



Оценка и моделирование риска химической опасности

УДК 615.9:66+615.9:543.554.2+613.634

DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008

**Водородный показатель и остаточная кислотность (щелочность)
в токсикологической оценке химической продукции:
проблемы и решения****Д. С. Валуев**✉ТОО «Производственный комплекс «Аврора», Астана, Казахстан,
e-mail: valuevdm@gmail.com, 50059@avh.kz

Поступила в редакцию: 23.09.2024 г.; после доработки: 15.10.2024 г.; принята в печать: 15.10.2024 г.

Аннотация – Для выявления проблем, возникающих при измерении водородного показателя (рН), остаточной кислотности (щелочности) (ОКЩ) и их применении для токсикологической оценки химической продукции (ХП) по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз, проведен анализ разработанных для этих целей стандартов, действующих в государствах-членах ЕАЭС. рН модельных растворов кислот и оснований определяли расчетным методом. При измерении рН возникают ограничения, связанные с агрегатным состоянием ХП, ее составом и функционированием стеклянного электрода. В ряде случаев использование рН и ОКЩ для классификации ХП затруднено. Концентрация раствора ХП (1%), в котором часто измеряют ее рН, не соответствует концентрации, в которой ХП поставляется на рынок (100%). Применение неаддитивного подхода ограничено отсутствием данных о концентрациях кислот и оснований, при которых их растворы достигают экстремальных значений рН (≤ 2 или $\geq 11,5$). Кислоты и основания часто проявляют свое некротизирующее действие в концентрациях, заметно больших, чем предел, установленный неаддитивным подходом (1%). Значения ОКЩ, определенные по стандартной методике, не могут быть использованы для токсикологической оценки ХП, а широкая валидация данного критерия не проводилась. Для оптимизации использования рН и ОКЩ в целях токсикологической оценки ХП предлагается: включить в стандарты методику измерения рН газообразной ХП; определять рН ХП последовательно в растворах с концентрацией 1%, 10%, 100%; пересмотреть целесообразность учета рН компонентов в рамках неаддитивного подхода, внедрив применение специфических концентрационных пределов (СКП); модифицировать методику определения ОКЩ и провести валидацию данного критерия в отношении смесевой ХП.

Ключевые слова: токсикологическая оценка, химическая продукция, водородный показатель, рН, остаточная кислотность, остаточная щелочность, стеклянный электрод, Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС), поражение (некроз)/раздражение кожи, серьезное повреждение/раздражение глаз, специфический концентрационный предел.

Chemical hazard assessment and risk modeling

UDC 615.9:66+615.9:543.554.2+613.634

DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008

pH and Reserve Acidity (Alkalinity) in the Toxicological Evaluation of Chemicals: Problems and Solutions

Dzmitry S. Valuyeu 

Avrora Production Complex LLP, Astana, Kazakhstan,
e-mail: valuevdm@gmail.com, 50059@avh.kz

Received: September 23, 2024; Revised: October 15, 2024; Accepted: October 15, 2024

Abstract – In order to identify problems arising in the measurement of pH, reserve acidity (alkalinity) (RAA) and their application for toxicological evaluation of chemicals in terms of skin corrosion/irritation and serious eye damage/eye irritation, the standards developed for these purposes and implemented in the EAEU member states were analyzed. pH of model solutions of acids and bases was determined by the calculation method. When measuring pH, there are limitations associated with the physical state of chemicals, their composition and the functioning of the glass electrode. In some cases, the use pH and RAA for the classification of chemicals is difficult. The concentration of the solution (1%) in which pH of chemicals is often measured does not correspond to the concentration in which chemicals are marketed (100%). The use of the non-additive approach is limited by the lack of data on the concentrations of acids and bases at which their solutions reach extreme pH (≤ 2 or $\geq 11,5$). Acids and bases often exhibit their necrotizing effect at concentrations noticeably higher than the limit set by the non-additive approach (1%). RAA values determined by standard method cannot be used for toxicological evaluation of chemicals, and extensive validation of this criterion has not been carried out. In order to optimize the use of pH and RAA for toxicological evaluation of chemicals, it is proposed: to include in the standards the method of measuring pH of gaseous chemicals; to determine the pH of chemicals sequentially in solutions with concentration of 1%, 10%, 100%; to reconsider the feasibility of taking into account the pH of components within the non-additive approach, implementing the use of specific concentration limits; to modify the method of determining RAA and to validate this criterion for mixtures.

Keywords: toxicological evaluation, chemicals, pH, reserve acidity, reserve alkalinity, glass electrode, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), skin corrosion/irritation, serious eye damage/eye irritation, specific concentration limit.

ВВЕДЕНИЕ

Вступление в действие технического регламента Евразийского экономического союза ТР ЕЭАС 041/2017 «О безопасности химической продукции» [1] влечет за собой необходимость токсикологической оценки большого количества химической продукции (ХП), которая должна включать определение риска химического ожога (некроза) или раздражения кожи и глаз.

Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС) для определения способности ХП вызывать поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз предлагает использовать ее водородный показатель (рН) и остаточную кислотность (щелочность) (ОКЩ) [2], что позволяет ускорить токсикологическую оценку и уменьшить число лабораторных животных, которые для нее требуются. Последнее важно как в контексте этики токсикологических исследований, так и для стандартизации

получаемых результатов, поскольку вариабельность отклика животных на воздействие токсиканта может быть высока [3].

Цель данной работы – осветить проблемные вопросы измерения рН и ОКЩ и их применения для токсикологической оценки ХП по приведенным выше опасным свойствам, а также предложить пути их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления проблем, связанных с измерением рН, ОКЩ и их применением для токсикологической оценки ХП, проводили анализ разработанных для этих целей стандартов, действующих в государствах-членах ЕАЭС. При этом учитывали вариабельность состава и агрегатного состояния ХП, возможность получения количественных данных, позволяющих осуществить классификацию по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз.

Приемлемость использования рН и неаддитивного подхода для токсикологической оценки проверяли на ряде водных растворов кислот и оснований (NaOH, KOH, HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄) с массовыми долями 1% и 10%. Присвоенный им на основании рН, в том числе с использованием неаддитивного подхода, класс опасности сравнивали с классом опасности, определенным по специфическим концентрационным пределам (СКП).

Расчет рН проводили с использованием методологии, приведенной в [4]. Константы диссоциации кислот и оснований взяты из [5]. Плотность растворов принимали равной 1 г/см³, ионной силой растворов пренебрегали. СКП взяты из гармонизированной классификации Европейского союза [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение рН

Для определения рН с целью классификации ХП согласно критериям СГС разработан ГОСТ 33776-2016 [7], который предусматривает анализ как нативной ХП, так и ее раствора (дисперсии) с массово-объемной долей 1%. Автор полагает, что выбор концентрации раствора ХП для измерения рН не всегда является тривиальной задачей.

Если рассматривать воздействие ХП на живой организм как протекание химической реакции, то исходя из соображений термодинамики (принципа Ле-Шателье) и химической кинетики (закона действующих масс для скорости химической реакции), наибольшую опасность ХП будет представлять в нативном виде, а по мере разбавления ее токсический потенциал будет ослабевать. С этой точки зрения рН ХП следует измерять исключительно в нативном виде.

С другой стороны, в заметном количестве случаев измерение рН нативной ХП либо невозможно, либо не дает адекватной для токсикологической оценки информации. Рассмотрим эти случаи детальнее.

Ограничения, связанные с агрегатным состоянием ХП

Для твердой и газообразной ХП измерение рН можно провести лишь в растворе или дисперсии (эмульсии, суспензии). Таким образом, выбор между

измерением pH в нативном виде и в растворе существует только для жидкой ХП. На газообразную ХП ГОСТ 33776-2016 не распространяется, что делает невозможным использование pH ее растворов для токсикологической оценки.

Однако некоторые газы при растворении в воде способны образовывать кислоты либо основания, например, хлороводород HCl и аммиак NH_3 . Другие газы взаимодействуют с водой, вступая в реакции гидролиза (SiF_4), гидратации (SO_2) или окислительно-восстановительные превращения (NO_2 , Cl_2), что приводит к накоплению в их растворах ионов гидроксония, снижающих pH. Таким образом, растворяясь в слезной жидкости или реагируя с ней, перечисленные выше газы могут вызывать серьезное повреждение/раздражение глаз. Следовательно, ГОСТ 33776-2016 нуждается в модификации для использования его в целях измерения pH растворов газообразной ХП.

Ограничения, связанные со стеклянным электродом

Для измерения pH в соответствии с ГОСТ 33776-2016 используется электрод, ион-селективная мембрана которого изготовлена из стекла, способного разрушаться под действием щелочей, фторидов и некоторых кислот [8]. Кроме того, в растворах с экстремальными значениями pH происходит потеря линейности водородной функции стеклянного электрода, что проявляется возникновением погрешности, которая при $\text{pH} = 12$ может достигать 1 единицы [9]. Последнее связывают с наличием у стеклянного электрода металлической функции [10]. Погрешности могут возникать и в сильноокислых средах [9].

У стеклянных электродов диапазон измерений, т.е. диапазон значений pH, в котором погрешность получаемых с его помощью данных признается приемлемой, лежит в области линейности водородной функции и составляет от -0,5 до 14 единиц [11]. Эти значения pH соответствуют растворам соляной кислоты и гидроксида натрия с массовыми долями 11,5% и 4% соответственно. Однако указанный выше диапазон pH приведен для электродов разных типов, в то время как у конкретного электрода он обычно уже [12], что важно учитывать, поскольку сильные кислоты и основания используются в качестве компонентов широкого спектра ХП, например, в составе товаров бытовой химии, моющих и чистящих средств промышленного назначения, травильных растворов и т.п.

