

1,1,2,2-TETRACLORO-1,2-DIFLUOROETANO

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

DLEP 99

2015

VLA-ED[®]: 50 ppm (424 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: -

Sinónimos: CFC-112, 1,2-Difluoro-1,1,2,2-tetracloroetano; halocarbono 112;
Refrigerante 112

Nº CAS: 76-12-0

Nº CE : 200-935-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El CFC-112a es un compuesto no combustible líquido o sólido incoloro con un ligero olor a alcanfor.

Factor de conversión

(20°C, 101kPa): 1 ppm = 8,47 mg/m³

Peso molecular: 203,83

Fórmula molecular: C₂Cl₄F₂

Solubilidad: insoluble en agua, soluble en etanol, cloroformo, éter etílico

Punto de fusión: 26°C

Punto de ebullición: 92,8°C

Presión de vapor: 5,3 kPa a 20°C

Densidad: 1,65 g/cm³ a 25°C

Reactividad: reacciona con sodio, potasio, calcio, aluminio en polvo, zinc y magnesio; ataca a algunos plásticos, caucho y recubrimientos

Productos de descomposición: gases tóxicos y vapores, incluyendo cloruro de hidrógeno, fosgeno y fluoruro de hidrógeno, que pueden ser liberados por la descomposición térmica.

USOS MÁS FRECUENTES

El principal uso de CFC-112 ha sido como refrigerante. También se ha utilizado en la industria de la limpieza en seco para la limpieza de ciertos materiales, en la industria de plásticos y polímeros como agente de soplado o espumante, como extractor de disolventes y como un inhibidor de la corrosión en el líquido de frenos. El CFC-112 es un clorofluorocarbono que agota el ozono.

Información sobre la prohibición de los CFCs

Los tetraclorodifluoroetanos $C_2F_2Cl_4$ están incluidos en las sustancias reguladas dentro del Anexo I del Reglamento (CE) n° 1005/2009, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de septiembre de 2009, sobre las sustancias que agotan la capa de ozono (versión refundida) (prohibición 1995).

Este reglamento se aplica a: las sustancias reguladas, como los clorofluorocarbonos (CFC), los halones, el tetracloruro de carbono, el bromuro de metilo, los hidroclorofluorocarbonos (HCFC), etc. (anexo I); las sustancias nuevas (anexo II); y los productos y equipos que contienen dichas sustancias o que dependen de ellas.

Prohibiciones

La producción, la comercialización y la utilización de sustancias reguladas o de productos y equipos que contienen dichas sustancias están prohibidos, salvo para ciertos usos.

Se prohíbe la comercialización y utilización de sistemas de protección contra incendios y extintores que contengan sustancias reguladas, especialmente halones.

Excepciones

Las sustancias reguladas pueden producirse, comercializarse y utilizarse como materias primas o agentes de transformación. Asimismo, estas sustancias pueden destinarse para usos de laboratorio y análisis. La cantidad autorizada anualmente está limitada por un sistema de cuotas. La autoridad competente del Estado miembro en cuestión debe conceder a los productores e importadores una licencia con una duración limitada.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Absorción, Distribución, metabolismo y Excreción

Independientemente de la vía de entrada, los clorofluorocarbonos, tales como el CFC-112, parece que se eliminan casi exclusivamente a través del tracto respiratorio (OMS, 1990).

El CFC-112 es absorbido por los pulmones y no sufre apenas biotransformación (Rom, 1992).

Estudios en animales

Toxicidad aguda

El LD_{50} en ratas es mayor que 25.000 mg/kg (Clayton *et ál.*, 1966). Se han descrito en la literatura dos valores más bajos de LD_{50} en ratones: 23,5 mg/kg (Paribok, 1957) y 800 mg/kg (Izmerov, 1982), sin embargo, la fiabilidad de estos valores es cuestionable basándose en aspectos analíticos.

No se registraron muertes en conejos después de la aplicación dérmica de 7.500 mg/kg en la piel (Clayton *et ál.*, 1966).

La concentración más baja en la que se observó mortalidad en ratas fue en una exposición por inhalación de 4 horas de 15.000 ppm (Clayton, 1967). Una exposición de 18 horas de ratas a 5.000 o 10.000 ppm fue letal y se observó hemorragia en los pulmones (Greenberg y Lester, 1950).

En el estudio en ratones de Izermov (1982) se obtuvo una LC₅₀ en 2 horas de aproximadamente 15.000 ppm. El CFC-112 provocó la sensibilización del corazón de perros beagle a la adrenalina exógena a la concentración de 1.200 ppm (Clark y Tinston, 1973).

