

# 4,4'-METILENDIANILINA

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE 4,4'-METILENDIANILINA

DLEP 145

2023

**VLA-ED®:** 0,08 mg/m<sup>3</sup>

**VLA-EC®:** -

**Notación:** C1B, vía dérmica, sen

**Sinónimos:** 4,4'-metilenbis(bencenamina), 4,4'-diaminodifenilmetano, MDA

**CAS:** 101-77-9

**Nº CE:** 202-974-4

### Indicaciones de peligro

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel

H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos

H350 Puede provocar cáncer

H370 Provoca daños en los órganos

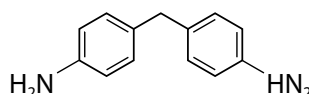
H373 Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La 4,4'-metilendianilina es un sólido en polvo o cristales de color blanco amarillento y con un leve olor a amina. Es combustible, poco inflamable y ligeramente soluble en agua.

**Masa molecular:** 198,3 g/mol

**Fórmula estructural:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>



<b>Punto de fusión:</b>	92 °C
<b>Punto de ebullición:</b>	398 °C
<b>Punto de inflamación:</b>	113 °C
<b>Densidad:</b>	0,5 g/cm <sup>3</sup> a 20 °C
<b>Coefficiente de reparto, log Pow:</b>	1,6
<b>Presión de vapor:</b>	133 Pa a 197 °C

### USOS MÁS FRECUENTES

La 4,4'-metilendianilina (MDA) se sintetiza por reacción de formaldehído y anilina en presencia de ácido clorhídrico. Es un producto químico intermedio en la producción en sistema cerrado de 4,4'-diaminodifenilmetano diisocianato (MDI) y de poliisocianatos. Se usa principalmente para fabricar espumas de poliuretano, y también, en menor cantidad, se utiliza como agente endurecedor en resinas epoxi y adhesivos. Otros usos son como inhibidor de la corrosión, como antioxidante y agente curativo en caucho, y para preparar tintes azoicos.

Las principales vías de exposición ocupacional son la inhalación y el contacto con la piel.

La exposición aerotransportada a MDA es en forma de aerosol. La exposición potencial ocurre durante producción, envasado y reprocesamiento del producto químico y durante su uso en resinas epoxi (NTP, 2002).

### INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La MDA es hepatotóxica para el hombre y los animales. También causa daño re-

nal con proteinuria y aumento de los niveles de urea en sangre, hiperglucemia y/o glucosuria y daño ocular. En los gatos, los principales síntomas de intoxicación por MDA son metahemoglobine-mia con formación de cuerpo de Heinz, niveles reducidos de hemoglobina y eritrocitos y degeneración de la retina, que conduce a la ceguera. También hay informes de cambios ECG en el hombre.

La MDA es mutagénica en la prueba de Ames después de la activación metabólica y es eficaz en una prueba de reparación del ADN en hepatocitos de rata (prueba de síntesis de ADN no programada, UDS). *In vivo*, después de administración intraperitoneal, causa intercambio de cromátidas hermanas en las células de la médula ósea del ratón y la rotura de la hebra de ADN en el hígado de la rata. Es cancerígeno en estudios con animales.

En el hombre, la MDA es un alérgeno de contacto y existen indicios de que puede causar fotosensibilización (DFG, 1996).

### Toxicocinética

La información disponible muestra que la MDA se absorbe por vía inhalatoria,

dérmica y oral. Kenyon *et al.* (2004) han evaluado cuantitativamente la permeabilidad de la MDA a través de la piel humana y de rata. Se observó mayor penetración en piel humana.

Existe información limitada sobre el metabolismo de la MDA. La N-acetilación aparentemente representa la vía de desintoxicación, y la MDA y sus metabolitos n-acetilados se excretan principalmente en la orina. Otra vía metabólica, que conduce a la formación de aductos de hemoglobina, es la oxidación por citocromo P450 a N-hidroximetilendianilina, que por condensación con una molécula de MDA forma azometilendianilina. También, por una posterior oxidación N-hidroximetilendianilina puede dar lugar a N-nitrosometilendianilina, la cual, si se conjuga con N-hidroximetilendianilina, forma azoximetilendianilina. (ATSDR, 1998).

