

Bezwodnik octowy

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Acetic anhydride. Documentation

mgr AGNIESZKA JANKOWSKA
e-mail: ajan@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: 12 mg/m³
NDSCh: 24 mg/m³
NDSP: -
DSB: -
C - substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 16.06.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.02.2013 r.

Słowa kluczowe: bezwodnik octowy, NDS, narażenie zawodowe, substancja żrąca.

Keywords: acetic anhydride, MAC, occupational exposure, corrosive substance.

¹ Przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh bezwodnika octowego zostały w 2013 r. przedłożone (wniosek nr 89) 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 Metoda oznaczania stężenia bezwodnika octowego w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach: PN-Z-04061-02:1971 Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości kwasu octowego i jego bezwodnika – Oznaczanie kwasu octowego i jego bezwodnika na stanowiskach pracy metodą z azotanem lantanowym. PN-Z-04061-03:1971 Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości kwasu octowego i jego bezwodnika – Oznaczanie kwasu octowego na stanowiskach pracy metodą z czerwienią metylową.

³ 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.

Streszczenie

Bezwodnik octowy jest bezbarwną, ruchliwą cieczą o ostrym zapachu octu stosowaną do produkcji: włókien acetylocelulozowych, plastików, octanu winylu, leków, rozpuszczalników, materiałów wybuchowych oraz perfum.

Bezwodnik octowy został zaklasyfikowany jako substancja: łatwopalna, żrąca oraz szkodliwa (działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu).

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w Polsce w 2010 r. liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na bezwodnik octowy o stężeniach między 0,1 a 0,5 wartości NDS (10 mg/m³) wynosiła 71 osób, natomiast w 2011 r. – 84 osoby. Liczba pracowników zawodowo narażonych na bezwodnik octowy o stężeniu powyżej 0,5 wartości NDS wynosiła 3 osoby.

Bezwodnik octowy jest silnym środkiem drażniącym: błony śluzowe, oczy oraz skórę. Szybko reaguje z wodą wskutek czego powstaje kwas octowy. Narażenie ostre pracowników na pary bezwodnika o stężeniu powyżej 21 mg/m³ powodowało podrażnienie oczu oraz błon śluzowych górnych dróg oddechowych. Narażenie ludzi na pary bezwodnika o większym stężeniu może powodować: obrzęk błony śluzowej nosa i prawdopodobnie skurcz oskrzeli, pieczenie oczu, a następnie w ciągu paru godzin obrzęk rogówki i spojówki, jak również zmętnienie rogówki.

Wartość LD₅₀ dla szczurów narażonych inhalacyjnie na działanie związku ustalono na poziomie 1680 mg/m³, dla narażenia *per os* – 1780 mg/kg m.c., natomiast w innym badaniu 630 mg/kg m.c. Wartość LD₅₀ dla narażenia przez skórę u królików wynosi 4000 mg/kg m.c. U królików związek ten powodował ciężkie oparzenia oczu. Bezwodnik octowy podany na skórę królików pod opatrunek na 24 h powodował powstawanie oparzeń i pęcherzy.

Szczury narażano na pary bezwodnika o stężeniach: 0; 4,2; 21 lub 84 mg/m³ przez 13 tygodni. Nie stwierdzono działania układowego związku po narażeniu zwierząt na bezwodnik o stężeniu 21 lub 84 mg/m³. Bezwodnik octowy u narażo-

nych zwierząt o stężeniu 4,2 mg/m³ nie wykazywał działania miejscowego ani układowego. Wartość NOAEL dla szczurów została ustalona na poziomie 4,2 mg/m³.

W testach Amesa nie stwierdzono działania mutagennego bezwodnika octowego. Wyniki testu mikrojądrowego na szpiku kostnym szczurów były negatywne. Bezwodnik octowy nie wykazywał ani działania genotoksycznego, ani mutagennego.

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych dotyczących działania rakotwórczego bezwodnika octowego.

W badaniach doświadczalnych na szczurach nie stwierdzono działania embriotoksycznego, fetotoksycznego ani wpływu na rozrodczość bezwodnika o stężeniu 105 mg/m³, chociaż u matek obserwowano silne podrażnienie dróg oddechowych. U dwóch samic narażonych na bezwodnik octowy o stężeniu 420 mg/m³ stwierdzono całkowitą resorpcję zarodków. W grupie narażonej na bezwodnik o stężeniu 420 mg/m³ u matek obserwowano ciężkie podrażnienie dróg oddechowych oraz redukcję masy ciała. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej bezwodnika octowego ustalono na poziomie 105 mg/m³.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla bezwodnika octowego. Zaproponowano ustalenie wartości NDS dla bezwodnika octowego przez analogię do kwasu octowego. Wartość NDS dla kwasu octowego ustalono na poziomie 25 mg/m³. Bezwodnik octowy składa się z dwóch cząsteczek kwasu octowego, więc zaproponowano przyjęcie za wartość NDS dla bezwodnika octowego połowy wartości NDS kwasu octowego, czyli 12 mg/m³. Ze względu na zabezpieczenia pracowników przed skutkami ostrego działania drażniącego bezwodnika octowego zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 24 mg/m³. Ze względu na działanie żrące bezwodnika octowego proponuje się oznaczenie go literą „C” (substancja o działaniu żrącym).

