

Kwas nadoctowy

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości
narażenia zawodowego^{1,2}

Peracetic acid

Documentation for occupational exposure limits (OELs)

dr DARIA PAKULSKA
e-mail: pakdar@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: malgo@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 0,8 mg/m³
NDSCh: 1,6 mg/m³
NDSP: –
DSB: –
C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.05.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2013 r.

Słowa kluczowe: kwas nadoctowy, narażenie zawodowe, NDS, środek dezynfekcyjny.

Keywords: peracetic acid, occupational exposure, MAC value, disinfectant.

Streszczenie

Kwas nadoctowy (PAA) jest substancją nietrwałą. Najczęściej występuje w postaci mieszaniny, w której pozostaje w stanie równowagi chemicznej z: nadtlenkiem wodoru, kwasem

octowym i wodą. W handlu kwas nadoctowy występuje w roztworach wodnych (o stężeniu < 15%), które są klarownymi, bezbarwnymi cieczami o ostrym zapachu octu.

¹ Przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh kwasu nadoctowego zostały w 2013 r. przedłożone (wniosek nr 90) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Kwas nadoctowy jest stosowany głównie jako: środek dezynfekcyjny, wybielacz oraz utleniacz w preparatyce chemicznej. Związek jest substancją wielkotonażową. Liczbę zakładów pracy produkujących kwas nadoctowy na świecie szacuje się na $40 \div 100$. Większość z nich znajduje się w Europie, głównie w: Niemczech, Belgii, Francji, Hiszpanii, Finlandii oraz we Włoszech.

Narażenie w procesie produkcji kwasu nadoctowego nie występuje, ponieważ odbywa się w systemie zamkniętym. Bardziej prawdopodobne jest narażenie na kwas nadoctowy podczas takich operacji, jak: załadunek i rozładunek oraz przemysłowe jego stosowanie.

Kwas nadoctowy został zaklasyfikowany do: kategorii cieczy i par łatwopalnych, których ogrzanie może powodować pożar, substancji szkodliwych w następstwie wdychania oraz w kontakcie ze skórą i po połknięciu, substancji żrących powodujących poważne oparzenia skóry, uszkodzenia oczu i mogących spowodować podrażnienie dróg oddechowych.

Aerozole i pary roztworów wodnych kwasu nadoctowego wykazują działanie drażniące na drogi oddechowe i oczy. Pracownicy zatrudnieni w warunkach ostrego narażenia inhalacyjnego na kwas nadoctowy mogą odczuwać silny dyskomfort oraz łzawienie oczu. U zwierząt doświadczalnych narażonych na aerozole kwasu nadoctowego o różnych stężeniach występowało podrażnienie oczu i dróg oddechowych o różnym stopniu nasilenia. Przewlekłe narażenie inhalacyjne powodowało podrażnienie dróg oddechowych i oczu, natomiast o większych stężeniach: zmiany zapalne w płucach, zmniejszone przyrosty masy ciała, zmiany morfologiczne krwi oraz stany zapalne wątroby.

Zarówno w badaniach w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro* nie wykazano działania mutagennego kwasu nadoctowego. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących rakotwórczego działania tego związku. Nie stwierdzono istotnych zaburzeń funkcji rozrodczych w wyniku narażenia zwierząt na kwas nadoctowy. W Polsce brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla kwasu nadoctowego. Na świecie, jedynie Ame-

rykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych zaproponowała wartość STEL kwasu nadoctowego na poziomie $1,22 \text{ mg/m}^3$ ($0,4 \text{ ppm}$). Wartość ta została oznaczona jako NIC (*notice of intended changes*).

Za skutek krytyczny działania kwasu nadoctowego przyjęto działanie drażniące na drogi oddechowe. W badaniach na szczurach wyznaczono wartość RD_{50} równą $8,4 \text{ mg/m}^3$. Zgodnie z przyjętymi zaleceniami ACGIH wartość NDS powinna się mieścić w zakresie $0,1 \div 0,01 \text{ RD}_{50}$. Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji uznał, że dla tego związku wartość NDS powinna wynosić $0,1 \text{ RD}_{50}$, czyli $0,8 \text{ mg/m}^3$. Ponadto, ze stosunków molowych wyliczono, że proponowana wartość NDS kwasu nadoctowego odpowiada wartości stężenia nadtlenu wodoru w Polsce, który powstaje w wyniku rozkładu kwasu nadoctowego, równej $0,4 \text{ mg/m}^3$. Wynika z tego, że przyjęcie wartości $0,8 \text{ mg/m}^3$, jako wartości NDS kwasu nadoctowego, powinno również chronić pracowników przed działaniem drażniącym wydzielającego się podczas rozkładu kwasu nadtlenu wodoru, który nie powinien stanowić dodatkowego zagrożenia dla pracowników przy proponowanej wartości NDS.

Zasadność przyjętej wartości potwierdzają również wyniki badań przeprowadzonych w zakładach hodowli kurcząt podczas zamglawiania przy użyciu kwasu nadoctowego oraz wyniki badań w dwóch zakładach destylacji kaprolaktonu podczas oddestylowywania kwasu nadoctowego. Na podstawie wyników badań wykazano, że krótkoterminowe narażenie na kwas nadoctowy o stężeniu $1,56 \text{ mg/m}^3$ nie powinno wywoływać nieprzyjemnych odczuć oraz natychmiastowego podrażnienia oczu i dróg oddechowych, natomiast w przypadku bardziej wrażliwych osób dłuższe narażenie może być nieprzyjemne.

Ze względu na działanie drażniące/żrące roztworów wodnych kwasu nadoctowego proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie $1,6 \text{ mg/m}^3$ i oznaczenie związku literą „C” – substancja o działaniu żrącym.

Summary

Peracetic acid (PAA) most often exists as a mixture, which is in chemical equilibrium with hydrogen peroxide, acetic acid and water. In trade, PAA is present in aqueous solutions (at a concentration of $< 15\%$), which are clear, colorless

liquids with a pungent odor of vinegar. Peracetic acid is mainly used as a disinfectant, bleach or oxidant in preparative chemistry. It is a high production volume chemical. Under occupational conditions, there is a probability of expo-

sure to aqueous solutions of PAA by inhalation as well as by dermal route during such operations as loading and unloading, and various industrial uses. Aerosols and vapors of aqueous solutions of PAA exhibit irritation to the respiratory tract and eyes. Workers in acute inhalation exposure may feel strong discomfort and watery eyes due to irritation. Laboratory animals also suffered irritation of eyes and respiratory tract with varying degrees of severity depending on the concentration. Under conditions of exposure to high concentrations followed by chronic inhalation, besides respiratory tract and eye irritation, inflammatory changes in the lungs, decreased weight gain, changes in blood counts and liver inflammation have been observed.

In Poland, a MAC (maximum admissible concentration) value for PAA has not been established yet. All over the world, only the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) proposed a STEL value for peracetic acid at the level of 1.22 mg/m³. It was agreed that the critical health endpoints of aqueous solutions of PAA are the irritation of the eyes and the upper respiratory tract. In studies on rats (Janssen 1989c), RD₅₀ was 8.4 mg/m³.

As recommended by the ACGIH, the MAC value should be established within the range of 0.1 – 0.01 RD₅₀. The Expert Group for Chemical Agents established that the MAC value for this compound should be 0.1 RD₅₀, i.e. 0.8 mg/m³. Moreover, based on the molar ratios it was calculated that the proposed MAC value for peracetic acid corresponds to 0.4 mg/m³ of hydrogen peroxide, which is formed during decomposition of peracetic acid. It is the current MAC value for hydrogen peroxide in Poland. Therefore, the adopted MAC value of 0.8 mg/m³ should protect workers against both chemicals. The validity of this MAC value is also confirmed by the results of Fraser, Thorbinson (1986) and McDonagh (1997), which indicate that short-term exposure to PAA at a concentration of 1.56 mg/m³ should not cause unpleasant sensations or immediate irritation of eyes and respiratory tract, but for more sensitive people, prolonged exposure may be uncomfortable. Considering the irritating/corrosive properties of aqueous solutions of peracetic acid, 1.6 mg/m³ has been proposed as the value of short-term exposure limit (STEL). Notation "C" (corrosive) has been proposed.

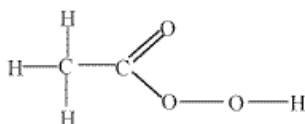
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kwasu nadoctowego (PAA), (GESTIS 2013; HSDB2013; RTECS 2013):

– wzór sumaryczny C₂H₄O₃/CH₃COOOH

– wzór strukturalny



- nazwa chemiczna kwas nadoctowy
- nazwa CAS peracetic acid
- nazwa IUPAC ethaneperoxoic acid
- nazwa EINECS 201-186-8
- numer CAS 79-21-0
- numer RTECS SD8750000
- numer indeksowy 607-094-00-8

- numer WE (EINECS) 201-186-8
- numer UN (ONZ) 3105
- synonimy: PAA, peroxyacetic acid, acetic proxide, acetyl hydroperoxide, ethaneperoxoic acid, proxitane 4002, proxitane 1507, proxitane AHC.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. (zwane rozporządzeniem CLP) w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego

rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.),

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu nadoctowego (PAA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz. Urz. WE L 353)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
Peracetic acid ... %	Flam. Liq. 3 Org. Perox. D**** Acute Tox. 4* Acute Tox. 4* Acute Tox. 4* Skin Corr. 1A Aquatic Acute 1	H226 H242 H332 H312 H302 H314 H400	GHS02 GHS05 GHS07 GHS09 Dgr	H226 H242 H332 H312 H302 H314 H400	STOT SE 3; H335: C ≥ 1 %

Objaśnienia:

Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria zagrożenia 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Org. Perox. D – ogrzanie może spowodować pożar.

H242 – ogrzanie może spowodować pożar.

Acute Tox. 4* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Skin Corr. 1 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 1.A (działa żrąco po narażeniu w okresie ≤ 3 min).

H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

* – minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

**** – niemożliwe było ustalenie poprawnej klasyfikacji zagrożeń fizycznych.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego: Dgr („Danger” – „Niebezpieczeństwo”). Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Kwas nadoctowy został zaklasyfikowany jako substancja: o właściwościach utleniających, żrących, niebezpieczna dla środowiska i jako substancja szkodliwa.

Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji według dotychczasowych zasad i kryteriów, dlatego poniżej podano klasyfikację kwasu

naductowego zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia CLP:

R10 – substancja łatwopalna.

O – substancja o właściwościach utleniających z przypisanym zwrotem zagrożenia: może powodować pożar (R7).

Xn – substancja szkodliwa z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa szkodliwie

- przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu (R20/21/22).
- C – substancja żrąca z przypisanym zwrotem zagrożenia: powoduje poważne oparzenia (R35).
- N – substancja niebezpieczna dla środowiska z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa bardzo toksycznie na organizmy wodne (R50).

Klasyfikacja roztworów kwasu nadoctowego w zależności od stężenia kwasu przedstawia się następująco:

$C \geq 10 \%$	Xn; R20/21/22
$C \geq 10 \%$	C; R35
$5 \% \leq C < 10 \%$	C; R34
$1 \% \leq C < 5 \%$	Xi; R36/37/38.

Ponadto przypisano dodatkowe zwroty wskazujące na rodzaj zagrożenia: R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu, R35 – powoduje poważne oparzenia, R34 – powoduje oparzenia, R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę, Xi – substancja drażniąca.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kwasu nadoctowego (PAA), (ECETOC 2001; HSDB 2013; IUCLID 2000; OECD SIAR 2008):

– stan skupienia	ciecz (w temp. 20 °C)
– barwa	bezbarwna
– wartość progu zapachu	0,15 mg/m ³
– zapach	ostry, nieprzyjemny, drażniący zapach octu
– masa cząsteczkowa	76,1
– temperatura topnienia	-42 °C
– temperatura wrzenia	105 °C
– prężność par	32 hPa (w temp. 20 °C)
– gęstość względna (woda = 1)	1,2
– gęstość par (powietrze = 1)	2,6

– gęstość względna par/powietrze w temp. 20 °C (powietrze = 1)	1,04
– temperatura zapłonu	40,5 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	200 °C
– granice stężeń wybuchowych	nie są znane, chociaż substancja jest palna
– rozpuszczalność w wodzie:	miesza się w każdej proporcji
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w rozpuszczalnikach polarnych, aromatycznych i acetonach
– współczynnik podziału oktanol/woda (log K _{ow}):	-1,07 (HSDB), -0,52 i -1,25 (ECETOC 2001)
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 3,162 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,316 ppm.

Kwas nadoctowy jest kwasem nadtlenowym należącym do grupy chemicznej, zwanej nadtlenkami organicznymi. Związek jest silnym środkiem utleniającym, rozkłada się samorzutnie, zwłaszcza pod wpływem podwyższonej temperatury (Hawley's 1993; Tarka 2013).

Ze względu na właściwości wybuchowe nie otrzymano czystego kwasu nadoctowego. Z tego względu nie jest możliwe doświadczalne zbadanie: temperatury topnienia, temperatury wrzenia i prężności par tego związku. Powyższe dane pochodzą z modeli matematycznych. Kwas nadoctowy najczęściej występuje w postaci mieszaniny, w której pozostaje w stanie równowagi chemicznej z: nadtlenkiem wodoru, kwasem octowym i wodą.

Wszystkie roztwory kwasu nadoctowego są klarownymi, bezbarwnymi cieczami o ostrym

zapachu octu i pH poniżej 1,5. Właściwości fizyczne i chemiczne wodnych roztworów kwasu nadoctowego zależą od stosunku stężeń poszczególnych składników mieszaniny. Stężenie kwasu nadoctowego w roztworach zależy od takich czynników, jak: pH roztworu, temperatury, twardości wody, jonów metali, obecności materiału biologicznego (Tarka 2013).

Roztwory o zawartości kwasu nadoctowego > 15% mogą wytwarzać łatwopalne pary. Kwas nadoctowy w roztworach wodnych jest wyjątkowo nietrwały, ulega hydrolizie do nadtlenu wodoru i kwasu octowego. Wzrost temperatury i pH zwiększa szybkość rozkładu kwasu nadoctowego. W środowisku kwaśnym okres półtrwania kwasu nadoctowego wynosi około 7 ÷ 12 dni, natomiast przy pH obojętnym lub zasadowym okres półtrwania wynosi ≤ dzień (ECETOC 2001). Aby zapobiec rozkładowi, produkty handlowe są stabilizowane (OECD 2008).

Według Yuana i in. (1977a; 1977b) rozkład kwasu nadoctowego w roztworze wodnym może zachodzić na skutek trzech konkurencyjnych reakcji (ECETOC 2001):

- reakcji spontanicznej: $2 \text{CH}_3\text{COOOH} \rightarrow 2 \text{CH}_3\text{COOH} + \text{O}_2$
- reakcji katalizowanej jonami metali [Me]: $2\text{CH}_3\text{COOOH} + [\text{Me}] \rightarrow 2\text{CH}_3\text{COOH} + \text{O}_2 + [\text{Me}]$
- hydrolizy: $\text{CH}_3\text{COOOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}_2$.

