

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE EN MILIEU CONTRÔLÉ DES DIFFÉRENCES DE PERFORMANCES DES DISPOSITIFS DE
PRÉLÈVEMENT D'ISOCYANATES DANS L'AIR

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN CHIMIE

PAR
SIMON AUBIN

AOÛT 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Mes plus sincères remerciements vont à mon Co-Directeur Pr. Jacques Lesage pour avoir mis en place les conditions permettant l'accomplissement de ce projet de thèse débuté il y a quelques années déjà. Son audace, ses idées, sa générosité et son enthousiasme m'ont permis de foncer et surtout de réaliser cette ambitieuse recherche. Je remercie tout autant mon autre Co-Directeur Pr. Livain Breau qui a su me garder sur le droit chemin de la chimie et du cheminement académique de l'UQAM. Il a su, pendant tout le projet, et ce avec assiduité, me prodiguer de précieux conseils me permettant d'élargir mes horizons au-delà de ce qu'abordait de front mes travaux de recherche.

Cette recherche n'aurait jamais atteint le niveau scientifique présenté sans l'apport de mon collègue Loïc Wingert. Dès le début, il a signifié un intérêt et un engagement remarquables pour un sujet qui, à prime abord, lui n'était pas familier. Je lui témoigne la plus grande gratitude pour son esprit d'innovation, son initiative et l'énergie déployés pour démarrer avec moi la conception du banc d'essai au laboratoire et la multitude d'analyseurs de particules pour lesquels il a pris le temps de m'initier. Tout ça pour le plus grand bénéfice du travail à accomplir. Je le remercie aussi fortement pour la teneur des discussions scientifiques que nous avons eues ainsi que pour la rigueur avec laquelle mes écrits ont été révisés.

À mon collègue et partenaire de longue date dans la recherche sur les isocyanates, Sébastien Gagné, que je remercie énormément pour son soutien indéfectible à chaque instant que j'avais besoin de lui, que ce soit pour de la haute voltige analytique, lors de la rédaction ou pour encadrer des travaux de laboratoire effectués par d'autres membres de l'équipe.

Parmi l'équipe, justement, je remercie Audrey Joly et El Mekki Hamdi, co-auteurs de l'article 1, qui ont su réaliser de nombreuses analyses de laboratoire et m'accompagner sur le terrain. Je tiens à souligner l'impact important que Camille Nicolas-Henry a eu lors de son passage parmi nous. La réalisation de son travail en laboratoire a produit beaucoup de données ayant menées au chapitre 4 de cette thèse. Je la remercie grandement pour son apport. Je remercie tout autant Asma Daoud qui, lors de son passage dans l'équipe, a produit des résultats d'une qualité remarquable au laboratoire à l'été 2022. Le chapitre 5 de cette thèse repose en bonne partie sur ces résultats. Mention spéciale à mon collègue Philippe Sarazin pour apport en analyse statistique. Les échanges et discussions ont été très enrichissants.

Il y a tellement d'autres personnes qui ont contribué à ce projet qu'il est hasardeux de vouloir toutes les nommer mais je ne peux pas faire autrement. Au laboratoire, Marielle Carrier et Lucile Richard, qui m'ont « tout montrer » à propos des analyses d'isocyanates. François Gouin pour son soutien avec le matériel de d'échantillonnage et surtout lors des campagnes sur le terrain. Pierre-Luc Cloutier pour sa générosité et son empressement à faciliter mon travail. Pierre Drouin, Christian Sirard et Vicente Fernandez pour l'aide apportée au montage du banc d'essai. Sans oublier Sabrina Gravel qui a investi de sa persuasion et de son temps pour que je réussisse à me débrouiller avec mes statistiques dans Stata.

L'ensemble de cet accomplissement ne serait que néant sans l'appui et la compréhension de ma charmante conjointe Mélanie qui a su, tout au long des dernières années, faire face au défi que représentait la présence du *scientifique fou* dans la famille. La charge de travail que j'ai accomplie n'a pu l'être que grâce à la surcharge qu'elle a prise sur elle et je lui en serai reconnaissant pour toujours. À mes fils, Matteo et Milan, qui ont tôt fait de réaliser l'importance de ce que leur père tentait d'accomplir, je les remercie pour avoir fait en sorte que les priorités soient les bonnes, tout au long du parcours.

Pour finir, une pensée spéciale pour mes parents qui ne sont plus parmi nous mais qui ont tout fait pour que je sois à la hauteur d'un tel accomplissement. J'aurais aimé partager la fierté de cet accomplissement avec eux.

“La sagesse vient à nous lorsqu'elle ne sert à rien.”

Gabriel Garcia Marquez dans *L'amour aux temps du choléra*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xiv
RÉSUMÉ.....	xv
ABSTRACT	xvii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1 État des connaissances.....	5
1.1 Les principaux isocyanates.....	5
1.2 Volatilité des isocyanates.....	6
1.3 Réactivité chimique.....	8
1.4 Types d'émission	11
1.4.1 Évaporation.....	11
1.4.2 Pulvérisation	12
1.4.3 Isocyanates sur particules-support.....	13
1.4.4 Dégradation thermique	13
1.5 La mesure des isocyanates dans l'air	14
1.6 La sélection de la méthode adéquate.....	22
1.7 Objectifs de la recherche	23
CHAPITRE 2 Article 1.....	25
2 On site comparison of the OSHA 42, Asset EZ4-NCO, Iso-Chek, DAN and CIP10 methods for measuring toluene diisocyanate (TDI) at a polyurethane foam factory	26
2.1 Introduction	29
2.2 Materials and methods	31
2.2.1 Chemicals	31
2.2.2 Air sample collection.....	31
2.2.3 Process description and sampling location.....	34
2.2.4 Design of experiment.....	35
2.2.5 Instruments and analytical conditions.....	36
2.2.5.1 CIP10 Standard and Sample Preparation and Analysis.....	36
2.2.5.2 DAN Standard and Sample Preparation and Analysis.....	37

2.2.5.3	Asset Standard and Sample Preparation and Analysis	38
2.2.5.4	Iso-Chek Standard and Sample Preparation and Analysis	38
2.2.5.5	OSHA Standard and Sample Preparation and Analysis	38
2.2.5.6	Quality control	39
2.2.5.7	TRIG calculation	39
2.2.6	Statistics	40
2.2.7	Censored data (below the limit of quantification)	40
2.3	Results and discussion.....	41
2.3.1	Ambient conditions and particle measurements	41
2.3.2	Multi-sampler comparisons	42
2.3.3	Determinants of measured TDI concentration	47
2.4	Conclusion	48
2.5	Acknowledgments.....	49
2.6	Funding.....	49
CHAPITRE 3 Article 2.....		50
3 Development and Characterization of an Adaptable Aerosolized Methylene Diphenyl Diisocyanate Generation System		51
3.1	Introduction	52
3.2	Materials and Methods.....	55
3.2.1	Generation System	55
3.2.2	Air Analysis.....	57
3.3	Results and Discussion	60
3.3.1	System Validation and Performance	60
3.3.2	Real-time monitoring of MDI using particle concentration.....	62
3.3.3	Characterization of Nebulized MDI.....	63
3.3.4	Method Comparison	64
3.3.5	Vapor and Particle Phase MDI Partition	66
3.4	Conclusion	67
3.5	Acknowledgements.....	68
CHAPITRE 4 Article 3.....		69
4 Comprehensive Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI) Evaluation Method Comparison Using a Laboratory Generation System		70
4.1	Introduction	72
4.2	Materials and Methods.....	74
4.2.1	Generation System	74
4.2.2	Air Sampling and Chemical Analysis	74
4.2.2.1	Sampling Methods	74
4.2.2.2	Sampling Material Preparation.....	76
4.2.2.3	Laboratory Analysis.....	76

4.2.3	Experimental Strategy.....	76
4.2.3.1	Intercomparison of the Derivatizing Reagents	76
4.2.3.2	Intercomparison of Four Methods	77
4.2.3.3	MDI and Reagent Distribution within the Sampling Device	77
4.2.4	Data Processing.....	79
4.3	Results and Discussion	80
4.3.1	Intercomparison of the Derivatizing Reagents	80
4.3.2	Intercomparison of Four Methods.....	80
4.3.3	MDI Partition within the Sampling Device.....	83
4.3.3.1	MDI partition within the MAMA-Swin cassette.....	83
4.3.3.2	MDI partition within the Impinger sampling train.....	83
4.3.3.3	NaCl particle collection in the Asset sampler (denuder section).....	84
4.3.3.4	MDI partition within the Asset sampler	86
4.3.3.5	Comparison between MAMA-37 and MAMA-37-Single.....	89
4.3.3.6	MDI partition in sampling device of MAMA-37	89
4.3.3.7	MDI and MAMA distribution on MAMA-37 filter	90
4.4	Conclusion	92
4.5	Acknowledgements.....	94
CHAPITRE 5 Évaluation des isocyanates non-dérivé lors du prélèvement		95
5.1	Introduction	96
5.2	Méthodologie.....	98
5.2.1	Produits chimiques	98
5.2.2	Matériel et instrumentation	98
5.2.3	Protocole expérimental	100
5.2.3.1	Analyse des dérivés MDI-MP et MDI-EP	100
5.2.3.2	Dérivation concomitante du MDI avec MP et EP	102
5.2.3.3	Évaluation de la stabilité des dérivés en solution.....	102
5.2.3.4	Prélèvements d'air.....	102
5.3	Résultats et discussion	102
5.3.1	Établissement du facteur de réponse du MDI-EP par UPLC-UV	102
5.3.2	Identification et quantification des dérivés provenant de la dérivation concomitante	103
5.3.3	Évaluation de la stabilité des dérivés en solution.....	107
5.3.4	Prélèvements de MDI dans l'air et essais de désorption avec EP	108
CONCLUSION GÉNÉRALE		111
PERSPECTIVES.....		115
ANNEXE A Supplemental Materials (Article 1).....		116
ANNEXE B Electronic Supplementary Information (Article 2).....		122
ANNEXE C Electronic Supplementary Information (Article 3).....		125

APPENDICE A Spectre RMN du EP préparé en laboratoire	131
APPENDICE B Résumé recherche en cours sur les dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air ...	132
RÉFÉRENCES	134

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Structures de résonance du groupement isocyanate	8
Figure 1.2 A) Réaction entre un isocyanate et une amine secondaire pour former un dérivé urée B) Principaux réactifs de dérivation utilisés pour la mesure de l'exposition professionnelle aux isocyanates	16
Figure 1.3 Schéma d'accumulation de particules réactives sur un filtre	18
Figure 1.4 Principaux principes et exemples de dispositifs pour le prélèvement des isocyanates dans l'air des milieux de travail mentionnés au tableau 1.4.....	20
Figure 2.1 Sampling location	35
Figure 2.2 Samplers setup	36
Figure 2.3 Particle-size distribution (example Day 1).....	42
Figure 2.4 Graphical representation of TRIG concentrations in terms of mean and standard error for the 5 methods, day by day intercomparison	45
Figure 3.1 Modular generation system.	57
Figure 3.2 Particle-size distribution and median diameter (D50) (number concentration) measured by ELPI+ at four different MDI concentrations.	63
Figure 3.3 Particle-size distribution (mass) of MDI measured by cascade impactor (n = 2) and ELPI+ (n = 4).	64
Figure 3.4 Five tests comparing different methods.	66
Figure 3.5 Trends observed in physical phase partitioning using the Asset sampler.	67
Figure 4.1 Bland-Altman plots comparing MAMA-37, Impinger or Asset methods to MAMA-Swin. The relative bias (y axis) consists of the difference between the two paired measurements divided by the mean of these two measurements. The MDI concentration (x axis) consists of the mean of the two pared measurements	82
Figure 4.2 (A) MDI distribution within the Impinger method sampling train; (B) Change of MDI proportion in the impinger over the airborne MDI concentration.....	84
Figure 4.3 NaCl particle losses, in percentage of particle number concentration, flowing through the denuder section of the Asset sampler, as a function of the particle size. (circles = mean (triplicates), error bars = standard deviation).....	85
Figure 4.4 Asset sampler diagram (A) inlet top view; (B) side view	86

Figure 4.5 MDI distribution found within (A) the four sub-sections of the Asset sampler; (B) Denuder over the concentration; (C) Denuder sub-sections at low concentration; (D) Denuder sub-sections at high concentration (n = 60 for each graph).....	88
Figure 4.6 MDI distribution within MAMA-37 (n = 61)	90
Figure 4.7 (A) Distribution of impregnated MAMA on 37 mm GFF; (B) Distribution of collected airborne MDI on impregnated MAMA GFF; (C) Sampling pattern. Percentages (A and B) describe the MAMA or MDI distribution (normalized vs the highest value (100%) of mass per circular subsection).....	91
Figure 5.1 Illustration de l'hypothèse avancée pour la mesure du NCO non-dérivé <i>in-situ</i> à l'aide d'un second réactif	98
Figure 5.2 Établissement du facteur de réponse du MDI-EP en référence à celui du MDI-MP	103
Figure 5.3 Proportions théoriques du MDI dérivé dans un milieu réactionnel de MP et EP équimolaire	104
Figure 5.4 Exemple d'un chromatogramme LC-MS obtenu de l'analyse d'un échantillon de dérivation concomitante de MDI avec MP et EP en solution	105
Figure 5.5 Exemple d'un chromatogramme UPLC-UV(DAD) obtenu de l'analyse d'un échantillon de dérivation concomitante de MDI avec MP et EP en solution (le spectres UV de chaque dérivé, obtenu à même l'analyse, est assigné au pic correspondant)	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Principaux isocyanates rencontrés dans les procédés industriels.....	6
Tableau 1.2 Volatilité d'isocyanates et autres substances (National Library of Medicine, 2022)	7
Tableau 1.3 Réactivité relative entre groupements possédant un hydrogène labile et un isocyanate	9
Tableau 1.4 Principales méthodes d'évaluation d'isocyanates dans l'air	19
Table 2.1 Summary of sampling and analysis methods for TDI (sum of 2,4 and 2,6 TDI).....	32
Table 2.2 Foam production descriptions and associated sampling time	34
Table 2.3 Particle concentrations ($\# \times 10^3/\text{cm}^3$) (RSD), averaged over non-production and production periods.....	42
Table 2.4 Summary of TRIG results measured by the 5 methods over the three days of sampling.....	44
Table 2.5 Method bias for TRIG compared to OSHA.....	46
Table 3.1 Environmental parameter values for a typical 60 min generation test	57
Tableau 3.2 MDI generation validation results	61
Tableau 4.1 Summary of sampling and analysis methods for MDI.....	75
Tableau 4.2 Parameters used for GFF impregnation	76
Tableau 4.3 Description of samples collector sub-sections analyzed separately	77
Tableau 5.1 Paramètres MS pour l'analyse des dérivés MP et EP	101
Tableau 5.2 Quantification des dérivés provenant de la dérivation concomitante d'une solution de MDI 0,960 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans MP et EP.....	107
Tableau 5.3 Concentrations des dérivés obtenus lors de l'évaluation de leur stabilité en solution	108
Tableau 5.4 Résultats de MDI dans l'air exprimés sous différents dérivés MP et EP	109

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

AA	Anhydride acétique
AF	Acide formique
ACGIH®	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ACN	Acétonitrile
AOS	Aerosol Optical Spectrometer
ASTM	American Society for Testing and Materials
Ar	Groupeurment aryle
CAREX Canada	CARcinogen EXposure
CIP10	Capteur individuel de polluants
COSV	Composés organiques semi-volatils
DAD	Détecteur à barrette de photodiodes (Diode Array Detector)
DAN	1,8-diaminonaphtalène
DBA	Dibutylamine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EC	Électrochimique
ELPI+	Impacteur électrique à basse pression (Electrical Low Pressure Impactor)
EP	1-(2-éthoxyphényl)pipérazine
FA	Formic acid
FI	Fluorescence
FV	Fibres de verre
GF	Glass fiber
HDI	Diisocyanate d'hexaméthylène
HMDI	Diisocyanate de dicyclohexylméthane
IC	Intervalle de confiance
IFA	Institut pour la sécurité et la santé au travail de l'assurance sociale allemande contre les accidents (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung)
IPDI	Diisocyanate d'isophorone
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
ISO	Institut international de normalisation
LC	Chromatographie en phase liquide
LOQ	Limit of quantification
MAMA	9-(N-méthylaminométhyl)anthracène
MAP	1-(9-anthracénylméthyl)pipérazine
MDI	Diisocyanate de diphenylméthane
MMAD	Diamètre aérodynamique médian massique
MP	1-(2-méthoxyphényl)pipérazine
MS	Spectrométrie de masse
NCO	Groupeurment isocyanate
-NH-	Groupeurment amine secondaire
-NH ₂	Groupeurment amine primaire
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
-OH	Groupeurment alcool ou hydroxyle
OPS	Optical Particle Sizer

OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PolyHDI	Polyisocyanate de HDI
PolyMDI	Polyisocyanate de MDI
PP	1-(2-pyridyl)pipérazine
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
PU	Polyuréthane
PUF	Polyurethane foam
R	Substituant organique
SCIAN	Système de classification des industries de l'Amérique du Nord
-SH	Groupe thiol
SMPS	Scanning Mobility Particle Sizer
TBP	Phosphate de tributyle (tributylphosphate)
TDI	Diisocyanate de toluène
TRIG	Total Reactive Isocyanate Group
UV	Ultraviolet
VLE	Valeur limite d'exposition

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

°C	degré celsius
µg	microgramme
µL	microlitre
µm	micromètre
C	concentration
g	gramme
h	heure
kg	kilogramme
kV	kilovolt
L	litre
m ³	mètre-cube
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mM	millimolaire
MW	poids moléculaire (molecular weight)
ng	nanogramme
nm	nanomètre
s	seconde

RÉSUMÉ

Les isocyanates sont des composés chimiques utilisés dans les lieux de travail pour la fabrication, par polymérisation, de polyuréthanes (peintures, vernis, emballages, vêtement, chaussures, matelas, mousse isolante, adhésif...). Ces composés sont des irritants et sensibilisants connus des milieux de travail, principalement en raison qu'ils sont une des principales causes de l'asthme professionnel. Des méthodes doivent mesurer l'exposition des travailleurs aux isocyanates dans l'air. Ces derniers sont complexes à mesurer en raison de leur caractère semi-volatile, leur réactivité et les normes d'expositions très basse (1 à 5 ppb sur 8h). Plusieurs méthodes de référence ont été développées au cours des dernières décennies, basées sur des approches de dérivation chimique dans des milieux collecteurs liquide (barboteur) ou des supports de collecte solides (filtre imprégné). Des comparaisons de méthodes ont établi que le type d'émission d'isocyanate dans l'air (phases physiques, taille des particules, réactivité...) avaient un effet significatif sur leurs performances. Des études de comparaison concluaient de façon contradictoire sur les performances de certaines méthodes selon le type d'émission mesuré. Malgré l'absence de consensus et certaines différences observées entre les méthodes, peu d'études se sont penchées sur les causes fondamentales de ces différences. L'objet de cette recherche était d'étudier les différences de performances des dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air afin d'en déterminer les causes.

Une étude de comparaison a comparé cinq méthodes de mesure du diisocyanate de toluène (TDI) dans l'air d'une usine de fabrication de mousse flexible. Les méthodes utilisées étaient OSHA 42 modifiée, Asset™ EZ4-NCO, Iso-Chek 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine, DAN (1,8-diaminonaphtalène), et CIP10. Comparé à la méthode OSHA, celle qui fournissait les concentrations les plus élevées parmi les méthodes, l'Asset et la DAN ont produit les plus faibles biais, alors que la CIP10 et l'Iso-Chek ont produit les biais les plus élevés. Bien que les biais produits par les méthodes CIP10 et Iso-Chek s'expliquaient par leur principe de prélèvement, celui entre les méthodes OSHA et Asset, toutes deux considérées comme des méthodes de référence, a mis en évidence que certains mécanismes du prélèvement des isocyanates aéroportés ne sont pas totalement compris.

Un système de génération d'atmosphères contrôlées de diisocyanate de diphenylméthane (MDI) en laboratoire a été développé et validé pour permettre des études de comparaison de méthodes. Le système consiste en différents modules générant du MDI en nébulisant une solution dans des chambres de mélange et d'exposition dans des conditions contrôlées de débit, température et d'humidité relative. Les méthodes utilisées pour mesurer le MDI étaient une version modifiée d'Iso-Chek® (ISO 17736) et la méthode Asset™ EZ4-NCO (ISO 17334-1). Le système générait du MDI à des niveaux de concentration allant de 4 à 233 µg/m³, atteignant l'équilibre en 5 minutes, avec des variabilités documentées de 4% et 15% (écart-type relatif) en termes d'intra et inter essais, respectivement. Ce système simple et facile d'utilisation permettait d'étudier les méthodes de mesure d'isocyanates dans l'air.

Quatre méthodes ont été comparées de façon exhaustive en utilisant le système de génération développé : (1) Cassette Swinnex 13 mm; (2) Cassette à face fermée (CFC) 37 mm avec parois internes imprégnées (MAMA-37) ; (3) barboteur et filtre final ; et (4) Dénudeur et FFV (Asset EZ4-NCO). En utilisant la méthode cassette Swinnex comme base de comparaison, les biais moyens observés sur l'intervalle de concentration 5 à 60 µg/m³ étaient non-significatifs. Seule la méthode Asset a démontré une non-concordance par rapport à la méthode cassette Swinnex. Des corrélations significatives (P < 0,05) ont été observées entre les niveaux de concentration de MDI dans l'air et la distribution spatiale du MDI collecté par les méthodes

barboteur et Asset. La présence de parois internes imprégnées dans la CFC n'a pas augmenté l'efficacité de collecte pour l'aérosol MDI généré. Une imprégnation MAMA non uniforme sur FFV a été démontrée, alors que le MDI collecté était uniformément réparti dans les échantillons d'air. Ces résultats fournissent une base de connaissances importantes pour la compréhension des différences entre les méthodes.

Une approche analytique a été développée pour permettre l'identification et la quantification du MDI non-dérivé *in-situ* par l'utilisation concomitante de deux agents dérivants : 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (MP) et 1-(2-éthoxyphényl)pipérazine (EP). L'hypothèse initiale de la mesure du MDI non-dérivé *in-situ* sur un filtre imprégné dès la fin du prélèvement n'a pu être prouvée en raison de limitations liées à l'instabilité du dérivé MDI-MP. Bien que cela reste à investiguer, ces résultats suggèrent que cette instabilité pourrait avoir un effet néfaste sur la mesure des isocyanates dans l'air dans certaines situations.

L'ensemble de cette recherche a permis d'augmenter le niveau de compréhension du comportement d'un isocyanate dans différents dispositifs de prélèvement pour ainsi contribuer à identifier des causes possibles d'écarts entre les méthodes. Elle a mis en évidence l'instabilité des dérivés et l'accès potentiellement inégal des particules à l'agent dérivant du fait de leur hétérogénéité spatiale combinée ou de leur accumulation en surface des filtres. En appliquant cette approche de comparaison à des procédés d'émission d'isocyanates plus représentatif des situations réelles, les nouvelles connaissances générées amélioreront la mesure de l'exposition des travailleurs à ces composés toxiques.

Mots clés : semi-volatils, MDI, échantillonnage, comparaison, méthode, aérosols

ABSTRACT

Isocyanates are chemical compounds used in the workplace for the polymerization of polyurethanes (paints, varnishes, packaging, clothing, footwear, mattresses, insulating foam, adhesives, etc.). These compounds are well-known workplace irritants and sensitizers, mainly because they are one of the main causes of occupational asthma. Methods are needed to measure workers' exposure to airborne isocyanates. Isocyanates are challenging to measure due to their semi-volatile nature, reactivity and very low exposure limit values (1 to 5 ppb over 8h). Several reference methods have been developed over the last few decades, based on chemical derivatization approaches in liquid collection media (impinger) or solid collection media (impregnated filter). Method comparisons have established that the type of isocyanate emission into the air (physical phases, particle size, reactivity, etc.) has a significant effect on their performance. Comparison studies came to contradictory conclusions about the performance of certain methods, depending on the type of emission measured. Despite the lack of consensus and some differences observed between methods, few studies have investigated the fundamental causes of these differences. The aim of this research was to investigate the differences in performance of isocyanate sampling devices for the measurement of isocyanate emissions.

A comparison study compared five methods for measuring toluene diisocyanate (TDI) in the air of a flexible foam manufacturing plant. The methods used were OSHA 42 modified, Asset™ EZ4-NCO, Iso-Chek 1-(2-methoxyphenyl)piperazine, DAN (1,8-diaminonaphthalene), and CIP10. Compared with the OSHA method, which provided the highest concentrations among the methods, Asset and DAN produced the lowest biases, while CIP10 and Iso-Chek produced the highest biases. While the biases produced by the CIP10 and Iso-Chek methods were explained by their sampling principle, the bias between the OSHA and Asset methods, both considered reference methods, highlighted that certain mechanisms in the sampling of airborne isocyanates are not fully understood.

A system for generating controlled atmospheres of diphenylmethane diisocyanate (MDI) in the laboratory was developed and validated to enable method comparison studies. The system consists of various modules generating MDI by nebulizing a solution in mixing and exposure chambers under controlled conditions of flow rate, temperature and relative humidity. The methods used to measure MDI were a modified version of Iso-Chek® (ISO 17736) and the Asset™ EZ4-NCO method (ISO 17334-1). The system generated MDI at concentration levels ranging from 4 to 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, reaching equilibrium within 5 minutes, with documented intra- and inter-assay variabilities of 4% and 15% (relative standard deviation), respectively. This simple, easy-to-use system made it possible to study methods for measuring isocyanates in air.

Four methods were exhaustively compared using the developed generation system: (1) 13 mm Swinnex cassette; (2) 37 mm closed-face cassette (CFC) with impregnated inner walls (MAMA-37); (3) impinger and final filter; and (4) Denuder and FFV (Asset EZ4-NCO). Using the Swinnex cassette method as a basis for comparison, the mean biases observed over the concentration range of 5 to 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ were non-significant. Only the Asset method showed a mismatch with the Swinnex cassette method. Significant correlations ($P < 0.05$) were observed between MDI concentration levels in air and the spatial distribution of MDI collected by the impinger and Asset methods. The presence of impregnated inner walls in the CFC did not increase collection efficiency for the MDI aerosol generated. Non-uniform MAMA impregnation on FFV

was demonstrated, whereas the collected MDI was uniformly distributed in the air samples. These results provide an important knowledge base for understanding the differences between the methods.

An analytical approach has been developed to enable the identification and quantification of non-derived MDI in-situ by the concomitant use of two derivatizing agents: 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MP) and 1-(2-ethoxyphenyl)piperazine (EP). The initial hypothesis of measuring non-derivatized MDI in-situ on an impregnated filter at the end of sampling could not be proven due to limitations linked to the instability of the MDI-MP derivative. Although this remains to be investigated, these results suggest that this instability could have a detrimental effect on the measurement of isocyanates in air in certain situations.

Taken as a whole, this research has increased our understanding of isocyanate behavior in different sampling devices, helping to identify possible causes of discrepancies between methods. It has highlighted the instability of derivatives and the potentially unequal access of particles to the derivatizing agent due to their combined spatial heterogeneity or accumulation on filter surfaces. By applying this comparative approach to isocyanate emission processes that are more representative of real-life situations, the novel knowledge generated will improve the measurement of workers' exposure to these toxic compounds.

Keywords : semi-volatile, MDI, sampling, comparison, method, aerosols

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les isocyanates sont des composés organiques hautement réactifs sur lesquels on retrouve le groupement fonctionnel $-N=C=O$. La première synthèse d'un isocyanate organique fut rapportée en 1848 alors que la synthèse applicable dans un contexte commercial fut découverte par W. Hentschel en 1884 (Six et Richter, 2012). De nos jours, leur utilisation principale se base sur la découverte, en 1937 par Bayer et ses collaborateurs, d'une réaction dans laquelle un diisocyanate (OCN-R-NCO) réagit avec un polyester diol pour former un polyuréthane (PU) (Delebecq *et al.*, 2013). La réactivité du groupement isocyanate envers tout type de nucléophiles couplée à la variété importante des polyols permet la création d'une gamme extrêmement large de matériaux et d'applications (Engels *et al.*, 2013). Les diisocyanates les plus communément rencontrés dans la fabrication de polyuréthanes sont le diisocyanate de diphenylméthane (MDI), le diisocyanate de toluène (TDI), le diisocyanate d'hexaméthylène (HDI), le diisocyanate d'isophorone (IPDI) et le diisocyanate de dicyclohexylméthane (HMDI). Les polyuréthanes forment une classe de polymères unique qui, selon leur composition et leur structure chimiques, démontrent des caractéristiques thermoplastiques, élastomères et thermodurcissables en plus de produire des mousses aux propriétés spécifiques multiples. Les isocyanates sont par conséquent utilisés dans la fabrication d'une myriade de matériaux tels que les mousses PU rigides (isolation) et flexibles (matelas), les revêtements (peinture, vernis, etc.), les élastomères (chaussures, thermoplastique, absorbeur de vibration, etc.), les matériaux composites fibreux (avec fibres de verre et résine époxy, etc.) et les adhésifs (colles, liants, etc.). Plusieurs secteurs industriels et économiques utilisent de façon soutenue ce type de matériaux et ses applications : automobile, construction, vêtements, chaussures, ameublement, médical, etc (Lockey *et al.*, 2015). La popularité des matériaux polyuréthane était telle qu'en 2011, leur utilisation annuelle était estimée à 280 millions de tonnes (Engels *et al.*, 2013). On établissait en 2013 que la croissance de la demande annuelle en diisocyanates était de 5% (Delebecq *et al.*, 2013).

La fabrication et l'application des différents produits à base d'isocyanates tels que les PU peuvent mener à des expositions par inhalation et cutanées aux isocyanates. Des situations d'expositions peuvent se produire lors des activités impliquant les isocyanates, que ce soit lorsqu'ils sont manipulés (transport, transvasement, entreposage, fuites, bris, etc.), appliqués (pulvérisation, chauffage, injection, etc.), en cours de durcissement (dégazage) ou même par dégradation thermique du PU lui-même (Lockey *et al.*, 2015). Une revue récente de la littérature scientifique sur l'exposition professionnelles aux diisocyanates dans l'Union européenne conclut notamment que les risques liés aux isocyanates ne sont pas

suffisamment contrôlés (Rother et Schlüter, 2021). Cette même revue révèle que l'exposition aux diisocyanates est particulièrement importante lors d'applications de revêtements, d'adhésifs, de scellants et d'élastomères, de production de mousse de PU, de la manutention de PU non-durcis ou lorsque les diisocyanates ou PU sont chauffés.

Les isocyanates sont également reconnus comme pouvant causer des effets néfastes à la santé. Des effets aigus, comme des irritations au niveau cutané (dermatite) ou respiratoire (syndrome d'irritation bronchique, pneumonite et œdème pulmonaire), et chroniques, comme l'alvéolite d'hypersensibilité et l'asthme professionnel ont été documentés depuis les années 1950 (Banks *et al.*, 1986; Baur, 1995; Engfeldt et Pontén, 2013; Gui *et al.*, 2014; Mapp *et al.*, 1999; Vandenplas *et al.*, 1993). L'asthme professionnel constitue l'enjeu majeur des effets néfastes des isocyanates à la santé.

Par ailleurs, seul le TDI a été classé par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) dans le groupe 2B, i.e. agent peut être cancérigène pour l'homme. CAREX Canada, une équipe multi-institutionnelle regroupant des chercheurs et des spécialistes qui a comme mandat de fournir des connaissances sur les expositions des canadiens à des cancérigènes connus et soupçonnés, estime qu'environ 16 000 canadiens sont exposés au TDI dans leur milieu de travail.

Selon les données québécoises compilées par le Groupe connaissance et surveillance statistique de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) sur la période 2009-2018, le nombre de lésions professionnelles acceptées dont l'agent causal est les isocyanates et dont la nature était une « maladie de l'appareil respiratoire » s'élève à 59 cas (Kwedom, 2021). De ce nombre, 53 correspondent à la lésion « asthme ». Parmi les principales industries du Système de Classification des Industries de l'Amérique du Nord (SCIAN) touchées par les 59 cas répertoriés, on retrouve notamment « Réparation et entretien de la carrosserie, de la peinture et de l'intérieur de véhicules automobiles » (10 cas), « Entrepreneurs en installation de cloisons sèches et travaux d'isolation » (5 cas), « Fabrication de pièces en plastique pour véhicules automobiles » (5 cas) et « Fabrication de tous les autres produits en plastique » (5 cas). Entre 2007 et 2019, plus de 800 échantillons d'air ont été analysés annuellement pour quantifier les isocyanates dans le contexte de l'offre de service analytique de la Direction des laboratoires de l'IRSST. Ce laboratoire étant le seul au Québec possédant l'expertise pour effectuer ce type d'analyse, ce nombre représente la totalité des analyses au Québec sur la période.

Bien que peu d'études aient porté sur le sujet, une revue de littérature portant sur les coûts des maladies professionnelles liées aux isocyanates concluait que les maladies cutanées et pulmonaires représentaient un fardeau économique significatif pour le travailleur et la société (Kreis *et al.*, 2019). Les auteurs concluaient qu'en raison de la continuelle augmentation de la prévalence de l'exposition aux isocyanates en Europe, plus de recherches devrait être menées pour stimuler les mesures de prévention des risques.

À cet effet, la plupart des juridictions liées à la santé au travail dans le monde stipulent que l'exposition quotidienne (8h) aux isocyanates ne devrait pas dépasser une concentration de l'ordre de 5 parties par milliard (ppb) dans l'air pour chacun des diisocyanates (IFA, 2022). En raison de son classement comme cancérigène 2B par le CIRC, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) recommande une valeur limite d'exposition 8h de 1 ppb pour le TDI.

De par leur toxicité et des faibles valeurs limites d'exposition, une mesure fiable de la concentration d'isocyanates dans l'air des lieux de travail est donc nécessaire. Du fait de la multitude de procédés émetteurs d'isocyanates (pulvérisation, injection, chauffage, brassage ou extrusion) et de leur caractère semi-volatil (Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 2000), la fiabilité des mesures est un sujet complexe. En effet, les méthodes de prélèvement et d'analyses ont à être efficaces vis-à-vis des différentes phases physiques et formes chimiques des émissions et ce, à de très basses concentrations. Pour ces raisons, à ce jour, et ce malgré la littérature disponible (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Bello, D. *et al.*, 2004; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 1994; Streicher *et al.*, 2000), l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux isocyanates s'avère complexe. Plusieurs études de comparaison ont été effectuées pour démontrer la ou lesquelles étai(en)t les plus adéquates selon le type d'émission (procédés et type d'isocyanates) (Bello, D. *et al.*, 2002; England *et al.*, 2000; Maître *et al.*, 1996; Marand *et al.*, 2005; Nordqvist *et al.*, 2001; Puscasu *et al.*, 2015b; Rando *et al.*, 2002; Schaeffer *et al.*, 2013). Parmi celles-ci, on peut repérer des contradictions comme notamment les études de Bello et al. (2002) et Maître et al. (1996) qui concluent différemment sur les performances de deux principes de prélèvement, barboteur (solution collectrice) vs filtre, appliqués au même type d'émission d'isocyanates. Celles de Marand *et al.* (2005) et de Puscasu *et al.* (2015b) sont également contradictoires sur le même aspect dans un contexte d'émissions de type différent, où le principe par barboteur était comparé au principe par dénudeur et filtre (Asset EZ4™ NCO). Malgré un consensus comme quoi la mesure des isocyanates dans l'air est complexe et requiert de s'adapter au type d'émissions, peu d'études se sont intéressées aux causes fondamentales des différences entre les méthodes.

Par conséquent, on se propose dans cette étude de quantifier les différences entre les méthodes, dites de référence, de prélèvement d'isocyanate dans l'air et d'en investiguer les causes fondamentales.

CHAPITRE 1

État des connaissances

1.1 Les principaux isocyanates

Les principaux isocyanates peuvent être groupés selon leur nombre de groupements NCO, soit les monoisocyanates (ex. : isocyanate de méthyle et isocyanate de phényle) et les diisocyanates (ex. : TDI et HDI). Ces derniers sont souvent subdivisés en deux groupes : les aromatiques (TDI et MDI) et les aliphatiques (HDI et IPDI), chacun étant utilisé préférentiellement selon la nature du produit fini en PU désiré. Le tableau 1.1 présente la structure moléculaire des principaux diisocyanates.

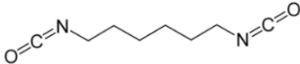
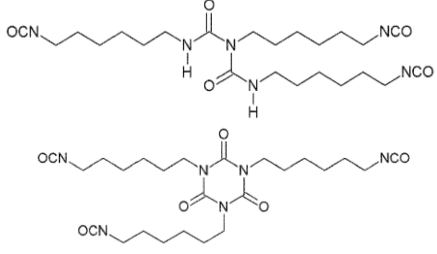
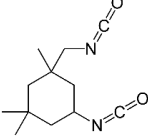
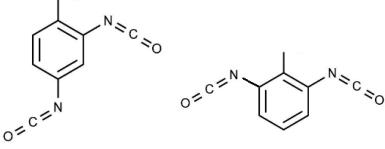
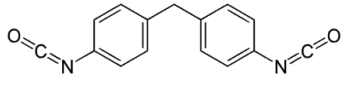
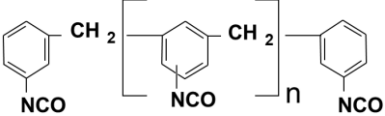
Des PU ramifiés ou réticulés peuvent être obtenus en modifiant le substituant R des diisocyanates de façon à obtenir des polyisocyanates (nombre de groupement NCO supérieur à deux). Différentes méthodes permettent d'obtenir ces polyisocyanates. Le MDI est obtenu par condensation de l'aniline et du formaldéhyde, ce qui mène à la formation d'oligoamines à plusieurs noyaux phényliques, qui sont converties en MDI polymérique par réaction avec le phosgène. Ce mélange est composé approximativement de 50% d'isomères de MDI (4-4', 2-4 et 2-2', en ordre décroissant d'abondance) et de 50% de polyMDI constitués de 3 à 5 cycles benzéniques (Allport *et al.*, 2003). Une réaction secondaire du HDI avec les groupements uréthanes protiques forment des allophanates qui à leur tour produisent le biuret avec les groupements urées ou encore l'isocyanurate par trimérisation (tableau 1.1) (Engels *et al.*, 2013).

Les prépolymères consistent en une autre catégorie de polyisocyanates obtenus par une réaction entre un excès de di- ou polyisocyanate avec un polyol. Ces composés sont fréquemment utilisés en remplacement du diisocyanate initial, notamment dans le cas du HDI, de l'IPDI et du TDI, de façon à réduire la volatilité de la portion isocyanate des produits utilisés dans les procédés industriels (Streicher *et al.*, 1998).

En cours de fabrication de PU, les intermédiaires de réaction constituent des molécules où des groupements NCO libres sont présents suite à une réaction partielle entre les isocyanates et le polyol. Les polyisocyanates, prépolymères et intermédiaires de réaction peuvent être regroupés sous l'appellation « oligomères » et certains sont présentés au tableau 1.1 (Streicher *et al.*, 1998). Le monomère de départ, ou motif de base, est la plupart du temps reconnaissable dans les oligomères. En milieu de travail, les

diisocyanates sont donc fréquemment présents sous différentes formes chimiques, i.e. sous leurs formes monomère et oligomères. Dans le contexte de la présente recherche et pour fins de simplification du présent document, le terme isocyanate désignera toutes les espèces chimiques contenant au moins deux groupements NCO. La différenciation entre $n = 2$ NCO et $n > 2$ NCO se fera par monomère et oligomère respectivement.

Tableau 1.1 Principaux isocyanates rencontrés dans les procédés industriels

Nom	Structure moléculaire	Principale utilisation
Diisocyanate de 1,6 hexaméthylène (HDI)		
PolyHDI (biuret et isocyanurate)		Revêtements
Diisocyanate d'isophorone (IPDI)		
Diisocyanate de toluène (isomères 2,4 et 2,6 TDI)		Mousse flexible
4,4' Diisocyanate de diphénylméthane (4,4' MDI)		Mousse rigide, adhésifs
PolyMDI (n= 1 à 5)		

1.2 Volatilité des isocyanates

La volatilité des isocyanates est une des propriétés responsables de leur présence dans l'air (Streicher *et al.*, 1998). Les monomères de plus faibles poids moléculaires ont tendance à s'évaporer même à

température ambiante, ce qui peut mener à une exposition significative compte tenu des très basses valeurs limites d'exposition (VLE) pour cette famille de contaminants de l'air. D'autre part, les monomères de plus hauts poids moléculaires de même que les oligomères ne sont pas volatiles à température ambiante mais peuvent être aérosolisés, par exemple via une pulvérisation, ou s'évaporer et puis partiellement recondenser si chauffés. À ces possibilités s'ajoute le fait que plusieurs réactions impliquant des isocyanates sont exothermiques et la hausse de température produite peut contribuer à l'évaporation de certains isocyanates.

Le tableau 1.2 présente des données sur la volatilité d'une sélection d'isocyanates permettant d'apprécier l'éventail de volatilité potentiellement rencontré en milieu de travail (National Library of Medicine, 2022). D'autres substances comme l'eau et des solvants organiques sont également présentés en guise de comparatif. Cette diversité de formes chimiques et de volatilités jumelée à la nature des procédés industriels impliquant notamment des étapes de pulvérisation ou de chauffage, mènent à l'émission dans l'air d'isocyanates sous forme de particules et de vapeur. Ce comportement dans l'air confère aux isocyanates la dénomination semi-volatils (Jargot et Sutter, 2017). Les types d'émission sont traités à la section 1.4.

Tableau 1.2 Volatilité d'isocyanates et autres substances (National Library of Medicine, 2022)

Composé	Tension de vapeur à 20°C (mm Hg)	Concentration à vapeur saturante (ppm)	Volatilité relative
PolyHDI ¹	< 1 x 10 ⁻⁶	< 0,001	<< 1
PolyMDI ²	< 1 x 10 ⁻⁶	< 0,001	<< 1
MDI	5 x 10 ⁻⁶	0,007	1
IPDI	0,0005	0,66	100
TDI	0,02	26	4 000
HDI	0,025	33	5 000
Eau	18	24 000	3 600 000
Méthyléthylcétone	71	93 000	14 200 000
Méthyl isocyanate	390	510 000	78 000 000

¹ Biuret ou isocyanurate (voir Tableau 1.1) ² Voir Tableau 1.1

1.3 Réactivité chimique

Du fait de ses liaisons à des atomes électronégatifs qui induisent sa polarisation, le carbone du groupement NCO est vulnérable à une attaque nucléophile d'un groupement possédant un atome d'hydrogène (Six et Richter, 2012) comme les alcools (-OH) et amines secondaires (-NH-). La figure 1.1 montre comment la densité électronique est délocalisée vers les atomes d'oxygène et d'azote. La vitesse de l'attaque nucléophile est principalement gouvernée par la nucléophilicité de la molécule réagissant avec le groupement NCO. Abordée dans l'introduction, la synthèse de matériaux en polyuréthane repose sur ce type de réaction entre deux composants (ou parties) : un polyisocyanate et un copolymère. La plupart du temps, le copolymère est un polyol (groupement hydroxyles) qui peut aussi comporter des polyéther et polyester. Certains procédés de production de matériaux en PU sont alimentés par un seul intrant. Dans ce cas, le polyisocyanate et le copolymère sont déjà mélangés et la polymérisation se complète une fois en contact avec l'humidité ambiante. D'autres procédés se basent sur deux intrants, les deux composants n'étant alors mélangés qu'à l'application ou la fabrication du PU. Dans ce cas, les composants sont généralement nommés « Partie A » (isocyanate) et « Partie B » (copolymère). Le tableau 1.3 reproduit des informations publiées portant sur la réactivité relative, par rapport à celle avec l'eau, d'un isocyanate avec différents groupements contenant un hydrogène labile (Ionescu, 2019). La différence entre les vitesses relatives de réaction des isocyanates avec l'eau et les amines secondaires est un aspect important à considérer. Comme discuté à la section 1.5, la réactivité relative plus élevée avec l'amine secondaire mène à des applications très importantes compte tenu de l'omniprésence de vapeur d'eau dans l'air.

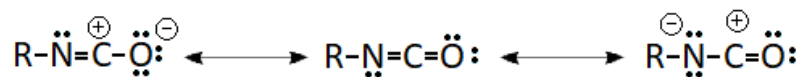


Figure 1.1 Structures de résonance du groupement isocyanate

Tableau 1.3 Réactivité relative entre groupements possédant un hydrogène labile et un isocyanate

Groupement avec hydrogène labile	Formule chimique	Vitesse de réaction relative* (non-catalysé, 25°C)
Amine aliphatique primaire	R-NH ₂	1000
Amine aliphatique secondaire	R ₂ -NH	200-500
Amine aromatique primaire	Ar-NH ₂	2-3
Hydroxyle primaire	RCH ₂ -OH	1
Eau	HOH	1
Hydroxyle secondaire	R ₂ CH-OH	0,3
Urée	R-NH-CO-NH-R	0,15
Hydroxyle tertiaire	R ₃ C-OH	0,005
Hydroxyle phénolique	Ar-OH	0,001-0,005
Uréthane	R-NH-COOR	0,001

*Les vitesses de réaction sont normalisées par rapport à celle d'un isocyanate et l'eau (isocyanate non-spécifié)

Le type d'isocyanate, aliphatique ou aromatique, exerce également une influence importante sur la vitesse de réaction. Les isocyanates aromatiques sont plus réactifs en raison de la délocalisation des électrons du noyau benzénique qui stabilise le carbocation du groupement NCO, favorisant ainsi, par exemple, l'attaque nucléophile d'un hydroxyle ou d'une amine (Delebecq *et al.*, 2013). Pour les diisocyanates communément utilisés dans les procédés industriels (tableau 1.1), la molécule étant symétrique, aucune différence de réactivité n'est observée entre les deux groupements NCO. Toutefois, une fois qu'un de ses groupements a réagi, le groupement résiduel voit sa réactivité modifiée en raison d'un encombrement stérique ou encore du changement dans la distribution de la densité électronique.

