

ACETATO DE VINILO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ACETATO DE VINILO

DLEP 59

2011

VLA-ED[®]: 5 ppm (17,6 mg/m³)

VLA-EC[®]: 10 ppm (35,2 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: Etilen éter del ácido acético; 1-Acetoxietileno; Etil acetato; Vinil etanoato; Éster vinílico del ácido acético.

Nº CAS: 108-05-4

Nº CE: 203-545-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El acetato de vinilo es un líquido incoloro, volátil e inflamable con un olor descrito como dulce. Generalmente contiene un inhibidor, hidroquinona, para su almacenamiento. El acetato de vinilo polimeriza cuando se expone a la luz.

Peso molecular: 86,09

Fórmula molecular: C₄H₆O₂

Factor de conversión
(25°C, 101 kPa): 1 mg/m³ = 0,28 ppm; 1 ppm = 3,52 mg/m³

Solubilidad: soluble en dietil éter, acetona, benceno, etanol, cloroformo, y en la mayoría de los disolventes orgánicos; ligeramente soluble en agua.

Punto de fusión: - 93,2°C

Punto de ebullición: 72,3°C

Presión de vapor: 15,33 kPa a 25°C

Densidad: 3 veces la del aire

Límite de explosividad: inferior 2,6% y superior 13,4% (concentración en aire)

Umbral de olor: entre 0,36 y 0,5 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

Se usa para fabricar emulsiones de acetato de polivinilo y alcohol polivinílico. El principal uso de sus polímeros es en pegamentos, pinturas, textiles y productos de papel. Sus copolímeros se han usado en baldosas para suelos de vinilo y en discos fonográficos.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El acetato de vinilo tiene una baja toxicidad aguda tras su ingestión y absorción dérmica, mientras que la inhalación de altas concentraciones tiene un efecto agudo irritante y tóxico. La exposición prolongada a la sustancia puede tener efectos irritantes o cáusticos sobre la piel y los ojos. De acuerdo con la ACGIH (1992) el NOAEL para la irritación del tracto respiratorio en humanos es 10 ppm.

Está probado que el acetato de vinilo causa irritación o corrosión de la piel, en conejos, dependiendo de la duración del contacto con la piel. Los trabajadores expuestos muestran principalmente reacciones locales irritantes de la piel, ojos y tracto respiratorio (información de la industria del acetato de vinilo, sin más detalles).

No hay información concluyente sobre sensibilización de la piel en humanos. No se han publicado en los últimos años casos de sensibilización de trabajadores que manejen acetato de vinilo en el lugar de trabajo.

Tras exposiciones repetidas se observa proliferación celular del epitelio de la mucosa oral, respiratoria y olfativa. Con exposiciones repetidas por inhalación, el NOAEL para efectos locales y sistémicos es 50 ppm en ratas y ratones.

La inhalación de concentraciones de 1.000 ppm de acetato de vinilo fue tóxica para la madre y para el feto en ratas. La administración oral de 5.000 mg/l en el agua de bebida causó toxicidad materna pero no toxicidad prenatal, en ratas. En un estudio de segunda generación, la fertilidad de las ratas no se vio afectada a esta concentración mientras que sí afectó a los descendientes (DFG, 2002).

Metabolismo

El acetato de vinilo se hidroliza a ácido acético y acetaldehído mediante las carboxilesterasas. Este acetaldehído es oxidado seguidamente a ácido acético por las aldehído-dehidrogenasas. El acetato entra en el ciclo del ácido cítrico en su forma activada, como acetil coenzima A. El metabolismo del acetato de vinilo tiene lugar en múltiples tejidos, lo cual tiene relevancia para los efectos toxicológicos provocados por el acetato de vinilo. La reacción hidrolítica del acetato de vinilo en el organismo es catalizada por las esterasas (Simon *et al.*, 1985a, Fedtke y Wiegand, 1990). Una vez inhalado, esto ocurre dentro del epitelio del tracto respiratorio superior (Robinson *et al.*, 2002). La irritación local y la citotoxicidad se explican por la acidez intracelular,

resultado del ácido acético formado metabólicamente (Kuykendall y Bogdanffy, 1992, Kuykendall *et al.*, 1993). El nivel umbral para estos efectos está relacionado con la capacidad neutralizadora fisiológica (Bogdanffy, 2001).