Trwałość par kwasu nadoctowego w powietrzu jest również ograniczona. Pomiarzy stężenia kwasu nadoctowego w temperaturze pokojowej wykazały zmniejszenie stężenia od 1,58 do 3,16 mg/m³ (0,5 do 1 ppm) w ciągu 22 min (Ancker, Zetterberg 1997).

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Kwas nadoctowy (PAA) otrzymywano metodą *in situ* z bezwodnika kwasu octowego i nadtlenu wodoru (Sójka-Ledakowicz 2003; Tarka 2013). W latach 50. XX w. rozpoczęto produkcję tzw. równowagowego kwasu nadoctowego w wyniku reakcji kwasu octowego z nadtlakiem wodoru w

obecności kwasu siarkowego jako katalizatora kwasowego, który dodany podczas procesu produkcji przyspiesza osiągnięcie końcowego stanu równowagi między składnikami roztworu, tj.: kwasem nadoctowym, kwasem octowym, nadtlakiem wodoru i wodą (Swern 1970).

Reakcja równowagowa kwasu nadoctowego przedstawia się następująco (ECETOC 2001): $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}_2 \leftrightarrow \text{CH}_3\text{CO-OOH} + \text{H}_2\text{O}$.

Skład chemiczny równowagowego kwasu nadoctowego, wyrażony w procentach wagowych, może się różnić w zależności od producenta i zawierać 0,15 ÷ 40% wagowych kwasu nadoctowego. Niektóre produkty zawierające takie same ilości kwasu nadoctowego mogą się różnić zawartością kwasu octowego i nadtlenu wodoru. Ponieważ równowaga chemiczna między składnikami roztworu jest zależna od temperatury, spadek temperatury zwiększa zawartość kwasu nadoctowego.

Obecnie kwas nadoctowy jest uzyskiwany podczas próżniowej destylacji z mieszaniny równowagowej zawierającej: kwas octowy, nadtlak wodoru (H₂O₂), katalizator (np. kwas siarkowy) i dejonizowaną wodę. Otrzymany wodny roztwór posiada jedynie resztkowe ilości nadtlenu wodoru i kwasu octowego. W handlu destylowany związek zawiera 25 ÷ 40% kwasu nadoctowego (Dalin 1996; Jäkärä i in. 1998; ECETOC 2001). Ponadto może być wytwarzany przez utlenianie aldehydu octowego w środowisku rozpuszczalnika (np. octanu etylu). Otrzymany w ten sposób produkt zawiera około 25% kwasu nadoctowego (Swern 1970). Jony kwasu nadoctowego można otrzymać metodą *in situ* z takich adduktów nadtlenu wodoru (prekursorów kwasu nadoctowego), jak nadboran sodu oraz obecnie stosowany nadwęglan sodu w reakcji z tzw. donorami grupy acetylowej (Tarka 2013). Inną metodą otrzymywania kwasu nadoctowego jest opatentowana synteza z acetylokaprolaktamu i 3-procentowego nadtlenu wodoru (system PHERA).

W Polsce, Przedsiębiorstwo Innowacyjno-Wdrożeniowe (PIW) „Impuls”, od 1989 r. produkuje kwas nadoctowy z kwasu octowego i nadtlenu wodoru na podstawie własnego patentu (Gajdzicki 2010).

Wielkość produkcji

Liczbę producentów kwasu nadoctowego (PAA) na świecie szacuje się na 40 ÷ 100 (OECD 2008). Większość z nich znajduje się w Europie,

głównie w: Niemczech, Belgii, Francji, Hiszpanii, Finlandii oraz we Włoszech. Listę producentów kwasu nadoctowego w Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Producenci kwasu nadoctowego (PAA) w Unii Europejskiej (IUCLID 2000; OECD 2008)

Producent	Państwo
CEFIC Peracetic Acid Registration Group	Belgia
Solvay	Belgia
Bioxal	Francja
Laboratoires Anios	Francja
Ecolab GmbH & Co. OHG	Niemcy
Evonik Degussa GmbH	Niemcy
FMC Corporation	Hiszpania
Hypred	Francja
INTAL S.A.	Francja
Kemira Oyj	Finlandia
Promox	Włochy
Sopura s.a.	Belgia
Stockmeier Holding GmbH	Niemcy
Zeezijdereijen Christeyns N.V.	Belgia
Chemie GmbH Bitterfeld–Wolfen	Niemcy
Woellner–Werke GmbH & Co.	Niemcy
Chemoxal	Francja
Degussa AG	Niemcy
Henkel KGaA	Niemcy
Kesla Pharma Wolfen GmbH	Niemcy
Peroxid Chemie GmbH	Niemcy
Solvay Interox S.A.	Belgia
Przedsiębiorstwo Innowacyjno-Wdrożeniowe „Impuls”	Polska

Kwas nadoctowy należy do substancji wielkotonażowych. Dokładne dane na temat wielkości produkcji kwasu nadoctowego w Europie i USA nie są znane. CEFIC (2000) szacuje wielkość produkcji kwasu nadoctowego w Europie Zachodniej na > 32 430 t/rok (ECETOC 2001).

ECHA globalną wielkość produkcji kwasu nadoctowego ocenia na 1000 ÷ 10 000 t/rok.

W 2004 r. OECD oszacowała zużycie kwasu nadoctowego w postaci produktów dezynfekcyjnych na 40 000 ÷ 80 000 t w Europie, < 20 000 t w USA oraz < 10 000 t w pozostałych częściach świata (OECD 2008). Powyższe dane nie dotyczą ilości kwasu nadoctowego stosowanego do syntez chemicznych i produkowanego metodą *in situ*. W

1998 r. światowe zużycie kwasu nadoctowego w syntezie chemicznej, w tym do użytku wewnętrznego w zakładach pracy i metodą *in situ*, oszacowano na 45 000 ÷ 50 000 t 100-procentowego kwasu nadoctowego (OECD 2008).

Zastosowanie

Kwas nadoctowy (PAA) o małych stężeniach (< 15%) jest stosowany do produkcji środków dezynfekcyjnych jako alternatywa dla środków starszej generacji zawierających chlor. Produkty dezynfekcyjne na bazie kwasu nadoctowego znalazły zastosowanie w rolnictwie oraz przemyśle: spożywczym, piwowarskim, kosmetycznym, a

także w sektorze medycznym. W szpitalach roztwory kwasu nadoctowego są stosowane do: dezynfekcji instrumentów medycznych, aparatury do dializ, bielizny szpitalnej oraz dezynfekcji powierzchniowej. Ponadto roztwory kwasu nadoctowego są stosowane do dezynfekcji: maszyn i urządzeń w przemyśle spożywczym, wody w basenach kąpielowych oraz w przemysłowym oczyszczaniu wody pitnej (EPA 2010). Ważną cechą kwasu nadoctowego jest zdolność niszczenia form nie tylko wegetatywnych, lecz przede wszystkim przetrwalnikowych mikroorganizmów. Kwas nadoctowy działa nie tylko na bakterie, lecz także na wirusy i grzyby – przy czym mikroorganizmy nie nabywają na niego odporności (Olesiak, Stępnia 2012). Mechanizm niszczenia drobnoustrojów polega na uwalnianiu aktywnego tlenu w wyniku rozkładu kwasu nadoctowego. Środki dezynfekcyjne ze względu na właściwości wybuchowe kwasu nadoctowego zawierają na ogół < 15% kwasu nadoctowego.

Kwas nadoctowy o większych stężeniach jest stosowany jako: środek utleniający do wytwarza-

nia związków organicznych i farmaceutycznych, katalizator polimeryzacji, prekursor żywic epoksydowych, utleniacz w preparatyce chemicznej ze względu na jego wysoki potencjał utleniający oraz do produkcji monomeru kaprolaktanu i glicerolu, a także do epoksydacji estrów nienasyconych kwasów tłuszczowych (EPA 2010). Ponadto kwas nadoctowy jest stosowany jako wybielacz w procesie produkcji pulpy celulozowej (zamiast ditlenku chloru) oraz do produkcji ekologicznych środków wybielających (alternatywnych do produktów zawierających chlor), (PIW „Impuls” on-line).

Przedsiębiorstwo Innowacyjno-Wdrożeniowe (PIW) „Impuls” wytwarza produkty zawierające 10- i 15-procentowy równowagowy kwas nadoctowy. Instytut Włókiennictwa w Łodzi opracował nową technologię okresowego bielenia wyrobów z włókien celulozowych z wykorzystaniem Steridialu W15 – produktu zawierającego 15-procentowy kwas nadoctowy (PIW „Impuls” on-line).

Zastosowanie poszczególnych produktów handlowych produkowanych w PIW przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Zastosowanie produktów kwasu nadoctowego (PAA) produkowanego w Przedsiębiorstwie Innowacyjno-Wdrożeniowym (PIW) „Impuls” (on-line)

Steridial	Opis produktu
Steridial C	skoncentrowany, niepieniący preparat przeznaczony do: dezynfekcji wód transportowo-myjących, wody w procesie ekstrakcji cukru, dezynfekcji surowego soku buraczanego oraz urządzeń i powierzchni w przemyśle cukrowniczym. Niszczy skutecznie bakterie i ich formy przetrwalnikowe, grzyby oraz wirusy
Steridial K	skoncentrowany, kwaśny, niskopieniący płyn dezynfekcyjny; stosowany do: dezynfekcji linii technologicznych, maszyn, urządzeń, wyposażenia, opakowań i innych powierzchni związanych z: produkcją, transportem, przechowywaniem żywności oraz środków żywienia zwierząt lub napojów
Steridial MD1	skoncentrowany, kwaśny, pieniący preparat przeznaczony do jednoczesnego mycia i dezynfekcji: urządzeń produkcyjnych, rurociągów, pojemników, naczyń, sprzętu pomocniczego oraz innych powierzchni. Nie zawiera: chloru, fenoli i aldehydów
Steridial P	kwaśny, niepieniący, skoncentrowany preparat dezynfekcyjny przeznaczony do dezynfekcji powierzchni mających kontakt z żywnością. Skutecznie dezynfekuje wodę w obiegach zamkniętych. Usuwa: grzyby, pleśń, glony oraz mchy z powierzchni murowanych i drewnianych. Przeznaczony również do neutralizacji szamb i latryn
Steridial S	skoncentrowany, płynny preparat przeznaczony do dezynfekcji: sal chorych, korytarzy szpitalnych, gabinetów lekarskich i zabiegowych, pomieszczeń magazynowych, urządzeń sanitarnych oraz innych powierzchni w zakładach opieki zdrowotnej. Charakteryzuje się doskonałymi właściwościami biobójczymi; niszczy skutecznie: wirusy, grzyby oraz bakterie (łącznie z prątkami gruźlicy)
Steridial W	kwaśny, niepieniący, skoncentrowany preparat dezynfekcyjny przeznaczony do utrzymania higieny weterynaryjnej w miejscach hodowli, przetrzymywania i transportu zwierząt. Preparat charakteryzuje się szerokim spektrum działania; niszczy skutecznie grzyby i bakterie (łącznie z prątkami), może być stosowany w zwalczaniu wirusa pryszczycy oraz ptasiej i świńskiej grypy

cd. tab. 3.

Steridial	Opis produktu
Steridial W10	skoncentrowane, kwaśne, niepieniące preparaty dezynfekcyjne o różnej zawartości kwasu nadoctowego. Przeznaczone do dezynfekcji: linii technologicznych, maszyn, sprzętu, urządzeń i powierzchni w przemyśle spożywczym metodą natryskową oraz w systemach C.I.P. Stosowane również do dezynfekcji wody technologicznej i wód transportujących warzywa i owoce oraz w procesie ekstrakcji cukru
Steridial W15	skoncentrowane, kwaśne, niepieniące preparaty dezynfekcyjne o różnej zawartości kwasu nadoctowego. Przeznaczone do dezynfekcji: linii technologicznych, maszyn, sprzętu, urządzeń i powierzchni w przemyśle spożywczym metodą natryskową oraz w systemach C.I.P. (<i>cleaning-in-place</i>) stosowanych do mycia i dezynfekcji elementów linii produkcyjnych będących w bezpośrednim kontakcie z produktami żywnościowymi w czasie procesu napełniania i zamykania. Stosowane również do dezynfekcji wody technologicznej i wód transportujących warzywa i owoce oraz w procesie ekstrakcji cukru
Steridial W5	skoncentrowane, kwaśne, niepieniące preparaty dezynfekcyjne o różnej zawartości kwasu nadoctowego. Przeznaczone do dezynfekcji: linii technologicznych, maszyn, sprzętu, urządzeń i powierzchni w przemyśle spożywczym metodą natryskową oraz w systemach C.I.P. Stosowane również do dezynfekcji wody technologicznej i wód transportujących warzywa i owoce oraz w procesie ekstrakcji cukru

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na kwas nadoctowy (PAA) nie występuje w procesie produkcji, ponieważ odbywa się w systemie zamkniętym. Bardziej prawdopodobne jest narażenie pracowników na kwas nadoctowy podczas takich operacji, jak: załadunek i rozładunek oraz jego przemysłowe stosowanie. Narażenie dermalne może wystąpić podczas pracy z wodnymi roztworami kwasu nadoctowego.

Kwas nadoctowy charakteryzuje się: dużą rozpuszczalnością w wodzie, niską prężnością par i małą wartością współczynnika podziału *n*-oktanol – woda, co wskazuje na jego silnie hydrofilowy (lipofobowy) charakter. W powietrzu okres połowicznego rozpadu kwasu nadoctowego wynosi 22 min (HSDB 2013; OECD 2008).

Schaffernicht i Müller (1998) badali poziomy stężenie kwasu nadoctowego w szpitalu uniwersyteckim. Zastosowano produkty zawierające kwas nadoctowy do dezynfekcji i sterylizacji, 0,12- ÷ 2-procentowe roztwory wodne mieszaniny zawierającej: 40% kwasu nadoctowego, 3,5% nadtlenu wodoru oraz 46% kwasu octowego. Pobrano 121 próbek na 45 różnych stanowiskach pracy (2 ÷ 6 pomiary na każdym stanowisku pracy). Kwas nadoctowy oznaczono metodą spektrofotome-

tryczną z granicą wykrywalności 0,005 mg/m³. Średnioważone stężenie kwasu nadoctowego w ciągu 8-godzinnego dnia pracy wynosiło od stężenia poniżej granicy wykrywalności do 1,84 mg/m³. Podczas dezynfekcji butelek w firmie farmaceutycznej stężenie kwasu nadoctowego wynosiło < 0,1 ÷ 0,5 mg/m³. Metoda analityczna nie została szczegółowo opisana (Degussa 1990b). W zakładzie produkcyjnym w Ausimont we Włoszech w 1999 r. zanotowano stężenia kwasu nadoctowego na poziomie < 0,1 ÷ 0,9 mg/m³, natomiast największe stężenie odnotowano na stanowisku napełniania. Pobieranie próbek odbywało się 3 razy przez 2 h i 14 razy przez 1 h. Nie podano metody analitycznej (*Ausimont* 1999; 2000). Poziomy stężenie kwasu nadoctowego na stanowiskach pracy w przedsiębiorstwie Eka Chemicals-Akzo Nobel w 1997 r. były jedynie mierzone w pobliżu reaktora destylacyjnego, gdzie krótkoterminowe stężenia wahały się od 0,15 (granica wykrywalności) do 0,30 mg/m³. Poziomy stężenie kwasu nadoctowego w pobliżu zbiornika magazynowego lub na zewnątrz laboratorium były poniżej progu wykrywalności (*Anker, Zetterberg* 1997). Przy zastosowaniu tej samej metody analitycznej nie wykryto kwasu nadoctowego w dwóch celulozowniach w 1998 r. (*Cerne i in.* 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność produktów handlowych kwasu nadooctowego (PAA) zależy od zawartości kwasu nadooctowego, z wyjątkiem roztworów o dużej zawartości nadtlenu wodoru. W tym przypadku toksyczność zależy również od zawartości nadtlenu wodoru.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedynie

Tabela 4.