Se detectaron 4,4'-metilendianilina y sus derivados monoacetilo y diacetilo al final del turno de trabajo en la orina de los trabajadores expuestos (Cocker *et al.* 1986a). El nivel de monoacetil-4,4'-metilendianilina estaba entre el 20% y 160% más alto que el de la sustancia no metabolizada (Cocker *et al.* 1986b).

### **Toxicidad crónica**

#### **Toxicidad aguda**

##### Datos humanos

La hepatotoxicidad con ictericia en el hombre se asoció por primera vez con exposición a MDA en 1965 cuando quedó claro que los 84 pacientes con he-

patitis habían comido pan con harina contaminada accidentalmente con MDA (síndrome de Epping). Las biopsias de hígado de siete de los pacientes revelaron infiltración celular en las zonas portal, que estaban expandidas e inflamadas de diversas formas, y en algunos casos una incidencia notablemente mayor de mitosis de células hepáticas, colangitis biliar y daño de las células hepáticas. Se observó hematuria en un paciente.

En unas pocas semanas, 82 de las personas estaban libres de síntomas, pero en 2 pacientes el trastorno persistió hasta 3 meses. El análisis de una muestra de pan reveló un nivel de amina de aproximadamente 0,26% (Kopelman 1981, Kopelman *et al.*, 1966a, 1966 b).

Dos años después del accidente, las pruebas de función hepática y los cuestionarios respondidos por 43 de los pacientes no revelaron enfermedad hepática progresiva; sin embargo, el 18% de estas personas reportaron intolerancia alimentaria (Kopelman 1981).

##### Datos en animales

La MDA es sumamente tóxica para ratas, conejos, gatos y perros.

Dosis únicas administradas a ratas para determinar la DL50 causaron un marcado daño hepático y renal con proteinuria masiva y agrandamiento del bazo. En conejos, dosis orales únicas de 500 mg/kg de peso corporal de MDA causaron un aumento de azúcar y urea en sangre, así como proteinuria progresiva. En perros, dosis de 100 mg/kg provocaron vómitos, ictericia, trastornos funcionales

graves del hígado, glucosuria (sin aumento de azúcar en sangre) y proteinuria. Los gatos fueron particularmente sensibles a los efectos de la MDA: dosis de 100 mg/kg, que a menudo fue letal, resultó no solo en ictericia y bilirrubinemia sino también en daño hepático, anemia, metahemoglobinemia con formación de cuerpos de Heinz, hiperglucemia (pero sin glucosuria) y ceguera irreversible.

Después de intubación gástrica de ratas albinas macho con dosis únicas de MDA de 600, 250, 200, 50 o 20 mg/kg de peso corporal u ocho dosis de 50, 20 u 8 mg/kg en 10 días, no se observaron cambios en los animales que recibieron 8 mg/kg. Las dosis orales de 50 a 600 mg/kg de MDA, además del daño hepático y renal, causaron edema y degeneración parenquimatosa en el músculo cardíaco, cerebro y testículos en algunos animales (SCOEL, 2012).

Dosis orales diarias de 5 a 20 mg/kg de MDA administradas a perros durante uno a cinco días provocaron ictericia y aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica. Los perros que recibieron las dosis diarias más pequeñas de MDA durante 7 semanas no se vieron afectados. El examen histológico de los hígados, sin embargo, reveló cambios inflamatorios (SCOEL, 2012).

Experimentos con inductores e inhibidores del metabolismo oxidativo mediado por citocromo P450 sugirieron que la hepatotoxicidad aguda de la MDA requería bioactivación oxidativa. El daño dependía tanto de la dosis como del tiempo (Baillie *et al.* 1993).

## **Sensibilización**

La MDA es un potente alérgeno de contacto laboral, por ejemplo, en la producción de poliuretano, caucho, resinas epoxi y muchos otros productos. Se observan cada vez más reacciones cruzadas con otros compuestos p-amino, como p-fenilendiamina, o con colorantes azoicos. Asimismo, la dermatitis de contacto que no sea de origen laboral, causada por exposición a adhesivos de resina epoxi o poliuretano, o después de usar ropa interior elastizada, se atribuye cada vez más a MDA (SCOEL, 2012).

También se ha sugerido que la MDA es la causa de fotosensibilidad. Solo se ha informado de un caso en un instalador de servicios telefónicos (LeVine, 1983).