Dans les conditions prescrites de production industrielle contrôlée de PU, à l'exception des produits disponibles en vente libre (ex. : mousse isolante ou adhésif), (Lockey *et al.*, 2015) la réactivité des isocyanates implique que ceux-ci réagissent en totalité et que les groupements résiduels non-réagis ne persisteraient pas en quantité suffisante dans les produits finis pour causer des effets délétères à la santé. Bien que la littérature scientifique ne soit pas unanime en ce sens, (Hoffmann et Schupp, 2009; Hugo *et*

al., 2000; Krone, 2004; Vangronsveld *et al.*, 2013) la problématique vue d'une perspective de santé publique diffère, de par un niveau de risque pour la santé plus faible, de celle de santé au travail observées au cours des dernières décennies (Rother et Schlüter, 2021).

Cette réactivité des isocyanates explique, par ailleurs, leur effet irritant sur la peau et les voies respiratoires (Musk *et al.*, 1988). Quant au processus menant à la sensibilisation d'un individu aux isocyanates, malgré des incertitudes sur ses mécanismes, la réactivité du groupement NCO est considérée comme étant un élément clé en créant des liens avec des protéines retrouvées dans les cellules épithéliales des voies respiratoires (exposition par inhalation) ou dans la peau (exposition cutanée) et qui contiennent des groupements nucléophiles tels que SH, OH, NH et NH₂ (Karol *et al.*, 2001). Sans toutefois établir formellement la chaîne de cause à effet, la liaison covalente entre les groupements isocyanates et les protéines sont vraisemblablement une étape cruciale dans le développement d'une sensibilisation aux isocyanates et de l'asthme professionnel.

En plus des enjeux liés aux effets à la santé, la réactivité des isocyanates impacte directement la mesure de l'exposition qui, pour être représentative de la réalité, doit capter l'isocyanate tel qu'émis ou présent dans le milieu de travail. Or, la vitesse de réaction de polymérisation menant aux PU est une caractéristique importante et recherchée. En effet, la fabrication de mousse flexible ou rigide tire beaucoup de sa pertinence et de son côté pratique du fait que le matériau fini atteint sa forme finale en quelques minutes, voir quelques secondes. Il en est de même pour le revêtement de véhicules ou d'avions dont la rapidité du durcissement doit permettre certaines étapes subséquentes comme l'application de couches supplémentaires (quelques minutes), le sablage (2 à 4h) ou le polissage (9 à 16h) (Bello, D. *et al.*, 2007). La vitesse de durcissement des PU dépend principalement de la nature des isocyanates, du copolymère, la présence de catalyseurs et de la température. Selon le procédé, le temps de demi-vie des groupements isocyanates dans un tel système réactionnel varie considérablement, de quelques secondes à plusieurs heures. À des fins de discussion pour cette étude, on appellera « à durcissement rapide » les systèmes où les isocyanates ont une demi-vie de quelques minutes ou moins. Les systèmes qui produisent des demi-vies d'isocyanates de 15 à 60 min ou de plus de 60 min seront appelés « à durcissement moyen » et « à durcissement lent », respectivement. Les types d'émissions à durcissement rapide sont généralement ceux faits de particules contenant l'isocyanate et son copolymère. On retrouve donc au cœur de ces particules une compétition entre le durcissement (polymérisation) et la stabilisation de l'isocyanate sous forme d'analyte (dérivation) (Andersson *et al.*, 1983; Streicher *et al.*, 1998). Par conséquent, plus la vitesse de

durcissement est rapide, plus le défi est grand pour la mesure des isocyanates. Cette caractéristique constitue un enjeu potentiel pour les tenants de la discipline de l'hygiène du travail¹ qui ont notamment le rôle de mesurer l'exposition professionnelle aux isocyanates. Une complexité non-négligeable émane du fait que la méthode de prélèvement doit être capable de stabiliser instantanément l'isocyanate capté de façon à garantir une représentation fidèle de l'exposition des travailleurs.

1.4 Types d'émission

Les types d'émission d'isocyanates dans l'air sont influencés par la combinaison des propriétés physico-chimiques des isocyanates décrites aux sections précédentes ainsi qu'aux procédés industriels de production des PU. Ainsi, le caractère semi-volatile et la réactivité des isocyanates combinés à la manipulation, la pulvérisation ou le chauffage ont un effet direct sur le type d'émission auquel les travailleurs sont exposés. Les sous-sections suivantes présentent les principaux types d'émission rencontrés ainsi que leurs caractéristiques ayant un impact potentiel sur la mesure d'isocyanate dans l'air. Il est en outre pertinent d'apposer la dénomination simple ou complexe aux types d'émissions. Un type d'émission simple consiste en des isocyanates dans l'air sous forme monomérique en phase vapeur ou particulaire ($< 1 \mu\text{m}$). À l'inverse, un type d'émission se complexifie lorsqu'elle est biphasique, composée d'oligomères et/ou d'un copolymère. Cette complexité est exacerbée lorsque les particules émises sont de grande tailles ($> 10 \mu\text{m}$).

1.4.1 Évaporation

L'application d'un revêtement, tel une peinture ou un vernis, au pinceau ou au rouleau sur de grandes surfaces pourrait favoriser l'émission de vapeur de la forme monomérique de certains isocyanates les plus volatiles (tableau 1.2). Ce type d'émission est donc simple. Comme mentionné à la section 1.1, les revêtements, la plupart du temps composés d'isocyanates aliphatiques comme le HDI et dans une moindre mesure l'IPDI, ont vu leur formulation être adaptée de façon à réduire la proportion de monomère à moins de 1% massique en utilisant ces diisocyanates sous leur forme oligomère. Les études recensées portant sur ce type d'émission ont rapporté des concentrations négligeables d'isocyanates (DeNola *et al.*, 2010;

¹ L'hygiène du travail se définit comme étant la discipline qui anticipe, identifie, évalue et contrôle les risques pour la santé dans un environnement de travail de façon à protéger la santé des travailleurs et ainsi contribuer au bien-être de la communauté dans son ensemble. (source : Association Internationale de l'Hygiène du Travail, IOHA : www.ioha.net/about/occupational-hygiene/)

Reeb-Whitaker et Schoonover, 2016). Une vitesse de durcissement moyenne ou lente serait observée, le cas échéant, lors de ce phénomène puisque l'isocyanate dans l'air n'est pas couplé au copolymère.

Le chauffage d'un produit, tel un adhésif ou un revêtement, pour son application ou accélérer son durcissement peut émettre une quantité non-négligeable d'isocyanate (Skarping *et al.*, 1996) (Harari *et al.*, 2022). Le chauffage peut également provenir de la réaction de polymérisation exothermique telle que celle observée lors de la fabrication de mousse flexible à base de TDI (Aubin *et al.*, 2020b; Spanne *et al.*, 1999). Les vapeurs d'isocyanates générées par chauffage pourront se recondenser, partiellement ou totalement, sur des particules déjà en suspension dans l'air (condensation hétérogène) ou encore entre elles (condensation homogène). Ainsi sont formés des aérosols selon l'atteinte de la concentration en vapeur saturante ou lors d'un abaissement de température de l'air où se propagent ces vapeurs. En effet, la source de chaleur peut être localisée, impliquant, selon les mouvements d'air, un transport rapide des vapeurs vers des zones plus froides, favorisant leur condensation. Les particules liquides ou solides ainsi générées sont de faibles tailles, i.e. sous-micronique ($< 1 \mu\text{m}$) (Kim et Soderholm, 2013). Pour la même raison mentionnée au paragraphe précédent, une vitesse de durcissement moyenne ou lente est observée pour ce type d'émission. Il s'agit d'un type d'émission simple.

1.4.2 Pulvérisation

La pulvérisation est un des procédés émettant le plus d'isocyanates dans l'air et il est fréquemment rencontrés en milieu de travail compte tenu de l'occurrence des produits finis concernés, dont les principaux représentants sont les revêtements (apprêts, peintures, doublure de caisse de camion, etc.) (Hu *et al.*, 2017) ou la mousse isolante rigide (Bello, A. *et al.*, 2019). Ce procédé consiste en une projection sous pression, via un pistolet, d'un liquide sous forme de gouttelettes de tailles diverses, selon le type d'application. De par les caractéristiques intrinsèques au procédé de pulvérisation, le type d'émission est complexe.

La pulvérisation de revêtements à base de HDI ou IPDI favorise l'évaporation de ces monomères qui sont parmi les plus volatils (tableau 1.2). Néanmoins, la proportion relative de ceux-ci dans la phase vapeur est très faible en raison de la faible fraction du produit initial qu'ils représentent (Woskie *et al.*, 2004). Les émissions de ce type de procédé sont donc majoritairement composées d'oligomères sous forme de particules liquides. Ce procédé est à deux intrants (section 1.3) qui sont généralement mélangés quelques minutes avant l'application, ce qui implique que les particules émises dans l'air sont réactives. La vitesse

de la réaction de polymérisation dans ce type de procédé est modérée et par conséquent, les particules émises sont à durcissement moyen. Ce type de procédé génère des particules de tailles importantes ayant un diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD)² qui varie de 15 à 20 µm (Brosseau *et al.*, 1992).

La pulvérisation de mousse isolante ou de revêtement de caisse de camion à base de MDI consiste en un système réactionnel rapide, tel que les deux composants (parties A et B) ne sont mélangés ensemble que lorsqu'ils atteignent l'embout du pistolet, tout juste avant la formation du pulvérisat. Ce type d'émission est donc constitué de particules à durcissement rapide de tailles importantes avec des MMAD autour de 20 µm (Lesage *et al.*, 2007; Puscasu *et al.*, 2015a).

1.4.3 Isocyanates sur particules-support

Les cas d'émission d'isocyanates sur particules-support³ proviennent principalement du domaine de fabrication de matériaux à base de bois (Vangronsveld et Ahrika, 2015; Vangronsveld *et al.*, 2010). La forme polymérique du MDI y est utilisée pour coller des particules, des copeaux ou de fines couches de bois lors de la confection de panneaux ou d'autres produits structurels ou décoratifs. Le procédé de fabrication de panneaux à base de particules ou de copeaux implique plusieurs étapes au cours desquelles le brassage, le chauffage et le coupage sont susceptibles d'émettre du MDI sous forme vapeur et particulaire. Cette dernière est constituée de particules de bois sur lesquelles du MDI a partiellement réagi avec les groupements hydroxyles du bois mais où l'on retrouve encore des groupements NCO libres. La vitesse de durcissement pour ce type d'émission est considérée comme moyenne. Les particules émises par ce type de procédé ont un MMAD d'environ 0,6 µm (Puscasu *et al.*, 2017). Bien qu'il le soit moins que celui lié au procédé de pulvérisation, ce type d'émission est complexe.

1.4.4 Dégradation thermique

Les matériaux en polyuréthane soumis à une température excédant l'intervalle 150 à 200°C, que cela soit dû au contact d'une source de chaleur ou suite à un travail mécanique (friction, perçage, coupage, soudage, etc.), peut provoquer une décomposition du polymère via une rupture des chaînes de polymère (Boutin

² Le MMAD signifie que 50% de la masse des particules aéroportées est de taille inférieure ou supérieure au MMAD. Hinds, W. C. (1999). *Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles* (2nd éd.). New York (N.Y.) : Wiley. <http://lib.ugent.be/catalog/rug01:000658373>

³ Une particule-support désigne une particule aéroportée sur laquelle un isocyanate peut être lié suite à l'aérosolisation du matériau contenant ou enduit de l'isocyanate. Elle peut également désigner une particule aéroportée sur laquelle un isocyanate s'y est condensé (condensation hétérogène).

et al., 2006; Gylestam, Riddar, *et al.*, 2014; Oenema *et al.*, 2022). La rupture de ces chaînes entraîne l'émission d'un mélange de molécules, constitué notamment de monoisocyanates et de diisocyanates, sous forme particulaire et vapeur. La forme physique de ce mélange est d'autant plus influencée par la présence d'un gradient de température entre la source de chaleur provoquant la dégradation thermique et l'environnement ambiant. La composition du mélange émis peut être partiellement anticipée si le type de polyuréthane dégradé est connu, comme par exemple l'émission de HDI provenant d'une dégradation thermique d'un revêtement à base de HDI. Toutefois, la fragmentation non-contrôlée du polymère peut aussi émettre des molécules de tailles et de structures variées où l'on retrouve notamment des sous-motifs du HDI sous forme de monoisocyanates aliphatiques allant de l'isocyanate de méthyle à l'isocyanate d'hexyle (Boutin *et al.*, 2006). Bien que certains documents techniques, tels que les fiches de données de sécurité, puissent fournir de l'information sur les composés potentiellement émis à la suite à une dégradation thermique du produit fini, il n'en demeure pas moins que les isocyanates émis constituent des produits secondaires, donc non-intentionnels, contrairement aux procédés de fabrication de PU en milieu de travail présentés ci-haut. L'absence de copolymère implique que la vitesse de durcissement de ce type d'émission est moyenne ou lente. Ce type d'émission est simple.

1.5 La mesure des isocyanates dans l'air

Des études ont établi un lien entre les effets à la santé et l'exposition aux isocyanates, autant de forme monomère qu'oligomère, ce qui vient complexifier la mesure de l'exposition (Bello, D. *et al.*, 2004; Streicher *et al.*, 2000). Par conséquent, plusieurs organisations liées à la santé au travail recommandent ou obligent la mesure non seulement du monomère mais de toutes les espèces chimiques contenant des groupements isocyanates. Les méthodes doivent donc démontrer cette capacité. L'Australie, l'Autriche, la Finlande, le Royaume-Uni, la Nouvelle-Zélande et la Suisse ont notamment adopté une valeur limite d'exposition professionnelle (VLE) de 20 µg/m³ exprimée en groupements NCO (IFA, 2022). Ce type de valeur limite implique que l'exposition est mesurée en concentration de groupements NCO, sans égard à sa provenance (monomère ou oligomère), sans « comptabiliser » la quantité liée au substituant R de la molécule, quel qu'il soit. La documentation scientifique utilise fréquemment l'appellation « groupements isocyanates réactifs totaux » (de l'anglais *Total Reactive Isocyanate Group*, TRIG) pour désigner ce type de mesure et l'expression de son résultat.

Des revues des différentes approches de l'évaluation des isocyanates dans l'air ont été publiées (Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Purnell et Walker, 1985; Streicher *et al.*, 2000). En raison de leur réactivité,

l'approche par absorption chimique, parfois aussi appelée chimisorption⁴ ou dérivation chimique, à même le milieu collecteur (*in-situ*) est mise à profit pour la mesure des isocyanates. Un agent dérivant, ci-après nommé réactif, est donc sélectionné afin qu'il transforme l'isocyanate en une entité moléculaire distincte, le dérivé, qui est ensuite analysé en laboratoire. Une performance optimale de cette approche repose sur les aspects suivants : vitesse de réaction, stabilité et non-volatilité du réactif ainsi que la stabilité et la sensibilité analytique du dérivé. On constate que, dès les années 1980, cette approche s'applique en prélevant des isocyanates sur milieu collecteur, porté par un travailleur, au travers duquel on force le passage de l'air à l'aide d'une pompe. Le dérivé résultant est par la suite analysé par chromatographie en phase liquide (LC) en laboratoire. Plusieurs réactifs ont été étudiés et suggérés par différentes équipes de recherche pour ainsi aboutir à quelques méthodes dites « de référence » permettant de mesurer les isocyanates dans l'air, dans un contexte réglementaire (Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007). Les amines secondaires ont constitué la plupart des réactifs utilisés par ces méthodes et forment encore la majorité des réactifs utilisés à ce jour (tableau 1.4). La figure 1.2 présente de façon générique la réaction entre un isocyanate et une amine secondaire menant à un dérivé urée.

⁴ Guglya (2000) décrit la chimisorption comme étant la transformation de l'isocyanate en forme plus stable pour pré-concentrer les isocyanates à partir de l'air. Woolfenden (2010) décrit la chimisorption comme étant la réaction de l'analyte d'intérêt avec le substrat [de collecte] lorsque ceux-ci entrent en contact pour ainsi former un dérivé spécifique. Woolfenden, E. (2010). Sorbent-based sampling methods for volatile and semi-volatile organic compounds in air. Part 2. Sorbent selection and other aspects of optimizing air monitoring methods. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2685-2694. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.015>

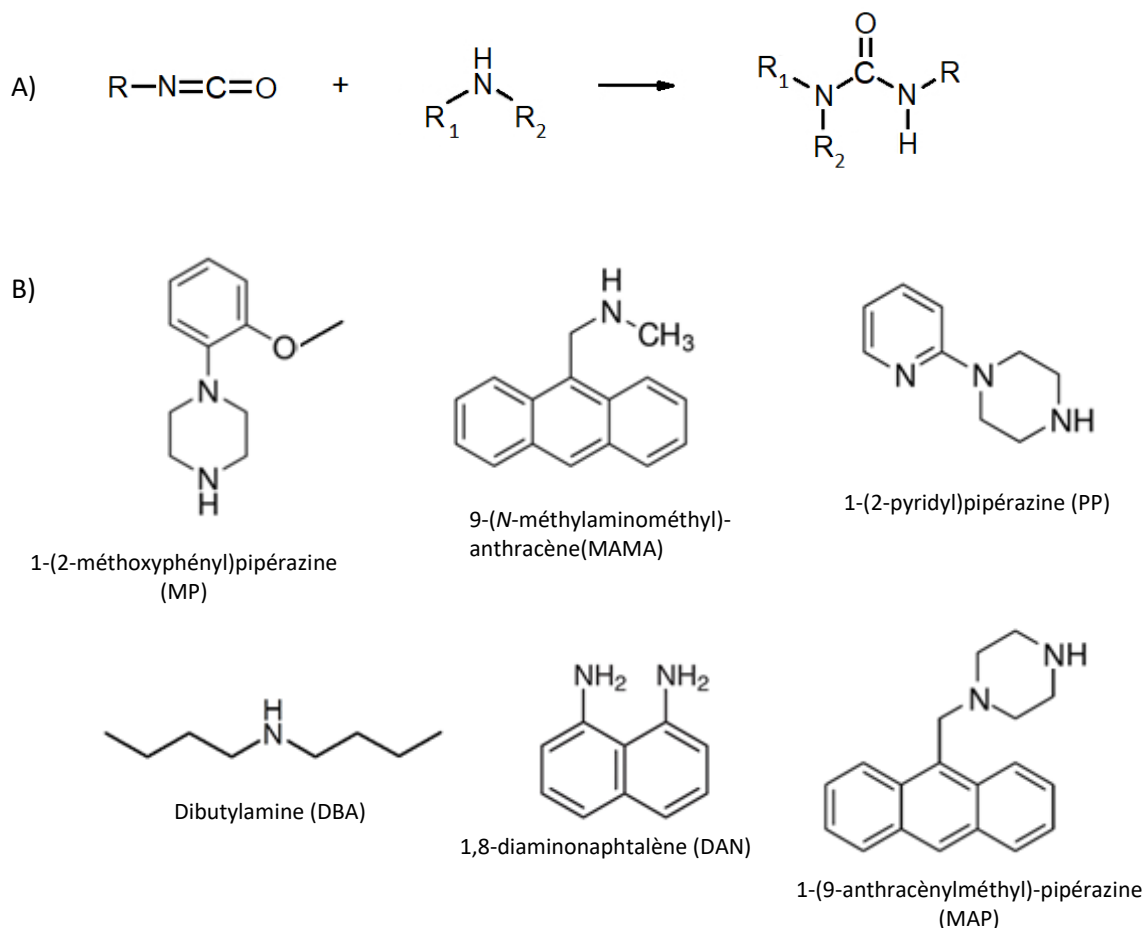


Figure 1.2 A) Réaction entre un isocyanate et une amine secondaire pour former un dérivé urée B) Principaux réactifs de dérivation utilisés pour la mesure de l'exposition professionnelle aux isocyanates

Les premières méthodes basées sur la dérivation chimique utilisaient comme milieu collecteur un barboteur contenant une solution dans laquelle les isocyanates sont absorbés et ensuite dérivés (Guglya, 2000; Perkins et ACGIH, 2008). Cette solution consiste en un solvant, la plupart du temps organique, dans lequel l'agent dérivant est dissous. Bien qu'approprié pour effectuer des mesures représentatives de l'exposition, l'utilisation du barboteur présente des limitations pratiques importantes tels que l'évaporation de solvants toxiques, les risques inhérents à leur inflammabilité, la fragilité ou encore les problèmes d'étanchéité du barboteur en verre, etc. Pour pallier ces limitations, des méthodes dites « sans solvant » ont été développées. Elles se basent sur l'utilisation d'un support de collecte constitué d'un filtre imprégné du réactif de dérivation. Le passage de l'air prélevé au travers du filtre permet de capter

efficacement les particules d'isocyanates par différents mécanismes physiques pour ensuite être dérivées par le réactif présent sur le filtre. Les isocyanates en phase vapeur sont également captés par dérivation chimique suivant leur contact direct avec le réactif présent à même le filtre. Déjà au début des années 1980, une étude avait évalué l'efficacité de collection d'un filtre imprégné à approximativement 100% pour des vapeurs de MDI (Tucker et Arnold, 1982). L'efficacité de captation des vapeurs s'explique principalement par leur diffusion radiale le long du flux d'air passant au travers du filtre, jumelée à la vitesse de réaction très rapide de la dérivation. Cette avancée en simplicité ne s'est toutefois pas accomplie sans compromis en termes de mesure d'isocyanates. À des fins de simplification du texte, sauf lorsque précisé, l'utilisation du mot « filtre » désignera toujours « filtre imprégné ». En effet, il a été démontré que le milieu collecteur liquide produisait des résultats supérieurs aux méthodes utilisant un filtre lorsque les émissions d'isocyanates étaient constituées de particules réactives. (Andersson *et al.*, 1983) L'hypothèse avancée pour expliquer la meilleure « performance » de la méthode barboteur est que la dispersion en plus de la dissolution quasi-instantanée des émissions prélevées par la solution collectrice non seulement interfère avec la réaction de polymérisation menant au PU mais fournit également un accès direct au réactif pour une dérivation optimale (Streicher *et al.*, 1998). À l'inverse et même si cela n'a pas été observé directement, la méthode sur filtre pourrait ne pas fournir un accès direct au réactif à toutes les particules réactives. Dans ce cas, la réaction de polymérisation formant le PU perdurerait au cœur de la particule, malgré la captation par le filtre, menant ainsi à une sous-estimation de la mesure. Ce phénomène serait d'autant plus important que la taille des particules est grande, puisque la quantité d'isocyanate n'ayant pas accès au réactif s'en trouverait également augmenté. Or, les procédés de pulvérisation (section 1.4.2) sont connus pour émettre des particules réactives de tailles importantes, i.e. >10 μm . Nonobstant leurs tailles, la figure 1.3 montre également que l'accumulation de particules à la surface du filtre pourrait exacerber le déficit d'accès au réactif sur un support solide. Cette limitation peut toutefois être atténuée grâce à l'immersion du filtre dans une solution contenant le même réactif immédiatement le prélèvement d'air terminé (Karoly, 1998; Schaeffer *et al.*, 2013). Cette procédure, appelée extraction ou désorption terrain, fait généralement partie intégrale de toute méthode de mesure d'isocyanate dans l'air utilisant un filtre. En dépit de cette amélioration, un type d'émission complexe tel que celui provenant du procédé de pulvérisation de mousse isolante à base de MDI implique une réaction tellement rapide que les méthodes avec solution collectrice sont encore préconisées (Lesage *et al.*, 2007; Puscasu *et al.*, 2015b). À l'inverse, dans certains cas où le type d'émission est simple et que la concentration ambiante d'isocyanate est faible, la faible taille des particules et la présence d'une phase vapeur assurent une certaine homogénéité des dépôts par des phénomènes de diffusion brownienne, ce

qui facilite la dérivation sur un filtre. Dans une telle situation, la désorption terrain n'a pas beaucoup d'effet sur la mesure.

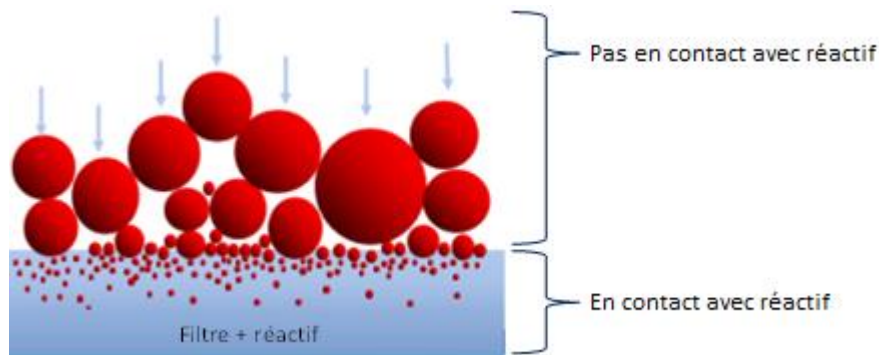


Figure 1.3 Schéma d'accumulation de particules réactives sur un filtre

De plus, bien qu'il fût généralement admis que le prélèvement sur milieu collecteur liquide était efficace autant pour la phase vapeur que la phase particulaire, des études ont démontré que les particules fines, i.e. inférieures à un diamètre aérodynamique de $2\ \mu\text{m}$, n'étaient que peu ou pas captées par la solution collectrice (Hext *et al.*, 2003; Spanne *et al.*, 1999). Ainsi, un filtre doit être connecté en aval du barboteur de façon à ce que les fines particules y soient captées.

Le tableau 1.4 résume plusieurs méthodes de mesure d'isocyanates dans l'air. On peut noter qu'il n'existe pas de différence fondamentale entre les méthodes au sens où elles utilisent toutes une amine secondaire comme réactif et offre la possibilité de prélever autant avec un milieu collecteur liquide qu'avec un filtre. Ces méthodes, à l'exception de la méthode utilisant un CIP10, sont les seules spécifiquement standardisées pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux isocyanates dans l'air. D'autres méthodes existent mais elles consistent, pour la vaste majorité, en des variantes ou clones des méthodes décrites au tableau 1.4. En guise d'exemples, les méthodes publiées par des organisations gouvernementales française et allemande (IFA, 2020; INRS, 2018b) sont dérivées de la méthode ISO 16702. Des recherches récentes par l'IRSST ont mené au développement de nouvelles méthodes basées sur l'adaptation du CIP10 et utilisant ainsi un principe de centrifugation (Puscasu *et al.*, 2015a; Puscasu *et al.*, 2014) (tableau 1.4). Cette méthode a d'ailleurs été adaptée, en incorporant le réactif MAP de la méthode ISO 17735, pour étudier l'exposition aux isocyanates pulvérisés (Bello, A. *et al.*, 2019, 2020). Le CIP10 est aussi actuellement l'objet d'une recherche menée par une équipe du laboratoire de Métrologie des

expositions aux polluants organiques de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles en France (INRS).

Tableau 1.4 Principales méthodes d'évaluation d'isocyanates dans l'air

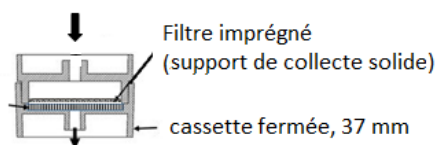
Réactif(s)	Milieu / support collecteur	Principe analytique	Références
1-(2-méthoxyphényl)-pipérazine (MP)	Filtre FV imprégné ou solution collectrice	LC-UV-EC	ISO 16702 (IRSST, 2019; ISO, 2007)
1-(2-pyridyl)pipérazine (PP)	Filtre FV ou solution collectrice	LC-UV	ISO 14382* (ISO, 2012) OSHA 5002(OSHA, 2021)
9-(N-méthylaminométhyl)-anthracène(MAMA) et MP	Filtres FV et PTFE non-imprégné	LC-UV	ISO 17736 (IRSST, 2019; ISO, 2010)
Dibutylamine (DBA)	Dénudeur et filtre ou solution collectrice	LC-MS	ISO 17734-1 (ISO, 2008a)
1-(2-méthoxyphényl)-pipérazine (MP)	CIP10	LC-UV	(Puscasu <i>et al.</i> , 2015a)
1-(9-anthracènylméthyl)-pipérazine (MAP)	Filtre FV imprégné ou solution collectrice	LC-UV-FI	ISO 17735 (ISO, 2009)

FV : fibres de verre, LC : chromatographie phase liquide, UV : détecteur ultraviolet, FI : détecteur fluorescence, EC : détecteur électrochimique, MS : spectrométrie de masse

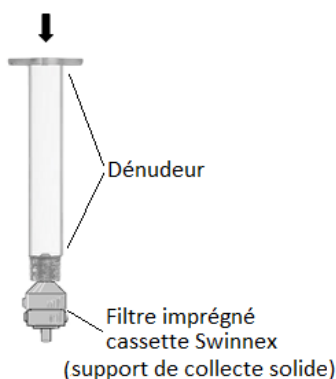
*La méthode ISO14382 est spécifique pour la mesure des vapeurs de TDI seulement.

La figure 1.4 présente des exemples de dispositifs qui consistent aux principes de prélèvement actuellement utilisés pour mesurer les isocyanates dans l'air dans un contexte d'hygiène du travail et qui sont également mentionnés au tableau 1.4.

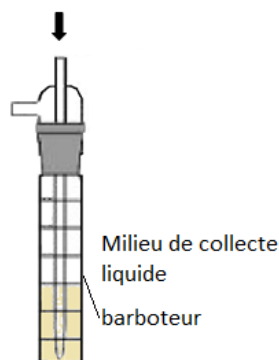
cassette fermée / ouverte, 37 mm



Asset™ EZ4-NCO



barboteur



CIP10M

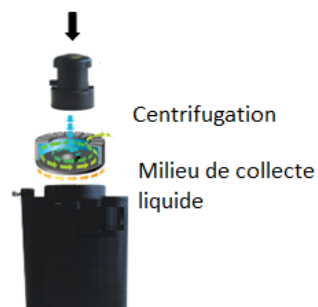


Figure 1.4 Principaux principes et exemples de dispositifs pour le prélèvement des isocyanates dans l'air des milieux de travail mentionnés au tableau 1.4

Les défis liés à la mesure des oligomères, pour qui les produits étalons n'existent peu ou pas ont été relevés grâce à l'utilisation de réactifs produisant un signal proportionnel aux nombres de groupement NCO dérivés grâce aux détections UV et par fluorescence (noyau benzénique en tant que chromophore) ou électrochimique (EC) (groupement éther). Cette quantification indirecte produit un résultat comportant un certain biais mais qui est encore de nos jours utilisés pour compenser l'absence d'étalon. La recherche qui a mené à l'implantation de la méthode ISO 17334-1, utilisant le DBA qui n'est pas actif en UV, a toutefois permis de développer des produits étalons utiles à la quantification directe de certains oligomères par LC-MS (Marand *et al.*, 2005). Les dérivés DBA des plus communs polyisocyanates (tableau 1.1) tels que des polyMDI (3 à 5 cycles benzéniques) et des polyHDI (biuret et isocyanurate) permettent donc la mesure spécifique de ces oligomères bien que les espèces intermédiaires (section 1.1), qui peuvent

aussi contribuer à l'exposition, demeurent impossible à quantifier directement par cette approche. Une approche novatrice utilisant l'agent dérivant 1,8-diaminonaphtalène (DAN), présenté dans la figure 1.2, a fait l'objet de publications qui ont révélé son potentiel pour quantifier les isocyanates, peu importe sa forme chimique (monomère, oligomère ou intermédiaire) (Aubin *et al.*, 2020a, 2020b; Bello, D. *et al.*, 2013; Puscasu *et al.*, 2017; Puscasu *et al.*, 2016; Streicher *et al.*, 2006). Ce potentiel est particulièrement intéressant au sens où la quantité du dérivé produit lors de la mesure représente la quantité totale de groupements NCO présents dans l'échantillon, rendant ainsi le résultat directement comparable à une VLE exprimée en TRIG vu plus haut. L'approche DAN, bien que prometteuse, requiert toutefois plus de recherche et de validations avant qu'elle ne puisse être considérée comme une méthode de référence.

Toutes les méthodes ISO citées au tableau 1.4 ont fait l'objet de validations analytiques, documentant ainsi exhaustivement leur performance analytique. Les différents réactifs ont également fait l'objet de recherche pour documenter la cinétique de réaction de dérivation et ainsi confirmer qu'elle est efficace pour une dérivation *in-situ* (Kuck *et al.*, 1999; Streicher *et al.*, 1996; Tremblay *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 1991). Ces recherches n'ont pas déterminé de différences significatives entre les différents réactifs communément utilisés. Tremblay *et al.*, 2003 et Wu *et al.*, 1991 ont également mis en évidence que la présence d'eau au sein du système réactionnel n'interfère pas significativement dans la réaction de dérivation, probablement en raison de la réactivité relative plus élevée de l'amine secondaire (tableau 1.3). Cette observation implique donc que la vapeur d'eau présente au moment du prélèvement ne serait pas un enjeu important pour la mesure des isocyanates dans l'air. Les aspects de la mesure liés à la dérivation et l'analyse ne seraient donc pas en cause de l'observation de biais entre les méthodes. Il appert que la capacité des méthodes à produire des résultats équivalents reposerait sur leur aptitude à mettre le groupement NCO en contact direct avec un excès de réactif au moment même du prélèvement. Ceci est d'ailleurs corroboré par l'organisme américain National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) qui attribue l'erreur potentielle des méthodes de mesure aux trois aspects suivants : 1) l'aspiration à l'entrée du dispositif de prélèvement, 2) la perte liée aux dépôts sur les surface internes du dispositif et 3) la perte par passage direct, sans collection, au travers du dispositif (Streicher *et al.*, 1998). Les notions et méthodes abordées précédemment font état de l'utilisation de dispositifs de prélèvement reconnus pour aspirer les gammes de tailles de particules utilisées en hygiène du travail (aspect 1). Le développement et validations des méthodes ISO du tableau 1.4 ont établi que la perte d'isocyanate (aspect 3) est non-significative. L'aspect 2 peut toutefois être amalgamé au phénomène mentionné ci-dessus qui consiste à une perte d'analyte par nonaccès immédiat au réactif lors du prélèvement.

1.6 La sélection de la méthode adéquate

La variété des types d'émissions (section 1.4) liées aux différentes utilisations d'isocyanates dans des procédés industriels rend difficile voir même impossible l'utilisation d'une seule méthode d'évaluation de l'exposition aux isocyanates du fait que certains types de méthodes sous-évaluent la concentration par rapport à d'autres. Cette observation a mené à la production de la norme ISO/TR 17737 (ISO, 2008b) ayant pour objectif d'aider à la sélection d'une méthode parmi les méthodes normalisées (tableau 1.4). Cette norme met en évidence qu'il n'existe pas de méthode unique pour tous les scénarios d'exposition aux isocyanates et les explications mises de l'avant pour appuyer cette affirmation portent sur l'accès - ou le non-accès - des groupements NCO au réactif lors du prélèvement.

Des études de comparaison entre méthodes ont été effectuées au fil des années et ont mis cet aspect en évidence tout en proposant des pistes d'explications. Le procédé d'application de mousse isolante polyuréthane MDI a fait l'objet de quelques études qui ont permis d'observer, indirectement, le phénomène d'accumulation de particules réactives (figure 1.3) et son effet potentiellement important quant à la sous-évaluation des méthodes utilisant un filtre. Des études comparant différents principes de prélèvement concluaient qu'une méthode utilisant un filtre (Lesage *et al.*, 2007) ou un dénudeur et un filtre (Asset, figure 1.4) (Puscasu *et al.*, 2015b) sous-estimait la quantité d'isocyanate par rapport à celle utilisant un milieu liquide (barboteur). Une autre étude concluait toutefois que la méthode Asset était équivalente à celle par barboteur (Marand *et al.*, 2005). Une situation analogue est recensée dans la littérature où des comparaisons de méthodes ont été effectuées lors de l'application de revêtements de voiture (polyHDI). Bello, D. *et al.*, 2002 et England *et al.*, 2000 concluaient à une équivalence entre la méthode par filtre et celle par barboteur alors que Maître *et al.*, 1996 observaient qu'il y avait une différence significative entre les deux méthodes. Pour ce même type d'émission Marand *et al.*, 2005 concluaient que la méthode Asset produisait des résultats équivalents à ceux de la méthode avec barboteur. Aubin *et al.*, 2020a ont comparé la méthode par filtre à la méthode Asset dans un contexte d'émission de MDI sur particules-support dans une usine de panneaux de copeaux de bois orientés. Les auteurs ont observé une équivalence des deux méthodes.

En dépit de ce manque de consensus, peu d'études se sont focalisées sur les causes fondamentales des différences observées entre les méthodes de mesure. Les études recensées précédemment font état d'observations indirectes pour expliquer les différences sans toutefois les appuyer par des données expérimentales (Andersson *et al.*, 1983; Bell, 1994; Karoly, 1998; Lesage *et al.*, 2007; Schaeffer *et al.*, 2013).

Or, un manque de compréhension des causes de ces différences peut mener à une mauvaise utilisation d'une méthode pour un contexte donné. Une telle situation aurait comme effet de biaiser l'évaluation de l'exposition des travailleurs à des composés toxiques.

1.7 Objectifs de la recherche

Sur la base de ce constat, l'objectif de cette recherche est d'étudier les différences de performances des dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air afin d'en déterminer les causes. L'atteinte de cet objectif se décline en quatre volets spécifiques qui sont détaillés dans chacun des chapitres de ce manuscrit.

Le **chapitre 2** présentera une comparaison de méthodes effectuée dans un milieu de travail. Cette comparaison en conditions réelles a pour but de comparer des dispositifs de prélèvement utilisant des principes de collection communément utilisés (méthode filtre) ainsi que certains plus récents comme les méthodes CIP10 et Asset. Les résultats et conclusions ainsi obtenus permettront d'appuyer le questionnement amené dans ce présent chapitre quant à la non-équivalence des méthodes pour certains types d'émission.

Le **chapitre 3** décrira le développement d'un système de génération d'atmosphère contrôlée d'isocyanates. L'objectif de ce développement est de se pourvoir d'un moyen pour étudier, en conditions contrôlées, les différentes approches de prélèvement d'isocyanates face à un type d'émission simple.

Une fois le système développé, le **chapitre 4** présentera la comparaison de quatre méthodes de prélèvement d'isocyanate utilisant des principes variés : barboteur, filtre et Asset. Afin de tenter d'expliquer les différences entre les méthodes, des mesures de la distribution spatiale des isocyanates captés à l'intérieur du dispositif de prélèvement seront aussi décrites dans ce chapitre.

Afin de mieux comprendre les possibles sous-estimations des méthodes utilisant des filtres imprégnés, le **chapitre 5** portera sur l'élaboration d'une nouvelle approche pour déterminer la quantité d'isocyanates résiduelle collectée sur un filtre, i.e. n'ayant pas encore été dérivé au moment où le prélèvement d'air est terminé.

Un récapitulatif sera décrit dans la **conclusion générale** à propos des nouvelles connaissances acquises dans chacun des chapitres et comment celles-ci contribuent à résoudre la problématique mise en évidence au chapitre 1. Des perspectives seront également présentées pour mettre en évidence la façon dont s'articule la continuité de la présente recherche dans des travaux en cours et à venir.

CHAPITRE 2

Article 1

On site comparison of the OSHA 42, Asset EZ4-NCO, Iso-Chek, DAN and CIP10 methods for measuring toluene diisocyanate (TDI) at a polyurethane foam factory

Simon Aubin^{a,b}, El Mekki Hamdi^{a,b}, Audrey Joly^{a,b}, Philippe Sarazin^a, Jacques Lesage^b, Livain Breau^b,
Mark Spence^c, and Sébastien Gagné^a

Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2020, Vol. 17, No. 5, 207–219.

^a Laboratory Division, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada

^b Chemistry Department, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec

^c International Isocyanate Institute, Inc., Boonton, New Jersey

Contributions des auteurs :

Simon Aubin : Élaboration du plan d'échantillonnage d'air en milieu de travail. Sélection des sites de prélèvement dans l'usine et collecte d'échantillons d'air des cinq méthodes utilisées. Supervision de l'équipe lors des campagnes d'échantillonnage en usine. Interprétation des résultats d'analyses de TDI et de leur traitement statistique. Compilation, traitement et interprétation des analyses de particules dans l'air (instruments lecture directe). Rédaction des sections suivantes : Introduction, Materials and methods (sous-sections "Air sample collection", "Process description and sampling location", "Design of experiment", "Quality control", "Censored data (below the limit of quantification)"). Discussion sur la comparaison des écarts observés entre les méthodes et sur les déterminants de des concentrations de TDI mesurées.

El Mekki Hamdi : Prélèvement des échantillons sur le terrain et analyses de laboratoire

Audrey Joly : Analyses de laboratoire

Philippe Sarazin : Planification du plan d'expérience et analyses statistiques

Jacques Lesage : Participation à l'élaboration du projet, co-supervision du projet, révision du manuscrit

Livain Breau : Participation à l'élaboration du projet, co-supervision du projet, révision du manuscrit

Mark Spence : Participation à l'élaboration du projet, révision du manuscrit

Sébastien Gagné : Supervision du projet, rédaction de la section Materials and methods (sections analyses chimiques), révision du manuscrit.

2 On site comparison of the OSHA 42, Asset EZ4-NCO, Iso-Chek, DAN and CIP10 methods for measuring toluene diisocyanate (TDI) at a polyurethane foam factory

Ce chapitre cible l'atteinte du premier objectif spécifique qui est de comparer des méthodes utilisant des principes de prélèvement différents afin de déterminer leur performance dans une situation réelle où un type d'émission d'isocyanate est rencontré. Il a déjà été publié dans une revue révisée par les pairs. (Aubin *et al.*, 2020b) Plusieurs méthodes de références existent pour évaluer l'exposition aux isocyanates (tableau 1.4) et certaines n'ont pas fait l'objet de comparaison formelle en situation réelle. L'objectif de cette étude était de comparer la concentration de diisocyanate de toluène (TDI, comprenant les isomères 2,4 et 2,6) mesurée par cinq méthodes dans une usine de fabrication de mousse de polyuréthane flexible. Les méthodes utilisées étaient : OSHA 42 modifiée (filtre, 1-(2-pyridyl)pipérazine) (OSHA), Asset EZ4-NCO (dénudeur et filtre, dibutylamine) (Asset), Iso-Chek (double-filtre, 9-(N-méthylaminométhyl) anthracène et 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine), DAN (filtre, 1,8-diaminonaphtalène), et CIP10 (centrifugation et solution collectrice, 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine). Des mesures en temps réel de la concentration et distribution granulométrique des particules étaient effectuées en parallèle pour améliorer la compréhension des différences potentielles observées entre les méthodes. Les mesures ont été prises sur 3 jours, permettant la prise de 18 répliques pour chacun des cinq méthodes. Les concentrations d'isocyanates mesurées de chacune des méthodes ont été comparées en utilisant un modèle de régression linéaire à modélisation mixte. Comparé à la méthode OSHA, celle qui fournissait les concentrations les plus élevées parmi les méthodes, l'Asset et la DAN ont produit les plus faibles biais ((-29% (95% Intervalle de confiance (IC) [-52;-6]) et -45% (95% IC [-67;-23]), respectivement), alors que la CIP10 et l'Iso-Chek ont produit les biais les plus élevés (-82% (95% IC [-105;-66]) et -96% (95% IC [-118;-75]), respectivement). Les biais élevés observés pour CIP10 et Iso-Chek s'expliqueraient par la prédominance de la forme particulière sous-micronique du TDI aéroporté qui n'était pas prélevée adéquatement par ces deux méthodes, basées sur des principes de filtration et de centrifugation respectivement. La performance des Asset et DAN semblait décroître avec l'augmentation du temps de prélèvement. Alors que le biais produit par DAN pouvait être lié à un déficit de réactif sur le filtre, les disparités entre OSHA et Asset, toutes deux considérées comme des méthodes de référence, mettent en évidence le fait que les mécanismes de collection, de dérivation et d'extraction ne semblent pas totalement contrôlés. Une tendance à la hausse a été observée entre la concentration des particules de taille < 300 nm et celle de TDI. Il a été également

observé que la concentration de TDI aéroporté augmentait avec l'indice mousse TDI (*TDI Foam Index*) produit à l'usine.

Abstract

Because of the semi-volatile nature of diisocyanates (being airborne in both physical vapor and particulate phases), their high reactivity and low occupational exposure limits, diisocyanate exposure evaluation has been challenging for industrial hygienists and laboratories. The objective of this study was to compare the toluene diisocyanate (2,4 and 2,6 isomers, TDI) concentration measured by five methods in a flexible polyurethane foam factory using different collection or derivatization approaches. The methods used were: OSHA 42 modified (filter, 1-(2-pyridyl)piperazine) (OSHA), Asset EZ4-NCO (denuder and filter, dibutylamine) (Asset), Iso-Chek (double-filter, 9-(N-methylaminomethyl)anthracene and 1,2-methoxyphenylpiperazine), DAN (filter, 1,8-diaminonaphthalene) and CIP10 (centrifugation, 1,2-methoxyphenylpiperazine). Particle real-time monitoring for concentration and size distribution was performed in parallel to improve the understanding of the potential bias between methods. The comparison study was performed over three days, providing 18 replicates for each of the five methods. Isocyanate concentrations collected for each sampling method were compared using linear mixed effect modeling. Compared to OSHA, which yielded the highest concentrations overall, the Asset and DAN methods provided the smallest biases (-29% (95% CI [-52;-6]) and -45% (95% CI [-67;-23]), respectively), while the CIP10 and Iso-Chek methods provided the largest biases (-82% (95% CI [-105;-66]) and -96% (95% CI [-118;-75]), respectively). The substantial bias of Iso-Chek and CIP10 seemed to be explained by was due to the predominance of TDI in the form of sub-micron particles that were inadequately captured by these two methods due to their sampling principle, which are particle filtration without derivatizing agent and centrifugation respectively. Asset and DAN performance seemed to decrease as the sampling time increased. While DAN's bias could be related to a reagent deficiency on the filter, the disparities between OSHA and Asset, both considered as reference methods, highlight the fact that the mechanisms of collection, derivation and extraction do not seem to be completely controlled. Finally, an upward trend has been observed between concentrations of particles below 300 nm in size and concentration levels of TDI. It has also been observed that TDI levels increased with the TDI foam index produced at the facility.

