

# COLORURO DE VINILIDENO

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLORURO DE VINILIDENO

DLEP 122

2018

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 2 ppm (8 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 5 ppm (20 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** -

**Sinónimos:** 1,1-dicloroetileno, 1,1-dicloroetano, dicloruro de vinilideno

**Nº CAS:** 200-864-0

**Nº CE:** 75-35-4

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El cloruro de vinilideno (VDC) es un líquido incoloro o amarillento y de olor dulzón.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 4,0 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C y 101,3 kPa)

**Peso molecular:** 96,943

**Fórmula molecular:** C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Solubilidad:** muy poco soluble en agua 3,4 g/l a 25°C, soluble en la mayoría de solventes orgánicos

**Punto de fusión:** -122°C

**Punto de ebullición:** 32 °C

**Densidad:** 1,25 g/cm<sup>3</sup> a 20°C

**Presión de vapor:** 66,5 kPa a 20°C

**Densidad relativa:** 3,35 veces la del aire

**Punto de inflamación:** -28°C

**Límite de explosividad:** en el rango 6,5% - 15% (concentración en aire)

**Umbral de olor:** 50 ppm

## USOS MÁS FRECUENTES

Se utiliza como intermediario en la síntesis de otros productos químicos como cloruro de cloroacetilo, y de polímeros: cloruro de polivinilideno (PVDC) en forma de emulsión, polvo soluble en solventes para aplicar como revestimiento y como resinas para extrusión y coextrusión utilizadas en el tratamiento superficial de textiles y papel. Se usan copolímeros de PVDC con contenidos del 79%-90% en VDC en revestimientos contra humedad y vapor y en film transparente de embalado de alimentos; y con contenidos del 10%-70% en retardantes de llama. Otros productos de consumo incluyen látex de PVDC para reversos de alfombras y en recubrimiento de películas fotográficas.

Se le aplican restricciones de uso según el punto 3 del anexo XVII de REACH, no pudiendo utilizarse en objetos decorativos, juguetes o disfraces; también según los puntos 32 a 38 de dicho anexo XVII: restringido su uso como constituyente de otras sustancias o mezclas en concentraciones >0,1% en peso, cuando se destinen a público en general o a usos potencialmente difusivos (como la limpieza de superficies o de textiles).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Toxicocinética

Estudios en animales indican que el VDC se absorbe rápidamente después de

exposición inhalatoria o ingestión; no hay información sobre absorción dérmica, que no se descarta por su bajo peso molecular y su naturaleza hidrofóbica, pero no es probable, porque a temperatura corporal adopta forma gaseosa.

Bruckner *et al.* (2010) en ensayos con ratas encontraron que la vía de exposición tiene un efecto significativo sobre la toxicocinética y el órgano diana: con la ingestión es mayor el daño hepatocelular, mientras que las mismas dosis en perfusión gástrica y por vía inhalatoria solo son marginalmente hepatotóxicas, y esta última vía afecta más al riñón.

La mayoría del VDC absorbido se metaboliza rápidamente, y el que no se metaboliza se exhala, por lo que no se produce bioacumulación significativa.

El VDC es biotransformado en roedores, por la enzima CYP2E1, a tres metabolitos reactivos, en primer lugar epóxido de VDC y, posteriormente, cloruro de 2-cloroacetilo y, en menor medida, 2,2-dicloroacetaldehído. Forkert (2001) y Simmonds *et al.* (2004) concluyeron, a partir de estudios en hígado y pulmón de rata, que el VCD epóxido es el metabolito más citotóxico. Este compuesto y el 2-cloruro de cloroacetilo son detoxificados por conjugación con glutatión (GSH) e hidrólisis, con una vida media

aproximada de 3h (Liebler *et al.*, 1985). Análisis cuantitativos revelaron diferencias entre ratas y ratones en las cantidades producidas de estos metabolitos, pues en ratones su conjugación con GSH se satura rápidamente, excretándose en la orina grandes cantidades de ácido monocloroacético (Jones and Hathway, 1978). Por tanto, la toxicidad diferente del VDC en distintas especies o cepas de la misma especie refleja su capacidad diversa de desintoxicación.