Grimalt *et al.*, (2009) informaron de tres casos de dermatitis alérgica de contacto al MDA.

## **Toxicidad crónica**

### Datos en humanos

En los años 1972 y 1973, se desarrolló hepatitis en 6 de aproximadamente 300 trabajadores que recubrían las paredes de una central nuclear con resina epoxi. Todos ellos enfermaron entre los 2 días y las 2 semanas desde el comienzo del trabajo. Clínicamente, los síntomas eran como los de la hepatitis viral. Las actividades de las transaminasas séricas aumentaron y en algunos casos los valores de bilirrubina también. En este trabajo se mezclaba resina epoxi líquida con un polvo seco que contenía MDA y la mezcla se aplicaba después a las pa-

redes con una llana de albañil o una pistola rociadora. Los autores opinan que, a pesar de la observancia de normas de protección estándar (no descritas), los trabajadores pudieron inhalar la sustancia, tragarlo mientras comían o fumaban y absorberlo a través de la piel. Sin embargo, no se llevó a cabo un análisis en el lugar de trabajo (Williams *et al.*, 1974).

En el informe de Bastian (1984), 4 de 6 trabajadores, después de haber colocado un revestimiento de piso de resina epoxi que contenía MDA como endurecedor, desarrollaron hepatitis aguda. Después de que se recuperaron y regresaron al trabajo, 2 de los trabajadores enfermaron por segunda vez y su período de convalecencia fue entonces prolongado.

### **Genotoxicidad**

McQueen and Williams (1990) revisaron los estudios de genotoxicidad de la MDA.

Mediante el test de Ames, en *Salmonella typhimurium* TA100, se vio que la MDA después de la activación metabólica es mutagénica. En las cepas TA98 y TA1538, no es mutagénica o solo es débilmente mutagénica.

Los metabolitos N-acetil-4,4'-metilendianilina y N,N'-diacetil-4,4'-metilendianilina no fueron mutagénicos en este sistema de prueba (Cocker *et al.*, 1986b).

Dosis de 9 o 18 mg/kg peso corporal mediante inyección intraperitoneal de MDA en ratones suizos macho causaron un aumento dependiente de la dosis en

el intercambio de cromátidas hermanas (Parodi *et al.*, 1983). Asimismo, en las células de la médula ósea de ratones BALB/c, se observó un aumento significativo en el intercambio de cromátidas hermanas después de recibir la dosis más alta de MDA, de 35 mg/kg (el rango de dosis probado fue de 1 a 35 mg/kg) (IARC, 1986).

Se encontró un aumento en el nivel de roturas de la cadena de ADN en el hígado después de inyección intraperitoneal de una dosis de 74 mg/kg de MDA en ratas macho (Parodi *et al.*, 1981).

Schütze *et al.*, (1996) estudiaron la presencia de aductos de ADN después de la aplicación de radiomarcadores de MDA a ratas. La potencia de unión al ADN apareció en el rango de los compuestos débilmente genotóxicos.

Martelli *et al.*, (2002) informaron de un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de las lesiones del ADN mediante el ensayo cometa en hepatocitos primarios y tirocitos de ratas y humanos, la respuesta depende de la dosis de MDA. El ADN se dañó en menor grado en los hepatocitos y tirocitos humanos que en los de rata, y en ambas especies en hepatocitos que en tirocitos.

### **Carcinogenicidad**

#### **Datos en humanos**

La MDA, una amina aromática, es una hepatotoxina humana conocida y un carcinógeno animal, pero hay poca información sobre sus efectos crónicos en humanos.

La MDA es posiblemente también carcinógeno para los humanos. Sin embargo, en una cohorte de 595 trabajadores potencialmente expuestos a MDA en un agente de curado de un sistema epoxi, el índice de incidencia de cáncer estandarizado (SIR) fue solo de 0,52 (IC 95% 0,16-1,21) basado en cinco casos observados. Se determinaron altos niveles de metabolitos de MDA en la orina de los trabajadores, probablemente debido a la absorción dérmica. Las limitaciones del estudio con respecto al tamaño de la cohorte, la edad y la latencia del cáncer impiden una evaluación definitiva del riesgo (Seldén *et al.*, 1992).