Keywords: air sampling; method comparison; derivitization; semi-volatiles

2.1 Introduction

Toluene diisocyanate (2,4 and 2,6 isomers, TDI) is one of the most commercially produced diisocyanates and a widely-used monomer in the manufacture of polyurethane foam (PUF) used in everyday products such as mattresses, upholstery, etc. Like many other isocyanates, TDI is a fast reacting molecule and is recognized as a respiratory sensitizer which can cause occupational asthma (Banks *et al.*, 1986; Mapp *et al.*, 1999; Mapp *et al.*, 1988; Musk *et al.*, 1988; Vandenplas *et al.*, 1992; Vandenplas *et al.*, 1993). Regulatory bodies around the world have set their occupational exposure limits (OELs) to 5 ppb for the diisocyanate monomers (NIOSH, 1996; OSHA, 1992; Quebec, 2014; SNBOSH, 2000), whereas specific countries such as Australia, Finland, Ireland and UK have OELs based on the determination of total reactive isocyanate group (TRIG) (Allport *et al.*, 2003; HSL, 2014), which is widely accepted as the best approach to protect workers' health and prevent occupational illness from all forms of isocyanates, including oligomers (Bello, D. *et al.*, 2004). In 2016, the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) recommended a threshold-limit value of 1 ppb based on asthma, pulmonary function and eye irritation (ACGIH, 2016). Due to the high reactivity and low limit value of diisocyanates, exposure evaluation has been challenging for industrial hygienists and laboratories.

Current and recognized methods that adequately measure airborne isocyanates involve an *in-situ* stabilization, via chemical derivatization, during sampling followed by a laboratory procedure using liquid chromatography instrumentation (Henneken *et al.*, 2007). The chemical and physical properties of the diisocyanate emissions observed in industrial processes require effective sampling methodologies. Thus, in exposure scenarios to be evaluated, the physical phase should be anticipated to ascertain whether the method used will efficiently collect the vapor or particulate phase, or both, of the diisocyanates. Over the last decades, the absorption of vapor and particles by a collecting solution in an impinger has been replaced by the so-called "dry methods" using a filter impregnated with a selected derivatization reagent, (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 2000) usually a secondary amine. Studies linked isocyanate chemical and physical forms to sampling efficiencies and analytical recoveries and the main determinants were reactivity, particle-size distribution and physical phases (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 2000). The limitations of dry methods were revealed for some applications, especially the spraying of fast-curing isocyanate species such as MDI-based polyurethane insulation spray foam (Lesage *et al.*, 2007). A now well-established method using a denuding device followed by an end-filter (Asset EZ4-NCO) has been assumed to be efficient for the vast majority of the diisocyanate exposure scenarios (ISO, 2008a; Marand *et al.*, 2005)

although a comparison study for the polyurethane MDI insulation spray foam (Puscasu *et al.*, 2015b) revealed an underestimation of MDI compared to an impinger method (-72%). A novel approach using the Capteur Individuel de Polluants (CIP10), a sampling device based on the principle of centrifugation using a collecting solution of 1,2 methoxyphenylpiperazine (MP) in tributylphosphate (TBP), was implemented to circumvent impinger limitations and demonstrated an almost perfect agreement compared to impinger method for fast-reacting particles (Puscasu *et al.*, 2015a; Puscasu *et al.*, 2014). In 2006, Streicher, Bello, Woskie and Grote patented (Streicher *et al.*, 2006) the use of 1,8-diaminonaphthalene (DAN) to measure TRIG in a sample. All the isocyanate moieties present in the sample can be converted to the one, single derivative, perimidone (Bello, D. *et al.*, 2013; Bello, D. et Streicher, 2013). Puscasu et al (Puscasu *et al.*, 2017) then used DAN in a CIP10M sampler for MDI exposure scenarios but DAN's use on impregnated filter has never been published. Moreover, use of the CIP10 and DAN methods has never been reported in TDI exposure scenarios.

This study focused on the production of flexible PUF, one of the most important industrial applications of TDI. This process is well documented to emit non-negligible concentrations of airborne TDI (Gui *et al.*, 2014; Tinnerberg *et al.*, 1997; Wierczyńska-Machura *et al.*, 2015) in the form of vapor and sub-micron particles due to its relatively high volatility and the exothermic polymerization reaction.

Two recent methods and three others that have been used on a routine basis by industrial hygienists were selected for the evaluation of airborne TDI in a flexible PUF factory: CIP10, DAN, modified OSHA 42, Iso-Chek and Asset EZ4-NCO. While the selection of the CIP10 and DAN methods is addressed above, the reasons for selecting the other methods are described below. The modified OSHA 42, using an impregnated filter with 1-(2-pyridyl)piperazine, was optimized by the polyurethane industry to assess TDI occupational exposure and was published as a standard under ISO 14382 (ACC, 2014; ISO, 2012). The Iso-chek method, using two filters with 9-(N-methylaminomethyl)anthracene and 1,2-methoxyphenylpiperazine, was also published as a standard under ASTM D5932 (ASTM International, 2008) and ISO 17736. (ISO, 2010) Its selection was also based on its unique feature, compared to the four other methods, of using two filters in series, one polytetrafluoroethylene (PTFE) filter and one impregnated glass fiber (GF) filter, allowing the potential for more information on physical phases of collected isocyanates. As mentioned above, the Asset EZ4-NCO, using a denuder and a filter impregnated with dibutylamine, is the most recently developed and widely accepted method for isocyanate evaluation and was also published as a standard under ISO 17734 (ISO, 2008a).

The objective of this study was to compare the TDI concentration measured by five methods in a flexible PUF factory during normal operations using different collection or derivitization approaches. In order to improve understanding of the potential differences in the methods' performances, particle concentration and size distribution were monitored during sample collection. The authors also attempted to link the TDI concentration levels to particle concentration and to flexible PUF's properties that was produced during the sampling campaign.

2.2 Materials and methods

2.2.1 Chemicals

The 2,4 TDI (98%); 2,6 TDI (98%); 1-(2-methoxyphenyl)piperazine; MP (98%); tributylphosphate, TBP (>99%); dimethylsulfoxide, DMSO, (>99.9%); dibutylamine; DBA (>99%); acetone (HPLC grade) and acetic anhydride, AA, (98%) were purchased from Sigma-Aldrich (Milwaukee, USA) and were used without further purification. Supelco (Bellefonte, Pennsylvania USA) produced the TDI-DBA and the TDI-DBA-d₉ standard kits. The DAN (99%); 1,3-dihydrophenalen-2-one, perimidone (99%) and perimidone-d₆ (99%) were obtained from NuChem Therapeutics (Montréal, Canada) while the solvents: ACN; water, H₂O and formic acid, FA (optima grade), and sodium acetate (>99%) were obtained from Fisher Scientific (Toronto, Canada). Toluene (>99%) was purchased from EMD Millipore Corp. (Billerica, MA, USA) and dimethylformamide from J.T. Baker company (Fisher Scientific, Toronto, Canada). The glacial acetic and sulfuric (96%) acids, dimethylformamide, trimethylamine (HPLC grade), DMF (HPLC grade) and methanol, MeOH (HPLC grade) were procured from J.T. Baker (Fisher Scientific, Toronto, Canada). The TDI-MP were synthesized and verified using known procedures. (Puscasu *et al.*, 2014; Tremblay *et al.*, 2003)

2.2.2 Air sample collection

Table 2.1 presents flow rates and other key elements of the methods used for this study. The reader will find more details on the method collection approaches and mechanisms in the supplemental materials⁵.

⁵ Tout le matériel supplémentaire mentionné dans les articles inclus dans cette thèse est présenté dans les annexes.

Table 2.1 Summary of sampling and analysis methods for TDI (sum of 2,4 and 2,6 TDI)

Method abbreviation	Method designation(s) ^A	Sampling	Reagent(s)	Analysis	LOQ ^B	Other details
OSHA	modified OSHA 42	GF 37 mm, open-face, 1 L/min	1-(2-pyridyl)piperazine (PP)	LC-UV	0.05 µg 0.42 µg/m ³	OSHA 42 and modified OSHA 42 use 0.1 mg and 2 mg of PP on GF respectively. No field desorption.
Asset	Asset EZ4-NCO ISO 17734-1	GF Denuder, GF 13 mm, 0.2 L/min	Dibutylamine (DBA)	LC-MS	0.002 µg 0.083 µg/m ³	No field desorption
Iso-Chek	ASTM 5932-08 ISO 17736	PTFE and GF, closed-face, 1 L/min	9-(N-methylaminomethyl)anthracene (MAMA) 1,2-methoxyphenylpiperazine (MP)	LC-UV	0.002 µg 0.017 µg/m ³	Field desorption of PTFE in toluene + MP. Sampling time limited to 15 min if isocyanate aerosols
DAN	DAN	GF 13 mm, Swinnex, 1 L/min	1,8-diaminonaphthalene (DAN)	LC-MS	0.02 µg 0.17 µg/m ³	Field desorption in DMSO + DAN
CIP10	CIP10	CIP10M, TBP, 10L/min	1,2-methoxyphenylpiperazine (MP)	LC-UV	0.01 µg 0.008 µg/m ³	Rotating cup, centrifugation in TBP + MP

GF: glass fiber filter, PTFE : polytetrafluoroethylene filter, DMSO : dimethylsulfoxide, TBP : tributylphosphate collecting solution, LC : liquid chromatography, UV : ultraviolet detection MS : mass spectrometry, LOQ : limit of quantification, expressed in TRIG, ^A: Methods' references: OSHA(ACC, 2014; ISO, 2012), Asset(Halpenny et Brown, 2013; ISO, 2008a), Iso-Chek(ASTM International, 2008; ISO, 2010), DAN(Bello, D. *et al.*, 2013; Bello, D. et Streicher, 2013; Puscasu *et al.*, 2017; Puscasu *et al.*, 2016), CIP10(Puscasu *et al.*, 2015a)
^B: LOQ per sample and in air for a sampling time of 120 min

The CIP10M were supplied by Arelco (Arelco, Fontenay-Sous-Bois, France). A solution of 0.5 mg/mL 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MP) in tributylphosphate (TBP) was prepared and stored at 4°C. Two milliliters of the MP/TBP solution was introduced into the CIP10 cup of for sampling. Once the sampling was done, the MP/TBP collecting solution was transferred quantitatively using a disposable pipette to a labeled vial for further laboratory analysis.

For DAN, filters were prepared based on preliminary data generated by Bello et al. (Bello, D. et Streicher, 2013) A solution of approximately 10 mg/mL DAN in acetonitrile was prepared. Thirteen-millimeter glass fiber filters SKC 225-16 (Eighty Four, PA, USA) were placed in a glass Petri dish and, using a glass syringe, each filter was saturated with the DAN solution. About 60 µL of the solution was required for each filter (resulting loading: ~ 580 µg DAN per filter). The solvent was evaporated from the filters by letting them rest on aluminum foil in a fume hood away from light. Impregnated filters were stored in a glass vial away from light at -20°C until needed. Thirteen-mm DAN coated filters were inserted in Swinnex cassettes (Millipore, Ann Arbor, MI, USA) for the sampling. Once the sampling was completed, the filters were field desorbed in a jar containing 3 mL of 5 mM DAN in dimethylsulfoxide (DMSO).

Asset method used a commercially available sampler, EZ4-NCO from Sigma-Aldrich (Milwaukee, USA). Iso-Chek samplers were prepared according to ASTM D5932 (ASTM International, 2008) by IRSST Laboratory Division in Montreal, Qc, Canada. OSHA samplers were prepared according to ACC protocol (ACC, 2014) by Covestro, Environmental Analytics, located in Pittsburgh, PA, USA.

Flow rate of 1 L/min was achieved by either AirChek TOUCH (SKC, Eighty Four, PA, USA) or two rotary vane pumps (Gast Manufacturing, Benton Harbor, MI, USA), which were connected to two house-made manifolds equipped with six adjustable flow valves. Pocket pumps TOUCH were used to achieve 0.2 L/min (SKC, Eighty Four, PA, USA). CIP10 has its own aspiration mechanism. The initial CIP10M calibration was done using a TSI 4043 flowmeter (Shoreview, MN, USA) and a calibration device supplied by Arelco. The flow rate was then verified in the field using a 6236SI tachometer also supplied by Arelco. All other flow rates were adjusted to their designated value prior to sampling and verified at the end of sampling with a TSI flowmeter 4140 (TSI, Shoreview, MN, USA). All flow rates were within ± 5% of variation; therefore, no samples were discarded.

Two field blanks per method for each sampling day were collected. All samples and field blanks obtained by the five methods were kept at 4°C until analysis in the laboratory at the IRSST Laboratory, with the

exception of OSHA samples which were shipped with icepacks via express ground transportation to Covestro, Environmental Analytics.

To allow monitoring of a wide range of airborne particulates, particle-size distribution and particle concentration (number of particles per cm^3 , $\#/\text{cm}^3$) were measured using two direct reading devices: a scanning mobility particle sizer (SMPS) Nanoscan 3910 (TSI, Shoreview, MN, USA) operated in the range of 12 to 274 nm and Optical Particle Sizer (OPS) Model 3330 (TSI, Shoreview, MN, USA) operated in the range of 300 to 9000 nm. Particle-size distribution was evaluated by combining the normalized results ($dN/d\log D_p$) measured by the two instruments. Both instruments used one-minute average measurements resulting in one data point per minute. All particle measurements were conducted in parallel to the isocyanate methods described above at the same sampling location.

2.2.3 Process description and sampling location

Area sampling was conducted in a PUF factory during normal operations at a single location near the saw that cuts a continuous foam bun formed upstream in the production line. The latter consisted of a ventilated tunnel on which a complex mixture of different chemicals in liquid phase are mixed together at the production head on a moving conveyor lined with kraft paper. Parallel sampling was performed on three different days during the production of TDI foam. Table 2.2 summarizes the production information for each sampling day. The isocyanate index is the excess of isocyanate over the theoretical amount for (1:1) reaction with all active H expressed in percentage terms (i.e. 1:1 = 100). (Polymatrix Ltd, 2008) Sampling was conducted between the end of the tunnel and the saw that cuts the foam into approximately two-meter long blocks (Figure 2.1), approximately one meter from the conveyor belt.

Table 2.2 Foam production descriptions and associated sampling time

	Day 1	Day 2	Day 3
Number of batch(es)	1	2	1
Foam length (m)	323	471	351
TDI mass (kg)	6960	9197	7316
TDI index ^A	103	106	104
Production time (min)	65	89	65
Air sampling time (min)	121	331	160

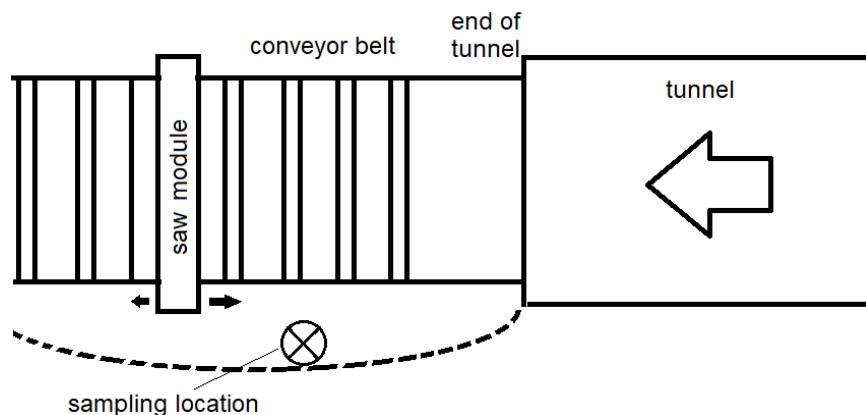


Figure 2.1 Sampling location

Temperature and humidity at the sampling location were measured periodically (approximately once per hour) with a temperature and dew-point meter Humicap HM41 (Vaisala, Helsinki, Finland). Air speed was measured 15 cm above the sampling location with a VelociCalc Plus Air Velocity Meter (TSI, Shoreview, MN, USA).

2.2.4 Design of experiment

Area sampling was conducted on three different days in order to collect 6 replicates for each method, in parallel, per day, totalling 18 samples per method and 90 samples for the entire study. The sampling duration varied from day 1 to day 3 to adapt to the production schedule of the TDI foam plant. The extension of sampling duration above the 15-minute limit mentioned for Iso-Chek (Table 2.1) was justified by the expected major physical phase (vapor) of the airborne TDI. On day 2, the sampling pumps were stopped for 190 minutes during an MDI foam production in between two TDI foam productions without any expected loss due to the *in-situ* stabilization of the collected TDI. Figure 2.2 presents the setup of the samplers at the sampling location.



Figure 2.2 Samplers setup

2.2.5 Instruments and analytical conditions

Lab preparation of the desorbed derivatives involved the use of a shaker from Eberbach Corporation (Michigan, USA), a Branson B-52 ultrasonic bath (Danbury, USA) and a Sorvall ST 40R centrifuge from Thermo Scientific (Canada). The Zymark Turbovap LV-ZW700 evaporator used was from Biotage (Charlotte, USA).

2.2.5.1 CIP10 Standard and Sample Preparation and Analysis

The CIP10/MP samples and standards were analyzed on a high-performance liquid chromatographic–photodiode array HPLC-PDA Acquity ARC System from Waters (Beverly, MA, USA). The analytical column used was a Zorbax Bonus-RP 4.6 mm X 150 mm, 3.5 μm from Agilent (Santa Clara, CA, USA). The software used to operate the system and analyze the data was Empower 3. Peak integration was done using the automatic feature for integrating the peak area. Manual adjustments were done on integrations not covering the entire peak. The regression calibration curve used linear fit. The mobile phase was composed of ACN (buffer A), water + 152 mM sodium acetate adjusted to pH 6 with acetic acid (buffer B). UHPLC separation was achieved using an isocratic program of 50% buffer A for 30 minutes. The flow rate was 1.0

mL/min and the column was kept at 24°C. The injection volume was 20 µL. The PDA detector was operated between 200-400 nm and quantification was done at 245 nm.

The TDI-MP monomer stock solution was prepared by dissolving 20 mg of the respective powders in 100 mL of TBP. The concentration was 200 µg/mL TDI-MP (62.4 µg/mL of TDI monomer). The calibration standards were prepared by spiking aliquots of the stock solutions into the 0.5 mg/mL TBP-MP/ACN (1/9) liquid medium. Five calibration points were used for both TDI monomer isomers. The calibration standard concentrations for the TDI monomer were 0.025, 0.049, 0.122, 0.245, and 0.490 µg/mL.

The samples contained in the vial were prepared by directly diluting the TBP solution from the vial in a ratio of 1:9 with ACN. This was usually done by diluting 100µL of the TBP samples in 900µL of ACN in an HPLC vial. The diluted samples can be injected directly into the UHPLC-PDA system. Details and results of the method's performance evaluation are available in the Supplemental Material.

2.2.5.2 DAN Standard and Sample Preparation and Analysis

The DAN standards and samples were analyzed by an ultra-high-performance liquid chromatographic-mass spectrometry (UPLC-MS/MS) system consisting of a Waters Acquity UPLC coupled with a Waters Xevo TQ triple quadrupole MS (Beverly, MA, USA) equipped with an electrospray source and an autosampler having a partial loop and needle overfill feature (10 µL). The analytical column used was a Kinetex C18 2.6 µm, 2.1 mm X 100 mm from Phenomenex (Torrance, CA, USA).

A stock solution of perimidone in DMSO (200 µg/mL) was prepared and two aliquots were diluted to 1 µg/mL and 100 µg/mL. These solutions were then used to prepare the following calibration standards: 0 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 500 ng/mL, 1000 ng/mL, 1500 ng/mL and 2000 ng/mL, all of which were spiked with 10 µL of the ISTD, that is, perimidone-d₆ in methanol (10 µg/mL). The samples were filtered through a 0.2 µm syringe into a fresh vial and subsequently transferred, in two 0.50 mL aliquots, in other vials. Each aliquot was spiked with 10 µL of the internal standard (perimidone-d₆, 10 µg/mL in methanol) to give a final internal standard concentration of 100 ng/mL. Formic acid (0.48 mL) was added and the mixtures were vortexed. After 30 minutes, 10 µL of acetone was added and the solutions were vortexed once more. The final volume of each sample was 1.0 mL.

The samples and standards were injected (5 μL) using an autosampler maintained at 15°C. Eluant A was MeOH + 0.1% FA while eluant B was water + 0.1% FA. The injected solutions were separated using a gradient of 20% eluant A (3 min.), ramped to 90% eluant A for 2 min and equilibrated at 20% eluant A for 1 min further. The flow rate was 0.5 mL/min and the column was kept at 24°C. The Xevo TQ was operated in positive mode with the capillary voltage set at 3.5 kV, the source temperature at 150°C, the desolvation temperature at 500°C, the desolvation flow at 1000 L/hr and the collision gas flow at 0.15 mL/min. The data was acquired in multiple reaction monitoring (MRM) mode (Table A.3 in supplemental materials). The MRM for perimidone and perimidone-d6 were optimized by infusing solutions of 100 $\mu\text{mol/L}$ prepared in 25% water + 0.1% FA / 75% methanol + 0.1% FA at a flow rate of 10 $\mu\text{L/min}$. Peak integration was automated with manual adjustments as necessary. The results were used to create a regression calibration curve with linear fit. Details and results of the method's performance evaluation are available in the Supplemental Material.

2.2.5.3 Asset Standard and Sample Preparation and Analysis

Asset standards and samples were prepared according to Halpenny et al. (Halpenny et Brown, 2013) The analyses were performed by the same instrument than for DAN analysis but with an Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 mm X 100 mm from Waters (Santry, Ireland). The software used to operate the system and analyze the data was Masslynx, V4.1, from Waters (Beverly, MA, USA). Further details on the analysis protocol are presented in the supplemental materials.

2.2.5.4 Iso-Chek Standard and Sample Preparation and Analysis

Iso-Chek standards and samples were prepared according to ASTM D5932 (ASTM International, 2008). The derivatives obtained from the Iso-Chek samplers were analyzed in UPLC-PDA system consisting of an LC1290 from Agilent (Beverly, MA, USA) with a Zorbax Bonus-RP 4.6mm X 150mm, 3.5 μm column (MP derivatives) and a Zorbax Eclipse Plus C18 2.1 X 50 mm, 1.8 μm (MAMA derivatives), both from Agilent (Santa Clara, CA, USA). The software used to operate this system and analyze the data was OpenLab CDS, also from Agilent. Further details on the analysis protocol are presented in ASTM D5932 (ASTM International, 2008).

2.2.5.5 OSHA Standard and Sample Preparation and Analysis

OSHA standards and samples were prepared and analyzed according to ACC protocol (ACC, 2014).

2.2.5.6 Quality control

For each method, all analytical sequences incorporated quality control samples (QCS). For each sequence, the calibration standards were analyzed followed by a reagent blank (RB), a QC spiked at the limit of quantification (QCLOQ), a QC at a value representing 50% of the dynamic range (QC50%) and then followed by the samples. Every 10 samples, the QC50% was analysed to verify for the calibration of the analytical run. At the end of the sequence, the RB, QCLOQ and QC50% were analysed again followed by the calibration standards. Each result was reported considering the fact that the QCS were in the acceptable range, which were $\pm 20\%$ and $\pm 50\%$ for QC50 and QCLOQ respectively.

2.2.5.7 TRIG calculation

TRIG from sampled TDI (sum of 2,4 and 2,6 TDI) with all methods except DAN was calculated using the equation below in order to obtain results comparable to DAN method (Allport *et al.*, 2003):

$$\text{TRIG } (\mu\text{g}/\text{m}^3) = [\text{TDI mass } (\mu\text{g}/\text{sample}) \times (2 \times \text{MW}_{\text{NCO}} (\text{g}/\text{mol}) / \text{MW}_{\text{TDI}} (\text{g}/\text{mol}))] / \text{Air volume } (\text{m}^3)$$

$$\text{TRIG } (\mu\text{g}/\text{m}^3) = (\text{TDI mass } (\mu\text{g}/\text{sample}) \times (2 \times 42 / 174)) / \text{Air volume } (\text{m}^3)$$

Equation 2-1

$$\text{TRIG } (\mu\text{g}/\text{m}^3) = \text{TDI concentration } (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 0.482$$

Calculation of TRIG from the DAN samples (TRIG_{DAN}) was done as follows using the concentration of perimidone determined in the resulting extract ($C_{\text{perimidone}}$):

Equation 2-2

$$\text{TRIG}_{\text{DAN}}/\text{filter sample } (\text{ng}/\text{filter sample}) =$$

$$= C_{\text{perimidone}} (\text{ng}/\text{mL}) \times \text{sample aliquot correction } (3/0.5) \times \text{MW}_{\text{NCO}}/\text{MW}_{\text{perimidone}}$$

$$= C_{\text{perimidone}} (\text{ng}/\text{mL}) \times 6 \times 42/184$$

$$= 1.37 \times C_{\text{perimidone}} (\text{ng}/\text{mL})$$

To obtain the air concentration for the sample, the TRIG_{DAN} air for the sample (ng/sample) was divided by the air volume sampled (L):

Equation 2-3

$\text{TRIG}_{\text{DAN}}(\text{ng}) / \text{air sample volume (L)} = \text{TRIG}_{\text{DAN air}} (\text{ng/L, which is equivalent to } \mu\text{g/m}^3)$

2.2.6 Statistics

TRIG concentrations were compared between the different methods in three separate test runs. Descriptive statistics (histograms, normal probability plots) were applied to determine concentration data distributions. Since preliminary investigation indicated a within-test correlation between concentrations, analyses were carried out using linear mixed effect models assuming a hierarchical structure of the data, with the concentration results as the dependent variable. The sampling method was included in the models as a fixed effect, and the test number as a random effect. The following model was fitted separately to the data obtained:

$$C_{ij} = \alpha + \beta * \text{method}_{ij} + a_i + \varepsilon_{ij}$$

Concentrations (C_{ij}) in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ were modeled as an intercept (α), plus a sampling method effect (method_{ij}), a random intercept a_i and residual error (ε_{ij}). The index i refers to the test run ($i = 1, \dots, 3$) and j to the observation within a test ($j = 1, \dots, 6$). The term ε_{ij} is the within-test variation and is assumed to be independently normally distributed with mean 0 and variance σ^2 . The plot of residuals against fitted values showed some evidence of heterogeneity because the residual spreads were different between the five sampling methods. The random structure was optimized by adding a different residual standard deviation for each level of the method variable. All analyses were performed using R 3.5.1 statistical software (R Development Core Team, Vienna, Austria).

2.2.7 Censored data (below the limit of quantification)

To achieve the objective of the study, the assessment was conducted in an atmosphere containing sufficient concentrations of TDI. The sensitivity of a method, which is primarily related to its ability to efficiently collect and analyze TDI, may result in data that are lower than the LOQ. As an integral part of the decision-making process that allows the evaluation of differences between methods, the presence of data below the LOQ should be considered with care so as not to induce bias in the interpretation of statistically calculated differences (Hawkins et Weckwerth, 2016).

Different approaches were used for the situations where methods yielded results lower than the LOQ. The first situation was the occurrence of a single concentration result reported as being lower than the LOQ among a series of 6 replicates obtained by Iso-Chek on day 1. This result has been replaced by LOQ / 2 for statistical analysis. (Hornung et Reed, 1990) The second situation consisted of a series of replicates where all the concentration results were reported as being lower than the LOQ by CIP10 on day 1. For this situation, two scenarios were tested: replacing these results by 1) LOQ or 2) LOQ / 10. This approach was used to test two extreme scenarios knowing that TDI was present in the atmosphere (TDI was detected by the other methods).

2.3 Results and discussion

2.3.1 Ambient conditions and particle measurements

For the three days of sampling, ambient conditions were stable at approximately $22^{\circ}\text{C} \pm 1$ and relative humidity of $25\% \pm 5$ before foam production was started. During foam production, ambient conditions were in the range of $27^{\circ}\text{C} \pm 3$ for temperature and $14\% \pm 5$ for humidity. On average, air velocity at the sampling location was between 0.09 and 0.54 m/s on all three days.

Table 2.3 shows the particle concentration results obtained over the three days of sampling. Particle-size distributions between foam production and non-production periods (averaged over 15 minutes) for day 1 are presented in Figure 2.3. Only the first day is presented since the measurements obtained from days 2 and 3 were almost identical. The particle number concentrations are dominated by sub-micron particles with a mode close to 20 nm. The particle concentration measured by the Nanoscan (<300 nm) increased two- to three-fold during foam production. This observation is in line with measurements reported in a similar atmosphere, (Spanne *et al.*, 1999) although the particle concentration is one order of magnitude higher. Change in concentration was negligible for the bigger particles measured by the OPS, with the exception of day 2 for which an opposite trend was observed. This phenomenon was most likely explained by the presence of airborne dust within the plant, though not produced by the foaming reaction, which was believed to be evacuated by the tunnel ventilation turned on during production. It should be kept in mind that the particle measurements are not specific and therefore measure all particles present, whether isocyanate species or not.

Table 2.3 Particle concentrations ($\# \times 10^3/\text{cm}^3$) (RSD), averaged over non-production and production periods

Day	Nanoscan		OPS	
	Non-production	Production	Non-production	Production
1	216 (34)	553 (37)	0.206 (14)	0.204 (17)
2	546 (48)	1609 ^A (22)	0.171 (20)	0.047 (55)
3	335 (17)	736 (50)	0.185 (20)	0.149 (24)

^A On day 2, the Nanoscan experienced a defect and the data used to calculate the average of the second batch was assumed to be the same level as the few values that the instrument during the same batch, which were very similar to the first batch of the same day.

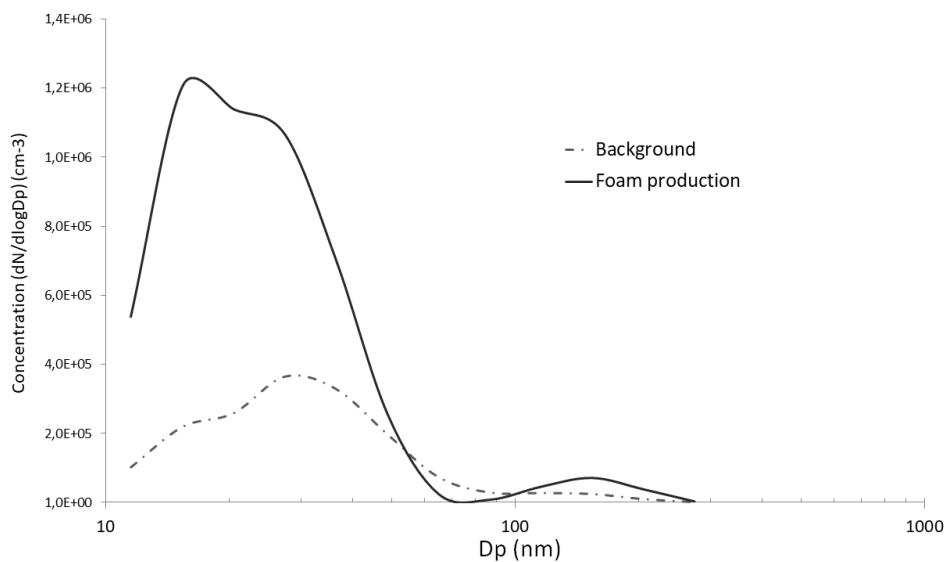


Figure 2.3 Particle-size distribution (example Day 1).

2.3.2 Multi-sampler comparisons

All field blank results were below the LOQ. Table 2.4 shows a summary of TDI measurements obtained in this study. The concentrations are expressed in TRIG which makes it possible to compare the DAN method with the other four methods. Intra-method variability (min-max RSDs, Table 2.4) was lower for OSHA (8-13%), Asset (6-11%), DAN (17-41%) and CIP10 (17-31%) compared to Iso-Chek (34-193%). For the three-day concentration levels, all methods combined, concentrations ranged from 0.02 to 2.7 $\mu\text{g NCO} / \text{m}^3$,

which corresponds to a range of 0.04 to 5.6 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ of TDI 2-4 and 2-6. The maximum concentration measured throughout this sampling campaign was equivalent to 16% of the typical OEL-8h of 36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 ppb) for TDI. The measured concentrations of TDI were in the same order of magnitude of the time-weighted average exposure value (8h) measured in a PUF factory for a group of three cutting machine operators (Wierczyńska-Machura *et al.*, 2015). Figure 2.4 is a graphical presentation of the 3 sampling days in which each point on the graph represents the average of 6 replicates.

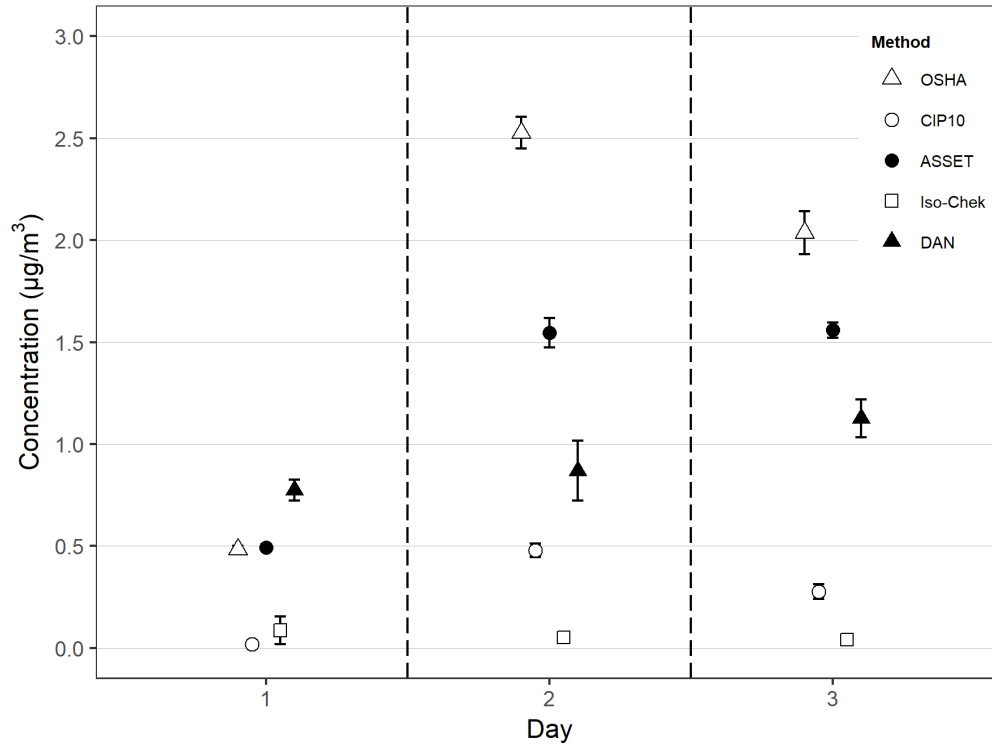
Preliminary examination of the data led to the selection of the OSHA method as the basis of comparison since it was the one that, on average, measured the highest concentration over the three sampling days. This selection is somewhat arbitrary in the sense that being the “basis of comparison” does not necessarily imply, in this study, that the OSHA method provides results that are in closest agreement with the true value. The results of the statistical analysis therefore consist of negative biases, which are presented in Table 2.5. It can be noted that the two scenarios tested for the replacement of CIP10 concentration results below the LOQ (i.e. replacing by LOQ or LOQ / 10) had a negligible effect on the calculated bias (-81% and -85% respectively).

Table 2.4 Summary of TRIG results measured by the 5 methods over the three days of sampling

		OSHA	Iso-Chek	CIP10	ASSET	DAN
Day 1						
n		6	6	5 ^B	6	6
n > LOQ (%)		6 (100%)	5 (83%)	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)
	min	0.425	<0.014 ^A	-	0.430	0.618
Conc.	max	0.543	0.424	-	0.534	0.975
($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	mean	0.483	0.086	<0.019 ^A	0.493	0.774
	RSD	10%	193%	-	8%	17%
Day 2						
n		6	6	6	6	6
n > LOQ (%)		6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	min	2.26	0.032	0.375	1.30	0.506
Conc.	max	2.73	0.073	0.559	1.84	1.40
($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	mean	2.53	0.052	0.479	1.55	0.869
	RSD	8%	34%	17%	11%	41%
Day 3						
n		6	6	6	6	6
n > LOQ (%)		6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	min	1.62	0.014	0.186	1.41	0.821
Conc.	max	2.30	0.104	0.438	1.68	1.47
($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	mean	2.04	0.041	0.276	1.56	1.13
	RSD	13%	83%	31%	6%	20%

RSD: relative standard deviation, LOQ: limit of quantification

^A Concentration equivalent to the laboratory LOQ divided by sampling volume ^B Technical problem, a CIP10 sample was discarded on day 1.



The results for CIP10 on Day 1 consist of the method limit of quantification.

Figure 2.4 Graphical representation of TRIG concentrations in terms of mean and standard error for the 5 methods, day by day intercomparison

Table 2.5 Method bias for TRIG compared to OSHA

Method	Bias vs OSHA (%)	95% CI
Asset EZ4-NCO	-29	-52, -6
DAN	-45	-67, -23
CIP10 (with ND = LOQ/10) ^A	-85	-105, -64
CIP10 (with ND = LOQ) ^A	-81	-104, -58
Iso-Chek	-96	-118, -75

CI: confidence interval, ND: not detected, LOQ: limit of quantification, ^A: see Material and Methods section

Very large negative biases for the Iso-Chek and CIP10 methods compared to the reference were observed. The Iso-Chek method produced very low results for all three days, which was unexpected given the volatile nature of TDI. This volatility should have promoted a non-negligible vapor phase which would then have been captured by the second filter impregnated with the MAMA reagent after having passed through the first Teflon filter. The fact that the results of the Iso-Chek method did not follow the upward trend of day 2 suggests that the largest proportion of TDI was blocked by the first filter. The latter was still desorbed in the field at the end of sampling, but due to sampling times of 120 minutes or longer, some of the TDI had probably already transformed into other species. This chemical transformation did not seem to be consistent among Iso-Chek replicates and this could explain the higher variability observed for this method. In the light of these results and Iso-Chek's recommendation (Table 2.1), it appeared that its use, in the context of this study, was outside of its application scope. The presence of TDI in the particulate phase appeared to be confirmed by the CIP10 results which, although significantly lower than the OSHA method, still showed an upward trend when TDI levels were higher on days 2 and 3. Although the aspirated air flowing through the CIP10 cup can lead to the collection of a small fraction of TDI vapors present by diffusion mechanism, the CIP10 collection principle relies mainly on the centrifugation of particles > 2.8 μm . (Gorner *et al.*, 2006; Simon *et al.*, 2016) Indeed, the results of the CIP10 reported here demonstrated the same trend observed in a production process of OSB generating airborne MDI composed of a vapor phase but mainly of fine particles (<1 μm), (Puscasu *et al.*, 2017) which suggests the collection of particulate TDI since the negligible presence of TDI in the vapor phase is consistent with the results of the Iso-Chek method.

The DAN method measured the highest concentration among the 5 methods on day 1, when the levels measured were the lowest (Table 2.4, Figure 2.4). An underestimation of the DAN method compared to the OSHA method is, however, observed for days 2 and 3. This trend of the DAN method is also observed for the Asset method, which gave results very similar to OSHA on day 1 and then underestimated on days 2 and 3. It can be seen on Figure 4 that when TDI concentration increased, e.g. from day 1 to day 2 or 3, the concentration measured by DAN and Asset were lower compared to OSHA (DAN being the most affected method). Figure 4 also reveals that this effect is higher on day 2 for which the TDI mass collected and the volume sampled were the highest. A hypothesis is that the DAN method could suffer from some depletion of reagent or ineffective derivatization related to the sampling time since the amount of TDI collected was not enough to exceed the amount of reagent on the filter. With respect to the Asset method, using the DBA reagent with denuding principle of vapors followed by a filter for the particulates, the studies published in the past demonstrated high efficiency for isocyanate species in vapor or fine particulate phases (Dahlin, Spanne, Dalene, *et al.*, 2008; Dahlin, Spanne, Karlsson, *et al.*, 2008; Gylestam, Riddar, *et al.*, 2014; Marand *et al.*, 2005). It is therefore surprising to observe this bias compared to the OSHA method which is a filter impregnated method, a sampling approach also considered very efficient for this application (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; ISO, 2008b; Streicher *et al.*, 2000). Similar to DAN, the hypothesis of depletion of the DBA reagent is implausible given the excess of the reagent present (ISO, 2008a; Marand *et al.*, 2005) in the sampler and the relatively low TDI concentrations measured in this study. A study of the relative reactivities of DBA and PP (OSHA) found that the difference in the kinetic of their derivatizing reaction was not significant in the sampling method overall efficiency (Kuck *et al.*, 1999). As stated above, the quality control performed by the laboratories did not reveal any issues with the analysis of samples. Thus, it appears that this isocyanate exposure scenario should not have represented a challenge for well validated evaluation method using impregnated denuder and/or filter such as Asset and OSHA used in this study (ISO, 2008b; Streicher *et al.*, 1994; Streicher *et al.*, 2000). Therefore, the bias observed between these two methods is difficult to explain and would require a more in-depth investigation.

2.3.3 Determinants of measured TDI concentration

Data collected during this study also identified some determinants of TDI concentration at the sampling location. Further study of the potential associations between the amount of TDI (raw material) used in foam production, the TDI index of the foam produced, and the concentrations of TDI and particles was therefore carried out.

The association of the TDI index with respectively the concentration of particles and emission of TDI by the foam produced are presented in Figure A1.A-B (supplemental material). The particle concentration data in Figure A1.A was obtained from the Nanoscan and consists in the average of all the results measured exclusively during TDI foam production. It is therefore the time-weighted average particle concentration over the production duration. It can be seen in Figure A1.A that a higher TDI index was associated with higher particle concentrations even if the trend was less obvious between days 1 and 3. The TDI emission data in Figure A1.B was obtained by dividing the mass of TDI collected (μg) by the OSHA method by the amount (kg) of TDI used to produce the foam for each day. The amount of TDI emitted into the air was therefore normalized by the amount of TDI used in production, which allowed comparison with the TDI indexes. Figure A1.B showed that the TDI index was strongly associated with the amount of TDI emitted. The trend results showed in Figures A1.A and A1.B suggest a link between the concentration of particles and the concentration of TDI in the air. This information is useful since, although the particle analyzers used in this study are not specific to TDI, they had the advantage of acquiring data in real-time at the sampling location. The results thus suggest that the precise source of the TDI measured at the sampling station seemed to be the emanations from the foam coming out from the tunnel, as suggested by Nanoscan data obtained over the whole production duration of each day, which revealed fast elevations of particles (TDI) when the conveyor was operating. In contrast, isolated foam sawing operations (i.e. saw in operation while tunnel not conveying foam, data not shown) did not cause an increase in particle levels at the sampling location.

2.4 Conclusion

OSHA was the method yielding the highest concentration of TDI. The CIP10 and Iso-chek methods demonstrated a clear underestimate with -81% and -96% bias compared to OSHA, respectively. For CIP10, the most likely explanation was that the type of TDI emission was very poorly collected by the CIP10 centrifugation mechanism. For Iso-chek, the high proportion of TDI in the particulate phase made it inefficient for sampling on the impregnated filter, placed downstream of a non-impregnated filter, for a long sampling period.

The Asset and DAN methods provided biases of -29% and -45% compared to OSHA, respectively. The sampling time appeared to have an effect on DAN's ability to efficiently derivatize the TDI. A possible explanation for this observation is reaction problem limiting the conversion of NCO functions. Asset underestimation compared to OSHA, although to a lesser extent, was more difficult to explain because of

the type of TDI emissions, vapor and very fine particulates, which is known to be efficiently collected and analyzed by Asset. These disparities between two methods considered as reference methods (OSHA and Asset) highlight the fact that the mechanisms of collection, derivation and extraction do not seem to be completely controlled. This demonstrates the need for a more in-depth investigation of these mechanisms.

2.5 Acknowledgments

The authors would like to thank Lucile Richard, Aleksandra Donchenko, and Francois Gouin who helped with the sample collection and some laboratory analysis. Our thanks also go to the workplace who opened their doors to us for the field sampling, and finally, to the IRSST and International Isocyanate Institute for their instrumental and financial support.

2.6 Funding

This project was supported by grants from the IRSST and the International Isocyanate Institute.

CHAPITRE 3

Article 2

Development and Characterization of an Adaptable Aerosolized Methylene Diphenyl Diisocyanate Generation System

Simon Aubin^{a,b}, Loïc Wingert^a, Sébastien Gagné^a, Livain Breau^b, Jacques Lesage^b

Environ. Sci.: Processes Impacts, 2021, 23, 1500

^a Laboratory Division, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada

^b Chemistry Department, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec

Contributions des auteurs :

Simon Aubin : Co-élaboration du plan du système de génération. Montage et optimisation du système dans le laboratoire. Validation du système pour les particules et pour l'isocyanate testé. Prélèvement d'air par méthodes chimiques et méthodes directes. Analyses de laboratoire, interprétation des résultats. Rédaction de l'article (toutes les sections).

Loïc Wingert : Élaboration du plan du système de génération. Co-montage du système au laboratoire et élaboration des procédures de mesures des mesures directes des particules à l'aide des différents instruments. Co-rédaction des sections traitant des mesures de particules. Révision du manuscrit.

Sébastien Gagné : Supervision des analyses d'isocyanates en laboratoire. Révision du manuscrit.