La rápida hidrólisis del acetato de vinilo es la razón de la diferencia básica en el metabolismo y la toxicidad, comparada con otros compuestos vinílicos (por ejemplo cloruro de vinilo, bromuro de vinilo, carbamato de vinilo): en el acetato de vinilo no se epoxida el grupo vinilo al metabolito oxirano, genotóxico y recombinante del ADN (Simon *et al.*, 1985b, 1986).

La cantidad absorbida del acetato de vinilo inhalado se determinó en el tracto respiratorio superior de ratas anestesiadas. Las concentraciones de exposición fueron de 73 a 2.190 ppm y la inhalación de una hora. Después de una exposición de 8 minutos se alcanzó un equilibrio para el acetato de vinilo en el tejido nasal. La absorción de acetato de vinilo en el epitelio en función de la concentración, no fue lineal y estuvo entre el 36% y el 94%, con el mayor porcentaje absorbido a las concentraciones más bajas de acetato de vinilo (a 76 ppm o menos, más del 93% de acetato de vinilo fue absorbido). A todas las concentraciones de acetato de vinilo se detectó el acetaldehído, como metabolito en el aire exhalado (Plowchalk *et al.*, 1997).

Las diferencias interespecie entre ratas y ratones son pequeñas para los parámetros cinéticos de las esterasas en el epitelio nasal (Bogdanffy y Taylor, 1993, Robinson *et al.*, 2002, Morris *et al.*, 2002). En mucosa obtenida de la cavidad bucal de ratas y ratones la carboxilesterasa estuvo siempre presente, pero con diferencias locales en la actividad de la enzima.

Con un modelo PBPK para la dosimetría del acetato de vinilo y sus metabolitos, acetaldehído y ácido acético, se observó que tenía lugar una bajada significativa en el pH intracelular en el epitelio olfativo de la cavidad nasal de las ratas, solamente por encima de 50 ppm, debido a la limitación de la capacidad neutralizadora intracelular (Bogdanffy *et al.*, 1999, 2001, Andersen *et al.*, 2002).

Genotoxicidad

En sistemas celulares procarióticos *in vitro* no se encontró potencial mutagénico. Sin embargo, tras la incubación con células eucarióticas, se observaron efectos en función de la dosis, tales como aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos. Se obtuvieron evidencias de la existencia de recombinaciones cruzadas de ADN tras la incubación de concentraciones muy altas de acetato de vinilo con linfocitos humanos. Bajo condiciones *in vivo* se encontraron aductos no estables de ADN. Por otro lado, se observó un aumento en el conteo de micronúcleos en células de

la médula ósea, tras una inyección intraperitoneal de 1.000 ó 2.000 mg/kg de peso corporal, en ratones. En el mismo experimento no se encontraron micronúcleos en las células germinales masculinas (espermátidas).

Después de la incubación de ADN plasmático, proteínas histonas de timo de ternero y microsomas hepáticos de ratas con 1 a 100 mM de acetato de vinilo, se formaron recombinaciones cruzadas de ADN-proteínas como resultado de la formación de acetaldehído. Después de la incubación con acetaldehído, la reducción del valor del pH indujo las recombinaciones cruzadas (Kuykendall y Bogdanffy, 1992). También en células aisladas del epitelio respiratorio y olfativo de ratas, el acetato de vinilo indujo las recombinaciones cruzadas de ADN-proteínas. Su formación podría ser reducida por la inhibición de las carboxilesterasas *in vivo* e *in vitro*. Cuando se utilizaron cantidades equimolares de acetato de vinilo y acetaldehído, se formaron más recombinaciones cruzadas debidas al acetato de vinilo. Como se forma más ácido acético con el acetato de vinilo que con el acetaldehído en cantidades equimolares, los autores sospechan que el acetato de vinilo es el principal responsable de la mayor bajada de pH. El acetato de vinilo fue citotóxico en ambos epitelios (Kuykendall *et al.*, 1993).

En un estudio inadecuadamente documentado se publicó que tras una

única dosis intraperitoneal de acetato de vinilo de 160 mg/kg de peso corporal, se encontraron aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas 26 horas después de la administración de la sustancia (EU Draft Risk Assessment Report, 2003).