Działanie miejscowe produktów na bazie kwasu nadooctowego (PAA) na skórę ludzi (ECETOC 2001)

Stężenie procentowe kwasu nadooctowego	Skutki	Piśmiennictwo
0,5	zapalenie skóry u osób stosujących jednocześnie roztwór kwasu nadooctowego oraz mydło i wodę	<i>Kramer i in. 1987</i>
0,5	podrażnienie	<i>Mücke 1970</i>
< 0,5	nie stwierdzono	<i>Kretschmar i in. 1972</i>
0,4	nie stwierdzono	<i>Schröder 1982</i>
0,35	podrażnienie	<i>French 1993</i>
0,2	nie stwierdzono	<i>Mücke 1970</i>
0,2	nie stwierdzono	<i>Pazdiora, Kubiček 1967</i>
0,2	szorstka skóra przez 1 ÷ 2 dni	<i>Kretschmar i in. 1972</i>
0,1	nie stwierdzono	<i>Baldry 1992</i>

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono natychmiastowe powstanie rumienia u 3 z 15 chirurgów stosujących wielokrotnie w ciągu dnia 0,5-procentowy roztwór kwasu nadooctowego do dezynfekcji rąk (*Kramer i in. 1987*). Procedura obejmowała mycie rąk mydłem i szczotką przez 3 min, a następnie dezynfekcję rąk roztworem kwasu nadooctowego przez 5 min. Taka sekwencja czynności miała miejsce między operacjami, tj. sześć 5-minutowych dezynfekcji rąk roztworem kwasu nadooctowego w ciągu dnia pracy. Po 7 dniach na rękach 6 z 15 chirurgów wystąpiło zapalenie skóry. Chirurdzy stosujący 0,5-procentowy roztwór kwasu nadooctowego do dezynfekcji rąk zgłosili podrażnienie skóry, natomiast chirurdzy stosujący 0,2-procentowy roztwór kwasu nadooctowego nie raportowali podrażnienia ani innych negatywnych skutków dla skóry, nawet przy długotrwałym stosowaniu (*Mücke 1970*).

informacje na temat skutków miejscowego działania drażniącego kwasu nadooctowego(PAA).

Działanie drażniące na skórę

Zestawienie informacji dotyczących drażniącego działania kwasu nadooctowego (PAA) na skórę przedstawiono w tabeli 4.

Nie stwierdzono nietolerancji na kwas nadooctowy u osób przemywających ręce 0,2-procentowym roztworem kwasu nadooctowego przez 3 min, a następnie wodą z mydłem. Uczucie pieczenia występowało jedynie w przypadku obecności na skórze małych ran (*Pazdiora, Kubiček 1967*). W innym badaniu po dezynfekcji rąk 0,2-procentowym roztworem kwasu nadooctowego zaobserwowano łuszczenie się skóry przez 1 ÷ 2 dni. Szorstkość skóry wystąpiła po jednym dniu od narażenia u 2 z 10 osób (*Kretschmar i in. 1972*). Po zastosowaniu 0,35-procentowego kwasu nadooctowego u 7 z 56 pacjentów mających skłonności do egzem, wystąpiło podrażnienie (*French 1993*). W innym badaniu roztwory wodne kwasu nadooctowego o stężeniu $\leq 0,5\%$ nie powodowały uszkodzenia skóry rąk (*Kretschmar i in. 1972*).

Zastosowanie roztworów o mniejszym stężeniu ($\leq 0,1\%$ kwasu nadoctowego) pod opatrunkiem okluzyjnym nie spowodowało istotnych podrażnień u 122 pacjentów ze skłonnościami do egzemu (Baldry 1992). Większych stężeń kwasu nadoctowego nie badano.

Działanie drażniące na oczy

Ochotnikom (4) nałożono na powieki 0,1-procentowy roztwór kwasu nadoctowego (PAA) na 5 ÷ 10 min. Ochotnicy odczuwali lekkie, przemijające uczucie pieczenia (Kretschmar i in. 1972).

Działanie drażniące na drogi oddechowe

Fraser, Thorbinson (1986) przeprowadzili badania w zakładach hodowli kurcząt, podczas zamgławiania pomieszczeń, w celach dezynfekcyjnych z zastosowaniem rozcieńczonego w proporcji 1: 20 płynnego produktu handlowego Tenneco Organics "Peratol", zawierającego 5% kwasu nadoctowego (PAA), (1904 mg/l). Pomiar stężeń kwasu nadoctowego w powietrzu

jako całkowite stężenie nadtlenu, w przeliczeniu na nadtlenek wodoru, prowadzono w różnych odległościach od generatora zamgławiania. Ponieważ kwas nadoctowy posiada większą prężność par niż nadtlenek wodoru (H_2O_2), przyjęto, że mierzona frakcja pochodziła głównie z kwasu nadoctowego. Szczegóły dotyczące metody analitycznej nie zostały przedstawione w raporcie. Generator zamgławiania został umieszczony około 1 m nad ziemią, a pomiary zostały wykonane w różnej odległości od miejsca emisji. U pracowników, w wyniku narażenia inhalacyjnego na mgły kwasu nadoctowego o całkowitym stężeniu $15,6 \text{ mg/m}^3$ trwającego 3 min, wystąpiło łzawienie i odczucie skrajnego dyskomfortu. Narażenie na kwas nadoctowy o stężeniu w zakresie $4,67 \div 1,56 \text{ mg/m}^3$ przez 5 min powodowało silny dyskomfort, bez łzawienia, malejący wraz z obniżeniem stężenia. W tabeli 5. i 6. przedstawiono skutki narażenia pracowników na mgły kwasu nadoctowego o stężeniu mierzonym jako całkowite stężenie nadtlenu, w przeliczeniu na nadtlenek wodoru od rozpoczęcia procesu zamgławiania, tj. od godziny 15.30 do 17.20, a następnie 45 min po wyłączeniu generatora zamgławiania.

Tabela 5.

Skutki narażenia pracowników na mgły kwasu nadoctowego (PAA), (mierzone jako całkowite stężenie nadtlenu w przeliczeniu na nadtlenek wodoru u pracowników zakładów hodowli kurcząt), (Fraser, Thorbinson 1986; cyt. za EPA 2010)

Skutki narażenia	Czas	Stężenie, mg/m^3
Łzawienie, skrajny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzową nosa	15,30	15,6
Łzawienie, skrajny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzową nosa	15,37	15,6
Dyskomfort wynikający z podrażnienia błony śluzowej nosa i oczu, zmniejszająca się wraz ze zmniejszeniem stężenia	15,53	$3,12 \div 4,67$
Tolerancja, brak negatywnych odczuć		$1,56 \div 3,12$ < 1,56
Ostre działanie drażniące opisywane jako nie do zniesienia	16,05	6,23
Silny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzową nosa	17,00	7,79
Silny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzową nosa	17,10	7,79
		9,35
Silny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzową nosa	17,15	9,35
Ostre działanie drażniące tolerowane jedynie przez 2 min	17,20	6,26

Tabela 6.

Skutki narażenia pracowników na mgły kwasu nadooctowego (PAA) po wyłączeniu generatora zamgławiania (Fraser, Thorbinson 1986; cyt. za EPA 2010)

Skutki narażenia	Czas, min	Stężenie, mg/m ³
Silny dyskomfort, ostre działanie drażniące na błonę śluzowa nosa	5 ÷ 10	6,23
Uciążliwość, działanie drażniące na błony śluzowe	15 ÷ 20	3,12 ÷ 4,67
Uciążliwość tolerowana	25	3,12
Niewielki dyskomfort	30	1,56 ÷ 3,12
Tolerancja, brak negatywnych odczuć	35 ÷ 45	<= 1,56

McDonagh (1997) przeprowadził badania w zakładach destylacji kaprolaktonu podczas oddestylowywania kwasu nadooctowego, stosowanego w produkcji monomeru kaprolaktonu. Przeprowadzono pomiary stężeń kwasu nadooctowego w powietrzu trwające 3 h jako całkowite stężenie nadtlenków, w przeliczeniu na nadtlenek wodoru na różnych stanowiskach pracy. Kwas nadooctowy w zakresie stężeń 1,56 ÷ 1,87 mg/m³ nie wykazywał bezpośredniego działania drażniącego. Pracownicy opisywali jedynie subiektywne nieprzyjemne odczucia w przypadku dłuższego narażenia. W zakresie stężeń 0,4 ÷ 0,5 mg/m³ kwas był dobrze tolerowany i nie powodował nieprzyjemnych odczuć podczas narażenia trwającego 3 h. Stężenie kwasu nadooctowego w innej części zakładu (pomiar 10 min) wynosiło 0,53 mg/m³. Stężenie to, podczas narażenia trwającego 3 h, nie spowodowało łzawienia u pracowników. McDonagh (1997) zaproponował ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu nadooctowego na poziomie 0,47 mg/m³ (0,15 ppm) i określił to stężenie jako wyczuwalne, ale niedziałające drażniąco i niepowodujące nieprzyjemnych odczuć. W innym badaniu krótkoterminowe narażenie na kwas nadooctowy o stężeniu 4,6 mg/m³, stosowany dla celów dezynfekcyjnych w pomieszczeniach intensywnej opieki medycznej, nie spowodowało u personelu i pacjentów innych objawów poza lekkim odczuciem kwaśnego zapachu (Dworschak, Linde 1976). Schaffernicht, Müller (1998) przeprowadzili badania w szpitalu uniwersyteckim, w których średnio ważone stężenie kwasu nadooctowego w ciągu 8-godzinnego dnia pracy wynosiło od < 0,005 (granica wykrywalności) do 1,84 mg/m³, z czego 60% pomiarów wynosiło < 0,1 mg/m³, a 5% przekraczało 1 mg/m³. Pracownicy zgłaszali podrażnienie oczu oraz błony

śluzowej nosa i gardła, jak również zaczerwienienie i swędzenie skóry rąk i twarzy. Zbadano także, czy narażenie na kwas nadooctowy o stężeniu > 0,4 mg/m³ mogło być przyczyną uszkodzenia zębów i dziąseł pracowników. Grupę badaną i kontrolną stanowiły kobiety (26 kobiet w każdej grupie) w zbliżonym wieku i z porównywalnym stanem higieny jamy ustnej. Wyniki zostały oparte na trzech kryteriach: stan higieny jamy ustnej, stan dziąseł i stan szkliwa. Jediną istotną różnicą między grupą badaną i kontrolną był wskaźnik krwawienia z kieszonek dziąsłowych według Mühlemanna i Sona (Rebelo, Correia de Queiroz – on line) wskazujący na zapalenie dziąseł u badanych pracowników. Ponadto, nie stwierdzono innych różnic między grupą badaną a kontrolną, co mogło być związane z niskim poziomem narażenia. Ticháček (1966) opisał działanie drażniące kwasu nadooctowego u ludzi narażonych w zamkniętym pomieszczeniu na aerozol 0,8-procentowego roztworu wodnego kwasu nadooctowego. Skutki narażenia obejmowały: łzawienie, zwiększoną produkcję wydzieliny z nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa oraz przejściową utratę wężchu.

Reasumując, powyższe dane dotyczące działania drażniącego kwasu nadooctowego u ludzi wskazują, że 0,5-procentowy wodny roztwór kwasu nadooctowego stosowany do mycia rąk powodował podrażnienie skóry, natomiast 0,2-procentowy roztwór nie powodował podrażnienia. Nałożony na powieki 0,1-procentowy roztwór kwasu nadooctowego powodował jedynie lekkie pieczenie. Aerozol kwasu nadooctowego o stężeniu 1,56 ÷ 1,87 mg/m³ bezpośrednio nie wykazywał działania drażniącego, lecz wywoływał dyskomfort, gdy narażenie trwało dłużej. Narażenie inhalacyjne na kwas nadooctowy o stę-

żeniu nawet do 0,5 mg/m³ wydaje się być dobrze tolerowane przez ludzi.

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie brak danych na temat przewlekłych zatruc ludzi spowodowanych

zawodowym narażeniem na kwas nadcoctowy (PAA).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak danych o wynikach badań epidemiologicznych dotyczących kwasu nadcoctowego (PAA).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

Toksyczność ostra inhalacyjna

W badaniach toksyczności ostrej inhalacyjnej występowały trudności nie tylko z utrzymywaniem stałego stężenia kwasu nadcoctowego (PAA), lecz także dokładnym pomiarem składu roztworów wodnych kwasu nadcoctowego oraz wielkości cząstek, co może tłumaczyć duży rozrzut otrzymanych wartości LC₅₀ 76 ÷ > 2000 mg/m³ (Whitman 1991; Dudek 1984; Janssen, Van Doorn 1994; Terrell 1986; Hutt, Kinney 1985; Biffi 1992a; 1995), przy czym dla narażenia na kwas nadcoctowy w postaci aerozolu zakres wartości LC₅₀ był niższy niż dla par i wynosił odpowiednio: 76 ÷ > 241 mg/m³ i 490 ÷ > 2000 mg/m³ (ECETOC 2001).

Głównym skutkiem narażenia inhalacyjnego szczurów na pary i aerozole kwasu nadcoctowego było miejscowe podrażnienie dróg oddechowych, które było wyraźniejsze w przypadku aerozoli niż par.

Objawy narażenia na stężenia letalne obejmowały: zwiększenie szybkości oddychania, obrzęk błony śluzowej oraz zwiększony wyciek wydzieliny z nosa. Autopsja zwierząt wykazała zmiany morfologiczne w całych płucach (Flemming 1984; Kramer i in. 1983). W czeskich badaniach, po narażeniu szczurów na aerozol kwasu nadcoctowego o stężeniu 238 mg/m³ przez 4 h zaobserwowano: nadpobudliwość, wzmożone łzawienie, duszność i znaczący obrzęk płuc (Benes i in. 1966).

U zwierząt narażanych na kwas nadcoctowy o stężeniu 72 mg/m³ zaobserwowano: nadpobudliwość, zwiększone łzawienie, duszność i wyciek wydzieliny z krwią z nosa. Natomiast u zwie-

rząt narażonych na kwas nadcoctowy o stężeniu 7,2 mg/m³, po pobudzeniu w początkowym okresie narażenia, zachowanie zwierząt powracało do stanu normalnego. Po 7 dniach podczas autopsji nie stwierdzono widocznych zmian w drogach oddechowych (Benes i in. 1966; DFG 1993).

