

1,2-DICLOROETANO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE 1,2-DICLOROETANO

DLEP 143

2023

VLA-ED[®]: 2 ppm (8,2 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: C1B, vía dérmica

Sinónimos: Cloruro de etileno, DCE, dicloruro de etileno

CAS: 107-06-2

Nº CE: 204-633-5

Indicaciones de peligro

H225 Líquido y vapores muy inflamables.

H302 Nocivo en caso de ingestión.

H315 Provoca irritación cutánea.

H319 Provoca irritación ocular grave.

H335 Puede irritar las vías respiratorias.

H350 Puede provocar cáncer.

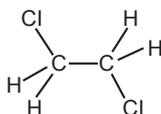
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El 1,2-dicloroetano (DCE) es un líquido incoloro con olor agradable y característico de los hidrocarburos clorados. Soluble en alcohol, cloroformo y dietiléter.

Masa molecular: 98,96 g/mol

Fórmula molecular: C₂H₄Cl₂

Fórmula estructural



Punto de fusión:	-35,7 °C
Punto de ebullición:	83,5 °C
Punto de inflamación:	13 °C
Densidad:	1,25 g/cm ³ a 20 °C
Presión de vapor:	8,7 kPa a 20 °C
Solubilidad en agua:	0,87 g/100 ml
Coefficiente de reparto, log Pow:	1,48

USOS MÁS FRECUENTES

Más del 95% de la producción del DCE se utiliza para para la obtención de cloruro de vinilo monómero (CVM), mediante un proceso de pirólisis del DCE a alta temperatura y presión. El CVM se usa casi exclusivamente en la producción de cloruro de polivinilo (PVC). En general, el DCE, el CVM y el PVC se producen en el mismo sitio. De acuerdo con el Consejo Europeo de Fabricantes de Vinilos (ECVM), el volumen anual de producción e importación en la UE es mayor de un millón de toneladas. Asimismo, DCE se encuentra entre los productos químicos de mayor volumen de producción en los EE. UU.

El 5% restante de 1,2-dicloroetano se utiliza como intermediario en la producción de etilenaminas, tricloroetileno, tetracloroetileno y otros disolventes clorados, así como disolvente en la fabricación de

productos farmacéuticos. Anteriormente, el DCE se utilizó como insecticida; limpiador para tapicería y alfombras; disolvente en la limpieza textil y desengrasado de metales; neutralizador de plomo en gasolinas con plomo; dispersante para plásticos y elastómeros como caucho sintético; compuesto de flotación de minerales; extractivo en ciertos procesos alimentarios y como anestésico general en lugar de cloroformo, aunque en la actualidad ya no se emplea para estas aplicaciones (IARC, 1999; IOM, 2011; NTP, 2014; HSDB, 2010).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El 1,2-dicloroetano es un depresor del sistema nervioso central y causa daño al hígado y los riñones. Concentraciones muy altas del vapor causan irritación de las mucosas y la inhalación de concentraciones relativamente bajas

resultan, en estudios con animales, en edema pulmonar. El vapor de DCE puede causar daños corneales y la fase líquida puede inducir dermatitis.

Se ha demostrado que DCE es genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* y, menos concluyentemente, *in vivo*. El efecto cancerígeno del 1,2-dicloroetano se ha observado en ratones y ratas después de la administración oral a largo plazo. Asimismo, estudios más recientes de farmacocinética y genotoxicidad han revelado que exposiciones cortas a altas concentraciones implican, también, un considerable riesgo carcinogénico (DFG, 1992).

Toxicocinética

Absorción

Datos en humanos

Los casos de efectos tóxicos agudos tras la exposición por inhalación a 1,2-dicloroetano en el lugar de trabajo indican que el 1,2-dicloroetano es fácilmente absorbido por humanos. El análisis de varios tejidos de humanos que murieron tras una intoxicación oral aguda con 1,2-dicloroetano mostró que el 1,2-dicloroetano estaba ampliamente distribuido por todo el cuerpo humano (IARC, 1999).

El 1,2-dicloroetano se detectó en la leche materna de las trabajadoras expuestas (Muchametova y Wosabaja, 1972).