Livain Breau : Participation à l'élaboration du projet, co-supervision du projet, révision du manuscrit

Jacques Lesage : Participation à l'élaboration du projet, supervision du projet, révision du manuscrit

3 Development and Characterization of an Adaptable Aerosolized Methylene Diphenyl Diisocyanate Generation System

Ce chapitre traite du deuxième objectif spécifique qui consiste au développement et la validation d'un système de génération d'atmosphère contrôlée d'isocyanates. Il a déjà été publié dans une revue révisée par des pairs. (Aubin *et al.*, 2021) Un système consistant en différents modules générant du diisocyanate de diphenylméthane (MDI) en nébulisant une solution dans des chambres de mélange et d'exposition dans des conditions contrôlées de débit, température et d'humidité relative a été développé. Les prélèvements ont été fait via un séparateur de débit à 8 sorties qui permettait une faible variabilité intra test. Le MDI était prélevé sur le dispositif Asset EZ4-NCO® ainsi que sur une version modifiée du Iso-Chek®. La distribution granulométrique spécifique du MDI était mesurée par un impacteur à cascades Marple Sierra. La mesure des particules aéroportées était effectuée par un compteur de particules à condensation, un impacteur électrique à basse pression (ELPI+) et un compteur de particules optique, procurant de l'information additionnelle sur la stabilité du système et la distribution granulométrique de l'aérosol généré. Le système générait du MDI à des niveaux de concentration allant de 4 à 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, atteignant l'équilibre en 5 minutes, avec des variabilités documentées de 4% et 15% (écart-type relatif) en termes d'intra et inter essais, respectivement. L'exactitude et la représentativité des données de MDI ont été confirmées par l'équivalence des résultats obtenus de la méthode ISO-Chek® modifiée et ceux de la méthode utilisée comme référence, la Asset EZ4-NCO®, avec un biais moyen de 3%. En utilisant la caractéristique du dispositif Asset, la partition vapeur et particules du MDI a été évaluée à 8% et 92% respectivement, dans l'intervalle de concentration de 20 à 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Le système peut désormais être utilisé dans des comparaisons exhaustives de méthodes et pourrait être utilisé pour générer d'autres types d'émission de composés semi-volatils.

Abstract

Reactive semivolatile contaminants, such as isocyanates, can be particularly difficult to assess in occupational environments. While standard methods exist for isocyanates, there are still significant differences between the results they provide for various occupational environments or processes. This study presents the validation of a laboratory system for the generation of controlled atmospheres of isocyanates. A system consisting of different modules generated airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) by nebulizing a solution into mixing and exposure chambers with control of flow rate, temperature, and relative humidity. Sampling was performed through an eight-port flow splitter that allowed only very slight within-test variability. MDI was measured using the Asset EZ4-NCO[®] and a modified version of the Iso-Chek[®] sampling system. MDI specific particle-size distribution was measured by a Marple Sierra cascade. Aerosol real-time monitoring was performed using a condensation particle counter, an electrical low-pressure impactor (ELPI+), and an optical aerosol monitor, providing additional information on system stability and particle-size distribution of the generated aerosol. The system was able to generate MDI concentration levels ranging from 4 to 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, with a steady-state level reached within 5 minutes, and with well-documented intra-test and inter-test variability (RSD of 4% and 15%, respectively). Accuracy and representativeness of MDI data were confirmed by the agreement between MAMA and Asset EZ4-NCO (used as reference), with a mean bias of 3%. Using the Asset EZ4-NCO capability, the vapor-particle partitioning of MDI was evaluated to be 8% and 92%, respectively, at a concentration ranging from 20 to 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. The system may therefore be used for exhaustive method intercomparison studies and could also be adapted to generate other emission types of semivolatile compounds.

3.1 Introduction

The measurement of airborne chemical contaminants in the workplace can be performed by a variety of methods, including direct reading instruments ("on site"), or by integrated sampling on a sampling device followed by laboratory analysis. The latter method is still the approach used today for the evaluation of two-phase airborne substances, i.e., in vapor and particulate phases. These substances are called "semivolatile," although the categorization is not entirely standardized (CEN, 2014; EPA ; ISO, 2018). This category includes air contaminants commonly found in workplaces, such as metalworking fluids (or oil mists), plasticizers (e.g. phthalates) as well as biocidal products can also be considered to be "semivolatile". PAHs and certain pesticides are examples for which measurement methods have been developed over the

years (INRS, 2018a; NIOSH, 1998, 2016c). These methods generally apply the principles of filtration and adsorption to sample the particulate and vapor phases respectively. Some semivolatile compounds have chemical properties that make it necessary to stabilize them as soon as they are collected in the sampling device. Chemisorption, a subcategory of absorption, must therefore be exploited via a liquid (impinger) or solid support (impregnated filter) containing a chemical reagent that stabilizes highly reactive compounds (a process called “derivatization”) before they are released or that reacts with other chemical species thus making their analysis impossible. Failure to follow such a sampling approach would lead to incorrect measurement of the concentration of the compounds in the air. The potentially complex and evolving two-phase nature of such highly reactive compounds therefore requires that the sampling device be adapted so as to be effective for a variety of atmospheric applications with varying vapor-vs.-particle proportions and particle-size distribution. Achieving ideal efficiency for such a variety of scenarios is still a challenge today in a context where, for example, the recommendations of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) increasingly take into account the semivolatile nature of contaminants by assigning them the notation “inhalable fraction and vapor” (IFV) without necessarily suggesting a standardized method for sampling and analysis (ACGIH, 2021; Kim et Soderholm, 2013).

Isocyanate substances are a group particularly affected by the challenges described above. They are notorious irritants and sensitizers and are recognized as a causative agent of occupational asthma, (Banks *et al.*, 1986; Malo *et al.*, 1983; Mapp *et al.*, 1999; Mapp *et al.*, 1988; Vandenplas *et al.*, 1992; Vandenplas *et al.*, 1993) leading to the establishment of occupational exposure limits of the order of a few parts per billion (ppb) (ACGIH, 2021; IFA, 2022). In addition, their use in the workplace is widespread, given that they are a raw material in the manufacture of polyurethane products (paint, varnish, insulating foam, mattresses, glue, adhesives, etc.) (Allport *et al.*, 2003). These different manufacturing processes involve types of isocyanate emissions into the air with very different characteristics, such as spraying, heating, or stirring. Another issue is the rate of polymerization of the isocyanates, which can be relatively slow or very fast depending on the presence or absence of a copolymer within the aerosols emitted by the process (Streicher *et al.*, 1998).

A number of methods, with their specific reagents, have been developed over the last few decades, with the first generation using an impinger (for absorption in a liquid) to ensure ideal derivatization. The transposition of chemisorption to a solid support, for user-friendliness, led to the development of impregnated filter methods (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*,

2000). This transposition highlighted the limitations of the solid support, where the access of isocyanate to the derivation reagents would seem to explain the underestimation of this type of method, compared to the impinger for certain types of emissions (ISO, 2008b; Lesage *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 1998). In fact, an excessively large accumulation of particles on an impregnated filter can block access to the reagent, as can the collection of large, rapidly reacting particles ($> 10 \mu\text{m}$) which would only be partially in contact with the filter reagent at the time of their collection. However, to our knowledge, these phenomena have never been clearly demonstrated experimentally. The accumulation phenomenon has been indirectly demonstrated by means of a comparative study with and without field desorption (Károly, 1998). Moreover, although it is a rational explanation, the phenomenon of large, fast-reacting particles has only been summarily characterized by electron microscope observations (Bell, 1994).

More recently, methods based on different collection principles—"denudation"(Marand *et al.*, 2005) or centrifugation(Puscasu *et al.*, 2015a)—have been developed. Our research team carried out method comparison studies in the workplace by focusing on processes that generate various typical isocyanate atmospheres (Aubin *et al.*, 2020a, 2020b). These studies revealed trends in inter-method biases that seemed specific to the types of isocyanate emissions. However, the studies could not explain, with supporting evidence, certain biases observed between reference methods for which significantly similar measurements were expected.

Understanding the mechanisms of collection and access to the reagent from a collection medium requires controlling a majority of the parameters. However, by their nature, field studies are not very conducive to achieving this goal. Therefore, the use of a laboratory test bench is preferred. Systems for the generation of isocyanates have been designed in the past for the purposes of method development or comparison (Gylestam, Gustavsson, *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2003; Lesage *et al.*, 2002; Rando *et al.*, 2002). While meeting the intrinsic needs of the studies cited, their use was complex and not always compatible with different modes of generation.

This article presents the development of a system capable of generating controlled atmospheres of isocyanates in the laboratory for the purpose of studying different systems for isocyanate sampling. This type of development requires the implementation of simple-to-complex generation strategies and elements of control and characterization. The study objective was to develop, validate, and characterize a simple modular system for the generation of isocyanates. Methylene diphenyl diisocyanate (MDI) was the

compound selected for the development of the system, based on its physical properties and its use throughout the polyurethane product industry. The work presented here characterizes the performance of the system in terms of concentration range, intra- and inter-test variability, temporal and spatial stability, particle-size distribution, and assessment of the vapor and particulate phase partition. The use of real-time particle measurement instruments complements MDI's chemical analyses (typically performed by liquid chromatography coupled to ultraviolet or mass spectrometry detection) for a comprehensive understanding of the atmospheres produced by the system.

This proof of concept is part of an increasingly complex process that will serve as the basis for the subsequent addition of modules which, over time, will allow the production of controlled atmospheres representative of real industrial processes. This breakthrough will thus make it possible to study the performance of different methods for measuring airborne chemical contaminants, in particular isocyanates, in a controlled laboratory setting while providing a significant gain in representativeness.

3.2 Materials and Methods

3.2.1 Generation System

The generation system, set up in a walk-in fume hood, consisted of different modules, which are shown in Figure 3.1. Airborne MDI was generated by nebulization of a solution of MDI (Sigma-Aldrich, USA) in hexane (Fisher Scientific, Canada) at concentrations ranging from 20 to 200 mg/L, depending on the desired concentration. The nebulizer was a Meinhard TQ-30-A3 (Meinhard, USA) for analysis by inductively coupled plasma. This type of nebulizer principle transfers completely the aspirated solution into the system and therefore provides a stable feed of MDI since no solvent evaporation occurs in the MDI solution container. An overflow container was connected downstream of the nebulizer to collect the excess nebulized liquid. The nebulizer operated at a flow rate of 0.7 L/min of air previously filtered by a HEPA filter from a compressor (30 psi). A mass flow controller (Brooks Instrument SLA5850S, USA) was used to control the nebulizer flow. This configuration provided the ability of generating controlled MDI concentration as long as there is solution in the container to which the nebulizer intake is connected. An environmental control module (Assay Tech MNR HCS-501, USA) routed the dilution air directly into the mixing chamber at a controlled flow rate of 20 L/min, a temperature of 22.5°C, and 30% relative humidity. The mixing chamber (in-house laboratory made) consisted of a glass cylinder (diameter 24 cm and height 31 cm) fitted with a tight metal cover with various openings (inlets and outlets). A computer fan ensured that the atmosphere in the chamber was homogenized before being transferred to the exposure chamber.

The exposure chamber (in-house laboratory made) was a glass cylinder (diameter 12 cm and height 24 cm) with a cover similar to that of the mixing chamber. The air samples were taken using a flow splitter (in-house laboratory made) providing eight identical samples from a single intake in the exposure chamber. The flow splitter consisted of an aluminum cylinder in which the inlet ($\frac{1}{2}$ " NPT) was split into eight different paths ($\frac{1}{4}$ " NPT), each of them radially and evenly deviating by 15° along the inlet axis. Preliminary tests using NaCl particles confirmed that each of the eight sampling ports of the flow splitter ensured a within-test variability of less than 5% (relative standard deviation, RSD) (see electronic supplementary information [ESI]). The transfer lines (inside diameter 1.3 cm) from one module to the next and the Swagelok-type connections were made of stainless steel, except for the flexible tube joining the two chambers which was made of nylon (SMC, Quebec, Canada). The total flow rate and internal pressure of the system were controlled by a vacuum connected downstream of the exposure chamber, where a manual valve was used to achieve the desired air flow equilibrium, according to the air flow rate taken for the samples, and also to prevent leaks of toxic gases that could be dangerous to nearby operators.

The internal pressure of the chambers was monitored continuously by a Type DPS pressure sensor (FSM AG, Germany). System temperature and humidity were monitored by a Vaisala probe, model HMD70Y (Finland). Total system flow was monitored in real time by a TSI 4043 mass flowmeter (USA). Both probe and flowmeter were located downstream of the exposure chamber, a HEPA filter cartridge, and activated carbon, 6704-7500 (VWR International, Ontario, Canada). Table 3.1 presents the environmental parameters of the generation system.

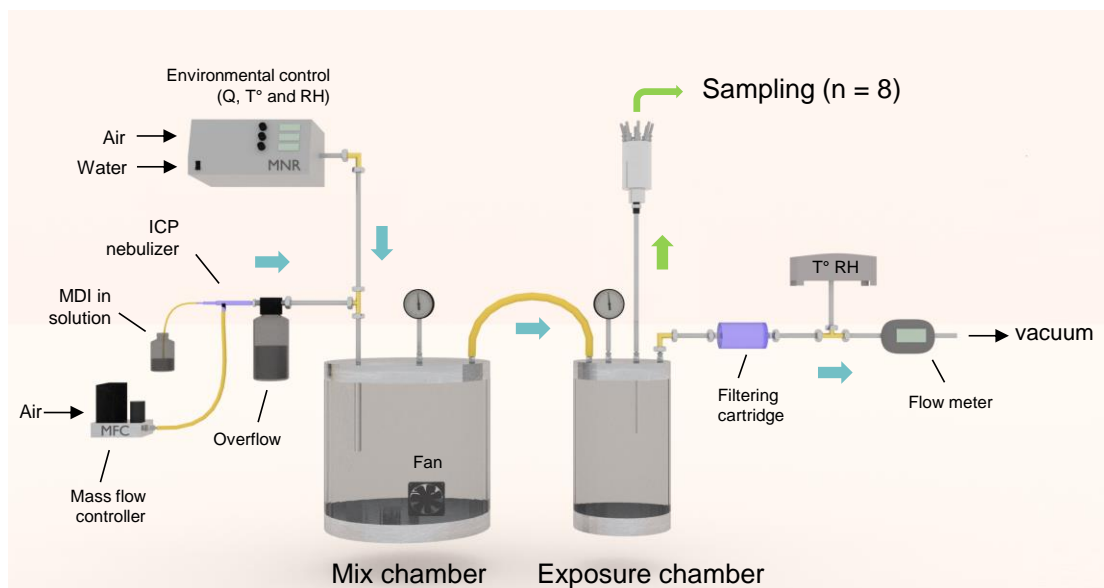


Figure 3.1 Modular generation system.

Table 3.1 Environmental parameter values for a typical 60 min generation test

Parameters	Values and RSD
Temperature	22.9°C (0.8)
Relative humidity	22.5% (1)
System flow rate*	21 L/min (0.5)
Residence time	
Mixing chamber	40s
Exposure chamber	8s

*without sampling taking place

3.2.2 Air Analysis

The MDI measurements were carried out mainly according to a modified version of the Iso-Chek method (ISO, 2010) in which only the impregnated filter with N-methyl-amino-methyl-9 anthracene (MAMA) was used in the sampler in order to analyze the vapor and particulate phases of MDI on the same filter. This modification was introduced to simplify laboratory handling of the numerous analyses required for the study and was made possible by the fact that only the monomeric form of MDI was to be analyzed.

The sampling method used a 37 mm diameter glass fiber filter (EMD Millipore AP4003705, USA), heat treated at 400 °C for 4 hours. Each filter was individually impregnated with 400 µL of a solution of 200 mg/L of MAMA (Sigma-Aldrich, USA) in toluene (EMD Millipore, USA) using an automatic pipette. The filters were dried under a nitrogen atmosphere for 4 to 6 hours away from light. The filters were then inserted into 37 mm polystyrene closed-face cassettes (SKC 225-2LF, USA) containing a plastic support pad (SKC 225-2902, USA), which were then individually checked for leaks. Personal pumps (SKC 224-PCXR4, USA) were used to collect samples. The sampling flow rate was 1 L/min and was measured by a flowmeter (TSI 4143 USA), and was measured again at the end of the sampling period to determine whether the flow rate had changed by more than 5%. The cassettes were connected to the sampling ports by conductive silicone rubber tubing of minimum length. Each filter was extracted immediately after the end of the sampling in the desorption solution and was then analyzed by liquid chromatography (LC). The method had a detection limit of 0.01 µg per sample or 0.3 µg/m³ for 30 minutes of sampling at 1 L/min. All the relevant details of the analysis method can be found in the electronic supplementary information (ESI) at the end of the article.

ISO 17734-1 (Asset) was used to validate the MDI measurements performed by the method described in the previous paragraph (ISO, 2008a). Its sampler consisted of a commercially available device, Asset EZ4-NCO (Sigma-Aldrich, USA), made of a denuder tube followed by an impregnated filter. This device configuration involves an additional component, a V-filter, into the denuder tube to allow better collection efficiency for gas-phase isocyanate (Marand *et al.*, 2005). Its derivative reagent was dibutylamine (DBA) and the analysis was performed by LC and mass spectrometry. The Asset sampler was connected to the splitter using conductive silicone rubber tubing. Low-flow personal pumps (SKC 222-3, USA) were used to collect samples with the Asset sampler. Flow rate, measured by a Mesalab Defender 510 (USA), was set at 0.2 L/min prior to sampling and was measured again at the end of the sampling period to determine whether the rate had changed by more than 5%. The samples were only desorbed at the time of the laboratory analysis, as described in the analytical procedure. The two components of the Asset sampler, denuder and filter, were analyzed separately to obtain MDI measurements differentiated by vapor (denuder) and particulate (filter) phases. Asset standards and samples were prepared and analyzed according to Halpenny et al (Halpenny et Brown, 2013). The method had a detection limit of 0.005 µg per sample or 0.8 µg/m³ for 30 minutes of sampling at 0.2 L/min. All the relevant details of this methodology can be found in the ESI.

The particle-size distribution of MDI was evaluated by a cascade impactor (Sierra Marple 298, Thermo Scientific, USA) in which were mounted 34 mm glass fiber slit membranes and an end filter (Air Sampling Devices FGUPMP03400, USA). Each slit membrane and end filter was individually impregnated with 400 μL of MAMA solution in a manner identical to the procedure described above. The impactor flow rate was adjusted to 2 L/min for sampling and was connected to the flow splitter with conductive silicone rubber tubing. The tube was connected to the impactor by means of an aluminum sampling head (laboratory made), with a 25 mm diameter inlet. The eight stages (slit membrane) and the end filter were individually extracted immediately after the end of the sampling in the desorption solution. The LC analysis was then performed identically to the procedure described above for the MAMA method.

The aerosol optical spectrometer (AOS) Fidas[®] Frog (Palas, Germany), which detects particles based on light-scattering principles, was used to count and size particles with a diameter of 0.150 to 80 μm and served as a monitoring device (1-min average measurements) during generation tests. The AOS was used with its manufacturer calibration, which had been performed with polystyrene latex particles. With its aerodynamic diameter range of 0.01 to 10 μm over 14 impactor stages, an electrical low-pressure impactor (ELPI+) (Dekati Ltd, Finland) was used to measure the total concentration of particles and was able to provide number and mass particle size-distributions (1-min average measurements). A condensation particle counter (CPC) (TSI 3007, USA) was used in parallel with the ELPI+. The CPC can measure particle sizes of 0.01 to 1 μm , and its results were used as the particle number concentration reference (1-min average measurements). Each impactor stage of the ELPI+ consists of an electrometer that detects electrical currents induced by the charged particles flowing into the instrument. These currents are then converted into concentration units. Since the conversion's accuracy relies on particle density, the effective density used by the ELPI+ algorithm was adjusted so that the ELPI+ measured the exact same particle number concentration as the CPC. It should be noted that this adjustment was required for particle number concentration measurement only, since it has a very limited effect on particle mass concentration (Charvet *et al.*, 2015).

Part 3 – Test Description and Data Processing

The observed background of MDI and particles produced by the solvent was evaluated by performing tests when the system nebulized only hexane, from the same batch as the one used for the MDI solution which was nebulized for a given test. The solution of MDI in hexane was prepared on the same day as the tests

were performed. The duration of the generation tests ranged from 15 to 67 minutes. Prior to the start of air sampling for the MDI, it was ensured that the system was stable in terms of environmental parameters and particle concentration.

All the MDI analyses mentioned were performed according to the MAMA method except where indicated. To establish the concentration range, 20 tests were performed by varying the concentration of the MDI solution between 10 and 200 mg/L. The intra-test variability represented the average relative standard deviations from the different replicates recorded for each test (three to six). This variability was determined by calculating the RSD of the average of the replicates obtained during repeated tests where the concentration of the MDI solution was fixed, either 20 mg/L or 40 mg/L. The stability of the MDI concentration in air over time was specifically assessed by means of a test in which four pairs of replicates followed one another over the sampling duration. Stability over time is expressed in terms of the relative standard deviation obtained from the average of each of the four pairs of samples.

The particle-size distributions determined by ELPI+ and the cascade impactors were normalized for inter-test comparison and transformed into a logarithmic unit (concentration / $d \ln$ particle diameter) so as to allow comparison of unequal-width particle-size channels.

3.3 Results and Discussion

3.3.1 System Validation and Performance

The MDI background ranged from < 0.3 to $0.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (MAMA) for a sampled volume of 30 L. Table 3.2 shows the characterization of the test bench in terms of measured MDI concentrations.

Tableau 3.2 MDI generation validation results

Parameters	Results
Concentration range (n = 20)	4–233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Intra-test variability (n = 17)	4%
Inter-test variability	
MDI 20 mg/L (n = 3)	15% (8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
MDI 40 mg/L (n = 5)	15% (21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Stability vs time	
MDI specific*	2%
Particles**	7%

*32 min generation; **15 to 67 min generation (n = 18), measured by AOS (mass concentration)

The tests demonstrated that the system could generate a stable MDI concentration in the range of 4 to 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ over periods of 15 to 60 minutes. This range corresponds to 8% to 457% of the exposure limit value of 51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (or 5 ppb) (8 h time-weighted average), the most frequently cited standard in regulations around the world (IFA, 2022). All the tests demonstrated that MDI steady-state concentration was obtained after less than 5 minutes of nebulization at fixed environmental conditions.

The intra-test variability of 4% is lower than common isocyanate evaluation method uncertainty, ranging from 10 to 25% (ISO, 2007, 2008a, 2009, 2010, 2012), and is therefore a fundamental advantage of the system, allowing the comparison of different measurement methods. Indeed, the lower the intra-test variability, the easier it is to detect a significant difference or correlation between methods, in particular by reducing the number of tests required to reach a reliable conclusion. Such a low intra-test variability can be explained by the use of a multi-port flow splitter. This highlights its capacity to enable sampling from a unique source, bypassing any variability related to atmosphere heterogeneity or spatial location or orientation.

The 15% inter-test variability revealed that the airborne MDI levels were easily controlled by the generation system. Indeed, the study of the performance of different measurement methods must be carried out on different concentration levels. Such an inter-test variability therefore makes possible, for

given conditions, to anticipate and adjust accordingly the concentration level generated by the system, should the tests be conducted at low, mid or high levels.

The system demonstrated appropriate temporal stability of the MDI, which is necessary in a context where the studied measurement methods integrate measurement over a given duration. This temporal stability was also confirmed by the real-time monitoring (see next paragraph) for which a stability of 7% (RSD) was observed in average. This stability confirms that the measured concentration of MDI is not the result of a short, but a high concentration peak, followed by a longer period of very low concentration which, when combined, could provide a similar result over the collection period. While the longest test duration used in this study was 67 min, the nebulizer type and the system overall configuration imply no limitations in terms of test duration. The system would therefore be fit for any recommended sampling time, e.g. from 15 min to 8 hours.

3.3.2 Real-time monitoring of MDI using particle concentration

Despite showing a drastic decrease in its detection efficiency for particles < 150 nm, the AOS could be used for real-time monitoring of the concentration of MDI generated by the system. Indeed, a correlation was found between the mass concentration of particles calculated from the number concentration measurements and the MDI measured by the MAMA method. It must be noted this correlation is good only for the described conditions and parameters seen in Materials and Methods. Equation 3-1 presents the linear regression (origin forced to zero) describing the relationship between the two variables, where CAOS is the concentration of particles measured by the AOS, and CMDI is the concentration of MDI measured by the MAMA method. The coefficient correlation was 0.998 (n = 18).

Equation 3-1

$$C_{AOS} = 1.93 * C_{MDI}$$

The factor of 1.9 (equation 3.1) between AOS and specific MDI analyses is most likely explained by the inability of AOS to measure all MDI particles and also by the AOS calibration, which had been performed with other particles with different physical properties. AOS was still a valuable and simple tool, providing the MDI concentration at any time during a generation test. The average temporal variations over the whole test were 2% and 7% for MAMA and AOS respectively, which are in the same order of magnitude.

3.3.3 Characterization of Nebulized MDI

The particle-size distribution, in particle number concentrations, measured by ELPI+ is presented in Figure 4.2. To our knowledge, this is the first time that the characterization by ELPI+ of atmospheres containing an isocyanate has been presented. Since all the air supplied to the system was HEPA filtered and the data were corrected for solvent background, it is hypothesized that the vast majority of the particles measured were MDI. Figure 3.2 shows that the MDI particles are in the aerodynamic diameter range of 10 to 50 nm, which is expected, given the generation by nebulization. (Li *et al.*, 2012) Figure 3.2 also shows that the distribution does not depend on the concentration, as the total aerosol fraction represented by each particle size channel does not exhibit important changes when the MDI concentration is an order of magnitude higher.

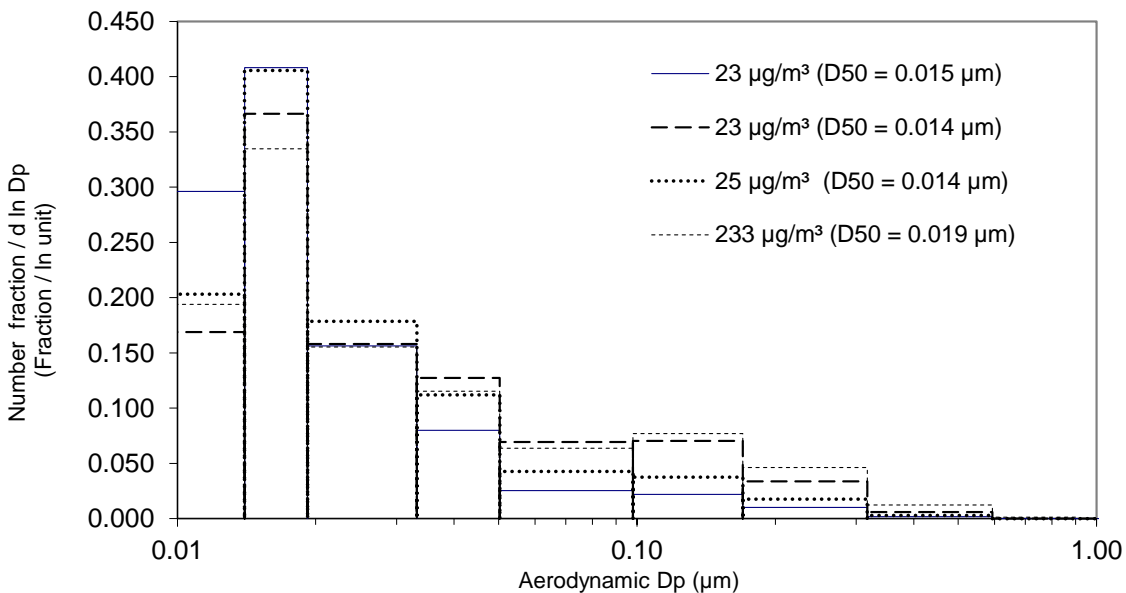


Figure 3.2 Particle-size distribution and median diameter (D50) (number concentration) measured by ELPI+ at four different MDI concentrations.

Since the MDI-specific analysis is a mass measurement, the ELPI+ results were expressed as a mass concentration for comparison purposes. Figure 3.3 shows the superimposition of the mass particle-size distributions measured by the cascade impactor (MDI specific) and the ELPI+ (non-specific). The particle-size range of the cascade impactor from 0 to 500 nm, illustrated by a horizontal dashed line, represents the last stage result, which is from an impregnated filter capturing both MDI particles and vapors. In terms of particle-size distribution, Figure 3.3 compares the mass measurement specific to MDI and that of non-

specific particles whose particle-size separations were obtained by inertia (impaction). Though not perfect and given the very different principles of measurement involved, this agreement is significant. Indeed, MDI-specific measurements are time-integrated chemical analyses, whereas ELPI+ mass results are only calculated from real-time electrical aerosol detection and assume spherical aerosol particles. The MDI found in the stages greater than 1 μm of the cascade impactor is attributed to the diffusion of MDI vapor or very fine particles. This observation was anticipated, given the nature of the substance measured, which required the use of impaction membranes impregnated with reagent, which differs from the membranes usually used in this type of device (e.g., inert particles). Since the small-particle diffusion losses are corrected in the data post-treatment algorithm, this issue does not alter ELPI+ measurements.

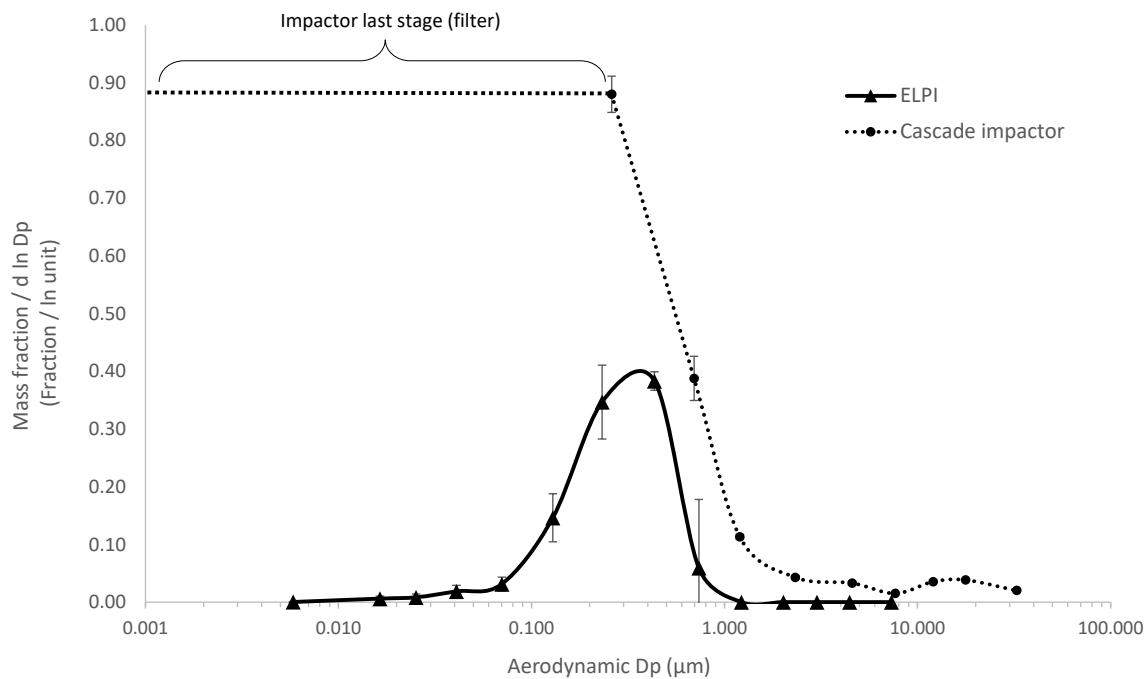


Figure 3.3 Particle-size distribution (mass) of MDI measured by cascade impactor (n = 2) and ELPI+ (n = 4).

3.3.4 Method Comparison

Comparison of the test results (Figure 3.4, tests 2 to 5) established that all the particles measured by the ELPI+ accounted on average for 95% and 99% of the MDI measured by the MAMA and Asset methods respectively. Assuming that a fraction of the nebulized MDI can exist in the vapor phase, these results would support the hypothesis that the majority of particles measured by ELPI+ are MDI. This also confirms

the accuracy of the particle-size distribution presented in Figure 3.3, which shows that most of the mass of particulate MDI is found in particles of 100 to 700 nm.

These results demonstrate the relevance of ELPI+, which provides real-time results directly comparable to the specific mass measurement of MDI, in terms of both total concentration and particle-size distribution, provided the adjustment for particle density described in the Materials and Methods section is made. Its principle of operation, which relies on inertial impaction, demonstrates superior capacity to the aerosol particle sizer (APS) and the scanning mobility particle sizer (SMPS), which have been used in past studies on isocyanate generation systems (Dahlin, Spanne, Karlsson, *et al.*, 2008; Marand *et al.*, 2005). APS and SMPS are able to measure efficiently a narrower range of particle diameters (0.5 to 20 μm for APS, and 0.01 to 1 μm for SMPS). Their measurements expressed in terms of the number of particles are of limited representativeness in a context of exposure to isocyanates and, more specifically, air monitoring method characterization. In addition, using SMPS and APS coupling requires converting electrical mobility diameter to aerodynamic diameter, a conversion somewhat difficult with aerosols of complex origins. Finally, depending on APS model, counting efficiency drastically drop below 900 nm, i.e. a particle size range of major interest as exhibited by this study (Armendariz et Leith, 2002; Peters et Leith, 2003; Volckens et Peters, 2005).

Figure 3.4 also presents the MDI results for the MAMA cassette, cascade impactor, and Asset methods. There is good agreement (mean bias of 3% with Asset set as reference) between the MAMA cassette and Asset methods, which are based on quite different principles of sampling and analysis. As the Asset method is a recognized reference method with well-documented performance for this type of isocyanate emission (vapor phase and fine particles), these results demonstrate the validity of the MDI results for documenting the performance of the generation system. In addition, the impactor results presented in Figure 3.4 (tests 2 and 3), which consist of the sum of the stages obtained to determine the particle-size distribution above (Figure 3.3), show very good agreement with the other two methods. This provides further confirmation of the representativeness of the particle-size distribution discussed above.

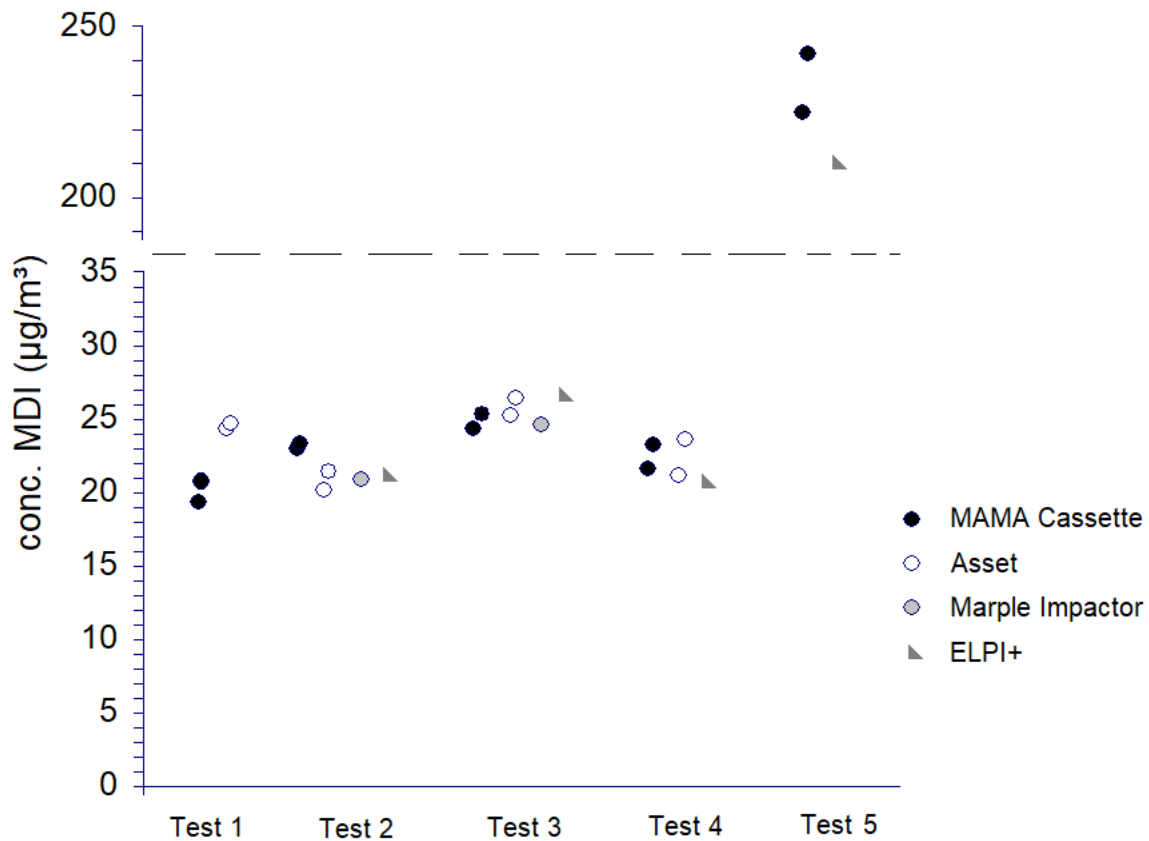


Figure 3.4 Five tests comparing different methods.

3.3.5 Vapor and Particle Phase MDI Partition

Separate analysis of the two sections of the Asset sampling device provided an estimate, according to the device's sampling principle, (Forbes et Rohwer, 2015; Marand *et al.*, 2005) of the physical phase partition of the MDI nebulized during the tests. Figure 3.5 shows that, on average, for tests 1 to 4, the results of which are shown in Figure 3.4, the MDI partition was found at 8% in the vapor phase (denuder) and at 92% in the particulate phase (end filter) (standard deviation [SD] of 0.6%, n = 8).

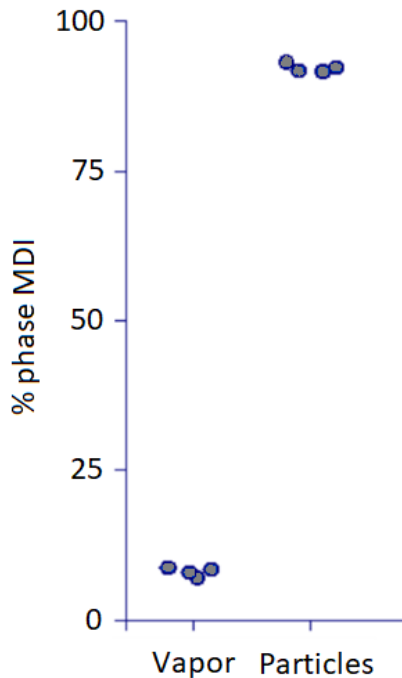


Figure 3.5 Trends observed in physical phase partitioning using the Asset sampler.

Some caution is called for in the interpretation of these results, as diffusion of small particles is most likely to occur in the denuder. The presence of a V-filter into the denuder tube may in fact cause a shift towards a higher proportion of vapor phase MDI than in reality. These partitioning results will be explored further in a later study.

3.4 Conclusion

A simple modular approach was developed to generate controlled MDI atmospheres (from 4 to 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) capable of reaching steady-state concentration level within 5 minutes, with well-documented performance, such as intra- and inter-test variability (RSD of 4% and 15%, respectively). Accuracy of the validation data was confirmed by the agreement between the routine method (glass fiber impregnated with MAMA) and the ISO 17734-1 method (Asset EZ4-NCO) used as reference.

The combination of different approaches enabled an exhaustive characterization of the generated airborne MDI in terms of particle-size distribution (most of the MDI mass consisted of particles of 100 to 700 nm) and physical phase partition between the vapor and particle phases (8% and 92% respectively), according to the Asset sampler. This study demonstrated for the first time in the scientific literature that the ELPI+ can be a highly valuable tool in providing real-time representative mass concentration levels and particle-size distribution of airborne MDI in the context of a laboratory generation system.

This in-depth validation of a modular approach, in which other components can be inserted or some replaced, makes it easier to implement the system when more complicated, more representative processes observed in occupational settings are required. Examples of these processes include, but are not necessarily limited to, pulverization of reactive aerosols, such as isocyanates, encountered in the application of polyurethane paints or foams.

3.5 Acknowledgements

The authors would like to thank Lucile Richard and Pierre Drouin, who helped with the laboratory analyses and the generation system setup. The authors also thank Philippe Lemay for the drawing of the system scheme. Our thanks also go to the IRSST for its financial and technical support.

CHAPITRE 4

Article 3

Comprehensive Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI) Evaluation Method Comparison Using a Laboratory Generation System

Simon Aubin^{a,b}, Loïc Wingert^a, Sébastien Gagné^a, Livain Breau^b, Jacques Lesage^b

Environ. Sci.: Processes Impacts, 2023, 25, 941

^a Laboratory Division, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada

^b Chemistry Department, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec

Contributions des auteurs :

Simon Aubin : Élaboration du plan d'expérience. Essais de génération et prélèvement d'air associés. Supervision d'un étudiant et d'un technicien effectuant analyses. Analyses de laboratoire. Interprétation des données, analyses statistiques, rédaction de l'article (toutes les sections sauf mentionnées ci-bas).

Loïc Wingert : Co-élaboration du plan d'expérience (section sur la diffusion des particules dans le dénudeur). Essais en laboratoire sur banc d'essais de filtration de particules et rédaction de la section associée (diffusion des particules dans le dénudeur). Révision du manuscrit.

Sébastien Gagné : Supervision des analyses d'isocyanates en laboratoire. Révision du manuscrit.

Livain Breau : Participation à l'élaboration du projet, co-supervision du projet, révision du manuscrit

Jacques Lesage : Participation à l'élaboration du projet, supervision du projet, révision du manuscrit

4 Comprehensive Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI) Evaluation Method Comparison Using a Laboratory Generation System

Ce chapitre traite du troisième objectif spécifique portant sur la comparaison exhaustive de méthodes d'évaluation d'isocyanate sur le système de génération développé dans le cadre de la présente recherche. Il a été soumis pour publication dans une revue révisée par des pairs. (Aubin *et al.*, 2023) Un aérosol fin (diamètre aérodynamique médian en masse de 250 nm) de diisocyanate de méthylène diphenyle pur (MDI) a été produit ($5-60 \mu\text{g}/\text{m}^3$) à l'aide d'un système de génération contrôlé en laboratoire ($n = 31$ expériences de génération). Le MDI généré dans l'air a été mesuré avec les quatre méthodes suivantes, en mettant l'accent sur la distribution spatiale du MDI collecté dans l'échantillonneur : (1) Cassette Swinnex 13 mm, filtre en fibre de verre (GFF), 9-(*N*-méthylaminométhyl) anthracène (MAMA) ; (2) Cassette à face fermée (CFC) 37 mm, GFF (filtre final et parois intérieures, MAMA) ; (3) barboteur et filtre final GGF, 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (MP) (ISO 16702/MDHS 25) ; et (4) Dénudeur et GFF (Asset EZ4-NCO), dibutylamine (DBA) (ISO 17334-1). Les analyses de Bland et Altman ont déterminé qu'il n'y avait pas de biais significatifs entre ces méthodes alors qu'il y avait non-concordance de la méthode Asset comparée à la méthode cassette Swinnex (intervalle de confiance 95% supérieur au critère $\pm 20\%$). Des corrélations significatives ($P < 0,05$) ont été observées entre les niveaux de concentration de MDI dans l'air et leur distribution dans les sous-sections Asset (dénudeur vs filtre final) et barboteur (solution de collecte vs filtre final). La présence de parois internes imprégnées dans la CFC n'a pas augmenté l'efficacité de collecte pour l'aérosol MDI généré. Une imprégnation MAMA non uniforme sur GFF a été démontrée, alors que le MDI collecté était uniformément réparti dans les échantillons d'air. Ces résultats serviront de base de comparaison pour d'autres études impliquant des émissions d'isocyanates plus complexes.

Abstract

Isocyanates are reactive semivolatile contaminants that must be assessed in occupational environments, and specific evaluation methods are required to address the challenges related to isocyanate emission characteristics. Several standard methods exist, but significant differences remain regarding the diversity of industrial isocyanate emissions. This study presents a method to establish a baseline comparison of three sampling principles. A fine aerosol (mass median aerodynamic diameter of 250 nm) of pure methylene diphenyl diisocyanate (MDI) was produced (5-60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) using a laboratory generation system (n = 31 generation experiments). Airborne MDI was measured with the following four methods, with an emphasis on the spatial distribution of the collected MDI within the sampler: (1) Swinnex cassette 13 mm, glass fibre filter (GFF), 9-(N-methylaminomethyl) anthracene (MAMA-Swin); (2) Closed-face cassette (CFC) 37 mm, GFF (end filter and inner walls, MAMA-37); (3) Impinger and backup GFF, 1,2-methoxyphenylpiperazine (MP) (ISO 16702/MDHS 25); and (4) Denuder and GFF (Asset EZ4-NCO), dibutylamine (DBA) (ISO 17334-1). Bland and Altman analyses determined that there were no significant bias between the methods although Asset was not in agreement with MAMA-Swin (95% confidence interval above the $\pm 20\%$ criteria). Significant correlations ($P < 0.05$) were observed between airborne MDI concentration levels and their distribution within the Asset (denuder vs end filter) and Impinger (collecting solution vs backup filter) subsections. The presence of impregnated inner walls in the CFC did not increase collection efficiency for the generated MDI aerosol. Non-uniform MAMA impregnation on GFF was demonstrated, whereas the collected MDI was evenly distributed in the air samples. These results provided the basis of comparison for other studies involving more complex isocyanate emissions.

