

4,4'-METILENBIS (2-CLOROANILINA)

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE 4,4'-METILENBIS (2-CLOROANILINA)

DLEP 149

2023

VLA-ED®: 0,01 mg/m³

VLA-EC®: -

Notación: C1B, vía dérmica

Sinónimos: 4,4'-metilenbis-2-clorobencenamina, 2,2'-dicloro-4,4'-metilendianilina, 4,4'-diamino-3,3'-diclorodifenilmetano, MOCA, MBOCA

CAS: 101-14-4

Nº CE: 202-918-9

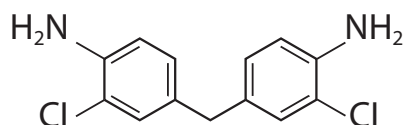
PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

La MBOCA pura es un sólido incoloro que, generalmente, se produce y utiliza como gránulos o escamas de color amarillo, canela o pardo. La MBOCA no tiene olor ni sabor. Es soluble en alcohol, éter, la mayoría de los disolventes orgánicos y lípidos, y apenas soluble en agua. Si la MBOCA se calienta por encima de 205°C, puede descomponerse emitiendo humos tóxicos de ácido clorhídrico y otros compuestos clorados, así como óxidos de nitrógeno.

Masa molecular: 267,16 g/mol

Fórmula molecular: C₁₃H₁₂Cl₂N₂

Fórmula estructural:



Punto de fusión:	101,3 °C
Punto de inflamación:	113 °C
Densidad:	1,44 g/cm ³ a 20 °C
Coefficiente de reparto, log Pow:	2,5 – 3,73 a 25 °C y pH 7
Presión de vapor:	0,001 Pa a 20 °C

USOS MÁS FRECUENTES

La 4,4'-metilenbis-(2-cloroanilina) (MBOCA) es una sustancia química sintética que se utiliza en la industria principalmente para producir piezas de poliuretano. También se utiliza en reacciones químicas realizadas para "solidificar" pegamentos, plásticos y adhesivos.

La MBOCA está sujeta a Autorización bajo Reglamento REACH. El Comité de Evaluación de Riesgos (RAC) propuso un conjunto estricto de condiciones en caso de que se otorgara la autorización. Estas condiciones apuntan a un mayor grado de automatización y contención del proceso, una mejor extracción de las emisiones, mejores procedimientos de limpieza y mantenimiento y mejores medidas generales de higiene ocupacional. Además, deben garantizarse la formación y supervisión adecuada de los trabajadores. Para mejorar la evaluación de la exposición y garantizar el éxito de las condiciones anteriores, deben implementarse dos veces al año programas de control biológico, acompañados de pruebas de posible contaminación de la superficie.

La principal ruta de exposición para la MBOCA es la vía dérmica. Por lo tanto, los metabolitos de MBOCA en muestras de orina de trabajadores son más apro-

piados para identificar y evaluar la exposición que utilizar solamente las concentraciones en el aire. Sin embargo, el control biológico debe complementarse con el control ambiental y, cuando sea apropiado, medidas de la contaminación de la piel y de las superficies para identificar las fuentes de exposición. En estudios llevados a cabo en el sector del poliuretano, centrados en los residuos en el lugar de trabajo y en la orina de los trabajadores, se ha demostrado un significativo potencial de exposición laboral. La información proporcionada muestra que es esencial el manejo adecuado de MBOCA y la implementación efectiva de medidas de gestión de riesgos para reducir las emisiones y la exposición ocupacional.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Varios estudios en animales sobre el metabolismo, la genotoxicidad y la carcinogenicidad de la MBOCA, indican que esta sustancia actúa de manera similar a otras aminas aromáticas. Como amina aromática con similitud estructural con la bencidina, en humanos la diana más probable para la carcinogenicidad es el urotelio.