Summary

Acetic anhydride is a colorless, mobile liquid with a pungent acetic odor. It is used in manufacturing cellulose acetate fibers, plastics, vinyl

acetate, pharmaceuticals, dyes and perfumes. Acetic anhydride is flammable, corrosive and harmful if inhaled or swallowed. It is rapidly

hydrolyzed to acetic acid. In workers, acute toxicity of acetic anhydride at concentrations above 21 mg/m³ was observed in the form irritation of the eyes and mucous membranes of the upper respiratory tract. Higher vapor concentrations may produce ulceration of the nasal mucosa and possible bronchospasm, eye burning followed by corneal and conjunctival edema and corneal opacity. LC₅₀ in rats is 1680 mg/m³, LD₅₀ *per os* 1780 mg/kg m.c. or 630 mg/kg m.c.; and dermal LD₅₀ in rabbits is 4000 mg/kg m.c. No systemic effects were observed after exposure of rats to acetic anhydride at concentrations of 4.2, 21 or 84 mg/m³ for 13 weeks. No evidence of mutagenicity in Ames test was observed. Results in rat micronucleus assay were negative.

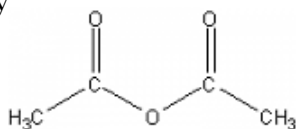
Acetic anhydride has no significant mutagenic or genotoxic activity. For rats, the developmental and reproductive toxicity NOAEL is 105 mg/m³. There are no valid data available that are suitable for establishing a MAC value. MAC estimation by analogy to acetic acid has been proposed. The value of MAC for acetic acid is 25 mg/m³. Half of that value has been proposed as the value of MAC for acetic anhydride MAC, i.e., 12 mg/m³. In addition, 24 mg/m³ has been proposed as a short-term exposure limit (STEL) to protect employees from the irritation of the skin, eyes and mucous membranes of the upper respiratory tract. Considering evidence on the corrosive properties of acetic anhydride, additional notation with "C" has been recommended.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka bezwodnika octowego (ChemIDplus 2012; HSDB 2012; IUCLID 2000; OECD 1997; RTECS 2012):

- wzór sumaryczny (CH₃CO)₂O
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna bezwodnik octowy
- numer CAS 108-24-7
- numer indeksowy 607-008-00-9
- numer WE 203-564-8
- synonimy: bezwodnik kwasu octowego.

Właściwości fizykochemiczne

- postać i wygląd bezbarwna, ruchliwa ciecz o ostrym zapachu octu
- masa cząsteczkowa 102,09
- temperatura topnienia -73°C

- temperatura wrzenia 139,5°C
- gęstość par (powietrze = 1) 3,5
- prężność par 6,8 hPa
- współczynnik podziału oktanol/woda log Pow = -0,58 (wyznaczony)
- rozpuszczalność: rozpuszczalny w benzynie, reaguje gwałtownie z wodą w wyniku czego wydziela się kwas octowy i ciepło
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 4,17 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,24 ppm.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie bezwodnika octowego, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do 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 WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie bezwodnika octowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Skin Corr. 1B	H226 H332 H302 H314	GHS02 GHS05 GHS07 Dgr	H226 H332 H302 H314		Skin Corr. 1B H314: $C \geq 25\%$ Skin Irrit. 2 H315: $5\% \leq C < 25\%$ Eye Dam. 1 H318: $5\% \leq C < 25\%$ Eye Irrit. 2 H319: $1\% \leq C < 5\%$ STOT SE 3 H335: $C \geq 5\%$

Objaśnienia:

Flam. Liq. 3 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.

Acute Tox. 4 * – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.

Acute Tox. 4 * – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.

Skin Corr. 1B – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 1.B.

H326 – łatwopalna ciecz i pary.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

Dodatkowe zwroty informujące o zagrożeniach:

Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy.

H319 – działa drażniąco na oczy.

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

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „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

Bezwodnik octowy, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mie-

szanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L 353), został zaklasyfikowany jako:

- R10 – substancja łatwopalna
- Xn – substancja szkodliwa
- R20/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu
- C – substancja żrąca
- R34 – powoduje oparzenia.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Bezwodnik octowy jest otrzymywany przez bezpośrednie utlenianie aldehydu octowego lub karbonylacji octanu metylu. Związek ten może być również otrzymywany w dwustopniowym procesie, w którym najpierw następuje termiczne rozszczepienie kwasu octowego do ketenu, a następnie reakcja ketenu z dodatkowym kwasem octowym (HSDB 2012; OECD 1997).