Entre 1967 y 1976, 10 trabajadores de una planta en Ontario que utilizaba MDA como endurecedor epoxi desarrollaron ictericia aguda. Este grupo fue seguido desde la fecha de intoxicación hasta finales de 1991 por la incidencia de cáncer comparándola con el Registro de Cáncer de Ontario. En el momento de la publicación (1994), se había desarrollado un cáncer de vejiga confirmado patológicamente (el número esperado era: 0,64 para todos los cánceres y 0,05 para el cáncer de vejiga). Este hallazgo puede ser importante porque el cáncer de vejiga era un sitio de interés a priori, ya que la MDA tiene una similitud estructural con los carcinógenos de la vejiga humana conocidos, como la bencidina (Liss & Guirguis, 1994).

#### Datos en animales

Se administró 150 o 300 mg/kg de dihidrocloruro de 4,4'-metilendianilina (98,6% puro) en el agua de bebida a grupos de 50 ratones B6C3F1 machos y 50 hem-

bras, de 12 semanas de edad, durante 103 semanas, seguido de una semana sin tratamiento previo al sacrificio. La supervivencia al término del estudio fue para los grupos control (80% de los machos y 80 % de las hembras); a los que se administró la dosis baja (78% de los machos y 76 % de las hembras), y para la dosis alta (64% de los machos y 74 % de las hembras). Se observó una mayor incidencia de adenomas de células foliculares del tiroides en animales de dosis alta. Además, se observó una incidencia relacionada con la dosis de hiperplasia de células foliculares de la glándula tiroidea tanto en machos como en hembras y 2/50 hembras que recibieron dosis altas desarrollaron carcinomas de células foliculares de tiroides. Se produjo un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares en hembras: (6%) en los controles, (18%) de animales de dosis baja y (24%) de animales de dosis alta. Se observaron mayores incidencias de carcinomas hepatocelulares en machos tratados (20%) controles, (66%) animales de dosis baja y (58%) animales de dosis alta; y en las hembras: (2%) controles, (12%) dosis bajas y (22%), animales de dosis alta (Weisburger *et al.*, 1984).

#### **Toxicidad para la reproducción**

Solo hay un estudio en el que se trató a animales gestantes con MDA. Se administró MDA por sonda a cinco ratas Wistar, dosis de 300 mg/kg por día, desde el día 7 al día 20 de gestación, y a otras diez ratas 50 mg/kg desde el día 14 hasta el día 20 de gestación. El día 21 de gestación, se sacrificaron las madres y los fetos y se examinaron los hígados.

En el primer grupo, una madre contenía seis fetos abiotróficos y anormales; no se vio toxicidad materna o no se describió. En los ejemplares de la segunda serie, fue evidente la decoloración del hígado y el examen histológico reveló proliferación en los conductos biliares y en la región periportal, en esta última con signos iniciales de fibrosis. En los hígados fetales, todo el parénquima hepático estaba tan alterado por la infiltración grasa que era difícil distinguir los conductos biliares y la región portal (Bourdelat *et al.*, 1983).

Estos hallazgos no proporcionaron evidencia de un potencial teratogénico de MDA. No hay disponibles estudios de teratogenicidad que cumplan con los actuales requisitos para estos ensayos.

## RECOMENDACIÓN

La MDA es hepatotóxico y nefrotóxico, debido a su metabolización a intermedios biológicamente reactivos. Su capacidad de formar metahemoglobina depende de la especie. En el hombre, la MDA es un alérgeno de contacto potente, y hay indicios de que puede causar fotosensibilización (DFG, 1996).

La MDA es mutagénica en la prueba de Ames después de la activación metabólica y produce daño en el ADN. Es cancerígeno en estudios con animales, probado mediante administración oral en ratas, ratones y perros. Se observaron aumentos de la incidencia de adenomas en tiroides e hígado (IARC, 1986). No existen estudios epidemiológicos adecuados para apoyar una carcinogenici-

dad en humanos, aunque está siendo considerado como un posible carcinógeno de la vejiga humana, sobre la base de experimentos con animales y por analogía con otras aminas aromáticas.

Debido a la carcinogenicidad y genotoxicidad, experimentalmente probadas, la MDA se incluye en el grupo de carcinógenos A de SCOEL, como carcinógeno genotóxico sin umbral, por lo que no es posible derivar un valor límite basado en la salud.