Datos en animales

El 1,2-dicloroetano se absorbe rápidamente, tanto por vía inhalatoria como

mediante administración oral, y se distribuye a varios órganos por el torrente sanguíneo (DFG 1992).

Después de la aplicación dérmica oclusiva de 2 ml de dicloroetano sin diluir, una solución acuosa saturada o un tercio saturada de 1,2-dicloroetano, en la piel afeitada de la rata durante 24 horas, se observó una rápida absorción percutánea. Durante todo el período de exposición hubo un aumento continuo en las concentraciones de 1,2-dicloroetano en la sangre. Se ha investigado la absorción dérmica del 1,2-dicloroetano en comparación con la de otros disolventes orgánicos y el nivel de 1,2-dicloroetano detectado en sangre fue notablemente superior a las concentraciones máximas de otros disolventes investigados de la misma manera (por ejemplo, benceno, etilbenceno, tetracloroetano, cloroformo, tolueno o xileno) (Morgan *et al.*, 1991). Por ello, el DCE lleva la nota de vía dérmica (DFG, 2013).

Distribución

El DCE se distribuye rápidamente a varios órganos a través del torrente sanguíneo. Las concentraciones más altas se encuentran en el tejido adiposo seguido de hígado y pulmones (DFG, 1992).

El 1,2-dicloroetano cruza fácilmente la barrera placentaria (Payan *et al.*, 1995).

Metabolización

El metabolismo parece ocurrir a través de dos vías principales, catalizadas por el citocromo P450 y por la glutatión S-transferasa. Las enzimas del citocromo P450 catalizan la transforma-

ción oxidativa del 1,2-dicloroetano en 2-cloroetanol, cloroacetaldehído y ácido 2-cloroacético (Guengerich *et al.*, 1980), que se conjugan enzimática y no enzimáticamente con glutatión (GSH).

La otra vía implica la conjugación directa con GSH para formar S-(2-cloroetil) glutatión, (Schasteen & Reed, 1983; Foureman & Reed, 1987). Una reacción no enzimática conduce a un agente alquilante que puede reaccionar con el ADN para formar aductos.

La formación de aductos de DCE es inferior a la que tiene lugar con 1,2-dibromoetano. Los niveles de aductos de ADN de 1,2-dicloroetano fueron 10-50 veces más bajos.

Eliminación

El patrón de eliminación fue similar en ratas y ratones 48 h después de la administración de dosis orales de 1,2-dicloroetano radiomarcado. En ratas, el 8,2% de la dosis se elimina como CO₂ exhalado y el 69,5% en orina, frente al 18% y el 82% en ratones, respectivamente.

En ratas expuestas por inhalación a 150 ppm de 1,2-dicloroetano durante 6 h o administradas por alimentación forzada en concentración 150 mg/kg de peso, no hubo ninguna diferencia significativa en la ruta de excreción de metabolitos no volátiles (Reitz *et al.*, 1982). Los principales metabolitos urinarios identificados tras la exposición de ratas por cualquiera de las dos vías fueron el ácido tiodiacético (67-68%) y sulfóxido de ácido tiodiacético (26-29%) como metabolitos de la vía oxidativa dependiente del citocromo P450 (IARC, 1999).

Toxicidad aguda

Datos en humanos

Las intoxicaciones sistémicas en humanos, a menudo en niños, han sido causadas por la ingesta accidental. Existe un caso conocido de una intoxicación letal después de una ingestión intencional de unos 15 ml para producir un estado de euforia. El examen *post mortem* reveló necrosis del hígado, los riñones y las suprarrenales. También ha habido informes frecuentes de intoxicaciones laborales agudas, y a veces letales, con 1,2-dicloroetano. La intoxicación puede tener dos fases. Comienza con dolor de cabeza y náuseas, así como un marcado estado de excitación e irritabilidad que puede progresar rápidamente, después de altas dosis a narcosis profunda, a veces letal. La segunda fase, gastroentérica, se caracteriza por vómitos frecuentes, diarrea -que a veces es sangrienta- y cólico abdominal. Durante esta fase puede ocurrir daño hepático grave, posiblemente con necrosis hepática y daño renal (DFG, 1992).

