis einschließlich 15. Trächtigkeitstag von bis zu 800 mg/kg Körpergewicht noch ohne Befund bleibt. Zur teratogenen Wirkung von Ethylenthioharnstoff bei Meerschweinchen, Hausschwein bzw. Kaninchen ist eine gesicherte Aussage nicht möglich. In den vorliegenden Untersuchungen wurden zwar keine bzw. keine deutlichen reproduktionstoxischen Effekte festgestellt, doch haben die geprüften nicht maternaltoxischen Dosisbereiche weit unter der nach internationalen Richtlinien zu prüfenden Schwellendosis von 1000 mg/kg Körpergewicht gelegen.

Beim Menschen werden einige dermale Sensibilisierungen durch Ethylenthioharnstoff beschrieben.

Untersuchungen des T₄-Spiegels im Serum bei 5 Arbeitern, die bei der Ethylenthioharnstoff-Verarbeitung als Mixer beschäftigt waren, zeigen, dass diese Werte niedriger als bei den Kontrollen liegen. Eine Störung der Schilddrüsenfunktion bei hoher Exposition liegt daher im Bereich des Möglichen. Aus einer weiteren retrospektiven Studie bei in der Gummiindustrie beschäftigten Arbeitern ergeben sich keine Verdachtsmomente für das Entstehen von Schilddrüsentumoren in diesen Arbeitsbereichen.

Eine unzureichend durchgeführte und dokumentierte retrospektive Studie an in der Gummi herstellenden Industrie beschäftigten Frauen gibt bei ihren Kindern keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten angeborener Missbildungen.

Ethylenthioharnstoff ist von der MAK-Kommission in die Gruppe III B eingestuft.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Von der MAK-Kommission wurde Ethylenthioharnstoff in die Gruppe III B eingestuft.

Ethylenthioharnstoff ist in der Liste der gefährlichen Stoffe und Zubereitungen nach § 4 a der Gefahrstoffverordnung in die Kategorie 2 reproduktionstoxischer Stoffe eingestuft und sollte als fruchtschädigend (entwicklungsschädigend) für den Menschen angesehen werden. Ein Arbeitsplatzgrenzwert ist nicht festgelegt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die Unfallverhütungsvorschrift "Arbeitsmedizinische Vorsorge" (VBG 100) mit Bestimmung von T₄ (T₃, TSH) und Beachtung der möglichen sensibilisierenden Wirkung des Stoffes.

Auf die Einstufung des Stoffes in die Kategorie 2 der reproduktionstoxischen Stoffe (§ 4 der Gefahrstoffverordnung) wird ausdrücklich hingewiesen.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de