Ahora bien, sobre la base de la información disponible, en particular los datos científicos y técnicos, sigue siendo posible determinar un valor límite para la 4,4'-metilendianilina. El Comité consultivo para la seguridad y salud en el trabajo (CCSS) convino en un valor límite de tipo práctico, VLA-ED® de 0,08 mg/m<sup>3</sup>.

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

- 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 F344 (NTP, 1983; Weisburger *et al.*, 1984; Lamb *et al.*, 1986). El valor obtenido es T25<sub>(oral,ratas)</sub> para la MDA es de 9,01 mg/kg/día. Este valor, corrigiéndolo por los 0,38 m<sup>3</sup>/kg/8h, que inhalan las ratas en 8h, y también por 6,7/10, que es la relación del volumen inspirado en condiciones normales y de trabajo, daría un T25<sub>(inhal,hombre)</sub> para la MDA de 15,9 mg/m<sup>3</sup>.

- este valor se usa como PoD (punto de partida) para la obtención de estimacio-

nes del riesgo específico para los trabajadores. La estimación del riesgo de inhalación de los trabajadores, considerando un trabajo de 5 días/semana, 48 semanas/año y 40 años de vida laboral, sería de  $T25_{(inhal, trabajador)} = 44,5 \text{ mg/m}^3$ .

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

$$5,6 \times 10^{-6} \text{ por } \mu\text{g/m}^3$$

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

1 $\mu\text{g/m}^3$	$5,6 \times 10^{-6}$
2 $\mu\text{g/m}^3$	$1,6 \times 10^{-5}$
5 $\mu\text{g/m}^3$	$2,8 \times 10^{-5}$
10 $\mu\text{g/m}^3$	$5,6 \times 10^{-5}$

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

Se requiere la notación "vía dérmica" en base a la permeabilidad cutánea probada de MDA. La facilidad de penetración de la piel bajo condiciones prácticas de trabajo da argumentos a favor de la

aplicación de métodos de seguimiento biológico. Los métodos de seguimiento biológico analizan la excreción urinaria de 4,4'-metilendianilina (después de la hidrólisis ácida de los conjugados). Para el análisis de orina de 4,4'-metilendianilina (conjugado), se han utilizado métodos analíticos fiables evaluados durante años, y se han recomendado o publicado valores de exposición biológica tolerables basados en la viabilidad técnica en diferentes países de la UE. En general, estos valores muestran una tendencia decreciente con la fecha de emisión y pueden servir como una guía práctica.

Se ha evaluado el límite de detección de 1  $\mu\text{g/l}$  de orina mediante derivatización, cromatografía de gases y detección de ECD (DFG, 1994a). Cualquier excreción de 4,4'-metilendianilina por encima del límite de detección es indicativo de una exposición externa, ya que el compuesto no se produce de forma natural o como contaminante ambiental. Sobre esta base, se puede recomendar un valor guía biológico (BGV) que equivale al límite de detección analítica de 1  $\mu\text{g/l}$  de orina.

A los niveles recomendados de 0,08  $\text{mg/m}^3$  no hay dificultades para su análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

ATSDR (1998). Toxicological Profile for Methylenedianiline. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services.

Bailey MB, Mullaney TP, Roth RA (1993). Characterization of acute 4,4'-methyl-

ene dianiline hepatotoxicity in the rat. Environ Health Perspect 101: 130-132.

Bastian PG (1984). Occupational hepatitis caused by methylenedianiline, Med J Aust 141, 533.

Bourdelat D, Moulinoux JP, Chambon Y, Babut JM (1983). Proliferation ductulaire biliaire intrahepatique chez la ratte ges-



tante traitée par le 4,4'-diaminodiphénylméthane (4,4-DDPM)", Bull Assoc Anat (Nancy) 67, 375.

Cocker J, Gristwood W, Wilson HK (1986b). Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphénylméthane (méthylène dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine. Br J Ind Med 43, 620.

DFG (1994a). Aromatische Amine (Anilin, o-, m-, p-Toluidin, 4-Chlor-o-toluidin, 2,4- und 2,6-Toluylendiamin, 4-Aminodiphényl, 4,4'-Diaminodiphénylméthane). In: Analytische Methoden, Analysen im biologischen Material, Band 2, p. D1ff; English translation: Biomonitoring Methods, Vol. 4, pp. 67-105. VCH, Weinheim, Germany.