Se observó enrojecimiento transitorio leve en conejos después de la aplicación de 0,5 ml en la piel (DuPont Company, 1947, 1963). Se apreció irritación leve cuando el CFC-112 se aplicó por vía dérmica a la piel de conejillos de indias. No se observaron evidencias de sensibilización (Clayton *et ál.*, 1966). Solo se vio una ligera irritación en el ojo del conejo (DuPont Company, 1947, 1963).

Toxicidad subcrónica

Grupos de 10 ratas fueron expuestas 7 horas al día, cinco días a la semana durante más de seis meses a 500 o 1.000 ppm de CFC-112. La irritación de los conductos bronquiales se observó a 1.000 ppm, pero no a 500 ppm. Otro grupo de 16 conejillos de indias y 4 conejos también fue expuesto a 500 ppm. En los conejillos de indias se observó degeneración grasa, necrosis y cambios regenerativos en el hígado (Sax, 1975). Un grupo de 10 ratas se expuso 6 horas al día, cinco días a la semana, durante cuatro semanas a una concentración media de 3.000 ppm. El único signo significativo de toxicidad fue una reducción en la ganancia de

peso. El examen patológico no reveló ningún cambio significativo (DuPont Company, 1947, 1963).

Un grupo de 16 ratas, 10 ratones, 2 conejillos de indias y 1 conejo fue expuesto a 1.000 ppm de CFC-112, 6 horas diarias durante 31 días. La patología general y la histopatología reveló cambios muy pequeños en el hígado y ligero agravamiento del tipo usual de neumonitis visto en la estirpe de rata empleado (Clayton, 1967). Un grupo de cinco ratas fue expuesto 18 horas al día durante 16 días a 1.000 o 10.000 ppm sin ningún efecto aparente. Las ratas expuestas 4 horas al día durante 10 días a 3.000 ppm de CFC-112 mostraron síntomas respiratorios y sobre el SNC y todas sobrevivieron.

Un grupo de cuatro ratas se expuso durante 4 horas al día durante seis días a 5.000 ppm de CFC-112. Durante la exposición, las ratas mostraron malestar, falta de coordinación muscular y ligera narcosis pero hubo una rápida recuperación. Una exposición posterior a 2.500 ppm durante 14 días mostró efectos similares pero más leves. La patología no reveló cambios significativos (Gage, 1970).

A grupos de ratas, machos y hembras se les dio CFC-112 a través de una sonda oral en una dosis de 125 o 250 mg/kg durante tres semanas (inhalación equivalente de aproximadamente 110 y 220 ppm, respectivamente, suponiendo una tasa de intercambio de aire de 10m³/día de trabajo para una persona de 70 kg). No se observaron signos clínicos de respuesta o cambio en el peso de los órganos del cuerpo. Las ratas macho con ambas dosis mostraron un leve incremento en la actividad de la

aspartato aminotransferasa urinaria, y los que recibieron 250 mg/kg mostraron un aumento de la actividad de la N-acetil-β-D-glucosaminidasa urinaria. No se observaron efectos microscópicos ni en el hígado ni en el riñón (Bucher, 1996).

Se alimentó a ratas con 2.000 mg/kg durante 23 a 33 días sin ningún efecto tóxico. El examen patológico no reveló ningún cambio adverso (Greenberg y Lester, 1950).

Toxicidad crónica /Carcinogenicidad

Dos estudios han evaluado la posible carcinogenicidad de CFC-112. En un estudio (Epstein *et al.*, 1967), a un grupo de 56 ratones recién nacidos se les inyectó vía subcutánea CFC-112 y se observaron durante un año. No se vio ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

En un segundo estudio (Searle, 1976), el CFC-112 se inyectó por vía subcutánea en ratones suizos recién nacidos (dosis no establecida) durante 365 días. Los tumores encontrados fueron: un 1% sarcomas y un 5% hepatomas. Estos resultados fueron similares a los observados en los controles.

Ninguno de estos dos estudios se llevó a cabo según los protocolos estándar (bioensayo) para los ensayos de cancerígenos y, por tanto, la escasez de datos no permite llegar a una conclusión sobre los efectos cancerígenos en este momento.

Genotoxicidad

No se observó aumento en letales dominantes en ratas hembra después de las inyecciones intraperitoneales de

ya sea 200 o 1.000 mg/kg durante ocho semanas antes del apareamiento con ratas macho no tratadas (Epstein *et al.*, 1967).

Se informó que el CFC-112 es débilmente positivo cuando se ensaya en *Salmonella typhimurium* (Bucher, 1996).