Janssen (1989c) przeprowadził badania dotyczące wpływu kwasu nadcoctowego na częstość oddechów samców szczurów CPB-WU Wistar. Szczury narażano przez 25 min na aerozole preparatu Proxitane 1507 zawierającego kwas nadcoctowy i nadtlenek wodoru. U zwierząt narażonych na kwas nadcoctowy o stężeniu 12,2 lub 13,9 mg/m³ stwierdzono odpowiednio 33- i 32-procentową redukcję częstości oddechów, natomiast u szczurów, które wdychały kwas nadcoctowy o mniejszym stężeniu (8,4 mg/m³) obserwowano większą 47-procentową redukcję częstości oddechów (Janssen 1989). Tylko niewielkie objawy działania toksycznego (mrużenie oczu, ograniczona aktywność, wyciek z oka) stwierdzono u szczurów narażanych na kwas nadcoctowy o stężeniu 11,7 mg/m³ przez 4 h (Whitman 1991).

Toksyczność ostra pokarmowa

Badania toksyczności ostrej drogą pokarmową na szczurach przeprowadzono przy użyciu różnych produktów o zawartości kwasu nadcoctowego od 0,15 ÷ 35% (Besten 1994; Cascieri, Freeman 1983b; Degussa 1977; 1982; Den Rondot 1984; Freeman 1987; 1998; 1991b; Haynes, Brightwell 1998a; Kenneth, Harrod 1993; Kuhn 1996c; 1996d; Kynoch, Mullins 1985; Morris 1995; Prinsen 1993b; 1998b).

Uzyskane wyniki badań charakteryzuje duży rozrzut wartości LD₅₀ kwasu nadooctowego od 9 ÷ 202 mg/kg mc.

U szczurów, po jednorazowym podaniu dawki 7,5 mg/kg mc. 0,15-procentowego roztworu kwasu nadooctowego nie zaobserwowano zmian podczas narażenia, a podczas autopsji nie stwierdzono skutków działania toksycznego w narządach wewnętrznych (Freeman 1991b).

W powyższych badaniach na szczurach, którym podawano dawki > 2,6 mg/kg mc. kwasu nadooctowego, objawy ostrego zatrucia wynikały z właściwości drażniących/żrących kwasu i obejmowały: stroszenie sierści, trudności oddechowe, zmniejszoną aktywność ruchową oraz biegunkę. Podczas autopsji zwierząt stwierdzono nieprawidłowy wygląd przewodu pokarmowego, w tym: miejscowe podrażnienia, nabrzmiały żołądek i zmiany w niektórych sąsiadujących narządach wewnętrznych (np. w wątrobie).

Toksyczność ostra dermalna

Badania toksyczności ostrej dermalnej kwasu nadooctowego (PAA) przeprowadzono na szczurach i królikach z udziałem produktów o stężeniu kwasu wynoszącym 0,15 ÷ 17% (Cascieri, Freeman 1983a; Freeman 1991a; Koopman 1994; Kuhn 1996a; 1996b; Prinsen 1993a; 1998a).

W większości badań testowano tylko jedną dawkę, która nie powodowała padnięć zwierząt. Kuhn (1996a; 1996b) przeprowadził badania na królikach, w których określił wartość LD₅₀ dla kwasu nadooctowego na poziomie 56,1 oraz 228,8 mg/kg mc. W innych badaniach na szczurach obserwowano białe i czerwone plamy w miejscu naniesienia kwasu, natomiast w badaniach na królikach – zmniejszoną aktywność ruchową, biegunkę i wyciek wydzieliny z nosa, który zdaniem autorów, najprawdopodobniej wynikał z jednoczesnego narażenia zwierząt przez drogi oddechowe (Koopman 1994; Kuhn 1996 a; 1996b).

Miejscowe działanie

Działanie drażniące na skórę

Istnieją liczne wyniki badań dotyczących działania drażniącego i żrącego (w zależności od stężenia) roztworów wodnych kwasu nadooctowego (PAA)

na skórę królików (Cascieri, Freeman 1983c; Degussa 1988a; 1988b; Degussa 1990a; Duprat i in. 1974; Freeman 1991c; Guillot 1985; Haynes, Brightwell 1998b; Janssen, Pot 1987).

Roztwory wodne o zawartości procentowej kwasu nadooctowego 0,013 ÷ 0,34 nie powodowały podrażnień lub były jedynie lekko drażniące. Roztwory kwasu nadooctowego > 3,4-procentowe wykazywały działanie żrące na skórę królika, jeśli czas narażenia wynosił 45 min lub dłużej. W przypadku roztworów 5-procentowych i krótkiego czasu narażenia (3 min) obserwowano podrażnienia od umiarkowanego do silnego, lecz nie działanie żrące.

Działanie drażniące na oczy

Istnieje wiele wyników badań dotyczących działania drażniącego i żrącego (w zależności od stężenia) roztworów wodnych kwasu nadooctowego (PAA) na oczy królików (Biffi 1992b; Cascieri, Freeman 1983d; Duprat i in. 1974; Freeman 1991d; Joakimson i in. 1990a; 1990b).

Jednorazowe wkroplenie 0,034-procentowego roztworu kwasu nadooctowego na oczy królików spowodowało nieznaczne zapalenie spojówek utrzymujące się przez 24 h po narażeniu (Duprat i in. 1974). Nałożenie na oczy 0,15-procentowego roztworu kwasu nadooctowego spowodowało jedynie łagodne podrażnienie oczu, natomiast nałożenie 0,34-procentowego – ciężkie nieodwracalne zmętnienie rogówki (u 2 z 6 zwierząt), ciężkie zapalenie spojówek, owrzodzenie i zapalenie tęczówki (Duprat i in. 1974; Freeman 1991d). Roztwór kwasu nadooctowego (17-procentowy) wykazywał działanie żrące na oczy zarówno przemywane, jak i nieprzemywane (Cascieri i in. 1983d).

Reasumując, skutki miejscowego działania roztworów kwasu nadooctowego są podobne zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Roztwory wodne kwasu nadooctowego < 0,2-procentowe nie wykazywały działania drażniącego na skórę, natomiast < 0,1-procentowe – nie działały drażniąco na oczy.

Działanie uczulające na skórę

Potencjalne właściwości uczulające kwasu nadooctowego (PAA) w kontakcie ze skórą badano

metodą *Buehlera* na krótkowłosych albinotycznych świnkach morskich z użyciem 5-procentowego roztworu kwasu nadoctowego w produkcie handlowym zawierającym 20% nadtlenu wodoru i 10% kwasu octowego (*Kuhn* 1996e). Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że 5-procentowy kwas nadoctowy nie działał uczulająco na skórę świnek morskich.

Podobne badania przeprowadzono z użyciem 12-procentowego roztworu kwasu nadoctowego w produkcie zawierającym 20% nadtlenu wodoru i 20% kwasu octowego (*Kuhn* 1996f). Wyniki wykazały, że 12-procentowy kwas nadoctowy nie wywoływał reakcji uczuleniowej u świnek morskich.

W innym badaniu metodą *Buehlera* z użyciem 5- ÷ 6-procentowych roztworów kwasu nadoctowego w produkcie zawierającym 22 ÷ 23% nadtlenu wodoru oraz 10 ÷ 11% kwasu octowego, 14 dni po trzeciej indukcji nie stwierdzono podrażnienia lub reakcji uczuleniowej skóry (*Freeman* 1991e).

Wszystkie omówione badania zostały przeprowadzone zgodnie z przyjętymi zaleceniami OECD lub innymi powszechnie uznawanymi wytycznymi. W innych badaniach zastosowano kontrolę dodatnią (1-chloro-2,4-dinitrobenzen). Wyniki potwierdziły wrażliwość świnek morskich na dodatnią kontrolę (*Kuhn* 1996e; 1996f).

Reasumując, wyniki trzech testów *Buehlera* były ujemne. Nie stwierdzono właściwości uczulających roztworów wodnych kwasu nadoctowego w kontakcie ze skórą świnek morskich. Nie znaleziono informacji z przemysłu na temat przypadków uczulenia u osób pracujących z kwasem nadoctowym.

Toksyczność podprzewleka i przewleka

Toksyczność inhalacyjna

W tabeli 7. zamieszczono informacje dotyczące toksyczności inhalacyjnej podprzewlekiej/przewlekiej kwasu nadoctowego (PAA) dla zwierząt doświadczalnych. W żadnym z dostępnych opisów

badania nie zmierzono stężenia kwasu nadoctowego w powietrzu. Stężenie obliczono z ilości kwasu nadoctowego użytego do wytworzenia aerozoli lub par wewnątrz komór ekspozycyjnych.

Przewlekłe narażenie inhalacyjne zwierząt na produkty na bazie kwasu nadoctowego powodowało głównie podrażnienia dróg oddechowych i oczu, a o większych stężeniach: zmiany zapalne w płucach, zmniejszone przyrosty masy ciała, zmiany morfologiczne krwi oraz stany zapalny wątroby.

Heinze i in. (1981) przeprowadzili badania, w których myszy narażano (całe ciało) przez 29 dni na aerosol kwasu nadoctowego o stężeniach: 70; 281 lub 1125 mg/m³ przez: 5; 10 i 15 min dziennie. W badaniu brały udział dwie grupy kontrolne, z których jedna była narażana na aerosol wodny przez 10 min dziennie. W grupach badanych, po początkowym pobudzeniu zwierząt, obserwowano zmniejszenie aktywności ruchowej. Skutek ten był zależny od stężenia kwasu nadoctowego. W grupie narażonej na kwas nadoctowy o największym stężeniu – 1125 mg/m³, obserwowano oznaki zaburzeń oddechowych przez kilka godzin po narażeniu, bez względu na długość narażenia w ciągu dnia. U niektórych zwierząt stwierdzono również objawy podrażnienia oczu. W grupie narażanej na kwas nadoctowy o stężeniu 1125 mg/m³ przez 15 min dziennie zaobserwowano zwiększenie liczby padłych zwierząt. U zwierząt narażanych na kwas nadoctowy i aerosol wodny stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. W grupie narażanej na kwas nadoctowy o największym stężeniu zaobserwowano zwiększenie: liczby erytrocytów, hematokrytu, zawartości hemoglobiny i liczby białych ciałek krwi, natomiast zależność skutków od czasu trwania narażenia nie była wyraźna. Histopatologiczne zmiany w płucach (zapalenie płuc) stwierdzono w grupie narażanej na kwas nadoctowy o stężeniu 1125 mg/m³. Zmiany w płucach zależały od czasu trwania narażenia. Inne narządy nie zostały zbadane. Wartość NOAEL dla zmian zapalnych w płucach wynosiła 281 mg/m³ (ECETOC 2001).

Tabela 7.

Toksyczność inhalacyjna powtarzana kwasu nadooctowego (PAA) dla zwierząt doświadczalnych (ECETOC 2001)

Gatunek zwierząt, liczba, płeć	Stężenie, mg/m ³	Pary/aerozole, rozmiar cząstek	Czas narażenia	LOAEC, mg/m ³	NOAEC, mg/m ³	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo	CoR
Mysz 40 ♀	70; 281; 1125	aerozol, 0,5 ÷ 8 µm	5; 10; 15 min/dzień, 29 dni	1125	281*	podczas i natychmiast po narażeniu: podrażnienie oczu, zaburzenia oddechowe, zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie liczby padłych zwierząt (15-minutowe narażenie), zwiększenie liczby erytrocytów i leukocytów, hemoglobiny, hematokrytu, zapalenie płuc	Heinze i in. 1981	2e
Mysz 40 bd	280; 1125; 2250	pary, bd	5; 10; 15 min/dzień, 29 dni	2250	1125	ciężki oddech, podrażnienie oczu, zwiększenie liczby padłych zwierząt, zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie liczby erytrocytów i leukocytów, hemoglobiny, hematokrytu, zapalenie płuc	Heinze i in. 1982	2e
Mysz 40 bd	70; 280; 1125	aerozol, 0,5 ÷ 8 µm	5; 10; 15 min/dzień, 29 dni	1125	280	ciężki oddech, podrażnienie oczu, zwiększenie liczby padłych zwierząt; zmniejszenie przyrostu masy ciała; zwiększenie liczby erytrocytów i leukocytów, hemoglobiny, hematokrytu, zapalenie płuc	Heinze i in. 1982	2e
Mysz 10 bd	70; 140	aerozol, 0,5 µm (MMA D ^e 1,6 µm)	3 x 1 h/tydz., 28 dni	70	bd	zmniejszenie przyrostu masy ciała, zaburzenia oddechowe podczas narażenia, małe ogniska zapalne w płucach	Merka, Urban 1976	3a
Mysz 20 lub 60 bd	186; 280	aerozol, bd	2 x 30 min/dzień, 90 dni	186	bd	zmiany zapalne w płucach, obecność ziarniników i nacieków z limfocytów w wątrobie	Heinze, Nattermann 1984	2e
Świnka morska 20 bd	186; 280	aerozol, bd	2 x 30 min/dzień, 90 dni	186	bd	zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmiany zapalne w płucach, ziarniki, nacieki z limfocytów i gromadzenie się lipidów w postaci kropli tłuszczu w wątrobie	Heinze, Nattermann 1984	2e

Objaśnienia:

* – dla zmian zapalnych w płucach.

CoR (*code of reliability*) – poziom wiarygodności badań w skali Klimisch'a od 1 ÷ 4, gdzie: 1 – oznacza wiarygodność bez ograniczeń, 4 – nie do wykorzystania (Klimisch i in. 1997).

bd – brak danych.

MMAD – średnica aerodynamiczna (mediana) rozkładu masowego cząstek.

W innym badaniu myszy narażano (całe ciało) przez 29 dni na pary kwasu nadooctowego o stężeniach: 280; 1125 lub 2250 mg/m³ oraz aerozol kwasu nadooctowego o stężeniach: 70;

280 lub 1125 mg/m³ przez 5, 10 lub 15 min dziennie (Heinze i in. 1982). Padnięcia zwierząt odnotowano w grupach narażanych na pary i aerozol kwasu nadoctowego o największym stężeniu, tj. 2250 i 1125 mg/m³. We wszystkich grupach zwierząt, po początkowym pobudzeniu, obserwowano zmniejszenie aktywności ruchowej, natomiast w grupach narażanych na związek o największym stężeniu zwierzęta pozostawały w tym stanie jeszcze po zakończeniu narażenia. Zaburzenia oddychania i zapalenie oczu obserwowano u wielu zwierząt w grupie narażanej na aerozol kwasu nadoctowego o dużym stężeniu. Zmniejszone przyrosty masy ciała odnotowano w grupach narażanych na pary/aerozole o dużym stężeniu kwasu nadoctowego bez względu na czas narażenia w ciągu dnia. W grupach narażanych na aerozol kwasu nadoctowego o stężeniu 1125 mg/m³ i pary o stężeniu 2250 mg/m³, obserwowano we krwi zwiększenie: liczby erytrocytów, zawartości hemoglobiny, hematokrytu, liczby leukocytów, z tym, że zmiany w grupie narażanej na pary były mniej wyraźne. W badaniu patomorfologicznym zwierząt narażanych na aerozol kwasu nadoctowego o największym stężeniu, obserwowano rozdęty przewód pokarmowy ze spienioną treścią pokarmową. W grupach narażanych na pary i aerozole o największym stężeniu, stwierdzono istotne zmiany zapalne w płucach. Zmiany te nasilały się wraz z długością czasu narażenia. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w wątrobie i nerkach. Według autorów, obserwowane skutki narażenia wynikały z działania drażniącego kwasu nadoctowego. Wartość NOAEL w tym badaniu dla działania drażniącego par wynosiła 1125 oraz 280 mg/m³ dla aerozoli (przy narażeniu do 15 min dziennie przez 29 dni), (ECETOC 2001).