Таким образом, к измерению pH в сильноокислых и сильнощелочных растворах и использованию полученных значений для токсикологической оценки следует подходить крайне осторожно.

Автор рекомендует начинать измерение pH в растворе с массовой долей ХП 1%, а далее переходить к изменению pH в растворах с массовой долей ХП 10% и 100%. Однако при наличии в ХП сильных оснований ограничения могут возникнуть даже в растворе с их массовой долей 1%. Так, расчетное значение pH раствора гидроксида натрия NaOH с массовой долей 1% составляет 13,40, что выходит за рамки диапазона измерений для части распространенных в лабораторной практике стеклянных электродов [13]. В случае принципиальной

невозможности использования электрода с более широким диапазоном измерений рекомендуется определять рН в растворе с массовой долей ХП 0,1%.

Ограничения, связанные с составом ХП

Исторически рН использовали для характеристики водных растворов [9]. Для неводных растворов или растворов с низкой концентрацией воды их рН, измеренный стандартным способом, не имеет химического смысла, и его часто называют «условным» [14]. В тоже время ГОСТ 33776-2016 не содержит указаний на то, каким образом следует учитывать состав смесевой ХП при измерении ее рН, а консенсус относительно того, при какой концентрации воды рН раствора следует считать «условным», не найден. С учетом того, что органические растворители существенно меняют саму шкалу значений рН [15] и могут способствовать дегидратации стеклянного электрода с нарушением его функции [9], интерпретировать значение этого показателя для содержащей их ХП следует осторожно.

Второе ограничение при измерении рН ХП, содержащей значительное количество органических растворителей, связано с низкой растворимостью электролита, который используется для создания солевого мостика (как правило, хлорида калия KCl), в средах с невысокой концентрацией воды.

Для ХП, содержащей значительное (более 10% масс.) органических растворителей (например, лакокрасочной продукции, некоторых теплоносителей, реактивов, пестицидов, парфюмерных композиций), автор рекомендует проводить измерение ее рН лишь в растворах (дисперсиях) с массовой долей ХП 1% и 10%, что минимизирует влияние растворителя на шкалу рН. Методы, позволяющие определять рН нативной ХП с большей концентрацией органических растворителей, предполагают использование специальных электролитов для солевого мостика [16]. Возможно также измерение рН водного экстракта [16], если ХП не смешивается с водой, но эти методы не стандартизованы.

Определение ОКЩ

Методика определения ОКЩ ХП, как и методика определения рН, приведена в ГОСТ 33776-2016, однако она не является единственной. Альтернативная методика описана в классической работе [17]. Наиболее важные отличия между методиками приведены в таблице 1.

Важность имеющихся отличий для классификации ХП будет рассмотрена ниже.

Использование рН и ОКЩ для классификации ХП по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз

Использование рН ХП. В соответствии со стандартами [18–20], разработанными для применения СГС, отнесение ХП к классу опасности 1 по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз возможно при ее $\text{pH} \leq 2$ или $\geq 11,5$. Такая рекомендация учитывает данные по положительной предсказательной силе

предложенного критерия. На его основании в выборке из 60 веществ к коррозионным по отношению к коже были отнесены 17, из которых истинно коррозионными, т.е. вызывавшими ожог (некроз) при испытании *in vivo*, оказались 15, что составляет 88% [21]. При этом следует отметить наличие у такого подхода и ограничений. Валидация данного критерия была проведена лишь в одной лаборатории, только на индивидуальных веществах и только в отношении действия на кожу [22].

Таблица 1. Сравнение методик определения остаточной кислотности (щелочности) и pH, приведенных в [17] и ГОСТ 33776-2016

Table 1. Comparison of methods for determining reserve acidity (alkalinity) and pH given in [17] and GOST 33776-2016

Параметр методики	[17]	ГОСТ 33776-2016
Концентрация раствора для определения pH	10% масс., 100%	1% масс./об., 100%
Концентрация титранта	C(NaOH) = 2 М, C(H ₂ SO ₄) = 1 М	C(NaOH) = 0,01-0,20 М, C(H ₂ SO ₄) = 0,01-0,20 М
pH в конечной точке титрования	4 при определении остаточной кислотности, 10 при определении остаточной щелочности	7 как при определении остаточной кислотности, так и при определении остаточной щелочности
Размерность ОКЩ	г/100 г	моль/г

Широкая валидация этого критерия в отношении действия ХП на глаза не проводилась [23]. Это можно связать с нежеланием исследователей причинять животным страдания и предположением, что ХП, вызывающая некроз кожи, заведомо будет вызывать и необратимое повреждение более чувствительной ткани глаз. Вероятно поэтому в работах, оценивавших влияние pH ХП на орган зрения, выборки веществ с экстремальными значениями водородного показателя, особенно в кислой области, крайне малы [24–26].

Важным обстоятельством при принятии решения о классификации ХП на основании значения pH является концентрация раствора, в котором проводились измерения.