Bezwodnik octowy jest cieczą stosowaną do produkcji: włókien acetylocelulozowych, plastików oraz octanu winylu. Bezwodnik octowy

jako czynnik dehydratujący oraz acetylujący jest stosowany do produkcji: leków, rozpuszczalników, materiałów wybuchowych oraz perfum, natomiast jako czynnik estryfikujący do produkcji skrobi (HSDB 2012; OECD 1997).

Według danych OECD w 1995 r. w Europie Zachodniej produkcja bezwodnika octowego wynosiła 539 tys. ton (OECD 1997).

Według danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego w 2010 r. w Polsce liczba pracowników zatrudnionych w warunkach narażenia na bezwodnik octowy o stężeniach między 0,1 a 0,5 wartości NDS (10 mg/m^3) wynosiła 71 osób, natomiast w 2011 r. – 84 osoby. Osoby te były zatrudnione przy produkcji: tekstyliów, odzieży, chemikaliów i wyrobów chemicznych, wyrobów farmaceutycznych, w sektorze handlu hurtowego i edukacji, a także przy odprowadzaniu i oczyszczaniu ścieków. W 2011 r. liczba pracowników zawodowo narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu powyżej 0,5 wartości NDS wynosiła 3 osoby (GIS 2012).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i przedłużone

Bezwodnik octowy jest silnym środkiem drażniącym: błony śluzowe, oczy oraz skórę. Związek szybko reaguje z wodą wskutek czego powstaje kwas octowy. Półokres hydrolizy bezwodnika octowego wynosi 4,4 min w temperaturze 25°C (Gold 1948; OECD 1997).

Dolna granica wartości progowej zapachu dla bezwodnika octowego wynosi $0,56 \text{ mg/m}^3$, natomiast górna – $1,44 \text{ mg/m}^3$. Stężenie powodujące objawy związane z działaniem drażniącym bezwodnika octowego przyjęto na poziomie 20 mg/m^3 (Ruth 1986).

Przypadkowe oblanie pracowników bezwodnikiem octowym spowodowało powstawanie ciężkich oparzeń. Narażenie na pary bez-

wodnika o stężeniu powyżej 21 mg/m^3 powoduje ostre podrażnienie oczu oraz błon śluzowych górnych dróg oddechowych. Narażenie na pary bezwodnika o większym stężeniu może powodować owrzodzenie błony śluzowej nosa i prawdopodobnie skurcz oskrzeli (ACGIH 2012a; AIHA 1978; Baldi 1953; Hathaway i in. 1996; NIOSH 1978). Stężenie to zostało przyjęte przez ACGIH i NIOSH jako wartość progowa dla działania drażniącego bezwodnika octowego u ludzi (ACGIH 2012a; NIOSH 1978). Skutkiem działania bezwodnika octowego na oczy są następujące objawy: pieczenie oraz obrzęk rogówki i spojówki w ciągu paru godzin od narażenia. Zmętnienie rogówki spowodowane bezwodnikiem octowym może się rozwinąć w ciągu kilku dni jako skutek postępującego zapalenia tkankowego. Objawy te są zwykle

odwracalne, chociaż możliwe jest wystąpienie trwałego zmętnienia oraz utrata wzroku. Kontakt substancji z oczami może powodować oparzenia i zaćmę (ACGIH 2012a; AIHA 1978; Grant 1993, Hathaway i in. 1996; HSDB 2012).

Mężczyzna po eksplozji beczki z bezwodnikiem octowym doznał oparzenia 35% ciała. Po 1,5 h u poszkodowanego mężczyzny obserwowano objawy uszkodzenia płuc. Pacjenta zaintubowano i wentylowano. W ciągu 24 h u poszkodowanego stwierdzono również niekardiogeny obrzęk płuc. U pacjenta obserwowano szybki oddech oraz hiperkapnię (podwyższone ciśnienie parcjalne ditlenku węgla we krwi), następnie rozwinęła się odma opłucnowa oraz przetoka oskrzelowo-płucna. Pacjent zmarł w 67. dniu od wypadku. Sekcja zwłok wykazała rozległy zrost powrózkowaty w jamie opłucnej (HSDB 2012; Sinclair i in. 1994).

Obserwacje kliniczne.

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania przewlekłego bezwodnika octowego na ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o wynikach badań epidemiologicznych dotyczących działania samego bezwodnika octowego na ludzi. Badania te były prowadzone w kohorcie pracowników narażonych na różne czynniki chemiczne i zostały opisane w rozdziale: „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

Narażenie inhalacyjne szczurów na bezwodnik octowy o stężeniu 8340 mg/m^3 przez 4 h spowodowało padnięcia zwierząt (ACGIH 2012a; Smyth i in. 1951). Wartość LC_{50} dla narażenia inhalacyjnego szczurów na bezwodnik przez 6 h ustalono na poziomie 1680 mg/m^3 (Huntingdon... 1994; OECD 1997). Wartość LC_{50} po narażeniu zwierząt na bezwodnik przez 4 h wynosiła 4200 mg/m^3 . Wartość LD_{50} po podaniu bezwodnika *per os* szczurom usta-

lono na poziomie 630 mg/kg m.c. , natomiast według innego badania – 1780 mg/kg m.c.