Inne badanie przeprowadzono na myszach, które narażano przez 28 dni na aerozole kwasu nadoctowego o stężeniach 70 lub 140 mg/m³, 3 razy 1 h w tygodniu. Stwierdzono objawy niewydolności oddechowej w czasie narażenia, które ustąpiły po przerwaniu narażenia (Merka, Urban 1976). Zanotowano zmniejszone przyrosty masy ciała zwierząt. W badaniach histopatologicznych po 14

dniach narażenia stwierdzono jedynie łagodne zmiany morfologiczne w płucach. Nie stwierdzono natomiast zmian w żadnych innych narządach wewnętrznych (sercu, wątrobie, śledzionie i nerkach). Po 4 tygodniach narażenia zaobserwowano u zwierząt pojedyncze drobne ogniska zapalne w płucach (ECETOC 2001).

W innym eksperymencie narażano myszy przez 90 dni na aerozol kwasu nadoctowego o stężeniach 186 i 280 mg/m³, 2 razy przez 30 min dziennie. W badaniu uczestniczyły dwie grupy kontrolne, z których jedna była narażana na aerozol wodny przez 10 min dziennie. Przyrosty masy ciała we wszystkich grupach były podobne w porównaniu do przyrostów w grupach kontrolnych. Parametry hematologiczne i biochemiczne surowicy krwi również nie różniły się istotnie między grupami. Badania histopatologiczne płuc ujawniły zwiększoną częstość występowania i nasilenia zmian zapalnych (pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych, proliferację komórek nabłonka, nacieki eozynofików i neutrofilów) w porównaniu z grupami kontrolnymi. Zmiany nowotworowe w komórkach nabłonkowych płuc obserwowano u 3 zwierząt i u 1 myszy z grupy kontrolnej narażanych na kwas nadoctowy o małym stężeniu. Ponieważ te zmiany nie były obserwowane w grupie narażanej na związek o największym stężeniu, nie uznano ich za skutek narażenia na kwas nadoctowy. Badanie histopatologiczne wątroby zwierząt narażanych przez 30 lub 90 dni wykazało zwiększenie nacieków z limfocytów i wzrost ziarniaków w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych. Rozmiary ziarniaków wzrosły po 90 dniach narażenia. Zdaniem autorów przyczyną obserwowanych zmian była prawdopodobnie infekcja bakteryjna, a nie narażenie na kwas nadoctowy. Stężenie 186 mg/m³ zostało uznane za wartość LOAEC (ECETOC 2001).

W innym eksperymencie, w którym świnki morskie narażano na kwas nadoctowy o stężeniach 186 i 280 mg/m³, 2 razy po 30 min dziennie przez 90 dni, u zwierząt zanotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała (Heinze, Nattermann 1984). Badania hematologiczne nie wykazały istotnych różnic w: liczbie leukocytów i

erytrocytów, stężeniu hemoglobiny i białek surowicy, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia stężenia gamma-globulin. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ASAT) w grupie narażanej nie różniła się od aktywności w grupach kontrolnych, natomiast aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) była znacząco większa u zwierząt narażanych.

W badaniach histopatologicznych płuc stwierdzono zwiększoną częstość występowania i nasilenia zmian zapalnych, tj.: pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych, proliferacja komórek nabłonka, nacieki eozynofilów i neutrofilów. Badanie wątroby narażanych zwierząt ujawniło nieistotne zwiększenie nacieków z limfocytów i wzrost ziarniaków w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej oraz gromadzenie się lipidów w postaci kropli tłuszczu w wątrobie. Zdaniem autorów przyczyną obserwowanych zmian była prawdopodobnie infekcja bakteryjna, a nie narażenie na kwas nadoctowy. Stężenie 186 mg/m³ kwasu nadoctowego zostało przyjęte za wartość LOAEC związku (ECETOC 2001).

Nie obserwowano padnięcia zwierząt po 28-dniowym narażeniu szczurów na parę 1-procentowego roztworu kwasu nadoctowego. Na początku okresu narażenia zaobserwowano przejściowy niepokój zwierząt (Benes i in. 1966).

Benes i in. (1966) przeprowadzili badania, w których szczurom podawali aerozol kwasu nadoctowego o stężeniu 7,2 lub 72 mg/m³, przez 1 h dziennie, 24 narażenia przez 28 dni. W grupie narażanej na kwas nadoctowy o stężeniu 7,2 mg/m³ zaobserwowano oznaki pobudzenia, ale nie działanie drażniące lub inne objawy kliniczne. Natomiast w grupie narażanej na kwas nadoctowy o stężeniu 72 mg/m³ zaobserwowano zmniejszenie masy ciała oraz objawy kliniczne: niepokój, wyciek wydzieliny z oka i zaburzenia oddychania (ECETOC 2001).

Toksyczność dermalna

Dostępne badania dotyczące toksyczności podprzewlekłej/przewlekłej kwasu nadoctowego (PAA) drogą dermalną u zwierząt doświadczalnych (bez opatrunku okluzyjnego) przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Toksyczność dermalna powtarzana ustalona w doświadczeniu na zwierzętach w wyniku aplikacji kwasu nadoctowego (PAA) bez opatrunku okluzyjnego (ECETOC 2001)

Gatunek, liczba, płeć	Dawka PAA, mg/kg mc.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo	CoR
Świnka morska 20 ♀ ♂	3,84 ^a	2 razy dziennie, 5 dni/tydz., przez 28 dni	niewielkie podrażnienie skóry, zmniejszenie przyrostów masy ciała od 20. dnia narażenia, niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i dyhydrogenazy mleczajowej (LDH), niewielkie zmniejszenie się masy wątroby; nie stwierdzono zmian histopatologicznych	w grupie kontrolnej i testowej: zapalenie płuc silniej wyrażone w grupie testowej	Kramer i in. 1982	2e
Świnka morska 20 ♀ ♂	3,84 ^a	2 razy dziennie, 5 dni/tydz., przez 90 dni	niewielkie podrażnienie skóry, zmniejszenie przyrostów masy ciała od 44. dnia, zwiększenie liczby leukocytów, niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i dyhydrogenazy mleczajowej (LDH), zwiększenie względnej masy nerek i śledziony, histopatologiczne zmiany w wątrobie i nerkach	w grupie kontrolnej i testowej: zapalenie płuc silniej wyrażone w grupie testowej	Kramer i in. 1982	2e
Królik 28 ♀	1	3 razy tygodniowo przez rok	skóra: atrofia i degeneracja mieszków włosowych	badano tylko skórę	Müller i in. 1988	2e

cd. tab. 8.

Gatunek, liczba, płeć	Dawka PAA, mg/kg mc.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo	CoR
Świnia 5 ♀	113,6	1 raz przez 2 dni, przez 120 dni	skóra: zapalenie, utrata włosów, hiper- i parakeratoza; nie stwierdzono zmian układowych		<i>Busch, Werner</i> 1974	4e

Objaśnienia:

CoR (*code of reliability*) – poziom wiarygodności badań w skali Klimisch'a od 1 do 4, gdzie: 1 – oznacza wiarygodność bez ograniczeń, 4 – nie do wykorzystania (*Klimisch i in.* 1997).

^a – 0,16 ml/100 g = 1,92 mg/kg mc.

^b – czysty destylat PAA.

Wiarygodność wyników 28- i 90-dniowych badań na świnkach morskich jest ograniczona ze względu na chorobę infekcyjną testowanych zwierząt (*Kramer i in.* 1982).

Busch, Werner (1974) przeprowadzili badania, w których na skórę grzbietu świni nanoszono 1,5-procentowy roztwór kwasu nadoctowego przez 120 dni (raz na 2 dni). U zwierząt po 10 ÷ 15 min od naniesienia zaobserwowano: ślinotok, łzawienie oraz zwiększoną częstość oddechów, które prawdopodobnie były spowodowane wdychaniem uwalniającego się z powierzchni skóry kwasu nadoctowego. Bezpośrednio po naniesieniu substancji na skórę zwierząt zaobserwowano podrażnienie, odwracalne w ciągu 10 ÷ 15 min. Po 20 dniach skóra zwierząt wykazywała: oznaki nadmiernego rogowacenia i zapalenia (nacieki komórkowe aż do

skóry właściwej), parakeratozę oraz wypadanie włosów.

Toksyczność drogą pokarmową

Istnieje tylko jedno dobrze udokumentowane badanie dotyczące toksyczności podprzewlekłej/przewlekłej kwasu nadoctowego (PAA) drogą pokarmową u szczurów (*Gaou* 2003). W badaniu brały udział 4 grupy szczurów Sprague-Dawley, po 10 samców i 10 samic w każdej, którym codziennie przez zgłębnik podawano wodny roztwór mieszaniny zawierającej: 5,5% kwasu nadoctowego, 15,3% nadtlenu wodoru i 16,6% kwasu octowego przez 13 tygodni (*Gaou* 2003). Objawy działania toksycznego przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9.

Wyniki badań toksyczności dawki powtarzanej kwasu nadoctowego (PAA) po narażeniu drogą pokarmową (*Gaou* 2003, OECD 2008)

Szczury Sprague-Dawley	Dawka, czas narażenia	Objawy działania toksycznego
Grupa 1.	sam nośnik (woda destylowana)	brak zmian
Grupa 2.	0,75 mg/kg mc./dzień (0,055%) od 1. ÷ 22. dnia 0,25 mg/kg mc./dzień (0,018 %) od 23. ÷ 92. dnia	brak zmian klinicznych, hematologicznych, biochemicznych krwi i histopatologicznych
Grupa 3.	2,5 mg/kg mc./dzień (0,18%) od 1. ÷ 22. dnia 0,75 mg/kg mc./dzień (0,55%) od 23. ÷ 92. dnia	u jednej samicy (dawka: 2,5 mg/kg mc./dzień), która padła w 20. dniu – obrzęk i przekrwienie płuc; u 2 samic – przejściowy lub przerywany świszczący oddech, nieuznany za skutek narażenia na kwas nadoctowy; nie stwierdzono zmian w badaniach laboratoryjnych i histopatologicznych zwierząt, które przeżyły narażenie
Grupa 4.	7,5 mg/kg mc./dzień (0,55%), od 1. ÷ 10. dnia	nie stwierdzono wyraźnej zależności padnięć zwierząt od dawki; u większości zwierząt, które padły – świszczący oddech, duszność, obrzęk brzucha i nadmierne wydzielanie śliny;

cd. tab. 9.

Szczury Sprague-Dawley	Dawka, czas narażenia	Objawy działania toksycznego
	5,0 mg/kg mc./dzień (0,37 %), od 11. ÷ 22. dnia 2,5 mg/kg mc./dzień (0,18 %), od 23. ÷ 92. dnia	u 3 samców i 2 samic, które przeżyły – nadmierne wydzielanie śliny, świszczący oddech i/lub stroszenie sierści; u samców (w pierwszym tygodniu), a u samic w trakcie całego badania – zmniejszenie przyrostu masy ciała (częściowo z powodu zmniejszonej konsumpcji pożywienia); badania laboratoryjne i histopatologiczne zwierząt, które przeżyły, nie wykazały skutków narażenia

Podczas sekcji zwierząt, które padły, lub zwierząt zabitych z grupy 4., przed upływem końca badania, stwierdzono: rozdęty gazem żołądek i inne części przewodu pokarmowego, przekrwione lub ze zmianami rozstrzeniowymi płuca. Nasilenie zaobserwowanych zmian nie zależało od wielkości dawki i czasu narażenia. Na podstawie wyników badań klinicznych i histopatologicznych wykazano miejscowe zmiany w tchawicy i płucach. Nie stwierdzono również działania układowego kwasu nadoctowego. Wiadomo jednak, że nadtlenek wodoru i kwas nadoctowy ulegają szybkiemu rozkładowi, powodując uwalnianie się gazowego tlenu przez katalazę obecną w żołądku i jelitach szczura, co tłumaczy obserwowany u narażonych zwierząt wzdęty brzuch i nadmierne wydzielanie śliny. Chociaż tchawica i płuca nie miały bezpośredniego kontaktu z badaną substancją, którą podawano przez zgłębnik, to nadmierne

wydzielanie śliny i refluks wyjaśniają zaobserwowane zmiany w tchawicy i płucach. Ponieważ tylko u kilku zwierząt zaobserwowano martwicę lub podrażnienia żołądka, jest prawdopodobne, że w wyniku szybkiego tworzenia się gazu część testowanego produktu wraz z sokami żołądkowymi przedostała się do tchawicy i płuc, powodując miejscowe podrażnienie lub zmiany zapalne. Fakt, że nie stwierdzono zwiększenia toksyczności wraz z wydłużeniem czasu narażenia, wspiera tezę o działaniu miejscowym kwasu nadoctowego. W badaniu nie stwierdzono wpływu substancji na narządy rozrodcze (OECD 2008). W warunkach tego badania, głównym skutkiem narażenia było działanie miejscowe, które zależało od stężenia kwasu nadoctowego. Wartość NOAEL wynosiła 0,75 mg/kg mc./dzień, natomiast wartość NOEL – 0,25 mg/kg mc./dzień (OECD 2008).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania mutagennego kwasu nadoctowego (PAA) na ludzi.

Badania w warunkach *in vitro*

W testach na mutacje powrotne na komórkach

bakteryjnych z aktywacją, jak i bez aktywacji metabolicznej, otrzymano ujemne wyniki. W dwóch testach naprawy DNA na embrionalnych fibroblastach płuca ludzkiego zarodka nie stwierdzono genotoksyczności. W teście aberracji chromosomowych *in vitro*, pozytywne wyniki uzyskano jedynie przy stężeniach cytotoksycznych (tab. 10.).

Tabela 10.

Wyniki badań genotoksyczności i mutagenności kwasu nadoctowego (PAA) w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/typ	Skład procentowy			Dawka	Aktywacja metaboliczna	Wynik	Piśmiennictwo
		PAA	H ₂ O ₂	HOAc				
Test Ames (mutacje powrotne)	bakterie: TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538	4,5	25,5	6,7	0,32 ÷ 206 µg/ płytkę	tak/nie	–	Wallat 1984a

cd. tab. 10.