4.1 Introduction

Isocyanates are highly reactive organic molecules containing the chemical functional group $\text{N}=\text{C}=\text{O}$. They are mainly employed in the manufacturing of polyurethane materials used in many different products (paint, varnish, insulating foam, mattresses, glue, adhesives, etc.), and workers are potentially exposed to them (Allport *et al.*, 2003). Isocyanates are respiratory sensitizers and are known to be a cause of occupational asthma (Banks *et al.*, 1986; Malo *et al.*, 1983; Mapp *et al.*, 1999; Mapp *et al.*, 1988; Vandenplas *et al.*, 1992; Vandenplas *et al.*, 1993). In order to prevent health problems in workers, over the years, occupational exposure limits (OELs) have been established at levels of a few parts per billion (ppb) (ACGIH, 2021; IFA, 2022). Air monitoring to evaluate workers' exposure to chemical substances provides occupational hygienists with a base of knowledge to assess the risk to workers' health and the need to control their exposure. Among the numerous chemical substances found in the workplace, it remains challenging to sample "semivolatile" compounds (noting that, to date, the scientific community has not agreed upon a clear and formal definition of the term "semivolatile") due to their dual physical phases (CEN, 2014; EPA ; ISO, 2018). Semivolatile compounds are usually collected by drawing air through a sampler comprised of a filter and a sorbent tube. The main characteristic differentiating isocyanates from other semivolatile substances (such as PAHs and certain pesticides) is their chemical reactivity. This characteristic requires the sampling method to adapt by chemically stabilizing isocyanates into an analyte that can be analyzed in the laboratory (Ashley, K. E. *et al.*, 2002; Guglya, 2000; Henneken *et al.*, 2007; Streicher *et al.*, 2000). This process is called derivatization, and its efficiency (which enables optimal measurement of airborne chemical concentration), depends mainly on the ability of the isocyanate function to be in contact with the derivatization reagent added to the liquid or solid support of the sampler (ISO, 2008b).

Numerous methods have been developed over the years, using a secondary amine as the reagent in a collecting solution (impinger) or on an impregnated filter. They have been the subject of many reviews in which diverse aspects have been addressed, such as reaction kinetics, collection efficiency, analytical method optimization and method comparison (Gylestam, Gustavsson, *et al.*, 2014; Hext *et al.*, 2003; Karoly, 1998; Kuck *et al.*, 1999; Maître *et al.*, 1996; Marand *et al.*, 2005; Rando *et al.*, 2002; Rudzinski *et al.*, 1995; Sennbro *et al.*, 2004; Tremblay *et al.*, 2003; White *et al.*, 2012). Today, some industrial processes that emit isocyanates require the use of a midjet impinger, which is a major concern for industrial hygiene practice because of solvent vapour exposure and the risk of spillage (Lesage *et al.*, 2007; Puscasu *et al.*, 2015b). Our research team recently carried out studies comparing newer methods to older filter methods (Aubin

et al., 2020a, 2020b). Although the biases could be explained for some methods, there was a reversal (negative vs positive) between ISO 17734-1 (ISO, 2008a) and ISO 14382 (ISO, 2012), depending on the type of isocyanate measured.

Although differences between isocyanate concentration measurements can be observed, knowledge is lacking to explain them. It is generally accepted that large fast-curing particles containing isocyanates, such as methylene diphenyl diisocyanate (MDI) polyurethane spray foam aerosols, are efficiently derivatized by their dissolution in the impinger collecting solution, whereas a negative bias has been observed when using impregnated filter methods for such particles (ISO, 2008b; Streicher *et al.*, 2000). This observation can be explained by the fact that coarser particles, or the accumulation of too many over time, significantly decreases isocyanate access to the reagent from the filter. Thus, except for the use of a scanning electron microscope to analyze the surface of a filter (Bell, 1994) and the observation that field extraction enabled higher results (Karoly, 1998), direct investigation into what actually occurs within the sampling device (e.g., spatial distribution within sampler or inner wall deposition), has not been conducted. As a misconception of these differences could lead to underestimating the exposure, it is crucial to increase our knowledge.

This article presents a method comparison for the evaluation of MDI using a laboratory generation system that has been recently developed by our research team. The article also highlights how the collected MDI and the reagent are spatially distributed within the sampling devices. Four methods were selected to compare different reagents and sampling principles. A filter method with reagent 9-(N-methylaminomethyl)anthracene (MAMA) was used in a 13 mm Swinnex polypropylene cassette, a sampler type mentioned in a reference method (HSL, 2014) that is also an intrinsic part of the denuder-filter method described below. This sampler shows no significant collection of particles < 1 μm on its inner walls (Hext *et al.*, 2003) and provides a higher density of collected MDI on the filter. The other filter method is an adaptation of ISO 17336 (ISO, 2010) and used MAMA in a 37 mm closed-face cassette (CFC) with its inner wall covered with impregnated filters, which prevents potential inner wall losses (Mao *et al.*, 2000). A denuder-filter method was used, consisting of the commercially available sampler Asset EZ4-NCO with dibutylamine (DBA) as reagent (ISO, 2008a). An impinger method, with a backup filter inserted in a Swinnex 13 mm cassette, using 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MP) (HSL, 2014; ISO, 2007) was also employed, as impinger methods are still considered to be the only reliable way to efficiently measure isocyanate exposure for processes emitting large fast-curing particles.

The objective of this study is to establish a baseline comparison of the main sampling principles used in airborne isocyanate exposure evaluation. This baseline comparison will be used in further comparison studies to understand how more complex isocyanate emissions behave in different types of samplers.

4.2 Materials and Methods

4.2.1 Generation System

The generation system used is described in Aubin et al. 2021 (Aubin *et al.*, 2021). Airborne MDI was generated by nebulizing a solution of MDI in hexanes, where the concentration dictated the airborne concentration. Two nominal airborne concentrations were generated: 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 40-60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, referred to as low and high, respectively. These concentrations cover real exposure scenarios in workplace atmosphere since the typical OEL for MDI is 51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 ppb) (IFA, 2022). The generated atmospheres demonstrated a stable concentration of airborne MDI over time, reached after 5 minutes of nebulization, with a Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) of about 250 nm (Aubin *et al.*, 2021). Environmental parameters were continuously monitored and fixed at 22–23°C and 28–32% of relative humidity (RH) with an air flow dilution of 20 L/min. A splitter (made in-house in the laboratory) provided eight identical samples from a single intake in the exposure chamber. The samplers were connected to the splitter sampling ports by conductive silicone rubber tubing of minimal length. The system exhibited a continuous flow rate of approximately 21 L/min (nebulizer + air dilution). The system equilibrium (flow rate and internal pressure), to compensate with the air taken for the samples, was reached by adjusting a manual valve connected to the vacuum downstream of the exposure chamber. Generation experiments were performed at periods of approximately 30 minutes and 120 minutes, referred to as short and long, respectively. The short experiments were performed at low and high concentrations, while the long experiments were performed only at low concentrations. The volume of MDI solution was prepared accordingly so that it would suffice for the entire time length of the experiment.

4.2.2 Air Sampling and Chemical Analysis

4.2.2.1 Sampling Methods

The main information about sampling methods and chemical analysis is summarized in Table 4.1. The MAMA-37 method was based on the approach of Mao et al. (Mao *et al.*, 2000) using the reagent and analytical procedure described in ISO 17336. (ISO, 2010) It consisted of a 37 mm CFC with a glass fibre filter (GFF) impregnated with MAMA. Sections of impregnated GFF were added to cover the vertical walls

(rim filter) and the inner surface of the inlet section (top filter). The rim filter was 6 mm x 100 mm and the top filter had a diameter of 35 mm with a 6 mm hole punched in the middle.

Tableau 4.1 Summary of sampling and analysis methods for MDI

Method designation	Sampling	Reagent(s)	Analysis	LOQ ^A	Other details
ISO 17734-1 (Asset)	GF Denuder, GF 13 mm (Asset EZ4-NCO), 0.2 L/min	Dibutylamine (DBA)	LC-MS	0.0025 µg 0.42 µg/m ³	No field extraction
MDHS 25/4 ISO 16702 (Impinger)	Impinger + backup GF in Swinnex 13 mm, 1 L/min	1-(2-methoxyphenyl)piperazine (MP)	LC-UV	0.004 µg 0.13 µg/m ³	Field extraction in toluene (backup filter)
MAMA-37	GF 37 mm + GF rim and top filters, closed-face cassette, 1 L/min	9-(<i>N</i> -methylaminomethyl)anthracene (MAMA)	LC-UV	0.014 µg 0.47 µg/m ³	Field extraction in DMF/ACN/buffer
MAMA-Swin	GF 13 mm, Swinnex, 1 L/min	9-(<i>N</i> -methylaminomethyl)anthracene (MAMA)	LC-UV	0.014 µg 0.47 µg/m ³	Field extraction in DMF/ACN/buffer

GF: glass fibre filter; LC: liquid chromatography; UV: ultraviolet detection; MS: mass spectrometry; LOQ: limit of quantification, expressed in MDI monomer ^A: LOQ per sample and in air for a sampling time of 30 min.

SKC 224-PCXR4 (USA) personal pumps were used to collect samples at 1 L/min (MAMA-Swin, MAMA-37 and Impinger) and the SKC Pocket Pump TOUCH was used for the Asset method at 0.2 L/min. The sampling flow rates were measured with a flowmeter (Mesa Labs Defender, USA) before and after the sampling period to determine whether the flow rate had changed by more than 5%. Except for the Asset, all impregnated filters and subsections described in this study were desorbed immediately after sampling.

To detect unexpected behaviour in the generation system, the Fidas[®] Frog (Palas, Germany) aerosol optical spectrometer (AOS), which detects particles based on light-scattering principles, was used as a monitoring device (1 min. average measurements). It has the ability to count and size particles with a diameter of 0.150 to 80 µm.

4.2.2.2 Sampling Material Preparation

Solutions of MAMA (3 mg/L and 10 mg/L) and of MP (30 mg/L), all in toluene, were prepared. Impregnation was done manually by adding the solution to each filter with a volumetric pipette, as described in Table 4.2. The filters were set on aluminum foil contained in an opaque plexiglass box in which nitrogen was kept at a positive pressure. The filters were left to dry for at least 12 hours. The impregnated filters were inserted immediately into sampling devices or kept away from light at 4°C for a maximum period of 1 month.

Tableau 4.2 Parameters used for GFF impregnation

Type of filters	Dimensions (mm)	Method	Reagent and Concentration (mg/L)	Volume transferred (µL)
Filtering membrane	37	MAMA-37	MAMA 3	500
Top filter (inner wall)	35	MAMA-37	MAMA 3	425
Rim filter (inner wall)	6 x 100	MAMA-37	MAMA 3	400
Filtering membrane	13	MAMA-Swin	MAMA 10	2 x 50
Filtering membrane	13	Impinger	MP 30	2 x 50

4.2.2.3 Laboratory Analysis

Details on chemical, instrumentation and sample treatment are described in the electronic supplementary information (ESI).

4.2.3 Experimental Strategy

4.2.3.1 Intercomparison of the Derivatizing Reagents

Preliminary experiments were conducted with three sampling methods, each consisting of an impregnated GFF with a different derivatizing reagent inserted into a 37 mm polystyrene CFC (Zefon, USA). The MAMA filters were impregnated following the procedure described above, while the MP filters were impregnated with 500 µL of a solution of MP 10 mg/L in toluene. The DBA filters were prepared according to ISO 17334-1, to obtain the same amount of DBA per surface unit theoretically found in the end filter of the commercially available Asset EZ4-NCO sampler. Six generation experiments were conducted with

concentration levels ranging from 3 µg/m³ to 115 µg/m³. The three samplers were used in duplicate in each experiment.

4.2.3.2 Intercomparison of Four Methods

Thirty-one generation experiments were conducted for the comparison study, in which all methods were used in duplicate, with the exception of MAMA-Swin, which had a single replicate due to limitations in sampling port availability on the flow splitter. The number of pairs available for the comparison study of MAMA-Swin vs MAMA-37, vs Asset, and vs Impinger were 61, 48, and 20, respectively.

4.2.3.3 MDI and Reagent Distribution within the Sampling Device

An analysis of the spatial distribution of the reagent and the MDI was conducted to explain potential bias among the methods. Samples collected with the methods described in Table 4.1 were subdivided into sections prior to their analysis. Table 4.3 summarizes how the samples were subdivided. Each sub-section was treated and analyzed according to the analytical procedure described in ESI.

Tableau 4.3 Description of samples collector sub-sections analyzed separately

Method designation	Sub-section description
Asset	First half of denuder (D1) Second half of denuder (D2) End filter (F) Rinsing of empty D2 + inlet part of cassette (Rinsate)
Impinger	Impinger solution Backup filter
MAMA-37	37 mm end filter Rim filter Top filter
MAMA-Swin	13 mm end filter Rinsing of inlet part of cassette

In order to obtain a more comprehensive comparison, complementary experiments were performed for the MAMA-37 and the Asset methods.

Firstly, the MAMA-37 method was compared to the so-called MAMA-37-single method, in which there is only an end filter (no rim or top filters). These experiments were conducted to evaluate whether or not the use of rim and top filters in MAMA-37 would increase the collecting efficiency, thus causing bias in the results of the comparison with the other methods. Six experiments were done: three at low concentrations and three at high concentrations, where the MAMA-37 was compared to the MAMA-37-single, each in triplicate. The three different sections of MAMA-37 were analyzed separately. Secondly, experiments were conducted to measure the MDI spatial distribution on the 37 mm filter placed in a CFC. The results were compared to the spatial distribution (or mapping) of the derivatizing reagent on the same lot of impregnated filters as the one prepared for MDI evaluation. This experiment, based on the approach of Tucker et al. 2007 (Tucker, 2007), consisted of punching 19 circular subsections of 4.8 mm in diameter and analyzing them separately for MAMA or MDI. Mapping of the collected MDI was carried out on samples originating from two generation experiments at high concentration, in triplicate, for 45 minutes. The analytical procedure for MAMA as the analyte was specifically developed for this experiment and is described in the electronic supplementary information (ESI). The mapping results consisted of amount (in μg) of MAMA or MDI per circular subsection.

Finally, the fractional (per particle size) particle collection efficiency of the denuder section of the Asset sampler was measured on a classical filtration bench test, where the Asset denuder (with the Swinnex cassette removed) replaced the filter holder. The measurements were triplicated. The Asset denuder was challenged with a sodium chloride (NaCl) test aerosol generated by an atomizer (AGK 2000, Palas GmbH, Germany) using a 0.5% NaCl solution and air pressure of 2 bars. Upstream of the measurement area, the aerosol was charge neutralized (Aerosol neutralizer 3012, TSI, Shoreview, Minnesota, USA). To derive the fractional collection efficiency, the number particle size distribution was measured upstream and downstream of the tested denuders. The particle size distributions were measured with a Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS 3936, TSI, Shoreview, Minnesota, USA). For the purpose of comparison with other measurements in the project, the equivalent electrical mobility diameters measured by the SMPS were converted into aerodynamic diameters, yielding investigated particle sizes ranging from 100 nm to 865 nm. This particle size range corresponds to mass particle size distribution of the generated airborne MDI (MMAD = 250 nm) (Aubin *et al.*, 2021). The air flowrate through the denuder was kept at 0.2 L/min. The SMPS flowrate being 0.3 L/min., 0.1 L/min. of clean compressed air was added to the sample flow to compensate for the lower flowrate through the denuder. The compensation flowrate was set and kept constant by a mass flow controller (0-1 L/min., Brooks Instrument SLA5850S, USA).

To reduce uncertainties in measurement due to particle losses, the tubing was set as short as possible. Thus, the upstream/downstream sampling probes were located only a few centimeters in front of/behind the denuder. Moreover, blank tests were performed by measuring the particle collection efficiency of the tubing alone, without the denuder. The denuder results were corrected accordingly.

4.2.4 Data Processing

AOS monitoring data were processed by the Palas software PDAnalyze and exported to Excel for further calculations (average and variability of the particle concentration). MDI concentrations, relative abundance of MDI in samples' subsections, and other sampling parameters were analyzed using STATA version 15.1 (StataCorp LLC, Texas). Bland-Altman (B&A) plots were generated in STATA. B&A plots represent the difference between the responses of an evaluated method and a reference method (bias), as a function of the mean response of both. The comparison method used MAMA-Swin as the basis of comparison for the three other methods. This selection was established based on the ease in sampling device manipulations, its documented absence of inner wall deposition for the particle size involved in this study (Hext *et al.*, 2003) and simple laboratory work-up. Added to experimental points, these plots also show the mean bias, its 95% confidence interval and the limits of agreement ($\pm 1.96 \times$ standard deviation (s)). B&A analysis has the advantage of showing the agreement (or non-agreement) between methods and its trend and precision over the range of levels measured by the methods (Giavarina, 2015). Prior B&A analysis, data distribution was confirmed as normal for all data sets using Shapiro-Wilk test. The bias between any given paired measurements (y-axis) was expressed as a fraction of the concentration measured. This fraction was calculated by dividing the difference between the two paired measurements by the mean of these two measurements (x-axis). Bias was considered significant if the line of equality (0% bias) was not within the confidence interval of the mean bias. The agreement between methods was considered acceptable if 95% of the bias values ($\pm 1.96s$) were within $\pm 20\%$. This criteria was based on the one published by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), $\pm 25\%$, and the fact that the methods were tested in a controlled environment (NIOSH, 2016b).

4.3 Results and Discussion

4.3.1 Intercomparison of the Derivatizing Reagents

The comparison using the three reagents with the CFC revealed no significant bias between for DBA vs MP, and DBA vs MAMA, with a mean bias and confidence interval (CI) of -1.3% (-8.2, 5.5) and 6.4% (-1.7, 15), respectively. A significant bias was observed for MAMA vs MP, with a mean bias and CI of 7.3% (0.98, 14). Limits of agreement (%) were as follows: (MAMA vs MP (-15.8, 30.3), DBA vs MP (-28.5, 25.8) and MAMA vs DBA (-21.4, 34.3). The B&A analysis of this comparison is presented in the electronic supplementary information (ESI).

Such a comparison with the same controlled atmosphere used for the formal comparison discussed below was necessary to document any potential differences that might have been observed. For this experiment, the observed bias could originate from the derivatization efficiency and the analytical quantification, since all the other parameters were the same for the three methods. Previous documentation shows that there is no difference in reaction yield or kinetics among the reagents compared in this experiment, (Kuck *et al.*, 1999; Tremblay *et al.*, 2003) therefore the analytical quantification is most likely the principal parameter that may have led to bias between MAMA and MP. The limits of agreement mentioned above are most likely due to random errors produced along the whole measurement procedure (sampling and analysis). While these limits of agreement can be interpreted as too high, i.e. above $\pm 20\%$, the B&A plots show that the concentration levels below $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ produced the highest differences between reagents, revealing that the variability becomes relatively less important when the concentration levels increase.

4.3.2 Intercomparison of Four Methods

The particle concentration monitoring demonstrated that the MDI concentration was stable throughout the generation experiments, with RSDs ranging from 3 to 33% with 94% of RSDs below 20%. Intra-method precision was evaluated by calculating the difference between replicates. Average, minimum, and maximum differences for the methods were as follows: MAMA-37: 2.5% (min. 0.1% max. 7.4%); Asset: 3.6% (min. 0.1% max. 13%) and Impinger: 2.5% (min. 0.3% max. 8.1%).

Figure 4.1 presents B&A plots for the three pairs of method combinations, including all experiment results. The three methods did not show a significant bias overall, because their confidence interval of the mean bias includes the zero bias value. MAMA-37 and Impinger exhibited limits of agreement, approximately $\pm 17\%$, within the acceptable range defined a priori for this study ($\pm 20\%$). Asset exhibited limits of

agreement of (-40, 32)%, which is above the acceptable range. The lack of agreement of Asset vs MAMA-Swin seems explained by the fact that Asset introduce a higher variability in the measurements, which is supported by the variability observed within its duplicates mentioned above. B&A plots were applied to subgroups of data and no significant effect on bias was observed for the sampling time, the concentration levels or the collected amount of MDI.

The agreement between the tested methods in such a controlled environment was somewhat anticipated due to the chemical and physical forms of the airborne MDI. Firstly, MDI was present in its simplest form, i.e., monomeric, without any copolymer that could have promoted its reaction in other chemical species, thus compromising MDI derivatization. Secondly, the particulate phase, composed of particles below 500 nm, does not imply a challenge in terms of collecting or derivatizing efficiency for the air sampling principles used in this study.

Impinger and MAMA-37 are indeed in agreement to MAMA-Swin when measuring the MDI in the described generated atmosphere. Although MP introduced a small but significant bias compared to MAMA in the reagent intercomparison, the combination of reagent + sampling method and the increase of the number of experiments over the concentration level range made it insignificant. . This increase in number of experiments would also be an explanation for the decrease of the limits of agreement observed in the method intercomparisons (Impinger (MP) vs MAMA-Swin and MAMA-37 vs MAMA-Swin). The source of the variability causing the non-agreement of Asset could be the denuder (this only difference compared to MAMA-Swin in terms of sampling, see figure 4) and its separate laboratory work up procedure on two subsections. However, this would only explain a small portion of the variability since the MDI analyzed in Asset denuders accounts for less than 10% (see below). Therefore, the observed variability would most likely be a combination of different other sources.

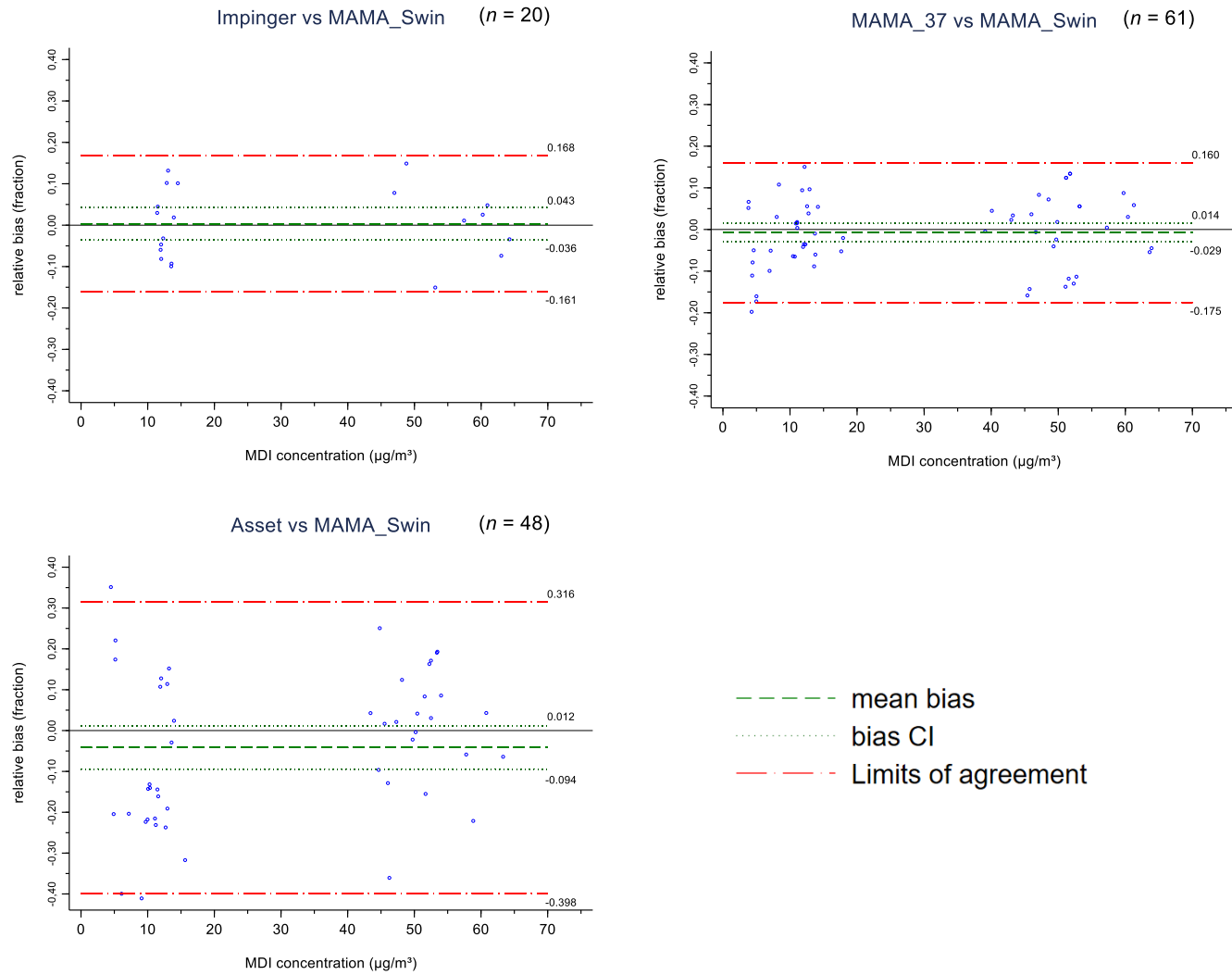


Figure 4.1 Bland-Altman plots comparing MAMA-37, Impinger or Asset methods to MAMA-Swin. The relative bias (y axis) consists of the difference between the two paired measurements divided by the mean of these two measurements. The MDI concentration (x axis) consists of the mean of the two paired measurements

4.3.3 MDI Partition within the Sampling Device

4.3.3.1 MDI partition within the MAMA-Swin cassette

Rinsing of the inlet part of the MAMA-Swin cassette was stopped after the first series of experiments since it did not show any detection of MDI even at the highest load of collected MDI. This further confirms the appropriate choice of the MAMA-Swin as the basis of comparison.

4.3.3.2 MDI partition within the Impinger sampling train

Figure 4.2A shows the partition of MDI in the impinger + cassette sampling device for the generation tests performed during the intercomparison study ($n = 20$). On average, the proportions of MDI collected with the impinger method were 14% and 86% in the impinger and the backup filter, respectively. The partition between impinger and filter is comparable to Hext *et al.* 2003 (Hext *et al.*, 2003) for which 60% to 65% of the MDI aerosol ($< 1 \mu\text{m}$) was found on the backup filter of the sampling device. Regression analysis showed a correlation ($R^2 0.62$, $P < 0.05$) between MDI apportionment in the impinger or the backup filter and MDI concentration concentration but did not show any correlation with sampling duration. A decreasing trend of the proportion of MDI found in the impinger was observed along with the increase of MDI air concentration levels. The proportion of MDI in the impinger decreased from 16% to 12% when its airborne concentration was increased from $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ to $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (figure 4.2B). This could be explained by the fact that a higher MDI concentration promotes the formation of larger particles, which are less prone to evaporation. Thus, the distribution difference seems most likely due to a decrease of the relative abundance of vapour phase MDI, since the increase in MDI particle size is not great enough to be more efficiently collected by the impinger. The presence of larger particles corroborated by the mass particle-size distribution (measured with an electrical low-pressure impactor) of the generated aerosol determined in our previous study (Aubin *et al.*, 2021) confirms this hypothesis (see the two comparative particle-size distribution histograms in ESI) with MMAD changing from 250 nm to 350 nm at low and high concentrations, respectively. Other studies demonstrated that the impinger is efficient at collecting vapour and large particles but not efficient for particles below $2 \mu\text{m}$, hence the addition of a backup filter downstream of the impinger (Hext *et al.*, 2003; Spanne *et al.*, 1999). It should be noted that the impinger solution does not act as a delimitation between vapour and particle phase MDI, as the solution collection efficiency is not zero for the MDI mass particle-size distribution (MPSD) generated in this study.

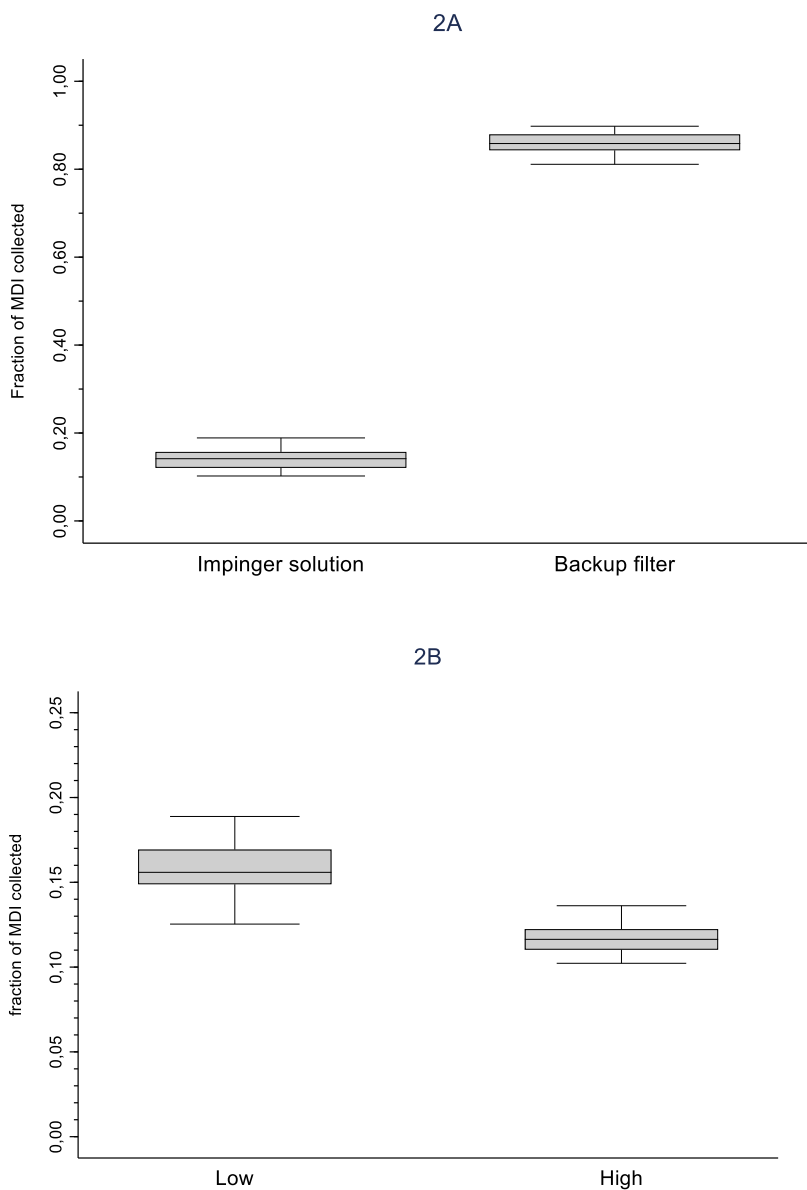


Figure 4.2 (A) MDI distribution within the Impinger method sampling train; (B) Change of MDI proportion in the impinger over the airborne MDI concentration

4.3.3.3 NaCl particle collection in the Asset sampler (denuder section)

Experiments conducted by drawing NaCl particles solely through the denuder section made it possible to evaluate the proportion of particles of given sizes that are collected by the denuder at the sampling flow rate at which the Asset sampler is used. Figure 4.3 presents the fraction of the particles retained by the denuder in function of their diameter at an airflow rate of 0.2 L/min. These results highlight the fact that the Asset “denuding” step does not only apply to vapour phase contaminants but also to a portion of the

particles. While the denuder principle has been demonstrated to be efficient in the past as a method to determine the partition between vapour and particle phases, (Bidleman, 1988) the denuder section of the Asset sampler collected a significant amount, from 15 to 25% of < 865 nm particles when challenged with the NaCl aerosol. While it was beyond the scope of the study to investigate the Asset denuding capabilities, the results obtained enable a better understanding of the partition between the denuder and end filter (see below). The robustness of these measurements is supported by the low collection efficiency of the tubing without the denuder, i.e., 1.4% on average, with a standard deviation of 1.3%. Thus, uncertainties about the denuder results due to correction on the basis of blank test data are strongly reduced.

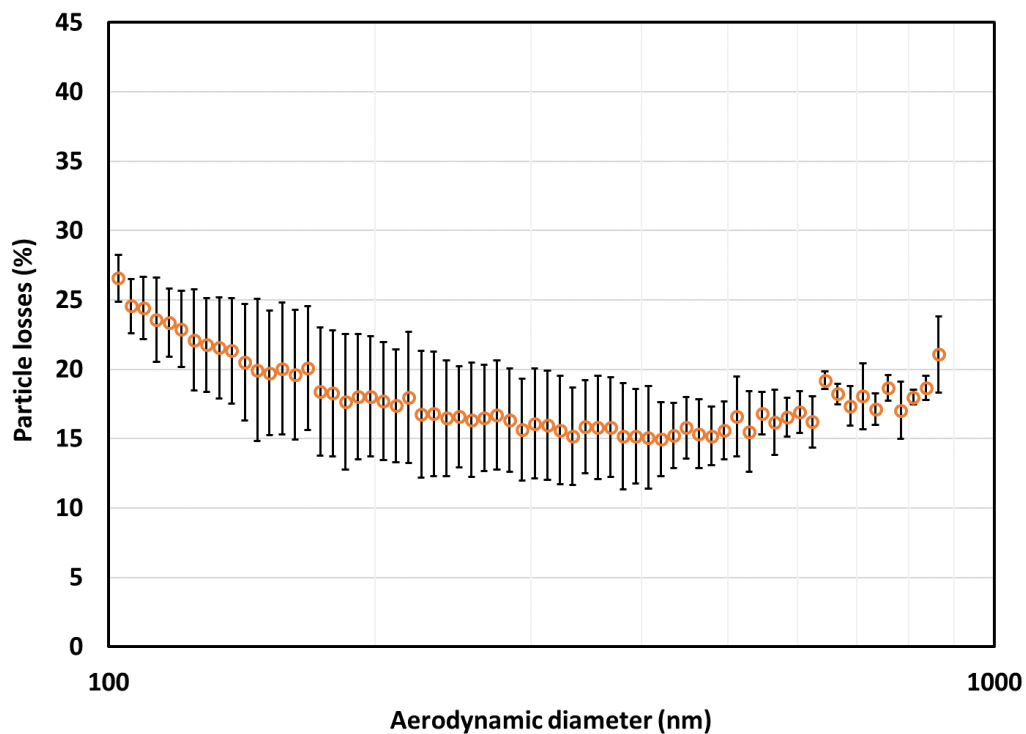


Figure 4.3 NaCl particle losses, in percentage of particle number concentration, flowing through the denuder section of the Asset sampler, as a function of the particle size. (circles = mean (triplicates), error bars = standard deviation)

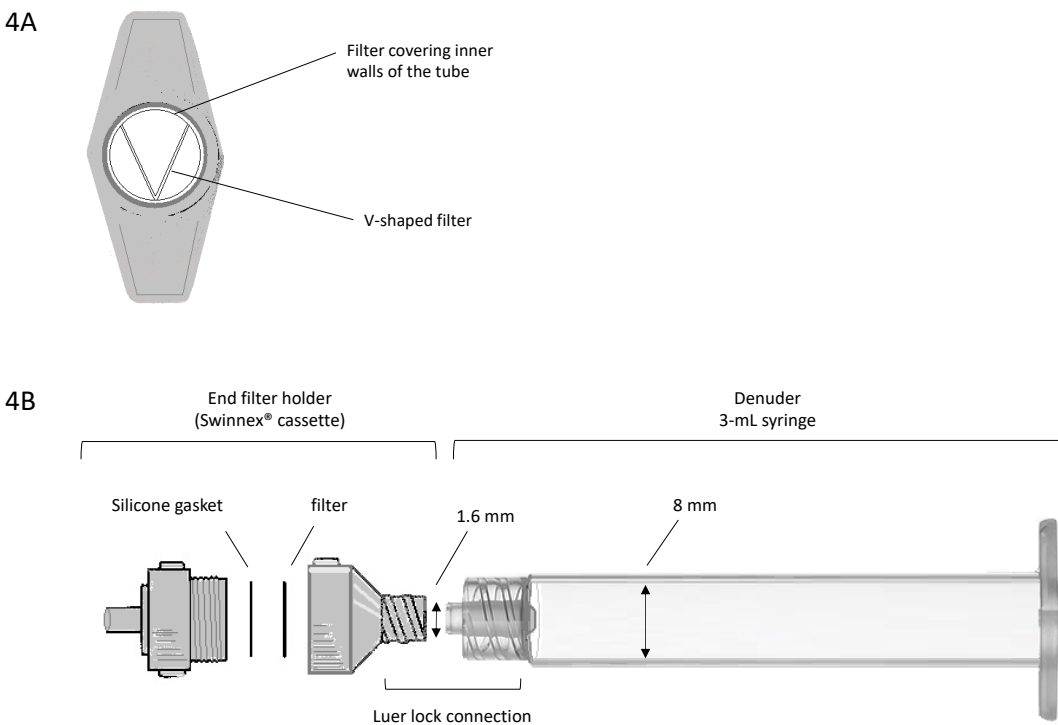


Figure 4.4 Asset sampler diagram (A) inlet top view; (B) side view

4.3.3.4 MDI partition within the Asset sampler

Figure 4.5.A presents the relative amounts of MDI found in the four different sections of the Asset sampler. These results confirm the trend observed in Aubin et al. 2021, where the partition between the denuder and end filter was 8:92, on average. Correlation tests demonstrated that concentration levels had a significant (R^2 0.68, $P < 0.05$), but small, effect on the distribution of MDI in the denuder section (D1+D2). Similar to what was observed in the impinger and its backup filter, a decreasing trend in the proportion of MDI found in the denuder was observed along with the increase of airborne MDI concentration. Correlation tests did not demonstrate any significant effect of sampling duration or weight of MDI collected on the proportion found in the four subsections of the Asset sampler. The effect of the concentration is illustrated in figure 4.5.B, which presents the proportion of MDI retrieved in the denuder (D1 + D2) for two subsets of data for which the MDI concentration levels are different, while sampling duration is the same. The same explanation described above for the MDI distribution in the impinger and backup filter applies, i.e., the increase of MDI particle size diminishes its evaporation and therefore its relative abundance in the denuder section.

Two other subsets of data enabled the comparison of MDI proportions found in sections D1 and D2 simply by visualizing the results above the LOQ. Figure 4.5.C and 4.5.D compare the MDI proportion found in D1 and D2 when the weight of collected MDI was approximately the same because of the longer sampling duration for the lower MDI concentration. The D1/D2 ratio, approximately equal to 2 for both levels, shows that the longitudinal distribution of MDI is not affected by the increase of MDI levels and its associated change in particle size distribution. This can be explained by the denuder collection efficiency measurements. Indeed, in both cases (low and high concentrations), the mass particle size distribution (MPSD) lies mainly in the range of 100 nm to 900 nm, (MMAD = 250 nm). In this range, Figure 4.3 shows a very flat profile of particle losses, i.e., between 15% and 25%, approximately, and between 15% and 18%, approximately, from 200 nm to 800 nm. Thus, even if the MPSD shifts slightly toward larger particles, the percentage of particles lost per denuder unit of length remains unchanged.

The connection between denuder and the end filter sections, which consist of a disposable 3-mL syringe and a Swinnex cassette, respectively, involves a luer lock, which forces the air to flow from an 8-mm to a 1.6 mm diameter cross-section (Figure 4.4B). The turbulence created by such an abrupt change could lead particles to impact and stick to the sampler inner walls, and the rinsate sub-section (Table 4.3) addressed this potential occurrence. The MDI proportion found in the rinsate was minimal (95% of the samples below 2%, 52% of the samples were below the LQ), most likely due to the small size of the MDI aerosol.

As established by Gylestam et al. 2014, these results highlight the fact that the partition observed (approximately 8:92 for the denuder and the end filter, respectively) does not express a clear separation between the vapour and particle phases. Therefore, given the results observed in the denuder collection efficiency experiments (see above) and the MPSD of the MDI aerosol generated (MMAD = 250 nm), (Aubin *et al.*, 2021) a very low proportion of vapour phase MDI is anticipated, most likely lower than 8%.

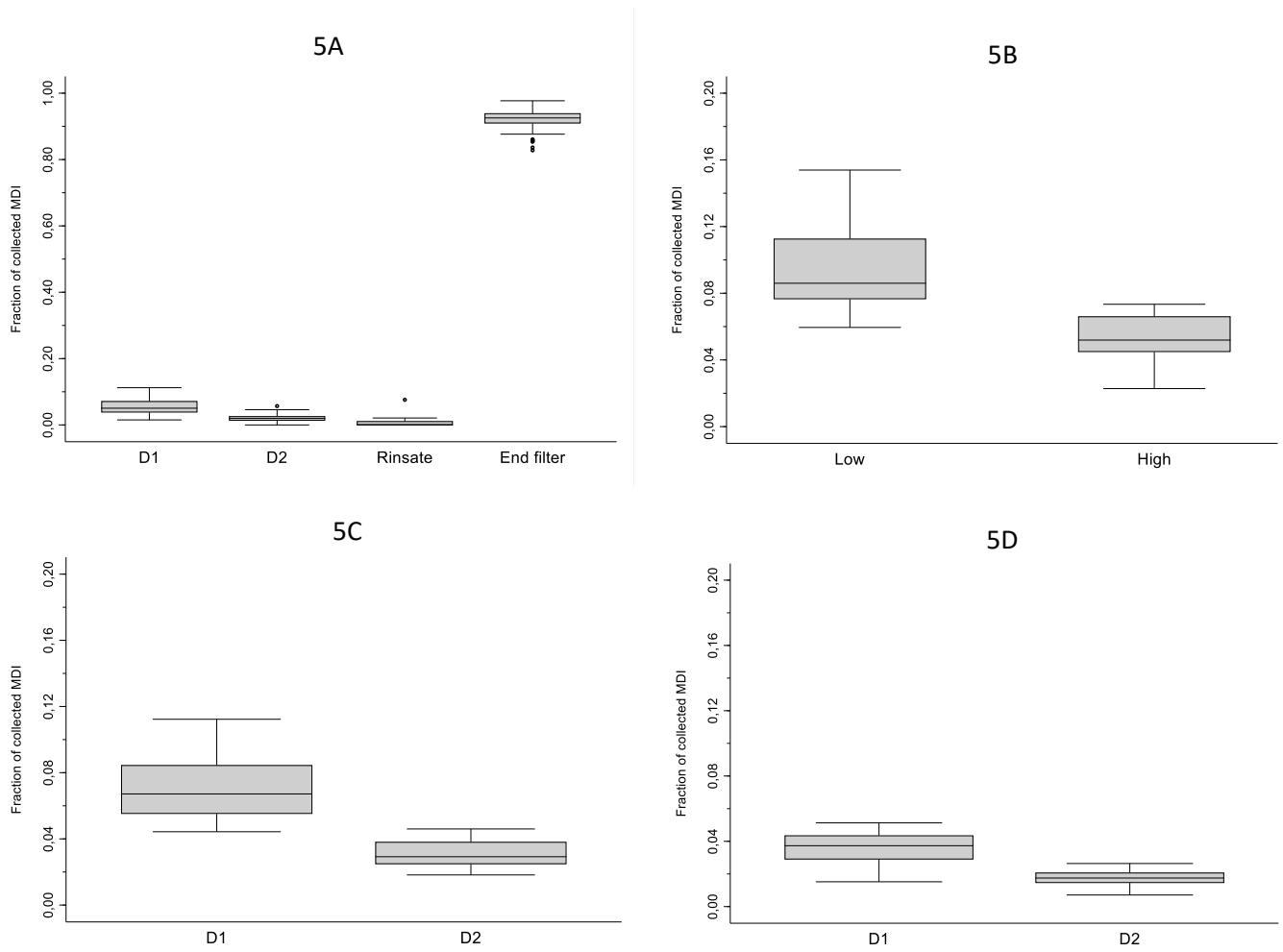


Figure 4.5 MDI distribution found within (A) the four sub-sections of the Asset sampler; (B) Denuder over the concentration; (C) Denuder sub-sections at low concentration; (D) Denuder sub-sections at high concentration (n = 60 for each graph)

4.3.3.5 Comparison between MAMA-37 and MAMA-37-Single

A B&A analysis, mean bias of 1.4%, CI (-0.7, 3.6) and limits of agreement of (-6.9, 9.8)%, demonstrated that the total MDI measured by both sampling devices was not significantly different over the MDI concentration range evaluated (10 to 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (see ESI). This observation is made despite the fact that MAMA-37 collected, on average, 7% of the MDI on the CFC inner walls ($n = 18$). MDI would therefore be collected accidentally by the impregnated media added inside the sampler, since MDI is collected in any case by the filter when the inner walls are not impregnated.

4.3.3.6 MDI partition in sampling device of MAMA-37

Figure 4.5 shows the distribution of MDI in the MAMA-37 sampling device for the generation tests performed during the intercomparison study ($n = 61$). On average, the proportions of MDI collected were 93%, 5% and 2% in end, rim and top filters, respectively. Regression analysis showed no correlation between MDI apportionment inside the CFC and concentration, sampling duration or mass of MDI collected. These results, combined with those of the comparison between MAMA-37 and MAMA-37-Single, demonstrate that the generated MDI is not likely to be deposited in a significant proportion on the internal walls of the CFC. Indeed, some of the aerosol or traces of vapour seem to diffuse once they enter the cassette but they would be collected in any case by the end filter even if the inner walls had no impregnated media. This conclusion differs from that reported in a study evaluating toluene diisocyanate (TDI) with the same sampler configuration, in which one-third of the TDI was found in the top and rim filters (Mao *et al.*, 2000). This difference can mostly likely be explained by the vapour pressure difference between TDI and MDI (2.3×10^{-2} mm Hg and 5.0×10^{-6} mm Hg, respectively). The higher relative abundance of vapour phase TDI makes it more likely to diffuse once it enters the sampler inlet and therefore to be collected by the filters covering the cassette's inner walls. The change in MDI concentration levels, and its associated effect on the relative abundance of vapour phase MDI (see sections on Impinger and Asset), was most likely not important enough to induce a substantial change in MDI spatial distribution within the CFC. Many publications over the last decade have pointed out the significance of exposure measurement underestimation caused by analyte deposition on sampler inner walls (Ashley, K. et Harper, 2013; Harper et Demange, 2007; Hendricks *et al.*, 2009; NIOSH, 2016a). It may have such an effect on the result that at least one standard specifies that any analyte found on sampler inner surfaces must be accounted for in the exposure measurement. (ASTM International, 2021) Our study demonstrated that a fine aerosol of

pure MDI, a reactive chemical requiring *in-situ* derivatization, is not subject to underestimation due to inner wall deposition in a polystyrene CFC.