Wartość LD_{50} po podaniu bezwodnika octowego na skórę królikom ustalono na poziomie 4000 mg/kg m.c. Po podaniu dootrzewnowym wartość LD_{50} u myszy ustalono na poziomie 50 mg/kg m.c. (BASF 1980; Deichmann, Gerarde 1969; IUCLID 2000; Smyth i in. 1951; Union... 1963). Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych dla bezwodnika u zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych bezwodnika octowego (ACGIH 2012a; ChemIDplus... 2012; IUCLID 2000; OECD 1997)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka LD_{50}/LC_{50} (czas)
Szczur	inhalacyjnie	1680 mg/m^3 (6h) 4200 mg/m^3 (4h)
	dożołądkowo	630 mg/kg m.c. 1780 mg/kg m.c.
Królik	dermalnie	4000 mg/kg m.c.
Myszy	dootrzewnowo	50 mg/kg m.c.

U królików bezwodnik octowy powodował ciężkie oparzenia oczu (ChemIDPlus... 2012; HSDB 2012), a podany na skórę królików pod opatrunkiem na 24 h spowodował powstawanie oparzeń i pęcherzy (OECD 1997).

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania uczulającego bezwodnika. W 1940 r. przeprowadzono badanie, w którym świnkom morskim wstrzykiwano podskórną 0,05 ml 25-procentowego roztworu bezwodnika octowego w oliwie dwa razy na tydzień przez 2 do 2,5 tygodnia. Objawy działania uczulającego związku były widoczne, gdy po około 2 tygodniach naniesiono ten sam roztwór bezwodnika na skórę świnek. Wynik ten jest mało wiarygodny, ponieważ skóra zwierząt uległa uszkodzeniu w wyniku działania roztworu (HSDB 2012; Jacobs 1940; OECD 1997).

Szczury narażano drogą inhalacyjną 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu na bezwodnik o stężeniach: 105; 420 lub 1680 mg/m³. We wszystkich narażanych grupach obserwowano objawy działania drażniącego bezwodnika na drogi oddechowe – 40% zwierząt padło już po jednorazowym narażeniu na bezwodnik octowy o stężeniu 1680 mg/m³ (Huntingdon... 1994; OECD 1997).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Szczury obu płci (grupy samic i samców – po 15 zwierząt w grupie) narażano na pary bezwodnika o stężeniach: 0; 4,2; 21 lub 84 mg/m³ 6 h dziennie przez 13 tygodni. U szczurów narażonych na bezwodnik octowy o stężeniu 84 mg/m³ obserwowano: objawy podrażnienia oczu i dróg oddechowych oraz zmniejszenie masy ciała. U zwierząt narażonych na związek o stężeniu 21 mg/m³ w badaniach mikroskopowych obserwowano objawy działania drażniącego o niewielkim nasileniu w krtani i nozdrzach przednich. Natomiast u wszystkich

zwierząt narażonych na związek o stężeniu 84 mg/m³ stwierdzono objawy działania drażniącego w: krtani, nozdrzach przednich, tchawicy oraz płucach w różnym stopniu nasilenia – od minimalnego do średniego. U zwierząt nie obserwowano żadnych objawów działania układowego związku. Po 13-tygodniowym okresie obserwacji stwierdzono, że objawy działania drażniącego były odwracalne (ACGIH 2012a; HSDB 2012; Huntingdon... 1996; OECD 1997).

Obserwowane u zwierząt uszkodzenie nabłonka nosa było ulokowane w przedniej części i objawiało się głównie rozrostem komórek nabłonka oddechowego o niewielkim nasileniu. W nabłonku przejściowym wysięlającym przednią część małżowiny nosowej stwierdzono: rozrost komórek nabłonka, metaplastę płaskonabłonkową i zapalenie z ubytkami nabłonka oraz kwasochłonnymi inkluzjami ziarnistymi. Inkluzje te były bardziej widoczne u zwierząt z grupy narażanej na bezwodnik octowy o stężeniu 21 mg/m³. Natomiast w grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 84 mg/m³ była bardziej widoczna metaplasta płaskonabłonkowa nabłonka przejściowego. Niewielka kumulacja wysiękowych komórek zapalnych była obserwowana głównie w przewodach nosowych zwierząt narażonych na związek o stężeniu 84 mg/m³ oraz u jednego samca z grupy narażonej na bezwodnik octowy o stężeniu 21 mg/m³. U większości zwierząt narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu 84 mg/m³ oraz u niektórych zwierząt narażanych na związek o stężeniu 21 mg/m³ stwierdzono: nacieki zapalne, metaplastę płaskonabłonkową oraz rozrost komórek nabłonka okrywającego fałd nalewkowy w krtani. Zmiany te obserwowano często łącznie z erozją nabłonka oraz owrzodzeniem. U większości zwierząt narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu 84 mg/m³ oraz u niektórych zwierząt narażanych na 21 mg/m³ rozrost komórek nabłonka tchawicy był widoczny w różnych miejscach (np. w ostrodze