A partir de estudios con animales se ha observado que MBOCA es un carcinógeno multiorgánico: induce tumores de vejiga en perros, tumores hepáticos en ratas y ratones, y hemangiosarcomas en pulmón y glándula mamaria en ratas. La genotoxicidad de MBOCA es clara, ya que hay datos que incluyen una mayor frecuencia de micronúcleos medidos en células epiteliales de la vejiga y en linfocitos de trabajadores expuestos. Recientemente, la IARC (2010) ha actualizado la clasificación de MBOCA y se considera un carcinógeno del "Grupo 1".

Toxicocinética

MBOCA se absorbe principalmente por la vía dérmica y a través del tracto respiratorio en una proporción de aproximadamente 5 a 1.

El noventa por ciento de la cantidad absorbida se metaboliza mediante el citocromo P450 a intermedios reactivos. N-hidroxi-MOCA es el principal metabolito tóxico capaz de unirse al ADN o a proteínas para formar aductos. Los estudios en ratas y en perros han demostrado que los metabolitos de MBOCA se unen covalentemente a las macromoléculas, como al ADN y a las proteínas (DFG, 1996).

La unión covalente de MBOCA a la hemoglobina es comparable a la de otras aminas aromáticas bicíclicas, como 4,4'-metilendianilina, 4,4'-oxidianilina, 4,4'-tiodianilina o bencidina (Sabbioni y Schütze 1998). Algunos autores han recomendado el análisis de los aductos de hemoglobina como medio de segui-

miento biológico (Bailey *et al.*, 1993; Vaughan y Kenyon, 1996).

Los metabolitos urinarios de MBOCA detectados N-hidroxi-MOCA se inactivan mediante glucuronidación, con formación de N,N'-diglucurónido-MOCA y acetilación con formación de N, N'-diacetil-MOCA.

La mayor parte de la sustancia absorbida se excreta en pocos días en la orina y las heces. Menos del 1% de la cantidad absorbida se excreta en la orina en forma libre, ya que la MOCA se elimina principalmente en las formas glucurónido y acetilada. Los niveles de N-glucurónido de MOCA son de 2 a 3 veces más altos que los de MOCA en la forma libre, mientras que el nivel de N-acetil-MOCA representa el 10% del MOCA excretado en la orina. Después de una exposición aguda a altas concentraciones, la excreción urinaria máxima de MOCA ocurre 4 horas después de la terminación de la exposición y la vida media de eliminación es de aproximadamente 23 horas. (SCOEL, 2010).

En los primeros años de utilización de MBOCA ha habido una considerable exposición laboral por absorción cutánea, como lo demuestran los análisis de orina (IARC 1993). La rápida penetración en la piel de MBOCA también se ha confirmado experimentalmente con piel humana *in vitro* (Yun *et al.* 1992). La mayoría de los autores consideran que la absorción a través de la piel es la ruta principal de absorción de la sustancia en el lugar de trabajo (Clapp *et al.* 1991, Edwards y Priestly 1992, Linch *et al.* 1971, Lowry y Clapp 1992).

Toxicidad crónica

Genotoxicidad

Estudios *in vitro*

Se ha estudiado la mutagenicidad de MBOCA en numerosas pruebas a corto plazo. La sustancia muestra actividad mutagénica en el test estándar de Ames en *Salmonella typhimurium* TA100 y, generalmente, también en la cepa TA98, solo en presencia de la mezcla S9. Numerosas pruebas para detectar ADN dañado también condujeron a resultados positivos (IARC, 1993), (DFG, 1996).

De los metabolitos de MBOCA que se han estudiado en el test de Ames sin activación metabólica, se ha demostrado que la N-hidroxi-MBOCA es mutagénica en las dos cepas de *S. typhimurium* TA100 y TA98; o-hidroxi-MBOCA y 4,4'-metilen-bis-(2-cloro-nitrosobenceno) no tenían actividad mutagénica y el metabolito mono-nitroso produjo resultados negativos en la cepa TA100 y resultados positivos débiles en TA98 (SCOEL, 2010).