El glutatión proporciona, por tanto, una protección a la célula hasta que los metabolitos de VDC se forman en cantidad suficiente para saturar el glutatión. Cuando la conjugación con GSH se satura, se produce un incremento en los niveles de epóxido o cloruro de cloroacetilo disponibles y pueden dañar a los hepatocitos (Jones and Liebler, 2000) y las células tubulares renales (Brittebo *et al.*, 1993), ligándose covalentemente a sus proteínas y ácidos nucleicos.

Dowsley *et al.* (1999) también encontraron formación de epóxido de VDC mediada por CYP2E1 en microsomas de hígado y pulmón humanos.

### **Toxicidad aguda**

La toxicidad por inhalación ha sido estudiada intensivamente en animales. Los síntomas incluyen irritación de las mucosas, efectos en el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, así como daños en los pulmones, el hígado y los riñones. Sin embargo, se producen fuertes variaciones en los efectos

dependiendo de la especie animal, el sexo y la situación metabólica. Los ratones demostraron ser particularmente sensibles, y los animales más sensibles dentro de una misma especie fueron los machos y los animales desnutridos o animales que, por la causa que fuere, tienen un nivel reducido de glutatión. Estas diferencias ilustran la amplia escala de los valores de LC<sub>50</sub> (4h) identificados, desde 40 ppm en ratones a 32.000 ppm en ratas (MAK, 2012). Se ha confirmado particularmente la fuerte dependencia del estado metabólico de los daños en hígado y riñón.

Con respecto a los efectos irritativos en los ojos, el resultado de una prueba in vitro realizada en el pasado reciente confirmó un potencial de irritación ocular moderado. Se ha descrito que concentraciones de vapor de aprox. 25 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) desencadenan irritaciones en ojos humanos y vías respiratorias superiores.

Los efectos cutáneos también se examinaron in vitro, de acuerdo con métodos de ensayo diferentes, y los resultados no indicaron irritaciones cutáneas significativas.

En humanos, la monografía IPCS (1990) cita una publicación que relaciona la exposición a altas concentraciones de VDC (4.000 ppm) con una rápida intoxicación, produciendo vértigo y posterior pérdida de consciencia, que se recupera rápidamente; sin embargo, estos efectos neurológicos pueden ser debidos a aditivos (p-metoxifenol) más que al VDC *per se*. NIOSH fijó este valor de 4.000 ppm como IDLH, revisándolo en 1994 a 3.000 ppm.

No hay evidencia de que el VDC cause sensibilización en humanos o en animales.

### **Toxicidad en dosis repetidas**

Se realizaron numerosos estudios en ratas y otros animales con resultados diversos: Pendergast *et al.* (1967) realizaron un estudio de inhalación de 90 días en el que ratas, cobayas, perros *beagle*, conejos y monos ardilla fueron expuestos 24h a VDC. El NOAEL para daño hepático y renal en el conjunto de especies examinadas fue de 101 mg/m<sup>3</sup> con un LOAEL de 189 mg/m<sup>3</sup>.

En un experimento de dos años (Quast *et al.*, 1986) se expusieron ratas de ambos sexos a inhalación de VDC durante 18 meses a concentraciones de 10 y 40 ppm durante 6 h/día, 5 días/semana para evaluar la toxicidad crónica y el potencial oncogénico, realizando controles a los 1, 6 y 12 meses. Las ratas sacrificadas después de un mes de exposición no mostraron efectos observables, por lo que se incrementaron las concentraciones a 25 y 75 ppm a partir de la semana 5<sup>a</sup> hasta el 18<sup>o</sup> mes del estudio; los animales supervivientes se mantuvieron hasta 24 meses y luego se sacrificaron. Las evaluaciones citogenéticas realizadas a los 6 meses no revelaron cambios relacionados con la exposición en cuanto a mortalidad, apariencia y comportamiento, datos de peso corporal, determinaciones bioquímicas, evaluaciones hematológicas, análisis de orina o evaluación citogenética de preparaciones de médula ósea. Sin embargo, ya en estos primeros 6 meses se observó un efecto en órgano diana,

de acumulación de grasa hepatocelular, pero de gravedad mínima, en ambos sexos y ambos grupos de exposición, de 25 y 75 ppm. A los 12 meses no se apreció progresión de esta patología en gravedad o incidencia. Después de los últimos 6 meses del estudio (en que ya se habían interrumpido las exposiciones), el efecto ya no era discernible. Por tanto, esta alteración se consideró fácilmente reversible. Varios tumores y/o tipos de tumores se vieron incrementados o disminuyeron en las ratas expuestas cuando se compararon con sus respectivos grupos de control, por lo que ninguna de estas diferencias se consideró atribuible a la exposición al VDC.