tchawicy). Stwierdzono również: metaplazję płaskonabłonkową w ostrodze tchawicy, kwasochłonne inkluzje ziarniste oraz nacieki zapalne w blaszce właściwej. W płucach narażonych zwierząt zaobserwowano: okołonaczyniowe komórki zapalne, powiększenie skupisk tkanki limfoidalnej oskrzeli (BALT), niewielkie ogniska zwłóknień w ścianach przewodów oddechowych oraz zwiększenie liczby makrofagów pęcherzykowych. Zmiany w płucach narażonych zwierząt charakteryzowały się niewielkim nasileniem (ACGIH 2012a; HSDB 2012; Huntingdon... 1996; OECD 1997).

Nie stwierdzono działania układowego bezwodnika octowego po narażeniu na związek o

stężeniu 21 lub 84 mg/m³. Nie stwierdzono również działania miejscowego i układowego bezwodnika octowego po narażeniu zwierząt na związek o stężeniu 4,2 mg/m³. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano, że skutek działania drażniącego bezwodnika octowego był w znacznym stopniu odwracalny po 13 tygodniach (bez narażenia). Skutki działania toksycznego bezwodnika octowego są charakterystyczne dla substancji wykazujących miejscowe działanie drażniące. Za wartość NOAEL dla szczurów przyjęto stężenie 4,2 mg/m³ (ACGIH 2012a; HSDB 2012; Huntingdon... 1996; OECD 1997).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania mutagennego bezwodnika octowego na ludzi.

Działanie mutagenne na zwierzęta

Testem Amesa badano działanie mutagenne bezwodnika octowego o stężeniach: 0,0033; 0,01; 0,033; 0,10; 0,19; 0,33; 0,90 lub 1 mg/płytke na szczepach TA1535, TA1537, TA97, TA98 oraz TA100 *Salmonella* Typhimurium w obecności lub bez aktywacji metabolicznej. Ujemny wynik testu uzyskano we wszystkich badanych szczepach i stężeniach (HSDB 2012; Mortelmans i in. 1986; OECD 1997). W testach Amesa przeprowadzonych przez innych badaczy również nie stwierdzono działania mutagennego bezwodnika (w obecności i bez użycia aktywacji metabolicznej), (ACGIH 2012a; Cameron 1991; McMahon i in. 1979; OECD 1997).

Wyniki testu częstości występowania mutacji w komórkach chłoniaka myszy były dwuznaczne w przypadku braku aktywacji metabolicznej oraz negatywne w przypadku stosowania aktywacji metabolicznej. Wyniki tych badań są mało wiarygodne ze względu na hydrolizę bezwodnika. Wynik tego testu jest typowy dla kwasów organicznych (Cameron 1985; OECD 1997).

Wyniki testu mikrojądrowego na szpiku kostnym szczurów narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu do 84 mg/m³ przez 13 tygodni były ujemne (ACGIH 2012a; HSDB 2012; Huntingdon... 1996; OECD 1997).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że bezwodnik octowy nie wykazuje działania genotoksycznego ani mutagennego.

Działanie rakotwórcze.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działa-

nia rakotwórczego bezwodnika octowego na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego bezwodnika octowego na zwierzęta.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W badaniu przesiewowym u szczurów zaobserwowano negatywne działanie bezwodnika octowego na rozrodczość. Ciężarne samice narażano między 6. a 15. dniem ciąży na bezwodnik octowy o stężeniach: 0; 105 lub 420 mg/m³ 6 h dziennie. Grupę kontrolną stanowiły samice uśmiercone po 13 dniach od kojarzenia. W każdej grupie kontrolnej cztery samice (z pięciu) były ciężarne. U dwóch samic narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu 420 mg/m³

stwierdzono całkowitą resorpcję zarodków. W grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnych resorpcji. Wielkość miotu dwóch pozostałych samic była porównywalna z wielkością miotu samic z grupy kontrolnej. U matek narażanych na bezwodnik octowy o stężeniu 420 mg/m³ zaobserwowano ciężkie podrażnienie dróg oddechowych oraz zmniejszenie masy ciała. U szczurów nie stwierdzono działania: embriotoksycznego i fetotoksycznego ani wpływu na rozrodczość bezwodnika o stężeniu 105 mg/m³, chociaż u matek były obserwowane silne podrażnienia dróg oddechowych. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej bezwodnika octowego ustalono na poziomie 105 mg/m³ (HSDB 2012; Huntingdon... 1994; OECD 1997).