Datos en animales

En ratas expuestas a 1,2-dicloroetano durante 31,8 min, el LC₅₀ fue de 12.000 ppm, para 165 min 3.000 ppm y para 432 min 1.000 ppm. Una exposición a 10.000 ppm durante 2 horas produjo anestesia profunda en gatos, conejos y conejillos de indias. En gatos se observó parálisis de las extremidades después de la inhalación de 1,2-dicloroetano. El examen histológico después de la inhalación de 1,2-dicloroetano a corto plazo reveló

edema pulmonar, daño hepático y renal, así como necrosis ocasional y sangrado en la corteza suprarrenal. Además, el 1,2-dicloroetano puede causar irritación del tracto gastrointestinal y hemorragia en el mesenterio y en la mucosa intestinal, así como degeneración miocárdica (DFG, 1992).

Toxicidad subcrónica

Datos en animales

La DFG (1992) resumió los estudios de inhalación existentes hasta la fecha. Las exposiciones repetidas de 2 horas a 10.000 ppm de 1,2-dicloroetano para varias especies provocaron irritación de la mucosa, vómitos ocasionales, trastornos de coordinación y narcosis, y a veces convulsiones y espasmos, así como parálisis de las extremidades traseras. Incluso una concentración de 500 ppm seguía siendo tóxica para conejos, conejillos de indias y ratas. La inhalación diaria de 6h de 500 ppm (5 veces por semana) fue letal para los conejos después de 10-17 exposiciones, para los conejillos de Indias después de 4-14 y para las ratas generalmente después de sólo 1-5 exposiciones. Los gatos, por otro lado, sobrevivieron a 30 exposiciones sin daños clínicos o clínica o químicamente detectables. El examen histológico de los animales que murieron y de los sobrevivientes sacrificados después de 6 semanas de exposición reveló dilatación cardíaca en gatos y conejos, hiperemia pulmonar y ocasionalmente edema leve en ratas, así como infiltración grasa y necrosis del miocar-

dio y el hígado con nefrosis lipoidea y movilización en los suprarrenales, particularmente en ratas y conejillos de Indias.

Genotoxicidad

El 1,2-dicloroetano es genotóxico *in vitro*, ya que induce mutaciones genéticas, síntesis de ADN no programada y micronúcleos y puede formar aductos de ADN en presencia de un sistema de activación metabólica. Un mecanismo propuesto procede a través de la conjugación con glutatión. Sin embargo, los datos *in vivo* son inconsistentes y no permiten una conclusión definitiva del potencial mutagénico del 1,2-dicloroetano en las células somáticas.

Datos en animales

En un estudio de Baertsch *et al.* (1991), se investigó la relación entre la exposición a 1,2-dicloroetano y la unión covalente al ADN hepático y pulmonar: ratas Fischer-344 hembras estuvieron expuestas a 80 ppm de DCE durante 4 horas o a 4.400 ppm durante unos minutos. El «índice de enlace covalente» (CBI) al ADN fue elevado, en comparación con los controles, después de ambos escenarios de exposición. Sin embargo, tanto en el hígado como en el pulmón, el efecto fue mucho mayor (aproximadamente 35 veces mayor; CBI = 69 frente a 1,8) después de la exposición máxima, lo que sugiere que la exposición aguda a 1,2-dicloroetano altamente concentrado puede representar un mayor riesgo genotóxico que la prolongada exposición de bajo nivel. Los resultados

de este estudio apoyan la idea de que el aumento de la toxicidad de 1,2-dicloroetano se asocia con la saturación de enzimas citocromo P450.

La capacidad del 1,2-dicloroetano para unirse al ADN en roedores *in vivo* ha sido bien establecida en el hígado, así como en otros órganos como el riñón y el pulmón. Se ha observado unión al ADN en estos órganos no solo después de la inhalación y exposiciones orales, sino también en ratas y ratones a los que se les administró una sola dosis de 6,35 µmol/kg de DCE mediante inyección intraperitoneal (Prodi *et al.*, 1986). También se ha demostrado en ratones el daño estructural real del ADN, en forma de roturas de cadena sencilla y desenrollamiento de la molécula de ADN, después de inyecciones intraperitoneales únicas de 45–360 mg/kg.