ГОСТ 33776-2016 предполагает измерение pH в растворе с концентрацией 1% (масс./об.) и 100%, однако в классических работах Young и Worth [17, 21, 24], которые легли в основу выработки критериев для классификации ХП по действию и на кожу и глаза, этот показатель измерялся в растворах с массовой долей ХП 10% и 100%.

С целью использования pH для классификации ХП по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз автором предлагается алгоритм, приведенный на рисунке 1.



Рис. 1. Алгоритм определения pH для классификации химической продукции по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз.

Fig. 1. Algorithm for determining pH to classify chemicals for skin corrosion/irritation and serious eye damage/eye irritation.

Алгоритм предполагает последовательное измерение pH в растворах ХП с массовой долей 1%, 10%, 100% с учетом ограничений, о которых было сказано выше. Если значение pH, полученное на одном из этапов измерений, лежит вне пределов диапазона измерений электрода, рекомендуется заменить электрод. В случае невозможности такой замены измерения заканчивают, а полученное значение pH для токсикологической оценки не используют. Измерение pH нативной ХП проводят лишь в том случае, если массовая доля органических растворителей в ней не более 10%.

ХП может быть присвоен класс опасности 1, если хотя бы одно из полученных значений pH, которые можно использовать для токсикологической оценки согласно предложенному алгоритму, ≤ 2 или $\geq 11,5$. Данный алгоритм позволяет учесть сценарии воздействия, при котором на кожу или в глаза попадает нативная ХП или ее растворы различной концентрации.

Использование pH компонентов ХП. Для оценки действия ХП на кожу и глаза в рамках неаддитивного подхода СГС предлагает использовать ее состав. Отнесение ХП к классу опасности 1 происходит при наличии в ее составе $\geq 1\%$ кислоты или основания с $\text{pH} \leq 2$ или $\geq 11,5$ соответственно [18]. Однако стандарты и СГС не уточняют, при какой концентрации кислот и оснований должны достигаться приведенные выше значения pH. Такая неопределенность приводит к тому, что использование неаддитивного подхода при наличии в составе ХП кислот или оснований становится крайне затруднительным, так как pH заметно зависит от их концентрации.

К примеру, расчетное значение pH раствора лимонной кислоты с массовой долей 1% составляет 2,24, а pH раствора с массовой долей 10% – 1,71. В зависимости от того, какое значение pH будет использовано для токсикологической оценки смесей, содержащих лимонную кислоту, им может быть присвоен разный класс опасности.

Использование СКП. Альтернативой неаддитивному подходу и использованию pH для токсикологической оценки ХП может служить концепция СКП, представленная в нормативных правовых актах Европейского союза [6], однако отсутствующая в стандартах стран ЕАЭС.

Сравнить все три подхода позволяет таблица 2.

При проведении классификации с использованием pH всем растворам кислот и оснований, перечисленных в таблице 2, должен быть присвоен класс опасности 1 по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз, поскольку их $\text{pH} \leq 2$ или $\geq 11,5$. Аналогичный результат классификации дает применение неаддитивного подхода.

Однако фактически некоторые кислоты и основания оказывают на кожу некротизирующее действие в концентрациях, заметно больших, чем 1%, что отчасти справедливо и в отношении серьезного повреждения глаз, о чем свидетельствуют соответствующие СКП.

Таблица 2. Расчетные значения pH растворов некоторых кислот и оснований и их специфические концентрационные пределы в отношении поражения (некроза)/раздражения кожи и серьезного повреждения/раздражения глаз

Table 2. Calculated pH of solutions of certain acids and bases and their specific concentration limits with respect to skin corrosion/irritation and serious eye damage/eye irritation

Вещество	pH раствора с массовой долей 1%	pH раствора с массовой долей 10%	СКП для показателя поражение (некроз)/раздражение кожи, %		СКП для показателя серьезное повреждение/раздражение глаз, %	
			для класса 1	для класса 2	для класса 1	для класса 2
NaOH	13,40	14,40	$C^* \geq 2$	$0,5 \leq C < 2$	нд**	$0,5 \leq C < 2$
KOH	13,25	14,25	$C \geq 2$	$0,5 \leq C < 2$	нд	$0,5 \leq C < 2$
HCl	0,56	-0,44	$C \geq 25$	$10 \leq C < 25$	нд	$10 \leq C < 25$
H ₂ SO ₄	0,95	-0,01	$C \geq 15$	$5 \leq C < 15$	нд	$5 \leq C < 15$
HNO ₃	0,80	-0,20	$C \geq 5$	нд	нд	нд
H ₃ PO ₄	1,62	1,08	$C \geq 25$	$10 \leq C < 25$	нд	$10 \leq C < 25$

*C – массовая доля

**нд – нет данных

Использование СКП позволяет сделать следующие выводы:

- растворам с массовой долей 1% всех кислот и оснований, перечисленных в таблице 2, не должен быть присвоен класс опасности 1 по показателю (некроз)/раздражение кожи;
- растворам с массовой долей 1% всех кислот (за исключением азотной) и оснований, перечисленных в таблице 2, не должен быть присвоен класс опасности 1 по показателю серьезное повреждение/раздражение глаз;
- растворам соляной, серной и ортофосфорной кислот с массовой долей 10% должен быть присвоен класс опасности 2 по показателям поражение (некроз)/раздражение кожи и серьезное повреждение/раздражение глаз.