Toxicidad para la Reproducción y el Desarrollo

No se encontró información.

Estudios en humanos

Los sprays en aerosol que contienen propelentes de fluorocarbonos, incluyendo CFC-112 son una fuente de intoxicación por disolvente. La exposición prolongada o el uso diario pueden provocar daños en varios sistemas de órganos.

Los problemas clínicos incluyen arritmias cardíacas, depresión de médula ósea, degeneración cerebral y el daño a hígado, riñón y nervios periféricos.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda un VLA-ED[®] de 50 ppm para el CFC-112, sobre la base de sus efectos potenciales hepáticos y renales y deterioro del sistema nervioso central.

En cobayas expuestas a CFC-112 7 horas al día, cinco días a la semana durante seis meses (Sax, 1975), la concentración de exposición más baja que produce un efecto fue 500 ppm. A esta concentración, se observaron cambios en el hígado, incluyendo necrosis. Los estudios realizados en otras especies han mostrado una toxicidad potencial relativamente baja

para el CFC-112, con cambios que se producen a concentraciones más altas, incluyendo depresión del SNC e irritación del tracto respiratorio después de la exposición de 1.000 ppm (Sax, 1975), a 5.000 ppm (Gage, 1970).

Un estudio de tres semanas con sonda oral encontró efectos menores en las enzimas urinarias después de dosis orales de 125 mg/kg (inhalación equivalente de aproximadamente 110 ppm).

El CFC-112 se ha demostrado que produce sensibilización cardíaca

cuando se probaron exposiciones agudas de 1.200 ppm (Clark y Tinston, 1973).

El nivel letal dérmico en conejos fue extremadamente alto (Clayton, 1967), lo que no sugiere la necesidad de una notación vía dérmica.

No existen datos adecuados para recomendar un valor de corta duración, VLA-EC®.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2008). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's - 1,1,2,2-Tetrachloro-1,2-Difluoroethane.

Bucher JR. Renal toxicity studies of selected halogenated ethanes administered by gavage to F344/N rats. NTP Toxicology Program, Toxicology Report Series 45, NIH Pub. 96-3935 (1996).

http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox045.pdf

Clark DG; Tinston DJ. Correlation of the cardiac sensitizing potential of halogenated hydrocarbons with their physicochemical properties. Br J Pharmacol 49(2):355-357 (1973).

Clayton, J.W.; Sherman, H.; Morrison, S.D.; *et ál.*: Toxicity Studies on 1,1,2,2-Tetrachloro-1,2-Difluoroethane and 1,1,1,2-Tetrachloro-2,2-Difluoroethane. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 27:332-340 (1966).

Clayton JW Jr. Fluorocarbon toxicity and biological action. Fluorine Chem Rev 1:197-252 (1967).

FISQ –ICSC 1421; 1,1,2,2-Tetrachloro-1,2-Difluoroetano.

DuPont and Company. Toxicity studies of F-112. Project No 159, Haskell Laboratory Report 51-47, Unpublished data. DuPont, Wilmington, DE (1947).

DuPont and Company. Studies on the toxicity of Freon-112. Project No MR--564, Haskell Laboratory Report 96-63, Unpublished data. DuPont, Wilmington, DE (1963).

Epstein SS *et ál.* Synergistic toxicity and carcinogenicity of freons and piperonyl butoxide. Nature 214:526-5281(1967).

Gage JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Br J Ind Med 27:1-18 (1970).

Greenberg, L.A.; Lester, D. Toxicity of the Tetrachlorodifluoroethanes. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 2:345-347 (1950).

International Programme On Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 113. Fully Halogenated Chlorofluorocarbons.

Izmerov NF. Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. Center of International projects, GKNT, p 54, Moscow (1982).

NTP 874 Protección de la capa de ozono. INSHT.

OMS: Fully Halogenated Chlorofluorocarbons. In: Environmental Health Criteria, 113, p.60. OMS, Ginebra (1990).

Paribok VP. Effect of anthelmintics on experimental helminthiasis. Farmakologija i toksikologija 1z:78-80 (1957).

Reglamento (CE) N° 2037/2000 sobre las sustancias que agotan la capa de ozono, de 29 de junio de 2000, (DOUE L 244 de 29 de septiembre de 2000).

Rom WN (Ed). Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed, p 1299. Little, Brown and Company, Boston, MA (1992).

Sax NI. Dangerous properties of industrial materials, 4th ed, p 1146 (1975).

Searle SE. ACS Monograph 173. Chem Carcinogens, p 158 (1976).

Hardman JG *et ál.* Toxicology, 2nd ed, p 1330. Interscience Publishers, New York (1963).