Los ensayos de genotoxicidad para los efectos clastogénicos obtuvieron resultados mixtos, con un efecto positivo sobre el intercambio de cromátidas hermanas en células de médula ósea de ratones a los que se les administró una única inyección intraperitoneal de hasta 16 mg/kg, pero sin efecto sobre formación de micronúcleos en ratones después de 14 semanas de administraciones diarias por sonda de hasta 300 mg/kg/día o en ratones después de una única inyección intraperitoneal de entre 45 y 400 mg/kg (ATSDR, 2001).

Estudios *in vitro*

Los resultados de la genotoxicidad *in vitro* indican claramente que el DCE es

capaz de interactuar con el ADN para producir efectos genotóxicos *in vitro*. Causó mutaciones puntuales en células humanas y animales y en bacterias, síntesis de ADN no programada (es decir, actividad de reparación del ADN) en células humanas y animales, unión al ADN en células animales y aberraciones de segregación mitótica que conducen a la aneuploidía en hongos. Los resultados de los ensayos bacterianos de mutagenicidad sugieren que el 1,2-dicloroetano es un mutágeno de acción directa muy débil, que puede activarse a una especie más eficaz por el glutatión y las glutatión-S-transferasas (DeMarini y Brooks, 1992).

Carcinogenicidad

Estudios en humanos

Cinco estudios de cohortes y un estudio de caso-control anidado de tumores cerebrales examinaron el riesgo de cáncer entre trabajadores con potencial exposición a 1,2-dicloroetano. En tres estudios se observaron excesos de cánceres linfáticos y hematopoyéticos, y de cáncer de estómago en un estudio, mientras que el exceso de cánceres pancreáticos se observó en un estudio. Todos los estudios de cohortes incluían trabajadores con potencial exposición a múltiples agentes y no fue posible examinar el exceso de riesgo asociado al DCE (IARC, 1999).

Estudios en animales

Se han realizado varios estudios de carcinogenicidad a largo plazo sobre el 1,2-dicloroetano por vía oral y por

inhalación en ratas y ratones. Estos estudios se encuentran compilados y evaluados por la IARC (1999). En ratas, los principales tumores que se observaron sistemáticamente en los estudios de inhalación estaban en la glándula mamaria, junto con algunas neoplasias hepáticas. En los estudios orales realizados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, 1978) se observaron hemangiosarcomas, carcinoma en estómago y tumores mamarios. En el ratón, los tumores detectados fueron más variados con tumores pulmonares y reproductivos, así como tumores hepáticos y mamarios. También hubo dos estudios en los que no se observaron aumentos en la incidencia de tumores (SCOEL, 2016).

El 1,2-dicloroetano se ensayó en un experimento en ratones y en otro en ratas por administración oral (NCI, 1978). En ratones, produjo tumores benignos y malignos en pulmón y linfomas malignos en ambos sexos, carcinomas hepatocelulares en machos y adenocarcinomas mamarios y uterinos en hembras (IARC, 1999).

En ratas, produjo carcinomas de estómago en machos, tumores mamarios benignos y malignos en hembras y hemangiosarcomas en ambos sexos (IARC, 1999).

En dos estudios por vía inhalatoria se administró DCE, uno en ratones y otro en ratas. Aumentó la incidencia de tumores en varios órganos, incluidos el hígado, los pulmones y las glándulas mamarias (Nagano *et al.*, 2006).

Evaluación cuantitativa del riesgo

Los estudios de genotoxicidad sugieren que la acción directa de los metabolitos de 1,2-dicloroetano en el ADN es la reacción principal que podría conducir a cáncer, con poca evidencia de otros mecanismos indirectos como el estrés oxidativo y la hiperplasia reactiva, aunque la presencia de tumores de estómago en algunos estudios puede indicar irritación.

Los estudios epidemiológicos disponibles son insuficientes para llegar a conclusiones sobre la carcinogenicidad del 1,2-dicloroetano. Los tumores en animales de experimentación a menudo difieren de los humanos en el sitio de carcinogenicidad.

Los resultados más consistentes y sensibles fueron el desarrollo de tumores mamarios en ratas. En humanos, el estudio de dosis-respuesta más completo fue el de Nagano *et al.* (2006).