Таким образом, в ряде случаев применение для классификации ХП pH и порогового значения/предельной концентрации для кислот и оснований, равного 1% масс. при использовании неаддитивного подхода, завышает опасность ХП.

Использование ОКЩ. При оценке действия ХП на кожу и глаза с использованием pH СГС рекомендует принимать во внимание ОКЩ [2, 18]. В случае, если ОКЩ мала, ХП может не вызывать химических ожогов, т.е. не относится классу опасности 1 даже при $pH \leq 2$ или при $pH \geq 11,5$, см. таблицу 2. Это обусловлено тем, что продукция кожных желез (пот и себум) и слезная жидкость могут нейтрализовать действие ХП, а также тем, что при малых значениях ОКЩ ХП, наносимая в условиях испытания или в ситуации отравления, способна повредить лишь небольшую часть ткани, что не приводит к морфологическим и функциональным нарушениям. Такие выводы подтверждаются и данными литературы по оценке действия ХП на кожу и глаза

с различной концентрацией кислот и оснований методами *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* [25, 27-30].

Однако СГС и разработанные на ее основе стандарты не содержат указаний на то, какую ОКЩ следует считать малой. В классической работе [17] приведены формулы, позволяющие учесть ОКЩ для отнесения ХП к «коррозионной» или «раздражающей»:

если $pH + \frac{1}{12} \text{ОЩ} \geq 14,5$ или $pH - \frac{1}{12} \text{ОК} \leq -0,5$, то ХП коррозионная,

если $pH + \frac{1}{6} \text{ОЩ} \geq 13$, или $pH - \frac{1}{6} \text{ОК} \leq 13$ то ХП раздражающая,

где ОЩ – остаточная щелочность, ОК – остаточная кислотность.

Выполнение вышеприведенных неравенств необходимо проверять для каждого конкретного наименования ХП при её токсикологической оценке, получив данные по рН и ОКЩ.

Как указывалось выше, методика, с помощью которой определялась ОКЩ (а также рН), отличается от методики, описанной в ГОСТ 33776-2016, см. таблицу 1.

Таким образом, использование ОКЩ, определенной по [7], для оценки ее влияния на кожу и глаза с помощью предложенных в работе [17] формул, невозможно. Для практического использования последних предлагается разработка нового стандарта по определению ОКЩ, что подчеркивается и в поправках к 9 редакции СГС [31].

Несмотря на очевидную важность использования ОКЩ, валидация этого критерия для классификации ХП так и не вышла за границы классических работ, в которых изучались лишь индивидуальные вещества. В ряде исследований отмечается также, что использование ОКЩ наряду с рН не приводит к улучшению положительной предсказательной силы такого интегрального критерия [21, 22], что может свидетельствовать либо о недостаточной выборке веществ, либо о необходимости уточнения вклада ОКЩ в этот критерий.

Ограничения исследования

В работе проанализированы стандарты только стран ЕАЭС, что связано с правовым характером регулирования: произвольное применение стандартов, служащих для испытания ХП с целью подтверждения ее соответствия требованиям технического регламента, невозможно.

За рамками рассмотрения осталось применение рН и ОКЩ в качестве компонентов составных критериев для классификации ХП, например, с использованием методологии QSAR, в совокупности с другими физико-химическими свойствами: константами кислотности (основности), температурами плавления, растворимостью и др. Данное ограничение связано с отсутствием стандартов по использованию методологии QSAR и тем, что рН и ОКЩ, в отличие от других физико-химических свойств, могут быть

экспериментально определены для широкого спектра ХП с минимальными затратами, а также в ряде случаев поддаются определению расчетным методом.

При расчете рН влиянием концентрации на плотность и ионную силу растворов пренебрегали. Учет плотности и ионной силы приведет к изменению рассчитанных автором значений рН, но в силу логарифмической зависимости рН от активности ионов гидроксония такие изменения будут невелики, особенно для растворов с массовой долей 1%. Таким образом, принятые приближения принципиально не изменят классы опасности модельной ХП и не повлияют на выводы, сделанные в отношении тех или иных подходов, использующих рН и ОКЩ для токсикологической оценки ХП.

Предложенный концентрационный предел, 10% (масс.), ограничивающий измерение рН нативной ХП, содержащей органические растворители, основан на данных небольшого числа работ [15, 16, 32]. Тем не менее, он, по мнению автора, дает представление о концентрации органических растворителей, заметно влияющей на рН ХП.