MBOCA tiene propiedades genotóxicas claras. Según el informe de IARC (1993), MBOCA indujo daño al ADN en procariontes, células cultivadas de mamíferos y de humanos, y en estudios con animales. La mutación genética se indujo en bacterias y células de mamíferos cultivadas, pero no en levaduras. Se obtuvieron resultados poco claros para la recombinación mitótica en levaduras. Se indujo aneuploidía en levaduras y en el intercambio de cromátidas hermanas, transformación e inhibición de la comu-

nicación intercelular en células de mamífero cultivadas.

Estudios en humanos

A partir de células exfoliadas del urotelio obtenidas de orina y recogidas a distintos tiempos (hasta 430 h.) después de una exposición dérmica aguda y accidental a MBOCA fundida de un trabajador (Osorio *et al.* 1990), se encontró por primera vez el aducto MBOCA-ADN, el N-(desoxiadenosin-8-il)-4-amino-3-clorobencil alcohol. El aducto se encontró en las muestras de orina obtenidas entre 4 y 98 horas después del accidente, pero no en muestras posteriores (Kaderlik *et al.* 1993).

En una cohorte de 11 trabajadores (10 hombres y 1 mujer) dividida en tres grupos según el nivel de exposición a MBOCA, se recogieron muestras de orina y sangre simultáneamente en medio de la semana laboral, tanto antes como después del turno, para determinar la incidencia de intercambio de cromátidas hermanas (SCE). El grupo de control estaba compuesto por 6 hombres y 4 mujeres sin exposición a MBOCA. En los linfocitos periféricos hubo un aumento gradual de la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas, aparentemente relacionado con la exposición. A pesar de hacerse una clasificación de los trabajadores como fumadores y no fumadores, el pequeño número implicado no permitió obtener conclusiones adicionales (Edwards y Priestly, 1992).

En una cohorte australiana de trabajadores expuestos a MBOCA, Murray y

Edwards (1999, 2005) encontraron un aumento de las células micronucleadas en el urotelio exfoliado, lo que apunta a la genotoxicidad con el urotelio como diana. En este estudio se evaluaron las frecuencias de micronúcleos (MN) en células uroteliales exfoliadas de muestras de orina previas a la exposición en un día laboral a mitad de semana. Las muestras de orina posteriores al trabajo se analizaron para ver MBOCA total. También se recogieron muestras de sangre. No se detectó MBOCA en la orina de los trabajadores de control. Las frecuencias medias de MN fueron más altas en las células uroteliales y los linfocitos de los trabajadores de MBOCA.

Carcinogenicidad

Datos en humanos

En un examen sistemático de 540 trabajadores que trabajaron en una empresa de fabricación de MBOCA entre 1968 y 1979 y de otros 20 trabajadores empleados entre 1980-1981, se encontraron dos casos de tumores de vejiga en los años 1986 y 1987; los hombres tenían 28 y 29 años y eran no fumadores. El primer trabajador había estado empleado durante 1 año (en 1978, 8 años antes del diagnóstico del tumor) en la planta de producción del MBOCA como instalador de tuberías y encargado de mantenimiento. Según su propio informe, el hombre trabajó directamente en la fabricación de MBOCA entre 4 y 6 horas por semana y no siempre usó guantes. Se le diagnosticó un carcinoma no invasivo de células papilares transicionales de gra-

do 1-2 en la vejiga urinaria. El segundo trabajador había estado empleado durante 9 meses (en 1976, 11 años antes del diagnóstico del tumor) en la producción de MBOCA, donde manejó el horno de secado y empaquetó la sustancia en barriles. Estos fueron los trabajos en planta con mayor exposición potencial a MBOCA. El trabajador informó de que había usado protección respiratoria, guantes y mono de trabajo. Se diagnosticó neoplasia papilar urotelial grado 1. Aparte de su exposición en esta fábrica, ninguno de estos trabajadores había estado expuesto a potenciales carcinógenos de la vejiga. En 1988, se detectó un carcinoma de células de transición papilar no invasivo, grado 1, en un tercer trabajador (en ese momento, 200 personas de la cohorte original habían sido sometidas a examen cistoscópico). El hombre tenía 44 años y era exfumador. Había trabajado durante un mes y medio en contacto directo con MBOCA y después de su empleo en la planta de MBOCA había tenido otros trabajos en la industria química (DFG, 1996).