También se realizaron estudios de 90 días con sonda gástrica en ratones y ratas que provocaron necrosis del lóbulo central del hígado en algunos animales a dosis de 100 mg/kg/ día (5 días/semana) o mayores. El NOAEL se fijó en 40 mg/kg/día, o 28,6 mg/kg/día después de ajustar la exposición para 5 días por semana, y el LOEL se identificó para 100 mg/kg/día (71,4 mg/kg/día después del ajuste). En otro estudio más reciente también con sonda y de 90 días, ratas que recibieron 4.000 mg/kg/día mostraron una pronunciada depresión del SNC y más de la mitad murió antes del final del estudio (Muralidhura *et al.*, 2001). Las ratas que recibieron 2.000 mg/kg/día también mostraron depresión del SNC. A ambas dosis, los animales mostraron disminuciones en el peso corporal y cambios transitorios en las concentraciones de enzimas urinarias, pero ningún daño orgánico o cambios en la concentración de enzimas en suero. El

NOAEL identificado fue de 500 mg/kg/día y el LOEL fue de 1.000 mg/kg/día.

En un estudio de dos años, ratas machos mostraron un cambio graso hepatocelular mínimo a 20 mg/kg/día y ratas hembras mostraron cambios similares a 14 mg/kg/día, pero sin anomalías en la función hepática. El NOAEL fue de 10 mg/kg/día en machos y de 9 mg/kg/día en hembras (dosis oral).

Aunque el VDC ha estado en uso desde la década de 1940, hay pocas referencias sobre efectos adversos en personas y solo un estudio epidemiológico publicado.

Ott *et al.* (1976) estudiaron a 138 trabajadores expuestos durante períodos de entre 1 y 10 años a concentraciones de <5 a 75 ppm [20 a 280 mg/m<sup>3</sup>], sin encontrar diferencias significativas en hematología, química clínica o mortalidad entre la cohorte expuesta y los controles. La mayoría de las personas habían estado expuestas a mezclas con cloruro de vinilo o copolímeros de acetonitrilo.

Otros estudios de mortandad (Thiess and Frenzel-Beyme, 1977; Klimisch *et al.*, 1982) carecen de valor práctico por producirse exposiciones concomitantes a cloruro de vinilo y acetonitrilo.

### **Mutagenicidad**

La mayoría de las pruebas *in vitro* con células de mamíferos no han mostrado evidencia de toxicidad genética, pero no se han realizado ensayos para determinar el daño cromosómico en el sistema linfático de ratón. No hay

pruebas suficientes para confirmar que el VDC no es genotóxico.

En estudios individuales *in vivo*, no indujo micronúcleos o aberraciones cromosómicas en la médula ósea o en eritrocitos fetales de ratones, ni mutaciones letales dominantes en ratones o ratas (IARC, 1999).

### **Carcinogenicidad**

Se ha ensayado la carcinogenicidad del VDC en ratones y ratas por administración oral y exposición por inhalación, en ratones por administración subcutánea y aplicación tópica, y en hámsteres por inhalación. Del conjunto, solo un estudio de inhalación en ratones proporcionó una indicación de tumor, y solo en machos.

En el conjunto de 18 estudios a largo plazo, en los que se aplicó VDC por varias vías, solo en un estudio se observó un efecto tumorigénico (adenocarcinoma de riñón) de la sustancia en ratones machos expuestos a inhalación de concentraciones de 0, 40 y 100 mg/m<sup>3</sup> durante un período de 12 meses, pero este efecto podría haber sido una consecuencia de daño crónico de órganos y/o el resultado de impurezas en el cloruro de vinilideno usado.

No se encontró un aumento significativo de tumores en seis estudios en ratas en los que los animales fueron expuestos a concentraciones de hasta 150 ppm [600 mg/m<sup>3</sup>] (6 horas/día, 5 días/semana) durante 52 semanas (CICAD, 2003).