De la misma manera, la incidencia de intercambios de cromátidas hermanas (SCE) en médula ósea se incrementó en ratas, 21 horas después de la administración peritoneal de dosis de acetato de vinilo, de 370-560 mg/kg peso corporal (Takeshita *et al.*, 1986).

Estudios comparativos *in vitro* con acetaldehído, indican que los efectos genotóxicos del acetato de vinilo deben ser atribuidos al metabolito acetaldehído (He and Lambert, 1985, Norppa *et al.*, 1985).

En los estudios *in vivo* sobre la genotoxicidad del acetato de vinilo no se detectaron efectos genotóxicos sistémicos tras la ingestión o inhalación. Tras altas dosis intraperitoneales el resultado fue la muerte; sin embargo, se observó un incremento de micronúcleos en células de la médula ósea. Esto se explica por la saturación de los mecanismos de desactivación. En dosis altas, no se pueden excluir los efectos mutagénicos del acetato de vinilo (inducido por el metabolito acetaldehído) en los tejidos expuestos directamente a nivel local.

Con relación a la formación metabólica del acetaldehído, deben tenerse en cuenta la capacidad de detoxificación del

organismo, así como la presencia endógena de etanol y acetaldehído. Los niveles endógenos de acetaldehído en sangre aparecen en la bibliografía como de 0,3 mg/ml (Halvorson *et al.*, 1993).

Estudios de inhalación

En un estudio a largo plazo, el acetato de vinilo causó tumores locales en ratas tras la inhalación de una concentración marcadamente irritante; y en ratas y ratones tras la administración oral de concentraciones que no eran citotóxicas, pero sí de toxicidad sistémica.

Para investigar los efectos sobre la proliferación de células en el epitelio olfativo y respiratorio de la cavidad nasal, las ratas fueron expuestas a acetato de vinilo una vez o repetidas veces hasta las 4 semanas (50, 200, 600 o 1.000 ppm; 6 horas al día). El NOAEL para todos los efectos fue 200 ppm. Con las concentraciones más altas y exposiciones únicas la proliferación de células se incrementó marcadamente. Con exposiciones durante cinco días, el NOAEL fue 1.000 ppm, con exposiciones durante 20 días, 200 ppm (solamente epitelio olfativo). Tras exposición a concentraciones de 600 ppm o más durante 4 semanas, se observó hiperplasia degenerativa en el epitelio olfativo, y tras exposición a 1.000 ppm, se observó necrosis (Bogdanffy *et al.*, 1997).

En un estudio a dos años (Bogdanffy *et al.*, 1994b) con ratas y ratones que fueron

expuestos a acetato de vinilo en concentraciones de 50, 200 o 600 ppm durante un periodo de 2 años (6 horas al día, 5 días a la semana), se obtuvieron los siguientes valores NOAEL: para efectos locales, 50 ppm en ratas y ratones; para efectos sistémicos, 200 ppm en ratas y 50 ppm en ratones. Este estudio reveló efectos carcinogénicos locales tras la exposición por inhalación en ratas a concentraciones fuertemente irritantes. En el epitelio olfativo se localizaron 3 papilomas y 2 carcinomas; en el epitelio respiratorio 2 papilomas. Se encontraron otros cinco carcinomas, bien en otros puntos o bien de origen desconocido. En ratones no se encontraron tumores, pero se observó irritación del epitelio nasal.

Carcinogenicidad

El mecanismo biológico de acción del acetato de vinilo está relacionado con su rápido metabolismo por las esterasas mediante las cuales se forman el acetaldehído y el ácido acético.

En estudios a dos años con agua de bebida con ratas F344 y ratones BDF₁, se indujeron tumores de esófago y cavidad oral (ratas, ratones) y estómago y laringe (ratones), a concentraciones altas de 10.000 mg/l. Esto demuestra que los tumores locales pueden ser inducidos con exposiciones orales altas a acetato de vinilo en el agua de bebida.

Un estudio de carcinogenicidad por inhalación con ratas y ratones mostró

tumores locales de la mucosa nasal en ratas, a 600 ppm; mientras en los ratones no se observaron tumores.