Rodzaj testu	Gatunek/ szczep/typ	Skład procentowy			Dawka	Aktywacja metaboliczna	Wynik	Piśmiennictwo
		PAA	H ₂ O ₂	HOAc				
Aberracje chromosomowe	limfocyty ludzkie	5,17	20	10	13 ÷ 259 µg/ml	tak/nie	- + (A)	<i>Philips</i> 1994b
Nieplanowa synteza DNA	fibroblasty z płuca ludzkiego zarodka WI-38 CCL75	31	4,7	bd	0,2 ÷ 32 µg/ml	nie	-	<i>Coppinger</i> i in 1983
Test naprawy DNA	fibroblasty z płuca ludzkiego zarodka WI-38 CCL75	42	5,5	bd	4- ÷ 32 µg/ml	nie	-	<i>Coppinger</i> i in 1983

Objaśnienia:

A – przy największej dawce cytotoksycznej.

bd – brak danych.

(-) – wynik negatywny.

(+) – wynik pozytywny.

Badania w warunkach in vivo

W teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego myszy CD-1 15 samcom i 15 samicom podano jednorazowo przez zgłębnik roztwór wodny mieszaniny zawierającej: 5,17% kwasu nadoctowego, 20% nadtlenu wodoru i 10% kwasu octowego w dawkach: 0; 0,41; 1,8 lub 7,8 mg /kg mc. kwasu nadoctowego. Zwierzęta padły po 24, 48 i 72 h od narażenia. Szpik kostny pobrano z ich kości udowej. Wynik testu był negatywny. Nie odnotowano u zwierząt objawów klinicznych (*Blowers* 1994a).

W teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego myszy CF21/W68 7 samcom i 7 samicom podano przez zgłębnik roztwór wodny mieszaniny zawierającej: 4,5% kwasu nadoctowego, 6,7% nadtlenu wodoru i 6,7% kwasu octowego w dawkach: 18; 36 lub 72 mg/kg mc./dzień na początku badania i po 24 h. Komórki szpiku kostnego pobrano 6 h po podaniu ostatniej dawki. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania mikrojąder. We wszystkich grupach zaobserwowano, zależne od dawki, kliniczne objawy toksyczności. W trakcie trwania badania nie odnotowano padnięć zwierząt (*Wallat* 1984b).

W badaniach nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczurów F344 6 samcom podano przez zgłębnik dawki 17 lub 52 mg/kg mc. roztworu wodnego mieszaniny zawierającej: 5,17% kwasu nadoctowego, 20% nadtlenu wodoru i 10% kwasu octowego. Nie stwierdzono istotnego wzrostu nieplanowej syntezy DNA po 2 i 16 h po

podaniu. W warunkach tego badania nie wykazano potencjału genotoksycznego kwasu nadoctowego (*Blowers* 1994b).

W innym badaniu (*Nesslany* 2002) nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczurów Fischer 3 samcom podano przez zgłębnik dawki 52 lub 104 mg/kg m.c roztworu wodnego mieszaniny zawierającej: 5,2% kwasu nadoctowego, 14,1% nadtlenu wodoru i 17,6% kwasu octowego. Nie wykazano potencjału genotoksycznego kwasu nadoctowego po 2 ÷ 4 h i 12 ÷ 16 h po podaniu.

Reasumując, dostępne dane nie budzą niepokoju odnośnie do działania mutagennego i genotoksycznego kwasu nadoctowego. Brak działania mutagennego kwasu nadoctowego w warunkach in vivo wynika prawdopodobnie z braku zasięgu układowego związku, jednak nie można wykluczyć miejscowego działania mutagennego (OECD 2008).

Działanie rakotwórcze (ECETOC 2001)

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących rakotwórczego działania kwasu nadoctowego (PAA) na ludzi. Istnieje badanie przeprowadzone na myszach ICR Swiss sugerujące, że kwas nadoctowy może inicjować/promować zmiany nowotworowe (*Bock* i in. 1975). Badanie to ma jednak istotne wady metodologiczne i braki w raportowanych wynikach. W skali Klimisch'a i in. (1997), wiarygodność badania zastała oce-

niona na 3, co oznacza, że badanie ma liczne wady uniemożliwiające ocenę wyników (OECD 2008). Prawdopodobnie, obserwowane zmiany wynikają raczej z miejscowego działania drażniącego niż działania rakotwórczego kwasu nadoctowego. Wyniki badań *Bock'a* i in. (1975) nie zostały poparte przez innych autorów, są więc niewystarczające, aby uznać kwas nadoctowy za inicjatora zmian nowotworowych.

W Niemczech kwas nadoctowy został zaklasyfikowany do kategorii 3.B, tj. do substancji, w przypadku których uzyskane dowody są niewystarczające do ich zaklasyfikowania do jednej z pozostałych kategorii, ze względu na brak wystarczających danych (DFG 1993; 2012).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ na rozrodczość

Nie znaleziono wiarygodnych badań dotyczących wpływu kwasu nadoctowego (PAA) na rozrodczość. W badaniach *Gaou* (2003) na szczurach Sprague-Dawley, które otrzymywały codziennie przez zgłębnik 5-procentowy roztwór wodny kwasu nadoctowego przez 13 tygodni, nie stwierdzono wpływu kwasu nadoctowego na narządy rozrodcze samic i samców. Ponieważ kwas nadoctowy ulega szybkiemu rozkładowi we krwi, jego rozmieszczenie w narządach rozrodczych jest mało prawdopodobne, a co za tym idzie, mało prawdopodobny jest wpływ kwasu nadoctowego na rozrodczość. Ponadto, w dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach narażanych na nadtlenek wodoru (produkt rozkładu kwasu nadoctowego) podawany w wodzie do picia, nie stwierdzono istotnych zaburzeń funkcji rozrodczych, zarówno u samic, jak i u samców (*Wales* i in. 1959; *Hankin* 1958).

Na podstawie otrzymanych wyników badań (90-dniowych), w których nadtlenek wodoru podawano z wodą do picia myszom z deficytem katalazy oraz wyników badań rakotwórczości przeprowadzonych także u myszy z deficytem katalazy i szczurów F344, nie wykazano, aby jądra i jajniki były narządami docelowego działania nadtlenu wodoru (FMC 1997; *Ito* 1981a; 1981b; *Takayama* 1980). Podobnie jak kwas nadoctowy, nadtlenek wodoru nie jest dostępny układowo ze względu na jego szybki rozkład (OECD 2008).

Toksyczność rozwojowa

W dobrze udokumentowanym badaniu (*Müller* 2005) ciężarne szczury Wistar otrzymywały roztwór kwasu nadoctowego w wodzie pitnej w dawkach: 12,5; 30,4 lub 48,1 mg/kg mc./dzień, od 5. ÷ 20. dnia ciąży. W żadnej z zastosowanych dawek, łącznie z największą, tj. 48,1 mg/kg mc./dzień, nie stwierdzono toksyczności rozwojowej kwasu nadoctowego. Przy dawce kwasu nadoctowego powyżej 12,5 mg/kg mc. u samic zaobserwowano zależność typu dawka-odpowiedź (zmniejszenie spożycia wody i paszy), przy czym, po podaniu dawki wynoszącej 48,1 mg/kg mc. stwierdzono poważne zmniejszenie spożycia wody pitnej i paszy oraz zmniejszenie bezwzględnej masy ciała, jak również radykalne zmniejszenie całkowitego przyrostu masy ciała.

Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej w warunkach tego badania wynosiła 30,4 mg/kg mc. i dotyczyła statystycznie istotnego zmniejszenia się masy ciała i zwiększenia liczby przypadków słabego lub nieprawidłowego przerostu tkanki kostnej, przy jednoczesnym wystąpieniu poważnych skutków toksycznych u matek (wartość NOAEL dla matek wynosiła 12,5 mg/kg mc./dzień).

TOKSYKOKINETYKA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych odnośnie do wchłaniania kwasu nadoctowego (PAA) przez drogi oddechowe i z przewodu

pokarmowego. Wchłanianie kwasu nadoctowego przez skórę i błony śluzowe jest ograniczone ze względu na dużą rozpuszczalność w wodzie oraz

mały współczynnik podziału oktanol/woda (OECD 2008). Wchłanianie kwasu nadoctowego przez uszkodzoną skórę zwiększa się z uwagi na naruszenie bariery skórnej. W teście in vitro, w którym 0,8-procentowy kwas nadoctowy nieposiadający właściwości żrących naniesiono na nieuszkodzoną skórę świni w temperaturze 37 °C, stwierdzono niewielkie jego wchłanianie (Krüger, Jancke 1976). Gdy skórę szczurów narażano na kwas nadoctowy (znakowany izotopem ¹⁴C) o większym stężeniu, zanotowano znaczny wychwyt znacznika izotopowego.

W organizmie kwas nadoctowy ulega szybkiemu rozkładowi na drodze nieenzymatycznej (hydroliza, dysmutacja lub reakcja z reduktorami, np. cysteiną) lub na drodze enzymatycznej pod wpływem katalazy występującej we krwi i w większości tkanek. Rozkład pod wpływem katalazy jest niezależny od stężenia kwasu nadoctowego. Powstający w wyniku rozkładu nadtlenek wodoru ulega dalszemu rozkładowi pod wpływem katalazy i peroksydazy oraz szeregu innych enzy-

mów i przeciwutleniaczy.

W dwóch badaniach w warunkach in vitro wykazano szybki rozkład kwasu nadoctowego we krwi szczura (De Groot 2002; Van Egdom 2005). Okres półtrwania kwasu nadoctowego w 1000-krotnie rozcieńczonym roztworze krwi wynosił < 5 min, natomiast we krwi nierozcieńczonej – kilka lub nawet mniej sekund. Ze względu na szybki rozkład, rozmieszczenie kwasu nadoctowego jest prawdopodobne jedynie w płynach ustrojowych. Należy przypuszczać, że kwas nadoctowy nie jest dostępny układowo.

Ze względu na szybki rozkład, można założyć, że kwas nadoctowy nie będzie wydalany w niezmienionej postaci, lecz ulegnie rozkładowi do tlenu, kwasu octowego i ostatecznie do ditlenku węgla i wody. Po naniesieniu roztworu kwasu nadoctowego znakowanego izotopem węgla ¹⁴C na skórę, wykazano, że 58% znacznika zostało wydalone w postaci ¹⁴CO₂ w powietrzu wydychanym, a 17% było wydalane z moczem (Philips 1994a).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Kwas nadoctowy (PAA) po wchłonięciu do organizmu ulega szybkiemu rozkładowi na drodze nieenzymatycznej lub na drodze enzymatycznej pod wpływem katalazy występującej we

krwi i w większości tkanek. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych odnośnie do mechanizmu działania toksycznego kwasu nadoctowego.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat skutków łącznego działania

kwasu nadoctowego (PAA) i innych substancji chemicznych.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Pracownicy zakładów produkcji kaprolaktanu narażeni na kwas nadoctowy (PAA), mierzony jako całkowite stężenie nadtlenków w przeliczeniu na nadtlenek wodoru o stężeniach 1,56 ÷ 1,87 mg/m³, nie odczuwali bezpośrednio jego działania drażniącego, odczuwali natomiast dyskomfort po dłuższym narażeniu. Narażenie na kwas nadoctowy o

stężeniach 0,40 ÷ 0,53 mg/m³ do 3 h było dobrze tolerowane i nie wywoływało nieprzyjemnych odczuć (McDonagh 1997).

Narażenie pracowników zakładów hodowli kurcząt na kwas nadoctowy o stężeniu 15,6 mg/m³ (mierzone jako całkowite stężenie nadtlenków, w przeliczeniu na nadtlenek wodoru) wywoływało

natychmiastowe łzawienie i było odczuwane jako wyjątkowo uciążliwe w związku z ostrym działaniem drażniącym na błonę śluzową nosa. Narażenie na kwas nadoctowy o stężeniach $7,79 \div 9,35 \text{ mg/m}^3$ nie wywoływało łzawienia, ale wywoływało silny dyskomfort pracowników. Kwas nadoctowy o stężeniu $6,26 \text{ mg/m}^3$ wykazywał działanie drażniące i był tolerowany jedynie przez

2 min. Dyskomfort pracowników narażonych na kwas nadoctowy o stężeniach $1,56 \div 4,67 \text{ mg/m}^3$ przez $15 \div 20$ min zmniejszał się wraz ze zmniejszeniem stężenia. Narażenie na kwas nadoctowy o stężeniu $1,56 \text{ mg/m}^3$ i mniejszym przez $35 \div 45$ min było dobrze tolerowane i nie powodowało negatywnych odczuć (Fraser, Thorbinson 1986).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS

Zarówno w Unii Europejskiej (SCOEL), jak i w poszczególnych państwach członkowskich, w tym

w Polsce, nie ustalono normatywów higienicznych dla kwasu nadoctowego (PAA).

U.S. EPA (Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska) ustaliła wartości AEGL (*acute exposure guideline levels*) dla kwasu nadoctowego (tab. 12.).

Tabela 12.

Wartości AEGL dla kwasu nadoctowego (PAA) [<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results80.htm>]

AEGLs	10 min	30 min	60 min	4 h	8 h
AEGL-1	0,52 mg/m ³	0,52 mg/m ³	0,52 mg/m ³	0,52 mg/m ³	0,52 mg/m ³
AEGL-2	1,6 mg/m ³	1,6 mg/m ³	1,6 mg/m ³	1,6 mg/m ³	1,6 mg/m ³
AEGL-3	60 mg/m ³	30 mg/m ³	15 mg/m ³	6,3 mg/m ³	4,1 mg/m ³

Objaśnienia:

AEGLs – poziomy ostrej ekspozycji inhalacyjnej.

AEGL-1 – stężenie substancji w powietrzu, powyżej którego przewiduje się, że w populacji ogólnej (w tym u osób wrażliwych) może wystąpić znaczny dyskomfort, podrażnienie oraz skutki bezobjawowe lub sensoryczne, które jednak są odwracalne po zakończeniu narażenia.

AEGL-2 – stężenie substancji w powietrzu, powyżej którego przewiduje się, że w populacji ogólnej (w tym u osób wrażliwych) mogą wystąpić nieodwracalne lub inne poważne, długotrwałe negatywne skutki dla zdrowia.

AEGL-3 – stężenie substancji w powietrzu, powyżej którego przewiduje się, że w populacji ogólnej (w tym u osób wrażliwych) mogą wystąpić skutki zagrażające zdrowiu lub życiu.

W ACGIH początkowo zaproponowano przyjęcie wartości TLV-STEL kwasu nadoctowego równą $0,62 \text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm) i oznaczono ją jako NIC (*notice of intended changes*), co oznacza, że wartość ta jest nadal opiniowana. Po pierwszych konsultacjach wartość ta została skorygowana do $1,24 \text{ mg/m}^3$ (0,4 ppm), lecz nadal figuruje na liście substancji oznaczonych jako NIC (ACGIH 2013), (uzasadnienie ACGIH dla kwasu nadoctowego w przygotowaniu).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Ponieważ kwas nadoctowy występuje w postaci mieszaniny, należałoby przeanalizować potencjal-

ne zagrożenia wynikające z działania toksycznego pozostałych jej składników. Dostępne dane wskazują, że kwas octowy jest mniej toksyczny niż kwas nadoctowy, a toksyczność nadtlenu wodoru jest porównywalna z toksycznością kwasu nadoctowego.