Un aumento estadísticamente significativo en los carcinomas mamarios en ratones hembras y adenomas

pulmonares en machos y hembras no estuvo relacionado con la dosis (Maltoni *et al.*, 1985). Otros estudios en diferentes cepas de ratones a concentraciones de hasta 220 mg/m<sup>3</sup> no detectaron un exceso de tumores (Maltoni *et al.*, 1985; Lee *et al.*, 1978; Hong *et al.*, 1981). Tampoco en hámsteres expuestos a 100 mg/m<sup>3</sup> durante 4-5 días/semana durante 52 semanas (Maltoni *et al.*, 1985).

Sin embargo, estudios más recientes tanto en ratas (Blackshear *et al.*, 2015) como en ratones (Hayes *et al.*, 2016) atribuyen a la exposición a VDC el incremento en la incidencia de mesotelioma maligno y carcinomas de riñón, respectivamente.

En estudios pintando la piel de ratones hembra, el VDC mostró actividad como iniciador, pero en un estudio con aplicación repetida en la piel no se produjeron tumores cutáneos. Tampoco se observó ningún tumor en el punto de inyección tras la administración subcutánea repetida en ratones (CICAD, 2003).

IARC (1999) concluyó que *existen pruebas limitadas en animales* de experimentación de la carcinogenicidad del VDC.

La mayoría de los trabajadores expuestos al VDC experimentaron exposición concurrente al cloruro de vinilo, que está asociada al angiosarcoma del hígado, lo que limita la posibilidad de investigar los efectos potenciales del VDC. En un estudio de 4.806 trabajadores del sector químico, expuestos hasta 19 sustancias químicas incluyendo el cloruro de vinilo, entre 1942 y 1973, no se encontró asociación entre la exposición a VDC (a niveles no

especificados) y angiosarcoma (Waxweiler, 1981) o cáncer de pulmón (Waxweiler *et al.*, 1981).

En el estudio de Ott *et al.* (1976) descrito anteriormente no hubo exposición a cloruro de vinilo, y no se detectó ningún exceso de cánceres. Sin embargo, la población del estudio fue pequeña, el seguimiento incompleto y el tiempo desde la primera exposición fue menor de 15 años para más del 60% de la población estudiada.

Los estudios de Thiess *et al.* (1979) y Klimisch *et al.* (1982), también mencionados anteriormente no encontraron exceso significativo de cánceres. Se produce un ligero aumento en el número de tumores malignos, que fue de doce en comparación con el 9,8 esperado, pero a causa de carcinomas bronquiales (6 frente a 2,68-2,96 esperado). Dado el pequeño tamaño de la cohorte y los efectos cruzados de exposición al cloruro de vinilo, estos resultados no proporcionan evidencia convincente para vincular el VDC con el cáncer en humanos.

IARC (1999) concluye que no existen pruebas suficientes de carcinogenicidad del VDC y que no es clasificable en cuanto a su potencial carcinógeno (Grupo 3).

## **Toxicidad para la reproducción**

### *Fertilidad*

Nitschke *et al.* (1983) realizaron un ensayo para evaluar la capacidad reproductiva y la toxicidad para el desarrollo del VDC, aportándolo en el agua de bebida a tres generaciones de

ratas con exposición media de las hembras a 9, 14, y 30 mg/kg/día. Después de 100 días las ratas fueron apareadas. En la tercera generación no hubo cambios biológicamente significativos en Índice de fertilidad, número promedio de crías por camada, peso corporal medio o la supervivencia de las crías, a cualquier exposición. Solo se produjo un descenso en la supervivencia de neonatos en algunas camadas, sin significación estadística.

### *Desarrollo*

De los ensayos realizados por exposición inhalatoria se concluye que las concentraciones poco o nada tóxicas para las madres no tienen efectos sobre el desarrollo embrional o fetal (20 ppm en rata, 80 ppm en conejo: Murray *et al.* (1979); 15 ppm en ratón: Short *et al.* (1977)). El aumento hasta concentraciones tóxicas para las madres (respectivamente 80 ppm y 160 ppm; 30 ppm y 160 ppm) produce efectos significativos en la osificación de las camadas, retardándola o provocando la total resorción en estados fetales, pero en ningún caso efectos teratogénicos.

La administración por vía oral tampoco muestra efectos teratogénicos ni tóxicos para madres y prole en exposiciones a 40 mg/kg/día en agua de bebida durante los días 6 a 15 de gestación (Murray *et al.*, 1979).

Un ensayo posterior en ratas expuestas hasta 18 mg/kg/día arrojó un aumento significativo del porcentaje de fetos con cambios cardíacos, que según CICAD no pueden atribuirse a la exposición a VDC.