Опасные свойства ХП не ограничиваются ее негативным воздействием на кожу и глаза, однако возможность применения рН и ОКЩ для оценки иных токсикологических показателей требует отдельного углубленного изучения.

ВЫВОДЫ

1. При измерении рН следует принимать во внимание ограничения, связанные с агрегатным состоянием ХП, функционированием стеклянного электрода и составом ХП.
2. ГОСТ 33776-2016 нуждается в модификации с целью определения рН растворов газообразной ХП.
3. Применять рН для токсикологической оценки ХП следует с учетом концентрации раствора, в котором проводились измерения. Предлагается проводить измерения в растворах ХП с массовой долей 1% и 10%, а также в нативной ХП, и использовать полученные значения с учетом имеющихся ограничений и наихудшего сценария воздействия.
4. Учет наличия кислот и оснований для классификации смесевой ХП в рамках неаддитивного подхода следует пересмотреть. Для классификации смесей более подходящей выглядит концепция СКП.
5. Несмотря на простоту определения и длительную практику применения, рН и ОКЩ прошли недостаточную валидацию, особенно в качестве критериев для классификации смесевой ХП. Для более широкого применения ОКЩ следует гармонизировать методику ее определения, приведенную в ГОСТ 33776-2016, с классическими работами, изучавшими коррозионные и раздражающие свойства ХП в отношении кожи и глаз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The author declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Технический регламент Евразийского экономического союза ТР ЕАЭС 041/2017 «О безопасности химической продукции» (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии 03.03.2017 № 19). https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01413938/cncd_18052017_19 (дата обращения 10.08.2024).
2. Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание. (2023). Организация Объединенных Наций: Нью-Йорк и Женева. <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения 10.08.2024).
3. Rooney, J.P., Choksi, N.Y., Ceger, P., Daniel, A.B., Truax, J., Allen, D. & Kleinstreuer, N. (2021). Analysis of variability in the rabbit skin irritation assay. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 122, 104920. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104920>.
4. Буланов М.И. (1984). *Расчеты равновесий в аналитической химии*. Л.: Химия.
5. Симанова С.А., ред. (2004). *Новый справочник химика и технолога. Химическое равновесие. Свойства растворов*. С.-Пб.: АНО НПО «Профессионал».
6. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. Consolidated text. http://publications.europa.eu/resource/cellar/c6b6a31d-8359-11ee-99ba-01aa75ed71a1.0004.02/DOC_2 (дата обращения 07.05.2024).
7. ГОСТ 33776-2016. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение pH, кислотности и щелочности. М.: Стандартинформ, 2019. 14 с.
8. Лукс Г. (1965). *Экспериментальные методы в неорганической химии*. М.: Мир.
9. Бейтс Р. (1972). *Определение pH. Теория и практика*. 2-е изд. Л.: Химия.
10. Никольский Б.П., Матерова Е.А. (1980). *Ионоселективные электроды*. Л.: Химия.
11. ГОСТ 16287-77. Электроды стеклянные промышленные для определения активности ионов водорода ГСП. Технические условия.
12. Сухотин А.М., ред. (1981). *Справочник по электрохимии*. Л.: Химия.
13. ООО «Измерительная техника». Электрод стеклянный комбинированный ЭСК-10603. Паспорт. ГРБА 418422.004-04 ПС.
14. *Государственная Фармакопея СССР*. (1987). 11-е изд., вып. 1. М.: Медицина.
15. Измайлов Н.А. (1976). *Электрохимия растворов*. 3-е изд. М.: Химия.
16. Mettler Toledo, A.G. (2020). pH of non-aqueous samples. Measurement in organic solvents. <https://www.mt.com/ca/en/home/library/applications/lab-analytical-instruments/measurement-pH-organic-solvents.html> (дата обращения 10.08.2024).
17. Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., & Worth, W.M. (1988). Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 2(1): 19-26. [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(88\)90032-x](https://doi.org/10.1016/0887-2333(88)90032-x).
18. ГОСТ 32423-2013. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм. М.: Стандартинформ, 2014. 16 с.
19. ГОСТ Р 56958-2016. Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Поражение/раздражение кожи. М.: Стандартинформ, 2019. 11 с.
20. ГОСТ Р 56959-2016. Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Серьезные повреждения/раздражения глаз. М.: Стандартинформ; 2016. 11 с.
21. Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J. & Liebsch, M. (1998). An evaluation of the proposed OECD testing strategy for skin corrosion. *Altern. Lab. Anim.*, 26(5), 709–720. <https://doi.org/10.1177/026119299802600512>.

22. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 203. (2017). Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264274693-en>.
23. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 263. 2nd ed. (2019). OECD Publishing: Paris. <https://doi.org/10.1787/84b83321-en>.
24. Worth, A.P., & Cronin, M.T.D. (2001). The use of pH measurements to predict the potential of chemicals to cause acute dermal and ocular toxicity. *Toxicology*, 169(2), 119–131. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(01\)00494-2](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(01)00494-2).
25. Murphy, J.C., Osterberg, R.E., Seabaugh, V.M., & Bierbower G.W. (1982). Ocular irritancy responses to various pHs of acids and bases with and without irrigation. *Toxicology* 23(4), 281–291. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(82\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0300-483x(82)90067-1).
26. Ohno, Y., Kaneko, T., Inoue, T., Morikawa, Y., Yoshida, T., Fujii, A., Masuda, M., Ohno, T., Hayashi, M., Momma, J., Uchiyama, T., Chiba, K., Ikeda, N., Imanishi, Y., Itakagaki, H., Kakishima, H., Kasai, Y., Kurishita, A., Kojima, H., Matsukawa, K., Nakamura, T., Ohkoshi, K., Okumura, H., Saijo, K., Sakamoto, K., Suzuki, T., Takano, K., Tatsumi, H., Tani, N., Usami, M., & Watanabe, R. (1999). Interlaboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicol. In Vitro*, 13(1), 73–98. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(98\)00064-2](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(98)00064-2).
27. Scheel, J., Heppenheimer, A., Lehringer, E., Kreutz, J., Poth, A., Ammann, H., Reisinger, K., & Banduhn, N. (2011). Classification and labeling of industrial products with extreme pH by making use of in vitro methods for the assessment of skin and eye irritation and corrosion in a weight of evidence approach. *Toxicol. In Vitro*, 25(7), 1435–1447. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.04.017>.
28. Hwang, J.H., Lee, S., Lee, H.G., Choi, D., & Lim, K.M. (2022). Evaluation of Skin Irritation of Acids Commonly Used in Cleaners in 3D-Reconstructed Human Epidermis Model, KeraSkinTM. *Toxics*, 10(10), 558. <https://doi.org/10.3390/toxics10100558>.
29. Hoffman, R.S., Howland, M.A., Kamerow, H.N., & Goldfrank, L.R. (1989). Comparison of titratable acid/alkaline reserve and pH in potentially caustic household products. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 27(4-5), 241–261. <https://doi.org/10.3109/15563658908994421>.
30. Buehler, E.V. (1998). An atypical result: noncorrosivity to skin and eye at pH 0.7. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 27(1 Pt 1), 84. <https://doi.org/10.1006/rtph.1997.1183>.
31. Доклад Комитета экспертов по перевозке опасных грузов и Согласованной на глобальном уровне системе классификации опасности и маркировки химической продукции о работе его одиннадцатой сессии, состоявшейся в Женеве 9 декабря 2020 года. Добавление. Приложение III. Поправки к девятому пересмотренному изданию Согласованной на глобальном уровне систем классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) (ST/SG/AC.10/30/Rev.9). <https://unece.org/info/events/event/369883> (дата обращения 07.05.2024).
32. Александров В.В. (1981). *Кислотность неводных растворов*. Харьков: Вища школа. Изд-во при Харьк. ун-те.

References:

1. On safety of chemicals. Technical Regulation EAEU TR EAEU 041/2017. Approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission on 03.03.2017, No. 19. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01413938/cncd_18052017_19 (accessed 10.08.2024) (in Russ.).
2. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition. (2023). United Nations: New York and Geneva. <https://unece.org/sites/default/files/2023-07/GHS%20Rev10e.pdf> (accessed 10.08.2024).