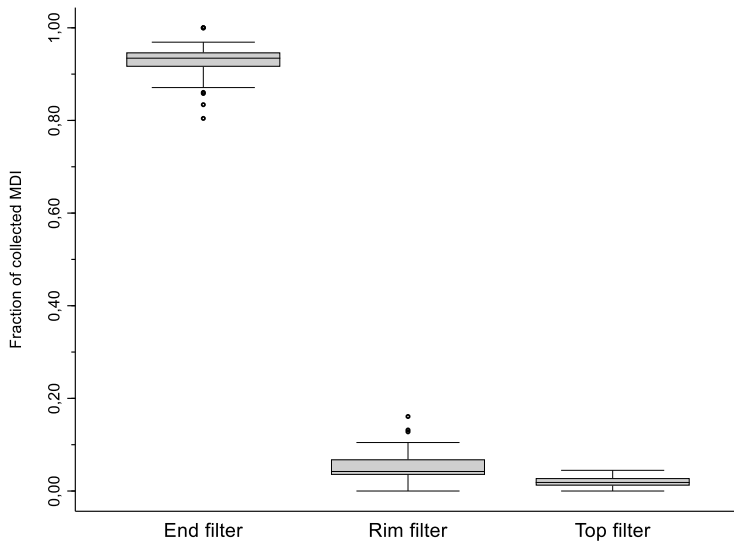


Figure 4.6 MDI distribution within MAMA-37 (n = 61)

4.3.3.7 MDI and MAMA distribution on MAMA-37 filter

Figures 4.7.A and B show one out of four replicates obtained from two different lots of filters, but they are representative of all the replicates obtained. Figure 4.7.A illustrates how the impregnated MAMA was distributed on the 37 mm filter. Preliminary tests demonstrated that the amount of MAMA or MDI was not related to the weight of the discs sampled. Therefore, the weight of subsections was not recorded. Figure 4.7.B illustrates how MDI is distributed after 45 min. of air sampling at $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$, resulting in approximately $2.6 \mu\text{g}$ of MDI collected on the filter. This amount is of the same order of magnitude as the amount collected in the experiments at high concentrations or long sampling durations described above. Figure 4.7.C shows the sampling pattern made to map the MAMA or MDI on filters.

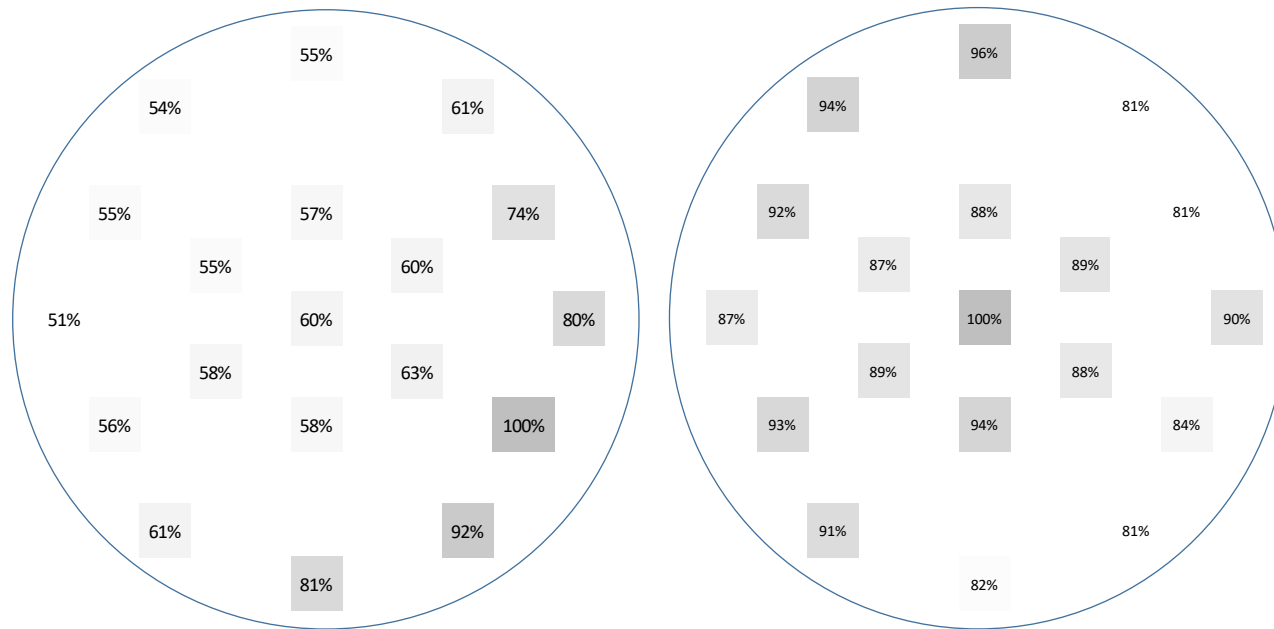


Figure 4.7 (A) Distribution of impregnated MAMA on 37 mm GFF; (B) Distribution of collected airborne MDI on impregnated MAMA GFF; (C) Sampling pattern. Percentages (A and B) describe the MAMA or MDI distribution (normalized vs the highest value (100%) of mass per circular subsection)

The MAMA was not evenly distributed on filters, with twice as much accumulating on one side of the filter compared to the other and even to the centre area of the filter. This non-uniformity can be explained by factors such as the solvent and the procedure used to impregnate the filter (Tucker, 2007). The actual MAMA distribution seemed most likely influenced by the impregnation procedure in which the filters were not perfectly leveled, leading to higher levels of solution flowing toward a given portion of the filter, especially when wetted filters adhered to the surface by capillarity. Once dried, yellowish filter coloration was also visible toward the edge of filters, a known occurrence caused by faster evaporation of solvent along the edges, pulling the solution containing the reagent towards the edges by capillarity (Tucker, 2007).

The spatial distribution of MDI on filters from air sampling was almost uniform, with a maximum amount in the centre and edge areas showing only a maximum decrease of 19%. For several reasons, this was expected due to the fine MDI aerosol. Firstly, the largest particles are below 1000 nm and are therefore not efficiently captured by inertial impaction after flowing through the inlet of the cassette (no accumulation at the centre). Secondly, the filter in the cassette acts as a flow straightener, enabling a more uniform flow pattern across the filter surface. Finally, for the smallest particles below about 200 nm, the diffusion promotes a homogenization of the particle concentration upstream of the filter once the particles enter the cassette. Even though the distribution of MAMA on the filters shows a much lower surface concentration in certain areas, it is still sufficient to collect and derivatize the MDI as it was generated in this study. This observation cannot be generalized to all isocyanate emission scenarios and raises concerns that aerosols producing a non-uniform concentration on a filter may not be efficiently derivatized if some areas of the filter have a low amount of derivatizing reagent, as this will lead to underestimating the measurement, and consequently underestimating workers' exposure.

4.4 Conclusion

Experiments demonstrated that the derivatizing reagents (MAMA, MP, and DBA), when used in the same sampling device, produced no or very little bias in the airborne MDI measurements. Biases between the MAMA-Swin and Impinger (mean 0.3% CI (-3.6, 4.3)), Asset (-4.1% (-9.4, 1.2)) and MAMA-37 (-0.7% CI (-2.9, 1.4)) were not significant over a concentration range of 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ to 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In terms of agreement, Impinger and MAMA-37 showed limits of agreement of $\pm 16\%$ when compared with MAMA-Swin, which was within the acceptable range of $\pm 20\%$ defined for the purpose of this study. The limits of agreement for Asset vs MAMA-Swin was (-40, 31)% and therefore above the acceptable range. The authors attributes

this non-agreement to Asset measurement higher variability compared to the other three methods. These conclusions are valid for the generated MDI aerosol, which had a MMAD of 250 nm.

The MDI was found at 86% in the backup filter of the impinger. A significant relationship was observed between the proportion of MDI in the filter and MDI concentration level, most likely explained by an increase in the size of MDI particles observed at higher concentrations, therefore leading to a smaller proportion of vapor phase MDI.

On average, 8% of the MDI was found on the denuder section of the Asset sampler. Denuder sections were found to collect 15% to 25% of NaCl particles < 865 nm when challenged on the classic filtration bench test. Therefore, the proportion of MDI collected by the denuder section is most likely due to fine MDI particles and, to a lesser extent, MDI in the vapour phase. The same explanation given above for the Impinger method applies to the significant correlation between MDI concentration and its distribution within the sampler. The MDI proportion found in the denuder section decreased when the airborne MDI concentration increased.

Although up to 7% of the MDI was found on rim and top filters, experiments demonstrated that covering the CFC inner walls with MAMA impregnated filter did not change the overall collection efficiency for the generated airborne MDI. Our study demonstrated that a fine aerosol of pure MDI, a reactive chemical requiring *in-situ* derivatization, is not subject to underestimation originating from inner wall deposition in a polystyrene CFC at a concentration above the most common exposure limit value of 51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for a duration of 30 minutes.

The comparison of the MAMA and MDI spatial distributions on a 37-mm filter enabled the observation of a potential MAMA deficit in specific filter areas. Whereas airborne MDI collected on the filter was uniform, the relative amount of MAMA was twice as much on one side of the filter compared to the other. Although this non-uniformity did not have an effect on the MDI measurements, these results demonstrate that any aerosol producing a non-uniform accumulation on a filter may not be efficiently derivatized if some areas of the filter have a low amount of derivatizing reagent, as this will lead to underestimating the measurement, and consequently underestimating workers' exposure.

Method comparison results combined with additional data from parameters such as particle-size distribution, vapour-particle partition and spatial distributions of collected MDI within a sampling device

are useful for understanding potential biases between evaluation methods. This study used an aerosol consisting of fine particles of pure MDI, which sets the basis of comparison for other studies involving more complex isocyanate emissions.

4.5 Acknowledgements

The authors would like to thank Camille Nicolas-Henry and Asma Daoud for their support in laboratory generation and analyses. We also thank the IRSST for its financial and technical support.

CHAPITRE 5

Évaluation des isocyanates non-dérivé lors du prélèvement

5.1 Introduction

Ce chapitre traite de l'évaluation des groupements isocyanates non-dérivés sur un support de type filtre imprégné lors du prélèvement de diisocyanate de diphenylméthane (MDI) aéroporté en laboratoire. Tel que mentionné en introduction au chapitre 1, l'évaluation optimale des isocyanates dans l'air repose principalement sur l'accès de ceux-ci au réactif de dérivation à l'intérieur même du dispositif de prélèvement. C'est notamment pour cette raison que le milieu collecteur liquide (barboteur) est toujours l'approche préconisée pour le type d'émission le plus complexe à mesurer, i.e. les particules réactives de taille importante. Les méthodes utilisant un filtre imprégné sont encore beaucoup utilisées pour contourner les limitations d'un barboteur. Bien que les écarts observés entre les méthodes par barboteur et méthodes filtres ont été commentés par les auteurs des études concernées, peu d'explications soutenues par des données expérimentales viennent soutenir la connaissance des phénomènes ayant cours à même le filtre. Ces études font état de preuves indirectes, que ce soit par des photographies prises par microscopie électronique à balayage (Bell, 1994) ou par comparaison de résultats impliquant ou non une désorption immédiatement après le prélèvement (désorption terrain) (Karoly, 1998; Schaeffer *et al.*, 2013). Cette dernière est en effet requise pour contrer l'effet d'accumulation décrit à la figure 1.3 menant à une sous-estimation de la mesure. Karoly et al. 1998 et Schaeffer et al. 2013 ont observé que la désorption terrain produisait des mesures de MDI plus élevées sans toutefois évaluer directement les isocyanates non-réagis. Une telle mesure, jumelée à la connaissance de paramètres tels que la concentration mesurée et par conséquent la quantité de MDI collectée, la durée de prélèvement ou la distribution granulométrique des particules contribueraient à comprendre le phénomène d'accumulation d'isocyanates sur un support de collecte solide et ses conséquences potentielles sur la capacité d'un dispositif de prélèvement à mesurer adéquatement les isocyanates.

L'objectif de la recherche décrite dans ce chapitre est de développer un protocole visant à évaluer la quantité d'isocyanates non dérivés *in-situ* au moment où le prélèvement cesse. La situation prévalant au moment où le prélèvement cesse doit donc être fixé temporellement, ce qui implique que les isocyanates n'ayant pas encore été dérivés, doivent l'être tout en étant différenciables du dérivé obtenu *in-situ*. Cette approche requiert donc l'utilisation d'un second agent de dérivation devant respecter les conditions suivantes : 1) même réactivité chimique et 2) des dérivés produits par les deux agents analysables, en concomitance, par le même protocole analytique. Une même réactivité chimique permet de supposer une stabilité similaire des dérivés produits et puisque ces derniers se retrouvent dans le même milieu (extrait), il est avantageux en temps et en complexité de les analyser selon la même procédure, en même temps.

Ce protocole se base sur une approche de différenciation chimique de l'isocyanate en couplant l'utilisation du 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (MP), en tant que premier agent dérivant sur le filtre (*in-situ*), à celle du 1-(2-éthoxyphényl)pipérazine (EP) comme second agent dérivant lors de la désorption post-prélèvement. Le EP ne diffère du MP que par un groupement méthyle supplémentaire sur le groupement éther (figure 5.3). Étant donné que l'amine prenant part à la réaction de dérivation est l'amine secondaire, cette dernière ne subit pas plus d'encombrement stérique dans le EP que dans le MP. De plus, la différence dans la délocalisation possible des électrons (formes de résonance) causée par l'ajout du groupement méthyle n'a pas d'effet significatif sur le site réactionnel du EP par rapport au EP.

Cette approche met de l'avant l'hypothèse que les groupements NCO résiduels à la fin du prélèvement, c'est-à-dire ceux n'ayant pas été dérivés *in-situ* par le MP du filtre, seraient dérivés par le EP contenu en excès dans un milieu réactionnel liquide où l'échantillon est transféré une fois le prélèvement terminé. L'utilisation du EP en tant qu'agent de dérivation pour un isocyanate est supporté par une étude qui l'utilisait comme étalon interne dans une adaptation de la méthode ISO 16702 qui est décrite au tableau 1.4.(White, 2006) L'utilisation du MDI pour tester l'hypothèse est justifié par l'expérience acquise avec celui-ci lors des travaux impliquant sa génération contrôlée dans l'air décrites aux chapitres 3 et 4.

L'hypothèse prouvée, illustrée à la figure 5.1, permettrait d'étudier différents scénarios d'accumulation d'isocyanates sur un filtre découlant du contrôle de paramètres tels que la concentration d'isocyanate dans l'air, la taille des particules, la réactivité du système réactionnel d'isocyanates et le temps de prélèvement.

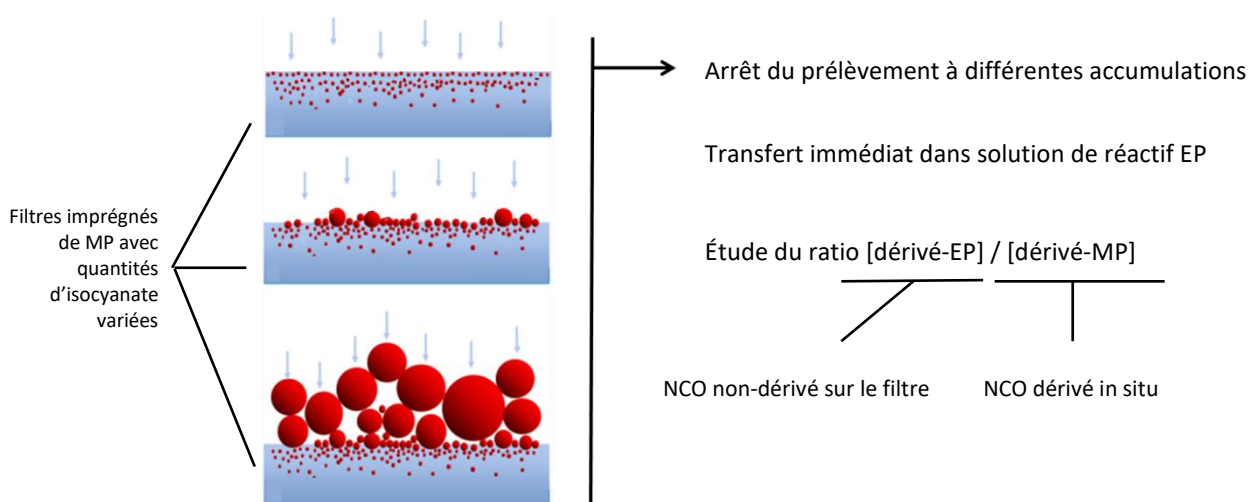


Figure 5.1 Illustration de l'hypothèse avancée pour la mesure du NCO non-dérivé *in-situ* à l'aide d'un second réactif

5.2 Méthodologie

5.2.1 Produits chimiques

Le 4,4'-MDI (pureté 98%) et l'anhydride acétique (AA) provenait de Sigma-Aldrich (Milwaukee, États-Unis). Le MP et le sel d'acide hydrochlorhydrique du EP provenaient de Toronto Research Chemicals (Toronto, Canada). Le toluène (>99%) provenait de EMD Millipore (Billerica, États-Unis) alors que l'eau grade HPLC et l'acide acétique (>96%) (AAc) provenaient de J.T. Baker. L'eau grade Optima LC-MS, acétonitrile grade Optima (ACN) et Optima LC-MS (ACN LC-MS), le diéthyléther, l'hydroxyde de sodium (NaOH) 10 N, l'acide formique (AF), et l'acétate de sodium (>99%) (AcS) provenaient de Fisher Scientific (Toronto, Canada).

5.2.2 Matériel et instrumentation

Les filtres en fibres de verre 13 mm étaient des SKC no. 226-13 (Eighty-Four, États-Unis). Tous les filtres ont subi un chauffage à 400°C pendant 4h dans un four pour décontamination. Des jarres à pommades 30 mL avec couvercle en polytétrafluoroéthylène agissaient comme contenants intermédiaires pour la désorption terrain (prélèvement d'air) ou d'ajouts dosés.

Le système de génération d'atmosphères contrôlées tel que décrit dans Aubin et al. 2021 (Aubin *et al.*, 2021) a été utilisé pour générer des concentrations de MDI dans l'air. Grâce à l'utilisation d'un séparateur

de débit, jusqu'à huit prélèvements d'air simultanés pouvaient être effectués de la même atmosphère générée.

La préparation du EP à partir de son sel d'acide hydrochlorhydrique a utilisé un évaporateur rotatif Büchi RE 120 (New Castle, États-Unis) et la pureté du EP obtenu a été évaluée par résonance magnétique nucléaire (RMN) Bruker 300 MHz (Fällanden, Suisse).

La préparation des échantillons et des étalons se faisait avec un évaporateur Biotage Turbovap LV (Uppsala, Suède) et des seringues-filtres Acrodisc CR13 PTFE 0,2 µm de Pall Corporation Life Science (Mississauga, Canada). La préparation de la phase mobile chromatographie liquide (LC) nécessitait un pH-mètre Mettler-Toledo Sevencompact S220 (Fisher Scientific, Canada).

Des analyses ont été effectuées sur chromatographie en phase liquide ultra performance (UPLC) Waters Acquity couplée à un spectromètre de masse (MS) Waters Xevo TQd triple quadrupole MS (Beverly, États-Unis), équipé d'une source electrospray et un passeur d'échantillons muni d'une boucle partielle 10 µL. La colonne était une Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 mm x 100 mm, de Waters (Santry, Irlande). Le logiciel opérant le système et pour l'analyse des données était Masslynx, V4.1, de Waters (Beverly, États-Unis). Des analyses ont également été effectuées par UPLC couplée à un détecteur ultraviolet à barrette de diodes (DAD) en utilisant un LC Infinity 1290 d'Agilent (Mississauga, USA) avec une colonne Agilent Zorbax Bonus RP 4.6 X 150 mm, 3.5µm (Mississauga, USA). Le logiciel opérant le système et pour l'analyse des données était OpenLab CDS d'Agilent.

La préparation des filtres 13 mm imprégnés de MP est détaillée à la section 4.2.2.2. La quantité théorique de MP contenue par chaque filtre est de 3 mg.

5.2.3 Protocole expérimental

5.2.3.1 Analyse des dérivés MDI-MP et MDI-EP

Synthèse du EP à partir de son sel d'acide

L'EP n'est disponible commercialement que sous la forme de son sel d'acide hydrochlorhydrique (EP-HCl). L'EP a été préparé en appliquant la procédure qui suit. Un gramme de EP-HCl fut pesé et dissous dans un bécher avec 50 mL d'eau nanopure. Une solution de NaOH y fut ensuite ajoutée lentement jusqu'à l'obtention d'un pH > 9 (papier pH). La solution basique fut soumise à une extraction liquide-liquide avec trois portions successives de 25 mL de diéthyléther. La phase organique récupérée fut ensuite asséchée en y ajoutant du NaHCO₃. Le solvant fut évaporé à 90% sur évaporateur rotatif pour ensuite être filtré sur laine de verre et poursuivre l'évaporation sur l'évaporateur. La pureté du EP obtenu fut évaluée par RMN et le spectre RMN est présenté à l'appendice A.

Préparation des solutions étalons et des échantillons

Les solutions étalons étaient préparées en mélangeant, dans des tubes de verre, des solutions de MDI dans du toluène de concentrations variées à une solution de dérivation (MP ou EP dans le toluène, 0,1 mg/mL). La solution résultante contenant le dérivé MDI-MP ou MDI-EP, de concentration allant de 0,05 µg/mL à 0,96 µg/mL, était obtenue en évaporant le toluène et en dissolvant le(s) dérivé(s) dans 1 mL de AA 0,5% dans l'ACN. Ce domaine de concentration correspond au domaine d'applicabilité de la méthode ISO 17736 (ISO, 2010) pour l'évaluation du MDI dans l'air, basée sur un prélèvement de 15 L. Les échantillons consistaient en des filtres imprégnés de MP transférés dans des jarres contenant une solution de dérivation (MP ou EP dans le toluène, 0,1 mg/mL). Les extraits étaient ensuite transférés quantitativement dans des tubes de verre où le toluène était ensuite évaporé sur bain évaporateur. Le dérivé résiduel était alors redissout dans 1 mL de AA 0,5% dans l'ACN. Tous les étalons et échantillons étaient filtrés sur membrane 0,22 µm avant d'être transférés dans des fioles de 2 mL pour l'analyse UPLC-MS ou UPLC-UV.

Analyse UPLC-UV

La phase mobile consistait en un tampon d'acétate de sodium 0,1% dans l'eau ajusté à pH 6 (AAC acétique)(éluant A) and ACN Optima (éluant B), respectivement. La méthode LC utilisait un programme d'élution isocratique avec 38% A and 62% B, à 1 mL/min, avec boucle d'injection 20 µL et colonne maintenue à 30°C. La détection se faisait par DAD à $\lambda = 250$ nm. Ce type de détecteur permet également l'obtention en continu du spectre d'absorption UV, apportant un élément supplémentaire d'identification des constituants de l'échantillon analysé.

Analyse UPLC-MS

Les phases mobiles étaient de l'eau LC-MS avec 0,1% AF (éluant A) et ACN LC-MS avec 0,1% (éluant B). La méthode LC utilisait un programme d'élution avec 38% A and 62% B, à 1 mL/min, avec boucle d'injection 20 µL et colonne maintenue à 30°C. L'analyse chromatographique allait comme suit : 50% d'éluant B (0,5 min), augmentation graduelle à 90% d'éluant B (2,5 min), 90% d'éluant B (2 min), augmentation à 100% d'éluant B (0,1 min), 100% d'éluant B (2.9 min), diminution à 50% d'éluant B (0,1 min) et 50% d'éluant B (1,9 min). Le débit dans la colonne, maintenue à 50°C, était de 0,6 mL/min. L'analyse MS se faisait en mode d'ionisation positive avec le voltage du capillaire à 2kV et la source à 150°C. La désolvatation était effectuée à 500°C à un débit de 1000 L/h, avec le débit du gaz de collision à 0,15 mL/min. L'analyse MS était effectuée en mode surveillance des réactions multiples (*multiple reaction monitoring*, MRM) dont les paramètres sont présentés au tableau 5.1 pour les dérivés anticipés.

Tableau 5.1 Paramètres MS pour l'analyse des dérivés MP et EP

Substances	[M+H] ⁺ Calculé	Transition MRM*	Cône (V)	Énergie de collision (eV)
MDI-MP	635	635.3 – 193.1	44	22
MDI-MP-EP	649	649.2 – 207.1	55	25
MDI-EP-MP	649	649.2 – 193.1	55	25
MDI-EP	663	663.2 – 207.1	45	25

*MRM : Multiple Reaction Monitoring

5.2.3.2 Dérivation concomitante du MDI avec MP et EP

Un millilitre d'une solution de MDI de 0,960 µg/mL dans le toluène était transféré dans 5 mL d'une solution contenant 0,05 mg/mL de MP et 0,063 mg/mL de EP dans le toluène. Après agitation, la solution résultante était traitée et analysée selon la même procédure que celle appliquée aux échantillons décrite ci-haut (UPLC-MS et UPLC-UV). Cette procédure a été appliquée en triplicata.

5.2.3.3 Évaluation de la stabilité des dérivés en solution

Toutes les solutions utilisées dans ce protocole étaient préparées dans le toluène. Douze jarres contenaient chacune 5 mL de MP 0.1 mg/mL dans lesquelles 1 mL de MDI 0,437 µg/mL était ajouté. Les douze jarres étaient ensuite réparties en quatre groupes de trois répliques chacun. Après une minute de réaction, un ajout de 1 mL d'une solution d'EP, 1 ou 5 mg/mL, était effectué et les dérivés MP et EP étaient analysés, immédiatement ou après 24 heures, selon le groupe, par UPLC-UV. La durée du traitement des échantillons pour l'analyse est d'environ une heure, ce qui explique la durée assignée aux groupes 1-1 et 5-1 du tableau 5.4.

5.2.3.4 Prélèvements d'air

Trois générations de MDI aéroportés d'une durée de 30, 146 et 260 minutes ont été effectuées. Pour chaque génération, le MDI était prélevé sur cassette Swinnex 13 mm contenant un filtre imprégné de MP. Pour chaque génération, une fois le prélèvement terminé (n = 4 ou 5), le filtre de chaque cassette était transféré dans une jarre contenant 2 mL d'une solution de MP (référence, n = 1) ou de EP (n = 3 ou 4) dans du toluène. Pour les générations de 30 et 146 min, la concentration de MP et de EP était de 0,1 mg/mL alors que pour celle de 260 min, une solution de EP à 10 mg/mL a été utilisée en plus de celle à 0,1 mg/mL. Les échantillons furent ensuite analysés par UPLC-UV tel que décrit précédemment.

5.3 Résultats et discussion

5.3.1 Établissement du facteur de réponse du MDI-EP par UPLC-UV

La figure 5.2 présente les courbes d'étalonnage des dérivés MDI-MP et MDI-EP. On constate que les deux courbes se superposent presque parfaitement, ce qui implique que les deux dérivés produisent le même signal à une concentration donnée sur l'instrument utilisé. Ce constat démontre la capacité à pouvoir quantifier les deux dérivés avec une seule des deux courbes, simplifiant significativement la méthode d'analyse puisque les dérivés doivent être quantifiés dans le même échantillon. L'obtention d'un même

facteur de réponse s'explique par le fait que la portion de la molécule absorbant l'ultraviolet, c'est-à-dire les noyaux benzéniques du MDI et celui du MP ou du EP, est exactement le même dans les deux dérivés.

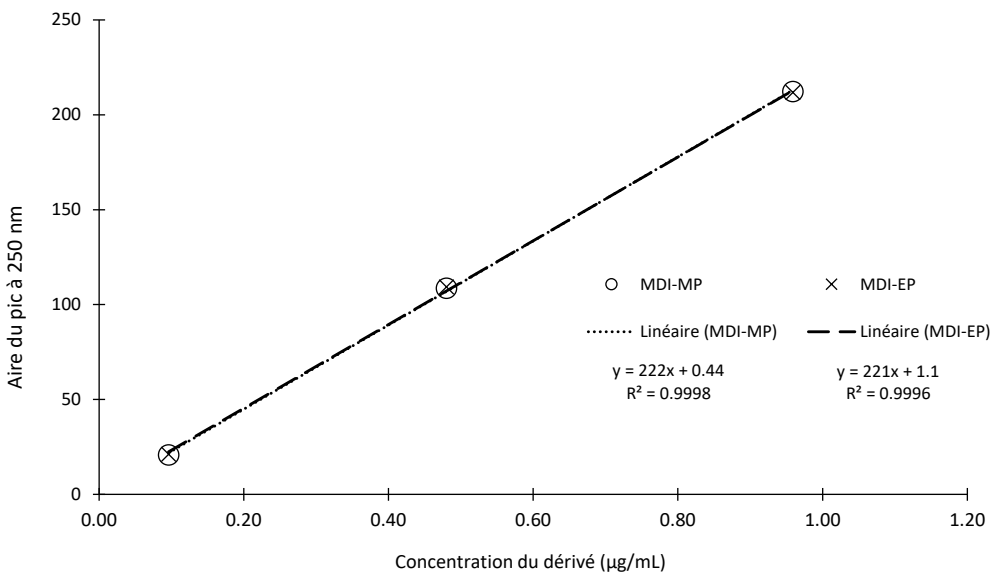


Figure 5.2 Établissement du facteur de réponse du MDI-EP en référence à celui du MDI-MP

5.3.2 Identification et quantification des dérivés provenant de la dérivation concomitante

En supposant une réactivité et une concentration égales du MP et du EP, on peut anticiper la proportion de chacun des dérivés de MDI. Les dérivés et proportions anticipés sont présentés à la figure 5.3. L'analyse UPLC-MS des échantillons obtenus par la dérivation concomitante en solution du MDI avec MP et EP a permis de confirmer la présence de trois dérivés distincts grâce aux transitions MRM. Un exemple de chromatogramme produit par un des échantillons analysés est montré à la figure 5.4 où l'on peut voir le signal produit par les différentes transitions. En plus des dérivés MP et EP ayant chacun la même amine sur chacun de leurs groupements NCO, respectivement MDI-MP et MDI-EP, un troisième a pu être identifié en tant que dérivé « hybride » constitué d'une amine différente sur chaque groupement NCO du MDI (MDI-MP-EP). On note à la figure 5.4 que le dérivé hybride s'analyse par deux transitions MRM. Bien que l'analyse par LC-MS ne visait pas à être quantitative, les deux transitions MRM utilisées pour ce dérivé étaient jugées nécessaires. En effet, bien que l'ion « précurseur » $[M+H]^+$ soit le même, la fragmentation peut se faire du côté du MP autant que celui du EP, ce qui implique que l'ion « produit » à analyser peut être le $[MP+H]^+$ ou le $[EP+H]^+$.

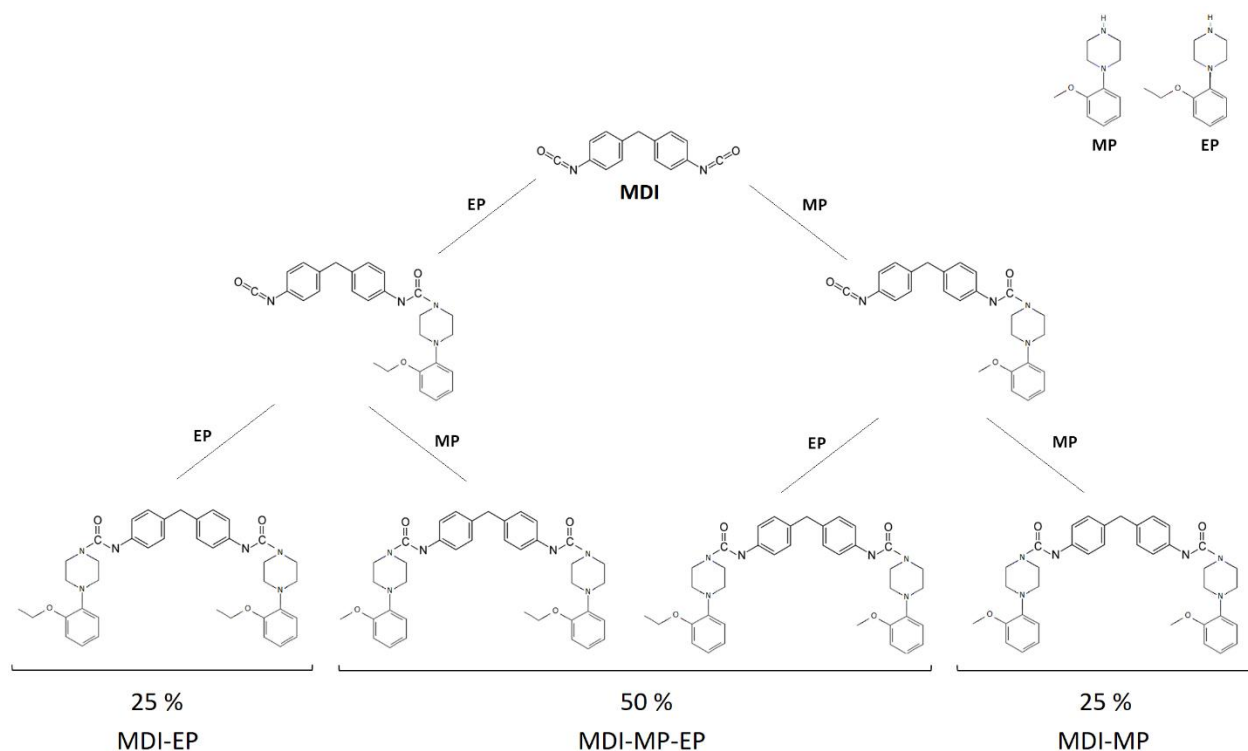


Figure 5.3 Proportions théoriques du MDI dérivé dans un milieu réactionnel de MP et EP équimolaire

Une quantité non-négligeable de dérivé hybride s'explique par la réactivité similaire des deux amines ainsi que leur disponibilité équivalente (mélange approximativement équimolaire) pour le MDI dans le milieu réactionnel. Même si la dérivation discutée ici est effectuée en solution, la présence du dérivé hybride est cohérente avec l'hypothèse posée en introduction de ce chapitre. En effet, le MDI étant un diisocyanate, il est théoriquement possible que sa dérivation *in-situ* sur un filtre ne soit effective que sur un seul de ses groupements NCO. Ce phénomène est d'autant plus probable pour des polyisocyanates ayant un nombre supérieur de groupements NCO distribués sur une entité moléculaire de plus grande taille. Ainsi, un dérivé comportant au moins une amine ne provenant pas du filtre imprégné pourrait être associé à la présence de groupements NCO non-dérivé (ou libres) sur le filtre et serait analysable. L'identification fournie des trois dérivés par l'analyse LC-MS supporte donc la faisabilité du concept de différenciation du groupement NCO dérivé vs non-dérivé décrit dans l'hypothèse initiale.

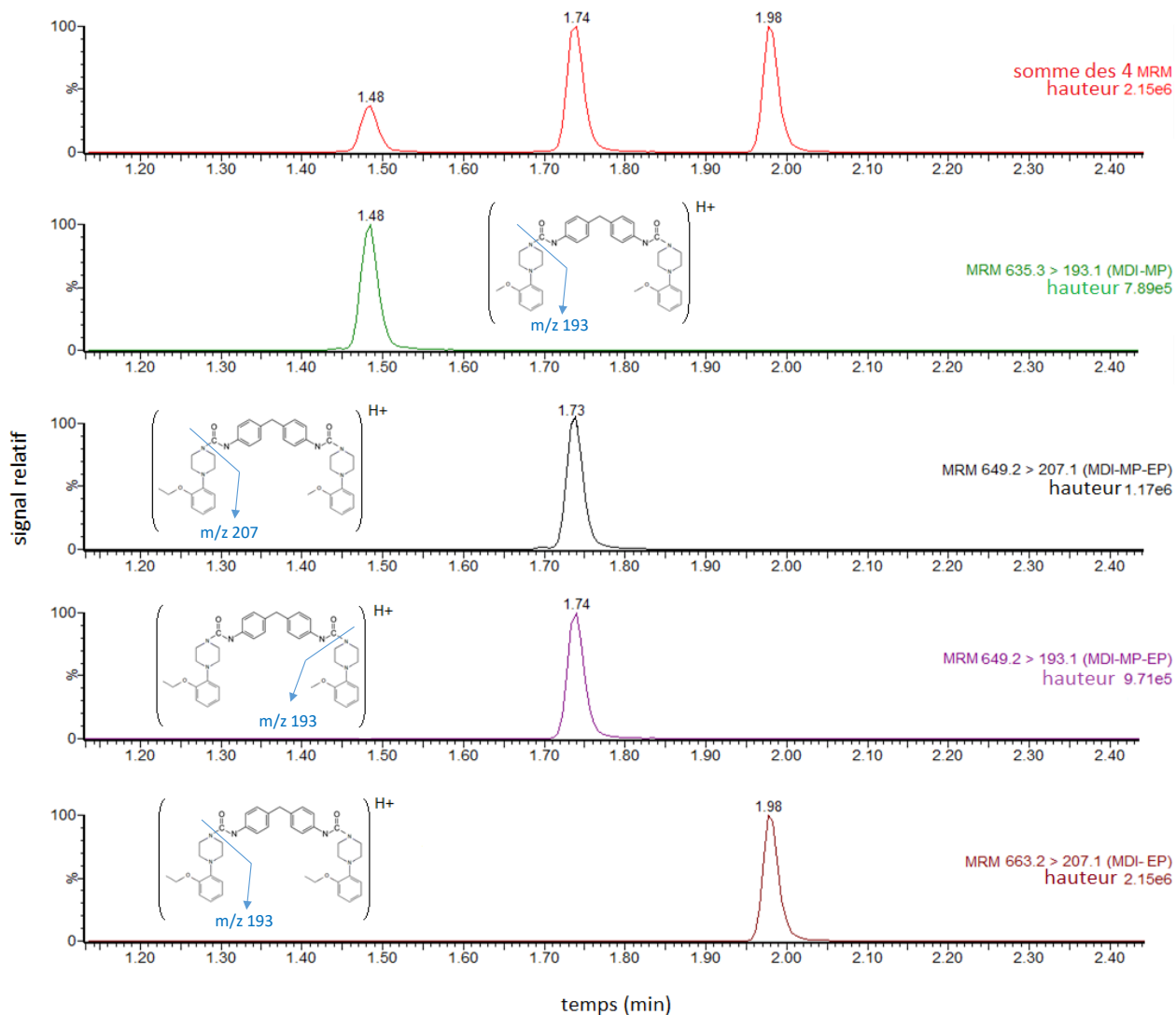


Figure 5.4 Exemple d'un chromatogramme LC-MS obtenu de l'analyse d'un échantillon de dérivation concomitante de MDI avec MP et EP en solution

L'analyse UPLC-UV des mêmes échantillons mentionnés au paragraphe précédent a permis la quantification des dérivés identifiés. La figure 5.5 montre un exemple de chromatogramme obtenu à partir de l'analyse du même échantillon concerné par la figure 5.4. La grande similarité des spectres d'absorption UV confirme l'explication sur le facteur de réponse similaire des dérivés (section 5.3.1) à l'effet que les trois composés générant les pics du chromatogramme possèdent le même chromophore.

La quantification est basée sur le facteur de réponse commun des dérivés MDI-MP et MDI-EP (section 5.3.1), ce qui englobe pour les mêmes raisons déjà invoquées le dérivé MDI-MP-EP. Les résultats de cette

quantification sont présentés au tableau 5.3. On y remarque que la quantité totale de MDI ajoutée a été dérivée (rendement moyen de 100%, CV 0,3%) et que l'importance relative de chaque dérivé varie très peu entre les répliques. L'ordre de grandeur des proportions observées correspond aux proportions anticipées (figure 5.3) avec toutefois un débalancement, par rapport au 25% théorique, favorisant le MDI-EP au détriment du MDI-MP avec 33% et 18%, respectivement. Parmi les explications plausibles, on retient que le dérivé MDI-EP a probablement été favorisé en raison de la concentration d'EP plus élevée dans le milieu réactionnel (0,063 mg/mL) comparativement à celle de MP (0,05 mg/mL).

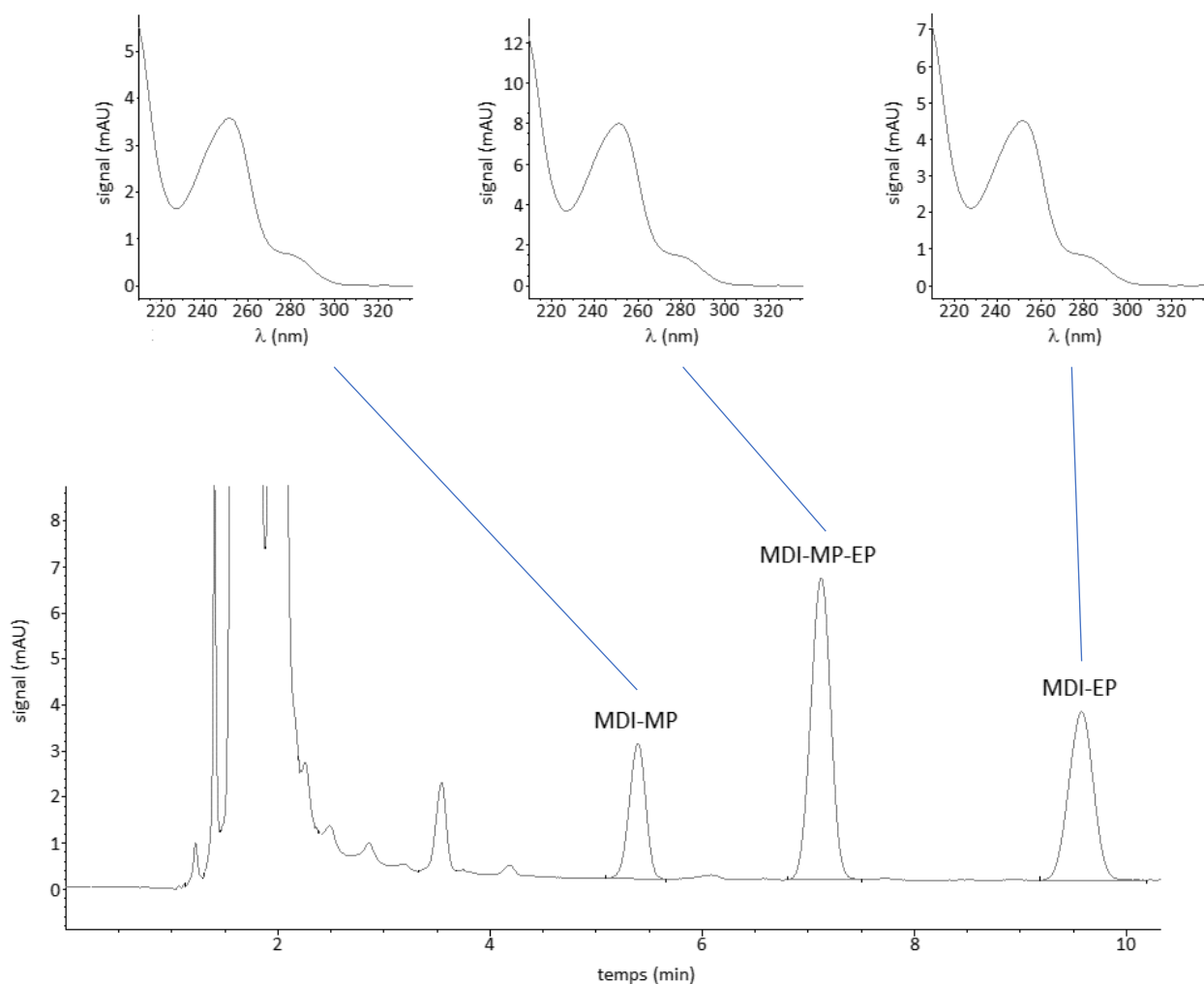


Figure 5.5 Exemple d'un chromatogramme UPLC-UV(DAD) obtenu de l'analyse d'un échantillon de dérivatisation concomitante de MDI avec MP et EP en solution (le spectres UV de chaque dérivé, obtenu à même l'analyse, est assigné au pic correspondant)

Tableau 5.2 Quantification des dérivés provenant de la dérivation concomitante d'une solution de MDI 0,960 µg/mL dans MP et EP

# répliques	MDI-MP	MDI-MP-EP Concentration (µg/mL)	MDI-EP	Total
1	0,171	0,468	0,322	0,960
2	0,172	0,469	0,321	0,961
3	0,170	0,466	0,320	0,955
Moyenne				
Concentration (µg/mL)	0,171	0,468	0,321	0,960
Proportion (%)	18	49	33	100

Ces résultats supportent ceux obtenus par l'analyse LC-MS en démontrant la capacité de quantifier chacun des dérivés générés en solution, ce qui non seulement démontre la faisabilité du concept de différenciation des types de groupements NCO (dérivés ou libre), mais démontre également la faisabilité de quantifier leur proportion respective.

5.3.3 Évaluation de la stabilité des dérivés en solution

Le tableau 5.3 présente les résultats obtenus lors de l'évaluation de la stabilité des dérivés en solution. La formation du dérivé MDI-MP en solution pendant une minute servait à simuler la dérivation *in-situ* sur un filtre imprégné. L'ajout de EP simulait le milieu réactionnel dans lequel le filtre serait transféré dès la fin du prélèvement lors de la désorption terrain. La variation du temps de réaction servait également à simuler une durée entre la désorption terrain et l'analyse de l'échantillon au laboratoire. Toute quantité non-négligeable de dérivé comportant au moins un EP signifierait donc une réaction réversible du MDI-MP formé sur le filtre et viendrait donc biaiser l'évaluation du MDI non-dérivé résiduel tel que proposé dans l'hypothèse.