SCOEL (2016) utilizó el enfoque Dosis de Referencia (BMD) para derivar un punto de partida (PoD) con fines de evaluación del riesgo. Se toma como punto de partida más conservador el BMD10 de 37,8 ppm de la combinación de adenoma y fibroadenoma en la glándula mamaria de las ratas hembra; este valor se ajusta a la situación laboral considerando 40 años de exposición, 8 horas/día, 48 semanas/año y la diferencia por la actividad en los trabajadores (10 m³ de volumen respiratorio en trabajo ligero). Se obtuvo un BMD10 corregido o PoD de 38,58 ppm (BMD10 x 6,7/10 m³ x 75/40 años x 6/8 horas x 52/48 semanas). Utilizando este valor se derivaron los siguientes valores del riesgo:

Exceso estimado de cáncer a lo largo de la vida	Concentración de 1,2-dicloroetano (ppm)
10 ⁻¹	38,6
10 ⁻³	0,38
10 ⁻⁴	0,038
10 ⁻⁵	0,0038

En una evaluación cuantitativa del riesgo publicada por la ECHA (2015) a partir del estudio de Nagano en ratas (Nagano *et al.*, 2006), se tomó como punto de partida para derivar los valores de riesgo utilizando el enfoque T25, dosis diaria (en mg/kg de peso corporal) que induce una incidencia tumoral del 25% tras la exposición a lo largo de la vida. Se basa en la asunción de una relación dosis-respuesta lineal en todas las concentraciones (incluso por encima de las dosis experimentales) excluyendo la dosis cero. La T25 (inhalación, rata) derivada de este estudio fue 98,8 ppm. El T25 para la exposición por inhalación de los trabajadores fue de 100,8 ppm.

Suponiendo una respuesta lineal para el riesgo de cáncer a lo largo de la vida por unidad de concentración de 1,2-dicloroetano técnico, se obtendrá para las siguientes exposiciones por inhalación:

1,2-dicloroetano µg/m ³	Riesgo de excesos de cáncer a lo largo de la vida
1	6,0 x 10 ⁻⁷
10	6,0 x 10 ⁻⁶
100	6,0 x 10 ⁻⁵
1.000	6,0 x 10 ⁻⁴

Toxicidad para la reproducción

La evidencia general de estudios de inhalación en ratas y conejos indica que 1,2-dicloroetano no es un tóxico para el desarrollo (ATSDR, 2001).

RECOMENDACIÓN

Existe evidencia de que la toxicidad y carcinogenicidad del 1,2-dicloroetano está asociada con su metabolismo a intermediarios activos. El nivel de glutatión presente en el hígado parece modular los efectos del 1,2-dicloroetano en animales. El glutatión participa en la biotransformación del 1,2-dicloroetano. La vía metabólica del 1,2-dicloroetano es lineal a dosis bajas, pero, a concentraciones más altas, a medida que las enzimas citocromo P450 se saturan, la cantidad de conjugado de glutatión producido aumenta en gran medida. Se ha sugerido que la toxicidad inducida por el 1,2-dicloroetano ocurre cuando los procesos de biotransformación mediados por citocromo P450 están saturados, lo que permite que niveles más altos de 1,2-dicloroetano circulen por todo el cuerpo y se conjuguen con glutatión en lugar de metabolizarse y eliminarse.

Como se ha indicado, el 1,2-dicloroetano se metaboliza por dos vías metabólicas competitivas, por oxidación (dependiente de citocromo P450) y por conjugación de glutatión (dependiente de GSH). Las isoenzimas clave en estas vías muestran notables diferencias interindividuales e interétnicas (Bolt *et al.*, 2003) (Bolt y col. Thier, 2006). Esta coincidencia apunta a la posibilidad de

una gran variabilidad interindividual humana en la susceptibilidad a la toxicidad del 1,2-dicloroetano. Sin embargo, faltan estudios en humanos para verificarlo.

El 1,2-dicloroetano tiene una clasificación armonizada como carcinógeno 1B de acuerdo con el Reglamento CLP. El efecto crítico para establecer un valor límite de exposición es su genotoxicidad.

Como la exposición a través de la vía dérmica contribuye sustancialmente a la carga corporal, está justificada la nota "Vía dérmica".