En comparación con la del acetaldehído, el potencial del acetato de vinilo para producir tumores en el epitelio de la mucosa nasal de ratas, es evidentemente más pequeño. Así, en el estudio de inhalación a largo plazo (28 meses) con acetaldehído a 750 ppm, la incidencia de adenocarcinomas de la cavidad nasal (Woutersen *et al.*, 1986) fue mucho mayor que en estudios a largo plazo (24 meses) con acetato de vinilo, a 600 ppm. Por otro lado, los efectos irritantes del acetato de vinilo son mayores que los del acetaldehído.

El acetato de vinilo *in vitro* causa recombinaciones cruzadas de ADN-proteína. Este efecto es atribuido al metabolito acetaldehído (producto de la hidrólisis). Según el test de mutagenicidad "Salmonella", la sustancia no es mutagénica. El acetato de vinilo da resultados positivos en el test de micronúcleos, en el test de aberración cromosómica y en el test *in vitro* SCE (intercambio de cromátidas hermanas).

En estudios *in vivo* después de dosis únicas muy altas intraperitoneales, se observaron micronúcleos y SCE en células de médula ósea de ratones, pero no tras la exposición por inhalación o administración de acetato de vinilo en agua de bebida.

Un test de micronúcleos *in vivo* en células germinales (espermátidas) arrojó

resultados negativos (EU Draft Risk Assessment Report, 2003).

Las conclusiones de los estudios de carcinogenicidad del acetato de vinilo se pueden concretar en citotoxicidad local, resultado del metabolismo local a acetaldehído y ácido acético; y efectos genotóxicos locales de su metabolito acetaldehído (Bogdanffy y Valentine, 2003). Todo ello ha mostrado que los efectos carcinogénicos del acetato de vinilo están sujetos a un umbral, por debajo del cual no se espera una contribución importante al riesgo de cáncer en humanos (Lantz y Bogdanffy, 2003). Esto está avalado por la relación no lineal dosis-efecto, encontrada en los estudios de carcinogenicidad (Hengstler *et al.*, 2003).

Se ha generado un modelo farmacocinético fisiológico para describir el metabolismo y los efectos locales del acetato de vinilo en el tejido nasal (Bogdanffy *et al.*, 1999, 2001, Andersen *et al.*, 2002). Este modelo ha sido criticado (DFG, 2002) y como consecuencia se generaron datos complementarios sobre su aplicación (Hinderliter *et al.*, 2005), junto con los estudios de localización histoquímica de la actividad carboxiesterásica en tejidos de la cavidad oral de ratas y ratones (Robinson *et al.*, 2002) y los efectos del pH en tejido epitelial nasal y en células cultivadas epiteliales respiratorias y olfativas (Lantz *et al.*, 2003).

Por tanto, se ha demostrado que el acetato de vinilo induce la acidificación intracelular en células epiteliales bucales aisladas, en ratones (Nakamoto *et al.*, 2005). En resumen, estos estudios apoyan la visión de que la carboxiesterasa fue activa en los puntos de formación del tumor experimental. Además, los datos obtenidos con células y tejidos epiteliales nasales avalan un decrecimiento relevante del pH intracelular por la presencia de acetato de vinilo.

RECOMENDACIÓN

Se ha encontrado que el acetato de vinilo tiene efectos genotóxicos *in vitro*, como por ejemplo aberraciones cromosómicas, micronúcleos y SCE, y se observaron mutaciones genéticas en células de mamíferos cultivadas. En estudios *in vivo*, tras dosis muy altas, únicas e intraperitoneales, se observaron micronúcleos en células de la médula ósea de ratón; pero no tras la exposición por inhalación o la administración de acetato de vinilo en el agua de bebida. El test de micronúcleos en células germinales (espermátidas) arrojó resultados negativos. La sustancia, por lo tanto, no está relacionada con mutaciones genéticas en células germinales bajo condiciones de exposición laboral.

Experimentos de inhalación a lo largo de dos años en ratones y en ratas han probado una concentración de 50 ppm como NOAEL respecto a cambios

histopatológicos locales en nariz y pulmones. Así mismo, el NOAEL sistémico (reducción del peso corporal en ratones) a partir del estudio de carcinogenicidad por inhalación, es 50 ppm (175 mg/m³). Esto confirma las informaciones previas industriales acerca de que una concentración de hasta 10 ppm, era poco probable de producir irritación ocular y respiratoria en la mayoría de los trabajadores, mientras por encima de 20 ppm, producía irritación en la mayoría de los trabajadores expuestos (ACGIH, 1992).