Dos informes más recientes de Taiwán describen casos únicos de neoplasia urotelial en trabajadores expuestos a MBOCA. Un trabajador con cáncer de vejiga había trabajado durante 14 años en una empresa que producía MBOCA. No usó ningún equipo de protección personal durante el trabajo. Superó el nivel de exposición permisible, PEL, de OSHA. Los niveles de MBOCA en orina (267.9–15701.1 $\mu\text{g/g}$ de creatinina) excedieron con creces el valor de referencia de 100 $\mu\text{g/L}$. De acuerdo con los datos de muestreo ambiental y biológico

y el período de latencia, y excluyendo otra posible exposición a carcinógenos en la vejiga, a este trabajador se le diagnosticó cáncer de vejiga ocupacional debido a la alta exposición a MBOCA por inhalación o absorción dérmica (Liu *et al.* 2005).

En este estudio, que el carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria se relacionaba con la exposición a MBOCA. Se tomaron muestras en cuatro fábricas de MBOCA. Los hallazgos de este estudio respaldan las conclusiones de otros estudios de que MBOCA es potencialmente cancerígeno para los humanos. Se necesitan medidas de control para evitar la sobreexposición por inhalación y absorción cutánea.

Datos en animales

En la monografía de IARC (2010) se han revisado varios estudios de carcinogenicidad del MBOCA en ratones, ratas y perros, mediante administración oral, inyección subcutánea o aplicación dérmica. MBOCA aumentó la incidencia de hepatomas tras la administración oral en ratones hembra y ratas macho. La administración oral a ratas macho y hembra aumentó la incidencia de hepatomas y tumores pulmonares, así como de enfermedad pulmonar y adenocarcinoma de glándula mamaria, y carcinoma hepatocelular en dos estudios. En otro estudio de Kommineni *et al.*, (1979), realizado con ratas macho, observaron que causaba hemangiosarcomas y carcinomas en las glándulas de Zymbal. Con la administración oral de MBOCA, en cápsula de gelatina, se produjeron carcinomas de vejiga urinaria en perras (Stula

et al., 1978). También, MBOCA produjo en ratas, después de la inyección subcutánea, un aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón (IARC, 2012).

La frecuencia de tumores pulmonares combinados observada en el estudio de Kommineni *et al.* (1979), después de una administración oral a largo plazo en ratas Charles River CD, permite derivar estimaciones de riesgo de cáncer de por vida. Las ratas macho fueron expuestas a MBOCA de grado industrial (pureza no especificada) en dietas con suficiente proteína (27% de proteína; un grupo adicional tenía una dieta restringida en proteínas, 8% de proteína) a 0, 250, 500 y 1000 ppm durante 18 meses, seguidos de un período de recuperación de 6 meses. Esto correspondió a una dosis recibida de 0, 12,5, 25 y 50 mg/kg pc / día, estimada asumiendo que una rata consume el 5% de su peso corporal por día (US EPA, 2006). Estas dosis se ampliaron a una exposición continua de por vida multiplicándolas por 18/24 meses para obtener una dosis corregida (US EPA, 2006). Se detectaron tumores en el pulmón, la glándula mamaria, la glándula Zymbal y el hígado. Los tumores pulmonares combinados (adenomas, carcinomas epidermoides y adenocarcinomas) proporcionaron los datos de respuesta a la dosis más completos, y los tumores pulmonares son los tumores observados con mayor frecuencia en los estudios experimentales a largo plazo con animales. La incidencia de tumores se muestra en la tabla a continuación.