El valor límite establecido no está basado en efectos para la salud ya que se considera que es un carcinógeno genotóxico sin umbral. En relación con el riesgo de cáncer y suponiendo una respuesta lineal para el riesgo de cáncer a lo largo de la vida de los trabajadores se

han obtenido los siguientes datos para las exposiciones por inhalación:

1,2-dicloroetano ppm	Riesgo de excesos de cáncer a lo largo de la vida
2	$4,9 \times 10^{-3}$
0,243	$6,0 \times 10^{-4}$
0,0243	$6,0 \times 10^{-5}$
0,00243	$6,0 \times 10^{-6}$
0,000243	$6,0 \times 10^{-7}$

Teniendo en cuenta esta información, la exposición a una concentración de 2 ppm de 1,2-dicloroetano por vía inhalatoria durante unos 40 años, está relacionada con un exceso de cáncer de aproximadamente 5 de cada 1.000 personas expuestas.

A los niveles recomendados no existen dificultades en la medición.

BIBLIOGRAFÍA

ATSDR, The Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (2001) Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane. Update. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://wwwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=592&tid=110>.

Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C (1991) Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. Arch Toxicol, 65: 169-176.

Bolt HM, Roos PH, Thier R (2003) The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1

in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. Int Arch Occup Environ Health 76:174-185.

Bolt HM, Thier R (2006) Relevance of the deletion polymorphism of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. Current Drug Metabolism 7:613-628.

DeMarini DM, Brooks HG (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single species / single site carcinogens. Environ Mol Mutagen 19(2): 98-111.

DFG, Deutsche Forschungs-gemeinschaft. (1992) 1,2-Dichloroethane. In: Occupational Toxicants, Vol.3, 137-147. Wiley-VCH, Weinheim. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10706e0003>.

DFG, Deutsche Forschungs-gemeinschaft. (2013) 1,2-Dichloroethane (Absorption through the Skin). In: Occupational Toxicants, The MAK Collection, Part I, MAK Value Documentations 2013. Wiley-VCH, Weinheim. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10706e3713>.

ECHA (2015) Application for authorisation: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of 1,2-dichloroethane. Rev1. Final. RAC/33/2015/09. ECHA Risk Assessment Committee. 05 June 2015. http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/rac_33_dose_response+1_2dichloroethane_en.pdf.

Foureman, G.L. & Reed, D.J. (1987) Formation of S-[2-(N7-guanyl)ethyl] adducts by the postulated S-(2-chloroethyl) cysteinyl and S-(2-chloroethyl)glutathionyl conjugates of 1,2-dichloroethane. *Biochemistry*, 26, 2028–2033.

Guengerich FP, Crawford WM Jr, Domoradzki JY, Macdonald TL, Watanabe PG (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 55: 303–317.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). (2010). 1,2-dichloroethane.

IARC, International Agency for Research on Cancer, (1999) 1,2-Dichloroethane. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 71:501-529. Lyon, France. <https://publications.iarc.fr/89>.

IOM, Institute of Occupational Medicine, (2011) Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. 1,2-Dichloroethane. SHEcan Report P937/17. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10170&langId=en>.

Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in Fischer 344 rat. *Environ Res* 55: 51–63.

Muchametova GM, Wosabaja MA: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 11, 6 (1972); cited in UWD [Umweltschutzdienst]-Information für Umweltfragen, No. 8 (1973). As referenced by DFG (1992).

Nagano K, Umeda Y, Senoh H, Gotoh K, Arito H, Yamamoto S, Matsushima T (2006) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health* 48:424-436.

NCI [National Cancer Institute] (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Techn. Rep. Ser. No. 55, DHEW Publ. No. (NIH) 78-1361, National Technical Information Service, US Dept. of Commerce, Springfield, VA, USA.

NTP [US NIEHS National Toxicology Program] (2014) Report on Carcino-

gens, Thirteenth Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/dichloroethane.pdf>.

Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 28(2):187-198.

Prodi G, Arfellini G, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M (1986) Interaction of halo-compounds with nucleic acids. *Toxicol Pathol* 14(4):438-444.

Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. & Wata-

nabe, P.G. (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 62, 190–204.

Schasteen, C.S. & Reed, D.J. (1983) The hydrolysis and alkylation activities of S-(2-haloethyl)-L-cysteine analogs—evidence for extended half-life. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 70, 423-432.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, (2016). SCOEL/REC/302 1,2-Dichloroethane Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 10.2767/100789.

<https://op.europa.eu/s/pcXj>.