En resumen, el acetato de vinilo es carcinogénico en las vías de entrada, es decir, cavidad nasal y tracto gastrointestinal superior. El metabolismo local del acetato de vinilo produce ADN-reactivo y acetaldehído genotóxico, y también produce ácido acético, contribuyendo a la acidificación intracelular, citotoxicidad y proliferación celular.

Se observa una elevada proliferación celular a concentraciones asociadas con la formación experimental de tumores. Aparece citotoxicidad y regeneración compensatoria de tejido, como estimulación de la proliferación celular; mientras la acidificación intracelular es un estímulo mitogénico.

Un modelo farmacocinético basado fisiológicamente es consistente con el concepto de que la acidificación intracelular es la respuesta que precede la proliferación celular y la citotoxicidad.

En conclusión, el potencial carcinogénico del acetato de vinilo se manifiesta solamente cuando la exposición del tejido a acetaldehído es alta y cuando la proliferación celular es simultáneamente elevada.

Este modo de acción sugiere que los niveles de exposición que no hacen aumentar la acidificación intracelular más allá de los límites homeostáticos, protegerán adecuadamente frente a respuestas adversas posteriores, incluyendo el cáncer.

Esto proporciona la base científica para incorporar límites para la proliferación celular tras la acidificación intracelular. Mientras los sistemas de neutralización fisiológicos están completamente operativos no se deben esperar efectos carcinogénicos locales.

Considerando estos modelos de acción, el riesgo de producir cáncer del acetato de vinilo, a concentraciones bajas, no irritantes, en el aire del lugar de trabajo, se muestra insignificante.

El NOAEL para cambios histológicos en tejidos respiratorios de roedores fue de 50 ppm. El umbral para irritación se espera que sea más bajo. Hay observaciones

limitadas para un NOAEL para irritación en humanos a 10 ppm.

Considerando estos datos en humanos y experimentales sobre irritación y los observados experimentalmente sobre carcinogenicidad local a altas concentraciones, se propone un VLA-ED[®] de 5 ppm y un VLA-EC[®] de 10 ppm.

La volatilidad de la sustancia y los efectos de irritación son pronunciados y la exposición dérmica parece ser menos relevante en condiciones industriales, comparado con la exposición por inhalación. (DFG, 2002). Por tanto, no se requiere la notación "vía dérmica".

No hay información disponible para los posibles efectos sensibilizantes del acetato de vinilo en el hombre. Los resultados del test Bühler no pueden ser evaluados, cuando la posibilidad de reacciones falsas positivas no se puede excluir. Un ensayo de nódulos linfáticos locales en ratones fue negativo, por lo que parece poco probable que el acetato de vinilo pudiera ser un alérgeno de contacto. No hay datos disponibles sobre efectos sensibilizantes sobre el tracto respiratorio.

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

BIBLIOGRAFÍA

SCOEL/SUM/122. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Vinyl Acetate. October 2005.

ACGIH (1992) Vinyl acetate. In: Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th Edition. American Conference of

Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.

Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-the-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 36: 234-245.

Bogdanffy MS, Valentine R (2003) Differentiating between local cytotoxicity, mitogenesis, and genotoxicity in carcinogen risk assessments: the case of vinyl acetate. *Toxicol Lett* 140-141: 83-98.

Bogdanffy MS, Taylor ML (1993) Kinetics of nasal carboxylesterase-mediated metabolism of vinyl acetate. *Drug Metabol Dispos* 21: 1107-1111.

Bogdanffy MS, Dreef-van der Meulen HC, Beems RB, Ferron VJ, Cascieri TC, Tyler TR, Vinegar MB, Rickard RW (1994b) Chronic toxicity and oncogenicity inhalation study with vinyl acetate in the rat and mouse. *Fundam Appl Toxicol* 23: 215-229.

Bogdanffy MS, Gladnick NL, Kegelman T, Frame SR (1997) Four-week inhalation cell proliferation study of the effects of vinyl acetate on rat nasal epithelium. *Inhalat Toxicol* 9: 331-350.