Dosis ppm	0	250	500	1000
Dosis/animal mg/kg pc/día	0	12,5	25	50
Dosis corregida mg/kg pc/día	0	9,4	18,8	37,5
n° total de tumores / animales	1/100	23/100	28/75	35/50
incidencia	0,01	0,23	0,37	0,70

Incidencia de tumores pulmonares en ratas macho (Kommineneni *et al* 1979)

Estudios epidemiológicos

Se realizaron cuatro estudios de la incidencia de cáncer de vejiga, en EE. UU., Taiwán y Reino Unido, en trabajadores expuestos a MBOCA y se analizaron muestras de orina (Ward *et al.*, 1990; Chen *et al.*, 2005; Mason *et al.*, 1990; Dost *et al.*, 2009). Estaban basados en las propiedades conocidas de otros compuestos amínicos similares, como la bencidina y la naftilamina. En estos estudios se detectaron niveles bajos de cánceres de vejiga y anomalías en las células de la orina, pero la falta de controles apropiados y la exposición a una serie de otras sustancias químicas potencialmente cancerígenas y otros factores de confusión indican que no hay evidencia convincente de una asociación causal entre la exposición a MBOCA y el cáncer de vejiga IARC (2010, 2012).

RECOMENDACIÓN

Debido a que MBOCA es un carcinógeno sin umbral, no se puede derivar un VLA basado en efectos para la salud y

se usa el modelo lineal sin umbral (LNT) para estimar el riesgo de cáncer a diferentes niveles de exposición.

Para las estimaciones de riesgo de cáncer se utilizaron los siguientes valores de absorción:

- absorción oral: no hay datos en humanos y en ratas se absorbe parcialmente; por lo tanto, se asume una absorción oral del 50% y cuando se extrapola de la toxicidad oral a la inhalación, se utiliza un factor de corrección de 2, de acuerdo con la Guía ECHA.
- absorción dérmica: no hay datos de absorción dérmica *in vivo* en humanos; en un estudio en ratas se observa una absorción dérmica de 11,5-21,9% y el estudio de cultivo de tejidos humanos sugiere una absorción aún mayor. El valor predeterminado del 50% para la absorción dérmica se utiliza de acuerdo con la Guía ECHA.
- absorción por inhalación: no se han localizado estudios, valor predeterminado del 100%, según la Guía ECHA.

El cálculo de la tasa de dosis crónica que daría un 25 % de los tumores en animales, T25, se ha obtenido utilizando información del estudio a largo plazo en ratas de Kommineneni *et al.* (1979) y los datos de frecuencia de la tabla anterior. El valor obtenido es T25 = 10,6 mg/kg/día. Este valor se usa como PoD (punto de partida) para la obtención de estimaciones del riesgo específico para

los trabajadores y la población en general.

La estimación del riesgo de inhalación de los trabajadores, considerando un trabajo de 5 d/semana, 48 semanas/año y 40 años de vida laboral, sería de T25 = 25,9 mg/m³. La estimación del riesgo dérmico para trabajadores, T25 = 7,4 mg/kg/día.

Los datos sobre la carcinogenicidad en humanos eran limitados y no eran adecuados para derivar relaciones dosis-respuesta. Por lo tanto, se derivó una relación dosis-respuesta para la carcinogenicidad por extrapolación lineal del estudio oral en ratas realizado por Kommineni, que mostró una mayor incidencia de cáncer de pulmón. Se puede considerar que esto da como resultado una estimación conservadora de los riesgos, especialmente a niveles de exposición bajos.

El riesgo unitario para la exposición de los trabajadores por vía de inhalación calculado por RAC es:

$$9,65 \times 10^{-6} \text{ por } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

El riesgo unitario calculado por RAC para la exposición de los trabajadores por vía dérmica es:

$$3,38 \times 10^{-5} \text{ por } \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{día}$$

Suponiendo una respuesta lineal para el riesgo de cáncer por exposición vía inhalatoria durante toda la vida laboral este aumentaría en proporción, por ej.:

1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	9.65 x 10 ⁻⁶
2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.93 x 10 ⁻⁵
5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	4.83 x 10 ⁻⁵
10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	9.65 x 10 ⁻⁵

Estas estimaciones de riesgo son solo con fines informativos y no para el establecimiento de ningún valor límite basado en estos cálculos.

Es importante tener en cuenta que el control biológico es actualmente el mejor método para estimar la exposición total a MBOCA en entornos laborales. Por lo tanto, cuando se dispone de datos de control biológico, estos pueden usarse para estimar los riesgos de cáncer por exposición laboral.