<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418>.

DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft] (1996). 4,4'-Diaminodiphénylméthane and its dihydrochloride. In: Occupational Toxicants (Ed. Greim H), Volume 7, pp. 37-57. VCH, Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418>.

ECHA, March 2015. RAC/32/2015/11 rev 1. Application for authorisation: establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of technical MDA. [https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/rac\\_32\\_notes\\_moca\\_en.pdf/0bd6ee3a-8227-4fe9-82e7-d409461c0940?t=1429281906554c](https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/rac_32_notes_moca_en.pdf/0bd6ee3a-8227-4fe9-82e7-d409461c0940?t=1429281906554c).

Gohlke R, Schmidt P (1974). 4,4'-Diaminodiphénylméthane - histologische, fermenthistochemische und autoradiog-

raphische Untersuchungen im akuten und subakuten Versuch an Ratten mit und ohne zusätzliche Hitzebelastung, Int Arch Arbeitsmed 32, 217.

Grimalt R, Vilaplana J, Romaguera C (2009). Three cases of allergic contact dermatitis to 4,4'-diaminodiphénylméthane. Contact Dermatitis 60: 346-347.

IARC [International Agency for Research on Cancer] (1986). 4,4'-Méthylènedianiline and its dihydrochloride. IARC Monogr Carcinog Risks Hum 39: 347-365.

Kenyon SH, Bhattacharyya J, Benson CJ, Carmichael PI (2004). Percutaneous penetration and genotoxicity of 4,4'-méthylènedianiline through rat and human skin in vitro. Toxicology 196: 65-75.

Kopelman H (1981). The Epping jaundice after two years. Postgrad. Med. J 44, 78.

Kopelman H, Robertson MH, Sanders PG, Ash J (1966). The Epping jaundice. Br Med J 1, 514 (1966a).

Kopelman H, Scheuer PJ, Williams R (1966). The liver lesion of the Epping jaundice. Quart J Med 35, 553 (1966b).

Lamb JC, Huff JE, Haseman JK, Murthy ASK, Lilja H (1986). Carcinogenesis studies of 4,4'-méthylènedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice, J. Toxicol Environ Health 18, 325-337.

LeVine MJ (1983). Occupational photosensitivity to diaminodiphénylméthane. Contact Dermatitis 9, 488.

Liss GM, Guirguis SS (1994). Follow-up of a group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *Am J Ind Med* 26: 117-124.

Martelli A, Carrozzino R, Mattioli F, Brambilla G (2002). DNA damage induced by 4,4'-methylenedianiline in primary cultures of hepatocytes and thyrocytes from rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 182: 219-225.

McQueen CA, Williams GM (1990). Review of the genotoxicity and carcinogenicity of 4,4'-methylene-dianiline and 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline. *Mutation Res* 239: 133-142.

NTP (1983). Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services.

NTP (2002). 4,4'-Methylenedianiline and its dihydrochloride salt, CAS No. 101-77-9 and 13552-44-8. *Rep Carcinog* 10: 152-153.

Parodi S, Zunino A, Ottaggio L, de Ferrari M, Santi L (1983). Lack of correlation between the capability of inducing sister chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives, *Mutat Res* 108, 225.

Parodi S, Taningher M, Russo P, Pala M, Tamaro M, Monti-Bragadin C (1981). DNAdamaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity, *Carcinogenesis* 2, 1317.

SCOEL/SUM/107 March 2012. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Diaminodiphenylmethane [MDA].

Schütze D, Sagelsdorff P, Sepai O, Sabioni G (1996). Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4'-methylenedianiline. *Chem Res Toxicol* 9: 1103-1112.

Seldén A, Berg P, Jakobsson R, de Laval J (1992). Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 403-408.

Weisburger EK, Krishna Murthy AS, Lilja HS, Lamb JC (1984). Neoplastic response of F344 rats and B6C3F1 mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)benzenamine, 4,4'-oxydianiline and 4,4'-methylenedianiline, *J Nat Cancer Inst.* 72, 1457.

Williams SV, Bryan JA, Burk JR, Wolf FS (1974). Toxic hepatitis and methylenedianiline, *New Engl J Med* 291, 1256.