No existen datos en personas.

## **RECOMENDACIÓN**

El VDC se absorbe rápidamente después de ser inhalado o ingerido. La exposición dérmica en condiciones laborales es improbable por su temperatura de ebullición.

La exposición breve a concentraciones elevadas de VDC puede causar efectos neurotóxicos en personas.

Los pocos estudios que se han realizado sobre los efectos de una exposición laboral a largo plazo no son consistentes, por el pequeño tamaño de cohortes, seguimiento temporal insuficiente o exposición simultánea a otros compuestos (Ott *et al.*, 1976; Thies *et al.*, 1977; Klimisch *et al.*, 1982; Schmitz *et al.*, 1979).

Según estudios con animales, los órganos diana del VDC son hígado, riñón y, en algunos casos, las células exocrinas bronquiales. La primera alteración observable es un aumento en el nivel de grasa hepatocelular, reversible cuando cesa la exposición. Los resultados son diversos, pero puede considerarse un LOAEL experimentalmente bien fundado en 25 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) para nefro y hepatotoxicidad.

No hay pruebas suficientes para determinar si produce cáncer en personas, y la evidencia de que lo cause en animales es insuficiente, aunque algunos ensayos así lo concluyan y según OSHA sea un potencial carcinógeno laboral.

La toxicidad del VDC depende de su oxidación, catalizada por la enzima CYP2E1. Se ha encontrado una considerable variabilidad inter e

intraespecie, incluida la humana, en la expresión de esta enzima. Teniendo en cuenta dicha variabilidad y por tanto la distinta toxicidad entre individuos, y el LOAEL como punto de partida, se propone un VLA-ED<sup>®</sup> de 2 ppm (8 mg/m<sup>3</sup>), y con un factor de 2,5 el VLA-EC<sup>®</sup> de 5 ppm (20 mg/m<sup>3</sup>), que se mantiene razonablemente cerca del NOAEL

Solo se han observado efectos adversos sobre la fertilidad, el embrión y el desarrollo fetal a dosis que causan toxicidad materna, por lo que el VLA propuesto proporciona un margen de seguridad adecuado.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

Blackshear PE, Pandiri AR, Nagai H, Bhusari S, Hong HH, Ton TV, Clayton NP, Wyde M, Shockley KR, Peddada SD, Gerrish KE, Sills RC, Hoenerhoff MJ. (2015) Gene expression of mesothelioma in vinylidene chloride-exposed F344/N rats reveal immune dysfunction, tissue damage, and inflammation pathways. *Toxicol Pathol.* 2015 Feb;43(2):171-85.

Brittebo EB, Darnerud PO, Eriksson C, Brandt I (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in buthionine sulphoximine-treated mice. *Arch Toxicol* 67:605–612.

Bruckner JV1, White CA, Muralidhara S, Hines C, Dallas CE.(2010) Influence of exposure route and oral dosage regimen on 1, 1-dichloroethylene toxicokinetics and target organ toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 May;333(2):519-27.

Dowsley TF, Forkert PG, Benesch LA, Bolton JL (1995) Reaction of glutathione with the electrophilic metabolites of 1,1-dichloroethylene. *Chem Biol Interact* 95:227–244.

Dowsley TF, Reid K, Petsikas D, Ulreich JB, Fisher RL, Forkert PG (1999) Cytochrome P-450-dependent bioactivation of

1,1-dichloroethylene to a reactive epoxide in human lung and liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 289:641–648.

EPA/635/R02/002 Toxicological Review of 1,1 Dichloroethylene. U.S. Environmental Protection Agency. June 2002.

Forkert PG (2001) Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug Metab Rev* 33:49–80.

GESTIS Substance Database. IFA. [WWW.dguv.de/ifa/gestis](http://WWW.dguv.de/ifa/gestis)

Hayes SA, Pandiri AR, Ton TV, Hong HH, Clayton NP, Shockley KR, Peddada SD, Gerrish K, Wyde M, Sills RC, Hoenerhoff MJ. (2016) Renal Cell Carcinomas in Vinylidene Chloride-exposed Male B6C3F1 Mice Are Characterized by Oxidative Stress and TP53 Pathway Dysregulation. *Toxicol Pathol.* 2016 Jan;44(1):71-87.