BIBLIOGRAFÍA

Bailey E, Brooks AG, Farmer PB, Street B (1993) Monitoring exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) through the gas chromatography mass spectrometry measurement of adducts to hemoglobin. *Environ Health Perspect* 99: 175-177.

Chen, H.I., Liou, S.H., Loh, C.H., Uang, S.N., Yu, Y.C., Shih, T.S. (2005) Bladder

cancer screening and monitoring of 4,4' methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology*, 66, 305–310.

Clapp DE, Piacitelli GM, Zaebst DD, Ward E (1991) Assessing exposure to 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in the workplace *Appl Occup Environ Hyg* 6: 125-130.

Committee for Risk Assessment RAC. Opinion on 4,4'-methylene-bis-[2-chloroaniline] (MOCA). 2017.

DFG, 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 1996.

<https://onlinelibrary.wiley.com/browse/book/10.1002/3527600418/topic?ConceptID=210182&seriesKey=mr-wseries&tagCode=&startPage=>

Dost, A., Straughan, J.K. and Sorahan, T. (2009) Cancer incidence and exposure to 4,4'-m bis ortho chloroaniline (MbOCA). *Occup. Med. (Lond.)*, 59, 402–405.

Edwards JW, Priestly BG (1992) Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum exp Toxicol.* 11: 229-236.

ECHA. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.

IARC [International Agency for Research on Cancer] (1993) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). *IARC Monogr Carcinog Risks Hum* 57: 271-303.

IARC [International Agency for Research on Cancer] (2010) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA).

IARC (2012). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans: Chemical agents and related occupations: Volume 100F A review of human carcinogens. <http://monographs>.

iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf.

Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF (1993) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabelling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2: 63-69.

Komminen C, Groth DH, Frockt IJ . (1979). Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 149–171.

Kuslikis BI, Trosko JE, Braselton WE Jr (1991) Mutagenicity and effect on gap-junctional intercellular communication of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and its oxidized metabolites. *Mutagenesis* 6: 19-24.

Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS Jr, Neeld WE Jr (1971) Methylene-bis-ortho chloroaniline (MOCA) evaluation of hazards and exposure control. *Am ind Hyg Assoc J* 32: 802-819.

Liu CS, Liou SH, Lioh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI (2005) Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ Health Perspect* 113: 771-774.

Lowry LK, Clapp DE (1992) Urinary 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA): a case study for biological monitoring. *Appl occup environ Hyg* 7: 1-6.

Lu CS, Liou SH, Lioh CH, Yu YC, Uang SN, Yu YC, Shih TS (2005) Bladder

cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology* 66: 305-310.

Mason, T.J. and Vogler, W.J. (1990) Bladder cancer screening at the Dupont Chambers Works: a new initiative. *J. Occup. Med.*, 32, 874-877.

Murray EB, Edwards JW (1999) Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA). *Mutat Res* 446: 175-180.

Murray EB, Edwards JW (2005) Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev Environ Health* 20: 163-176.

Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J (1990) Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 18: 577-589.

Sabbioni G, Schütze D (1998) Hemoglobin binding of bicyclic aromatic amines. *Chem. Res. Toxicol* 11: 471-483.

SCOEL (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline) [MOCA]. SCOEL/SUM/174.

Stula EF, Barnes JR, Sherman H *et al.* (1978). Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). *J Environ Pathol Toxicol*, 1: 31-50.

US EPA (2006) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline) (CASRN 101-14-4). Superfund Health Risk Technical Support Center, US Environmental Protection Agency.

Vaughan GT, Kenyon RS (1996) Monitoring for occupational exposure to 4,4'-merhylenebis(2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. *J Chromatogr. B Biomed. Appl.* 678:197-204.

Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P (1990). Screening workers exposed to 4,4''-methylene bis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J. Occup. Med.* 32: 865-868.

Yun Ch-H, Shimada T, Guengerich FP (1992) Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the N-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), *Carcinogenesis* 13: 217-222.