U samców i samic szczurów narażanych na bezwodnik o stężeniach: 4,2; 21 lub 84 mg/m³ przez 13 tygodni w badaniu mikroskopowym narządów płciowych nie obserwowano szkodliwych skutków działania związku (Huntingdon... 1996; OECD 1997).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Bezwodnik octowy w miejscu kontaktu jest szybko hydrolizowany do kwasu octowego i nie podlega rozmieszczeniu w organizmie (ACGIH 2012a).

Metabolizm i wydalanie

W badaniach w warunkach in vitro 0,1 mo-

lowy roztwór bezwodnika octowego w połówie nasyconego octanem sodu powodował zmniejszenie aktywności fosfataz do 80% w: wątrobie, jelitach oraz łożysku. Bezwodnik zmniejszał również aktywność fosfataz, prawdopodobnie przez przyłączenie protonów do grupy aminowej cząsteczki enzymu (HSDB 2012; Moss 1970; OECD 1997).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie miejscowe bezwodnika octowego polega na niszczeniu struktury chemicznej

tkanek przez jony wodorowe na drodze denaturacji białek. Skutkiem tego procesu może

być martwica narażonej tkanki. Bezwodnik octowy jest środkiem silnie drażniącym: skórę, błony śluzowe oraz oczy.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W trakcie awarii przemysłowej reaktora doszło do uwolnienia aerozolu kwasu octowego i bezwodnika octowego. Wszyscy narażeni pracownicy (18 osób) skarżyli się na silne podrażnienie: spojówek, nosa oraz gardła, ostry kaszel oraz duszności – 14 osób zostało poddanych hospitalizacji z powodu silnego zapalenia spojówek oraz ostrego zapalenia gardła i krtani; u 12 osób zaobserwowano liczne uszkodzenia rogówki, obszary martwicze w błonie śluzowej nosa stwierdzono u jedenastu osób, natomiast u dwunastu osób skurcz oskrzeli. U dwóch pracowników stwierdzono oparzenie nóg pierwszego i drugiego stopnia. Po 5 ÷ 25 dniach od awarii zaobserwowano powrót poszkodowanych do zdrowia (Capellini i in. 1967; IUCLID 2000; OECD 1997).

Retrospektywne badanie kohortowe śmiertelności przeprowadzono na grupie 1359 osób pracujących przy wytwarzaniu bezwodnika octowego oraz kwasu octowego w latach 1952-1991. Stężenie kwasu octowego wynosiło od 0,25 ÷ 3 mg/m³, natomiast stężenie bezwodnika octowego poniżej oznaczalności metody. W badanej grupie osób stwierdzono

wzrost zgonów spowodowanych rakiem prostaty (na podstawie 6 zaobserwowanych przypadków w stosunku do 1,8 spodziewanych). Trzy z nich występowały u pracowników zatrudnionych krócej niż 10 lat, jeden u pracowników zatrudnionych przez 10 ÷ 19 lat, natomiast dwa przypadki u pracowników zatrudnionych dłużej niż 20 lat (ACGIH 2012a; Whorton i in. 1998).

Poddano badaniom kliniczno-kontrolnym kohortę pracowników fabryki zbrojeniowej narażonych na różne związki. Przebadano 33 osoby z nieprawidłową morfologią krwi (niski poziom granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi lub zwiększenie średnicy erytrocytów). Grupę kontrolną stanowiło 322 pracowników pracujących w tej samej fabryce, ale z wynikami krwi w granicach normy. Obserwowano wzrost ilorazu szans chorobowości u mężczyzn narażonych na bezwodnik octowy (OR 2,8; przedział ufności 1,3 ÷ 6,4), (22 osób z grupy narażonej w porównaniu do 124 osób z grupy kontrolnej). Współczynnik był podwyższony również w przypadku narażenia na kilka innych związków (West, Stafford 1997; ACGIH 2012a).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku działania bezwodnika octowego od wielkości narażenia, widoczna w

przypadku dwóch badań inhalacyjnych na szczurach, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Zależność dawka-skutek narażenia inhalacyjnego szczurów na bezwodnik octowy

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
14 dni	105 420	podrażnienie dróg oddechowych podrażnienie dróg oddechowych	Huntingdon... 1994

cd. tab. 3.

Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutki	Piśmiennictwo
91 dni	1680	podrażnienie dróg oddechowych; 40% zwierząt padło w ciągu pierwszych 6 h narażenia	Huntingdon... 1996
	4,2	–	
	21	badania mikroskopowe: podrażnienie o niewielkim nasileniu w krtani i nozdrzach przednich; nasilone kwasochłonne inkluzje ziarniste nabłonka; kumulacja wysiękowych komórek zapalnych w przewodach nosowych u jednego osobnika: nacieki zapalne, metaplazja płaskonabłonkowa oraz rozrost komórek nabłonka okrywającego fałd nalewkowy w krtani, rozrost komórek nabłonka tchawicy w ostrodze tchawicy u kilku osobników	
	84	podrażnienie: oczu, krtani, nozdrzy przednich, tchawicy i płucach, w stopniu od minimalnego do średniego; badania mikroskopowe: nasilona metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka przejściowego; kumulacja wysiękowych komórek zapalnych w przewodach nosowych, nacieki zapalne, metaplazja płaskonabłonkowa oraz rozrost komórek nabłonka okrywającego fałd nalewkowy w krtani, rozrost komórek nabłonka tchawicy w ostrodze tchawicy u większości osobników; zmniejszenie masy ciała	