Bogdanffy MS, Sarangapani R, Plowchalk DR, Jarabek A, Andersen ME (1999) A biologically based risk assessment for vinylacetate-induced cancer and noncancer toxicity. *Toxicol Sci* 51: 19-35.

Bogdanffy MS, Plowchalk DR, Sarangapani R, Starr TB, Andersen ME (2001) Mode of action-based dosimeters for interspecies extrapolation of vinyl acetate inhalation risk. *Inhalat Toxicol* 13: 377-396.

DFG (2002) Vinyl Acetat, Nachtrag 2002. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Toxikologisch-arbeitsmedizinische; Begründungen von MAK-Werten. 35. Lieferung. VCH Publishers, Weinheim.

EU Draft Risk Assessment Report "Vinyl Acetate" (2003) European Chemicals Bureau, Ispra.

Fedtke N, Wiegand HJ (1990) Hydrolysis of vinyl acetate in human blood. *Arch Toxicol* 64:428-429.

Halvorson MR, Noffsinger JK, Peterson CM (1993) Studies of whole blood-associated acetaldehyde levels in teetotalers. *Alcohol* 10: 409-413.

He SM, Lambert B (1985) Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. *Mutat Res* 158: 201-208.

Hengstler JG, Bogdanffy MS, Bolt HM, Oesch F (2003) Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 485-520.

Hinderliter PM, Thrall KD, Corley RA, Bloemen LJ, Bogdanffy MS (2005) Validation of human physiologically-based pharmacokinetic model for vinyl acetate

against human nasal dosimetry data. *Toxicol Sci* 85: 460-467.

Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992) Reaction kinetics of DNA-histone crosslinking by vinyl acetate and acetaldehyde. *Carcinogenesis* 13: 2095–2100.

Kuykendall JR, Taylor ML, Bogdanffy MS (1993) Cytotoxicity and DNA-protein crosslink formation in rat nasal tissues exposed to vinyl acetate are carboxylesterasemediated. *Toxicol Appl Pharmacol* 123: 283–292.

Lantz RC, Orozco J, Bogdanffy MS (2003) Vinyl acetate decreases intracellular pH in rat nasal epithelial cells. *Toxicol Sci* 75: 423-431.

Morris JB, Symanowicz P, Sarangapani R (2002) Regional distribution and kinetics of vinyl acetate hydrolysis in the oral cavity of the rat and mouse. *Toxicol Lett* 126: 31–99.

Nakamoto T, Wagner M, Melvin JE, Bogdanffy MS (2005) Vinyl acetate induces intracellular acidification in mouse oral buccal epithelial cells. *Toxicol Lett* 158: 116-121.

Norppa H, Tursi F, Pfäffli P, Mäki-Paakkanen J, Järventaus H (1985) Chromosome damage induced by vinyl acetate through *in vitro* formation of acetaldehyde in human lymphocytes and Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 45: 4816–4821.

Plowchalk DR, Andersen ME, Bogdanffy MS (1997) Physiologically based modelling of vinyl acetate uptake, metabolism, and intracellular pH changes in the rat nasal cavity. *Toxicol Appl Pharmacol* 142: 386–400.

Robinson DA, Bogdanffy MS, Reed CJ (2002) Histochemical localisation of carboxylesterase activity in rat and mouse oral cavity mucosa. *Toxicology* 180: 209-220.

Simon P, Filser JG, Bolt HM. (1985a) Metabolism and pharmacokinetics of vinyl acetate. *Arch Toxicol* 57: 191-195.

Simon P, Ottenwälder H, Bolt HM (1985b) Vinyl acetate: DNA-binding assay *in vivo*. *Toxicol Lett* 27: 115-120.

Simon P, Epe B, Mützel P, Schiffmann D, Wild D, Ottenwälder H, Fedtke N, Bolt HM, Henschler D (1986) Synthesis and genotoxicity of acetoxoxirane, the epoxide of vinyl acetate. *J Biochem Toxicol* 1: 43-56.

Takeshita T, Iijama S, Higurashi M (1986) Vinyl-acetate induced sister chromatid exchanges in murine bone marrow cells. *Proc Jpn Acad* 62: 239–242.

Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, Feron VJ (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41: 213–231.