Za skutek krytyczny działania kwasu nadoctowego przyjęto działanie drażniące na drogi oddechowe. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wyznaczono wartość $RD_{50} = 8,4 \text{ mg/m}^3$ (Janssen 1989). Zgodnie z zaleceniami ACGIH, wartość NDS powinna mieścić się w zakresie $0,1 \div 0,01 RD_{50}$. Zespół Ekspertów uznał, że dla tego związku wartość NDS powinna wynosić $0,1 RD_{50}$, czyli $0,8 \text{ mg/m}^3$. W związku z faktem, że substan-

cja rozkłada się do nadtlenu wodoru obliczono ze stosunków molowych, że stężeniu 0,8 mg PAA/m³ odpowiada stężenie 0,4 mg H₂O₂/m³, które jest obowiązującą wartością NDS dla nadtlenu wodoru.

Wykazano, że przyjęcie wartości 0,8 mg/m³ za wartości NDS kwasu nadoctowego, powinno również chronić pracowników przed działaniem drażniącym nadtlenu wodoru, który przy proponowanej wartości NDS, nie powinien stanowić dodatkowego zagrożenia dla pracowników.

Zasadność przyjętej wartości potwierdzają ponadto wyniki badań *Fraser, Thorbinson* (1986) przeprowadzonych w zakładach hodowli kurcząt podczas zamglawiania przy użyciu kwasu nadoctowego oraz wyniki badań *McDonagh* (1997) w dwóch zakładach destylacji kaprolaktanu podczas oddestylowywania kwasu nadoctowego. Na podstawie wyników badań wykazano, że krótkoterminowe narażenie na kwas nadoctowy (mierzone jako całkowite stężenie nadtlenu, w przeliczeniu na nadtlenek wodoru) o stężeniu 1,56 mg/m³ nie powinno wywoływać nieprzyjemnych odczuć

oraz natychmiastowego podrażnienia oczu i dróg oddechowych, ale w przypadku bardziej wrażliwych osób może być nieprzyjemne w przypadku dłuższego narażenia.

Ze względu na działanie drażniące/żrące roztworów wodnych kwasu nadoctowego, proponuje się ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 1,6 mg/m³ i oznakowanie związku literą „C” – substancja żrąca.

Proponowane wartości NDS i NDSCh dla kwasu nadoctowego są zbieżne z przyjętymi wartościami dla nadtlenu wodoru. Wartość NDS na poziomie 0,8 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym kwasu nadoctowego na oczy i drogi oddechowe, jak również przed działaniem drażniącym pozostałych składników mieszaniny, tj. nadtlenu wodoru i kwasu octowego, które przy proponowanej wartości NDS dla kwasu nadoctowego, nie powinny stanowić dodatkowego zagrożenia dla pracowników.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, skóra i spojówki oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe

stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2012) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati.

Ancker K., Zetterberg L. (1997) Mätning av perättiksyra vid Eka Chemicals AB i Bohus. Unpublished report A97329, IVL (Institutet för Vatten- och Luftvårdsforskning), Stockholm, Sweden. Eka Chemicals, Bohus, Sweden [Measurement of peracetic acid at Eka Chemicals AB, Bohus, cyt. za ECETOC 2001].

Ausimont (1999) Campagna de rilevamento igienico ambientale, risultati monitoraggio di area, reparto H₂O₂. Personal communication to Malinverno G. Ausimont, Bussi, Italy [cyt. za ECETOC 2001].

Ausimont (2000) Campagna de rilevamento igienico ambientale, risultati monitoraggio di area, reparto infusamento PAA. Personal communication to Malinverno G, March 2000. Ausimont, Bussi, Italy [cyt. za ECETOC 2001].

Baldry M.G.C. (1992) Irritancy of peracetic acid to skin. Personal communication, memorandum MGCB/SB/M-4-92. Solvay Interlox, Widnes, Cheshire, UK [cyt. za ECETOC 2001].

Benes V., Ticháček B., Veger J. (1966) Toxicita kyseliny peroctové [Die Toxizität der Peressigsäure]. In Ticháček B et al, ed. Kyselina peroctová a možnosti jejího využití v dezinfeckci [Peressigsäure und die Möglichkeiten ihrer Verwendung in der Desinfektion]. Zdrav. aktuality 163, Stát. Zdrav. Nakl. Praha [Staatsverlag für das Gesundheitswesen der CSSR, Prague, Czechoslovakia], 100–107 (only title translated) [cyt. za ECETOC 2001].

Besten C. (1994) Proxitane 0103, acute oral toxicity study in the rat. Unpublished report S.9406, Solvay Duphar, Weesp, The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].

Biffi E. (1992a) Tossicita' inalatoria nel ratto (dose limite). Unpublished report 92/14445. Biolab SGS, Vimodrone, Milano, Italy. Solvay Interlox, Milano [cyt. za ECETOC 2001].

Biffi E. (1992b) Irritazione oculare nel coniglio, acido peracetico 5 %. Unpublished report 92/14444, Biolab SGS, Vimodrone, Milano, Italy. Solvay Interlox, Milano [cyt. za ECETOC 2001].

Biffi E. (1995) Tossicita' inalatoria acuta, acido peracetico 5%. Unpublished report 95/01665. Biolab SGS, Vimodrone, Milano, Italy. Solvay Interlox, Rosignano Solvay, Livorno, Italy [cyt. za ECETOC 2001].

Blowers S.D. (1994a) A micronucleus test with Proxitane-0510. Unpublished report 1324/1/2/94, BIBRA Toxicology International, Carshalton, Surrey, UK [cyt. za OECD SIAR 2008].

Blowers S.D. (1994b) An *in vivo* unscheduled DNA synthesis assay with Proxitane-0510. Unpublished report 1334/1/2/94, BIBRA Toxicology International, Carshalton, Surrey, UK [cyt. za OECD SIAR 2008].

Bock F.G., Myers H.K., Fox H.W. (1975) Cocarcinogenic activity of peroxy compounds. J. Natl. Cancer. Inst. 55, 1359–1361 [cyt. za ECETOC 2001].

Busch A., Werner E. (1974) Zur Problematik der Tierverträglichkeit von Peressigsäure I. Mitt. Untersuchungsergebnisse nach Applikation von Peressigsäure. Mh. Vet. Med. 29, 494–498 [cyt. za ECETOC 2001].

Cascieri T., Freeman C. (1983a) Acute oral toxicity of dilute peracetic acid in rats. Unpublished report, study I83-718. FMC Corporation, Somerville NJ, USA [cyt. za ECETOC 2001].

Cascieri T., Freeman C. (1983b) Acute oral toxicity of dilute peracetic acid in rats. Unpublished report, study I83-718, FMC Corporation, Somerville NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].

Cascieri T., Freeman C. (1983c) Primary skin irritation and skin corrosion study of dilute peracetic acid in rabbits. Unpublished report, study I83-720. FMC, Somerville, NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].

Cascieri T., Freeman C. (1983d) Primary eye irritation study of dilute peracetic acid in rabbits. Unpublished report,

- study I83-719. FMC, Somerville NJ, USA [cyt. za ECETOC 2001].
- CEFIC, European Chemical Industry Council (2000) Peracetic acid production in Europe. Personal communication by Le Doré L, Peroxygens Sector Group, 10 April. CEFIC, Brussels, Belgium [cyt. za ECETOC 2001].
- Cerne O, Ancker K, Palokangas P.* (1999) Arbetsmiljö och miljöeffekter av massaindustrins miljöanpassning, perättisyra som blekkemikalie samt förstudie av slutning av processvattenströmmar [Occupational and environmental effects of the environmental approach in the pulp industry, and a pre-study of effluent closure]. Report B 1326. IVL [Institutet för Vatten- och Luftvårdsforskning], Stockholm, Sweden [cyt. za ECETOC 2001].
- Coppinger W.J., Wong T.K., Thompson E.D.* (1983) Unscheduled DNA synthesis and DNA repair studies of peroxyacetic and monoperoxydecanoic acids. *Environmental Mutagenesis* 5, 177–192 [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Dalin I.* (1996) Framtida kemikalier i blekeriet (Future chemicals in the bleach plant). Presented at: ÅF-IPK Fibre Line Conference, Stockholm, Sweden 27 November. Akzo Nobel, Eka Chemicals, Bohus, Sweden [cyt. za ECETOC 2001].
- De Groot W.A.* (2002) Degradation of peracetic acid and hydrogen peroxide in rat blood. Report 7810/0027/2002, Solvay Pharmaceuticals, Weesp, The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1977) Prüfung der akuten Toxizität von Peressigsäure 10%ig bei peroraler Applikation an Ratten. Unpublished report, Degussa AG-US-IT-Nr. 77-0048-DKT by Leuschner F, Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie, Hamburg, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1982) Bericht über die toxikologische Prüfung von Peressigsäure 15 % nach einmaliger oraler Gabe an der Ratte Unpublished report, Ind-Tox-86-81/82 by Zechel HJ, Tox. Institut Degussa-Asta, Bielefeld, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1988a) Peroxyacetic acid 5 % acute toxicity, testing the primary irritancy after single application to the skin of the rabbit (patch test). Unpublished report study 864865 by Mayr W, Asta Pharma, Bielefeld, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1988b) Peroxyacetic acid 10 %, acute toxicity, testing the primary irritancy after single application to the skin of the rabbit (patch test). Unpublished report study 864876 by Mayr W, Asta Pharma, Bielefeld, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1990a) Peroxyacetic acid 15 %, acute toxicity, testing the primary irritation/corrosion after single application to the skin of the rabbit, Unpublished report study 876870 by Zechel HJ, Asta Pharma, Bielefeld, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Degussa A.G.* (1990b) Arbeitsplatzmessungen auf Peressigsäure in der Raumluft, Asta Pharma, Frankfurt am Main, Germany. Personal communication 12 December. Degussa, Hanau, Germany [cyt. za ECETOC 2001].
- DFG (1993) Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation, Wiley Online Library [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics].
- DFG (2012) List of MAK and BAT Values. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report 48. MAK-Values-List (DFG) Wiley-VCH, Weinheim.
- Dudek B.D.* (1984) Four hour acute aerosol inhalation toxicity study in rats of P3 Oxonia Active' Unpublished report, study 420-1467. ToxiGenetics, Decatur, IL, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Duprat P., Gradiski D., Delsaut L., Lepage M.* (1974) Pouvoir irritant sur la peau et l'oeil du lapin de l'eau de Javel et de l'acide peracetique a differentes concentrations. *Revue Med. Vet.* 125(6), 879–895 [cyt. za OECD SIAR 2008, ECETOC 2001].
- Dworschak D., Linde J.* (1976) Raumluftdesinfektion mit peressigsäure (PES)-Aerosolen auf Intensivtherapiestationen und ihre Konsequenzen für die Behandlung des Hospitalismusproblems. *Dt. Gesundh.-Wesen* 31, 1622 [cyt. za ECETOC 2001].
- ECETOC (2001) Peracetic acid (CAS No. 79-21-0) and its equilibrium solutions. Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC No.40. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium.
- FMC Corporation (1997) Hydrogen peroxide 13-week drinking water study with 6-week recovery period in C57BL/6NCrlBR mice. FMC study number: I95-2039. FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, NJ.
- EPA AEGL (2010) U.S. Environmental protection agency, acute exposure guideline levels for selected chemicals. Vol. 8 Peracetic Acid.
- Flemming, H. C.* (1984) Die peressigsäure als desinfektionsmittel – ein überblick. *Zbl. Bakt. Hyg. B* 179, 97 [cyt. za DFG 1993].
- Fraser J.A.L., Thorbinson A.* (1986) Fogging trials with tenneco organics limited (30th June 1986) at collards farm. Unpublished report. Solvay Interlox, Warrington, UK [cyt. za EPA AEGL 2010].
- Freeman C.* (1987) 35 % peracetic acid, preliminary oral toxicity study in rats. Unpublished report, study I86-0935. FMC, Princeton, NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Freeman C.* (1991a) Peracetic acid 0.15 % use dilution, acute dermal toxicity study in rats. Unpublished report, study I91-1193. FMC, Princeton, NJ, USA.
- Freeman C.* (1991b) Peracetic acid 0.15% use dilution, acute oral toxicity study in rats. Unpublished report, study I91-1192. FMC, Princeton, NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Freeman C.* (1991c) Peracetic acid 0.15% use dilution, primary skin irritation study in rabbits. Unpublished report, study I91–1194. FMC, Princeton, NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Freeman C.* (1991d) Peracetic acid 0.15% use dilution, primary eye irritation study in rabbits, guideline 81-4. Unpublished report, study I91–1194. FMC, Princeton, NJ, USA [cyt. za ECETOC 2001].
- Freeman C.* (1991e) Peracetic acid 0.15% use dilution, skin sensitisation study in guinea pigs, guideline 81-6. Unpublished report, study I91–1191. FMC, Princeton, NJ, USA.