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) bezwodnika octowego ustalono na poziomie 10 mg/m³, natomiast wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) na poziomie 20 mg/m³. W większości państw europejskich wartość normatywu higienicznego dla 8-godzinnego dnia pracy wynosi 20 lub 21 mg/m³ (różnica wynika prawdopodobnie z różnego współczynnika przeliczeniowego z ppm – *parts per million*). Najmniejsza wartość stężenia bezwodnika octowego obowiązuje w Wielkiej Brytanii, tj. 2,5 mg/m³. W NIOSH ustalono tylko dopuszczalne stężenie pułapowe na poziomie 20 mg/m³.

Eksperti ACGIH zrewidowali w 2011 r. poprzednio ustaloną wartość TLV(TWA) dla bezwodnika octowego i zmniejszono ją z 21 do 4,2 mg/m³ oraz ustalono dopuszczalne stężenie pułapowe na poziomie 13 mg/m³ i zaklasyfikowano bezwodnik octowy do klasy A4 rakotwórczości, czyli do substancji nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi. Zmianę normatywu uzasadniono, przyjmując wartość NOAEL na poziomie 4,2 mg/m³ dla działania miejscowego związku, ustaloną w badaniach na szczurach narażonych inhalacyjnie na bezwodnik octowy przez 13 tygodni. Eksperti SCOEL nie ustalili wartości dopuszczalnej dla bezwodnika octowego. W tabeli 4. przedstawiono wartości normatywów higienicznych dla bezwodnika octowego w środowisku pracy w różnych państwach.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych dla bezwodnika octowego w środowisku pracy w różnych państwach (ACGIH 2012b; DFG 2012; Dyrektywa... 2009; Rozporządzenie... 2002; RTECS 2012)

Państwo/ organizacja/institucja (rok ustalenia)	Normatyw higieniczny			Uwagi
	wartość NDS, mg/m ³	wartość NDSCh, mg/m ³	wartość NDSP, mg/m ³	
Belgia (2002)	21	–	–	
Dania (2002)	20	–	–	
Francja (2006)	20	–	–	
Niemcy (2012)	21	I(1)	–	D

cd. tab. 4.

Państwo/ organizacja/institucja (rok ustalenia)	Normatyw higieniczny			Uwagi
	wartość NDS, mg/m ³	wartość NDSCh, mg/m ³	wartość NDSP, mg/m ³	
Holandia (2003)	0,1	–	–	
Szwecja (2005)	20	–	–	
Finlandia (2009)	21	–	–	
Wielka Brytania (2005)	2,5	10	–	
Szwajcaria (2006)	20	–	–	
Polska (2002)	10	–	20	C
UE	–	–	–	
USA:				
– ACGIH (2011)	4	–	13	A4
– NIOSH	–	–	20	
– OSHA	20	–	–	

Objaśnienia:

I (1) (Niemcy, DFG) – substancje, dla których wartość MAK jest ustalona na podstawie miejscowego działania drażniącego, także alergeny oddechowe (wartość dopuszczalna nie może być przekroczona).

D (Niemcy, DFG) – brak danych dotyczących działania embrio- i fetotoksycznego lub dostępne dane są niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do grupy substancji embrio- lub fetotoksycznych.

Grupa A4 (USA, ACGIH) – substancja nieklasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi

C (Polska) – substancja o działaniu żrącym.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Brak jest podstaw do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) bezwodnika octowego, ponieważ związek ten szybko hydrolyzuje do kwasu octowego. Półokres hydrolyzy bezwodnika octowego do kwasu octowego w temperaturze 25 °C wynosi 4,4 min (Gold 1948; OECD 1997). Zaproponowano ustalenie wartości NDS dla bezwodnika octowego przez analogię do kwasu octowego. Wartość NDS dla kwasu octowego ustalono na poziomie 25 mg/m³. Bezwodnik octowy składa się

z dwóch cząsteczek kwasu octowego, więc zaproponowano przyjęcie połowy wartości NDS kwasu octowego za wartość NDS dla bezwodnika octowego, czyli 12 mg/m³. W celu zabezpieczenia przed skutkami ostrego działania drażniącego związku zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 24 mg/m³. Ze względu na działanie żrące bezwodnika octowego proponuje się oznaczenie go literą „C” (substancja o działaniu żrącym). Brak jest podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

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, błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: spirometria, w zależności od wskazań lekarskich badanie: okulistyczne, dermatologiczne i laryngologiczne. 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 do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: spirometria, w zależności od wskazań lekarskich badanie: okulistyczne, dermatologiczne i laryngologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, aparat ochronny oczu, skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba 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.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2012a) Acetic anhydride. Documentation of the TLVs and BEIs. [CD-ROOM, komputerowa baza danych].