3. Rooney, J.P., Choksi, N.Y., Ceger, P., Daniel, A.B., Truax, J., Allen, D. & Kleinstreuer, N. (2021). Analysis of variability in the rabbit skin irritation assay. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 122, 104920. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104920>.
4. Bulanov, M.I. (1984). *Equilibrium calculations in analytical chemistry*. Leningrad: Himiya (in Russ.).
5. Simanova S.A., ed. (2004). *New reference book for chemist and technologist. Chemical equilibrium. Properties of solutions*. Saint Petersburg: ANO NPO «Professional» 2004 (in Russ.).
6. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. Consolidated text. http://publications.europa.eu/resource/cellar/c6b6a31d-8359-11ee-99ba-01aa75ed71a1.0004.02/DOC_2 (accessed 07.05.2024).
7. GOST (State Standard) 33776-2016. Methods of test for chemicals of environmental hazard. Determination of pH, acidity and alkalinity. Moscow: Standartinform, 2019. 14 p. (in Russ.).
8. Lux, H. (1959). *Anorganisch-chemische Experimentierkunst*. Leipzig: J. A. Barth.
9. Bates, R.G. (1964). *Determination of pH. Theory and practice*. N. Y., London, Sydney: John Wiley & Sons Inc.
10. Nikol'sij, B.P. & Materova, E.A. (1980). *Ion-selective electrodes*. Leningrad: Himiya (in Russ.).
11. GOST (State Standard) 16287-77. Glass industrial electrodes for determination hydrogen ion activity SSI. Technical specifications (in Russ.).
12. Suhotin A.M., ed. (1981). *Handbook of electrochemistry*. Leningrad: Himiya (in Russ.).
13. ООО «Izmeritel'naya tekhnika». Glass combined electrode ESK-10603. Passport. GRBA 418422.004-04 PS (in Russ.).
14. *The State Pharmacopoeia of the USSR*. (1987). 11th ed. Volume 1. M.: Meditsina (in Russ.).
15. Izmajlov, N.A. (1976). *Electrochemistry of solutions*. 3rd ed. M.: Himiya (in Russ.).
16. Mettler Toledo, A.G. (2020). pH of non-aqueous samples. Measurement in organic solvents. <https://www.mt.com/ca/en/home/library/applications/lab-analytical-instruments/measurement-pH-organic-solvents.html> (accessed 10.08.2024).
17. Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., & Worth, W.M. (1988). Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 2(1): 19–26. [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(88\)90032-x](https://doi.org/10.1016/0887-2333(88)90032-x).
18. GOST (State Standard) 32423-2013. Mixtures classification of hazard for health. M.: Standartinform, 2014. 16 p (in Russ.).
19. GOST R (Russian Federation State Standard) 56958-2016. Guidance on the application of the criteria of chemicals for health hazard. Skin corrosion/irritation. M.: Standartinform, 2019. 11 p. (in Russ.).
20. GOST R (Russian Federation State Standard) 56959-2016. Guidance on the application of the criteria of chemicals classification for health hazard. Serious eye damage/eye irritation. M.: Standartinform, 2016. 11 p. (in Russ.).
21. Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J. & Liebsch, M. (1998). An evaluation of the proposed OECD testing strategy for skin corrosion. *Altern. Lab. Anim.*, 26 (5): 709–720. <https://doi.org/10.1177/026119299802600512>.
22. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 203. (2017) Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264274693-en>.
23. OECD. Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 263. 2nd ed. (2019). OECD Publishing: Paris. <https://doi.org/10.1787/84b83321-en>.
24. Worth, A.P., & Cronin, M.T. (2001). The use of pH measurements to predict the potential of chemicals to cause acute dermal and ocular toxicity. *Toxicology*, 169(2), 119–131. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00494-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00494-2).

25. Murphy, J.C., Osterberg, R.E., Seabaugh, V.M., & Bierbower G.W. (1982). Ocular irritancy responses to various pHs of acids and bases with and without irrigation. *Toxicology* 23(4), 281–291. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(82\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0300-483x(82)90067-1).
26. Ohno, Y., Kaneko, T., Inoue, T., Morikawa, Y., Yoshida, T., Fujii, A., Masuda, M., Ohno, T., Hayashi, M., Momma, J., Uchiyama, T., Chiba, K., Ikeda, N., Imanishi, Y., Itakagaki, H., Kakishima, H., Kasai, Y., Kurishita, A., Kojima, H., Matsukawa, K., Nakamura, T., Ohkoshi, K., Okumura, H., Saijo, K., Sakamoto, K., Suzuki, T., Takano, K., Tatsumi, H., Tani, N., Usami, M., & Watanabe, R. (1999). Interlaboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicol. In Vitro*, 13(1), 73–98. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(98\)00064-2](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(98)00064-2).
27. Scheel, J., Heppenheimer, A., Lehringer, E., Kreutz, J., Poth, A., Ammann, H., Reisinger, K., & Banduhn, N. (2011). Classification and labeling of industrial products with extreme pH by making use of in vitro methods for the assessment of skin and eye irritation and corrosion in a weight of evidence approach. *Toxicol. In Vitro*, 25(7), 1435–1447. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.04.017>.
28. Hwang, J.H., Lee, S., Lee, H.G., Choi, D., & Lim, K.M. (2022). Evaluation of Skin Irritation of Acids Commonly Used in Cleaners in 3D-Reconstructed Human Epidermis Model, KeraSkinTM. *Toxics*, 10(10): 558. <https://doi.org/10.3390/toxics10100558>.
29. Hoffman, R.S., Howland, M.A., Kamerow, H.N., & Goldfrank, L.R. (1989). Comparison of titratable acid/alkaline reserve and pH in potentially caustic household products. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 27(4-5), 241–261. <https://doi.org/10.3109/15563658908994421>.
30. Buehler, E.V. (1998). An atypical result: noncorrosivity to skin and eye at pH 0.7. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 27(1 Pt 1), 84. <https://doi.org/10.1006/rtph.1997.1183>.
31. Report of the Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods and on the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals on its eleventh session held in Geneva on 9 December 2022. Addendum. Annex III. Amendments to the ninth revised edition of the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (ST/SG/AC/10/30/Rev.9). <https://unece.org/info/events/event/369883> (accessed 07.05.2024).
32. Aleksandrov V.V. (1981). *Acidity of non-aqueous solutions*. Har'kov: Vishcha shkola. Izdatel'stvo pri Har'kovskom universitete (in Russ.).