- Freeman C. (1998) Peracetic acid 5%, acute oral toxicity study in rats. Unpublished report, study I97-2236 FMC, Princeton, NJ, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- French M. (1993) Irritancy testing of peracetic acid to skin. Personal communication, 10 March. Solvay Intertox, Widnes, Cheshire, UK [cyt. za ECETOC 2001].
- Gajdzicki B. (2010) Obróbka wstępna i bielenie wyrobów z włókien celulozowych. Informator Chemika Kolorysty. Stowarzyszenie Polskich Chemików Kolorystów 16.
- Gaou I. (2003) 13-Week toxicity study by oral route (gavage) in rats. CITOX Evreux, France, Study no. 22962 TCR [cyt. za OECD SIAR 2008].
- GESTIS (2013) Substance Database. IFA Institute für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.
- Guillot J.P. (1985) Local tolerance test in the rabbit. Unpublished report 501308, Hazleton-IFT. Indal S.A., Epinay sur seine, France [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Hankin L. (1958) Hydrogen peroxide, ingestion and the growth of rats. *Nature* 181, 1453.
- Hawley's Condensed Chemical Dictionary (1993) [Red.] R.J. Lewis 12th ed., New York, Van Nostrand Reinhold, 883–884 [cyt. za EPA AEGLE 2010].
- Haynes G., Brightwell J. (1998a) Oxystromg 5, acute oral toxicity study in the rat, final report. Unpublished report 6018/T/192/97. Research Toxicology Centre (RTC), Pomezia-Roma, Italy [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Haynes G., Brightwell J. (1998b) Oxystromg 5, acute dermal irritation study in the rabbit, final report. Unpublished report 6020/T/175/97, Research Toxicology Centre (RTC), Pomezia-Roma, Italy [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Heinze W., Werner E., Fischer A.R. (1981) Wirkung und Wirkungsweise von Peressigsäure- Aerosolen auf den tierischen Organismus. *Monatshfte Vet. Med.* 36, 343–49 [cyt. za ECETOC 2001].
- Heinze W., Hahn T., Wrensch G., Fischer A.R. (1982) Wirkungsweise und Grenzen der Schädwirkung von Peressigsäure- (PES-), Milchsäure- und Essigsäure-Aerosolen sowie von Peressigsäure und Schwefeldioxid-Gasen bei Säugetieren. *Wiss. Z Humboldt-Univ. Berlin. Math. Nat. R.* 31, 549–55 [cyt. za ECETOC 2001].
- Heinze W., Nattermann H. (1984) Peressigsäure-aerosolwirkung bei langzeitanwendung niedriger keimwirksamer konzentrationen auf versuchstiere [The effect of peracetic acid in aerosol formed during long-term application in low antibacterial concentrations on test animals]. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin, Math-Nat R* 18, 513–517 [cyt. za ECETOC 2001].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2013) Peracetic acid. Toxnet, Specialized Information Services, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD [on-line].
- Hutt C.W., Kinney L.A. (1985) Inhalation approximate lethal concentration (ALC) of peroxyacetic acid. Unpublished report 751-85, Haskell Laboratory, Newark DW, USA. Du Pont, Wilmington DW, USA [cyt. za ECETOC 2001].
- Ito A., Naito M., Watanabe H. (1981a) Implication of chemical carcinogenesis in the experimental animal. *Ann. Rep. of Hiroshima Univ. Res. Inst. Nuclear Medicine and Biology* 22, 147–158 [Japanese, English translation].
- Ito A., Watanabe H., Naito M. (1981b) Prevalence of gastric erosions and duodenal tumors with a continuous oral administration of hydrogen peroxide in C57BL/6J mice. Study report. Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Department of Cancer Research, Hiroshima.
- Ingram A.J., Grasso P. (1991) Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in mouse skin. *Mutation Research* 248, 333–340 [cyt. za ECETOC 2001].
- IUCLID (2000) Dataset. European Commission, European Chemicals Bureau.
- Janssen P.J.M., Pot T.E. (1987) Primary irritation study of Proxitane 0512, Proxitane 1507 and Proxitane 4002 to the skin of the male rabbit. Unpublished report S.8706. Solvay Duphar, Weesp, The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Janssen P.J.M. (1989) Acute Inhalation Study to Investigate the Respiratory Irritating Properties of Proxitane 1507 in male rats. Unpublished report S.8912. Solvay Duphar, Weesp, Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Janssen P.J.M., Van Doorn W.M. (1994) Acute inhalation toxicity study with Proxitane AHC in male and female rats. Unpublished report S.9408. Solvay Duphar, Weesp, The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Jäkärä J., Parén A., Nyman J. (1998) Production and use of different peracids in chemical pulp bleaching. *Paperi ja Puu - Paper and Timber* 80, 281–287 [cyt. za ECETOC 2001].
- Joakimsson da Silva E., Keiko s Coimbra I. (1990a) Teste de irritabilidade ocular, Proxitane 1512. Unpublished report 48397-A, Instituto de Tecnologia do Paraná, Curitiba, Parana, Brazil. Peroxidos do Brasil LTDA, Sao Paulo, Brazil [cyt. za ECETOC 2001].
- Joakimsson da Silva E., Keiko s Coimbra I. (1990b) Teste de irritabilidade ocular, Proxitane RFA. Unpublished report 48398-A, Instituto de Tecnologia do Paraná, Curitiba, Parana, Brazil. Peroxidos do Brasil LTDA, Sao Paulo, Brazil [cyt. za ECETOC 2001].
- Kenneth J., Harrod B.A. (1993) Oxonia Active 8428-15. Acute oral toxicity in rats – Median lethal dosage determination. Unpublished report 92-8864-21. Hill Top Biolabs. Inc., sponsored by Henkel [cyt. za ECETOC 2001; OECD SIAR 2008].
- Klimisch H.J., Andreae M., Tillmann U. (1997) A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Vol 25, 1–5.
- Koopman T.S.M. (1994) Proxitane 0103, acute dermal toxicity study in the rat. Unpublished report S.9405. Solvay Duphar, Weesp. The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Kramer A., Weuffen W., Bauer M., Heinze W., Werner E., Lorenz G., Grimm U., Brachmann K., Schroeder H., Spiegelberger E., Fehrmann P., Wegner H. (1982) Subakute und subchronische percutane Verträglichkeitsprüfung im 28- und 90-Tage-Test von Desinfektionsmitteln bei epicutaner Applikation, dargestellt am Beispiel von Peroxyethansäure [Investigation into subacute and subchronic percutaneous tolerance of disinfectants in the 28 and 90 day test following epicutaneous application using the example of peroxyethanoic acid]. *Pharmazie* 37, 41 [cyt. za ECETOC 2001].

- Kramer A., Weuffen W., Merka V., Tichacek B. (1983) Toxizität von Peroxyethansäure (Peressigsäure). [Red:] W. Weuffen, A.Kramer, A.P. Krasilnikow. Handbuch der Antiseptik, Band II/2, p 177, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin [cyt. za DFG 1993].
- Kramer A., Weuffen W., Adrian V. (1987) Toxische Risiken bei der Anwendung von Desinfektionsmitteln auf der Haut. Hyg. Med. 12, 134–142 [German; English translation].
- Kretzschmar Ch., Agerth R., Bauch R., Friedrich D. (1972) Peressigsäure, nur ein neues Desinfektionsmittel? (Peracetic acid, only a new disinfectant?). Monatshefte Vet. Med. 27, 324–332 [cyt. za ECETOC 2001].
- Krüger S., Jancke S. (1976) Zur Problematik der Tierverträglichkeit von Peressigsäure, 2. Mitt., Qualitäts- und Rückstandsuntersuchungen an Fleisch nach Applikation von peressigsäurehaltigen Lösungen auf die Haut von Schweinen. Monatshefte Vet. Med. 31, 65–68 [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996a) Proxitane AHC, acute dermal toxicity study in rabbits. Unpublished report 2812-96, Stillmeadow, Sugar Land, TX, USA [cyt. za ECETOC 2001, OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996b) Proxitane WW12, acute dermal toxicity study in rabbits. Unpublished report 2818-96, Stillmeadow, Sugar Land, TX, USA [cyt. za ECETOC 2001, OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996c) Proxitane® AHC, Acute Oral Toxicity Study in Rats. Unpublished report 2811-96, Stillmeadow, Sugar Land, TX, USA [cyt. za ECETOC 2001, OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996d) Proxitane WW12, acute oral toxicity study in rats. Unpublished report 2817-96, Stillmeadow, Sugar Land, TX, USA [cyt. za ECETOC 2001, OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996e) Proxitane AHC, dermal sensitization study in guinea pigs. Unpublished report 2815-96, Stillmeadow, Sugar land, TX, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Kuhn J.O. (1996f) Proxitane WW12, dermal sensitization study in guinea pigs. Unpublished report 2821-96, Stillmeadow, Sugar Land, TX, USA [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Kynoch S.R., Mullins P.A. (1985) Acute oral toxicity to rats of 5 % peroxyacetic acid. Unpublished report 85144D/BWE 10/AC. Huntingdon research, Cambridge-shire, UK, sponsored by Henkel [cyt. za OECD SIAR 2008].
- McDonagh J. (1997) Atmospheric monitoring of peracetic acid on the existing caprolactone plant distillation houses A & B, assessment of results. Personal communication. Solvay Interlox, Warrington [cyt. za EPA AEGL 2010].
- Merka V., Urban R. (1976) Study of inhalation toxicity of performic, peracetic and perpropionic acid in mice. Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology 20, 54–60 [cyt. za EPA AEGL 2010].
- Morris T.D. (1995) Oxy-15. Acute oral toxicity in rats. Median lethal dosage determination. Unpublished report 95-8761-21, Hill Top Bioloabs, Miamville, Ohio, USA, sponsored by Henkel [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Mücke H. (1970) Die Eigenschaften der Peressigsäure (The properties of peracetic acid, excerpts relating to the bactericidal, sporicidal, viricidal and fungicidal effect of peracetic acid). Zeitschrift der Universität Rostock 3, 267–270 (German; English translation) [cyt. za ECETOC 2001].
- Müller P., Raabe G., Hörold J., Juretzek U. (1988) Action of chronic peracetic acid (Wofasteril) administration on the rabbit oral mucosa, vaginal mucosa and skin. Exp. Pathol. 34, 223–228 [cyt. za ECETOC 2001].
- Müller W. (2005) Prenatal developmental toxicity study with wofasteril in the rat using oral (Drinking Water) Administration, KESLA Pharma Wolfen GmbH, Greppin, Germany. Study No. KBL/2004/1467 TerR, Doc. No. 551-001 [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Nesslany F. (2002) Measurement of unscheduled DNA synthesis (UDS) in rat hepatocytes using an in vivo procedure with acide peracetique 5%. Institut Pasteur de Lille, Report No. IPL-R 020205/Acide Peracetique 5%/HYPRED S.A. [cyt. za OECD SIAR 2008].
- OECD SIAR (2008) SIAR Initial Assessment Report for SIAM 26. Paris, France.
- Olesiak P., Stepniak L. (2012) Skuteczność wybranych związków dezynfekcyjnych wobec przetrwalników Bacillus. Inżynieria i Ochrona Środowiska, T. 15, nr 1, 41–50.
- Pazdiora A., Kubiček V. (1967) Rapid pre-operative preparation of the hand with Persteril. Vojenské Zdravotnické Listy 36, 116–117 (Polish; English translation) [cyt. za ECETOC 2001].
- PIW, Przedsiębiorstwo Innowacyjno-Wdrożeniowe „Impuls” [http://www.Impuls.pl/o_firmie/1/innowacje/].
- Phillips J.C. (1994a) Pharmacokinetic studies on peroxyacetic acid as a component of Proxitane 0510 in the rat. Unpublished report 1304/4/2/94, BIBRAToxicology International, Carshalton, Surrey, UK. Johnson and Johnson Medical, Skipton, N. Yorkshire, UK [cyt. za ECETOC 2001].
- Phillips J.C. (1994b) The effects of Proxitane-0510 on the chromosomes of cultured human lymphocytes. Unpublished report 1295/1/3/94, BIBRA Toxicology International, Carshalton, Surrey, UK. Johnson and Johnson Medical, Skipton, N. Yorkshire, UK [cyt. za ECETOC 2001].
- Prinsen M.K. (1993a) Acute dermal toxicity study (limit study) with Sopuroxid 15 in rats Unpublished report V93.397 TNO Nutrition and Food Research. Sopura S.A., Courcelles, Belgium [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Prinsen M.K. (1993b) Acute oral toxicity study (limit study) with Sopuroxid 15 in rats Unpublished report V93.402, TNO Nutrition and Food Research. Sopura S.A., Courcelles, Belgium [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Prinsen M.K. (1998a) Acute dermal toxicity study with Sopuroxid 5 in rats Unpublished report V98.720 TNO Nutrition and Food Research Institute. Sopura S.A., Courcelles, Belgium [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Prinsen M.K. (1998b) Acute oral toxicity study with Sopuroxid 5 in rats Unpublished report V98.718 TNO Nutrition and Food Research Institute. Sopura S.A., Courcelles, Belgium [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Rondot G. (1984) Essai de toxicité aiguë par voie orale chez le rat. Unpublished report no. 409202. Hazleton-IFT. Indal S.A., Epinay sur seine, France [cyt. za OECD SIAR 2008].

- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.).
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2013) Peroxyacetic Acid. RTECS No. SD8750000. National Institute for Occupational Safety and Health [on-line].
- Schaffernicht H, Müller U. (1998) Zur Exposition gegenüber Peressigsäure von Beschäftigten eines Universitätsklinikums (Regarding the exposure to peracetic acid in university hospital employees). Zbl. Arbeitsmed 48, 106–108 (German; English translation) [cyt. za ECETOC 2001].
- Schröder W. (1982) Peressigsäure (PES) als Desinfektionsschwirkstoff für die Lebensmittelindustrie. Confructa 26, 139–147 [cyt. za ECETOC 2001].
- Sójka-Ledakowicz J., Lewartowska J., Gajdzicki B. (2003) Technologia otrzymywania i właściwości kwasu nadoctowego. Przem. Chem., vol. 82, z. 8–9, 1171–1173
- Swern D. (1970) Organic peroxides vol. 1. Wiley Interscience. New York, NY, USA, 340–369, 461–474 [cyt. za ECETOC 2001].
- Takayama S. (1980) Report on a carcinogenicity study. Research Group, Ministry of Health and Welfare, Japan. Tokyo. Cancer Institute of Japan. Foundation for Cancer Research.
- Tarka P. (2013) Kwas nadoctowy i możliwości jego wykorzystania w dekontaminacji [http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=1142&art_type=9].
- Terrell Y. (1986) Acute inhalation toxicity study of divosan forte in rats. Amer. Standards Biosci. Corp., Project 86–635 [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Ticháček B. i in. (1966) Kyselina peroctová a možnosti jejího využití v dezinfekci, Zdravotnické aktuality 163 [Peressigsäure und die Möglichkeiten ihrer Verwendung in der Desinfektion, Monographie 163]. Stát. Zdrav. Nakl., Praha CSSR [Staatsverlag für das Gesundheitswesen der CSSR, Prague, cyt. za ECETOC 2001].
- Van Egdorn T.R. (2005) Degradation of peracetic acid in diluted rat blood (HPLC method). Unpublished report 7811/0025/2004. Solvay Pharmaceuticals B.V., Weesp, The Netherlands [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Wales R.G., White I.G., Lamond D.R. (1959) The spermicidal activity of hydrogen peroxide *in vitro* and *in vivo*. J. Endocrin. 18, 236–244.
- Wallat S. (1984a) P3-oxonia aktiv. Prüfung auf Mutagenität im Ames-Test Institut für Toxikologie. Unpublished report 840154. Henkel, Düsseldorf, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Wallat S. (1984b) P3-oxonia aktiv. Prüfung auf Mutagenität *in vivo*. Institut für Toxikologie. Unpublished report 840242. Henkel, Düsseldorf, Germany [cyt. za OECD SIAR 2008].
- Whitman F.T. (1991) Acute Inhalation toxicity study of peracetic acid 0.15 use dilution (MRK-91-004) in the rat. Final Report. Performed by Exxon Biomedical Sciences, Inc. East Millstone NJ, for FMC Corporation, Princeton, N.J. [cyt. za EPA AEGL 2010; ECETOC 2001].
- Yuan Z, Ni Y, Van Heiningen A.R.P. (1977a) Kinetics of peracetic acid decomposition. Part II: pH effect and alkaline hydrolysis. Can. J. Chem. Eng. 75, 42–47 [cyt. za ECETOC 2001].
- Yuan Z, Ni Y, Van Heiningen A.R.P. (1977b) Kinetics of peracetic acid decomposition. Part I: Spontaneous decomposition at typical pulp bleaching conditions. Can. J. Chem. Eng. 75, 37–41 [cyt. za ECETOC 2001].