ACGIH (2013b) Guide to occupational exposure values. Cincinnati. Exposure Values, Acetic Anhydride. Cincinnati, Ohio.

AIHA, American Industrial Hygiene Association (1978) Hygienic Guide Series. Acetic Anhydride. Vol 1. AIHA, Akron, OH.

Baldi G. (1953) Occupational poisoning by acetone and halogenate derivatives, acetic acid, acetic anhydride, acetyl chloride and acetone acetyl. Med. Lav. 44(10), 403–15.

BASF AG (1980) Abteilung Toxicologie (XXVI/532) [dane niepublikowane, cyt. za IUCLID 2000].

Cameron T.P. (1985) Mouse lymphoma mutagenesis assay with #83634 acetic anhydride (ML-NII #142).

Unpublished study was sponsored by NCI [cyt. za OECD 1997].

Cameron T.P. (1991) Short-term test program sponsored by the Division of Cancer Etiology. National Cancer Institute, Y85 (CCRIS) [cyt. za OECD 1997].

ChemIDplus Advanced (2012) [komputerowa baza danych on-line].

Capellini A., Sartorelli E. (1967) Episodio di intossicazione collettiva da anidride acetica ed acido acetico. Med. Lavoro 58, 108 [cyt. za OECD 1997].

Deichmann W. B., Gerarde H. W. (1969) Toxicology of drugs and chemicals. Academic Press, New York [cyt. za IUCLID 2000].

DFG (2012) List of MAK and BAT Values.

Dyrektywa Komisji 2009/161/UE z dnia 17.12.2009 r. ustanawiająca trzeci wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywę komisji

- 2000/39/WE z późniejszymi zmianami Dz. Urz. UE L 38 z dnia 19.12.2009.
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2012) Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2010-2011.
- Gold V. (1948) *Trans Faraday Soc.* 44, 506-515 [cyt. za OECD 1997].
- Grant W.M. (1993) *Toxicology of the eye*. 4th ed. Charles C. Thomas.
- Hathaway G.J., Proctor N.H., Hughes J.P. (1996) *Chemical Hazards of the workplace*. 4 ed., s. 16, Van Nostrand Reinhold, New York [cyt. za ACGIH 2012a].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2012) [komputerowa baza danych on-line].
- Huntingdon Report (1994) Acetic anhydride. 2 Weeks repeat dose inhalation toxicity study in male and time-mated female rats. Huntingdon Report HST 400/942606 (October 13, 1994) [cyt. za OECD 1997].
- Huntingdon Report (1996) Acetic anhydride. 13-Week inhalation toxicity study in rats. Huntingdon Report HST 411/961219 (August 27, 1996) [cyt. za OECD 1997].
- IUCLID (2000) Acetic anhydride [komputerowa baza danych on-line].
- Jacobs J.L. (1940) Immediate generalized skin reactions in hypersensitive guinea pigs. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 43, 641 [cyt. za HSDB 2012].
- McMahon R.E., Cline J.C. i Thompson Ch.Z. (1979) Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39(3), 682–693.
- Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E. (1986) *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 7), 1–119 [cyt. za OECD 1997].
- Moss D.W. (1970) Comparative effects of chemical modification of human alkaline phosphatases. *Biochem. J.* 118(2), 17–18.
- NIOSH (1978) U.S. Department of health and human services occupational health guideline for acetic anhydride.
- OECD SIDS (1997) Initial Assessment Profile. Acetic Anhydride, [komputerowa baza danych on-line].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002, nr 217, poz. 1833; zm.: DzU 2005, nr 212, poz. 1769; DzU 2007, nr 161, poz. 1142; DzU 2010, nr 141, poz. 950; DzU 2011, nr 274, poz. 1621.
- Rozporządzenie 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 dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–191; zm.: Rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009 Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09.2009 r., 1–439.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [komputerowa baza danych on-line].
- Ruth J. (1986) Odor threshold and irritation levels of several chemical substances. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47, A142–A151.
- Sinclair J.S., McManus D. T., O'Hara M. D., Millar R. (1994) Fatal inhalation injury following an industrial accident involving acetic anhydride. *Burns Volume 20, Issue 5*, 469–470.
- Smyth H.F., Jr. Carpenter C.P., Weil C.S. (1951) Range-finding toxicity data. List IV. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 119 [cyt. za ACGIH 2012a; OECD 1997].
- Union Carbide (1963) Karta charakterystyki 08.07.1963 [cyt. za IUCLID 2000].
- West R.R., Stafford D.A. (1997) Occupational exposure and haematological abnormalities among ordnance factory workers: A case control study. *Leuk. Res.* 21, 675–880.
- Whorton M.D., Amsel J., Mendel J. (1998) Cohort mortality study of prostate cancer among chemical workers. *Am. J. Ind. Med.* 33, 293–296.