Hong, C. B., J. M. Winston, W. B. House, A. M. El-Hawari, R. D. Short, E. R. Ellis, E. Castillo, J.H. Hagensen, K. J. Smith, C. C. Lee (1979) Additional evaluation of the environmental toxicants vinyl chloride (VC) and vinylidene chloride (VDC), NIEHS Final Report, National Institute of

Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA, 1979.

IARC (1999). Vinylidene Chloride. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (Group 3). En: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71: 1163–1180.

IPCS (2003) Concise International Chemical Assessment Document 51: 1,1-Dichloroethylene (Vinylidene Chloride) World Health Organization. Geneva, 2003.

Jones BK, Hathway DE (1978) Differences in metabolism of vinylidene chloride between mice and rats, Br. J. Cancer 37, 411.

Jones JA, Liebler DC (2000) Tandem MS analysis of model peptide adducts from reactive metabolites of the hepatotoxin 1,1-dichloroethylene. Chem Res Toxicol 13:1302–1312.

Klimisch, H.-J., R. Link, W. G. Stocker, A. M. Thiess (1982). Investigation of the mortality of workers predominantly exposed to vinylidene chloride. Proc. Medichem.-Congress 1982, Paris, France.

Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, House WB, Dixon RL, Woods JS (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. J Toxicol Environ Health 4:15–30.

Liebler DC, Meredith MJ, Guengerich FP (1985)- Formation of Glutathione Conjugates by Reactive Metabolites of Vinylidene Chloride in Microsomes and Isolated Hepatocytes. Cancer research, 45:186-193.

Maltoni CF, Mehlman MA, Maltoni C, Lefemine P, Cotti G (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis, in Archives of Research on Industrial Carcinogenesis (Maltoni CF, Mehlman MA eds) vol 3, Princeton Science Publishers, Princeton, NJ.

Muralidhara S, Ramanathan R, Mehta SM, Lash LH, Acosta D, Bruckner JV. (2001). Acute, subacute, and subchronic oral toxicity studies of 1,1-dichloroethane in rats: application to risk evaluation. Toxicological Sciences; 64:135-45.

Murray FJ, Nitschke KD, Rampy LW, Schwetz BA. (1979). Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. Toxicology and Applied Pharmacology; 49:189–202.

National Research Council (US) Committee on Toxicology. Emergency and Continuous Exposure Limits for Selected Airborne Contaminants. Volume 2. National Academies Press, 1984.

Nitschke KD, Smith FA, Quast JF, Norris JM, Schwetz BA. (1983). A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. Fundamental and Applied Toxicology, 3:75–79.

Ott, M. G., W. A. Fischbeck, J. G. Townsend, E. J. Schneider (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. J. Occup. Med. 18, 735.

Prendergast, J. A., R. A. Jones, L. J. Jenkins, jr., J. Siegel (1967) Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethylene, dichlorodifluoromethane and 1,1-

dichloroethylene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10, 270.

Quast, J. F, C. G. Humiston, C. E. Wade, J. Ballard, J. E. Beyer, R. W. Schwetz, J. M. Norris (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. Fundam. Appl. Toxicol. 3, 55.

SCOEL/SUM/132 May 2008. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,1-Dichloroethene (Vinylidene Chloride).

Short RD, Minor JL, Peters P, Winston JM, Ferguson P, Unger T, Sawyer M, Lee CC. (1977). The developmental toxicity of vinylidene chloride inhaled by rats and mice during gestation. EPA 560/6-77-022.

Simmonds AC, Ghanayem BI, Sharma A, Reilly CA, Millen B, Yost GS, Forkert PG

(2004) Bioactivation of 1,1-dichloroethylene by CYP2E1 and CYP2F2 in murine lung. J Pharmacol Exp Ther 310:855–864.

The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Vinylidene chloride. (2012) Vol 8: 109-139. Wiley Online Library.

Thiess, A. M., R. Frenzel-Beyme (1977) Mortality study of vinylidene chloride exposed persons in the BASF. Proceedings of the Vth MediChem.-Congress 1977, San Francisco, USA.

Waxweiler RJ. (1981). Epidemiologic problems associated with exposure to several agents. Environ Health Perspectives; 42:51-6.

Waxweiler, RJ, Smith, AH, Falk, H, Tyroler, HA. (1981) Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. Environmental Health Perspectives; 41: 159-165.