Tableau 5.3 Concentrations des dérivés obtenus lors de l'évaluation de leur stabilité en solution

Groupe	Conc. EP à 1 min	Temps réaction (h)	MDI-MP	MDI-MP-EP	MDI-EP	Rendement MDI
	(mg/mL)					
1-1	1	1	74 (3)	26 (8)	0 (4)	92 (4)
5-1	5	1	59 (1)	32 (1)	10 (7)	102 (3)
1-24	1	24	92 (2)	8 (19)	0 (1)	91 (1)
5-24	5	24	74 (4)	22 (10)	4 (22)	99 (2)

* n = 3 pour chaque groupe

On constate l'occurrence de dérivé avec au moins un EP dans les quatre groupes du tableau 5.3, avec une proportion allant de 8% à 42%, MDI-MP-EP et MDI-EP confondus. On observe également l'effet de la concentration d'EP à l'intérieur des groupes 1h et 24h où la proportion du MDI-MP décroît significativement avec l'augmentation de la concentration d'EP. Le temps de réaction semble toutefois diminuer l'effet de la concentration comme le soutient la proportion plus grande de MDI-MP dans le groupe 24h comparé à celle dans le groupe 1h à concentration de EP égale. Bien qu'il ne soit pas de la portée de l'étude d'expliquer ce phénomène, on pourrait avancer l'hypothèse que la réaction chimique, avec le temps, favorise la formation du MDI-MP, possiblement un composé plus stable thermodynamiquement que le MDI-MP-EP, qui lui, semble être favorisé cinétiquement.

En supposant que près de 100% du MDI est dérivé en MDI-MP lors de la première étape, ces résultats semblent démontrer que le dérivé MDI-MP est vulnérable à une réaction de substitution par une amine similaire. Une telle réaction constituerait une limitation importante dans l'approche de dérivation par EP pour évaluer la proportion d'isocyanates résiduels non-dérivés suite à un prélèvement d'air puisque l'assignation MDI-MP vs MDI-EP/MP-EP serait biaisée en fonction du temps.

5.3.4 Prélèvements de MDI dans l'air et essais de désorption avec EP

Le tableau 5.4 présente les résultats de MDI dans l'air qui a été quantifié sous forme de différents dérivés MP et EP.

Tableau 5.4 Résultats de MDI dans l'air exprimés sous différents dérivés MP et EP

Désorption	#réplicas	Durée prélev.	Masse* de MDI (µg)	Conc MDI (µg/m ³)	Temps contact avec EP (jour)	MDI-MP	MDI-MP-EP		MDI-EP-EP
							Proportion %		
MP 0.1 (réf)	-			65	-	100%	0%	0%	
EP 0.1	1	30	1.9	-**	3	-	-	-	
EP 0.1	2			65		97%	3%	0%	
EP 0.1	3			63		97%	3%	0%	
MP 0.1 (réf)	-			59	-	100%	0%	0%	
EP 0.1	1	146	8.5	59	3	97%	3%	0%	
EP 0.1	2			56		93%	7%	0%	
EP 0.1	3			59		97%	3%	0%	
MP 0.1 (réf)	-			34	-	100%	0%	0%	
EP 0.1	1	260	11	33	2	94%	6%	0%	
EP 0.1	2			41		98%	2%	0%	
EP 10	3			44		12%	37%	51%	
EP 10	4			44		64%	28%	8%	

* valeur nominale basée sur la moyenne des réplicas ** Valeur aberrante, retirée

On constate que peu importe la quantité de MDI collecté, la désorption dans EP 0,1 mg/mL génère la même proportion de MDI-MP-EP (2% à 7%), ce qui correspond à la proportion obtenue (8%) pour le même dérivé dans les essais en solution à EP 1 mg/mL et 24h (tableau 5.3). La désorption dans EP 10 mg/mL a généré des proportions significatives de dérivés contenant au moins un EP, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans les essais en solution avec EP 5 mg/mL 24h, où la formation de dérivés contenant du EP était favorisée (tableau 5.3).

Bien que des données supplémentaires seraient requises pour mieux circonscrire les phénomènes menant à ces observations, les résultats des essais en solution (tableau 5.3) et des essais dans l'air (tableau 5.4) démontrent des limitations importantes quant à l'utilisation du EP pour évaluer la quantité de MDI résiduel à la fin d'un prélèvement d'air. Les résultats des essais en solution, où la quantité de MDI résiduel était assumée inexistante, produisait tout de même 8 à 42% de dérivé contenant du EP. Par conséquent, bien qu'il soit plausible qu'une accumulation de 8,5 à 11 µg de MDI (essais sur 146 et 360 min, tableau 5.4) sur un filtre imprégné puisse mener à une proportion relative non-négligeable de MDI non-dérivé sur le filtre, la proportion en dérivés EP mesurée ne peut pas y être associée. L'ajout de EP dans les conditions testées

ne permettrait donc pas de fixer temporellement l'état du MDI au moment où le prélèvement cesse, tel qu'initialement formulé dans l'hypothèse (figure 5.1).

Ces mêmes résultats amènent toutefois un éclairage nouveau sur la stabilité du dérivé MDI-MP dans un milieu réactionnel réel où, à la suite d'un prélèvement d'air, l'ensemble de ce qui a été collecté par le filtre, se retrouve potentiellement en solution dans le toluène avec le MDI-MP. Or, la chimie de fabrication de matériaux en polyuréthane peut être très complexe et les réactifs, catalyseurs et intermédiaires de réaction étant nombreux, (ACC, 2011) un potentiel de réaction de substitution analogue à celle observée ci-haut avec le EP pourrait être important. Bien qu'il soit prématuré de confirmer ou infirmer cette hypothèse, l'instabilité potentielle du MDI-MP, ou même d'un autre dérivé NCO-amine pourrait expliquer les contradictions entre certaines méthodes pour divers types d'émission qui ont été soulevées à la fin du chapitre 1. De la recherche supplémentaire est toutefois requise pour confirmer cette hypothèse.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'état des connaissances (**chapitre 1**) a permis de présenter les enjeux que représentent l'utilisation des isocyanates en matière de santé et sécurité du travail. En effet, l'étude de la littérature a montré que les isocyanates sont émis sous diverses formes (vapeurs et particulaires) dans un grand nombre de secteurs professionnels (transport, construction...) et sont une source de graves maladies professionnelles (asthme, cancer...) et ce, à des niveaux d'exposition relativement faibles du fait d'une très forte réactivité. Si cette dernière est mise à profit dans la fabrication par polymérisation des polyuréthanes, elle complexifie grandement la mesure de l'exposition professionnelle par inhalation d'isocyanates qui doivent être stabilisés (dérivés) sous forme d'analytes en bloquant les réactions de polymérisation. La littérature consultée sur le sujet mène au constat que la mesure adéquate des isocyanates dans l'air est principalement tributaire de la capacité de la méthode d'échantillonnage à fournir un accès à l'agent dérivant au moment même du prélèvement. On y stipule également que la performance de chacune des méthodes dites de référence est dépendante des types d'émission d'isocyanates (chauffage, pulvérisation...). Au terme du chapitre 1, il appert que les connaissances actuelles sur certains mécanismes de collection des isocyanates au sein même des dispositifs de prélèvement sont limitées. Par conséquent, l'objectif de cette étude était d'étudier les différences de performances des dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air afin d'en déterminer les causes.

Une étude de comparaison en situation réelle a donc été entreprise pour obtenir un constat plus complet sur les différences observables entre différentes méthodes de mesure d'isocyanates. La suite de l'étude a consisté en la conception et la validation d'un système de génération d'atmosphères contrôlées d'isocyanates ayant servi à investiguer plus en détails leur comportement au sein des échantillonneurs. En parallèle, l'étude a également porté sur la caractérisation des isocyanates non-dérivés *in-situ* au moment du prélèvement, un aspect crucial à connaître pour mieux comprendre l'efficacité de la dérivation chimique au sein même du dispositif de prélèvement.

Lors de l'échantillonnage en milieux réels (**chapitre 2**), cinq méthodes de mesure ont été comparées dans une usine de production de mousse PU flexible produite à base de TDI. Ces essais ont révélé que, même pour un type d'émission simple, un biais de -29% de la méthode Asset (dénudeur et filtre) a été observé par rapport à la méthode OSHA (filtre imprégné), deux méthodes pourtant réputées performantes pour ce type d'émissions à vitesse de durcissement moyenne. Ces observations ont appuyé le fait que certains

mécanismes du prélèvement des isocyanates aéroportés ne sont pas totalement compris et que des moyens devraient être déployés pour améliorer leur compréhension.

Pour ce faire, un système de génération d'atmosphères contrôlées de MDI en laboratoire a été développé et validé (**chapitre 3**). La caractérisation exhaustive du type d'émission généré, composé de MDI particulaire à au moins 92% avec une masse se retrouvant principalement dans l'intervalle de diamètre 100 à 700 nm, ainsi que la validation de la stabilité temporelle ($\pm 2\%$ sur 32 min) et de la précision intra (4%) et inter essais (15%) soutiennent l'adéquation d'un tel système pour l'étude de méthodes de mesure d'isocyanates. Ce système simple et facile d'utilisation permet de contrôler les émissions d'isocyanates et les paramètres environnementaux. Ce niveau de contrôle est primordial pour mieux comprendre les causes fondamentales des différences entre des méthodes.

En plus de démontrer l'utilité du système décrit au paragraphe précédent, il a été établi que les quatre méthodes comparées mesurent le MDI généré sans biais significatif (**chapitre 4**). En utilisant la méthode par filtre imprégné de MAMA dans une cassette Swinnex comme base de comparaison, les biais moyens suivants ont été observés sur l'intervalle de concentration 5 à 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: barboteur : 0,3% IC (-3,6, 4,3), Asset : -4,1% IC (-9,4, 1,2) et MAMA-37 : -0,7% IC (-2,9, 1,4). L'analyse des échantillons provenant de cette comparaison a permis d'investiguer la répartition spatiale du MDI dans les dispositifs de prélèvement. Pour la méthode barboteur, le MDI était présent à 86% dans le filtre final placé en aval du barboteur. Un lien significatif a été observé entre l'augmentation de la proportion de MDI dans le filtre final et l'augmentation de la concentration de MDI dans l'air obtenue par la nébulisation d'une solution de MDI plus concentrée. Ce lien s'expliquerait par la diminution de la proportion relative de MDI en phase vapeur, majoritairement captée par le barboteur et causée par la génération de particules de plus grandes tailles. En moyenne, 8% du MDI était retrouvé dans la partie dénudeur du dispositif Asset. L'utilisation d'un banc d'essai de filtration permettant la mesure de la perte de particules de NaCl dans la section dénudeur a évalué que la perte de particules < 865 nm y est d'environ 15% à 25%. Par conséquent, la proportion de MDI retrouvée dans la section dénudeur proviendrait de fines particules de MDI et, en moindre proportion, du MDI sous phase vapeur. La même explication s'appliquerait au lien significatif ayant été observé entre l'augmentation de la proportion de MDI dans le filtre final du dispositif Asset et l'augmentation de la concentration de MDI. Même si jusqu'à 7% du MDI a été retrouvé sur les parois internes de la cassette fermée 37 mm, le fait de couvrir ces dernières par des morceaux de filtres imprégnés n'a pas augmenté l'efficacité de collecte totale du MDI généré par le dispositif de prélèvement. L'étude a ainsi démontré que

pour ce type d'émissions, à une concentration supérieure à la VLE fréquemment appliquée ($51 \mu\text{g}/\text{m}^3$), il n'y a pas de sous-estimation liée à la perte sur les parois des cassettes fermées 37 mm. La comparaison de la répartition spatiale du réactif MAMA et du MDI collecté sur un filtre imprégné 37 mm a permis d'observer un déficit potentiel en MAMA sur certaines régions du filtre. En effet, certaines régions du filtre montraient des quantités de MAMA deux fois plus importante que d'autres alors que le MDI généré était collecté de façon uniforme sur la surface du filtre. Lors de cette étude, l'hétérogénéité spatiale de l'agent dérivant n'a toutefois pas eu d'effet sur la mesure du MDI collecté. Ces observations démontrent toutefois un potentiel de sous-estimation de la mesure de l'exposition dans le cas où le type d'émission produirait un dépôt non-uniforme sur le filtre. Cela peut notamment être le cas pour des tailles de particules de plusieurs micromètres de diamètre.

Plus généralement, le chapitre 4 a démontré l'application d'un protocole exhaustif de comparaison de méthodes. La quantité de données générées a permis de déceler des tendances significatives entre les niveaux de concentration de l'isocyanate dans l'air et sa répartition dans le dispositif de prélèvement. Bien que la comparaison ait établi qu'il n'y avait aucune différence entre les méthodes étudiées lors du prélèvement d'un modèle d'isocyanate simplifié, les retombés en termes de nouvelles connaissances liés à l'atteinte de l'objectif de l'étude sont importantes. En effet, le croisement des informations provenant 1^o de la caractérisation des émissions de MDI, 2^o de la répartition spatiale du MDI dans les dispositifs et 3^o de l'inexistence de biais entre les méthodes permet d'établir une base de comparaison optimale pour une étude subséquente qui appliquerait le même protocole mais portant sur un autre type d'émission plus représentative de procédés réels.

Dans l'optique de mieux comprendre les différences entre les méthodes de prélèvement des isocyanates dans l'air, quantifier, le cas échéant, la fraction d'isocyanate non-dérivée au contact du milieu collecteur, est une étape importante. Pour ce faire, l'hypothèse a été émise que la quantité d'isocyanates non dérivés *in-situ* lorsque cesse le prélèvement peut être déterminée en utilisant un deuxième agent dérivant (**Chapitre 5**). Ainsi, une approche analytique a été développée pour permettre l'identification et la quantification des dérivés MDI-1-(2-méthoxyphényl)pipérazine(MP), MDI-1-(2-éthoxyphényl)pipérazine(EP) et MDI-MP-EP provenant du même milieu réactionnel, i.e. l'échantillon extrait dans le contexte d'une désorption terrain. L'hypothèse initiale de la mesure du MDI non-dérivé *in-situ* sur un filtre imprégné dès la fin du prélèvement n'a pu être prouvée par les expériences effectuées en laboratoire. En effet, des dérivés contenant au moins un EP ont été mesurés en quantité non-négligeable alors que le MDI était déjà dérivé à 100% par le MP. Ces limitations liées à l'instabilité du dérivé MDI-MP

dans le milieu réactionnel ont démontré que la fixation temporelle anticipée de l'état du MDI (dérivé vs non-dérivé lorsque cesse le prélèvement) par la dérivation séquentielle du MDI par le MP sur le filtre et le EP en solution n'est pas possible dans les conditions testées. Toutefois, ce travail soulève, pour la première fois à notre connaissance, un enjeu majeur concernant l'instabilité du dérivé MDI-MP qui occupe une place prépondérante dans plusieurs méthodes de référence fréquemment utilisées. En effet, l'instabilité observée permet de poser l'hypothèse que le MDI-MP serait sujet à réagir avec d'autres composés, telles que des amines, présents dans l'environnement prélevé. Bien qu'il soit prématuré de confirmer ou infirmer cette hypothèse, l'instabilité potentielle du MDI-MP, ou même d'un autre dérivé NCO-amine pourrait expliquer les contradictions entre certaines méthodes pour divers types d'émission qui ont été soulevées à la fin du chapitre 1.

L'ensemble de cette recherche visait à mieux comprendre les causes des différences observées entre différentes méthodes de mesures des isocyanates dans l'air. Cela passe notamment par l'étude du comportement des isocyanates dans les différents échantillonneurs. En développant un protocole de comparaison et en l'appliquant à une forme idéalisée d'émission d'isocyanates, cette étude a établi une base de comparaison obtenue dans des conditions optimales. En effet, la finesse des particules de MDI favorise notamment l'homogénéité spatiale des dépôts. L'application de ce protocole avec des émissions d'isocyanates plus complexes et proches de la réalité permettra ainsi de favoriser l'identification des paramètres influant sur les différences entre méthodes. D'ores et déjà, l'accomplissement des étapes décrites aux différents chapitres a permis de faire progresser les connaissances du comportement d'un isocyanate au sein des principaux dispositifs de prélèvement utilisés par la communauté de pratique en hygiène du travail. Ont notamment été identifiées comme causes possibles d'écarts entre méthodes : l'instabilité des dérivés et l'accès inégal des particules à l'agent dérivant du fait de leur hétérogénéité spatiale combinée ou de leur accumulation en surface des filtres. En permettant d'aiguiller les recherches futures sur des émissions plus complexes, ces avancées contribuent à mieux comprendre les causes fondamentales des différences entre les méthodes de mesure d'isocyanates dans l'air, améliorant ainsi la mesure de l'exposition des travailleurs à ces composés toxiques et par le fait même, contribue à la prévenir.

PERSPECTIVES

La réalisation de l'étude de comparaison décrite au **chapitre 4** a fourni une base de comparaison qui ouvre la voie à la génération d'atmosphères contrôlées ayant un type d'émissions plus représentatif des procédés retrouvés en milieu de travail. Par conséquent, le protocole appliqué, notamment pour déterminer la distribution spatiale des isocyanates collectés par les dispositifs de prélèvement, devrait être répété avec des produits pulvérisés contenant des polyisocyanates et un co-polymère. Le croisement de ces données avec celles de la base de comparaison obtenue dans la présente étude permettra d'en connaître significativement plus sur les paramètres influençant le biais de certaines méthodes par rapport à d'autres et ainsi accroître la compréhension des mécanismes de collecte des isocyanates au sein des dispositifs. Une fois l'étude comparative en laboratoire complétée, l'étape subséquente serait de mener la même comparaison mais en situation réelle pour confirmer les résultats et autres observations obtenus en laboratoire. À cet effet, une recherche regroupant l'approche laboratoire et terrain, avec de vrais procédés, est actuellement en cours dans le cadre d'une collaboration entre l'UQAM et l'IRSST. On retrouve le résumé de cette recherche à l'appendice B.

La méthode développée pour la mesure des groupements isocyanates non-dérivés *in-situ* décrite au chapitre 5, bien qu'inadéquate à ce stade-ci, demeure à la base un concept ayant un potentiel intéressant par sa simplicité et son côté pratique. De la recherche supplémentaire est toutefois requise pour stabiliser le dérivé initialement formé sur le filtre. Cette même portion de l'étude a toutefois révélé que le dérivé NCO-MP est vulnérable dans son milieu réactionnel, dans lequel le MP a été substitué par une autre amine secondaire. Ces résultats portent à douter de la fiabilité, dans certaines situations, de la mesure effectuée par l'approche de dérivation par MP ou par n'importe quelle amine secondaire. Une recherche devrait être mise en œuvre pour mieux cerner l'étendue de cette problématique et ainsi constater si oui ou non, cette problématique peut significativement affecter la mesure de l'exposition aux isocyanates.

ANNEXE A

Supplemental Materials (Article 1)

Overview of evaluation methods used in the study

The ASSET-EZ4-NCO sampler was developed by the Institutet för Kemisk- Analys Norden AB (IFKAN) in Hasselholm, Sweden. (Marand *et al.*, 2005) The evaluation method exists as a standard under ISO 17734-1. (ISO, 2008a) This sampler is made of two parts, a denuder and a final filter, retaining vapor phase and particulate phases of isocyanate respectively. The denuder is a tube in which two filters are placed: one to cover the inner wall and the second, V-shaped, is inserted into the tube. The tube is connected to a final filter. All filters are made of fiber-glass and are impregnated with dibutylamine (DBA). (Halpenny et Brown, 2013) The analyte, 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate-2 (di-n-butylamine) (4,4'-MDI-2(DBA)) is desorbed with toluene, and the analyte is prepared in the lab and quantified using either an Liquid Chromatograph - Mass Spectrometer (LC-MS) or LC - tandem Mass Spectrometer (LC-MS/MS).

The ISO-Chek sampler was developed by the IRSST in Montreal, Quebec, Canada (Lesage *et al.*, 1992; Lesage et Perrault, 1990) and has also been published by the International Organization for Standardization (ISO) under ISO 17736 (ISO, 2010) and by ASTM International under D5932. (ASTM International, 2008) This device consists of two filters in series. The first, made of polytetrafluoroethylene (PTFE), has no derivatizing agent while the second, of fiberglass, is impregnated with 9-(methyaminomethyl)anthracene (MAMA). The first step captures any aerosols present while the second traps any TDI vapors. One of the advantages of this dual filter system is the possibility of quantifying vapor phase separately from particulate phase isocyanates. Since no derivatizing agent is present on the first filter, this sampler should not be run for more than 15 min in the presence of isocyanate particles. (ISO, 2010) Nonetheless, if only vapor is present, it can be run for a longer period of time since the second filter, impregnated with MAMA, captures and stabilizes isocyanates. Immediately upon sampling, the first filter is immersed in a solution of MP in toluene, producing TDI-MP, while the second filter, containing TDI-MAMA, do not require field desorption. These anthracene compounds are photosensitive and must be protected from light. (Sangö et Zimerson, 1980) Analysis in the lab is carried out using a HPLC equipped with an ultraviolet (UV).

The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) regulates workplace hazards and testing methods in the USA. It developed the OSHA method 42 which uses an open-faced sampler with a 37-mm fiberglass filter impregnated with 1-(2-pyridyl)piperazine (PP). (OSHA, 1989) The American Chemical Council (ACC) suggested a modified version of the original OSHA method 42 which uses a larger amount of PP on the filter (minimum of 2 mg per filter). (ACC, 2014) This method has also been published under ISO 14382. (ISO, 2012)

Finally, the Capteur Individuel de Polluants (CIP10) was developed by the Institut national de recherche et de sécurité (INRS) in Vandoeuvre-lès-Nancy, France, for the air sampling of coal and other industrial dusts. A variation on the CIP10, the CIP10M, is used to quantify microbial spores. The IRSST in Quebec successfully adapted this sampler to the collection of isocyanate aerosols in spray applications. (Puscasu *et al.*, 2015a; Puscasu *et al.*, 2014) The CIP10M has an auto-propelled rotating cup at the bottom of the sampler instead of an attached pump. The cup is filled with a solution of MP in tributyl phosphate (TBP) and the MDI species pulled in by the rotation of the cup reacts to give MDI-MP. As for the dissolved derivative from the first filter of the ISO-CHEK sampler, the solution containing MDI-MP, is transferred to a vial and quantified in the lab by HPLC with a UV detector.

Standard and Analyte Preparation and Analysis

ASSET EZ4-NCO

The ASSET EZ4-NCO standards and samples were prepared following the protocol provided by Supelco. (Halpenny et Brown, 2013) The prepared solutions were injected (10 μ L) into the UPLC-MS via its autosampler set at 15°C. The mobile phase was composed of ACN + 0.1% FA (eluant A) and water + 0.1% FA (eluant B). The run started with a gradient of 70% eluant A (0.5 min.), ramped to 90% eluant A (2.5 min.), held at 90% eluant A (2 min.), ramped to 100% eluant A (3 min.) and finally equilibrated at 70% eluant A (2 min.). The flow rate in the column was 0.6 mL/min. and the temperature was maintained at 50°C. The Xevo TQ was used in positive mode with the capillary voltage set at 2 kV and the source temperature at 150°C. The desolvation temperature and flow were 500°C and 1000 L/hr, respectively; while the collision gas flow was set at 0.15 mL/min. The [M+H]⁺ for TDI-DBA is m/z 433.2 and that of the internal standard, TDI-DBA-d18, is m/z 451.2. The data was acquired in multiple reaction monitoring (MRM) mode (Table A.1). Manual adjustments were made on the integrations to ensure that the entire peak was

covered before the data was recorded. The results were used to create a regression calibration curve with linear fit.

Table A.1 SMS- MRM species calculated and measured

MS parameters	Substance	MRM transitions
Cone voltage : 30 V Collision Energy : 25 eV	2,4 TDI-DBA	433.2 – 130.1
	2,6 TDI-DBA	
	TDI-DBA-d ₁₈	451.2-139.1

Laboratory sampler performance evaluation for DAN and CIP10

All the sampling devices had been used in the field previously except the DAN coated filters for TDI and the CIP10/MP device for TDI, so field use of these devices was preceded by laboratory evaluations to characterize their performances.

All the analytical parameters were evaluated as in Puscasu et al 2015. (Puscasu *et al.*, 2015a) As can be seen in Table A.2, the analytical performances are in the same range as those obtained when the CIP10/MP evaluation for MDI was performed. In addition, as was done with CIP10/MP with MDI, sample loss was evaluated for CIP10/MP with TDI. Known free 2,4- and 2,6-TDI concentrations were spiked in the CIP10/MP in duplicate and the CIP10 was operated as it would be during a normal sampling period. No loss of TDI derivatives was observed after 1h. These performances were judged satisfactory to conduct formal air sampling evaluation with this approach.

Table A.2. Analytical performances of TDI CIP10/MP

Analytical parameters	2,4TDI	2,6TDI
Estimated LOD ($\mu\text{g}/\text{sample}$)	0.008	0.008
Estimated LOQ ($\mu\text{g}/\text{sample}$)	0.026	0.026
Dynamic range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.025 – 0.490	0.025 – 0.490
R ²	>0.990	>0.990
Intra-day precision (%)	1	1
Inter-day precision (%)	2	1
Accuracy (%)	95 \pm 5	100 \pm 0.2
Recovery and matrix effect (%)	101 \pm 7	95 \pm 12

LOD: limit of detection, LOQ: limit of quantification

The mass spectrometer parameters used to analyzed perimidone are presented in table A.3. Perimidone recovery was determined by spiking known concentrations of 2,4- and 2,6-TDI on DAN impregnated filter (Table A.4). Each spiked filter had sufficient time to dry at room temperature in order to simulate the filter desorption of an air collection. Spiked filters provide a good estimation of the recovery, but do not replace a formal air sampling comparison. The recovery was judged reasonable and the evaluation was continued. No correction of the measured values in the field was done as it would have had a minimal impact on the measured concentration.

Table A.3. MS analytical parameters for Perimidone (DAN method)

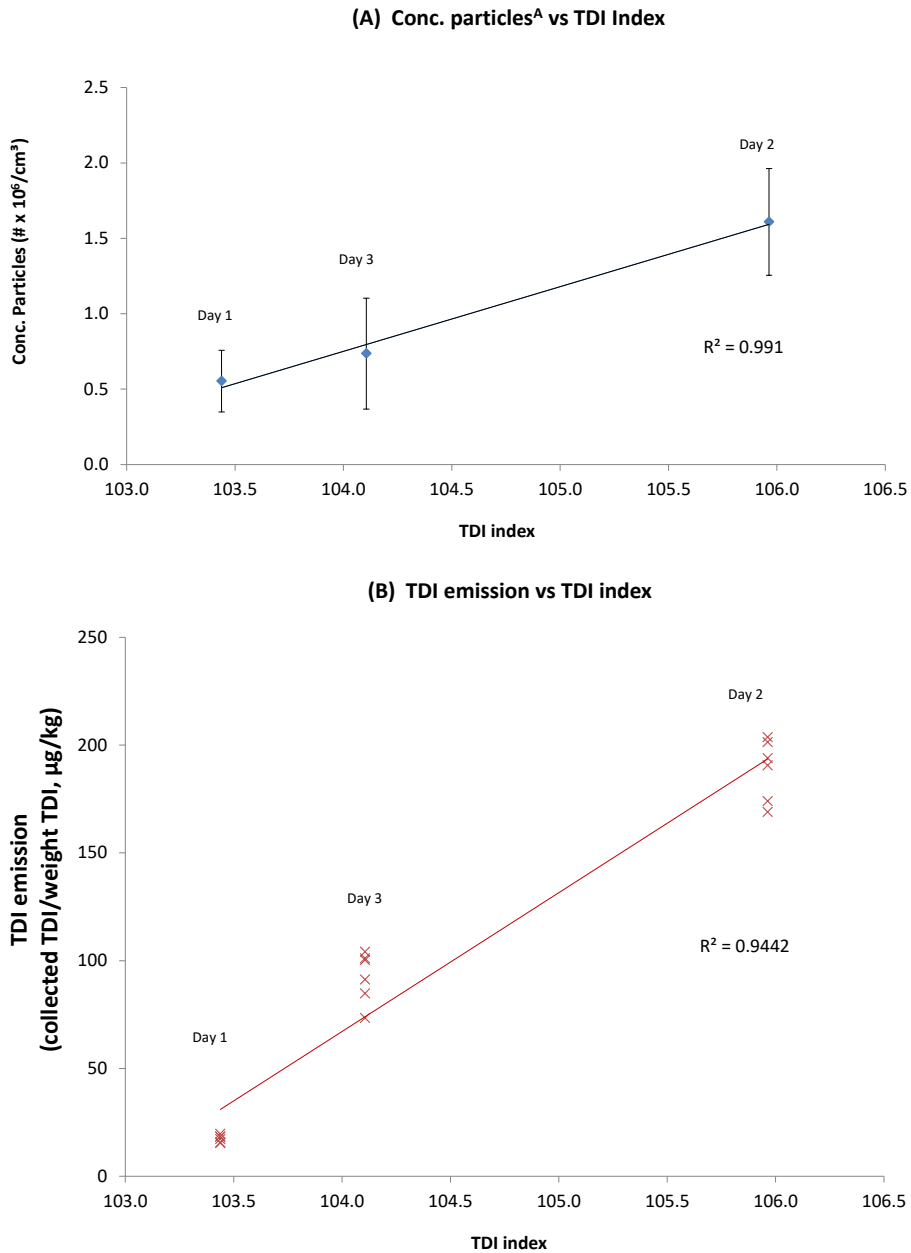
Substance	Calculated [M+H] ⁺	MRM transition
Perimidone	185	185 - 115
		185 - 130
Perimidone-d ₆	191	191 - 121
		191 - 136

Table A.4. Perimidone recovery for DAN coated filters spiked with free TDI

Perimidone level (ng/mL)	Recovery (%) ^A	
	2,4-TDI	2,6-TDI
500	87 ± 7	76 ± 8
1000	82 ± 9	78 ± 3
2000	74 ± 10	77 ± 3

^A n = 5 for each level

Determinants of measured TDI concentration



^A On day 2, the Nanoscan experienced a defect and the data used to calculate the average of the second batch was assumed to be the same level as the few values that the instrument was able to measure during the same batch, which were very similar to the first batch

Figure A.1 Particle concentration vs TDI index (A) and TDI emission vs TDI index (B)

ANNEXE B

Electronic Supplementary Information (Article 2)

Eight-Port Splitter Validation

A sodium chloride solution (22 g in 1000 mL of demineralized water) was nebulized into the generation system described in this study with a disposable inhalotherapy nebulizer (Glenwood Laboratories GK 1800, Canada). Several samples were collected using a pre-weight 37 mm polyvinylchloride membrane, porosity of 5 μm , installed on a cellulose pad and mounted in a 37 mm closed-face cassette. Air sampling was conducted at 1.5 L/min using the same methodology described in the article (Materials and Methods). The gravimetric analysis (pre-weight and post-weight) was performed using a Mettler-Toledo MX-5 microbalance (Fisher Scientific, Canada) equipped with a Polonium-210 static eliminator installed in a room where humidity and temperature were controlled. Samples were kept in a desiccator for a minimum of 16 hours before the analysis. The system provided an NaCl concentration of between 20 and 28 mg/m^3 from test to test. The average within-test variability ($n = 4$ to 8 per test, for 3 tests), expressed as relative standard deviation, was less than 5%.

Analytical Methods

Chemicals

The MDI (98%); N-methyl-amino-methyl-9 anthracene (MAMA) (98%); dibutylamine; DBA (> 99%); acetone (HPLC grade), and acetic anhydride, AA, (98%) were purchased from Sigma-Aldrich (USA) and were used without further purification. MDI-DBA and the MDI-DBA-d9 standard kits were supplied by Supelco (USA). MAMA-MDI was prepared by Nuchem Therapeutics (Canada). Acetonitrile (CAN), water (H_2O), formic acid (FA) (optima grade), and phosphoric acid (H_3PO_4) (> 99%) were obtained from Fisher Scientific (Canada). Toluene (> 99%) was purchased from EMD Millipore (USA) and dimethylformamide from the J.T. Baker Company (Fisher Scientific, Canada). The glacial acetic and sulfuric (96%) acids, dimethylformamide, triethylamine (HPLC grade), DMF (HPLC grade), and methanol, MeOH (HPLC grade) were obtained from J.T. Baker (Fisher Scientific, Canada).

Instrumentation

Lab preparation involved the use of an Eberbach shaker (Michigan, USA), a Branson B-52 ultrasonic bath (Danbury, USA), and a Sorvall ST 40R centrifuge (Thermo Scientific, Canada). A Zymark Turbovap LV-ZW700 evaporator was used (Biotage, USA). MAMA method samples were analyzed using an ultra-high-performance liquid chromatographic (UPLC)–photodiode array (PDA) system consisting of an LC1290 from Agilent (USA) with a Zorbax Eclipse Plus C18, 2.1 x 50 mm, 1.8 μm (Agilent, USA). The software used to operate this system and analyze the data was OpenLab CDS, also from Agilent. Asset samples were analyzed using an ultra-high-performance liquid chromatographic–mass spectrometry (UPLC-MS/MS) system consisting of a Waters Acquity UPLC coupled with a Waters Xevo TQ triple quadrupole MS (USA) equipped with an electrospray source and an autosampler having a partial loop and a needle overfill feature (10 μL). The column was an Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm , 2.1 mm x 100 mm, from Waters (Santry, Ireland). The software used to operate the system and analyze the data was Masslynx, V4.1, from Waters (USA).

Analysis

MAMA Method

Calibration standards with MAMA-MDI derivative were prepared in DMF to cover a concentration range of 0.015 to 0.700 μg of MDI per 2 mL. The mobile phase consisted of trimethylamine (TEA) buffer (30 mL TEA + 940 mL H₂O, pH 3 with H₃PO₄) (eluant A) and ACN (eluant B), respectively. Each sample was desorbed in 2 mL of desorption solution (60 mL TEA buffer + 140 mL ACN and 400 mL DMF). The LC method used an isocratic elution program, 25% A and 75% B, at 1 mL/min, 8 μL sample injection and column kept at 30°C. PDA detection was performed at $\lambda = 254 \text{ nm}$. Run time for each analysis was 8 minutes.

Asset Method

Asset standards and samples were prepared according to Halpenny et al. 2013 (Halpenny et Brown, 2013) The prepared solutions were injected (10 μL) into the UPLC-MS via its autosampler, set at 15°C. The mobile phase was composed of ACN + 0.1% FA (eluant A) and water + 0.1% FA (eluant B). The run started with a gradient of 70% eluant A (0.5 min.), ramped to 90% eluant A (2.5 min.), held at 90% eluant A (2 min.), ramped to 100% eluant A (3 min.), and finally equilibrated at 70% eluant A (2 min.). The flow rate in the

column was 0.6 mL/min. and the temperature was maintained at 50°C. The Xevo TQ was used in positive mode with the capillary voltage set at 2 kV and the source temperature at 150°C. The desolvation temperature and flow were 500°C and 1,000 L/h, respectively, while the collision gas flow was set at 0.15 mL/min. The [M+H]⁺ for MDI-DBA is m/z 509.3 and that of the internal standard, MDI-DBA-d18, is m/z 527.4. The data were acquired in multiple reaction monitoring (MRM) mode (Table B.1). Manual adjustments were made on the integrations to ensure that the entire peak was covered before the data were recorded. The results were used to create a regression calibration curve with linear fit.

Table B.1 MRM species calculated and measured.

Substances	Calculated [M+H] ⁺	MRM transitions	Cone (V)	Collision energy (eV)
MDI-DBA	509	509.3–130.2	35	20
MDI-DBA-d18	527	451.2–139.1	45	30

Quality Control

For each method, all analytical sequences incorporated quality control samples (QCS). For each sequence, the calibration standards were analyzed, followed by a reagent blank (RB), a QC spiked at the limit of quantification (QCLOQ), a QC at a value representing 50% of the dynamic range (QC50%) and then followed by the samples. Every 10 samples, the QC50% was analyzed to verify the calibration of the analytical run. At the end of the sequence, the RB, QCLOQ, and QC50% were analyzed again, followed by the calibration standards. Each result was reported considering the fact that the QCS were in the acceptable range, which were ± 20% and ± 50% for QC50 and QCLOQ respectively.

ANNEXE C

Electronic Supplementary Information (Article 3)

Methods

Chemicals

The MDI (98%); N-methyl-amino-methyl-9 anthracene (MAMA) (98%); dibutylamine; DBA (> 99%); acetone (HPLC grade), and acetic anhydride, AA, (98%) were purchased from Sigma-Aldrich (USA) and were used without further purification. MDI-DBA and the MDI-DBA-d₉ standard kits were supplied by Supelco (USA). MAMA-MDI was prepared by Nuchem Therapeutics (Canada). Acetonitrile (ACN), water (H₂O), formic acid (FA) (optima grade), and phosphoric acid (H₃PO₄) (> 99%) were obtained from Fisher Scientific (Canada). Toluene (> 99%) was purchased from EMD Millipore (USA) and dimethylformamide from the J.T. Baker Company (Fisher Scientific, Canada). The glacial acetic and sulfuric (96%) acids, dimethylformamide, triethylamine (HPLC grade), DMF (HPLC grade), and methanol, MeOH (HPLC grade) were obtained from J.T. Baker (Fisher Scientific, Canada).

Instrumentation

Lab preparation involved the use of an Eberbach shaker (Michigan, USA), a Branson B-52 ultrasonic bath (Danbury, USA), and a Sorvall ST 40R centrifuge (Thermo Scientific, Canada). A Zymark Turbovap LV-ZW700 evaporator was used (Biotage, USA). The two MAMA methods samples were analyzed using an ultra-high-performance liquid chromatographic (UPLC)–photodiode array (PDA) system consisting of an LC1290 from Agilent (USA) with a Zorbax Bonus RP 3.0 X 100 mm 1,8 μm (Agilent, USA). Impinger method samples were analyzed using the same instrumentation with a Zorbax Bonus RP 4.6 X 150 mm, 3.5 μm (Agilent, USA).

The software used to operate this system and analyze the data was OpenLab CDS, also from Agilent. Asset samples were analyzed using an ultra-high-performance liquid chromatographic–mass spectrometry (UPLC-MS/MS) system consisting of a Waters Acquity UPLC coupled with a Waters Xevo TQ triple quadrupole MS (USA) equipped with an electrospray source and an autosampler having a partial loop and a needle overfill feature (10 μL). The column was an Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm, 2.1 mm x 100 mm,

from Waters (Santry, Ireland). The software used to operate the system and analyze the data was Masslynx, V4.1, from Waters (USA).

Analysis

MDI-MAMA Methods

Calibration standards with MAMA-MDI derivative were prepared in DMF to cover a concentration range of 0.015 to 0.700 μg of MDI per 2 mL. The mobile phase consisted of trimethylamine (TEA) buffer (30 mL TEA + 940 mL H_2O , pH 3 with H_3PO_4) (eluant A) and ACN (eluant B), respectively. Each sample was desorbed in 2 mL of desorption solution (60 mL TEA buffer + 140 mL ACN and 400 mL DMF). The LC method used an isocratic elution program, 25% A and 75% B, at 1 mL/min, 8 μL sample injection and column kept at 30°C. PDA detection was performed at $\lambda = 254 \text{ nm}$. All calibration standards and samples were filtered on 0.22 μm prior their transfer in 2 mL vials. Run time for each analysis was 8 minutes.

MAMA (as analyte) method

Calibration standards were prepared by dissolving MAMA in ACN in order to obtain concentrations from 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Samples were extracted in 1 mL of ACN and vortexed for a few seconds. The same LC method than the one for MAMA-MDI was applied with the exception of the injection volume of 4 μL and a run time of 4 minutes. All calibration standards and samples were filtered on 0.22 μm prior their transfer in 2 mL vials.

Impinger method

Calibration standards were prepared by mixing, in glass tubes, MDI solutions of various concentration in toluene with MP in toluene at 0,1 mg/mL. The resulting MDI-MP derivative standard solutions, of concentration range 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ to 0.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$, were obtained by evaporating the toluene followed by a re-dissolution in 1 mL of acetic anhydride 0.5% in ACN. The mobile phase consisted of sodium acetate buffer 0.1% in water at pH 6 (acetic acid) (eluant A) and ACN (eluant B), respectively. The LC method used an isocratic elution program, 38% A and 62% B, at 1 mL/min, 20 μL sample injection and column kept at 30°C. PDA detection was performed at $\lambda = 250 \text{ nm}$. Run time for each analysis was 8 minutes. Filter samples, already immersed in toluene, and impinger samples were quantitatively transferred in glass tubes and the

toluene were evaporated. The samples were then dissolved in 1 mL of acetic anhydride 0.5% in ACN. All calibration standards and samples were filtered on 0.22 μm prior their transfer in 2 mL vials.

Asset Method

Asset standards and samples were prepared according to Halpenny et al. 2013. (Halpenny et Brown, 2013) The prepared solutions were injected (10 μL) into the UPLC-MS via its autosampler, set at 15°C. The mobile phase was composed of ACN + 0.1% FA (eluant A) and water + 0.1% FA (eluant B). The run started with a gradient of 70% eluant A (0.5 min.), ramped to 90% eluant A (2.5 min.), held at 90% eluant A (2 min.), ramped to 100% eluant A (3 min.), and finally equilibrated at 70% eluant A (2 min.). The flow rate in the column was 0.6 mL/min. and the temperature was maintained at 50°C. The Xevo TQ was used in positive mode with the capillary voltage set at 2 kV and the source temperature at 150°C. The desolvation temperature and flow were 500°C and 1,000 L/h, respectively, while the collision gas flow was set at 0.15 mL/min. The $[\text{M}+\text{H}]^+$ for MDI-DBA is m/z 509.3 and that of the internal standard, MDI-DBA- d_{18} , is m/z 527.4. The data were acquired in multiple reaction monitoring (MRM) mode (table C.1). Manual adjustments were made on the integrations to ensure that the entire peak was covered before the data were recorded. The results were used to create a regression calibration curve with linear fit.

Table C.1 MRM species calculated and measured

Substances	Calculated $[\text{M}+\text{H}]^+$	MRM transitions	Cone (V)	Collision energy (eV)
MDI-DBA	509	509.3–130.2	35	20
MDI-DBA- d_{18}	527	451.2–139.1	45	30

Quality Control

For each method, all analytical sequences incorporated quality control samples (QCS). For each sequence, the calibration standards were analyzed, followed by a reagent blank (RB), a QC at a value representing 50% of the dynamic range (QC50%) and then followed by the samples. Every 10 samples, the QC50% was analyzed to verify the calibration of the analytical run. At the end of the sequence, the RB, and QC50%

were analyzed again, followed by the calibration standards. Each result was reported considering the fact that the QCS were in the acceptable range, which were $\pm 20\%$ for the QC50.

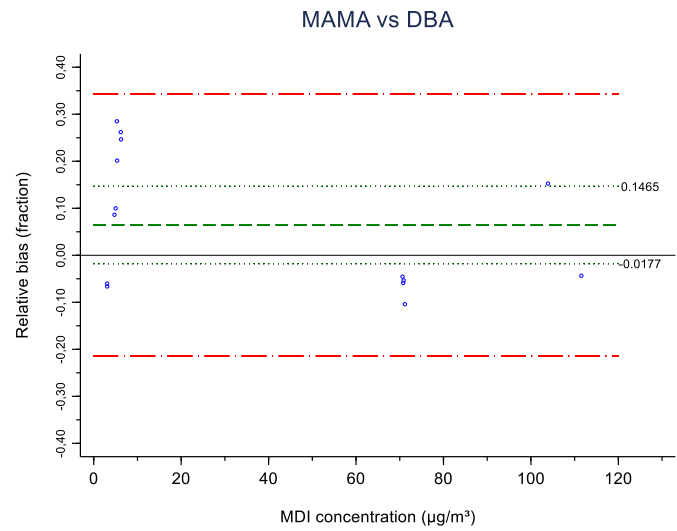
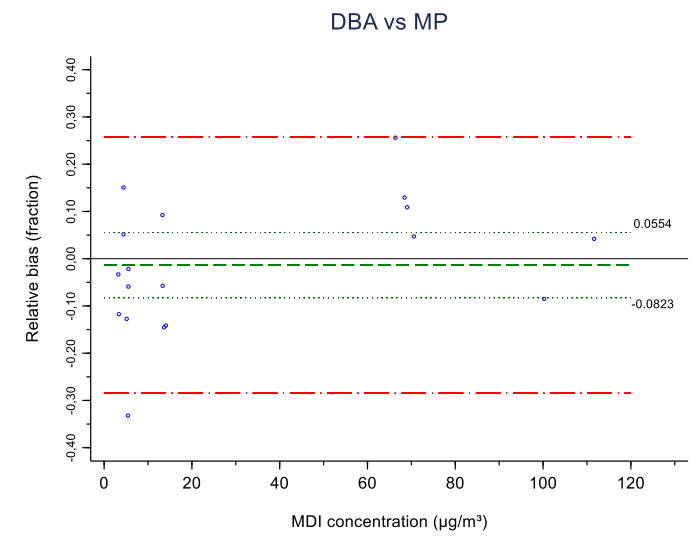
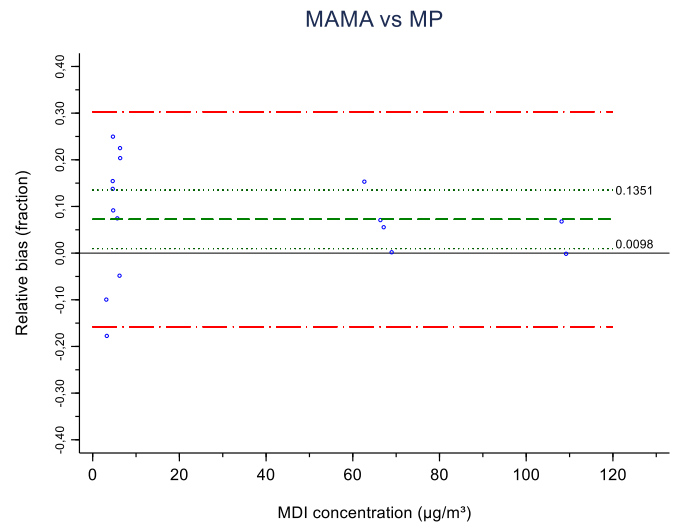
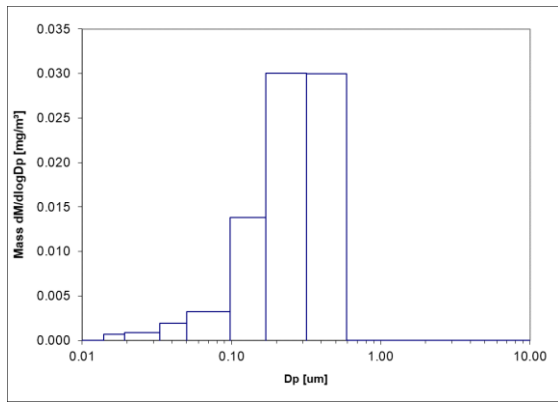


Figure C.1 B&A plots of intercomparison of the derivatizing reagents

MDI 23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$



MDI 230 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

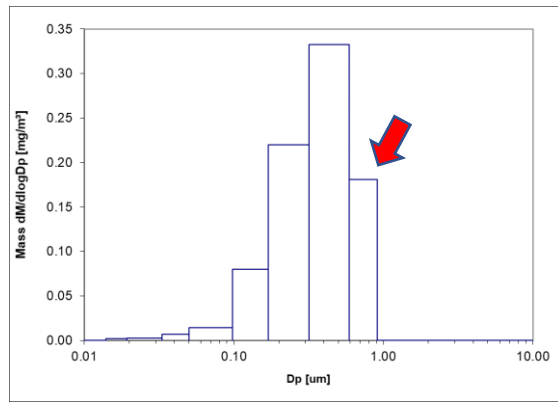


Figure C.2 Change in particle-size distribution (mass) measured by ELPI in function of the airborne MDI concentration (Aubin *et al.*, 2021)

MAMA-single-37 vs MAMA-37

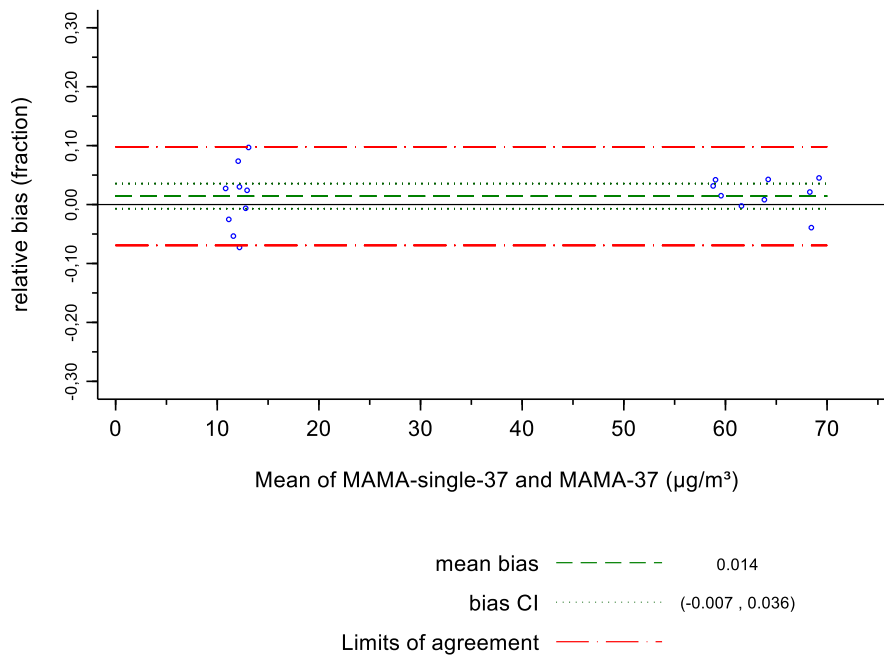
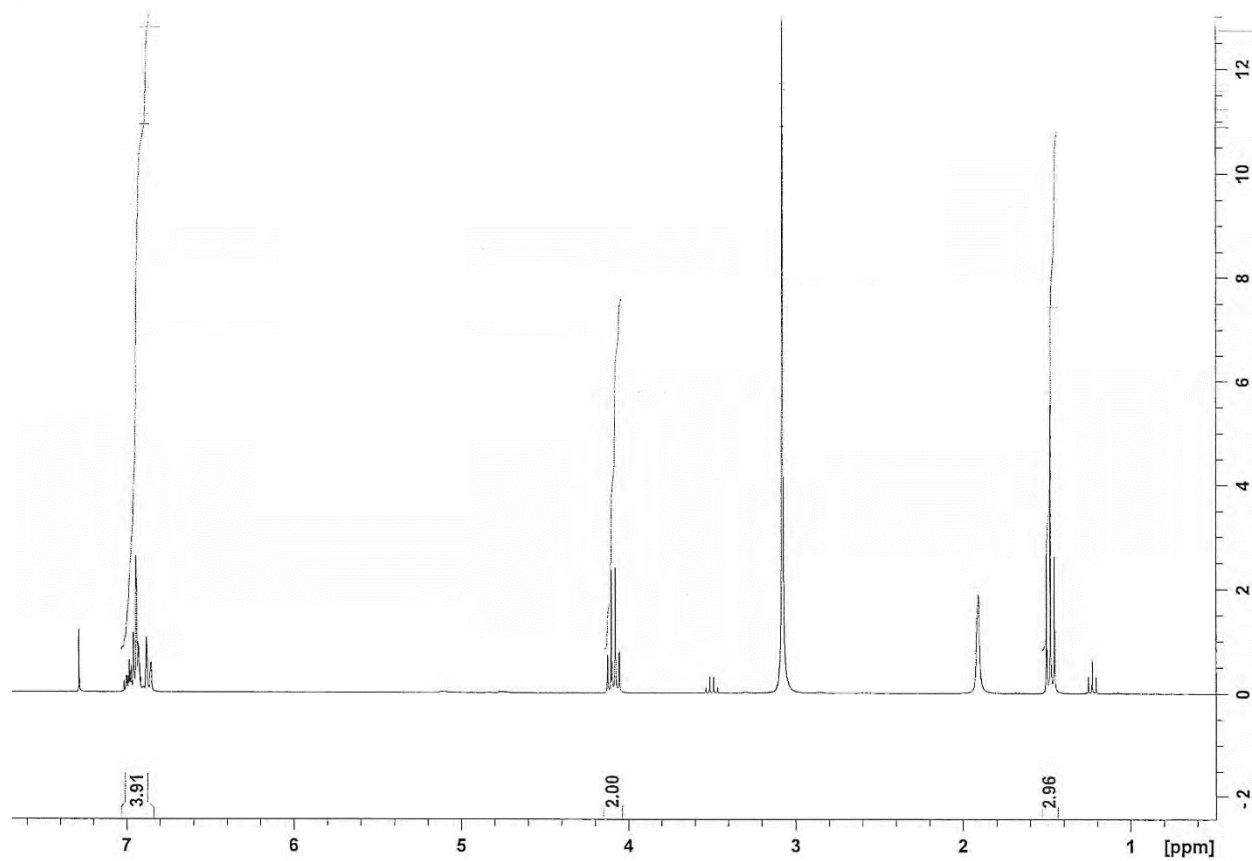


Figure C.3. B&A plot of the comparison MAMA-37 vs MAMA-37-single. The relative bias (y axis) consists of the difference between the two paired measurements divided by the mean of these two measurements. The MDI concentration (x axis) consists of the mean of the two paired measurements.

APPENDICE A

Spectre RMN du EP préparé en laboratoire



APPENDICE B

Résumé recherche en cours sur les dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air

Résumé

No de dossier IRSST : 2019-0008

Titre : Évaluation de la performance de divers dispositifs de prélèvement d'isocyanates dans l'air pour plusieurs applications industrielles

Chercheur(s) / Organisme(s) : Livain Breau / UQAM, Jacques Lesage / UQAM, Simon Aubin/IRSST, UQAM et Loïc Wingert/IRSST.

Montant / Durée (en mois) : ----- \$ (----- \$ externe, ----- \$ interne) / 24 mois

Problématique de santé et de sécurité du travail et objectifs :

Les isocyanates sont des irritants et sensibilisants bien connus des milieux de travail, notamment parce qu'ils sont parmi les principaux agents causaux de l'asthme professionnel au Québec. Au cours des dernières décennies, des méthodes ont été développées pour évaluer l'exposition des travailleurs aux isocyanates. Le défi méthodologique que représente l'évaluation des isocyanates dans l'air provient du fait que les normes sont très basses, qu'ils sont très réactifs et qu'ils sont présents sous différentes formes chimiques et physiques. Des résultats obtenus par des études de comparaison de méthodes (effectuées par notre groupe de recherche) ont montré des écarts significatifs entre différents dispositifs de prélèvement alors que, d'après leur processus de validation de méthode, des résultats équivalents auraient dû être obtenus. L'évolution récente de ces connaissances suggère qu'il serait souhaitable de procéder à une actualisation des méthodes proposées par l'IRSST. Ainsi, l'objectif de cette recherche est d'identifier le meilleur dispositif de prélèvement des isocyanates aéroportés en situation réelle, selon le procédé industriel.

Méthode :

Un volet laboratoire utilisant un banc d'essai spécifiquement conçu pour la génération d'espèces réactives d'isocyanates servira à mettre en œuvre la comparaison de différentes méthodes de mesure d'isocyanates dans l'air (schéma à la fin de ce résumé). La caractérisation physico-chimique des émissions d'isocyanates générées sera jumelée à l'étude de la répartition des isocyanates collectés par les différents dispositifs de prélèvement. Afin de valider les observations obtenues en laboratoire, un volet terrain impliquant la méthodologie de mesure du volet laboratoire sera mis de l'avant. Quatre des principaux procédés industriels utilisant des isocyanates au Québec feront l'objet d'une caractérisation de leurs émissions d'isocyanates dans l'air. Quatre méthodes, sélectionnées selon leur pertinence avec le type de procédé, seront utilisées en parallèle dans une approche comparative. La méthode de comparaison utilisée sera celle par barboteur. De plus, des analyses complémentaires de distribution granulométriques et de microscopie seront effectuées. Quinze échantillons par méthode seront prélevés pour chaque milieu de travail pour un total de 276 échantillons (incluant les échantillons pour analyses complémentaires). Les données obtenues seront analysées pour déterminer si les tendances observées en laboratoire sur la concentration mesurée d'isocyanates se confirment en situation réelle.

Résultats attendus :

Pour chaque procédé, l'effet des paramètres évalués (partition vapeur/particules, distribution granulométrique et répartition spatiale des isocyanates à l'intérieur des dispositifs de prélèvement) sur la

concentration d'isocyanates mesurée par chaque méthode sera déterminé. Ces résultats permettront de mettre en évidence, pour chaque procédé, le meilleur dispositif de prélèvement.

Retombées prévisibles :

Les résultats permettront 1) de cibler les améliorations à mettre en œuvre aux méthodes actuelles d'évaluation des isocyanates dans les lieux de travail québécois et 2) aux intervenants en hygiène de travail de sélectionner plus adéquatement la méthode à utiliser selon l'application industrielle d'isocyanates.

RÉFÉRENCES

- ACC. (2011). *AX 173- Polyurethane Amine Catalysts: Safe Handling Guidelines*. American Chemistry Council (ACC). Récupéré le 16 décembre 2022 de <https://www.americanchemistry.com/industry-groups/center-for-the-polyurethanes-industry-cpi/resources/library/polyurethane-amine-catalysts-safe-handling-guidelines>
- ACC. (2014). *Considerations for Modifications to OSHA Method 42 Air Monitoring Method: Toluene Diisocyanate (TDI)*. American Chemistry Council (ACC).
- ACGIH. (2016). Toluene diisocyanate, 2,4- or 2,6- (or as a mixture). Dans *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®).
- ACGIH. (2021). *2021 TLVs and BEIs : based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices*. American Conference on Government Industrial Hygienists (ACGIH®).
- Allport, D. C., Gilbert, D. S. et Outterside, S. M. (2003). Occupational exposure limits, stack limits and community limits. Dans J. W. Sons (dir.), *MDI and TDI: safety, health and the environment: a source book and practical guide*.
- Andersson, K., Levin, J. O. et Nilsson, C. A. (1983). A Comparative Study of Solvent and Solvent-Free Sampling Methods for Airborne 4,4'-Diphenylmethane Diisocyanate (MDI) Generated in Polyurethane Production [Article]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 44(11), 802-808. <https://doi.org/10.1080/15298668391405779>
- Armendariz, A. J. et Leith, D. (2002). Concentration measurement and counting efficiency for the aerodynamic particle sizer 3320. *JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE*, 33(1), 133-148. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(01\)00152-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-8502(01)00152-5)
- Ashley, K. et Harper, M. (2013). Analytical performance issues Closed-Face Filter Cassette (CFC) sampling-guidance on procedures for inclusion of material adhering to internal sampler surfaces. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 10(3), D29-D33. <https://doi.org/10.1080/15459624.2012.750554>
- Ashley, K. E., Streicher, R. P., Reh, C. M., Key-Schwartz, R., Schlecht, P. C., Cassinelli, M. E. et O'Connor, P. F. (2002). Selecting isocyanate sampling and analytical methods. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 17(3), 157-162. <https://doi.org/10.1080/104732202753438234>
- ASTM International. (2008). *D5932-08 Determination of 2,4-Toluene Diisocyanate (2,4-TDI) and 2,6-Toluene Diisocyanate (2,6-TDI) in Air (with 9-(N-Methylaminomethyl) Anthracene Method) (MAMA) in the Workplace*
- ASTM International. (2021). *D8358-21 Standard Guide for Assessment and Inclusion of Wall Deposits in the Analysis of Single-Stage Samplers for Airborne Particulate Matter*
- Aubin, S., Hamdi, E. M., Joly, A., Sarazin, P., Lesage, J., Breau, L., Spence, M. et Gagné, S. (2020a). On-site comparison of the OSHA 47, Asset EZ4-NCO, Iso-Chek, DAN, and CIP10 methods for measuring methylene diphenyl diisocyanate (MDI) at an oriented-strand board (OSB) factory. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 17(11-12), 560-573. <https://doi.org/10.1080/15459624.2020.1834111>
- Aubin, S., Hamdi, E. M., Joly, A., Sarazin, P., Lesage, J., Breau, L., Spence, M. et Gagné, S. (2020b). On site comparison of the OSHA 42, Asset EZ4-NCO, Iso-Chek, DAN and CIP10 methods for measuring toluene diisocyanate (TDI) at a polyurethane foam factory. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 17(5), 207-219. <https://doi.org/10.1080/15459624.2020.1731518>

- Aubin, S., Wingert, L., Gagné, S., Breau, L. et Lesage, J. (2021). Development and characterization of an adaptable aerosolized methylene diphenyl diisocyanate generation system. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 23(10), 1500-1508. <https://doi.org/10.1039/D1EM00183C>
- Aubin, S., Wingert, L., Gagné, S., Breau, L. et Lesage, J. (2023). Comprehensive methylene diphenyl diisocyanate (MDI) evaluation method comparison using a laboratory generation system [Article]. *Environmental Science: Processes and Impacts*. <https://doi.org/10.1039/d2em00443g>
- Banks, D. E., Butcher, B. T. et Salvaggio, J. E. (1986). Isocyanate-induced respiratory disease. *Ann Allergy*, 57(6), 389-396.
- Baur, X. (1995). Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*, 95(5), 1004-1010. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70101-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70101-X)
- Bell, J. L. (1994). *Evaluation of the OSHA 42 and NIOSH 5521 methods in determining the free isocyanate concentration in aerosols and vapor phases during application of two component 1,6-hexamethylene diisocyanate paints*. Texas A&M University]. Texas.
- Bello, A., Xue, Y., Gore, R., Woskie, S. et Bello, D. (2019). Assessment and control of exposures to polymeric methylene diphenyl diisocyanate (pMDI) in spray polyurethane foam applicators. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(5), 804-815. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.04.014>
- Bello, A., Xue, Y., Gore, R., Woskie, S. et Bello, D. (2020). Exposures and urinary biomonitoring of aliphatic isocyanates in construction metal structure coating. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 226, Article 113495. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113495>
- Bello, D., Nourian, F., Ernst, M. K., Steinmetz, M. A. et Streicher, R. P. (2013, April 3-4). *Measuring Total Reactive Isocyanate Group Using 1,8-Diaminonaphthalene (DAN)*. Isocyanates and Health: Past, Present and Future., Bethesda, MD.
- Bello, D., Sparer, J., Redlich, C. A., Ibrahim, K., Stowe, M. H. et Liu, Y. (2007). Slow curing of aliphatic polyisocyanate paints in automotive refinishing: A potential source for skin exposure. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 4(6), 406-411. <https://doi.org/10.1080/15459620701341199>
- Bello, D. et Streicher, R. P. (2013). *Evaluation of the DAN method for the determination of total reactive isocyanate group: Phase III-LC-MS/MS analytical finish & field testing* (11653). I. I. I. Inc.
- Bello, D., Streicher, R. P., Liu, Y. C., Sparer, J., Youngs, F. et Woskie, S. R. (2002). Field comparison of impingers and treated filters for sampling of total aliphatic isocyanates with the map reagent. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 63(6), 790-796. <https://doi.org/10.1080/15428110208984769>
- Bello, D., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Liu, Y., Stowe, M. H., Eisen, E. A., Ellenbecker, M. J., Sparer, J., Youngs, F., Cullen, M. R. et Redlich, C. A. (2004). Polyisocyanates in occupational environments: A critical review of exposure limits and metrics [Review]. *American Journal of Industrial Medicine*, 46(5), 480-491. <https://doi.org/10.1002/ajim.20076>
- Bidleman, T. F. (1988). Atmospheric processes. *ENVIRONMENTAL SCIENCE AND TECHNOLOGY*, 22(4), 361-367. <https://doi.org/10.1021/es00169a002>
- Boutin, M., Dufresne, A., Ostiguy, C. et Lesage, J. (2006). Determination of airborne isocyanates generated during the thermal degradation of car paint in body repair shops. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(4), 385-393. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mei075>
- Brosseau, L. M., Fang, C. P., Snyder, C. et Cohen, B. S. (1992). Particle Size Distribution of Automobile Paint Sprays. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 7(9), 607-612. <https://doi.org/10.1080/1047322X.1992.10388052>
- CEN. (2014). *EN 13936 Workplace exposure — Procedures for measuring a chemical agent present as a mixture of airborne particles and vapour — Requirements and test methods*, European Committee for Standardization (CEN).

- Charvet, A., Bau, S., Bémer, D. et Thomas, D. (2015). On the importance of density in ELPI data post-treatment. *Aerosol Science and Technology*, 49(12), 1263-1270. <https://doi.org/10.1080/02786826.2015.1117568>
- Dahlin, J., Spanne, M., Dalene, M., Karlsson, D. et Skarping, G. (2008). Size-separated sampling and analysis of isocyanates in workplace aerosols - Part II: Aging of aerosols from thermal degradation of polyurethane. *Annals of Occupational Hygiene*, 52(5), 375-383. <https://doi.org/10.1093/annhyg/men018>
- Dahlin, J., Spanne, M., Karlsson, D., Dalene, M. et Skarping, G. (2008). Size-separated sampling and analysis of isocyanates in workplace aerosols. Part I. Denuder - Cascade impactor sampler. *Annals of Occupational Hygiene*, 52(5), 361-374. <https://doi.org/10.1093/annhyg/men017>
- Delebecq, E., Pascault, J. P., Boutevin, B. et Ganachaud, F. (2013). On the versatility of urethane/urea bonds: Reversibility, blocked isocyanate, and non-isocyanate polyurethane [Review]. *Chemical Reviews*, 113(1), 80-118. <https://doi.org/10.1021/cr300195n>
- DeNola, G., Kibby, J., Hanhela, P. J., Gan, T. H. et Mazurek, W. (2010). Occupational exposure to airborne isocyanates during brush/roller application of 2-pack polyurethane paints in a tropical climate [Article]. *Journal of Coatings Technology and Research*, 7(2), 201-208. <https://doi.org/10.1007/s11998-009-9179-z>
- Engels, H. W., Pirkl, H. G., Albers, R., Albach, R. W., Krause, J., Hoffmann, A., Casselmann, H. et Dormish, J. (2013). Polyurethanes: Versatile materials and sustainable problem solvers for today's challenges [Review]. *Angewandte Chemie - International Edition*, 52(36), 9422-9441. <https://doi.org/10.1002/anie.201302766>
- Engfeldt, M. et Pontén, A. (2013). Contact allergy to isocyanates after accidental spillage. *Contact Dermatitis*, 69(2), 122-124. <https://doi.org/10.1111/cod.12071>
- England, E., Key-Schwartz, R., Lesage, J., Carlton, G., Streicher, R. et Song, R. (2000). Comparison of sampling methods for monomer and polyisocyanates of 1,6-hexamethylene diisocyanate during spray finishing operations. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 15(6), 472-478. <https://doi.org/10.1080/104732200301250>
- EPA. (2022). *Technical Overview of Volatile Organic Compounds*. Environmental Protection Agency (EPA). <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds>
- Forbes, P. B. C. et Rohwer, E. R. (2015). Chapter 5 - Denuders. Dans P. B. C. Forbes (dir.), *Comprehensive Analytical Chemistry* (vol. 70, p. 155-181). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.coac.2015.09.005>
- Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis [Article]. *Biochemia Medica*, 25(2), 141-151. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>
- Gorner, P., Fabries, J. F., Duquenne, P., Witschger, O. et Wrobel, R. (2006, Jan). Bioaerosol sampling by a personal rotating cup sampler CIP 10-M. *J Environ Monit*, 8(1), 43-48. <https://doi.org/10.1039/b508671j>
- Guglya, E. B. (2000). Determination of isocyanates in air [Review]. *Journal of Analytical Chemistry*, 55(6), 508-529. <https://doi.org/10.1007/BF02757805>
- Gui, W., Wisnewski, A. V., Neamtiu, I., Gurzau, E., Sparer, J. A., Stowe, M. H., Liu, J., Slade, M. D., Rusu, O. A. et Redlich, C. A. (2014). Inception cohort study of workers exposed to toluene diisocyanate at a polyurethane foam factory: Initial one-year follow-up [Article]. *American Journal of Industrial Medicine*, 57(11), 1207-1215. <https://doi.org/10.1002/ajim.22385>
- Gylestam, D., Gustavsson, M., Karlsson, D., Dalene, M. et Skarping, G. (2014). Sampling of respirable isocyanate particles. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(3), 340-354. <https://doi.org/10.1093/annhyg/met067>

- Gylestam, D., Riddar, J. B., Karlsson, D., Dahlin, J., Dalene, M. et Skarping, G. (2014). Dry sampling of gas-phase isocyanates and isocyanate aerosols from thermal degradation of polyurethane. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(1), 28-49. <https://doi.org/10.1093/annhyg/met046>
- Halpenny, M. et Brown, J. (2013). *ASSET™ EZ4-NCO Dry Sampler Extraction Procedure*. Sigma-Aldrich. https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Supelco/Instructions/1/ASSET_EZ4-NCO_Extraction.pdf
- Harari, H., Bello, D., Woskie, S. et Redlich, C. A. (2022). Assessment of personal inhalation and skin exposures to polymeric methylene diphenyl diisocyanate during polyurethane fabric coating. *Toxicology and industrial health*, 38(9), 622-635. <https://doi.org/10.1177/07482337221107243>
- Harper, M. et Demange, M. (2007, 2007/07/23). Analytical Performance Criteria. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 4(9), D81-D86. <https://doi.org/10.1080/15459620701493149>
- Hawkins, D. M. et Weckwerth, C. (2016). Errors in variables regression with value-censored data [Article]. *Journal of Chemometrics*, 30(6), 332-335. <https://doi.org/10.1002/cem.2797>
- Hendricks, W., Stones, F. et Lillquist, D. (2009). On wiping the interior Walls of 37-mm closed-face cassettes: An OSHA perspective. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 6(12), 732-734. <https://doi.org/10.1080/15459620903012028>
- Henneken, H., Vogel, M. et Karst, U. (2007). Determination of airborne isocyanates [Article]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(1), 219-236. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0901-8>
- Hext, P. M., Booth, K., Dharmarajan, V., Karoly, W. J., Parekh, P. P. et Spence, M. (2003). A comparison of the sampling efficiencies of a range of atmosphere samplers when collecting polymeric diphenylmethane di-isocyanate (MDI) aerosols. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18(5), 346-357. <https://doi.org/10.1080/10473220301363>
- Hinds, W. C. (1999). *Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles* (2nd éd.). New York (N.Y.) : Wiley. <http://lib.ugent.be/catalog/rug01:000658373>
- Hoffmann, H. D. et Schupp, T. (2009). Evaluation of consumer risk resulting from exposure against diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI) from polyurethane foam. *EXCLI Journal*, 8, 58-65.
- Hornung, R. W. et Reed, L. D. (1990). Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 5(1), 46-51. <https://doi.org/10.1080/1047322X.1990.10389587>
- HSL. (2014). *MDHS 25/3 - Organic isocyanates in air, Methods for the Determination of Hazardous Substances* (p. 16). Sudbury, Suffolk : Health and Safety Laboratory (HSL).
- Hu, J., Cantrell, P. et Nand, A. (2017). Comprehensive biological monitoring to assess isocyanates and solvents exposure in the nsw Australia motor vehicle repair industry. *Annals of Work Exposures and Health*, 61(8), 1015-1023. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx064>
- Hugo, J. M., Spence, M. W. et Lickly, T. D. (2000). The determination of the ability of polyurethane foam to release toluene diisocyanate into air. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 15(6), 512-519. <https://doi.org/10.1080/104732200301304>
- IFA. (2020). *7670 - Isocyanate – Monomere Diisocyanate, Totalkonzentration reaktiver Isocyanatgruppen (TRIG) und Polyisocyanatgehalt*. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA). <https://www.ifa-arbeitsmappdigital.de/ce/isocyanate-monomere-diisocyanate-totalkonzentration-reaktiver-isocyanatgruppen-trig-und-polyisocyanatgehalt/detail.html>
- IFA. (2022). *GESTIS database: International limit values for chemical agents (Occupational exposure limits, OELs)*. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- INRS. (2018a). *HAP M-332*. INRS. https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_332

- INRS. (2018b). *MDI M-235*. INRS.
https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_235
- Ionescu, M. (2019). *Mihail Ionescu: Polyols for polyurethanes. Volume 1* [Book]. De Gruyter.
<https://doi.org/10.1515/9783110644104>
- IRSST. (2019). *Determination of isocyanates in workplace air*. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST). [https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/MA-376A .pdf](https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/MA-376A.pdf)
- ISO. (2007). *ISO 16702 - Workplace air quality — Determination of total organic isocyanate groups in air using the 1-(2-methoxyphenyl)piperazine and liquid chromatography*, International Organization for Standardization (ISO).
- ISO. (2008a). *ISO 17734-1 - Workplace atmospheres - Determination of organonitrogen compounds in air using liquid chromatography and mass spectrometry — Part 1: Isocyanates using dibutylamine derivatives*, International Organization for Standardization (ISO).
- ISO. (2008b). *ISO/TR 17737 - Workplace atmospheres — Guidelines for selecting analytical methods for sampling and analysing isocyanates in air*, International Organization for Standardization (ISO),.
- ISO. (2009). *ISO 17735 - Workplace atmospheres - Determination of total isocyanate groups in air using 1-(9-anthracenylmethyl)piperazine (MAP) reagent and liquid chromatography*, International Organization for Standardization (ISO).
- ISO. (2010). *ISO 17736 - Workplace air quality — Determination of isocyanate in air using a double-filter sampling device and analysis by high pressure liquid chromatography*, International Organization for Standardization (ISO),.
- ISO. (2012). *ISO 14382 - Workplace atmospheres - Determination of toluene diisocyanate vapours using 1-(2-pyridyl)piperazine-coated glass fibre filters and analysis by high performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detectors*, International Organization for Standardization (ISO).
- ISO. (2018). *ISO 23861 - Workplace Air - Procedures for measuring a semi-volatile chemical agent using pumped samplers - Requirements and test methods*, International Organization for Standardization (ISO).
- Jargot, D. et Sutter, B. (2017). Aérosols semi-volatils. De l'identification au prélèvement. *Hygiène et sécurité du travail*(247), 42-47. <http://www.hst.fr/dms/hst/data/articles/HST/TI-NT-49/nt49.pdf>
- Karol, M. H., Macina, O. T. et Albert, C. (2001). Cell and molecular biology of chemical allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 87(6), 28-32. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62337-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62337-X)
- Karoly, W. J. (1998). Stability studies of diphenylmethane diisocyanate (MDI) on glass fiber filters. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 59(9), 645-647. <https://doi.org/10.1080/15428119891010839>
- Kim, S. W. et Soderholm, S. C. (2013). Particle and Gas Phase Interactions in Air Sampling. Dans *Monograph of the ACGIH® Air Sampling Instruments Committee* (vol. Publication #ASI26). American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).
- Kreis, K., Aumann-Suslin, I., Ludeke, A., Wegewitz, U., Zeidler, J. et Graf von der Schulenburg, J. M. (2019, May 17). Costs of isocyanate-related occupational diseases: A systematic review. *J Occup Environ Hyg*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/15459624.2019.1609005>
- Krone, C. A. (2004). Diisocyanates and nonoccupational disease: A review [Review]. *Archives of Environmental Health*, 59(6), 306-316. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-27144449572&partnerID=40&md5=8564bbfa44bfcdbb8ff3818168a32b4>
- Kuck, M., Ballé, G. et Slawyk, W. (1999). Sampling of diisocyanates (HDI, TDI) in air by derivatisation with secondary amines as reagents [Article]. *Analyst*, 124(6), 933-939. <https://doi.org/10.1039/a808926d>

- Kwedom, A. Y. (2021). *Valeurs estimées par le Groupe connaissance et surveillance statistique (GCSS) de la Direction de la recherche de l'IRSST (CNESST; 2009-2018), Données non publiées.*
- Lee, C. T., Poovey, H. G., Friedman, M. et Rando, R. J. (2003). An HDI polyisocyanate aerosol exposure system for large-scale animal experiments. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 64(4), 439-444. <https://doi.org/10.1080/15428110308984837>
- Lesage, J., Goyer, N., Desjardins, F., Vincent, J.-Y. et Perrault, G. (1992). Workers' Exposure to Isocyanates. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 53(2), 146-153. <https://doi.org/10.1080/15298669291359410>
- Lesage, J., Paradis, J., Obarewicz, S., Ostiguy, C., Karoly, W. J. et Van Tra, H. (2002). Evaluation of the SureSpot direct-reading instrument for the determination of polymeric MDI aerosols. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 17(8), 543-550. <https://doi.org/10.1080/10473220290095817>
- Lesage, J. et Perrault, G. (1990). *Sampling device* (n° US 4,961,916). U.S. Patent and Trademark Office.
- Lesage, J., Stanley, J., Karoly, W. J. et Lichtenberg, F. W. (2007). Airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) concentrations associated with the application of polyurethane spray foam in residential construction. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 4(2), 145-155. <https://doi.org/10.1080/15459620601133779>
- Li, L., Zuo, Z., Japuntich, D. A. et Pui, D. Y. H. (2012). Evaluation of filter media for particle number, surface area and mass penetrations [Conference Paper]. *Annals of Occupational Hygiene*, 56(5), 581-594. <https://doi.org/10.1093/anhyg/mes034>
- Lockey, J. E., Redlich, C. A., Streicher, R., Pfahles-Hutchens, A., Hakkinen, P. J., Ellison, G. L., Harber, P., Utell, M., Holland, J., Comai, A. et White, M. (2015). Isocyanates and human health: Multistakeholder information needs and research priorities. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(1), 44-51. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000278>
- Maître, A., Leplay, A., Perdrix, A., Ohl, G., Boinay, P., Romazini, S. et Aubrun, J. C. (1996). Comparison between Solid Sampler and Impinger for Evaluation of Occupational Exposure to 1,6-Hexamethylene Diisocyanate Polyisocyanates during Spray Painting [Review]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57(3), 153-160. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0030050887&partnerID=40&md5=e14218d8ef620d38a3dde4911d2db7dc>
- Malo, J. L., Ouimet, G., Cartier, A., Levitz, D. et Zeiss, C. R. (1983). Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol*, 72(4), 413-419.
- Mao, I. F., Chen, M. L. et Lin, Y. C. (2000). Sampling efficiency of a modified closed-face cassette sampler for airborne toluene diisocyanate determination [Article]. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73(8), 570-574. <https://doi.org/10.1007/s004200000182>
- Mapp, C. E., Butcher, B. T. et Fabbri, L. M. (1999). Polyisocyanates and their prepolymers. Dans I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung et D. I. Bernstein (dir.), *Asthma in the Workplace* (p. 457-478). Marcel Dekker Inc.
- Mapp, C. E., Corona, P. C., De Marzo, N. et Fabbri, L. (1988, Jun). Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis*, 137(6), 1326-1329. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.6.1326>
- Marand, Å., Karlsson, D., Dalene, M. et Skarping, G. (2005). Solvent-free sampling with di-n-butylamine for monitoring of isocyanates in air [Article]. *Journal of Environmental Monitoring*, 7(4), 335-343. <https://doi.org/10.1039/b414761h>
- Musk, A. W., Peters, J. M. et Wegman, D. H. (1988). Isocyanates and respiratory disease: current status. *Am J Ind Med*, 13(3), 331-349.
- National Library of Medicine. (2022). *PubChem*. National Center for Biotechnology Information. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

- NIOSH. (1996). *Preventing asthma and death from diisocyanate exposure DHHS*, (vol. 1996-111). National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). <http://www.cdc.gov/niosh/docs/96-111/>
- NIOSH. (1998). *Polynuclear Aromatic Hydrocarbons by HPLC - 5506*. NIOSH-CDC. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/5506.pdf>
- NIOSH. (2016a). *Chapter AE: Factors affecting aerosol sampling NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM) 5e édition*. NIOSH-CDC. https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/NMAM_5thEd_EBook.pdf
- NIOSH. (2016b). *Chapter ME: Development and evaluation of methods - NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM) 5th edition*. NIOSH-CDC. https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/NMAM_5thEd_EBook.pdf
- NIOSH. (2016c). *Organophosphorus Pesticides - 5600*. NIOSH-CDC. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-151/pdfs/methods/5600.pdf>
- Nordqvist, Y., Melin, J., Nilsson, U., Johansson, R. et Colmsjo, A. (2001). Comparison of denuder and impinger sampling for determination of gaseous toluene diisocyanate (TDI). *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 371(1), 39-43. <https://doi.org/10.1007/s002160100924>
- Oenema, J., Liu, H., Coensel, N. D., Eschenbacher, A., Van de Vijver, R., Weng, J., Li, L., Wang, C. et Van Geem, K. M. (2022). Review on the pyrolysis products and thermal decomposition mechanisms of polyurethanes [Review]. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 168, Article 105723. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2022.105723>
- OSHA. (1989). *Diisocyanates method 42*, . Occupational Safety and Health Administration (OSHA). <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org042/org042.html>
- OSHA. (1992). *Code of federal regulations: air contaminants, [29 CFR 1910.1000]*, . Washington, DC : Occupational Safety & Health Administration (OSHA).
- OSHA. (2021). *Organic Vapor Sampling Group 3 (OVSG-3)- Diisocyanate Analytes Collected on Coated Glass Fiber Filters*. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). <https://www.osha.gov/sites/default/files/methods/5002.pdf>
- Perkins, J. L. et ACGIH. (2008). *Modern Industrial Hygiene: Recognition and evaluation of chemical agents*. ACGIH. <https://books.google.ca/books?id=onePwwECAAJ>
- Peters, T. M. et Leith, D. (2003). Concentration measurement and counting efficiency of the aerodynamic particle sizer 3321. *JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE*, 34(5), 627-634. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(03\)00030-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-8502(03)00030-2)
- Polymatrix Ltd. (2008). *Isocyanate Index*. Polymatrix. <http://www.polymatrix.co.uk/Assets/Cure%20Terms%20Glossary/Isocyanate%20Index.htm>
- Purnell, C. J. et Walker, R. F. (1985). Methods for the determination of atmospheric organic isocyanates a review. *Analyst*, 110, 893-905. <https://doi.org/10.1039/AN9851000893>
- Puscasu, S., Aubin, S., Cloutier, Y., Sarazin, P., Van Tra, H. et Gagné, S. (2015a). CIP10 optimization for 4,4-methylene diphenyl diisocyanate aerosol sampling and field comparison with impinger method. *Annals of Occupational Hygiene*, 59(3), 347-357. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu100>
- Puscasu, S., Aubin, S., Cloutier, Y., Sarazin, P., Van Tra, H. et Gagné, S. (2015b). Comparison between the ASSET EZ4 NCO and Impinger Sampling Devices for Aerosol Sampling of 4,4'-Methylene Diphenyl Diisocyanate in Spray Foam Application. *Annals of Occupational Hygiene*, 59(7), 872-881. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev025>
- Puscasu, S., Aubin, S., Sarazin, P., Richard, L., Spence, M. et Gagné, S. (2017). Use of the Novel Derivatizing Agent 1,8-Diaminonaphthalene With the CIP10 Sampler to Measure 4,4'-Methylene Diphenyl Diisocyanate Atmospheres. *Annals of Work Exposures and Health*, 61(5), 566-574. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx023>
- Puscasu, S., Aubin, S., Spence, M. et Gagné, S. (2016). Implementation and evaluation of an analytical method for a novel derivatizing agent to measure 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate

- atmospheres. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 13(8), 598-603. <https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1159691>
- Puscasu, S., Aubin, S., Van Tra, H. et Gagné, S. (2014). Adaptation of CIP10 for the sampling of 4,4' - methylene diphenyl diisocyanate aerosols. *Analytical Methods*, 6(4), 1101-1107. <https://doi.org/10.1039/c3ay41679h>
- Quebec. (2014). *Regulation respecting occupational health and safety, [S-2.1, r.19.01]*. Publications du Québec.
- Rando, R. J., Poovey, H. G. et Mokadam, D. R. (2002). Laboratory comparison of sampling methods for reactive isocyanate vapors and aerosols [Conference Paper]. 21-37. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-8844262583&partnerID=40&md5=15ef53ceb741f19f9990fc973d65a21f>
- Reeb-Whitaker, C. K. et Schoonover, T. M. (2016). Isocyanate Exposure Below Analytical Detection When a Paint Brush and Roller Are Used to Apply Moisture-Cure Polyurethane Paint [Article]. *Annals of Occupational Hygiene*, 60(4), 513-518. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mew003>
- Rother, D. et Schlüter, U. (2021). Occupational Exposure to Diisocyanates in the European Union [Review]. *Annals of Work Exposures and Health*, 65(8), 893-907. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxab021>
- Rudzinski, W. E., Dahlquist, B., Svejda, S. A., Richardson, A. et Thomas, T. (1995). Sampling and analysis of isocyanates in spray-painting operations. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 56(3), 284-289. <https://doi.org/10.1080/15428119591017132>
- Sangö, C. et Zimerson, E. (1980). a new reagent for determination of isocyanates in working atmospheres by hplc using uv or fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography*, 3(7), 971-990. <https://doi.org/10.1080/01483918008060208>
- Schaeffer, J. W., Sargent, L. M., Sandfort, D. R. et Brazile, W. J. (2013). A comparison of two sampling methods for the detection of airborne methylene bisphenyl diisocyanate. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 10(4), 213-221. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.766546>
- Sennbro, C. J., Ekman, J., Lindh, C. H., Welinder, H., Jönsson, B. A. G. et Tinnerberg, H. (2004). Determination of isocyanates in air using 1-(2-methoxyphenyl)piperazine- impregnated filters: Long-term sampling performance and field comparison with impingers with dibutylamine. *Annals of Occupational Hygiene*, 48(5), 415-424. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh035>
- Simon, X., Bau, S., Boivin, A., Duquenne, P., Witschger, O. et Görner, P. (2016). Physical performances and kinetics of evaporation of the CIP 10-M personal sampler's rotating cup containing aqueous or viscous collection fluid. *Aerosol Science and Technology*, 50(5), 507-520. <https://doi.org/10.1080/02786826.2016.1166173>
- Six, C. et Richter, F. Y. (2012). *Isocyanates, Organic Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (pp. 63-82) : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Skarping, G., Dalene, M., Svensson, B. G., Littorin, M., Åkesson, B., Welinder, H. et Skerfving, S. (1996). Biomarkers of exposure, antibodies, and respiratory symptoms in workers heating polyurethane glue. *Occupational and Environmental Medicine*, 53(3), 180-187. <https://doi.org/10.1136/oem.53.3.180>
- SNBOSH. (2000). *Occupational exposure limit values, (vol. AFS 2000:3)*. Swedish National Board of Occupational Safety and Health (SNBOSH).
- Spanne, M., Grzybowski, P. et Bohgard, M. (1999). Collection efficiency for submicron particles of a commonly used impinger [Article]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 60(4), 540-544. <https://doi.org/10.1080/00028899908984476>
- Streicher, R. P., Arnold, J. E., Ernst, M. K. et Cooper, C. V. (1996). Development of a novel derivatization reagent for the sampling and analysis of total isocyanate group in air and comparison of its performance with that of several established reagents [Article]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57(10), 905-913. <https://doi.org/10.1080/15428119691014413>

- Streicher, R. P., Bello, D., Woskie, S. R. et Grote, A. A. (2006). *Measurement of total reactive isocyanate groups in samples using bifunctional nucleophiles such as 1,8-diaminonaphthalene (DAN)* (n° US 2006/0130565 A1). U.S. Patent and Trademark Office.
- Streicher, R. P., Kennedy, E. R. et Lorberau, C. D. (1994). Strategies for the simultaneous collection of vapours and aerosols with emphasis on isocyanate sampling. *The Analyst*, 119(1), 89-97. <https://doi.org/10.1039/AN9941900089>
- Streicher, R. P., Reh, C. M., Key-Schwartz, R., Schlecht, P. C. et Cassinelli, M. E. (1998). *Chapter K - Determination of Airborne Isocyanate Exposure*. NIOSH-CDC. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-k.pdf>
- Streicher, R. P., Reh, C. M., Key-Schwartz, R., Schlecht, P. C., Ellen, M., Paula, C. et O'Connor, F. (2000). Determination of airborne isocyanate exposure: Considerations in method selection. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 61(4), 544-556. <https://doi.org/10.1080/15298660008984567>
- Tinnerberg, H., Dalene, M. et Skarping, G. (1997). Air and biological monitoring of toluene diisocyanate in a flexible foam plant [Article]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 58(3), 229-235. <https://doi.org/10.1080/15428119791012883>
- Tremblay, P., Lesage, J., Ostiguy, C. et Van Tra, H. (2003). Investigation of the competitive rate of derivatization of several secondary amines with phenylisocyanate (PHI), hexamethylene-1,6-diisocyanate (HDI), 4,4' -methylenebis(phenyl isocyanate) (MDI) and toluene diisocyanate (TDI) in liquid medium [Article]. *Analyst*, 128(2), 142-149. <https://doi.org/10.1039/b209779f>
- Tucker, S. P. (2007). Investigation of reagent distributions on glass fiber membrane filters used in air sampling [Article]. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(10), 1122-1130. <https://doi.org/10.1039/b709712n>
- Tucker, S. P. et Arnold, J. E. (1982). Sampling and Determination of 2,4-Bis(carbonylamino)toluene and 4,4'-Bis(carbonylamino)diphenylmethane in Air [Article]. *Analytical Chemistry*, 54(7), 1137-1141. <https://doi.org/10.1021/ac00244a029>
- Vandenplas, O., Cartier, A., Lesage, J., Perrault, G., Grammer, L. C. et Malo, J. L. (1992). Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). *J Allergy Clin Immunol*, 89(6), 1183-1188.
- Vandenplas, O., Malo, J. L., Saetta, M., Mapp, C. E. et Fabbri, L. M. (1993). Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: Current status and perspectives [Review]. *British Journal of Industrial Medicine*, 50(3), 213-228. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0027399754&partnerID=40&md5=2d68f3d41a1ed3fb87e5646196a57a90>
- Vangronsveld, E. et Ahriks, K. (2015). *Evaluation of MDI particle size distribution in work environments* (11661).
- Vangronsveld, E., Berckmans, S. et Spence, M. (2013). Toluene diisocyanate emission to air and migration to a surface from a flexible polyurethane foam. *Annals of Occupational Hygiene*, 57(5), 650-661. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes105>
- Vangronsveld, E., Berckmans, S., Verbinnen, K., Van Leeuw, C. et Bormans, C. (2010). Isocyanate and total inhalable particulate air measurements in the European wood panel industry. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(6), 475-488. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.08.011>
- Volckens, J. et Peters, T. M. (2005). Counting and particle transmission efficiency of the aerodynamic particle sizer. *JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE*, 36(12), 1400-1408. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2005.03.009>
- White, J. (2006). MDHS 25 revisited; development of MDHS 25/3, the determination of organic isocyanates in air. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(1), 15-27. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mei036>

- White, J., Johnson, P., Pengelly, I., Keen, C. et Coldwell, M. (2012). MDHS 25 revisited: Part 2, modified sampling and analytical procedures applied to HDI-based isocyanates [Article]. *Annals of Occupational Hygiene*, 56(4), 466-480. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mer114>
- Wierczyńska-Machura, D., Brzeźnicki, S., Nowakowska-wirta, E., Walusiak-Skorupa, J., Wittczak, T., Dudek, W., Bonczarowska, M., Wesołowski, W., Czerczak, S. et Pałczyński, C. (2015). Occupational exposure to diisocyanates in polyurethane foam factory workers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(6), Article 00284. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00284>
- Woolfenden, E. (2010). Sorbent-based sampling methods for volatile and semi-volatile organic compounds in air. Part 2. Sorbent selection and other aspects of optimizing air monitoring methods. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2685-2694. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.015>
- Woskie, S. R., Sparer, J., Gore, R. J., Stowe, M., Bello, D., Liu, Y., Youngs, F., Redlich, C., Eisen, E. et Cullen, M. (2004). Determinants of isocyanate exposures in auto body repair and refinishing shops [Article]. *Annals of Occupational Hygiene*, 48(5), 393-403. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh021>
- Wu, W. S., Stoyanoff, R. E. et Gaid, V. S. (1991). Application of tryptamine as a derivatizing agent for airborne isocyanate determination. Part 4. Evaluation of major high-performance liquid chromatographic methods regarding airborne isocyanate determination with specific investigation of the competitive rate of derivatization [Article]. *The Analyst*, 116(1), 21-25. <https://doi.org/10.1039/AN9911600021>